Journal für
Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Aurikuläre Vagusnerv-Stimulation (AuriStim) gegen Alkohol-Craving gemessen mit der Pupillometrie – Eine Pilotstudie // Auricular Vagus nerve stimulation (Auristim) and alcohol craving, measured by pupillometry – a pilot study

Grünberger J, Vyssoki B, König D
Szeles JC, Kampusch S, Kaniusas E
Stöhr H, Lesch OM, Walter H
Treiber MC

Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie
2019; 20 (3), 106-110

Homepage:
www.kup.at/ JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031117M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

e-Abo kostenlos

Das e-Journal **Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie**

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/JNeurolNeurochirPsychiatr

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Aurikuläre Vagusnerv-Stimulation (AuriStim) gegen Alkohol-Craving, gemessen mit der Pupillometrie – Eine Pilotstudie

J. Grünberger, B. Vyssoki, D. König, J.C. Szeles, S. Kampusch, E. Kaniusas, H. Stöhr, O. M. Lesch, H. Walter, M. C. Treiber

Kurzfassung: *Ziel:* Untersucht wurde die Reaktion der Pupille auf Tropicamid im Alkoholentzug, vor und nach perkutaner aurikulärer Vagusnervstimulation mit AuriStim.

Methode: In einer prospektiven Studie wurden 30 Patienten im Alkoholentzug untersucht. Alle Patienten waren in stationärer Betreuung. Mit der TEMPS-M-Kurzfassung wurde die emotionale Einstellung der Patienten erfasst. Mit der OCD-Skala und einer visuellen 10 cm-Skala wurde das Alkoholverlangen der Patienten erhoben. Die Patienten wurden mit der standardisierten Medikation bei Alkoholentzug behandelt und erhielten zusätzlich eine drei Tage andauernde perkutane aurikuläre Stimulation des Vagusnervs. Am ersten und letzten Tag wurden die Patienten mit einem Rezeptortest pupillometrisch gemessen. Die erhobenen Mittelwerte wurden mit dem t-Test für gepaarte Stichproben verglichen.

Ergebnisse: Der Unterschied der Mittelwertdifferenzen an beiden Messtagen erweist sich als stark signifikant. Die mittels TEMPS-M erhobene Ausprägung der Temperamente zeigt keine Auswirkungen auf die gemessenen Werte der Pupillometrie. Zwischen angegebenem Alkoholverlangen in den Skalen und Pupillendurchmesser konnte kein Zusammenhang gefunden werden.

Limitationen: Die Patienten wurden in Form wiederholter Messungen mit sich selbst verglichen, es gibt keine Kontrollgruppe von Patienten ohne Stimulation.

Schlussfolgerung: Die parasympathische Aktivierung durch AuriStim im Alkoholentzug könnte nützlich sein, um den Ausgleich des vegetativen Nervensystems zu beschleunigen.

Schlüsselwörter: Pupillometrie, Alkohol-Craving, perkutane Vagusnervstimulation (pVNS), AuriStim

Abstract: Auricular Vagus nerve stimulation (Auristim) and alcohol craving, measured by pupillometry – a pilot study. *Aims:* Aim was to investigate the reaction of the pupil to tropicamide in alcohol withdrawal, before and after percutaneous auricular vagus nerve stimulation with AuriStim.

Method: In a prospective study, 30 patients were investigated for alcohol withdrawal. All patients were in inpatient care. The TEMPS-M short version captured the emotional attitude of the patients. With the OCD-scale and a visual 10cm scale, the alcohol demand of the patients was raised. The patients were treated with the standardized medication for alcohol withdrawal and additionally received a three-day percutaneous auricular stimulation of the vagus nerve. On the first and last day, the patients were measured pupilometrically with a receptor test. The averages were compared with the t-test for paired samples.

Results: The difference between the mean differences on both days of the test is high significant. The Temps-M expression of the temperaments shows no effects on the measured values of pupillometry. No correlation could be found between indicated alcohol cravings in the scales and pupil diameter.

Limitations: The patients were compared with themselves in the form of repeated measurements, there is no control group of patients without stimulation.

Conclusion: The parasympathetic activation by AuriStim in alcohol withdrawal may be useful to accelerate the balance of the autonomic nervous system. **J Neurol Neurochir 2019; 20 (3): 106–10.**

Keywords: pupillometry, alcohol craving, percutaneous Vagus nerve stimulation, Auristim

Einleitung

Die ersten Tage im Alkoholentzug sind besonders wichtig, um einen vorzeitigen Abbruch wegen Symptomen wie Unruhe, Angst und Alkoholverlangen zu verhindern [1]. Die Anticraving-Therapie orientiert sich an verschiedenen medikamentösen Schemata [2, 3]. Die Studie folgte den Standards des Addiction-Treatments [1]. Alkoholcraving steht mit einer Dysbalance des vegetativen Nervensystems in Verbindung. Dabei überwiegt der Sympathikotonus [4, 5]. Neuromodulierende Methoden wurden als neue Ansätze der Craving-Behandlung beschrieben [6].

Die perkutane aurikuläre Vagusnervstimulation (pVNS) führt zu einer gesteigerten Aktivität bestimmter Hirnstammkerne, darunter der Nucleus tractus solitarii, sowie der Nucleus spinalis Nervi trigeminii [7]. Auch im Locus coeruleus der Formatio reticularis und im Nucleus accumbens, welche das Belohnungszentrum des Gehirns darstellen, zeigte sich gesteigerte Aktivität [8]. Alkoholkonsum reduziert die Aktivität im Locus coeruleus [9]. Müller et al. zeigten, dass das Alkoholverlangen durch Stimulation am Nucleus accumbens reduziert werden konnte [10]. Diese Studie verwendete das Gerät AuriStim der Multisana GmbH zur pVNS.

Das okulomotorische System wird reguliert über Acetylcholin, der Botenstoff bewirkt über den Musculus sphincter Pupillae eine Verengung der Pupille. Gesteuert wird das System über die Endiger-Westphal-Kerne im Hirnstamm [11]. Die Ursprungskerne des Nervus Vagus liegen ebenfalls im Hirnstamm [7]. Sensorische, mentale und emotionale Variablen beeinflussen die Reaktionsfähigkeit der Pupille. Mit der Pupillometrie wird das Biofeedback auf äußere Stimuli gemessen [12]. Schon länger wird die Methode in der psychophysiologischen Objektivierung von Alkoholcraving angewendet [13].

Untersucht wurde, ob mittels pVNS die Reaktionsfähigkeit der Pupille beeinflusst werden kann.

Material und Methoden

Stichprobe

Im Zeitraum von Oktober 2018 bis Januar 2019 wurden 30 Patienten im Alter zwischen 20 und 65 mit der Diagno-

Eingelangt am 14.02.2019, angenommen nach Review am 04.06.2019, Pre-Publishing Online am 16.07.2019

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Josef Grünberger, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: sci-genpsy@meduniwien.ac.at

se Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 und DSM-V, freiwillig und nach Aufklärung über Studiendesign und Verlauf sowie mögliche Risiken, in die Studie aufgenommen. Die Patienten wurden rekrutiert und untersucht an der Abteilung 04A der Abteilung für Sozialpsychiatrie der Wiener Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie.

Für die Beschreibung der Patienten wurden, nach dem Verfahren der ‚Lesch-Alkohol-Typologie', Daten wie ‚early-onset vs. late-onset', ‚family-positive vs. family-negative' und Typologie erhoben. Diese Daten wurden in dem Wissen erhoben, dass Alkoholcraving und die Entzugssymptomatik sich in den Gruppen der Typologie nach Lesch unterscheiden [2]. Die Patienten wurden konsekutiv in die Studie aufgenommen. Alle in die Untersuchung aufgenommenen Patienten haben diese auch beendet.

Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden stationäre, im Alkoholentzug befindliche Patienten der Abteilung 04A der Psychiatrischen Abteilung der Medizinischen Universität Wien. Die Diagnose Alkoholabhängigkeit erfolgte durch die Ärzte der Station 04A, mittels strukturierter Interviews angelehnt an die Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-V. Es wurden nur Patienten im Alter zwischen 20 und 65 Jahre in die Studie aufgenommen. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine typenorientierte medikamentöse Behandlung.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden all jene Patienten, die unter 20 oder über 65 Jahre alt waren, ausserdem Patienten mit einer Medikation, welche die Messung der Pupille beeinflusst, wie Opiate, Acetylcholinesterase-Hemmer oder Sympathomimetika. Weiter wurden Patienten mit einem positiven Schwangerschaftstest, sowie Patienten mit einer diagnostizierten affektiven Störung oder mit diagnostizierter Angsterkrankung (Phobien) oder mit aktuell bestehender oder in der Anamnese beschriebener Polytoxikomanie ausgeschlossen. Delirante Patienten wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

Kontraindikationen für die Anwendung von AuriStim waren biochemische Implantate, Hämophilie und Psoriasis vulgaris.

Entzugsmedikation nach den Typen von Lesch

Patienten vom Typ 1 erhielten Benzodiazepine als anxiolytische und antikonvulsive Therapie. Als Rückfallprophylaxe wurde Acamprosat gegeben. Bei Typ-2-Patienten wurden anxiolytisch Antidepressiva wie Trazodon und Doxepin oder das Neuroleptikum Tiaprid verordnet. Wegen potenzieller Suchtverschiebung sind Benzodiazepine in dieser Gruppe nicht indiziert. Patienten vom Typ 3 wurden zum Entzug mit GHB behandelt. Typ-4-Patienten erhielten zur Anfallsprophylaxe Carbamazepin. Zur Verbesserung der kognitiven Leistung wurden in dieser Gruppe Memantin oder Piracetam gegeben.

Aurikuläre Vagusnerv-Stimulation [AuriStim (nach Szeles) der Multisana GmbH]

Mittels AuriStim der Multisana GmbH wurden elektronische Impulse mit minimal invasiven Nadeln mit einer Eindringtiefe von 1–2 mm an die vom Nervus Vagus innervierten Bereiche des Ohres abgegeben. Der eingebaute Mikrochip bewirkt eine dauerhafte Stimulation, die von etwa dreistündigen Ruhephasen unterbrochen wird. Gekennzeichnet ist diese Stimulation durch monophasische Volt-Impulse von 1 ms, mit wechselnder Polarität, einer Frequenz von 1 Hz und einer Amplitude von 4 V [14, 15].

Die Methode ist für die Patienten nicht beeinträchtigend. Unerwünschte Wirkungen treten sehr selten auf, wenn etwa die elektrischen Impulse im Ohr als schmerzhaft empfunden werden. Mit der Zeit können Patienten die Intensität der Stimulation schwächer empfinden. Ein solches Nachlassen der wahrgenommenen Intensität ist subjektiv und hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie. Das Gerät ist spritzgeschützt, aber nicht wasserdicht [16]. Angelegt wurde das Gerät am Tag der bzw. einen Tag nach stationärer Aufnahme. Die Patienten haben das Gerät zur pVNS für 72 Stunden getragen. Danach wurde das Gerät wieder abgenommen und die medikamentöse Therapie, wie während der Nervenstimulation, standardisiert fortgesetzt.

Methode der TV-gestützten Pupillometrie [nach Grünberger]

Zur Untersuchung wurde das „computer-assisted TV pupillometer 1050 of the Whittaker corporation" verwendet [17].

Drei Minuten vor der Aufnahme gewöhnten sich die Patienten an die Umgebung (160 Lux), in einem lärmgeschützten Raum (3 × 4 Meter). Mit einer Stütze für Kinn und Stirn positionierten die Patienten das linke Auge vor der Kamera und fixierten einen in 1,6 Metern Entfernung an der Wand angebrachten schwarzen Punkt, um Akkomodationen zu verhindern und eine präzise Messung der Pupille zu ermöglichen. Die Aufnahme der Pupille lief 30 Sekunden, nach 25,6 Sekunden kam es zu einem Lichtstimulus, es wurden die vertikalen Pupillen-Durchmesser aufgezeichnet. Blinzeln der Augenlieder wurde mit der sogenannten ‚Grünberger'schen Glättung' aus der Messung extrahiert [11].

Erhoben wurden der Mittelwert des Pupillendurchmessers, der Ausgangswert (letzter gemessener Pupillendurchmesser vor dem Stimulus), die Latenzzeit (Zeit vom Einsetzen des Stimulus bis zum Einsetzen der Reaktion), die Erholungszeit (Zeit vom Einsetzen der Pupillenreaktion bis zum Erreichen des Minimums), die Halbwertszeit (halbe Erholungszeit), der Extremwert (kleinster Pupillendurchmesser nach erfolgter Reaktion), die relative Änderung (prozentuelle Veränderung bezogen auf den Ausgangswert) und die absolute Änderung (Differenz zwischen Ausgangswert und Minimum in Millimeter) [17].

Nach der Baseline-Aufnahme wurde den Patienten ein Tropfen 0,01 %iger Tropicamid-Lösung in das linke Auge verabreicht. In je zwanzigminütigen Abständen vom gegebenen Tropfen wurden drei weitere Aufnahmen der Pupille durchgeführt. Diese Methode diente als Rezeptortest, wobei durch den cholinergen Antagonisten Tropicamid eine Dilatation der Pupille erreicht wurde. Die Dilatation ist bedingt durch die Blockade cholinerger Rezeptoren am Musculus sphincter pupillae [11].

Die leichte Zugänglichkeit der Pupille und die Genauigkeit der Messung von Veränderungen, ohne dabei die Patienten zu be-

einträchtigen, macht die Pupillometrie zu einem geeigneten diagnostischen und objektiven Maß der vegetativen Regulation [18]. Die Pupillometrie wurde am ersten Tag vor pVNS, sowie 3 Tage nach der Anwendung von AuriStim durchgeführt.

Statistische Analyse

Die Patienten wurden anhand des ‚Lesch-Alcoholism-Typology-online programs' einem der vier Typen zugeordnet. Wichtige Kriterien der Typologie und der darauf basierenden Therapie sind etwa eine positive/negative Familiengeschichte bezogen auf Alkoholabhängigkeit oder das Alter der Patienten bei Beginn von Alkoholmissbrauch bzw. -abhängigkeit.

Alkoholverlangen wurde am ersten und letzten Untersuchungstag mit einer vertikalen 10 cm-Skala von den Patienten selbst eingeschätzt und mit der OCD-Skala das Alkoholverlangen und resultierende Auswirkungen auf das psychische und physische Leben erhoben [19].

Die emotionale Verfassung der Patienten wurde bezogen auf die folgenden fünf affektiven Einstellungen ‚zyklothymisch', ‚depressiv', ‚hyperthymisch', ‚reizbar' und ‚ängstlich' erfasst [20].

Die Annahme einer abgeschwächten Wirkung von Tropicamid auf die Pupille am vierten Untersuchungstag wurde bezogen auf den mittleren Pupillendurchmesser mit dem t-Test für gepaarte Stichproben geprüft.

Tabelle 1: Allgemeine Beschreibung der Patienten

Mittleres Alter	50 Jahre (31–63)
Verhältnis männlich/ weiblich	N = 18/12 (60 %/40 %)
Mittleres Alter Alkohol-Missbrauch	21 Jahre (14–57)
Mittleres Alter Alkohol-Abhängigkeit	33 Jahre (17–58)
Craving (Gedanken/Handlung)	22 (8/14)
Craving Skala visuell vor/nach	3,6/1,1
Häufigkeiten der Typen nach Lesch	N = 3/2/13/12
(Typ 1/2/3/4)	(10/7/43/40 %)

Tabelle 2: Median-TEMPS-M für alle Patienten

Temperament	Median
Zyklothymisch	17,5 (Quartile 14,0–22,3)
Depressiv	19,0 (Quartile 13,3–23,0)
Hyperthymisch	23,5 (Quartile 18,8–29,5)
Reizbar	16,0 (Quartile 12,8–21,0)
Ängstlich	18,0 (Quartile 11,5–21,0)

Tabelle 3: Änderung im Mittelwert des Pupillendurchmessers

	Vor Stimulation	Nach Stimulation
Mittelwert Differenz	1,4 (0,52)	0,76 (0,35)
Dilatation in Prozent nach 20 min	28 (17)	10 (8)
Dilatation in Prozent nach 40 min	41 (19)	20 (11)

Ethik

Die Durchführung dieser Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Wien und dem Bundesamt für Sicherheit und Gesundheit (BASG) genehmigt.

Ergebnisse

Allgemeine Beschreibung

30 Patienten, davon 12 weiblich und 18 männlich. Bei allen Patienten wurde eine Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 diagnostiziert. Nach der Typologie von Lesch wurden die Patienten wie folgt zugeordnet: drei Patienten vom Typ I, zwei Patienten vom Typ II, 13 Patienten vom Typ III und 12 Patienten vom Typ IV. Das durchschnittliche Alter betrug 49,8 (Minimum = 31; Maximum = 63). Die allgemeine Beschreibung der Patienten ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

Craving

Craving wurde durch eine subjektive visuelle Skala untersucht. 11 der 30 Patienten haben ein Alkoholverlangen am ersten Untersuchungstag von mehr als Null angegeben, 10 Patienten am letzten Untersuchungstag. Bei allen Patienten, die ein Verlangen angegeben haben, hat dieses vom ersten zum letzten Tag abgenommen. Mittleres Craving am ersten Tag betrug 3,6, am letzten Tag 1,1, bei einem Maximum von 10. Alkoholverlangen und dessen Auswirkungen auf Gedanken und Handlungen, wurde mit der Obstructive-Compulsive-Drinking-Scale von den Patienten eingeschätzt, zusammengefasst in Tabelle 1. Es konnte kein Zusammenhang zwischen Craving und den pupillometrischen Variablen gefunden werden.

TEMPS-M-Kurzform

Mittels Fragebogen wurde die emotionale Verfassung der Patienten erfasst (Tabelle 2). Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Temperament und Pupillendurchmesser, bzw. Pupillenerweiterung zu prüfen, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Es konnte kein Zusammenhang gefunden werden.

Änderung im Mittelwert

Tabelle 3 zeigt die Mittelwerte des Pupillendurchmessers vor und nach perkutaner aurikulärer Stimulation.

Differenz des Pupillendurchmessers

Als primärer Endpunkt wurde der Mittelwert des Pupillendurchmessers verwendet. Es wurde die Differenz zwischen der maximalen Pupillenerweiterung nach Gabe von Tropicamid mit dem Mittelwert des Pupillendurchmessers vor Tropicamidgabe berechnet. Die Differenz der Mittelwerte vom ersten Untersuchungstag wurde mit der Differenz am vierten Untersuchungstag verglichen. Tropicamid führte zu einer Erweiterung von 1,44 mm vor und 0,76 mm nach perkutaner aurikulärer Vagusnervstimulation. Die Analyse der gepaarten Stichprobe ergibt eine Korrelation von 0,53. Der Unterschied ist mit einem t-Wert von 8,29 und einem Signifikanzniveau von $p < 0{,}001$ hoch signifikant.

Prozentuelle Erweiterung

Es wurde die Pupillendilatation nach 20 Minuten, sowie nach 40 Minuten prozentuell zum Ausgangsdurchmesser berechnet.

- Erweiterung nach 20 Minuten: Vor der Stimulation erweiterte sich die Pupille im Schnitt um 28 %, danach um 10 %. Der t-Test ist mit einem $p < 0{,}001$ signifikant.
- Erweiterung nach 40 Minuten: Um 41 % öffnete sich die Pupille bei der ersten Aufnahme. Nach der Stimulation durch AuriStim wurde eine prozentuelle Änderung von 20 % gemessen. Alle Patienten zeigten eine geringere Dilatation bei der zweiten Messung. Mit einem t-Wert von 7,53 und einem $p < 0{,}001$ ist der Test signifikant.

Die Ergebnisse zur Änderung im Mittelwert sind in Tabelle 4 zusammengefasst. In den Abbildungen 1 bis 3 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt.

Messwerte Pupillometrie

Die Nebenzielkriterien der Pupillometrie waren: Mittelwert, Ausgangswert, Latenzzeit, Gipfelzeit, Extremzeit, Extremwert, Extremwertquotient, relative & absolute Änderung, Halbwertszeit und Erholungsgeschwindigkeit. Die statistische Analyse ergibt nur für die Variablen Mittelwert und Ausgangswert signifikante Ergebnisse.

Mittelwert

Die Basismessung zeigt bei 22 Patienten einen größeren Pupillendurchmesser nach pVNS. Bei einer Patientin war der Durchmesser an beiden Tagen gleich. 19 Patienten zeigten einen geringeren Durchmesser nach 20 Minuten bei der zweiten Messung. Bei zwei Patienten waren die Werte an beiden Tagen gleich. Bei 20 Patienten war der Pupillenmittelwert am zweiten Untersuchungstag geringer als am ersten. Bei einem Patienten waren die Werte gleich. Der Mittelwertvergleich ist zu allen drei Zeitpunkten mit einem Niveau von mindestens $p < 0{,}05$ signifikant.

Ausgangswert

21 Patienten hatten einen größeren Ausgangswert am zweiten Messtag. Eine Patientin hatte an beiden Messungen den gleichen Wert. Bei 16 Patienten war der Ausgangswert nach 20 Minuten am zweiten Tag geringer. Bei einem Patienten war der Wert an beiden Tagen gleich. Bei 20 Patienten zeigte sich nach 40 Minuten ein geringer Ausgangswert am zweiten Messtag. Ein Patient hatte an beiden Tagen gleiche Werte. Der t-Test für gepaarte Stichproben ist zur Basismessung und zur 40-Minuten-Messung mindestens mit einem $p < 0{,}05$ signifikant.

Tabelle 4: Ergebnisse t-Test für gepaarte Stichproben

	MW	Std-Ab	Unteres KI	Oberes KI	t	p
MW-Differenz	0,68	0,45	0,51	0,84	8,29	0,000
Differenz 20 min	17,96	15,69	12,11	23,82	6,27	0,000
Differenz 40 min	21,07	15,33	15,34	26,79	7,53	0,000

MW – Mittelwert, Std-Ab – Standardabweichung, KI – Konfidenzintervall

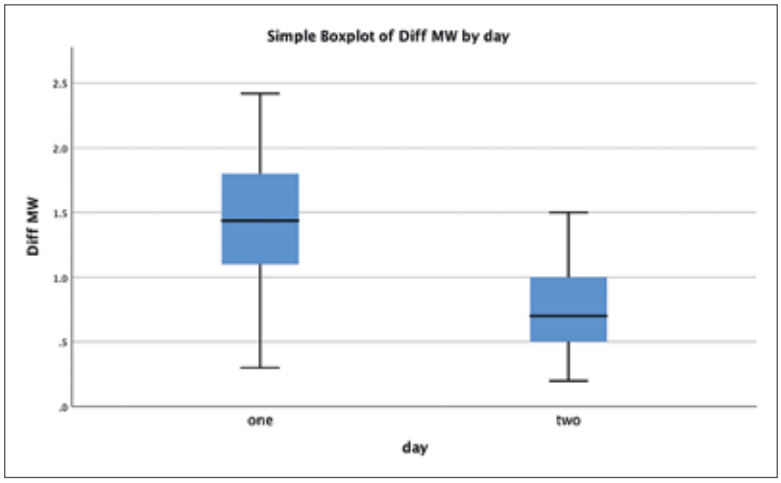

Abbildung 1: Differenz der Mittelwerte 40 Minuten und Basisaufnahme an beiden Tagen

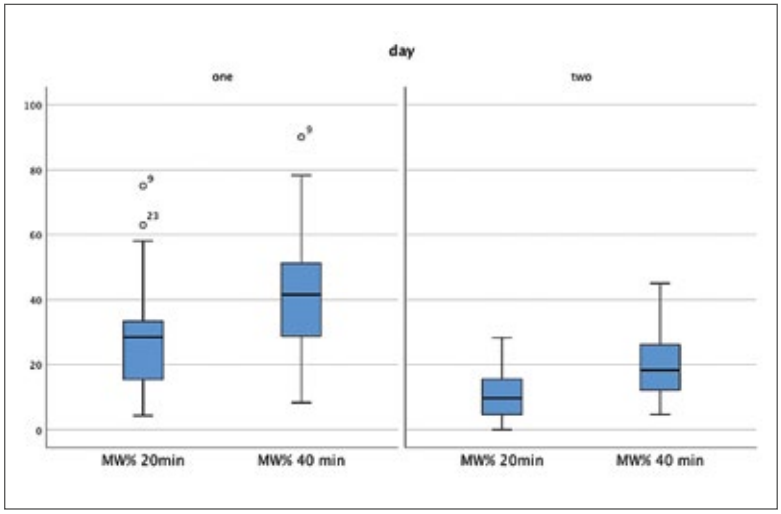

Abbildung 2: Prozentuelle Pupillenerweiterung nach 20 und 40 Minuten an beiden Tagen

Diskussion

Diese Studie untersucht als Pilotprojekt die Wirkung der pVNS, bezogen auf die Reaktion der Pupille bei Gabe eines Mydriatikums. Nach dem derzeitigen Wissensstand ist dies die erste Studie, bei der die Pupille als physiologisches Feedback alkoholabhängiger Patienten auf eine Stimulation des Vagusnervs am Ohr gemessen wurde. Das Gerät AuriStim wurde von allen Patienten gut toleriert und als nicht störend empfunden.

Ein Zusammenhang von Symptomen des Alkoholentzugs und einer Dysbalance des vegetativen Nervensystems im Entzug wurde in der Literatur bereits öfter beschreiben [4, 5], dabei ist die Aktivität des sympathischen Systems stärker ausgeprägt [5]. Neuromodulierende Methoden zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit wurden bereits angewendet, dabei wurde erwähnt, dass für die Methode der Vagusnervstimulation noch keine Untersuchungen vorliegen und Investigationen in diesem Bereich noch notwendig sind [6]. Die neuropharmakologische Therapie im Alkoholentzug wirkt auf verschiedene Neurotransmitter wie GABA, Glutamat, Dopamin und Serotonin. Die Erweiterung der Pupille beruht auf der anticholinergen Wirkung von Tropicamid. Da von der Entzugsmedikation

Tabelle 5: Messwerte Pupillometrie

	Vor Stimulation			Nach Stimulation		
Messung	Basis	20 Min.	40 Min.	Basis	20 Min.	40 Min.
Mittelwert	3,73 (0,8)	4,72 (0,86)	5,16 (0,79)	4,03 (0,91)	4,42 (0,99)	4,79 (0,92)
Ausgangswert	3,55 (0,88)	4,62 (0,81)	5,03 (0,79)	3,96 (0,95)	4,41 (0,98)	4,70 (0,91)

kein cholinerger Effekt zu erwarten war, wurden die verschiedenen Therapieschemata der Typen nach Lesch nicht bei der Analyse der pupillometrischen Messungen berücksichtigt. Mit der Pupillometrie konnte ein Unterschied der Reaktion der Pupille auf Tropicamid vor und nach Stimulation aufgezeigt werden. Die Methode der pVNS könnte daher eine Möglichkeit sein, den Ausgleich des vegetativen Nervensystems durch parasympathische Aktivierung zu beschleunigen. Die einfache Anwendung beider Methoden – AuriStim und Pupillometrie – bietet sich an, weitere Untersuchungen bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit durchzuführen.

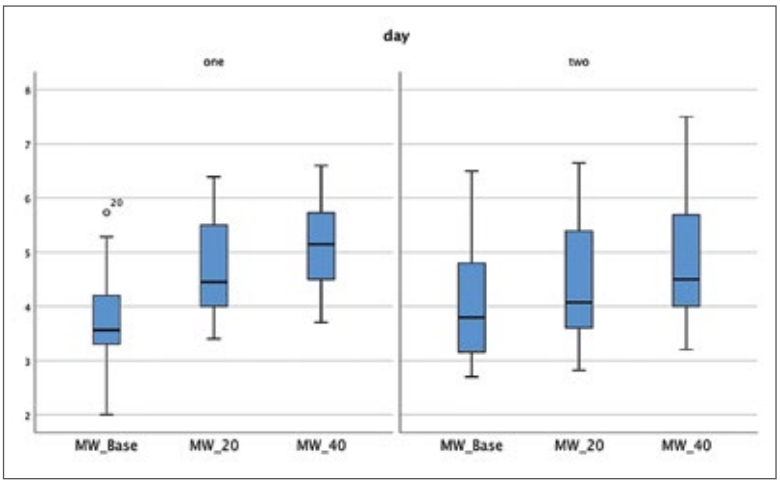

Abbildung 3: Verlauf der Mittelwerte an beiden Tagen – Basisaufnahme, 20 Minuten und 40 Minuten Aufnahme

Beim Großteil der Patienten zeigte sich ein größerer Pupillendurchmesser zur Basis-Messung nach pVNS. Grünberger et al. konnten zeigen, dass die mittleren Pupillendurchmesser bei den verschiedenen Typen nach Lesch signifikante Unterschiede aufweisen. Vom Typ I zum Typ IV ist der Durchmesser der Pupille kontinuierlich abnehmend [21]. Der Typ IV ist jener mit den schwersten organischen Störungen, einer schlechten Prognose und dem stärksten Verlangen nach Alkohol [22]. Alkohol führt zu einer Reduktion der Aktivität im Locus coeruleus [9]. Neurophysiologisch führt gesteigerte Aktivität im Locus coeruleus zu einer Dilatation der Pupille [23].

Limitationen

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine prospektive Untersuchung als Pilotprojekt handelte und keine Kontrollgruppe aufgenommen wurde, sind die resultierende Ergebnisse geringer gewichtet.

Die Stimulationszeit von drei Tagen mit AuriStim ist relativ kurz und die parasympathische Aktivierung begleitend zum Alkoholentzug eventuell zu gering.

Univ.-Prof. Dr. Josef Grünberger

Geboren 1930. Studium der Psychologie und Geschichte an der Universität Wien, Promotion 1955. Ausbildung zum Klinischen Psychologen an der psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik Wien. 1975–1995 Leiter der Abteilung für klinische Psychodiagnostik.

Seit 1962 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Anton-Proksch-Institut sowie am Ludwig-Boltzmann-Institut für Suchtforschung. 1979 Habilitation an der Universität Wien zum Thema „Psychodiagnostik des Alkoholkranken". 1985 Universitätsprofessor.

Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

1. UNODC. International Standards for the Treatment of Drug Use Disorders — Draft for Field Testing. Vienna, Austria, 2016.

2. Lesch OM, Walter H. Alkoholabhängige: Erkennen und individuelles Behandeln nach der Typologie nach Lesch. J Gastroenterol Hepatol Erkrank 2013; 11 (1): 6–13.

3. Schlaff G, Walter H, Lesch OM. The Lesch alcoholism typology – psychiatric and psychosocial treatment approaches. Ann Gastroenterol 2011; 24: 89–97.

4. Karpyak VM, Romanowicz M, Schmidt JE, Lewis A, Bostwick JM. Characteristics of heart rate variability in alcohol-dependent subjects and nondependent chronic alcohol users. Alcohol Clin Exper Res 2014; 38: 9–26.

5. Ingjaldsson JT, Laberg JC, Thayer JF. Reduced heart rate variability in chronic alcohol abuse: relationship with negative mood, chronic thought suppression, and compulsive drinking. Biol Psychiatr 2003; 54: 1427–36.

6. Herremans SC, Baeken C. The current perspective of Neuromodulation techniques in the treatment of alcohol addiction: a systematic review. Psychiatria Danubina 2012; 24: 14–20.

7. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. Biol Psychiatr 2000; 47: 287–95.

8. Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR. Non-invasive access to the vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear: fMRI evidence in humans. Brain Stimulation 2015; 8: 624–36.

9. Strahlendorf HK, Strahlendorf JC. Ethanol suppression of locus coeruleus neurons: relevancy to the fetal alcohol syndrome. Neurobehav Toxicol Teratol 1983; 5: 221–4.

10. Müller UJ, Sturm V, Voges J, Heinze H-J, Galazky I, Büntjen L, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation for alcohol addiction – safety and clinical long-term results of a pilot trial. Pharmacopsychiatr 2016; 49: 170–3.

11. Grünberger J, Linzmayer L, Walter H, Rainer M, Masching A, Pezawas L, Receptor test (pupillary dilatation after application of 0.01% tropicamide solution) and determination of central nervous activation (Fourier analysis of pupillary oscillations) in patients with Alzheimer's disease. Neuropsychobiol 1999; 40: 40–6.

12. Fotiou D, Karlovasitou A, Tsiptsios D, Nakou M. Evaluation of the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease with neuropsychological methods. Aging Clin Exper Res 2015; 27: 727–33.

13. Grünberger J. Alkoholismus. In: Pupillometrie in der klinisch-psychophysiologischen Diagnostik. Springer, Wien, 2003.

14. Kampusch S, Kaniusas E, Szeles JC. Modulation of muscle tone and sympathovagal balance in cervical dystonia using percutaneous stimulation of the auricular vagus nerve. Artif Org 2015; 39: E202–E212.

15. Samoudi AM, Kampusch S, Tanghe E, Szeles JC, Martens L, Kaniusas E, Wout J. Numerical modeling of percutaneous auricular vagus nerve stimulation: a realistic 3D model to evaluate sensitivity of neural activation to electrode position. Med Biol Eng Comp 2017; 55: 1763–772.

16. Multisana GmbH. 2016. Gebrauchsanleitung des AuriStim von DyAnsys AU 0115. 4.0: 1–12.

17. Grünberger J, Linzmayer L, Cepko H, Saletu B. Pupillometrie im psychopharmakologischen Experiment. Arzneimittelforschung 1986; 1: 141–6.

18. Grünberger J, Prause W, Frottier P. Der Rezeptortest bei der Pupillometrie als Methode zur Differenzierung des dementiellen Syndroms. Neuropsychiatrie 2009; 23: 52–7.

19. Anton RF, Moak DH, Latham PK. The obsessive compulsive drinking scale: A new method of assessing outcome in alcoholism treatment studies. Arch Gen Psychiatr 1996; 53: 225–31.

20. Akiskal H, Brieger P, Mundt C. Temperament und affektive Störungen: Die TEMPS-A-Skala als Konvergenz europäischer und US-amerikanischer Konzepte. Nervenarzt 2002; 73: 262–71.

21. Grünberger J. Pupillometrie in der klinisch-psychophysiologischen Diagnostik. Springer, Wien, 2002.

22. Lesch OM, Walter H. Alkohol und Tabak, Medizinische und Soziologische Aspekt von Gebrauch, Missbrauch und Abhängigkeit (Vol. 1). Springer, Wien, 2010.

23. Kvamme TL, Pedersen MU, Overgaard M, Rømer Thomsen K, Voon V. Pupillary reactivity to alcohol cues as a predictive biomarker of alcohol relapse following treatment in a pilot study. Psychopharmacol (Berl) 2019; 236: 1233–43.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**