



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Hitting the right nerve: effects of transcutaneous vagus nerve stimulation on symptoms of anxiety

Burger, A.M.

Citation

Burger, A. M. (2019, May 15). *Hitting the right nerve: effects of transcutaneous vagus nerve stimulation on symptoms of anxiety*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/72624>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/72624>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/72624> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Burger, A.M.

Title: Hitting the right nerve: effects of transcutaneous vagus nerve stimulation on symptoms of anxiety

Issue Date: 2019-05-15

Dutch Summary
Nederlandse Samenvatting

Het overkoepelende doel van dit proefschrift was om vast te stellen of symptomen van angst verminderd kunnen worden door gebruik te maken van transcutane nervus vagus stimulatie (tVNS), een innovatieve en non-invasieve zenuwstimulatie techniek. De nervus vagus is een craniale zenuw die signalen verstuurd tussen de hersenen en de perifere organen, en waarvan gedacht wordt dat deze een belangrijke rol speelt in associatief leren en geheugen [114]. Tijdens tVNS wordt de nervus vagus geactiveerd door elektrische impulsen te sturen naar een specifiek deel van het oor dat door deze zenuw wordt geïnnerveerd. Voorgaand dieronderzoek in ratten heeft aangetoond dat invasieve stimulatie van de nervus vagus gebruikt kan worden om angst sneller te doen verminderen. Binnen dit proefschrift werden enkele experimentele studies uitgevoerd om de effecten van tVNS op symptomen van angst te testen bij mensen. In deel I werden de effecten van tVNS getest in angstconditioneringsparadigma's, om de bruikbaarheid van tVNS als toevoeging voor exposure therapie te testen. In deel II werd onderzocht of tVNS als opzichzelfstaande therapie effect heeft op een van de symptomen die ten grondslag liggen aan angst: perseveratieve cognities. In deel III werd gekeken naar werkingsmechanismen: wat is de optimale plek in het oor om de auriculaire vertakking van de nervus vagus (ABVN) te stimuleren, en wat is het werkingsmechanisme dat de mogelijke angst remmende werking van tVNS veroorzaakt? Specifiek is gekeken of tVNS fysiologische en gedragsmatige indexen van activiteit in het locus coeruleus – noradrenaline (LC-NA) netwerk beïnvloedt.

In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de resultaten die in de voorgaande hoofdstukken is beschreven.

Deel I: Het uitdoven van angst

In een reeks van vier klassieke conditioneringsstudies hebben we de effecten van tVNS op de extinctie, generalisatie, en retentie van angst getest. Hieronder zal een samenvatting van ieder individueel hoofdstuk gegeven worden.

Hoofdstuk 2 beschrijft de eerste gepubliceerde experimentele studie die de effecten van tVNS op de extinctie en retentie van angst heeft onderzocht in mensen. In deze studie werd gebruik gemaakt van een differentieel conditioneringsparadigma, waarbij de extinctie fase op dezelfde dag plaatsvond als de acquisitie fase en de retentie fase 24 uur later [222]. Deelnemers werden willekeurig toegewezen om tVNS of placebo stimulatie te ontvangen. Deelnemers die tVNS kregen lieten een snellere extinctie van differentiële declaratieve angst zien - zoals bleek uit de steilere afname in de verwachting om een harde, aversieve gil te horen – vergeleken met deelnemers die placebo stimulatie kregen. Daarentegen waren er geen verschillen tussen de groepen in verwachtingen om de gil te horen tijdens de retentietest vierentwintig uur later, wat suggereert dat de verdere verwerking van extinctie herinneringen niet beïnvloed werd door tVNS. Deelnemers lieten echter geen fysiologische responsen

zien die zouden suggereren dat er differentiële angst is aangeleerd gedurende de acquisitie fase. Hierdoor konden de effecten van tVNS op de extinctie van fysiologische angst niet getest worden. In deze studie werden de eerste indicaties gepresenteerd die suggereren dat tVNS de extinctie van angst zou kunnen versnellen, hoewel dit enkel kon worden getest in declaratieve maten van angst en niet in fysiologische maten.

Hoofdstuk 3 beschrijft een onderzoek dat gelijktijdig werd uitgevoerd met de studie die in hoofdstuk 2 is beschreven. Hoewel de algemene structuur van het angstconditioneringsparadigma hetzelfde was, waren er meerdere belangrijke verschillen tussen de experimentele designs: ten eerste werd in deze studie de extinctiefase pas 24 uur na de acquisitiefase uitgevoerd. Ten tweede ontvingen alle deelnemers placebostimulatie gedurende de acquisitie- en retentiefasen van het onderzoek. Tijdens de extinctiefase werd de helft van de deelnemers willekeurig toegewezen aan een conditie waarin ze tVNS ontvingen, terwijl de andere helft van de deelnemers placebostimulatie kregen. In overeenstemming met de resultaten uit hoofdstuk 2, zagen we opnieuw dat tVNS de extinctie van declaratieve angst versnelde, maar geen sterkere retentie van extinctiegeheugen teweegbracht. Daarnaast waren er geen effecten van tVNS op de generalisatie, re-acquisitie, en het herstel van angst. Tot slot werden er geen eenduidige effecten van tVNS op fysiologische metingen van angst gevonden. Deze studie bevestigde het effect van tVNS op de versnelde extinctie van angst die gevonden werden in **hoofdstuk 2**, terwijl er voor het eerst werd aangetoond dat tVNS geen effect heeft op fysiologische maten van angst.

In **hoofdstuk 4** hebben we geprobeerd de bevinding uit de twee eerdere hoofdstukken dat tVNS de extinctie van angst versnelt te repliceren in een grotere steekproef. Aangezien we niet in staat waren om differentiële angstconditionering aan te tonen in hoofdstuk 2, werden meerdere aanpassingen gemaakt aan het experimentele paradigma om de opwinding van deelnemers en de negatieve valentie van de US te verhogen [217], om de fysiologische angstconditionering te versterken. Ten eerste werden de geconditioneerde stimuli veranderd van geometrische figuren naar plaatjes van spinnen, omdat eerdere studies hebben gesuggereerd dat het gebruik van dergelijke stimuli tot sterkere acquisitie van angst leidt [201]. Ten tweede werd er gedurende het gehele experiment een achtergrondgeluid van 70dB gepresenteerd, en werd de intensiteit van de *startle probe* aangepast om 2.5 keer luider te zijn dan daarvoor (van 100 naar 104dB). Tot slot werd er gebruik gemaakt van een aversieve elektrische schok die individueel gekalibreerd werd om erg oncomfortabel te zijn. In tegenstelling tot de eerdere studies, lieten deelnemers die tVNS ontvingen geen versnelde extinctie van declaratieve of fysiologische angst zien ten opzichte van deelnemers die placebostimulatie ontvingen. Deelnemers die tVNS ontvingen rapporteerden wel lagere verwachtingen om een schok te ontvangen tijdens presentaties van de CS- aan het begin van de extinctie fase, wat een mogelijke indicatie zou kunnen zijn dat tVNS het verwerken van veiligheidssignalen vergemakkelijkt. Deze

bevinding zou in lijn zijn met de *Generalized Unsafety Theory of Stress*, welke onder meer poneert dat activiteit van de nervus vagus de inhibitie van stressresponsen versterkt in aanwezigheid van veiligheidssignalen [339]. Wij hadden deze bevinding vooraf niet voorspeld, en deze ook niet gevonden in de twee eerdere studies. De discrepantie tussen de resultaten van deze studie en de twee eerdere hoofdstukken zou een gevolg kunnen zijn van de verhoogde opwindingsdiepte die is geïnduceerd in deelnemers in hoofdstuk 4. Mogelijk als gevolg hiervan heeft deze studie geresulteerd in een conceptuele non-replicatie van de twee eerdere studies.

In **hoofdstuk 5** hebben we een onderzoek uitgevoerd om te testen of tVNS een vermindering teweegbrengt in de generalisatie van angst – een proces dat gesuggereerd wordt ten grondslag te liggen aan het ontstaan en voortbestaan van angststoornissen [108,109,229] – en vervolgens de extinctie van angst kan versnellen zoals ook bleek in hoofdstuk 2 en 3. Op basis van preklinisch bewijs in ratten, verwachtten wij dat tVNS de generalisatie van angst zou afzwakken door activiteit in de gyrus dentatus juist te verhogen. Van dit deel in de hersenen wordt gedacht dat deze het onderscheid tussen nieuwe geheugensporen en oude angst-gerelateerde geheugensporen versterkt [187,241,242]. Om deze hypothese te testen, werd gebruik gemaakt van een angstconditioneringsprotocol dat ontworpen is door Lissek en collega's [246]. In dit protocol worden deelnemers aanvankelijk blootgesteld aan differentiële angstconditionering, waarbij twee cirkels van verschillende grootte gebruikt worden als geconditioneerde stimuli. Vervolgens werden deelnemers willekeurig ingedeeld in een tVNS en een placebostimulatiegroep gedurende de daaropvolgende generalisatie- en extinctiefases. Tijdens de generalisatiefase werden cirkels gepresenteerd met verschillende grootten tussen de oorspronkelijke geconditioneerde stimuli in. In tegenstelling tot onze hypothesen, was er geen effect van tVNS op de generalisatie van angst, noch op fysiologische of declaratieve maten van angst. Tijdens de daaropvolgende extinctiefase was er wederom geen effect van tVNS op fysiologische maten van angst. Daarentegen – en in overeenstemming met de positieve vondsten uit hoofdstukken 2 en 3 - rapporteerden deelnemers in de tVNS conditie gedurende de extinctiefase lagere verwachtingen om een schok te ontvangen dan deelnemers in de placebo conditie.

Deel II: Negatieve gedachtenintrusies

Naast de mogelijke toepassing van tVNS als een *add on* voor exposure-therapie, hebben we ook onderzocht of tVNS mogelijk als behandeling voor angststoornissen zou kunnen worden ingezet. In **hoofdstuk 6** hebben we onze (gepreregistreerde) hypothese onderzocht dat tVNS het aantal negatieve gedachtenintrusies zou verminderen dat gerapporteerd wordt door chronische piekeraars tijdens een 'Breathing Focus'-taak – een taak waarin deelnemers gevraagd werd om hun aandacht op hun ademhaling te richten. Deze studie werd gedaan in een sample van studenten die hoog scoorden op een vragenlijst die de neiging tot pathologisch piekeren meet, die weer *at random* werden toegewezen

aan een tVNS of placeboconditie. Tijdens de eerste ademhalingstaak rapporteerden deelnemers die tVNS ontvingen minder negatieve gedachtenintrusies dan deelnemers in de placebogroep. Tijdens een piekerinductie werden er echter geen verschillen gerapporteerd tussen de groepen in de intensiteit van het gepieker. Na afloop van deze piekerinductie waren er ook geen verschillen meer tussen de groepen in de hoeveelheid negatieve gedachtenintrusies die werden gerapporteerd in een volgende fase van de Breathing Focus taak. Sterker nog, in tegenstelling tot onze hypothesen bleek uit een exploratieve analyse dat een hoger percentage deelnemers in de tVNS conditie negatieve gedachtenintrusies rapporteerde direct na de piekerinductie.

Deel III: Werkingsmechanismen

Waar delen I en II van dit proefschrift zich richten op een experimentele benadering om de mogelijke angstverminderende effecten van tVNS te onderzoeken, waren er ook fundamentele vraagstukken rondom tVNS onbeantwoord gebleven. In Deel III richtten we ons op fundamentele vraagstukken met betrekking tot de optimale locatie om de vagus te stimuleren en de werkingsmechanismen van tVNS.

In **hoofdstuk 7** beschrijven wij fundamentele inconsistenties die over het hoofd zijn gezien in een wijd geciteerde publicatie over de zenuwbanen in het menselijk oor. Dit *paper* van Peuker en Filler uit 2002, dat de anatomische basis vormt voor de bewering dat elektrische stimulatie van het oor door tVNS apparaten daadwerkelijk de nervus vagus stimuleerden, bevat een kritieke inconsistentie. Volgens een tabel uit het oorspronkelijke artikel innerveert de auriculaire vertakking van de nervus vagus de cymba concha van het oor in 100% van alle onderzochte kadavers, terwijl de tragus werd geïnnerveerd in 45% van alle oren. Hoewel de innervatie van de vagale zenuw in de cymba concha al in eerdere studies werd aangetoond [24,298], en ook als basis diende voor de studies in de dissertatie, wordt de innervatie van de vagale zenuw in de tragus enkel beschreven in deze studie. In tegenstelling tot de tabel wordt er in de hoofdtekst van het *paper* geschreven dat de tragus wordt geïnnerveerd door de nervus auricularis magnus, de nervus auriculotemporalis, of een combinatie van de twee. De nervus vagus wordt niet genoemd als een zenuw die de tragus innerveert. In een persoonlijke correspondentie erkennen de oorspronkelijke auteurs de inconsistentie maar geven zij aan niet meer in staat te zijn te zien of de informatie uit de tabel of die uit de tekst correct is. Deze inconsistentie, die beschreven staat in hoofdstuk 7, suggereert dat onderzoekers heel voorzichtig moeten zijn in het interpreteren van resultaten van studies waarbij stimulatie van de tragus werd geïnterpreteerd als nervus vagus stimulatie. Daarnaast bevestigt dit de noodzaak van meer onderzoek naar de innervatiepatronen van de auriculaire vertakking van de nervus vagus.

In **hoofdstuk 8** werden de werkingsmechanismen die mogelijk ten grondslag liggen aan het angstremmende effect van tVNS onderzocht. Preklinische studies suggereren duidelijk betrokkenheid

van de nervus vagus in activiteit van het locus coeruleus – noradrenaline (LC-NA) netwerk: invasieve VNS in ratten leidt tot een verhoogde activiteit in de LC, wat op diens beurt hogere noradrenerge activiteit in de LC en andere hersengebieden tot gevolg had [45,95–99,115,144,304,305]. Studies naar de effecten van invasieve VNS bij mensen hebben echter wisselende resultaten opgeleverd [101–104,336]. In hoofdstuk 8 hebben wij dus getest wat het effect is van tVNS op LC-NA activiteit in een serie van drie experimentele studies. We deden onderzoek naar verschillende fysiologische en gedragsmatige indexen van LC-NA activiteit: veranderingen in pupildiameter tijdens rust, taak-gerelateerde veranderingen in pupil diameter, en prestaties tijdens een ‘Attentional Blink’-taak [294,308,317,319]. In drie studies die we naar dit onderwerp gedaan hebben, zijn geen duidelijke indicaties naar voren gekomen dat tVNS de activiteit in het LC-NA netwerk moduleert: tVNS verhoogde niet de pupil diameter tijdens rust, vergrootte niet de taak-gerelateerde pupildilatatie, en had geen effecten op prestaties tijdens de uitvoering van de Attentional Blink taak. Wij hebben in deze studies dus geen indicaties gevonden dat tVNS een effect heeft op het LC-NA netwerk.

De studies in dit proefschrift bieden wisselende en gemiddelde ondersteuning voor de hypothese dat tVNS een bruikbare (ondersteunende) interventie zou kunnen zijn voor de behandeling van angstklachten. In deel I van het proefschrift vonden we indicaties dat tVNS de extinctie van angst kan versnellen, hoewel dit effect mogelijk verminderd is in opwindende situaties, wat de klinische toepasbaarheid van tVNS als *add on* voor exposure therapie zou verminderen. In deel II vonden we dat deelnemers die tVNS ontvingen minder negatieve gedachtenintrusies rapporteerden, maar dat dit effect verdween na een korte piekerinductie. In deel III vonden we geen ondersteuning voor onze hypothese dat tVNS een effect heeft op LC-NA activiteit, het verwachte werkingsmechanisme dat ten grondslag zou liggen aan de effecten van tVNS. Het onderzoeksveld bestaat momenteel uit vele kleinschalige klinische en experimentele studies die verscheidene significante effecten van tVNS laten zien, maar er zijn geen betrouwbare bevindingen over de werkingsmechanismen die deze effecten zouden kunnen verklaren. Er is een grote belang bij meer uitgebreide fundamentele studies naar de werkingsmechanismen, optimale stimulatie parameters van tVNS, in zowel klinische en non-klinische populaties.