



## **Psychometrische Untersuchung perkutaner aurikulärer Vagusnervstimulation (pVNS) bei gesunden Teilnehmenden mit PrimeStim – eine plazebo-kontrollierte Studie (VAGUS)**

(Originaltitel der Studie: Placebo-controlled psychometric investigation of percutaneous auricular vagus nerve stimulation (pVNS) in healthy volunteers using PrimeStim)

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr,

Wir möchten Sie anfragen, ob Sie an einer klinischen Studie teilnehmen wollen. Im Folgenden wird Ihnen dieses Studienvorhaben dargestellt: zunächst in einer kurzen Zusammenfassung, damit Sie wissen, um was es geht, anschliessend in einer detaillierten Beschreibung.

### **Zusammenfassung**

1	<p><b>Ziel der Studie</b></p> <p>Wir möchten Sie hiermit bitten, an unserer Studie zur Vagusnervstimulation teilzunehmen. Ziel der Studie ist es herauszufinden, wie effektiv unterschiedliche Stimulationsstärken sind. Dabei werden nahe des zuvor bei Ihnen bestimmten Schwellenwerts die Ausläufer des Vagusnerves an Ihrem Aussenohr stimuliert, d.h. entweder (i) bei einer Stärke, die Sie leicht spüren, (ii) die Sie noch spüren, (iii) die Sie nicht mehr spüren, (iv) und wenn nicht stimuliert wird (Placebo). In einer ersten Kalibrationsphase werden wir untersuchen, bei welchen Stimulationsamplituden (Stärke der Stimulation), Sie eine Stimulation an Ihrem Aussenohr spüren.</p>
2	<p><b>Auswahl</b></p> <p>Wir suchen gesunde Frauen und Männer im Alter zwischen 18 und 40 Jahren. Ausführliche Informationen zu den gesamten Ein- und Ausschlusskriterien erhalten Sie per E-Mail und bei der telefonischen Vorabklärung. Diese werden bei einem EKG-Screeningtermin durch die Studienleitung geprüft.</p>
3	<p><b>Allgemeine Informationen zur Studie</b></p> <p>Diese Studie wird ein EKG-Screening und vier Experiment-Termine beinhalten. Der Einsatz des Stimulationsgerät (PrimeStim) wurde von Swissmedic geprüft und genehmigt. Für die Studie suchen wir 40 gesunde Teilnehmende.</p>
4	<p><b>Ablauf</b></p> <p>Studienübersicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening mit EKG-Messung (Visite 1), Dauer ca. 30 Minuten</li> <li>• Online-Fragebogen zu Hause ausfüllen, Dauer ca. 30 Minuten</li> <li>• Visiten 2-5, Dauer je ca. 4.5 Stunden inkl. Pausen</li> </ul>
5	<p><b>Nutzen</b></p> <p>Wir möchten Sie darauf aufmerksam machen, dass Sie keinen direkten persönlichen Nutzen aus der Teilnahme an dieser Studie ziehen werden. Mit Ihrer Studienteilnahme unterstützen Sie die Grundlagenforschung und erhalten dafür eine finanzielle Aufwandsentschädigung. Die angewandten Methoden sind mit geringen Risiken verbunden.</p>
6	<p><b>Rechte</b></p> <p>Sie entscheiden freiwillig, ob Sie an der Studie teilnehmen wollen oder nicht. Wenn Sie sich jetzt entscheiden teilzunehmen, können Sie jederzeit Ihre Zusage zurückziehen. Sie müssen Ihre Entscheidungen nicht begründen.</p>
7	<p><b>Pflichten</b></p> <p>Wenn Sie teilnehmen, bitten wir Sie, sich zu Ihrer eigenen Sicherheit an die Anweisungen der Versuchsleitung zu halten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pünktlich zu erscheinen</li> <li>• Die Instruktionen der Studienleitung zu befolgen</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24h vor jeder Experimentvisite keiner anstrengenden körperlichen Tätigkeit nachzugehen</li> <li>• 24h vor jeder Experimentvisite keinen Alkohol zu trinken</li> <li>• 7 Tage vor jeder Experimentvisite keine Schmerzmittel oder Antibiotika zu konsumieren</li> <li>• 7 Tage vor jeder Experimentvisite keine Drogen zu konsumieren</li> <li>• 24h nach den Experimentterminen mit Stimulation <b>kein Fahrzeug zu lenken</b> (Auto, Motorrad oder Fahrrad)</li> </ul>
8	<p><b>Risiken</b> Die angewandten Methoden sind nur mit geringen Risiken verbunden.</p>
9	<p><b>Ergebnisse</b> Die Versuchsleitung wird Sie über neue Erkenntnisse, die im Rahmen der Studie zustande kamen, informieren. Im Falle eines Zufallsbefundes können Sie vorab wählen, ob Sie informiert werden möchten.</p>
10	<p><b>Vertraulichkeit von Daten und Proben</b> Wir halten alle gesetzlichen Regeln des Datenschutzes ein und alle Beteiligten unterliegen der Schweigepflicht. Die Daten werden für andere Forschungsprojekte weiterverwendet, wenn Sie Ihr separates Einverständnis dafür geben.</p>
11	<p><b>Rücktritt</b> Sie können jederzeit ohne Angaben von Gründen von der Studie zurücktreten und nicht mehr teilnehmen. Die, bis dahin erhobenen Daten, werden jedoch noch ausgewertet.</p>
12	<p><b>Entschädigung</b> Wenn Sie an dieser Studie teilnehmen, erhalten Sie dafür folgende Aufwandsentschädigung: Pro absolviertes Experimentalvisite erhalten Sie CHF 140.- und eine einmalige Gesamtauszahlung von CHF 20.- für die Screeningvisite und das Ausfüllen der Online-Fragebögen.</p>
13	<p><b>Haftung</b> Die Versicherung der Translational Neuromodeling Unit, welche durch die Finanzdirektion des Kantons Zürich bei der Zürich-Versicherung versichert ist, kommt für Schäden im Rahmen der Studie auf.</p>
14	<p><b>Finanzierung</b> Die Studie wird durch Forschungsgelder der Universität Zürich und der ETH Zürich für die Translational Neuromodeling Unit (Prof. K.E. Stephan) finanziert.</p>
15	<p><b>Kontaktpersonen</b> Bei allfälligen Fragen können Sie sich jederzeit an die Projektleitung oder den Principal Investigator wenden:</p> <p><u>Studienleiterin:</u> Katharina Wellstein, MSc Adresse: Translational Neuromodeling Unit, Wilfriedstrasse 6, 8032 Zürich Tel.-Nr: 044 634 91 09, Email: <a href="mailto:wellstein@biomed.ee.ethz.ch">wellstein@biomed.ee.ethz.ch</a></p> <p><u>Principal Investigator:</u> Dr. Sandra Iglesias, PhD Adresse: Translational Neuromodeling Unit, Wilfriedstrasse 6, 8032 Zürich Tel.-Nr.: 044 634 91 23, Email: <a href="mailto:iglesias@biomed.ee.ethz.ch">iglesias@biomed.ee.ethz.ch</a></p>

16	<b>Glossar</b>
17	<b>Appendix</b> Ergänzende Information für Studienteilnehmende zur Europäischen Datenschutz-Grundverordnung

## Detailliertere Information

### 1. Ziel der Studie

Wir möchten Sie hiermit bitten, an unserer Studie zur Vagusnervstimulation teilzunehmen. Ziel der Studie, ist es herauszufinden, wie effektiv unterschiedliche Stimulationsstärken sind. Dabei werden nahe des zuvor bei Ihnen bestimmten Schwellenwerts die Ausläufer des Vagusnerves an Ihrem Aussenohr stimuliert, d.h. entweder (i) bei einer Stärke, die Sie leicht spüren, (ii) die Sie noch spüren, (iii) die Sie nicht mehr spüren, (iv) und wenn nicht stimuliert wird (Placebo). In einer ersten Kalibrationsphase werden wir untersuchen, bei welchen Stimulationsamplituden (Stärke der Stimulation), Sie eine Stimulation an Ihrem Aussenohr spüren.

### 2. Auswahl

Es können alle Personen teilnehmen, die gesund und zwischen 18 und 40 Jahre alt sind. Ausführliche Informationen zu den gesamten Ein- und Ausschlusskriterien erhalten Sie per E-Mail sowie beim Screeningtermin durch die Studienleitung.

### 3. Allgemeine Informationen

In diesem Abschnitt wird das Wichtigste in kürze wiedergegeben:

- Der Vagusnerv ist ein Nerv, welcher Gehirn und fast alle Organe miteinander verbindet und so eine wichtige Schnittstelle in der Kommunikation zwischen Gehirn und Körper darstellt. Da bei vielen psychischen Krankheiten, körperliche Symptome durch das Zusammenspiel zwischen dem Gehirn und Organsystemen entstehen, ist es wichtig diese Verbindung zu verstehen. Perkutane aurikuläre Vagusnervstimulation (pVNS) (also durch die Haut am Ohr hindurch wirkende Anregung des Nervens Vagus) ist ein Weg um herauszufinden, wie das Gehirn verschiedene körperliche Signale verarbeitet und wie das Zusammenspiel zwischen Körper und Gehirn erfolgt. Vagusnervstimulation wurde bereits in vielen Studien zu Depression, Epilepsie (Fallsucht) und Schmerz untersucht, allerdings wurden die Stimulationsgeräte in vielen bisherigen Studien im Brustbereich eingepflanzt. pVNS ist viel weniger eingreifend, da es nur durch die Haut hindurch wirkt, also nur durch die Haut hindurch angeregt (stimuliert) wird. PrimeStim und das Vorgängermodell P-Stim sind zwei Geräte zur Anregung des Vagusnervs, die bereits in Studien in Wien eingesetzt wurden. Noch ist das weiterentwickelte PrimeStim für die routinemässige Anwendung in der klinischen Praxis nicht zugelassen (nicht CE-zertifiziert).
- In dieser Studie wird die Vagusnervstimulation mit Hilfe von einem der beiden Geräte (dem PrimeStim) durchgeführt. PrimeStim wurde in Österreich für die Durchführung von Studien durch die BASG / AGES (Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen in Wien AU) zugelassen. Für diese Studie wurde die Anwendung von PrimeStim von Swissmedic bewilligt.
- Mittels PrimeStim wird der Vagusnerv über Ihr Aussenohr stimuliert. Die Stimulation erfolgt mittels kurzer (ca. 2mm) Nadelelektroden, welche an der Ohrmuschel angebracht werden. In Abbildung 1 wird die Platzierung der Nadelelektroden dargestellt. Anfangs wird Ihre persönliche Wahrnehmungsschwelle ermittelt. Aus Sicherheitsgründen wird eine gewisse Stimulationsstärke nicht überschritten. In Abhängigkeit von dieser Wahrnehmungsschwelle, wird in einem nächsten Teil auf 3 verschiedene Arten stimuliert:

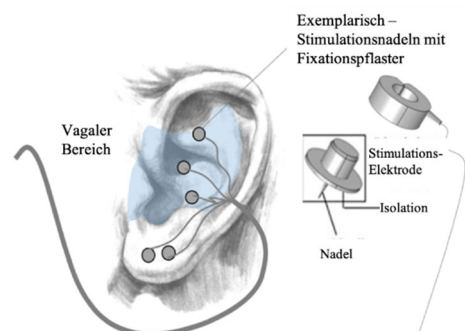


Abbildung 1: Platzierung der Nadelelektroden



- (i) leicht unter Ihrer persönlichen identifizierten Schwelle,
  - (ii) um die bei Ihnen identifizierte Schwelle herum und
  - (iii) leicht über der bei Ihnen identifizierten Schwelle.
- Die Studie beinhaltet eine Screening-Visite mit EKG als Voruntersuchung und 4 experimentelle Visiten. Zwischen den einzelnen experimentellen Visiten sollen jeweils mindestens 48h liegen, insgesamt sollen alle Visiten innerhalb von max. 2 Monaten abgeschlossen werden.
  - Es ist geplant, insgesamt 40 Studienteilnehmende in diese Studie einzuschliessen. Die gesamte Studiendauer wird voraussichtlich 22 Monate dauern.
  - Wir befolgen bei der Durchführung dieser Studie alle lokalen gesetzlichen Anforderungen. Zusätzlich richten wir uns nach allen international anerkannten Richtlinien. Die zuständige Kantonale Ethikkommission und Swissmedic haben die Studie geprüft und bewilligt.

#### 4. Ablauf

##### ▪ Screening

Die Teilnahme an der Studie beinhaltet ein erstes Screening (Vorabklärung) an der Translational Neuromodeling Unit (TNU). Zu diesem Termin erhalten Sie diese Studieninformation zum Lesen und nach Klärung allfälliger Fragen können Sie die Zustimmung zur Teilnahme unterschreiben. Danach wird eine EKG-Messung (Elektrokardiogramm) zur Überprüfung Ihrer Herzaktivität durchgeführt. Das EKG wird durch einen Kardiologen (Arzt) aufgezeichnet und darauf geprüft, ob die Einschlusskriterien erfüllt sind und keine Ausschlusskriterien vorliegen, die gegen eine Studiendurchführung sprechen. Erst nach einer positiven Beurteilung durch den Kardiologen, ist eine weitere Teilnahme an dieser Studie für Sie möglich.

##### ▪ Online-Fragebögen

Spricht nach der Vorabklärung nichts gegen eine weitere Studienteilnahme, werden Sie gebeten, vor der ersten Experimentvisite Online-Fragebögen auszufüllen.

##### ▪ Experimentelle Visite(n):

Am Tag der Experimentvisite wird Ihr Vagusnerv elektrisch stimuliert. Elektrisch bedeutet, dass Stromimpulse von einem batteriebetriebenen (kommerziell erhältliche Batterien) Gerät gesendet und durch die Elektroden abgegeben werden. Vor einer ersten Stimulation werden Sie in den Ablauf und die Funktionsweise des Stimulationsgerätes eingeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden noch einmal überprüft wie auch die Plichterfüllung (der Fragebogen zu den verschiedenen Dingen, welche Sie bei der Teilnahme beachten müssen), zu welcher wir Sie bereits bei der Vorabklärung abgefragt haben. Im Anschluss werden das Stimulationsgerät sowie die Messgeräte für die körperlichen Werte (physiologische Parameter/ Vitalzeichen) angebracht. Vor und nach der Sitzung werden Sie gebeten, kurze Fragebögen auszufüllen. Die weitere Sitzung besteht jeweils aus verschiedenen Stimulationsblöcken bei gleichzeitiger, fortlaufender Messung der physiologischen Parameter, wie z.B. Herzrate, Atmung und Blutdruck. Die einzelnen Stimulationsblöcke sind entweder 15 min oder 20 min lang, stimuliert wird jeweils in Form einzelner kurzer Stimulationsbursts von jeweils 500  $\mu$ s bei einer Frequenz von 1-2 Hz. Zwischen verschiedenen Blöcken sind Pausen geplant, in denen Sie aufstehen und sich entspannen können (gesamthaft 30 min). Nach der Stimulationsvisite werden Sie noch ca. 30 min vor Ort verbleiben und Sie werden gebeten, in dieser Zeit eine Aufgabe am Computer durchzuführen. Während der Pausen und der Computeraufgabe werden keine physiologischen Parameter gemessen.

Die einzelnen Experimentvisiten dauern jeweils ca. 4.5 Stunden inkl. Pausen.

- Pro absolvierter Experiment-Visite erhalten Sie CHF 140.- plus eine einmaligen Gesamtauszahlung von CHF 20.- für die Screeningvisite und das Ausfüllen der Online-Fragebögen.
- Insgesamt wird die ganze Studie für Sie ca. 18.5 Stunden über einen Zeitraum von max. 2 Monaten in Anspruch nehmen (Screening ca. 30 min, Online-Fragebögen ca. 30-40 min, vier Experimentvisiten je ca. 4.5 Stunden).



Modalität	Messungen	Ungefähre Dauer	Gesamtdauer
<b>Screening 1. Visite</b>  Ort: TNU, Wilfriedstr. 6, 8032 Zürich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausfüllen Einverständniserklärung &amp; Einführung in die Studie</li> <li>• Ein- und Ausschlusskriterien, inkl. Schwangerschaftstest (obligatorisch für alle Teilnehmerinnen)</li> <li>• Elektrokardiogramm (EKG) Messung</li> </ul>	00:10  00:10  00:10	   <b>00:30</b>
<b>Online-Fragebögen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MAIA (Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness)</li> <li>• BPQ-SF (Body Perception Questionnaire - Short Form)</li> <li>• D-MEQ (Deutsche Version - Morningness-Eveningness Questionnaire)</li> <li>• CD-RISC (Connor Davidson Resilience Scale)</li> <li>• IDS-SR (Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report)</li> </ul>	00:1000: 10  00:05  00:05  00:05  00:10	      <b>00:35</b>
<b>Experiment-visite(n) 2. – 5. Visite</b>  Ort: TNU, Wilfriedstr. 6, 8032 Zürich	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Überprüfung Pflichtenerfüllung sowie Ein- &amp; Ausschlusskriterien inkl. Durchführung Schwangerschaftstest (obligatorisch für alle Teilnehmerinnen)</li> <li>• Vorbereitung des Experiments, Anbringen der Messinstrumente</li> <li>• Fragebögen (ESS und studienspezifischer „Debriefing“-Fragebogen) ausfüllen</li> </ul>	00:10  00:15  00:15	   <b>00:35</b>
	Ab hier wird die Messung der physiologischen Signale <b>eingeschaltet</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reine Messung der physiologischen Signale (kontinuierlich)</li> <li>• Stimulations-Kalibrierung: Drei kurze Stimulationen mit verschiedenen kleinen Amplitudenänderungen zur Bestimmung der individuellen Wahrnehmungsschwellen</li> </ul> <b>Pause:</b> (Messung der physiologischen Signale wird <b>ausgeschaltet</b> ), inkl. Entfernen der Messinstrumente.	  00:15  00:50  00:30	    <b>01:35</b>
	Messung der physiologischen Signale wird <b>wieder eingeschaltet</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reine Messung der physiologischen Signale (Herzrate (EKG), Blutdruck, Atmung/ kontinuierlich)</li> <li>• 1. Stimulationsblock: 20 Minuten Stimulation (entweder unter, über oder an der Wahrnehmungsschwelle oder Placebostimulation (randomisiert))</li> <li>• Pause der Stimulation; reine Messung der physiologischen Signale (kontinuierlich)</li> </ul>	  00:15  00:20  00:15  00:20	     





<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2. Stimulationsblock: 20 Minuten Stimulation (gleich wie im 1. Block)</li> <li>• Ende der Stimulation; reine Messung der physiologischen Signale (kontinuierlich)</li> </ul> <p>Messung der physiologischen Signale wird <b>ausgeschaltet</b></p>	00:15	<b>01:25</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragebögen (ESS und studienspezifischer „Debriefing“-Fragebogen) ausfüllen</li> <li>• Aufgabe am Computer</li> </ul>	00:15 00:30	<b>00:45</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Zeit pro Experimenttermin (Visiten 2 – 5)</u></li> <li>• <u>Zeit für alle Experimenttermine (Visiten 2 – 5)</u></li> <li>• <u>Zeit für alle Studienvisiten (Visiten 1 – 5, inkl. Online Fragebögen)</u></li> </ul>	<u>04:20</u>	<u>17:20</u> <u>18:25</u>

Es kann sein, dass wir Sie von der Studie vorzeitig von der Teilnahme ausschliessen müssen. Das kann geschehen, wenn wir in Ihrem EKG eine Unregelmässigkeit finden, die entweder ein Risiko bei der Stimulation darstellt oder die Schwierigkeiten bei der Interpretation der Daten verursachen kann.

## 5. Nutzen

Wir möchten Sie darauf aufmerksam machen, dass Sie keinen direkten persönlichen Nutzen von der Teilnahme an dieser Studie haben. Die Ergebnisse sollen allerdings ermöglichen, dass in Zukunft Behandlungen mit pVNS effizienter durchgeführt werden können. Dies bedeutet u.a., dass zukünftig Patienten mit geringeren Stimulationsstärken als bisher effektiv behandelt werden können.

## 6. Rechte

Sie entscheiden freiwillig, ob Sie an diesem Projekt teilnehmen wollen oder nicht. Wenn Sie nicht teilnehmen möchten oder später Ihre Teilnahme zurückziehen wollen, können Sie dies jederzeit tun und müssen dies nicht begründen. Sie dürfen ebenfalls jederzeit Fragen zur Studienteilnahme stellen. Wenden Sie sich dazu bitte an die Personen, die am Ende dieser Information genannt werden.

## 7. Pflichten

Als Teilnehmende/r ist es notwendig, dass Sie sich an die notwendigen Vorgaben und Anforderungen der Studie durch den Prüfplan halten:

- Pünktlich zu erscheinen
- Die Instruktionen der Studienleitung zu befolgen
- 24h vor jeder Experimentvisite keiner anstrengenden körperlichen Tätigkeit nachzugehen
- 24h vor jeder Experimentvisite keinen Alkohol zu trinken
- 7 Tage vor jeder Experimentvisite keine Schmerzmittel oder Antibiotika zu konsumieren
- 7 Tage vor jeder Experimentvisite keine Drogen zu konsumieren
- 24h nach den Experimentterminen mit Stimulation **kein Fahrzeug zu lenken** (Auto, Motorrad oder Fahrrad, da als Nebenwirkung Müdigkeit und Unaufmerksamkeit auftreten können)
- Die Studienleitung über den Verlauf einer Erkrankung informieren und neue Symptome, neue Beschwerden und Änderungen im Befinden zu melden (falls notwendig: auch nach Studienende/-abbruch, z.B. bis die unerwünschte Wirkung abklingt);
- Ihre Studienleitung über die gleichzeitige Behandlung und Therapie bei einem anderen Arzt und über die Einnahme von Medikamenten (falls zutreffend: auch Medikamente der Komplementärmedizin) informieren.

## 8. Risiken und Belastungen für die Teilnehmenden

Eine Teilnahme an der Studie birgt nur geringe Risiken:

Es können unter Umständen Hautreizungen oder leichten Schmerzen an den Anwendungsstellen der Stimulations-Elektroden auftreten (ca. 1-10% der Fälle). In seltenen Fällen können Blutergüsse (Hämatome), Blutung sowie ein Kribbeln (Paresthesia) an den Anwendungsstellen der Stimulations-



Elektroden auftreten (ca. 0.1-1% der Fälle). Diesem Risiko wird durch sterile Handhabung des Stimulationsgeräts und durch Sterilisierung der Haut an der Ohrmuschel entgegengewirkt. Zusätzlich wurden seltene Fälle (0.1-1%) von Beschleunigung des Herzschlags (Tachykardie) oder Verlangsamung des Herzschlages (Bradykardie) sowie vorübergehende Bewusstlosigkeit (Syncope) berichtet, dies als Reaktion auf das alleinige Einstechen der Nadeln vor der eigentlichen Stimulation. Diese Symptome verschwinden wieder, sobald das Gerät deaktiviert und die Nadeln entfernt sind. In diesem Fall werden die Nadeln sofort entfernt und entsprechende Schritte eingeleitet. Die EKG Vorabklärung soll das Risiko eines solchen Vorkommnisses verringern. Während der Studienvisiten ist immer eine medizinisch ausgebildete Person erreichbar. Des Weiteren können in seltenen Fällen vorübergehend Schwindel, Erbrechen, Kopfschmerzen und Müdigkeit auftreten (0.1-1% der Fälle). Nebenwirkungen wie erhöhter Blutdruck, Schluckbeschwerden und Herzklopfen wurden als rar eingestuft (0.01-0.1%).

Während der Studienvisite können Sie jederzeit Kontakt mit der Studienleitung aufnehmen und mit dieser Person kommunizieren

### **Für Frauen, die schwanger werden können**

Es gibt noch keine Daten über die Wirkung der Vagusnervstimulation auf das ungeborene Kind. Deshalb müssen Studienteilnehmerinnen während der Studie eine Verhütungsmethode anwenden. Zusätzlich wird vor jedem Studientermin nach vorliegender Schwangerschaft gefragt und ein Schwangerschaftstest durchgeführt.

Sollten Sie während der Studie trotzdem schwanger werden, müssen Sie Ihre Studienleitung sofort informieren und dürfen nicht weiter teilnehmen. In diesem Fall werden Sie gebeten, Angaben über den Verlauf und den Ausgang der Schwangerschaft zu machen. Die Studienleitung wird mit Ihnen das weitere Vorgehen besprechen.

Wenn Sie stillen, können Sie leider nicht an unserer Studie teilnehmen.

### **9. Ergebnisse aus der Studie**

Die Studienleitung wird Sie während der Studie über alle neuen Erkenntnisse informieren, die Ihre Sicherheit und somit Ihre Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie beeinflussen könnten. Sie werden die Information mündlich oder schriftlich erhalten.

Bei Zufallsbefunden (im EKG-Screening), die bei Ihnen zur Verhinderung, Feststellung und Behandlung bestehender oder künftig zu erwartender Krankheiten beitragen können, werden wir Sie informieren. Wenn Sie nicht informiert werden wollen (sog. Recht auf Nicht-Wissen), können Sie dies entsprechend in der Einverständniserklärung angeben und bei Bedarf mit Ihrer Studienleitung sprechen.

### **10. Vertraulichkeit der Daten und Proben**

Für diese Studie werden Ihre persönlichen und gesundheitsbezogenen Daten erfasst. Nur sehr wenige Studienmitarbeitende werden Ihre unverschlüsselten Daten sehen, und zwar ausschliesslich, um Aufgaben im Rahmen der Studie zu erfüllen. Bei der Datenerhebung zu Studienzwecken werden die Daten verschlüsselt. Verschlüsselung bedeutet, dass alle Bezugsdaten, die Sie identifizieren könnten (Name, Geburtsdatum), gelöscht und durch einen Schlüssel ersetzt werden. Die Schlüssel-Liste bleibt immer in unserer Institution. Diejenigen Personen, die den Schlüssel nicht kennen, können daher keine Rückschlüsse auf Ihre Person ziehen. Bei einer Publikation sind die zusammengefassten Daten daher auch nicht auf Sie als Einzelperson rückverfolgbar. Ihr Name taucht niemals im Internet oder einer Publikation auf.

Wir möchten innerhalb der TNU Ihre hier erfassten Daten in verschlüsselter Form zu weiteren Forschungszwecken, sowie auch für den Gebrauch durch externe Forschende weiterverwenden, sofern Sie uns hierfür Ihre Zustimmung geben. Dies ist uns wichtig, weil wissenschaftliche Zeitschriften und staatliche Forschungsförderungsorganisationen zunehmend verlangen, dass bei der Publikation von Forschungsergebnissen die Daten anderen Forschenden frei zur Verfügung gestellt werden müssen. Sie haben das Recht, jederzeit Ihre Einwilligung zu dieser Weiterverwendung zu widerrufen. Für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte einen Studienmitarbeitenden. Zusätzlich gibt es manchmal die Vorgabe, dass bei einer wissenschaftlichen Publikation (z.B. in einem wissenschaftlichen Journal) die Einzel-Daten (sogenannte Roh-Daten)



übermittelt werden müssen. Wenn Einzel-Daten übermittelt werden müssen, dann sind diese Daten immer verschlüsselt und somit ebenfalls nicht zu Ihnen als Person rückverfolgbar. Alle Personen, die im Rahmen der Studie Einsicht in Ihre Daten haben, unterliegen der Schweigepflicht. Die Vorgaben des Datenschutzes werden eingehalten und Sie als teilnehmende Person haben jederzeit das Recht auf Einsicht in Ihre Daten.

Die Studienleitung und Studienmitarbeitenden geben die während der Studie erhobenen Daten ausschließlich in verschlüsselter Form an die Mitarbeitenden unserer wissenschaftlichen Projektpartner, d.h. dem Max-Planck Institute for Metabolism Research, Gleueler Str. 50, 50931 Köln, Deutschland und dem Institute of Electrodynamics, Microwave and Circuit Engineering, Vienna University of Technology, Gusshausstrasse 27 / E354, 1040 Wien, Österreich zur weiteren Analyse weiter. Alle Daten werden gesetzeskonform für mindestens 10 Jahre archiviert. Zugriffsrecht zu der Verschlüsselung hat nur die TNU (siehe oben). Der Sponsor ist dafür verantwortlich dafür zu sorgen, dass im Ausland mindestens die gleichen Standards wie in der Schweiz eingehalten werden. Sie haben das Recht auf Einsicht in die Daten.

Sie können jederzeit ohne Angaben von Gründen Ihre Einwilligung zur Weiterverwendung Ihrer Daten zurücknehmen.

Möglicherweise wird diese Studie durch die zuständige Ethikkommission oder die Arzneimittelbehörde Swissmedic, überprüft. Die Studienleitung muss eventuell Ihre persönlichen und gesundheitsbezogenen Daten für solche Kontrollen offenlegen. Ebenso kann es sein, dass bei eventuellen Schäden auch ein Vertreter der Versicherung Einsicht in Ihre Daten gewährt werden muss. Alle Personen unterliegen der absoluten Vertraulichkeit. Zusätzlich werden nur im Falle Ihrer Zustimmung Ihre Daten an die von Ihnen eingetragene Vertrauensperson (z. B. Hausarzt) für eine weitere Behandlung weitergeleitet.

### **11. Rücktritt**

Sie können jederzeit von der Studie zurücktreten, wenn Sie das wünschen. Die bis dahin erhobenen Daten werden noch verschlüsselt ausgewertet, weil das ganze Projekt sonst seinen Wert verliert. Nach der Auswertung werden Ihre Daten vollständig anonymisiert, d.h. Ihre Schlüsselzuordnung wird vernichtet, so dass danach niemand mehr erfahren kann, dass die Daten ursprünglich von Ihnen stammen.

### **12. Entschädigung für Teilnehmende**

Wenn Sie an dieser Studie teilnehmen, erhalten Sie dafür folgende Aufwandsentschädigung: Pro absolviertes Experimentalvisite erhalten Sie CHF 140.-, plus eine einmalige Gesamtauszahlung von CHF 20.- für die Screeningvisite und das Ausfüllen der Online-Fragebögen. Insgesamt erhalten Sie für die Teilnahme an der gesamten Studie CHF 580.-, Ausgaben (zum Beispiel Reisespesen) werden nicht erstattet. Es entstehen Ihnen oder Ihrer Krankenkasse keine Kosten durch diese Studienteilnahme.

### **13. Haftung**

Falls Sie durch die Studie einen gesundheitlichen Schaden erleiden, haftet die Institution, welche für die Durchführung der Studie verantwortlich ist. Diese Haftung gilt, wenn nachgewiesen werden kann, dass der Schaden auf das Studienexperiment zurückzuführen ist. Die Translational Neuromodeling Unit ist durch eine Versicherung, die durch die Finanzdirektion des Kantons Zürich bei der Zürich-Versicherung abgeschlossen wurde, abgedeckt, um im Schadensfall für die Haftung aufkommen zu können.

Wenn Sie einen Schaden erlitten haben, so wenden Sie sich bitte an die Studienleitung oder den Principal Investigator (siehe Kontaktdaten).

### **14. Finanzierung der Studie**

Diese Studie wird durch Forschungsgelder der Universität Zürich und der ETH Zürich für die Translational Neuromodeling Unit (Prof. K.E. Stephan) finanziert.





## 15. Kontaktperson(en)

Bei Fragen, Unsicherheiten oder Notfällen, die während der Studie oder danach auftreten, können Sie sich jederzeit an die Studienleiterin und an den Principal Investigator wenden:

Studienleiterin:

Katharina Wellstein  
Translational Neuromodeling Unit  
Wilfriedstrasse 6  
8032 Zürich  
044 634 91 09  
[wellstein@biomed.ee.ethz.ch](mailto:wellstein@biomed.ee.ethz.ch)

Principal Investigator:  
Dr. Sandra Iglesias, PhD  
Translational Neuromodeling Unit  
Wilfriedstrasse 6  
8032 Zürich  
044 634 91 23  
[iglesias@biomed.ee.ethz.ch](mailto:iglesias@biomed.ee.ethz.ch)

- Die gesamte Studie findet an der Translational Neuromodeling Unit (TNU), Wilfriedstrasse 6, 8032 Zürich statt.
- Wegbeschreibung zur Translational Neuromodeling Unit  
Ab Hauptbahnhof Zürich mit Tram 3 (Richtung Klusplatz) bis zur Haltestelle Hottingerplatz. Ab Bellevue mit Tram 9 (Richtung Hirzenbach) oder 5 (Richtung Zoo) bis zur Haltestelle Kunsthaus wo Sie auf Tram 3 (Richtung Klusplatz) umsteigen können. Die Translational Neuromodeling Unit befindet sich an der Wilfriedstrasse 6.

## 16. Glossar (erklärungsbedürftige Begriffe)

- Was heisst „Placebo“ in unserem Fall?

In dieser Studie wird Ihr Vagus Nerv stimuliert bzw. nicht stimuliert. Durch die Versuchsanordnung werden Sie zwar immer eine Stimulation am Aussenohr spüren, tatsächlich wird der Vagus-Nerv aber nicht immer mitstimuliert. Diese Art der vermeintlichen Stimulation nennt man Placebo (ohne Wirkung). So ist es uns möglich zu unterscheiden, ob es sich um eine tatsächliche Wirkung der Stimulation handelt oder nicht.

- Was heisst „randomisiert“?

Bei unserer Studie werden unterschiedliche Abfolgen der Vagusnervstimulation verglichen. Die Reihenfolge der Stimulation bzw. Nicht-Stimulation wird vorgängig zufällig festgelegt. Diesen Vorgang nennt man Randomisierung.

- Was heisst "doppelblind"?

Eine Studie zu "verblinden" (einfach oder doppelt) dient dazu, bessere und genauere Ergebnisse zu erhalten. Von einer "einfachblinden" Studie spricht man, wenn bei der Studie entweder die Studienteilnehmer oder die Forschenden nicht wissen, ob der Vagusnerv eines Teilnehmers wie in unserem Fall, stimuliert wird oder nicht. Dies wurde vorgängig zufällig von einer nicht an der Studie beteiligten Person festgelegt.

"Doppelblind" ist eine Studie dann, wenn weder die Teilnehmenden noch die Forschenden wissen, ob der Vagusnerv eines Teilnehmers wie in unserem Fall, stimuliert wird oder nicht. Nur die unabhängige Person, die diese Zuordnung durchgeführt hat, weiss, wer wie behandelt wird. Frühestens, nachdem alle Daten aufgenommen wurden (alle Studienteilnehmenden die gesamte Studie absolviert haben), wird die «Verblindung» aufgehoben. In einem Notfall kann die "Verblindung" jederzeit auch früher aufgehoben werden. Eine Person, die weiss, dass sie die Stimulierung und nicht die Nicht-Stimulierung (Placebo) erhält, achtet ganz anders auf Reaktionen des Körpers als jene, die weiss, dass sie nur das Placebo (Nicht-Stimulation) erhält. Dies kann dazu



führen, dass Personen, die die Stimulation erhalten im Vergleich zu Denjenigen, die die Nicht-Stimulation erhalten, dessen Wirkung überschätzen können.

- "doppelblind randomisierter, placebokontrollierter klinischer Versuch":

Bei dieser Studie wird untersucht, wie die Stimulation wirkt. Dazu werden die Teilnehmenden auf verschiedene Arten stimuliert, inkl. einer Placebo-Stimulation (oft auch „Sham-Stimulation“ genannt). Dabei kann man sehen, ob gefundene Effekte tatsächlich wegen der Stimulation auftreten oder ob sie nur wegen des Placebo-Effekts spürbar sind. "Doppelblind" ist eine Studie dann, wenn weder die Teilnehmenden noch die Forschenden wissen, ob der Vagus Nerv eines Teilnehmers, wie in unserem Fall, stimuliert wird oder nicht. Nur die unabhängige Person, die diese Zuordnung durchgeführt hat, weiss, wer wie behandelt wird.



## Einwilligungserklärung

### Schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einem Studienprojekt

Bitte lesen Sie dieses Formular sorgfältig durch. Bitte fragen Sie, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wissen möchten. Für die Teilnahme ist Ihre schriftliche Einwilligung notwendig.

<b>BASEC-Nummer (nach Einreichung):</b>	2019-00985
<b>Titel der Studie (wissenschaftlich und Laiensprache):</b>	<b>Placebo-controlled psychometric investigation of percutaneous auricular vagus nerve stimulation (pVNS) in healthy volunteers using PrimeStim" (VAGUS)</b>  <b>Untersuchung perkutaner aurikulärer Vagusnervstimulation (pVNS) mit PrimeStim und mit gesunden Teilnehmenden – eine plazebo-kontrollierte Studie (VAGUS)</b>
<b>verantwortliche Institution (Sponsor mit Adresse):</b>	Prof. Dr. med. Klaas Enno Stephan, PhD Translational Neuromodeling Unit (TNU) Institut for Biomedical Engineering University of Zurich and ETH Zurich Wilfriedstrasse 6, 8032 Zurich Phone: 044 634 91 25, Email: <a href="mailto:stephan@biomed.ee.ethz.ch">stephan@biomed.ee.ethz.ch</a>
<b>Ort der Durchführung:</b>	Translational Neuromodeling Unit (TNU) Institut for Biomedical Engineering University of Zurich and ETH Zurich Wilfriedstrasse 6, 8032 Zurich
<b>Verantwortliche Studienleitung am Studienort:</b> Name und Vorname in Druckbuchstaben:	.....
<b>Teilnehmerin/Teilnehmer:</b> Name und Vorname in Druckbuchstaben:	.....
Geburtsdatum:	.....
	<input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich

- Ich wurde von der unterzeichnenden Studienleitung mündlich und schriftlich über den Zweck, den Ablauf der Studie mit PrimeStim und über mögliche Vor- und Nachteile sowie über eventuelle Risiken informiert.
- Ich nehme an dieser Studie freiwillig teil und akzeptiere den Inhalt der abgegebenen schriftlichen Information. Ich hatte genügend Zeit, meine Entscheidung zu treffen.
- Meine Fragen im Zusammenhang mit der Teilnahme an dieser Studie sind mir beantwortet worden. Ich behalte die schriftliche Information und erhalte eine Kopie meiner schriftlichen Einwilligungserklärung.
- Ich bin einverstanden, dass die zuständigen Fachleute des Sponsors, der zuständigen Ethikkommission und der Arzneimittelbehörde Swissmedic zu Prüf- und Kontrollzwecken in meine unverschlüsselten Daten Einsicht nehmen dürfen, jedoch unter strikter Einhaltung der Vertraulichkeit.



- Bei Zufallsbefunden, die direkt meine Gesundheit betreffen, werde ich informiert. Wenn ich das nicht wünsche, informiere ich meine Studienleitung.
- Ich weiss, dass meine gesundheitsbezogenen und persönlichen Daten nur in verschlüsselter Form zu Forschungszwecken für diese Studie weitergegeben werden können (auch ins Ausland).
- Ich kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen von der Studienteilnahme zurücktreten. Die bis zum Rücktritt erhobenen Daten und Proben werden für die Auswertung zur Studie verwendet und im Anschluss anonymisiert.
- Ich bin darüber informiert, dass eine Versicherung Schäden deckt, wenn Sie auf die Studie zurückzuführen sind.
- Ich bin mir bewusst, dass die in der Teilnehmerinformation genannten Pflichten einzuhalten sind. Im Interesse meiner Gesundheit kann mich die Studienleitung jederzeit von der Studie ausschliessen.

Ort, Datum	Unterschrift Teilnehmerin/Teilnehmer .....
------------	---

**Bestätigung der Studienleitung/der Prüfperson:** Hiermit bestätige ich, dass ich dieser Teilnehmerin/ diesem Teilnehmer Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie erläutert habe. Ich versichere, alle im Zusammenhang mit dieser Studie stehenden Verpflichtungen gemäss des geltenden Rechts zu erfüllen. Sollte ich zu irgendeinem Zeitpunkt während der Durchführung der Studie von Aspekten erfahren, welche die Bereitschaft der Teilnehmerin/ des Teilnehmers zur Teilnahme an der Studie beeinflussen könnten, werde ich sie/ ihn umgehend darüber informieren.

Ort, Datum	Name und Vorname der Studienleitung in Druckbuchstaben .....  Unterschrift der Studienleitung .....
------------	---



## Einwilligungserklärung für Weiterverwendung von Daten

<b>Teilnehmerin/Teilnehmer:</b> Name und Vorname in Druckbuchstaben:	..... .....
Geburtsdatum:	.....
	<input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/> männlich

Ich erlaube, dass meine Daten aus dieser Studie für die medizinische Forschung weiterverwendet werden dürfen. Wir möchten dazu – wie zunehmend von wissenschaftlichen Organisationen und Journalen gefordert – die erhobenen Daten in verschlüsselter Form in wissenschaftlichen Datenbanken ablegen, damit sie für zukünftige Forschungsprojekte verwendet werden können. Diese Einwilligung gilt unbegrenzt.

Ich habe verstanden, dass die Daten verschlüsselt sind und der Schlüssel sicher aufbewahrt wird. Die Daten können im In- und Ausland in Datenbanken verschlüsselt gespeichert werden, wenn diese mindestens Standards wie in der Schweiz einhalten. Alle rechtlichen Vorgaben zum Datenschutz werden eingehalten.

Ich entscheide freiwillig und kann diesen Entscheid zu jedem Zeitpunkt wieder zurücknehmen. Wenn ich zurücktrete, werden meine Daten anonymisiert. Ich informiere lediglich meine Studienleitung und muss diesen Entscheid nicht begründen.

Normalerweise werden alle Daten gesamthaft ausgewertet und die Ergebnisse zusammenfassend publiziert. Sollte sich ein für meine Gesundheit wichtiges Ergebnis ergeben, ist es möglich, dass ich über meine Studienleitung kontaktiert werde. Wenn ich das nicht wünsche, teile ich es der Studienleitung mit.

Falls Ergebnisse aus den Daten kommerzialisiert werden sollten, habe ich keinen Anspruch auf einen Anteil an der kommerziellen Nutzung.

Ort, Datum	Unterschrift Teilnehmerin/ Teilnehmer .....
------------	--

**Bestätigung der Studienleitung/der Prüfperson:** Hiermit bestätige ich, dass ich dieser Teilnehmerin/ diesem Teilnehmer Wesen, Bedeutung und Tragweite der Weiterverwendung von Proben und/ oder genetischen Daten erläutert habe.

Ort, Datum	Name und Vorname der informierenden Studienleitung in Druckbuchstaben .....  Unterschrift der Studienleitung .....
------------	--





## 17. Appendix

### **Anwendung der Datenschutzgrundverordnung, DSGVO, (General Data Protection Regulation, GDPR) bei klinischen Studien oder Forschungsprojekten in der Schweiz**

#### **Ergänzende Information für Studienteilnehmende zur Europäischen Datenschutz- Grundverordnung<sup>1</sup>**

#### **Psychometrische Untersuchung perkutaner aurikulärer Vagusnervstimulation (pVNS) bei gesunden Teilnehmenden mit PrimeStim – eine plazebo-kontrollierte Studie (VAGUS)** (Originaltitel der Studie: Placebo-controlled psychometric investigation of percutaneous auricular vagus nerve stimulation (pVNS) in healthy volunteers using PrimeStim)

Sehr geehrte Dame, sehr geehrter Herr

Mit der Einführung der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) am 25. Mai 2018 haben sich die Datenschutzvorschriften in der Europäischen Union geändert. Studien in der Schweiz fallen unter das Humanforschungsgesetz und das Schweizer Datenschutzgesetz und sind von dieser Änderung in der überwiegenden Mehrheit nicht betroffen.

Sie erhalten diese Informationsschrift deshalb, weil der Sponsor es für angezeigt erachtet, dass zusätzlich die europäische DSGVO auf diese Studie angewendet werden soll.

Wenn Sie bereits teilnehmende Person einer klinischen Studie sind, wurden Sie in der jeweiligen Patienteninformation bereits über Aspekte des Datenschutzes informiert. Dies beinhaltet z.B. Informationen über die Erfassung, Speicherung und Weiterleitung Ihrer gesundheitsbezogenen Daten sowie Ihre diesbezüglichen Rechte. Auch wurde Ihnen mitgeteilt, dass Sie jederzeit von der Studie zurücktreten können (sogenannter Widerruf) und dies keine Auswirkungen auf Ihre medizinische Behandlung und Betreuung hat. Im Falle eines Widerrufs werden die bis dahin erhobenen Daten und Proben noch ausgewertet.

Die Ihnen bereits mitgeteilten Rechte zur Datenverarbeitung und zum Widerruf in der Patienteninformation zu der klinischen Studie gelten weiterhin.

#### **Zusätzlich werden Sie hiermit über folgende, weitere Rechte informiert:**

##### **Recht auf Auskunft**

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden Daten, die im Rahmen der klinischen Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden.

##### **Recht auf Korrektur**

Sie haben das Recht, Sie betreffende unrichtige Daten korrigieren zu lassen.

##### **Recht auf Löschung**

Sie haben das Recht auf Löschung von Daten, die Sie betreffen, z.B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind. Vorbehalten bleiben gesetzlich vorgesehene Aufbewahrungspflichten. Bei klinischen Studien gibt es eine gesetzlich vorgeschriebene Aufbewahrungspflicht, so dass dieses Recht nicht zu jedem Zeitpunkt umsetzbar ist.

---

<sup>1</sup> Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung)



**Recht auf Einschränkung der Verarbeitung**

Sie haben das Recht, eine Einschränkung der Verarbeitung zu beantragen, wenn z.B. die Verarbeitung unrechtmässig oder die Richtigkeit der Daten bestreitbar ist.

**Recht auf Datenübertragbarkeit**

Sie haben das Recht, die Sie betreffenden Daten, die Sie für die klinische Studie bereitgestellt haben, als Kopie zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder - soweit technisch möglich - einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden.

Bitte beachten Sie, dass die Ausübung der oben genannten Rechten in Ausnahmefällen wegen gesetzlicher oder regulatorischer Bestimmungen nicht garantiert werden kann.

Wenn Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen oder eine Beschwerde erheben wollen, wenden Sie sich bitte an die Studienleitung. Auch können Sie sich an den Sponsor (K.E. Stephan, Wilfriedstrasse 6, 8032 Zürich, [stephan@biomed.ee.ethz.ch](mailto:stephan@biomed.ee.ethz.ch)) wenden.

Ort, Datum	Unterschrift der Kenntnisnahme: Teilnehmerin/Teilnehmer  .....
------------	--