



Punkte sammeln auf ...

pains.at

So machen Sie mit:

Das DFP-E-Learning ist Teil des Diplom-Fortbildungs-Programms (DFP) der Österreichischen Ärztekammer und ermöglicht qualitätsgesicherte Fortbildung durch das Studium von Fachartikeln nach den Richtlinien des DFPs.

Teilnahmemöglichkeiten:

DFP Punkte Online, per Post oder E-Mail

Der Multiple-Choice-Fragebogen des DFP kann bis zum jeweils angegebenen Datum eingereicht werden:

- Online: Für eingeloggte User steht der Beitrag und der Fragebogen auf unserer Website unter <http://www.pains.at/> zur Verfügung.
- per Post: Prinz-Eugen-Straße 8-10, 1040 Wien
- per E-Mail (eingescannter Test) an: monica.friedmann@springer.at

Approbation

Diese Fortbildungseinheit wird mit 3 DFP Punkten approbiert. Die Fortbildungspunkte werden rasch und unkompliziert mit Ihrer ÖÄK-Nummer elektronisch verbucht.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin
Monica Friedmann, BA
E-Mail: monica.friedmann@springer.at
pains.at



DFP-Fortbildung

Rudolf Likar¹ · Markus Köstenberger¹ · Sabine Sator² · Richard Crevenna³

¹ Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Klagenfurt, Klagenfurt, Österreich

² Klinische Abteilung für Spezielle Anästhesie und Schmerztherapie, Schmerzzambulanz, Universitätsklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerzmedizin, Medizinische Universität Wien/AKH Wien, Wien, Österreich

³ Universitätsklinik für Physikalische Medizin, Rehabilitation und Arbeitsmedizin, Medizinische Universität Wien/AKH Wien, Wien, Österreich

Der Vagusnerv und die Stimulation seines aurikulären Astes in der Schmerztherapie

Fortbildungsanbieter

Österreichische Schmerzgesellschaft

Lecture Board

OÄ Dr. Waltraud Stromer, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Landesklinikum Horn, Horn, Österreich

Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Eisner, Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Hintergrund

Weltweit sind etwa 1,5 Mrd. Menschen von chronischen Schmerzen betroffen, darunter 95–150 Mio. Europäer. Rückenschmerzen zählen mit über 60% zu der Hauptursache für schwere chronische Schmerzen, gefolgt von Migräne und Osteoarthritis [1, 2, 3, 4].

Viele Patient:innen sprechen auf konventionelle Behandlungsmöglichkeiten nur teilweise an und leiden trotz mehrerer Behandlungen weiterhin täglich unter starken chronischen Schmerzen. Umfragen unter Schmerzpatient:innen ergaben, dass nur ein Drittel der Befragten mit ihrer pharmakologischen Behandlung zufrieden ist: Mehr als die Hälfte der Befragten erreicht durch eine pharmakologische Behandlung an nur 1–2 Tagen pro Woche eine Schmerzlinderung und zwei Drittel haben trotz der Behandlung immer noch 12h oder mehr pro Tag Schmerzen [5].

Als Goldstandard in der Behandlung schwerer chronischer Schmerzpatient:innen gilt die multimodale Schmerztherapie, die interdisziplinär Physiotherapie, Psychotherapie, Edukation, Ärzt:innen/Patient:innen-Gespräche, Pharmakotherapie und stimulative Verfahren (Neuromodulation) verbindet [6, 7, 8, 9, 10].

Neuromodulationsverfahren können im Rahmen der multimodalen Schmerztherapie als effektive, nichtmedikamentöse und meist nebenwirkungsarme Therapieergänzung eingesetzt werden.

Neuromodulation

Therapeutische Neuromodulation wird gemäß der International Neuromodulation Society definiert als „die Veränderung der Nervenaktivität durch gezielte Abgabe eines Stimulus, wie z.B. elektrische Stimulation oder chemische Wirkstoffe an bestimmte neurologische Stellen im Körper“ [11] bzw.: „Bei der Neuromodulation werden technologisch fortschrittliche medizinische Geräte eingesetzt, um die Aktivität des Nervensystems zur Behandlung von Krankheiten zu verstärken oder zu unterdrücken. Zu diesen Technologien gehören sowohl implantierbare als auch nichtimplantierbare Geräte, die elektrische, chemische oder andere Wirkstoffe abgeben, um die Aktivität von Gehirn- und Nervenzellen reversibel zu modifizieren“ [12].

Nichtpharmakologische Behandlungen durch Neuromodulation stellen eine interventionelle Option dar, chronische Schmerzen zu behandeln. So kann zum Beispiel mittels implantierter Schrittmacher das Rückenmark stimuliert und damit die Weiterleitung von Schmerzsignalen zum Gehirn blockiert werden [13]. Andere Neuromodulationsmethoden sind u. a.: Tiefenhirnstimulation, Dorsal-Root-Ganglion-Stimulation, periphere Nervenstimulation und, weniger invasiv – mit dem Vorteil geringerer Kosten und Risiken –, transkranielle Magnetstimulation, kraniale Gleichstromtherapie, transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS), Nervenblockaden oder die nichtinvasive Vagusnervstimulation [13].

Der Vagusnerv

Der Vagusnerv ist der 10. der 12 Hirnnerven und der längste Nerv innerhalb des vegetativen Nervensystems. Er reguliert als Schlüsselkomponente des parasympathischen Nervensystems (et-

Zusammenfassung

Der Vagusnerv und die Stimulation seines aurikulären Astes in der Schmerztherapie

Im Rahmen einer multimodalen Schmerztherapie bei Patient:innen mit chronischen Schmerzen werden auch Neuromodulationsverfahren als effektive, nichtmedikamentöse und meist nebenwirkungsarme Therapieergänzung eingesetzt. Die elektrische Stimulation des aurikulären Astes des Vagusnervs (aVNS) zeigt in der Literatur gute Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von chronischen Schmerzen, insbesondere chronischen Rückenschmerzen, myofaszialem Schmerzsyndrom, Migräne oder abdominellen Schmerzen. Die perkutane aVNS kann seit Jänner 2025 in Österreich auch als ambulante Leistung im LKF-Katalog, für die Indikationen Myalgie (myofasziale Schmerzen), chronischen Migräne ohne Aura und Reizdarmsyndrom (Abdominalschmerz), kodiert werden.

Schlüsselwörter

Neuromodulation · aVNS · Chronische Schmerzen · Nervenstimulation · Parasympathische Aktivität

Abstract

The Vagus Nerve and Stimulation of Its Auricular Branch in Pain Therapy

As part of multimodal pain therapy for patients with chronic pain, neuromodulation procedures are used as an effective, nondrug add-on therapy that usually has few side effects. Electrical stimulation of the auricular branch of the vagus nerve (aVNS) has been shown in the literature to be effective and safe in the treatment of chronic pain, particularly chronic back pain, myofascial pain syndrome, migraine and abdominal pain. Since January 2025, percutaneous aVNS can also be coded as an outpatient service in the LKF catalogue in Austria for the indications myalgia (myofascial pain), chronic migraine without aura, and irritable bowel syndrome (abdominal pain).

Keywords

Neuromodulation · aVNS · Chronic pain · Nerve stimulation · Parasympathetic activity

wa 75%) entscheidende Funktionen wie Entspannung und Ruhe. Im Bereich der Medulla oblongata tritt er gemeinsam mit dem N. accessorius und dem N. glossopharyngeus an die Hirnoberfläche. Durch das Foramen jugulare mit den beiden Ganglien – Ganglion jugulare (superior), Ganglion nodosum (inferior) – zieht er in zwei Strängen über den Rachenraum in den Thoraxraum und ins Abdomen, und versorgt Brust- und Bauchhöhlen wie Speiseröhre, untere Atemwege, Herz, Aorta und den gesamten Magen-Darm-Trakt [14]. Dabei ziehen motorische Fasern zur Steuerung neurogener, myogener, endokriner Funktionen und des Verhaltens, aus dem Nucleus ambiguus (z.B. zu Larynx und Pharynx) und dem Nucleus dorsalis Nervi vagi (DMNX; z.B. Viszera und Herz). 80% der Vagusnerv-Fasern sind afferente sensorische und sensible Fasern und projizieren dabei zum Nucleus spinalis Nervi trigemini (NSNT; z.B. aus Larynx und Pharynx) sowie zum Nucleus tractus solitarii (NTS; z.B. aus Viszera, Herz und Aorta). Aus dem Ganglion jugula-

re zieht speziell der aurikuläre Ast des Vagusnerv (auch Arnold's oder Aldermans-Nerv) zum Außenohr, innerviert dieses sensorisch (afferent) und vermittelt Mechano-, Thermo- und Nozizeption [14, 15, 16, 17]. NTS und NSNT projizieren zu einer Vielzahl von essenziellen Kernen im Gehirn [18]. So konnte eine Modulation, u. a. von DMNX, Locus ceruleus (noradrenerg), Raphe nuclei (RN; serotonerg), Amygdala, Thalamus, periaquäduktalem Grau (PAG), cingulärem Kortex, und präfrontalem Kortex nachgewiesen werden (Abb. 1). Unter anderem kann somit von einer Modulation komplexer autonomer Reflexe, homöostatischer Regulation, Af-

fekt, Awareness, Schmerzwahrnehmung und Verarbeitung sowie Stress ausgegangen werden [19, 20].

Stimulation des Vagusnervs

Die Stimulation von Nerven und im Speziellen des Vagusnervs, als wesentlicher Mediator von Ruhe und Entspannung im autonomen Nervensystem, kann auf vielfältige Art und Weise erfolgen, z. B. über mechanische Manipulation, Kälte, Yoga, Atemübungen oder Entspannungsübungen [21, 22, 23, 24, 25, 26].

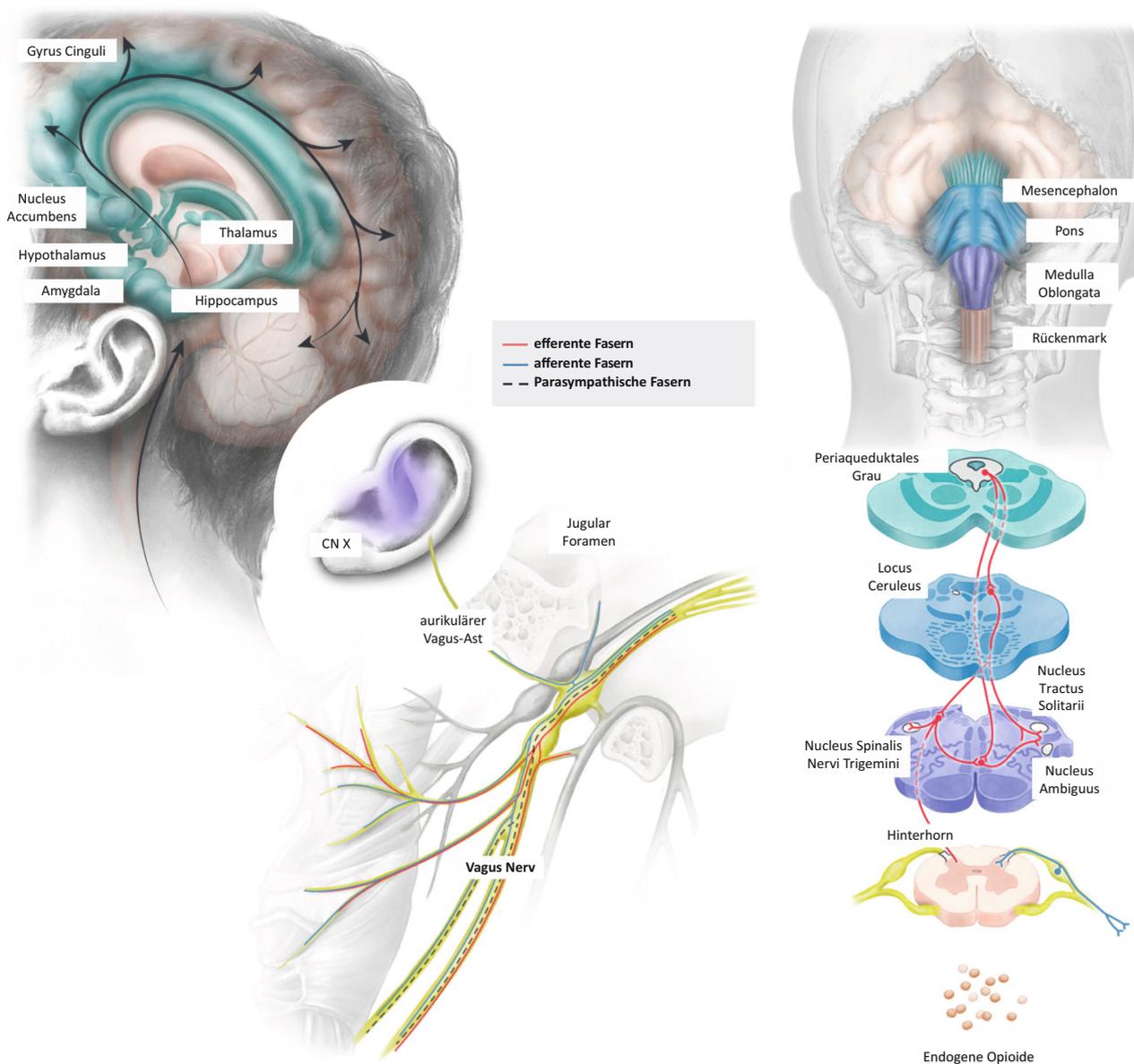


Abb. 1 ▲ Illustration der Ohrinnervierung mit sensorischen Fasern des aurikulären Vagusnerv-Astes, der Signalwege und Wirkmechanismen der aurikulären Vagusnervstimulation (aVNS) in der Schmerztherapie. Die aVNS entfaltet seine analgetische Wirkung durch 1) die Aktivierung absteigender Schmerzkontrollwege und die Freisetzung endogener Opioiden, 2) die Veränderung der Schmerzwahrnehmung über das limbische System und den präfrontalen Kortex (einschließlich des anterioren cingulären Kortex, der Amygdala, des ventralen tegmentalen Bereichs und des Nucleus accumbens), 3) eine parasympathische Aktivierung und sympatholytische Wirkung, 4) die Aktivierung entzündungshemmender Prozesse durch den cholinergen entzündungshemmenden Reflex. CN X 10. Hirnnerv. (© Aurimod GmbH)

Die elektrische *Vagusnervstimulation (VNS)* wurde zur Behandlung und Linderung von neurologischen Erkrankungen entwickelt. Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts hat der Neurologe James Leonard Corning zur Behandlung von epileptischen Anfällen die *Corning-Gabel* entwickelt. Diese sollte den verstärkten Blutfluss ins Gehirn – seiner Ansicht nach die Ursache epileptischer Anfälle – unterbinden [27, 28]. In der Weiterentwicklung diente sie der VNS durch mechanische Kompression und elektrische Stimulation der Vagina carotica, durch die der Vagusnerv verläuft [27]. Tierstudien im Verlauf des 20. Jahrhunderts schafften erste wissenschaftliche Evidenz zur Funktion des Vagusnervs und die Effekte der VNS. So zum Beispiel konnten Dell und Olson spezifisch lokalisierte Effekte im Katzenhirn nachweisen [29] und MacLean in den 1980er-Jahren zeigen, dass VNS die Aktivität im cingulären Kortex von Primaten modulieren kann [28, 30]. Das erste *implantierbare VNS-System (iVNS)* wurde von Zabara und seinem Team in den 1980er-Jahren entwickelt und implantiert. Das System besteht aus einem Pulsgenerator, der subkutan im Brustbereich der Patient:innen implantiert wird, und bipolare Cuff-Elektroden, die um den zervikalen Ast des linken Vagusnervs angebracht werden. (Eine iVNS darf nie an am rechten Vagusnerv am Hals erfolgen, da es aufgrund der Stimulation zu einem Herzstillstand kommen kann.) Der Stimulator kann von außen programmiert werden und stimuliert entweder über ein fix eingestelltes Stimulationsmuster durchgehend (z. B. 30 s ON, 5 min OFF mit einer Frequenz von ca. 30 Hz), oder die Patient:innen können bei Bedarf die Stimulation adaptiv auslösen. Das System wurde erstmals zur Behandlung von therapieresistenter Epilepsie 1994 in der EU und 1997 in den USA zugelassen [28, 31, 32]. Abgesehen von den Implantationsrisiken ist die invasive VNS jedoch häufig mit Nebenwirkungen wie Schluckbeschwerden verbunden, die auf eine unerwünschte Stimulation der motorischen Vagusnerväste im Hals zurückzuführen sind [33]. Andere bekannte mögliche Nebenwirkungen sind Dyspnoe, Pharyngitis, so wie Schmerz und Verengungen des Larynx und der Stimmbänder [20, 34].

Im Zuge der Anwendung bei Epilepsie wurde auch das Potenzial für die Behandlung von Depressionen und Schmerzen, insbesondere chronische Schmerzen, erkannt und als Therapieoption etabliert. Auch bei anderen Erkrankungen mit ANS/ZNS-Beteiligung oder chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie z. B. Morbus Parkinson, Angsterkrankungen, kognitive Beeinträchtigungen, chronische inflammatorische Darmerkrankungen, Vertigo, oder postinfektiöse Syndrome wird der Einsatz der VNS inzwischen untersucht oder befindet sich bereits in Anwendung [20, 28]. Gemeinsamer Anknüpfungspunkt ist die Abbildung vieler chronischer Erkrankungen in einer Fehlregulation des aktivierenden (sympathischen) und regenerativen (parasymphatischen) Arms des vegetativen Nervensystems. Dies spiegelt sich in den verschiedenen Symptomen wie auch chronischen Schmerzen wider [14].

Nichtinvasiv bzw. minimal-invasiv kann man den Vagusnerv entweder über den zervikalen Ast im *Halsbereich (nVNS)* oder den *aurikulären Ast (aVNS)* in der Ohrmuschel stimulieren. Beginnend mit den 2000er-Jahren wurde dieses Feld zunehmend beforscht und hat die nicht- bzw. minimal-invasive VNS aufgrund der diversen Einsatzmöglichkeiten und dem geringen Risikoprofil sowohl in der

Forschung als auch in der Klinik stetig an Bedeutung gewonnen [14, 28, 35].

Wie bei der invasiven iVNS stimuliert die *transkutane zervikale VNS (nVNS)* den zervikalen Vagusast, der in der Vagina carotica verläuft und aus afferenten und efferenten Fasern besteht. Dabei wird über ein Handgerät mit Oberflächenelektroden für je 2 min mehrmals über den Tag verteilt stimuliert (üblicherweise zwischen 3- und 10-mal pro Tag über mehrere Monate oder dauerhaft). Typische Stimulationsmuster sind bipolare Bursts in einer relativ hohen Frequenz von 5 kHz, periodisch mit 25 Hz ein- und ausgeschaltet. Über die sehr breite Stimulationsfläche kann es auch hier zu einer unspezifischen Kostimulation in der Nähe verlaufender Nerven kommen bzw. einer Kostimulation efferenter Fasern des Vagusnervs. Bekannte Nebenwirkungen der nVNS sind v. a. Schwindel, Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Nasopharyngitis, oropharyngealer Schmerz, Kribbeln an der Stimulationsstelle, Sensitivität gegenüber dem Leitgel [35, 36, 37].

Der aurikuläre Ast des Vagusnervs, der v. a. die Cymba conchae in der Ohrmuschel innerviert, besteht ausschließlich aus afferenten – also zum Hirnstamm laufenden – Fasern (Abb. 1; [14, 16, 17]). Je nach verwendetem Stimulationsgerät werden Oberflächenelektroden über einen Klipp, ein spezielles Ohrstück, geklebte Pads (gängige Nomenklatur – *transkutane aVNS, tVNS*) oder minimal-invasiv Nadelelektroden (*perkutane aVNS, pVNS*) zur Stimulation verwendet. Die Stimulation kann zeitlich begrenzt (z. B. 1–4 h/Tag über mehrere Wochen, häufig bei tVNS ähnlich einem TENS-Gerät) oder durchgehend über mehrere Tage oder Wochen erfolgen (mit kurzen Stimulationspausen, um habituelle Prozesse zu vermeiden, z. B. 2 h ON zu 40 min OFF wiederholend, häufig bei pVNS mit tragbaren Geräten), in Abhängigkeit der Indikation und des therapeutischen Ziels.

So kann zum Beispiel in der Akutbehandlung (z. B. bei akutem postoperativem Schmerz) eine entsprechend kurze Anwendungsdauer von wenigen Tagen ausreichen, um den Akutschmerz zu lindern und den postoperativen Medikamentenverbrauch zu reduzieren [38]. Während z. B. bei chronischen Schmerzindikationen oder psychiatrischen Erkrankungen eine längere Anwendung empfohlen wird, um einen maximalen therapeutischen Effekt zu erreichen [28, 33, 35, 38, 39]. **Abb. 2** zeigt beispielhaft ein Behandlungsprotokoll für die Anwendung der pVNS mittels eines tragbaren Gerätes bei chronischen Schmerzen.

Mögliche Nebenwirkungen der aVNS sind vorwiegend lokale Reaktionen an den Elektroden (Hautreizungen, Hautrötungen, allergische Reaktionen auf Klebestreifen oder Bestandteile der Elektroden), seltener systemische und meist transiente Nebenwirkungen bei Beginn der Therapie wie Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, kardiovaskuläre Reaktionen [35, 40, 41]. Für einen Überblick siehe **Tab. 1**. Potenzielle Kontraindikationen sind in **Tab. 2** zusammengefasst.

Aufgrund der nicht- oder minimal-invasiven einfachen Anwendung und des geringsten Nebenwirkungsprofil der beschriebenen Methoden, bietet vor allem die aVNS Potenzial des Einsatzes in der multimodalen Behandlung chronischer Schmerzpatient:innen.

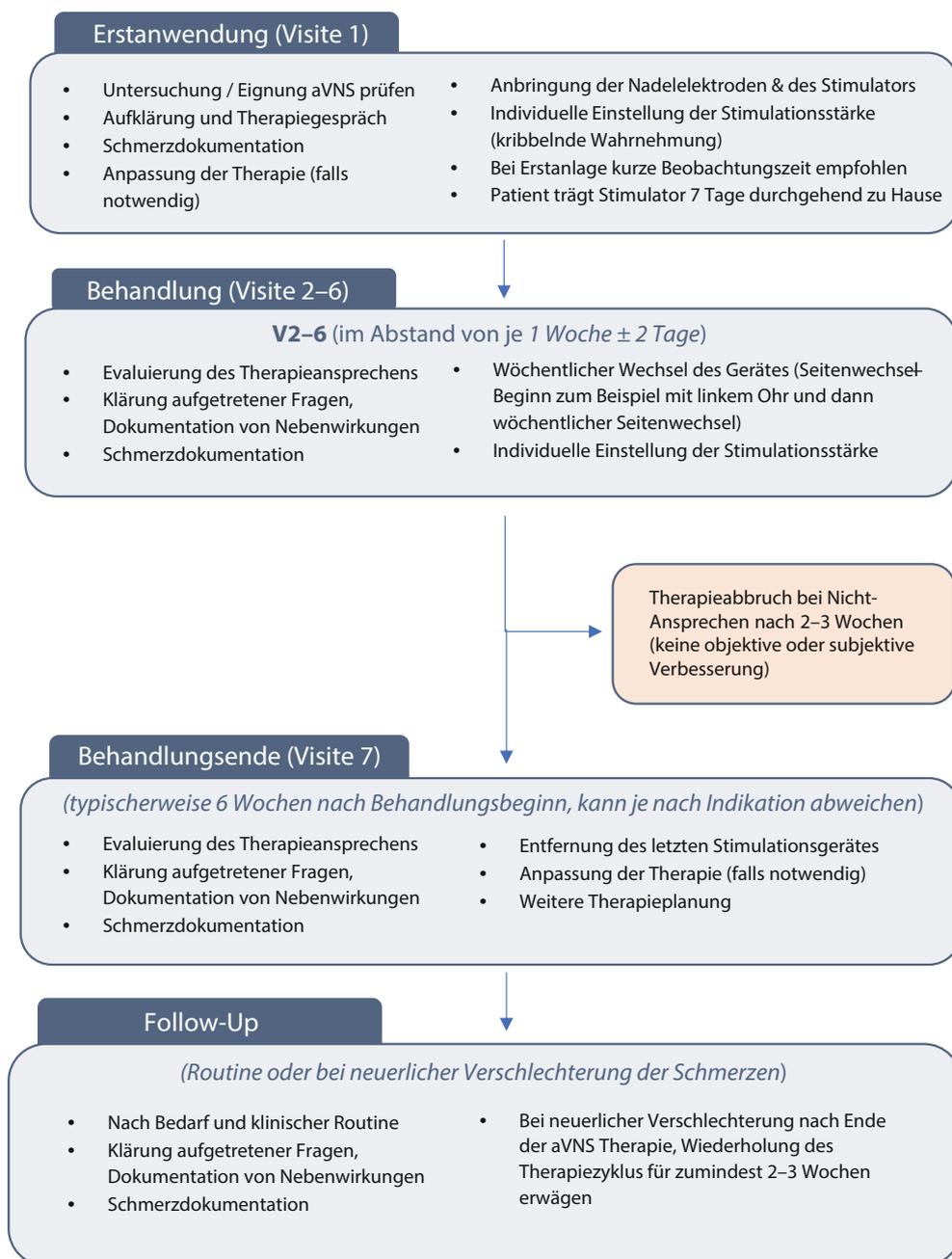


Abb. 2 ◀ Beispielhaftes Behandlungsprotokoll bei chronischen Schmerzen und der klinischen Anwendung der perkutanen aurikulären Vagusnervstimulation (pVNS) mittels eines tragbaren Gerätes. (Quelle: Klinikum Klagenfurt)

Wirkmechanismen der aVNS

Aufgrund seiner weitreichenden Projektionen und dominanten Rolle im ANS können viele essenzielle Körperfunktionen über den Vagusnerv beeinflusst werden. Die aktuelle wissenschaftliche Evidenz zeigt, dass die durch die aVNS vermittelte parasymphatische Aktivierung und die Modulation vagaler Hirnstammkerne und deren Projektionen auf folgende Mechanismen wirkt ([14, 20, 28, 42]; **Abb. 1**):

- Sympatholytische Wirkung (Acetylcholin, Noradrenalin)
- Sekretion von Neurotransmittern (z. B. Enkephalin, Dynorphin, GABA) und Aktivierung des absteigenden Schmerzkontrollnetzwerks
- Aktivierung entzündungshemmender Signalwege wie des cholinergen antiinflammatorischen Weges und Neuroimmunreflexen (Acetylcholin)
- Lipomodulatorische Effekte
- Regulierung kardialer Aktivität
- Regulierung gastrointestinaler Funktionen
- Wirkung auf den Locus coeruleus und das Noradrenalin-System
- Modulation des Monoaminsystems (Serotonin, Norepinephrin)
- Reorganisation spezifischer Task-verknüpfter Gehirnregionen (z. B. primärer Motorkortex) bzw. neuroplastische Effekte (Expression von „brain-derived neurotrophic factor“ [BDNF] und verstärkte synaptische Dichte im Hippokampus)

Tab. 1 Bekannte Nebenwirkungen der aurikulären Vagusnervstimulation (aVNS) – meist mild und transient, selten systemische Reaktionen [40, 41]	
Hautreizungen/allergische Reaktionen aufgrund verwendeter Klebematerialien	Vorübergehende subjektive Hörbeeinträchtigung
Hautreizung im Bereich der Elektroden	Kurzfristige Verstärkung depressiver Symptomatik
Missempfindungen an der Stimulationsstelle	Angstanfälle
Schmerz im Bereich der Elektroden	Dyspnoe
Taubheit im Bereich der Elektroden	Kopf-, Ohren-, Brust-, Nackenschmerzen
Blutung/Hämatom im Bereich von Nadelelektroden	Gesichts- und Nackenkontraktion
Müdigkeit oder Erschöpfung	Schluckbeschwerden
Schwindel	Vestibuläre Neuritis
Übelkeit oder Erbrechen	Bluthochdruck
Durchfall	Herzrasen
Benommenheit	Synkope
Stimmveränderung/Heiserkeit	Tachykardie oder Bradykardie
Quelle: Klinikum Klagenfurt	

Tab. 2 Potenzielle Kontraindikationen der aurikulären Vagusnervstimulation (aVNS), gemäß Gebrauchsanweisungen üblicher Geräte	
Schwangerschaft	Floride maligne Erkrankungen
Infektion, Ekzem oder Psoriasis im Anwendungsbereich	Geistige und/oder körperliche Beeinträchtigungen, die eine Gefahrenquelle für die Handhabung des Gerätes darstellen
Hämophilie (bei Verwendung von Nadelelektroden)	
Betäubte oder desensibilisierte Haut im Anwendungsbereich	Vagale Hypersensitivität
Zerebralshunts (z. B. zur Behandlung eines Hydrozephalus)	Aktive implantierte Geräte, z. B. Herzschrittmacher, Defibrillatoren, Cochlea-Implantat etc.
Quelle: Klinikum Klagenfurt	

Die zugrundeliegenden Mechanismen zur klinischen Wirksamkeit der aVNS in der Schmerztherapie werden in der Literatur noch diskutiert. Im Detail deuten die bisherigen Erkenntnisse in der Schmerzforschung darauf hin, dass bei der nozizeptiven Verarbeitung die aVNS sowohl eine inhibitorische als auch eine exzitatorische Modulation in spinalen und supraspinalen Regionen, sowie in zentralen und peripheren Schmerzbahnen bewirken kann [43, 44]. Es wird angenommen, dass dabei die inhibitorische und asynchrone Wirkung der aVNS zusammen mit einer verbesserten Plastizität des Gehirns, aktivierten serotonergen Signalwegen und die entzündungshemmende Wirkung der aVNS der maladapten Plastizität und Entzündung bei der zentralen Sensibilisierung und somit der Schmerzüberempfindlichkeit entgegenwirken [45].

Eine Hemmung der Weiterleitung von Schmerzsignalen an das Gehirn wird über die Aktivierung Enkephalin-haltiger Interneurone innerhalb der Wirbelsäule angenommen [46, 47], was sich auch positiv auf neuroinflammatorische Prozesse und Gliazellen auf Wirbelsäulenebene auswirkt [47]. Die effektive Hemmung der nozizeptiven Verarbeitung kann konditionierende elektrische Rei-

ze überdauern, was z. B. den nachhaltigen schmerzreduzierenden Effekt erklären würde (siehe unten), der zum Beispiel bei Patient:innen mit chronischen Rückenschmerzen nach mehrwöchiger aVNS-Therapie beobachtet werden kann [48].

Die aVNS führt zu systemischen autonomen Effekten durch die parasympathische Aktivierung. Die antagonistische Wirkung des aktivierten parasympathischen Systems auf das sympathische System ist eine der erwarteten therapeutischen Mechanismen der aVNS, was sich in der Verschiebung der ANS-Aktivität in Richtung parasympathischer Dominanz mit reduziertem sympathischen Beitrag widerspiegelt [14, 28, 49, 50, 51, 52]. Das sympathovagale Gleichgewicht – oder die Aktivität von ANS – scheint sich als Reaktion auf aVNS zu verbessern, was z. B. durch Veränderungen in der Herzratenvariabilität (HRV) gemessen werden kann. Aus diesem Grund wird die aVNS beispielsweise auch als innovativer nichtinvasiver Ansatz gesehen, um etwa bei der Behandlung von Herzkreislauf-Erkrankungen wie Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und Bluthochdruck anzusetzen [45, 53]. Studien zeigen eine Verschiebung hin zur parasympathischen Prädominanz während der aVNS durch ein verringertes Verhältnis von niederfrequenten zu hochfrequenten (LF/HF) Komponenten der HRV und eine verminderte Aktivität des peroneus Nervs (abgeleitet durch Mikroneurographie) als Marker für die gesamtsympathische Aktivität [54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61]. Diese Marker scheinen vor allem bei longitudinalen Untersuchungen über mehrere Wochen und Monate robust, während die kurzfristigen Auswirkungen der aVNS auf die HRV in der Literatur inkonsistente Ergebnisse zeigen [62, 63].

Der Vagusnerv ist außerdem ein wichtiger Bestandteil der Neuroendokrin-immun-Achse über den cholinergen antiinflammatorischen Weg [37]. Während die Aktivierung des Parasympathikus nur entzündungshemmend wirkt, kann der Sympathikus sowohl entzündungsfördernd als auch entzündungshemmend wirken. In neueren Studien z. B. bei COVID-19- und Sepsis-Patient:innen und bei entzündlichen Darmerkrankungen wurde die entzündungshemmende Wirkung der aVNS untersucht und eine Reduktion der Entzündungsparameter festgestellt [64, 65, 66, 67, 68]. Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse über 15 Studien ($n=597$ Patient:innen) zeigte bei den Zytokinen TNF- α , IL-6 und IL-1 β keinen statistisch signifikanten VNS-Effekt, während CRP, IL-10 und Interferon(IFN)- γ über alle Methoden (nVNS, tVNS, pVNS) hinweg signifikant durch die Stimulation moduliert wurden [69].

Die Literatur zeigt, dass die Wirkung der aVNS unterschiedlich ausfallen kann, basierend auf der individuellen Ohrinnervierung und Wahrnehmung der Stimulation (z. B. die Anzahl der afferenten Fasern im Ohr oder individuelle Unterschiede im Verlauf der Nervenfasern), dem (autonomen) Zustand des Patienten (Komorbiditäten, Lebensstil, bestehende Therapien), dem Alter sowie dem spezifischen Stimulationsmuster (Dosis, Frequenz, Pulsweite – siehe hierzu eine detaillierte Analyse in Duff et al. 2024 [39]). Die Forschung beschäftigt sich speziell mit der Untersuchung dieser Einflüsse, Objektivierung der Ergebnisse und Definition von geeigneten Patientenprofilen (Responder/Non-Responder). Studien zeigen beispielsweise, dass die aVNS die Aktivität in essenziellen Hirnregionen modulieren kann, die an der Schmerzwahrnehmung beteiligt sind, und dass diese Aktivität z. B. mit der Häufigkeit und

Stärke der von Migräneattacken korreliert [70] durch die parameterabhängige Modulation der Konnektivität zwischen dem periaquäduktalen Grau und dem bilateralen cingulären Kortex [71, 72]. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Wirkung der Stimulation z. B. mit dem Zeitpunkt der Stimulation im Atemrhythmus korreliert, mit einer stärkeren analgetischen Wirkung bei Stimulation während der Ausatmung [73]. Die aktuelle Forschung versucht dies durch Feedback-gesteuerte Stimulation zu nutzen. Sowohl präklinische als auch klinische Daten deuten unter anderem darauf hin, dass ein Priming-Effekt beobachtbar ist, wenn die Stimulation während eines signifikanten Ereignisses erfolgt, z. B. bei der Kombination von VNS mit einer spezifischen Bewegung oder z. B. mit Musik (zur Behandlung akustischer Traumata; [74]). So wurde in mehreren Studien eine erhöhte Wirksamkeit der allgemeinen Rehabilitationsbehandlung bei Schlaganfallpatienten sowie chronischen Schmerzpatienten durch die Kombination der (a)VNS-Stimulation mit Bewegung/Rehabilitationstherapien/Physiotherapie beobachtet [74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81]. Die elektrische Stimulation des Vagusnervs verstärkt die Aktivität im cholinergen basalen Vorderhirn und im noradrenergen Locus coeruleus und bewirkt eine anschließende Freisetzung von Neuromodulatoren im gesamten Kortex und damit eine adaptive Plastizität. Wird die noradrenerge oder cholinerge Übertragung verringert, werden damit auch die Auswirkungen der VNS im ZNS blockiert. Beide neuromodulatorischen Systeme sind Schlüsselsubstrate bei der Ausprägung der kortikalen Plastizität und liefern eine Begründung, warum VNS in Kombination mit Rehabilitation und multimodaler Schmerztherapie die Effektivität verbessern könnten [74].

Klinische Wirksamkeit der aVNS in der Schmerztherapie

Eine Übersicht zu zugelassenen Indikationen für verschiedene Methoden der VNS sowie übliche Behandlungsparameter und klinische Ergebnisse findet sich in **Tab. 3**. Im Folgenden konzentrieren wir uns auf den Einsatz der aVNS in der Schmerztherapie.

Jüngste Übersichtsarbeiten, Metaanalysen, Leitlinien und Health Technology Assessments [84] zeigen eine gute Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von chronischen Schmerzen, insbesondere chronischen Rückenschmerzen, myofaszialem Schmerzsyndrom, Migräne oder abdominellen Schmerzen mittels aVNS. Die perkutane aVNS kann seit Jänner 2025 in österreichischen Krankenhäusern auch als ambulante Leistung im LKF-Katalog, für die Indikationen Myalgie (myofasziale Schmerzen), chronischen Migräne ohne Aura und Reizdarmsyndrom (Abdominalschmerz), kodiert werden.

Die Wirksamkeit bei akuten postoperativen Schmerzen und/oder perioperativen Schmerzen kann hingegen bis dato nicht eindeutig bestätigt werden [36, 38, 39, 85, 86, 87, 88, 89]. Bei experimentell induzierten Schmerzen scheint es keine konsistente Wirkung zu geben [38, 39, 90]. Wie oben bereits diskutiert, sind verschiedene Einflüsse (wie z. B. Komedikation, ANS-Status, Alter, Komorbiditäten, Nikotin/Alkohol, Ernährung) auf die Wirksamkeit der aVNS noch nicht hinreichend untersucht und werden diese aktuell erforscht.

In zahlreichen klinischen Studien wurde die antinozizeptive Wirkung der aVNS gezeigt (vgl. Likar et al. [38] und Duff et al. [39] für

Einzelreferenzen), u. a. bei chronischem Zervikalsyndrom [38, 39], chronischen Rückenschmerzen [39, 78, 79, 91], Kopfschmerzsyndromen [43], hochfrequenter und chronischer Migräne [39, 71, 92, 93, 94], akuter Migräne [95], Depression mit chronischem Schmerz [38, 39], chronischen Bauchschmerzen im Zusammenhang mit funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen (auch in pädiatrischen Patient:innen; [39, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103]), chronischer Claudicatio intermittens (periphere arterielle Verschlusskrankheit; [104]), Schmerzen des Bewegungsapparates [38, 39], Fibromyalgie [38, 39], Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie [39, 105] und chronischen Beckenschmerzen/Endometriose [39, 106]; akuten Schmerzen während In-vitro-Befruchtung [46]; postoperativen Schmerzen nach laparoskopischer Nephrektomie, Tonsillektomie, Hysterektomie, Sectio [39, 107], Roux-en-Y-Magenbypass, arthroplastischen Eingriffen [39, 108, 109] und nach kolorektalen Operationen. Andere rezente Studien untersuchen darüber hinaus die Wirksamkeit der aVNS auf die Symptomatik von u. a. Depressionen [110, 111, 112], Epilepsie [113, 114, 115, 116], Angststörungen [117], CoVID-19/Long-COVID/ME/CFS [64, 65, 66], posttraumatischem Stresssyndrom [28], Tinnitus [28], Insomnie [118, 119], Autismus [28] und in der Neurorehabilitation [76, 77, 120].

Zwei exemplarische prospektive, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studien überprüften die Hypothese, dass aVNS bei chronischen Rückenschmerzen und chronischer Zervikalgie mit unzureichender Schmerzlinderung bei standardisierter analgetischer Therapie, wirksamer als konventionelle manuelle Ohrakupunktur ist [38]. Die Schmerzlinderung war in der aVNS-Gruppe während der Therapie (6 Wochen) und in der Nachbeobachtungszeit im Vergleich zu den Kontrollen signifikant größer. Chronische Rückenschmerzenpatient:innen zeigten eine Verringerung der Schmerzintensität um bis zu 75 % auf der VAS-Skala.

Eine nachhaltige antinozizeptive Wirkung von aVNS über mehrere Monate, auch nach Ende der Stimulationstherapie, wurde in zahlreichen klinischen Studien gezeigt [38, 39, 96, 97, 98, 100, 101, 106]. Die Aktivierung und Steigerung der parasympathischen Aktivität bewirkt darüber hinaus ein besseres subjektives Wohlbefinden, besseren Schlaf, lindert schmerzinduzierte Angstzustände und Depressionen, verbessert Funktion und Mobilität und hilft so auch, chronisch-schmerzbedingte Kinesophobie und Vermeidungsverhalten zu reduzieren [14, 38, 39, 91, 96, 97, 98, 101, 104, 106, 119, 121, 122, 123, 124, 125]. Darüber hinaus konnte die aVNS die Einnahme/den Bedarf an Opioiden wie Tramadol, Remifentanyl, Morphinhydrochlorid, Naproxen [38, 39] sowie Tramadol und Morphinium [126] signifikant reduzieren.

Einige Studien zielten darauf ab, ein besseres Ergebnis von Physiotherapie/gezielten Bewegungseinheiten zu erreichen durch Ergänzung der Rehabilitationstherapie mit VNS. Die Kombination von Stimulation mit Bewegung oder spezifischen motorischen Aufgaben hat bei Schlaganfallpatienten eine verbesserte rehabilitative Wirkung [74, 75, 76, 77]. Diese Ergebnisse lassen sich auch auf Rehabilitation im orthopädischen Bereich übertragen [38, 78, 79, 127]. So z. B. verglich eine Studie von Kutlu et al. in $n=60$ Fibromyalgie-Patient:innen das Ergebnis zwischen Bewegung in Kombination mit aVNS und nur Bewegung für 4 Wochen. Beide Gruppen verbesserten sich signifikant in den Bereichen VAS, De-

Tab. 3 Überblick über wesentliche zugelassene Indikationen für die Vagusnervstimulation (iVNS, nVNS, aVNS), übliche Behandlungsparameter und beobachtete klinische Ergebnisse [28, 39]

Indikation	Übliche Behandlungsparameter	Effekt/Wirksamkeit
Therapierefraktäre Epilepsie (iVNS) [31]	Dauerhaft, intermittierend 30 s ON/5 min OFF, Frequenz im Bereich 30 Hz	Mind. 50 % Reduktion epileptischer Anfälle bei etwa 50 % aller Patient:innen
Therapierefraktäre Depression (iVNS) [82]	Dauerhaft, intermittierend 30 s ON/5 min OFF, Frequenz im Bereich 30 Hz	Signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatik bei 40–60 % der Patient:innen nach längerer Anwendung (mehrere Monate bis 5 Jahre)
Morbide Adipositas (iVNS, nur USA)	Stimulation der abdominalen Äste des Vagusnervs	Mehr Gewichtsreduktion im Vergleich zu Sham-Behandlung
Neurorehabilitation (iVNS, nur USA)	Dauerhaft, im Rahmen eines Rehabilitationsprogramms, Stimulation in Kombination mit Reha-Übungen	Verbesserte Mobilität/Rehabilitation im Vergleich zu Standard of Care
Akuter postoperativer Schmerz (aVNS) [39] Orthopädische Eingriffe Abdominale Eingriffe Sectio	Akut nach operativem Eingriff für 5–7 Tage Mittels tragbarer Geräte und Nadelelektroden, bis zu 7 Tage wiederholend 2 h ON/40 min OFF, 1 Hz Mittels Oberflächenelektroden und TENS-ähnlichen Geräten, bis zu 7 Tage, 1–4 h/Tag, 1–25 Hz	Reduktion bis signifikante Reduktion postoperativer Schmerzen und Schmerzmedikation möglich
Chronische Schmerzkrankungen (aVNS) [39] Abdominalschmerz/Reizdarmsyndrom chronischer Rückenschmerz Rheumatische Erkrankungen Zervikalsyndrom Myalgie	6 Wochen (Evaluierung des Ansprechens nach 2–3 Wochen; Wiederholung bei Bedarf) Mittels tragbarer Geräte und Nadelelektroden, bis zu 7 Tage wiederholend 2 h ON/40 min OFF, 1 Hz Siehe Abb. 2	Bei 60–80 % der Patient:innen: signifikante Schmerzreduktion von mind. $\geq 30\%$, Verbesserung Wohlbefinden, Schlaf, oft Reduktion von Medikation, Effekte nachhaltig über mehrere Wochen bis Monate
Abdominalschmerz bei Jugendlichen (aVNS, nur USA)	4–8 Wochen (Evaluierung des Ansprechens nach 2–3 Wochen; Wiederholung bei Bedarf) Mittels tragbarer Geräte und Nadelelektroden, bis zu 7 Tage wiederholend 2 h ON/35 min OFF, 1–10 Hz nach 1–2 Wochen; Wiederholung bei Bedarf	Signifikante Schmerzreduktion $\geq 30\%$, Verbesserung Wohlbefinden, Schlaf, oft Reduktion von Medikation, Effekte nachhaltig über mehrere Wochen bis Monate
Migräne (aVNS, nVNS) [38, 39]	4–6 Wochen (Evaluierung des Ansprechens nach 2–3 Wochen; Wiederholung bei Bedarf) Mittels tragbarer Geräte und Nadelelektroden, bis zu 7 Tage wiederholend 2 h ON/40 min OFF, 1 Hz Mittels Oberflächenelektroden und TENS ähnlichen Geräten, bis zu 7 Tage, 1–4 h/Tag, 1 Hz mittels Oberflächenelektroden im Halsbereich, 3- bis 10-mal am Tag für 2 min jedoch dauerhaft präventive und akute Therapie, 25 Hz	Reduktion von Frequenz und Dauer, Verbesserung von Wohlbefinden, Reduktion von Medikation möglich
Clusterkopfschmerz (nVNS) [83]	Dauerhaft präventiv bzw. akut bei Bedarf Mittels Oberflächenelektroden im Halsbereich, 3- bis 10-mal am Tag für 2 min, 25 Hz	Reduktion von Frequenz und Dauer, Verbesserung von Wohlbefinden, Reduktion von Medikation möglich
Opiatentzug (aVNS, nur USA)	Akut für 5–7 Tage mittels tragbarer Geräte und Nadelelektroden, bis zu 7 Tage wiederholend 2 h ON/35 min OFF, 1/10 Hz	Signifikante Reduktion der Entzugssymptomatik im COWS

Quelle: Klinikum Klagenfurt

pression, Angstzustände, Funktionalität und Lebensqualität (SF-36), Vergleiche zwischen den Gruppen nach den Interventionen zeigten bessere Werte in der aVNS-Gruppe im Vergleich zur reinen Bewegungsgruppe, auch wenn der Unterschied nicht statistisch signifikant war [80].

In der akuten Schmerzbehandlung reduzierte die aVNS neben den postoperativen Schmerzen die Einnahme von Schmerzmitteln, speziell auch den Opioidbedarf, zum Beispiel nach Bauch- oder orthopädischen Eingriffen [35, 39, 88, 107, 108, 109, 128]. Andere Studien im perioperativen Setting konnten keine Schmerzreduktion feststellen, z. B. bei Weisheitszahnextraktion [129] oder elektiven laparoskopischen gynäkologischen Eingriffen [130].

Für die Schmerztherapie durchaus interessant, zeigen rezente Studien auch eine positive Wirkung der aVNS auf Entzugssymptome bei akutem Opiatentzug. Bereits 20–30 min nach Stimulationsbeginn konnte durchwegs eine über 50 %ige Reduktion der Entzugssymptomatik gemessen werden [131, 132, 133] – ein Effekt, der positiv bei der Reduktion von Opiatanalgetika oder bei Opiatrotation genutzt werden kann.

Fazit

Die Vagusnervstimulation und speziell die aurikuläre VNS steigert die parasympathische Aktivität, wirkt maladaptiver Plastizität und überschießenden entzündlichen Reaktionen entgegen, leitet die

Regeneration ein und lindert Schmerzen. So kann eine nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden, mit einem geringen Nebenwirkungsprofil. Durch eine ausschließlich afferente/sensorische Innervation der Ohrmuschel können stimulationsbedingte Nebenwirkungen bedeutend reduziert werden. Im Gegensatz zu anderen Therapieoptionen bietet aVNS eine nicht-/minimal-invasive, nicht-pharmakologische und nachhaltige Therapieoption. Die perkutane aVNS kann mittlerweile auch ambulant verrechnet werden.

Zusammenfassend zeigen die vorliegenden klinischen Studien bei chronischen Schmerzkrankungen sehr gute und konsistente Ergebnisse in Wirksamkeit und Sicherheit der aVNS. Dies macht die aVNS zu einer potenten langfristigen Begleittherapie in der multimodalen Behandlung chronischer Schmerzpatient:innen.

Korrespondenzadresse



© Anna Rauchenberger

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc

Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Klagenfurt Klagenfurt, Österreich
rudo.likar@kabeg.at

Interessenkonflikt. R. Likar, M. Köstenberger, S. Sator und R. Crevenna geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Baker M. Pain proposal: improving the current and future management of chronic pain. A European consensus report. 2010. https://europeanpainfederation.eu/wp-content/uploads/2016/06/pain_proposal.pdf. Zugegriffen: 28. Jan. 2025.
- Eccleston C, et al. Pain in Europe. Bd. 1. Oxford University Press; 2018.
- Toelle T. 06—Prioritizing Pain: An Analysis Of The Policy Environment Affecting Patients Suffering From Chronic Pain Across Europe. 2019. <https://www.morressier.com/article/5d402f9a8f2158d25ec123db>. Zugegriffen: 28. Jan. 2025.
- Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Lancet. 2021;397:2082–97.
- THE PAINFUL TRUTH State of Pain Management in Europe <https://www.pae-eu.eu/wp-content/uploads/2013/12/The-state-of-pain-management-in-Europe.pdf>. Zugegriffen: 28. Jan. 2025.
- Arnold B. Schmerz. 2009;23:112–20.
- Department of Pain Medicine, Health Science University Derince Training and Research Hospital, Kocaeli, Turkey et al. Eurasian J. Med. 54:S57–61 (2023).
- Mattenklodt P, et al. Schmerz. 2024;38:89–98.
- Müller B, et al. Schmerz. 2024;38:80–8.
- Nilges P, Arnold B. Schmerz. 2024;38:139–45.
- International Neuromodulation Society. 2024. <https://www.neuromodulation.com/neuromodulation-defined>. Zugegriffen: 28. Jan. 2025, zuletzt zugriffen am.
- International Neuromodulation Society. 2024. <https://www.neuromodulation.com/medical-therapy-overview>. Zugegriffen: 28. Jan. 2025, zuletzt zugriffen am.
- Knotkova H, et al. Lancet. 2021;397:2111–24.
- Kaniusas E, et al. Front Neurosci. 2019;13:854.
- Peucker ET, Filler TJ. Clin Anat. 2002;15:35–7.
- Butt MF, et al. J Anat. 2020;236:588–611.
- De Gurtubay IG, et al. Brain Behav. 2021;11:e2343.
- Komisaruk BR, Frangos E. Auton Neurosci. 2022;237:102908.
- Sclocco R, et al. Brain Stimul. 2020;13:970–8.
- Zou N, et al. Int J Surg. 2024; <https://doi.org/10.1097/JIS9.0000000000001592>. zuletzt zugriffen am 28.01.2025.
- Gerritsen RJS, Band GPH. Front Hum Neurosci. 2018;12:397.
- Brown RP, Gerbarg PL. J Altern Complement Med. 2005;11:711–7.
- Tyagi A, Cohen M. Int J Yoga. 2016;9:97–113.
- Streeter CC, et al. Med Hypotheses. 2012;78:571–9.
- Shimojo G, et al. Brain Behav Immun. 2019;75:181–91.
- Jungmann M, et al. JMIR Form. RES. 2018;2:e10257.
- Lanska DJLL. Neurology. 2002;58:452–9.
- Austelle CW, et al. Clin Auton Res. 2024;34:529–47.
- Dell P, Olson RCR. Seances Soc. Biol. Fil. Bd. 145. 1951. S. 1084–8.
- Reiner A, Paul D. MacLean. Science. 1990;250:303–5. Plenum, New York, 1990.
- Toffa DH, et al. Seizure. 2020;83:104–23.
- Penry JK, Dean JC. Epilepsia. 1990;31(Suppl 2):40–3.
- Kaniusas E, et al. Front Neurosci. 2019;13:772.
- Ben-Menachem E, et al. Eur J Neurol. 2015;22:1260–8.
- Yap JYY, et al. Front Neurosci. 2020;14:284.
- Shao P, et al. Neuroimmunomodulation. 2023; 167–83.
- Tynan A, et al. Int Immunol. 2022;34:119–28.
- Likar R, et al. Schmerz. 2023; <https://doi.org/10.1007/s00482-022-00686-2>.
- Duff IT, et al. Pain Ther. 2024;13:1407–27.
- Redgrave J, et al. Brain Stimul. 2018;11:1225–38.
- Tan C, et al. J Affect Disord. 2023;337:37–49.
- Ottaviani MM, Macefield VG. Comprehensive Physiology. S. 3989–4037. <https://doi.org/10.1002/cphy.c210042>. ed. Prakash, Y. S.
- Busch V, et al. Brain Stimul. 2013;6:202–9.
- Laqua R, et al. Auton Neurosci. 2014;185:120–2.
- Gerges ANH, et al. Disabil Rehabil. 2024; <https://doi.org/10.1080/09638288.2024.2313123>.
- Sator-Katzenschlager SM, et al. Hum Reprod. 2006;21:2114–20.
- Tao X, et al. Neurotherapeutics. 2020;17:886–99.
- Sator-Katzenschlager SM, et al. Anesth Analg. 2004;98(5):1359–64.
- Kampusch S, et al. Artif Organs. 2015;39.
- Clodi CA. Thermographic Changes Due to Percutaneous Electrical Stimulation of Ramus Auricularis Nervi Vagi in Patients with Diabetic Foot Syndrome and Healthy Persons. Vienna: Medical University of Vienna; 2016.
- Szeles JC, et al. Ann Pain Med. 2021;3(1):1009.
- Hilz MJ. Auton Neurosci. 2022;243:103038.
- Carandina A, et al. Int J Mol Sci. 2021;22:2357.
- Gomolka RS, et al. Front Physiol. 2018;9:1162.
- Murray AR, et al. Auton Neurosci. 2016;199:48–53.
- Antonino D, et al. Brain Stimul. 2017;10:875–81.
- Tobaldini E, et al. J Clin Med. 2019;8:496.
- Machetanz K, et al. Auton Neurosci. 2021;236:102894.
- Diedrich A, et al. Auton Neurosci. 2021;236:102886.
- Geng D, et al. PLoS ONE. 2022;17:e263833.
- Toschi N, et al. Brain Stimul. 2023;16:1557–65.
- Wolf A. Effectiveness of auricular vagus nerve stimulation in clinical practice in the KH St. Vinzenz Zams. 2021;.
- D'Agostini M, et al. Psychophysiology. 2022;59:e13984.
- Seitz T, et al. Front Physiol. 2022;13:897257.
- Corrêa FI, et al. Life. 2022;12:1644.
- Uehara L, et al. Expert Rev Med Devices. 2022;19:915–20.
- Wu Z, et al. Brain Stimul. 2023;16:507–14.
- Cirillo G, et al. Cells. 2022;11:4103.
- De Melo PS, et al. Neuromodulation Technol. Neural Interface. 2024; <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2024.03.002>. S1094715924000655.
- Luo W, et al. Neural Plast. 2020;2020:1–13.
- Cao J, et al. J Transl Med. 2021;19:354.
- Mao Y, et al. Front Hum Neurosci. 2022;16:862443.
- Napadow V, et al. Pain Med. 2012;13:777–89.
- Hays SA. Neurotherapeutics. 2016;13:382–94.
- Baig SS, et al. Auton Neurosci. 2022;237:102909.
- Badran BW, et al. Neurorehabil Neural Repair. 2023;37:374–83.
- Dawson J, et al. Lancet. 2021;397:1545–53.
- Kusumastuti RN, et al. Bali Med J. 2023;12.
- Halim MJE, et al. Bali Med J. 2023;12.
- Kutlu N, et al. Biomed Res Int. 2020;2020:1–10.

81. Woodbury A, et al. *Pain Med.* 2021;22:715–26.
82. Austelle CW, et al. *Neuromodulation Technol. Neural Interface.* 2022;25:309–15.
83. Gaul C, et al. *Cephalalgia.* 2016;36:534–46.
84. Scott A, et al. Vienna Austrian Inst. Health Technol. Assess. GmbH. 2023. AIHTA Decision Support Documents No. 138.
85. Lloyd J, et al. *Neurol India.* 2021;69:183–93.
86. Straube A, Eren O. *Auton Neurosci.* 2021;236:102875.
87. Aldamluji N, et al. *Anaesthesia.* 2021;76:947–61.
88. Patel ABU, et al. *Br J Anaesth.* 2022;128:135–49.
89. Costa V, et al. *PAIN Rep.* 2024;9:e1171.
90. Verma N, et al. *Front Neurosci.* 2021;15:664740.
91. Meints SM, et al. *Pain Med.* 2022;23:1570–81.
92. Huang Y, et al. *Front Mol Neurosci.* 2023;16:1160006.
93. Sacca V, et al. *Neuromodulation Technol. Neural Interface.* 2023;26:620–8.
94. Rao Y, et al. *Sci Rep.* 2023;13:9604.
95. Garcia RG, et al. *Pain.* 2017;158:1461–72.
96. Karrento K, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;77:347–53.
97. Santucci NR, et al. *Front Pain Res.* 2023;4:1251932.
98. Santucci NR, et al. *Neuromodulation Technol. Neural Interface.* 2023; <https://doi.org/10.1016/j.neurom.2023.07.005>.
99. Sahn B, et al. *Bioelectron Med.* 2023;9:23.
100. Shi X, et al. *Am J Gastroenterol.* 2024;119:521–31.
101. Chogle A, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78:817–26.
102. Castillo DF, et al. *Neurogastroenterol Motil.* 2023;35:e14573.
103. Bora G, et al. *J Dig Dis.* 2023;24:348–58.
104. Payrits T, et al. *Zentralblatt Chir.* 2011;136:431–5.
105. Yang Y, et al. *Neurol Sci.* 2024;45:2289–300.
106. Wang C, et al. *Brain Stimul.* 2023;16:695–7.
107. Guru Nath S, Madhuchander S. *J Pain Relief.* 2022. <https://doi.org/10.4172/2167-0846.1000448>.
108. Finneran JJ, et al. *Aa Pract.* 2022;16:e1621.
109. Ilfeld BM, et al. *Reg Anesth Pain Med.* 2024; <https://doi.org/10.1136/rapm-2023-105028>.
110. Li S, et al. *Front Psychiatry.* 2022;13:902450.
111. Zhang Z, et al. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2023;77:168–77.
112. Liao L, et al. *Brain Sci.* 2023;13:274.
113. Bauer S, et al. *Brain Stimul.* 2016;9:356–63.
114. Rong P, et al. *Chin Med J (engl).* 2014;127:300–4.
115. Yang H, et al. *Neurotherapeutics.* 2023;20:870–80.
116. Pan L, et al. *CNS Neurosci Ther.* 2024;30:e14395.
117. Ferreira LMA, et al. *Front Integr Neurosci.* 2024;18:1422312.
118. Tian QQ, et al. *Brain Stimul.* 2024;17:4–6.
119. Wu Y, et al. *Brain Sci.* 2022;12:1296.
120. Wang M-H, et al. *Front Neurosci.* 2024;18:1346634.
121. Huang Y, et al. *Front Neurosci.* 2024;18:1287809.
122. Chogle A, et al. *Front Pain Res.* 2023;4:1223932.
123. Pontes-Silva A, et al. *Rev Assoc Médica Bras.* 2022;68:1288–96.
124. La Touche R, et al. *Somatosens Mot Res.* 2018;35:162–9.
125. Díaz-Sáez MC, et al. *Somatosens Mot Res.* 2021;38:68–76.
126. Liu X-L, et al. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:1–28.
127. Únal S, et al. *Eur Res J.* 2022;8:573–82.
128. Ilfeld BM, et al. *Reg Anesth Pain Med.* 2024;49:628–34.
129. Michalek-Sauberer A, et al. *Anesth Analg.* 2007;104:542–7.
130. Holzer A, et al. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77:298–304.
131. Miranda A, Taca A. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2018;44:56–63.
132. Buono FD, et al. *J Subst Use.* 2022;27:501–4.
133. Tirado CF, et al. *Bioelectron Med.* 2022;8:12.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.