

Tab. 2 Zusammenfassung und Analyse der Studien zur Anwendung der avNS bei chronischen Schmerzen, akuten postoperativen Schmerzen und akuten experimentellen Schmerzen - Langversion. ^a

Studie	Indikation	Methode ^b	Probandenanzahl (Dropouts)	Stimulationsparameter	Behandlungsdauer	Primäres Ergebnis ^c	Sekundäres Ergebnis	Unerwünschte Ereignisse
chronischer Schmerz								
Sator-Katzenschlager et al. 2003 [66]	chronisches Zervikalsyndrom	pVNS: 2 x Antitragus, <u>Fossa triangularis</u> ; rechts oder links vs. Sham-pVNS: inaktives Gerät	n=23 pVNS=10 (1) Sham-pVNS=11 (1)	P-Stim (Biegler) Rechteck, monophasisch, alternierende Polarität, 1 Hz, 1 ms, 2 mA (3.8V) konstant, 3h ON/3h OFF	48h/W für 6 Wochen 4 Woche Follow-Up	signifikante Reduktion VAS Schmerzskala (pVNS vs. Sham, p<0.05) signifikante Reduktion blieb über 4 Wochen FU (p<0.05) erhalten	signifikante Verbesserungen bei psychischem Wohlbefinden, Aktivität, und Schlaf (pVNS vs. Sham, p<0.05) Schmerzmittelbedarf signifikant niedriger pVNS vs. Sham	keine behandlungsrelevanten UEs
Sator-Katzenschlager et al. 2004 [65]	chronischer Kreuzschmerz	pVNS: <u>Antihelix, Fossa triangularis</u> , Antitragus, rechts oder links vs. Sham-pVNS: inaktives Gerät	n=61 pVNS=29 (2) Sham-pVNS=26 (4)	P-Stim (Biegler) Rechteck, monophasisch, alternierende Polarität, 1 Hz, 1 ms, 2 mA (3.8V) konstant, 3h ON/3h OFF	48h/W für 6 Wochen 3 Monate Follow-Up	signifikante Reduktion VAS Skala (p-VNS vs. Sham, p<0.05) signifikante Reduktion blieb über 3 Monate FU (p<0.05) erhalten	signifikante Verbesserungen bei psychischem Wohlbefinden, Aktivität, und Schlaf (pVNS vs. Sham (p<0.05) Schmerzmittelbedarf signifikant niedriger pVNS vs. Sham	keine behandlungsrelevanten UEs

Kong et al. 2009 [39]	chronischer Schmerz (Spondylose, Migräne)	pVNS: 3 aus <u>Fossa triangularis</u> , <u>Crus superius antihelicis</u> , Antitragus, <u>Crus inferius antihelicis</u> , <u>Conchae</u> , rechts oder links	n=9 (Migräne n=2, Spondylose n=7) pVNS=6 (3)	P-Stim (Biegler) Rechteck, monophasisch, alternierende Polarität, 1 Hz, 1 ms, 3.8V (2 mA) konstant, 3h ON/3h OFF	4 Tage/W für 2 Wochen 2 Wochen Follow-Up	VAS-Reduktion von 7 (Behandlungsstart) auf 4 (Woche 1), 2 (Woche 2), bzw. 3 (Woche 4) (jeweils Wochen-Mittelwerte) Verbesserungen blieben für bis zu 2 Wochen nachhaltig bestehen	k.A.	lokaler Schmerz an Stimulationspunkt (n=3) Übelkeit (n=2) Schwindel (n=1) lokaler Juckreiz (n=2)
Napadow et al. 2012 [53]	chronischer Beckenschmerz (CPP)/Endometriose	tVNS (Atemsynchron): <u>Cymba Conchae</u> , zw. <u>Antihelix</u> und <u>Cavum Conchae</u> , links vs. Sham-tVNS (nicht Atemsynchron): Ohrfläppchen, links	n=18 tVNS=15 (3)	Cefar Acus II (Cefar Medical) Rechteck, 30 Hz, 0.45 ms, Amplitude individuell auf deutliche Wahrnehmbarkeit angepasst, Stimulation synchronisiert/nicht synchronisiert mit Ausatmung	30 Minuten	Trend zu reduzierter Schmerzintensität unter tVNS (Atemsynchron) vs. Sham-tVNS (nicht Atemsynchron)	keine signifikanten Veränderungen oder Unterschiede auf NRS-Schmerskala tVNS (Atemsynchron) bewirkte signifikant stärkere Abnahme der Angst -Werte vs. Ausgangswert (p<0.01) und vs. Sham-tVNS (nicht Atemsynchron, p<0.05)	k.A.
Straube et al. 2015 [70]	chronische Migräne	tVNS (25 Hz): <u>Cymba Conchae</u> , links vs. tVNS (1 Hz): <u>Cymba Conchae</u> , links	n=46 tVNS (25 Hz)=22 (2) tVNS (1 Hz)=17 (5)	NEMOS (Cerbomed) Rechteck, biphasisch, 25 Hz bzw. 1 Hz (Kontrolle), 0.25 ms, Amplitude individuell auf max. tolerierbare Wahrnehmbarkeit, 30s ON/30s OFF	4h/T für 3 Monate	signifikant größere Reduktion an Kopfschmerztagen/ 28 Tage tVNS (1Hz) vs. tVNS (25Hz) (p=0.035)	Prozentsatz Responder 29.4% vs. 13.6% (1Hz vs. 25 Hz, Per Protokoll Analyse) keine signifikante Veränderung der Kopfschmerzintensität ggb. Ausgangswert und 1Hz vs. 25 Hz Kopfschmerzmedikationstage, MIDAS und HIT-6 in beiden	milder bis moderater Schmerz, Parästhesie, oder Pruritus während oder nach der Stimulation; Erythem, Ulzeration oder Schorf Behandlungsrelevante UEs:

							Gruppen signifikant reduziert ggb. Ausgangswert, keine Unterschiede zwischen den Gruppen	n=112, davon n=76 tVNS-induziert (25 Hz); n=67, davon n=39 tVNS-induziert (1 Hz)
Sacco et al. 2016 [62]	Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie	pVNS: <u>Fossa Triangularis</u> , <u>Tragus</u> , <u>Antihelix</u> und/oder <u>Conchae</u>	n=58 pVNS=58 (0) primärer Endpunkt=18 sekundärer Endpunkt=32 (8)	P-Stim (Biegler) Rechteck, monophasisch, alternierende Polarität, 1 Hz, 1 ms, 3.8V (2 mA) konstant, 3h ON/3h OFF	5 Tage/W für durchschnittlich 5 Wochen	signifikante Verbesserung ggb. Ausgangswert um 5 Punkte (Median) auf NRS -Skala (p<0.001)	59% deutliche Schmerzreduktion, 12.4% bemerkbare Schmerz- und Taubheitsgefühlreduktion, 29% Non-Responder nachhaltiger Therapieeffekt bei allen Respondern funktionelle Verbesserungen insbesondere bei ADL, Gang und Balance Reduktion/Absetzen der Schmerzmedikation (n=6)	Stimulation nicht tolerierbar (n=1)

Kovacic et al. 2017 [40]	chronischer Unterleibschmerz Jugendliche 11-18 Jahre	pVNS: Ohrläppchen, <u>Fossa triangularis/Crus superius antihelicis, Conchae</u> (posterior), temporale Region (nicht in der Ohrmuschel) vs. Sham-pVNS: inaktives Gerät	n=115 pVNS=57 (3/FU7) Sham-pVNS=47 (8/FU4)	Neuro-Stim (Innovative Health Solutions) Rechteck, 1/10 Hz alternierend alle 2s, 1 ms, 3.2 V konstant, 2h ON /2h OFF	5 Tage/W für 4 Wochen Follow-Up 8-12 Wochen Fragebogen 6-12 Monate nach Therapieende	Nach 3 Wochen: Reduktion schwerer Schmerzen, PFSD (pVNS vs. Sham, p<0.0001) Behandlungseffekt blieb bis inkl. FU bestehen	FDI-Skala: keine Veränderung bei Sham ggb. Ausgangswert (moderate Einschränkungen, beide Zeitpunkte) FDI-Skala : signifikante Verbesserung bei pVNS ggb. Ausgangswert, moderate Einschränkungen vs. minimale Einschränkungen, Verbesserung um durchschnittlich 36% keine Veränderungen im STAI-C in beiden Gruppen	Ohr-Diskomfort (pVNS/Sham n=3/3) Allergie gegen Klebstoff (pVNS/Sham n=3/2) Synkope durch Nadelphobie (pVNS/Sham n=0/1)
Grolaux et al. 2019 [30]	IBS-Schmerz und chronischer Schmerz	tVNS: <u>Conchae</u> , links	n=6 tVNS=6 [IBS=3, chron. Schmerz=3] (0)	TU7000 (Digital TENS, RMP) Rechteck, biphasisch, (chronischer Schmerz: 5 Hz, 0.2 ms) / (IBS: 3 Hz, 0.25 ms), Amplitude individuell auf Wahrnehmbarkeit (~0.8 mA)	2 x 30 Min/W für 4 Wochen Follow-Up nach 2 Monaten	keine signifikanten Änderungen im BPI-Fragebogen (Kurzform) klinische Verbesserung (IBS-SSS) bei der IBS-Gruppe beobachtbar	k.A.	Nackenschmerz (n=6) Juckreiz an Stimulationsstelle (n=2) Übelkeit (n=2) Kopfschmerz (n=3)

Krasaelap et al. 2019 [41]	IBD-Schmerz	pVNS: <u>Fossa triangularis</u> , <u>Cymba Conchae</u> , Ohrläppchen (Referenz) vs. Sham-pVNS: inaktives Gerät	n=50 pVNS=27 (0) Sham-pVNS=23 (0)	Neuro-Stim (Innovative Health Solutions) Rechteck, 1/10 Hz alternierend alle 2s, 1 ms, 3.2V, 2h ON/2h OFF	5 Tage/W für 4 Wochen	59% der Patient*innen in der aktiven Therapiegruppe vs. 26% in der Sham-Gruppe erreichten eine Reduktion $\geq 30\%$ bei schweren abdominalen Schmerzen (Ausgangswert vs. 3 Wochen Therapie, $p=0.024$)	nach 3 Wochen zusammengesetzte Schmerzskala Reduktion pVNS vs. Sham-pVNS ($p=0.026$) nach 3 Wochen üblicher Schmerz Reduktion pVNS vs. Sham-pVNS ($p=0.029$) Verbesserung bei allgemeinen/globalen Symptomen pVNS vs. Sham-pVNS ($p<0.001$)	Allergie gegen Klebstoff (n=1)
Mion et al. 2020 [49]	IBS-Schmerz	tVNS: <u>Conchae</u> , links	n=12 tVNS=9 (3)	Urostim 2 (Schwa-medico) Rechteck, 30 Hz, 0.25 ms, 0.5-20 mA (individuell unter Wahrnehmungsschwelle)	3h/Tag für 5 T/Woche für 6 Monate	signifikante Verringerung beim IBS-SSS nach 3 ($p = 0.0084$) und 6 Monaten ($p = 0.0209$) ggb. Ausgangswert klinisch signifikantes Ansprechen (min. 30% Reduktion im IBS-SSS) bei 5 Patient*innen nach 3 Monaten (2 IBS-D, 3 IBS-C), bei 4 nach 6 Monaten (2 IBS-C, 2 IBS-D)	Schwere und Frequenz des abdominalen Schmerzes signifikant geringer nach 1 Monat tVNS und bis 6 Monate ($p<0.03$) keine signifikanten Veränderungen bei QoL - SF-36, psychologischem Wohlbefinden - PANAS, STAI, CES-DS, PSS, WCC; inflammatorischen Zytokine und fäkalem Calprotectin Begleitmedikation konnte reduziert werden	keine

Kutlu et al. 2020 [43]	Fibromyalgie	physisches Training + tVNS: <u>Tragus</u> und <u>Conchae</u> , bilateral vs. physisches Training	n=60 tVNS + Training=27 (3) Training=25 (5)	TENS-Gerät biphasisch, asymmetrisch, 10 Hz, 0.5 ms, Amplitude individuell (Wahrnehmungsschwelle)	30 Min/T, 5 Tage/W für 4 Wochen	beide Gruppen zeigten statistisch signifikante Verbesserungen bei Schmerz (VAS), Depression (Beck Depression Scale), Angst , Funktionalität , und im Life Quality Score (SF-36)	k.A.	keine
Shi et al. 2021 [69]	IBS-C, chronischer abdominaler Schmerz	tVNS: <u>Cymba</u> <u>Conchae</u> , bilateral vs. Sham (nicht aurikuläre Stimulation): Ellbogen, bilateral	n=42 tVNS=21 (0) Sham=19 (2)	SNM-FDC01 (Ningbo Maida Medical Device) Rechteck, 25 Hz, 0.5 ms, 0–2 mA (maximal tolerierbare Amplitude), 2s ON/3s OFF	2x30 Min/T für 4 Wochen	tVNS erhöhte signifikant CSBMs/Woche (p=0.001) und reduzierte signifikant den VAS -Wert von abdominalen Schmerzen (p=0.001) vs. Sham	tVNS vs. Sham: verbesserte Lebensqualität (p=0.020), verringerter IBS-SSS (p=0.001) verbesserter rektoanaler inhibitorischer Reflex (p=0.014), verbesserte rektale Empfindlichkeit (p<0.04); niedrigere Level an proinflammatorischen Zytokinen und Serotonin verstärkte vagale Aktivität (EKG, p=0.040)	keine

Széles et al. 2021 [71]	Behandlungs-resistenter chronischer Rückenschmerz	pVNS: <u>Cymba Conchae</u> , <u>Conchae</u> , <u>Crus antihelicis</u> , links und rechts alternierend	n=148 pVNS=148 (0)	P-Stim (Biegler) Rechteck, monophasisch, alternierende Polarität, 1 Hz, 1 ms, 3.8V (2 mA) konstant, 3h ON/3h OFF	4 Tage/W für mind. 3 Wochen und bis zu 3 Monate	≥30% Reduktion der durchschnittlichen NRS -Schmerzintensität (ITT): 51.4% (Woche 1), 70.3% (Woche 3), 72.3% (Woche 6), 75.0% (3 Monate) ITT-Population: 32.4% erreichten ≥ 50% Verbesserung (Definition Responder) der durchschnittlichen Schmerzintensität (Woche 1), 49.3% (Woche 3), 58.8% (Woche 6)	subjektives Wohlbefinden: Verbesserung um durchschnittlich 1.89 Punkte (±1.66; n=54) 49.3% reduzierten oder beendeten ihre Schmerzmedikation (n=67) verbesserte Mobilität (n=20), verbesserte Schlafqualität (n=3), Reduktion psychischer Anspannung (n=1)	unbeabsichtigtes Lösen des Gerätes (n=20) unbeabsichtigte Unterbrechung der Stimulation (n=15) Hautirritationen (n=4) Schwindel/Kopfweh/Schmerz an Stimulationsstelle (n=1)
Aranow et al. 2021 [5]	SLE und muskuloskelettaler Schmerz	tVNS: <u>Conchae</u> (anterior und posterior) vs. Sham-tVNS: Ohrläppchen, inaktives Gerät	n=18 tVNS=12 (0) Sham-tVNS=6 (0)	TENS 7000 (Roscoe) Rechteck, 30 Hz, 0.3 ms, maximal tolerierbare Amplitude	5 Min/T für 4 Tage	tVNS bewirkte signifikante Reduktion bei Schmerz und Müdigkeit vs. Sham-tVNS	PtGA-Werte, Anzahl geschwollener/betroffener Gelenke und PGA-Werte tVNS vs. Sham-tVNS verbessert Effekte blieben bis Tag 12 bestehen Plasmakonzentration von Substanz P signifikant reduziert tVNS ggb. Ausgangswert	keine
Woodbury et al. 2021 [79]	Fibromyalgie	pVNS: <u>Conchae</u> (posterior), <u>Crus helicis</u> , <u>Crus superius antihelicis</u> , Ohrläppchen, rechts oder links vs.	n=21 pVNS=12 (0) Kontrolle=9 (0)	NSS (EAD MFS, BRIDGE; Innovative Health Solution) Rechteck, 1/10 Hz alternierend alle 2s, 3.2V, 1 ms, 2h ON/2h OFF	5 Tage/W für 4 Wochen 12 Wochen Follow-Up	nicht-signifikante Verbesserung auf der Schmerzskala pVNS vs. Kontrolle signifikante Verbesserungen bei Schlaf , Aktivität ,	im fMRI feststellbare verstärkte Gehirnkonnektivität (Cerebellum, in exekutiven Kontrollnetzwerken) in der pVNS-Gruppe nach	Leichte Irritationen an Stimulationsstelle (n=2)

		Standardtherapie				Stimmung in Woche 6 in pVNS-Gruppe vs. Kontrolle	Behandlung vs. Kontrolle	
Marsal et al. 2021 [46]	Rheumatoide Arthritis	tVNS: <u>Cymba Conchae</u>	n=30 tVNS=27 (3)	Nësos Rechteck, 20 kHz, Amplitude individuelle Wahrnehmungsschwelle (~3 mA)	30 Min/T für 12 Wochen Follow-Up: W1, W2, W4, W8, W12 (Therapieverlauf)	nach Woche 12 signifikante Änderung im DAS28-CRP (p<0.0001) ggb. Ausgangswert	Reduktion HAQ-DI (p<0.0001) ggb. Ausgangswert	Hautabschürfung (n=1); klassifiziert als nicht Behandlungsrelevant: Sturz (n=2) Mucus im Hals (n=1)
Zhang et al. 2021 [84]	Migräne ohne Aura	tVNS: <u>Cymba Conchae</u> , links vs. Sham-tVNS: Cauda helices, links	n=63 tVNS=33 (1) Sham-tVNS=26 (3)	SDZII (Huatuo) Rechteck, 1 Hz, 0.2 ms, maximal tolerierbare Amplitude	30 Min/Einheit, 12 Einheiten in 4 Wochen	signifikante Reduktion bei Anzahl der Migränetage (p<0.05), Schmerzintensität (p<0.01), und Dauer der Migräneattacken (p<0.05) tVNS vs. Sham-tVNS nach 4 Wochen Behandlung signifikante Reduktion der Migränetage in der tVNS-Gruppe ggb. Ausgangswert (p<0.001)	funktionelle Konnektivitätsanalyse im fMRI: tVNS erhöht die Konnektivität zwischen motorisch-verknüpften Thalamus-Subregionen und dem anterior cingulate Cortex/medialen präfrontalen Cortex, während die Konnektivität zwischen occipital-verknüpfter Thalamus-Subregion und postzentralem Gyrus/Präcuneus herabgesetzt wird	k.A.

Feng et al. 2022 [24]	Migräne ohne Aura	tVNS: <u>Cymba Conchae</u> , links fMRI-Kontrollgruppe mit gesunden Probanden	n=60 tVNS=60 (0) Kontrolle=60(0)	SDZII (Huatuo) Rechteck, 1 Hz, 0.2 ms, maximal tolerierbare Amplitude (1.5-5 mA)	30 Min/Einheit, 12 Einheiten über 4 Wochen	signifikante Verbesserung VAS , Attackenanzahl , Dauer , MSQ , SDS , SAS (p<0.05) ggb. Ausgangswert keine signifikanten Veränderungen bei Notfallmedikation (Ibuprofen)	im fMRI: Veränderungen im rechten PoCG nach tVNS negativ assoziiert mit VAS-Reduktion, im bilateralen Präcuneus positiv assoziiert mit Dauer von Migräneattacken	k.A.
Courties et al. 2022 [17]	Osteoarthritis/Handschmerz	tVNS: <u>Cymba Conchae</u> , links	n=20 tVNS=18 (2)	TENSeco 2 (Schwa-Medico) biphasisch, asymmetrisch, balanciert, 25 Hz, 0.05 ms; Amplitude bis 15 mA bzw. maximal tolerierbar	1h/T für 4 Wochen	signifikante Reduktion des VAS ggb. Ausgangswert (p=0.001)	signifikante Reduktion bei FIHOA (p = 0.01) 12 Patient*innen hatten weniger schmerzende Gelenke, 15 weniger geschwollene Gelenke keine signifikante Veränderung bei Paracetamol Bedarf	Diskomfort am Ohr (n=1)

Santucci et al. 2022 [64]	chronischer funktioneller Unterleibschmerz Jugendliche 11-18 Jahre	pVNS: Ohrläppchen, <u>Fossa triangularis/Crus superioris antihelicis, Conchae</u> (posterior), temporale Region (nicht in der Ohrmuschel)	n=20 pVNS=19 (1)	IB-Stim (Innovative Health Solutions) Rechteck, 1/10 Hz alternierend alle 2s, 1 ms, 3.2V konstant, 2h ON/35 Min OFF	5 Tage/W für 4 Wochen	<p>WL-SPT-induzierte VAS (p=0.004) und Übelkeit (0.02) geringer ggb. Ausgangswert;</p> <p>Ruhe-VAS (p=0.03), abdominaler Schmerz (p<0.0001), Schmerz Katastrophierung (p=0.0004), somatische Beschwerden (p=0.01), funktionelle Einschränkungen (p=0.04), und Ängstlichkeit (p=0.02) zeigten signifikante Verbesserungen ggb. Ausgangswert</p> <p>einige Effekte langanhaltend für 6-12 Monate nach Therapie</p>	Schlaf (p<0.05) und Einschlaf latenz (p=0.03) verbesserten sich signifikant	k.A.
---------------------------	---	---	-------------------------	--	-----------------------	---	---	------

akuter postoperativer Schmerz

<p>Sator-Katzenschlager et al. 2006 [67]</p>	<p>perioperativer Schmerz (Oozyten-Aspiration)</p>	<p>pVNS: 2 x <u>Fossa triangularis</u>, Antitragus, links oder rechts vs. Sham-pVNS 1: inaktives Gerät vs. Sham-pVNS 2: nadellose Elektroden, inaktives Gerät</p>	<p>n=94 pVNS=32 (0) Sham-pVNS 1=32 (0) Sham-VNS 2=29 (1)</p>	<p>P-Stim (Biegler) Rechteck, monophasisch, alternierende Polarität, 1 Hz, 1 ms, 3.8V (2 mA) konstant, 3h ON/3h OFF</p>	<p>Start 30 Min vor Eingriff bis 1h nach Eingriff-Ende</p>	<p>Schmerzlinderung (VAS) während bzw. nach Eingriff in pVNS-Gruppe signifikant größer im Vergleich zu beiden Sham-Gruppen (p<0.001)</p>	<p>subjektives Wohlbefinden in pVNS-Gruppe signifikant besser während und nach Eingriff (p<0.005) Opioidkonsum (Remifentanyl) signifikant niedriger (p<0.001) in pVNS-Gruppe Patient*innen in Sham-pVNS 2 (ohne Nadelelektroden) waren signifikant müder (p<0.001) Übelkeit in allen Gruppen vergleichbar</p>	<p>keine behandlungsrelevanten UEs</p>
<p>Likar et al. 2007 [45]</p>	<p>postoperativer Schmerz (laparoskopische Nephrektomie)</p>	<p>pVNS: <u>Cymba Conchae</u>, <u>Fossa triangularis</u>, Antitragus vs. Sham-pVNS: inaktives Gerät</p>	<p>n=44 pVNS=21 (1) Sham-pVNS=20 (2)</p>	<p>P-Stim (modifiziert; Biegler) Rechteck, monophasisch, alternierende Polarität, 1 Hz, 20 ms, Amplitude unterschwellig, 3h ON/3h OFF</p>	<p>Start 30 Min vor Eingriff, 96h gesamt</p>	<p>pVNS vs. Sham-pVNS: bessere Ruhe-VAS und Belastungs-VAS-Werte, insbesondere in der 1. Stunde nach Eingriff (p<0.05)</p>	<p>postoperative Einnahme von Morphinhydrochlorid signifikant geringer pVNS vs. Sham-pVNS (p<0.05) erster Analgetikabedarf signifikant später pVNS vs. Sham-pVNS (p<0.05)</p>	<p>Übelkeit und Erbrechen (pVNS/Sham n=5/1)</p>

Michalek-Sauberer et al. 2007 [48]	postoperativer Schmerz (Backenzahn-Extraktion)	pVNS: <u>Ohrläppchen, Fossa triangularis, Cavum Conchae</u> , links oder rechts vs. vs. Sham-pVNS 1: inaktives Gerät vs. Sham-pVNS 2: nadellose Elektroden, inaktives Gerät	n=128 pVNS=48 (15) Sham-pVNS 1=26 (8) Sham-VNS 2=26 (5)	P-Stim (modifiziert; Biegler) Rechteck, monophasisch, alternierende Polarität, 2/100 Hz alternierend alle 3s, 1 ms, 3.8V (2 mA) konstant, 3h ON/3h OFF	Start 30 Min vor Eingriff, 48 Stunden	moderate bis schwere Schmerzdauer nicht signifikant unterschiedlich in den Gruppen keine signifikanten Unterschiede in der wahrgenommenen Schmerzintensität	keine Unterschiede bei der Einnahme analgetischer Medikamente (Paracetamol, Mefenaminsäure)	Synkope (pVNS/Sham n=1/0) Ohrenschmerz durch Stimulation (pVNS/Sham n=7/2) Müdigkeit (pVNS/Sham n=10/3)
Kager et al. 2009 [35]	postoperativer Schmerz (Tonsillektomie)	pVNS: <u>Fossa triangularis, Antitragus, Tuberculum auriculare</u> vs. Sham-pVNS: inaktives Gerät	n=33 pVNS=16 (0) Sham-pVNS=17 (0)	P-Stim (modifiziert; Biegler) Rechteck, monophasisch, alternierende Polarität, 1 Hz, 20 ms, Amplitude unerschwellig, 3h ON/3h OFF	Start 30 Min vor Eingriff, 96h Stunden	VAS signifikant niedriger pVNS vs. Sham-pVNS 9 (p=0.044), 12 (p=0.022) und 24h (p=0.045) postoperativ	Sham-pVNS hatte einen höheren Analgetikabedarf ggb. pVNS (nicht signifikant)	Übelkeit und Erbrechen (n=6)
Holzer et al. 2011 [31]	postoperativer Schmerz (gynäkologische Eingriffe)	pVNS: <u>Fossa triangularis, Antitragus, 1 individueller Punkt</u> vs. Sham-pVNS: nadellose Elektroden, inaktives Gerät	n=40 pVNS=20 (0) Sham-VNS=20 (0)	P-Stim (Biegler) Rechteck, monophasisch, alternierende Polarität, 1 Hz, 1 ms, 3.8V (2 mA) konstant, 3h ON/3h OFF	Start postoperativ für 72 Stunden	keine signifikanten Unterschiede im VAS	keine signifikanten Unterschiede beim Analgetikabedarf	k.A.

Tsang et al. 2011 [74]	postoperativer Schmerz (Hysterektomie)	tVNS: 2 x <u>Fossa triangularis</u> , <u>Crus antihelicis</u> , Helix, Antitragus vs. Sham-tVNS: Ohrläppchen, bilateral vs. keine Intervention: Bettruhe	n=48 tVNS=16 (0) Sham-tVNS=16 (0) Kontrolle=16 (0)	IC-4107 (ITO) Rechteck, biphasisch, 1 Hz, 0.05-0.15 ms, Amplitude individuell eingestellt	bilateral jeder Stimulationspunkt für je 90 Sekunden	signifikante Reduktion bei VAS tVNS ggb. Ausgangswert (p<0.05) und tVNS vs. Kontrolle (p<0.05) keine signifikanten Verbesserungen bei PEFR	k.A.	keine
Chakravarthy et al. 2019 [14]	postoperativer Schmerz (Sectio)	pVNS: Antitragus, <u>Crus antihelicis</u> , <u>Fossa triangularis</u> vs. Standardtherapie	n=100 pVNS=47 (3) Kontrolle=49 (1)	ANSiStim (DyAnsyst) Rechteck, monophasisch, alternierende Polarität, 1Hz, 1 ms, 3.8V (2mA) konstant, 3h ON/3h OFF	Start etwa 1 Stunde nach Eingriff für 48 Stunden	NRS- Schmerzintensität signifikant niedriger pVNS vs. Kontrolle geringerer Bedarf an Schmerzmedikation in der pVNS-Gruppe vs. Kontrolle 37 von 50 Patient*innen bewerteten die Verträglichkeit als gut, 12 als akzeptabel, 1 als nicht akzeptabel	k.A.	Anlegen des Geräts nicht toleriert (n=1)
Ahmed et al. 2021 [1]	postoperativer Schmerz (Roux-en-Y Magen-Bypass)	pVNS: <u>Tragus</u> , Scapha, Helix (posterior), Ohrläppchen (Referenzelektrode) vs. historische Kontrollgruppe (Standardtherapie)	n=18 pVNS=8 (0) Kontrolle=10 (0)	NSS-2 BRIDGE (NBD; Innovative Health Solutions) Rechteck, 1/10 Hz alternierend alle 2s, 1 ms, 3.2V konstant, 2h ON/2h OFF	Start nach Eingriff für 5 Tage (120h)	60.2% Reduktion in orale Morphinäquivalentdosis postoperativ in den ersten 24h pVNS vs. Kontrolle (p=0.063) keine Unterschiede bei Nicht-Opiat-Analgetika	28% Schmerzreduktion (p=0.1) 24h postoperativ pVNS vs. Kontrolle keine Unterschiede bei PONV 88% (n=7) Patient*innen bewerteten die	k.A.

							Verträglichkeit als exzellent	
Blank et al. 2021 [7]	postoperativer Schmerz (kolorektale operative Eingriffe)	pVNS: 2 x <u>Crus helicis</u> , Helix (posterior), Ohrläppchen (Referenzelektrode) vs. Sham-pVNS: inaktives Gerät	n=54 pVNS=28 (0) Sham-pVNS=24 (2)	NSS (EAD, MFS, BRIDGE; Innovative Health Solutions) Rechteck, 1/10 Hz alternierend alle 2s, 1 ms, 3.2V konstant, 2h ON/2h OFF	Start kurz vor Eingriff für 5 Tage (120 Stunden)	kein Unterschied bei oraler Morphinäquivalentdosis pVNS vs. Sham-pVNS Subgruppenanalyse: Vorteil für Patient*innen nach offenem Eingriff , signifikant geringere orale Morphinäquivalentdosis (p = 0.0278), ebenso bei Patient*innen 60-70 und >70 Jahre im Vergleich zu Altersgruppen 30-40, 40-50, 50-60 (p = 0.01092)	generelle Abnahme im STAI keine signifikanten Unterschiede bei Übelkeit reduzierte Schmerzen NRS an Tag 3 nach OP pVNS vs. Sham-pVNS (p = 0.0340) generelle Zufriedenheit mit pVNS-Anwendung (8.2 ± 2.6 von 10) Zeitpunkt Spitalsentlassung vergleichbar	hartnäckige Übelkeit (pVNS/Sham-pVNS n=2/3)

Chelly et al. 2022 [15]	postoperativer Schmerz (Nierenspende)	pVNS: <u>Tragus</u> , Scapha, Helix (posterior), Ohrläppchen (Referenzelektrode), links oder rechts vs. Standardtherapie	n=20 pVNS=10 (0) Kontrolle=10 (0)	NSS-2-BRIDGE (Innovative Health Solutions) Rechteck, 1/10 Hz alternierend alle 2s, 1 ms, 3.2V konstant, 2h ON/2h OFF	Start nach Eingriff für 5 Tage (120 Stunden) Follow-Up für 7 Tage	pVNS bewirkte eine 75.4% Reduktion der oralen Morphinäquivalentdosis (p=0.03) 24h postoperativ pVNS vs. Kontrolle	57% Schmerzreduktion NRS (p<0.05) nach 24h und 73.3% Schmerzreduktion nach 48h (p=0.0004) pVNS vs. Kontrolle kein Unterschied bei Einnahme von nicht-Opioid-Analgetika Trend von geringerer PONV mit Reduktion von benötigten Ondansetron pVNS vs. Kontrolle 50% frühere Überstellung auf Ambulanz/Station (p=0.02) pVNS vs. Kontrolle Zeitpunkt Spitalsentlassung vergleichbar Behandlungstoleranz pVNS (n=9) wurde als exzellent (78%), gut (11%) und annehmbar (11%) bewertet	keine
-------------------------	---------------------------------------	--	---	---	--	--	---	-------

akuter/experimenteller Schmerz

<p>Busch et al. 2013 [11]</p>	<p>akuter Schmerz (experimenteller Hitzeschmerz) gesunde Proband*innen</p>	<p>tVNS: <u>Conchae</u>, links vs. Sham-tVNS: inaktives Gerät</p>	<p>n=48 tVNS/Sham-tVNS=48 (0)</p>	<p>STV02 (Cerbomed) Rechteck, monophasisch, 25 Hz, 0.250 ms, 0.25 – 10 mA (individuell)</p>	<p>2 Einheiten zu je 1 h</p>	<p>erhöhte Schmerzschwelle bei mechanischem und Druckschmerz tVNS vs. Sham-tVNS signifikant reduzierte Schmerzen bei tonischen Hitzereizen über 5 min.</p>	<p>keine relevanten Änderungen bei Atem- oder Herzaktivität keine klinisch relevanten Nebenwirkungen während tVNS beobachtbar</p>	<p>leichter Schmerz (tVNS/Sham-tVNS n=2/1) Druckgefühl (tVNS/Sham-tVNS n=8/6) Prickeln (tVNS/Sham-tVNS n=12/2) Jucken (tVNS/Sham-tVNS n=10/1) Kitzeln (tVNS/Sham-tVNS n=7/2) merkwürdiges Gefühl (tVNS/Sham-tVNS n=1/0) Schluckbeschwerden (tVNS/Sham-tVNS n=1/0)</p>
<p>Laqua et al. 2014 [44]</p>	<p>akuter Schmerz (experimentelle Schmerzschwelle) gesunde Proband*innen</p>	<p>tVNS: <u>Cavum Conchae</u>, bilateral, Referenzelektrode auf Mastoid Knochen vs. Sham-tVNS: inaktives Gerät</p>	<p>n=22 tVNS/Sham-tVNS=21 (1)</p>	<p>TNS SM 2MF (Schwa-medico) Rechteck, biphasisch, Burstmodus, 2/100 Hz alternierend, 0.2 ms, maximal tolerierbare Amplitude</p>	<p>2 Studieneinheiten je 35 Min 5 Schmerzschwellwertmessungen/Einheit (Ausgangswert vor Stimulation, 15/30/40/60 min nach Stimulationsstart)</p>	<p>keine Unterschiede bei Schmerzschwellwerten (PT) zwischen den Einheiten 15 Proband*innen reagierten mit einem erhöhter Schmerzschwelle tVNS vs. Sham (p<0.01)</p>	<p>Herzrate und Blutdruck blieben unverändert</p>	<p>Synkope aufgrund von Bradikardie und Hypotonie (tVNS/Sham-tVNS n=1/0)</p>

						weitere 6 Proband*innen berichteten von herabgesetzter Schmerzschwelle tVNS vs. Sham (p<0.05)		
Frøkjær et al. 2016 [27]	akuter Schmerz, Darmmotilität gesunde Proband*innen	tVNS: <u>Cymba Conchae</u> , links vs. Sham-tVNS: Ohrläppchen, links	n=18 tVNS/Sham-tVNS=18 (0)	NEMOS (Cerbomed) Rechteck, monophasisch, 30 Hz, 0.25 ms, individuelle Amplitude (0.1-10 mA)	60 min Stimulation mit 2x10 min tiefer langsamer Atemtechnik	tVNS vs. Sham-tVNS erhöht die Schmerzschwelle gegenüber Knochenschmerz (p=0.001) kein signifikanter Effekt bei Muskelschmerz	der kardiale vagale Tonus stieg während aktiver tVNS vs. Sham-tVNS an (p=0.009)	keine
Usichenko et al. 2017 [75]	akuter Schmerz (experimenteller Hitze-Schmerz) gesunde Proband*innen	tVNS: <u>Conchae</u> , bilateral vs. Sham-tVNS: inaktives Gerät	n=20 tVNS/Sham-tVNS=20 (0)	TENS Gerät (Eigenkonstruktion) Rechteck, 8 Hz, 0.2 ms, individuell deutlich wahrnehmbare Amplitude (~7.6mA)	45 Min/Einheit	in der Gesamtanalyse kein Effekt auf Schmerzschwelle Untergruppenanalyse zeigte bei 8 Proband*innen signifikant erhöhte Schmerzgrenze nach tVNS vs. Sham-tVNS (p=0.024) 12 Proband*innen signifikant erniedrigte Schmerzgrenze tVNS vs. Sham-tVNS (p=0.012)	8 Responder zeigten während tVNS ein schwächeres fMRI-Signal im rechten Caudate Nucleus, dem vmPFC, der linken anterioren Insel, und dem linken Hypothalamus im Vergleich zu Sham-tVNS	k.A.

Janner et al. 2018 [33]	akuter Schmerz (experimenteller Hitze-Schmerz) gesunde Proband*innen	keine Intervention vs. tVNS: <u>Cymba Conchae</u> , links und rechts vs. Sham-tVNS 1: Ohrläppchen vs. Sham-tVNS 2: <u>Cymba Conchae</u> , inaktives Gerät	n=51 keine Intervention/tVNS/Sham-tVNS 1/Sham-tVNS 2=49 (2)	PuntoBravo (Medizintechnik Rostock) Rechteck, Blöcke zu 9 Impulsen, 100 Hz, 0.2 ms, 2x/Sek (gemischtes Frequenzmuster, 100Hz/ 2Hz)	Start 20 Min vor Beginn des Hitzereizes je 25 Min/Einheit repetitive Hitzestimulation	Schmerzintensität VAS war geringer in allen Interventionsgruppen im Vergleich zur Gruppe ohne Intervention (p<0.001) hypoalgetischer Effekt/Effekt auf TSP zeigte geschlechtsspezifische Unterschiede	Individuelle Schmerztoleranz-Temperaturen und STAI-Werte waren vergleichbar unter allen experimentellen Bedingungen	k.A.
Farmer et al. 2020 [22]	akuter Schmerz (ösophagealer Schmerz Hypersensibilität) gesunde Proband*innen	tVNS: <u>Cymba Conchae</u> , links vs. Sham-tVNS: Ohrläppchen, links	Exp. 1: n ₁ =34 (19*) tVNS/Sham-tVNS=15 (0) Exp. 2: n ₂ =25 (7*) tVNS/Sham-tVNS=18 (0) *Non-Sensitizers wurden nach Klassifizierung ausgeschlossen	NEMOS (Cerbomed) Rechteck, 25 Hz, 0.1 ms, mA individuell auf deutliche, Wahrnehmbarkeit, 30s ON/30s OFF	25 Min/Einheit Exp.1: Stimulation während Säureinfusion Exp.2: Stimulation nach Säureinfusion	Exp.1: tVNS verhindert die Entstehung von säureinduzierter ösophagealer Hypersensibilität (p=0.004) vs. Sham-tVNS Exp. 2: tVNS reversiert die säureinduzierte ösophageale Schmerz-Hypersensibilität (p=0.0001) vs. Sham-pVNS	Exp. 1: kardialer vagaler Tonus Anstieg tVNS vs. Sham-tVNS (p=0.016) Exp. 2: kardialer vagaler Tonus Anstieg tVNS vs Sham-tVNS (p = 0.03)	k.A.
Dumoulin et al. 2021 [19]	akuter experimenteller Schmerz gesunde Proband*innen	tVNS: <u>Cymba Conchae</u> , links vs. Sham-tVNS: Ohrläppchen, links	Exp. 1: n ₁ =22 tVNS/Sham-tVNS=22 Exp. 2: n ₂ =15 tVNS/Sham-tVNS=15	NEMOS (Cerbomed) Rechteck, monophasisch, 25 Hz, 0.25 ms, Amplitude individuell auf deutliche Wahrnehmbarkeit, 30s ON /30s OFF	3h (Exp.1) bzw. 1h (Exp.2)	weder tVNS noch Sham-tVNS zeigten einen Effekt auf zerebrale und Verhaltensaspekte von somatosensorischer Perzeption	k.A.	k.A.

^a Abkürzungen: ADL – Activities of Daily Living; BPI – Brief Pain Inventory; CSBM – Complete Spontaneous Bowel Movements; DAS28-CRP – Disease Activity Score-28 with C-Reactive Protein; FDI – Functional Disability Inventory; FIHOA - Functional Index for Hand Osteoarthritis; FU – Follow-up; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index; HIT-6 – Headache Impact Test; IBS-SSS – Irritable Bowel Syndrome-Severity Scoring System; ITT – Intention-To-Treat; MIDAS - Migraine Disability Assessment; mPFC – Medial Prefrontal Cortex; MSQ – Migraine-specific QoL Questionnaire; NRS – Numeric Rating Scale; PANAS – Positive and Negative Affect Scale; PEFr – Peak Expiratory Flow Rate; PFSD – Pain Frequency-Severity-Duration; PGA – Physician Global Assessment; PoCG – postcentral gyrus; PONV – post-operative Übelkeit und Erbrechen; PP – per Protokoll; PtGA – patient global assessment; PSS – perceived stress scale; SAS/SDS – self-rating anxiety scale/self-rating depression scale; pVNS – perkutane Vagusnervstimulation; SCL –skin conductance level; SFG – superior frontal gyrus; STAI – State-Trait Anxiety Inventory; STAI-C – State-Trait Anxiety Inventory for Children; TENS – transkutane elektrische Nervenstimulation; tVNS – transkutane Vagusnervstimulation; VAS – visuelle Analogskala; WCC – ways of coping checklist.

^b Unterstrichene Lokalisationen im Ohr in der Methode kennzeichnen vagal innervierte Bereich.

^c Fett hervorgehobene Textteile in den primären & sekundären Ergebnissen kennzeichnen statistisch signifikante Veränderungen.

