

# Die aurikuläre Vagus Nerv Stimulation in der Schmerztherapie

**Univ. Prof. Dr. Rudolf Likar, MSc**

**Vorstand der Abteilung für Anästhesiologie,  
allgemeine Intensivmedizin, Notfallmedizin,  
interdisziplinäre Schmerztherapie und Palliativmedizin  
Klinikum Klagenfurt am Wörthersee  
LKH Wolfsberg**

**Lehrabteilung der Medizinischen Universität  
Graz, Innsbruck, Wien**

**Lehrstuhl für Palliativmedizin SFU**

**SFU** Fakultät für  
Medizin

# KABEG

KLINIKUM KLAGENFURT  
AM WÖRTHERRSEE

# AGENDA

---

- 01** Schmerz und der Vagus Nerv
- 02** Das VIVO-System
- 03** Klinische Studien

# Der Vagus Nerv

Der **Vagus Nerv** zählt zu den **wichtigsten Nerven** des parasympathischen Nervensystems und **leitet Informationen** von den **Organen** ans **Gehirn** und umgekehrt.

Der Vagus Nerv spielt in der **Schmerzwahrnehmung und Verarbeitung** eine wesentliche Rolle.

Der Vagus Nerv **reguliert** auch **Ruhe- und Erholungsphasen** in unserem Körper.

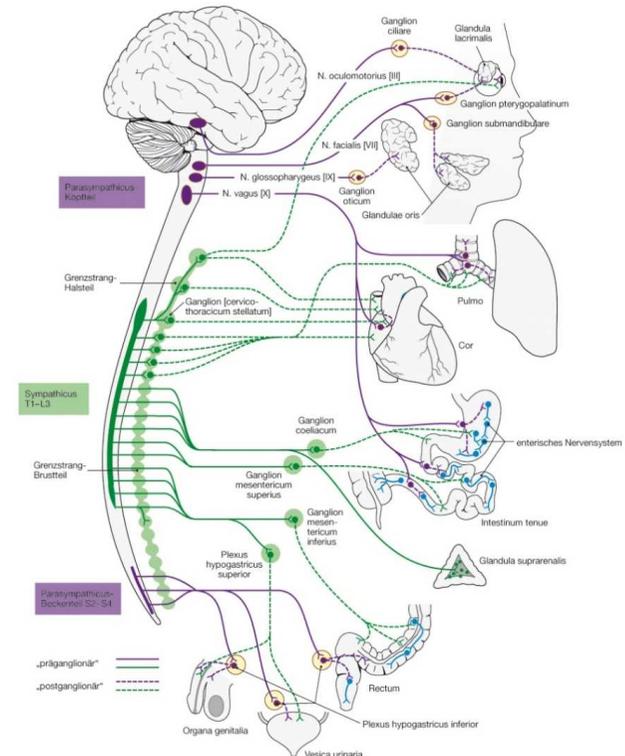


# Der Vagus Nerv

80% afferente Fasern | 20% efferente Fasern

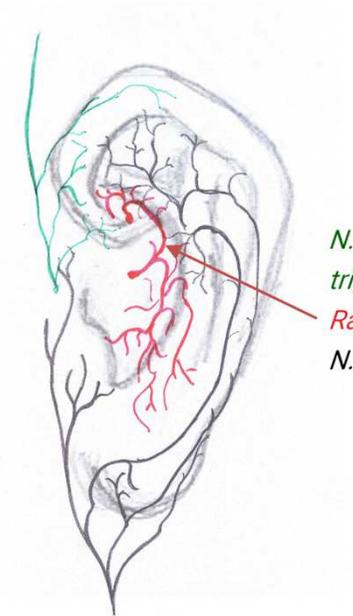
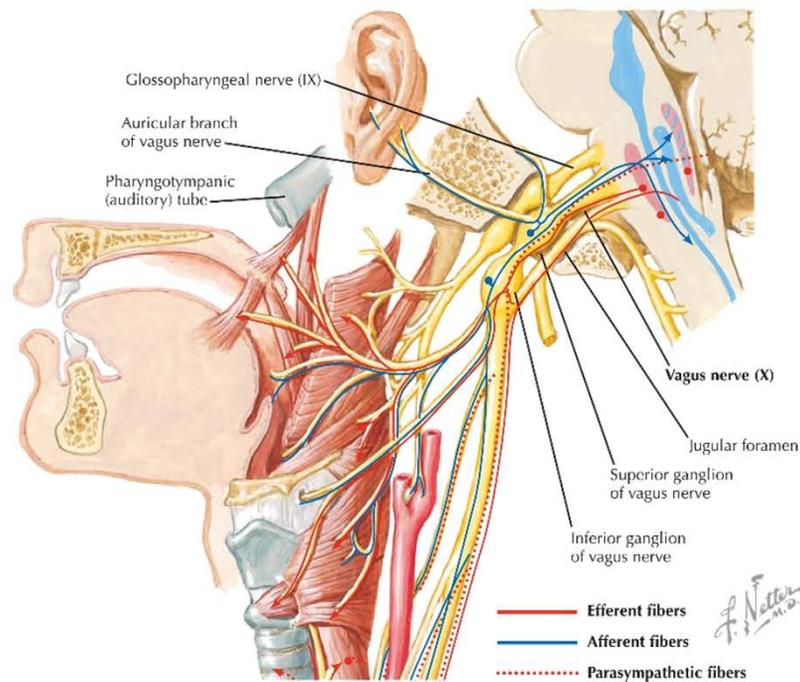
## Faserqualitäten

- Somatomotorisch (Pharynx, Larynx)
- Somatosensibel (Ohr)
- Sensibel (Geschmack)
- Viszerosensibel/motorisch (parasymphatisch)



# Der Vagus Nerv

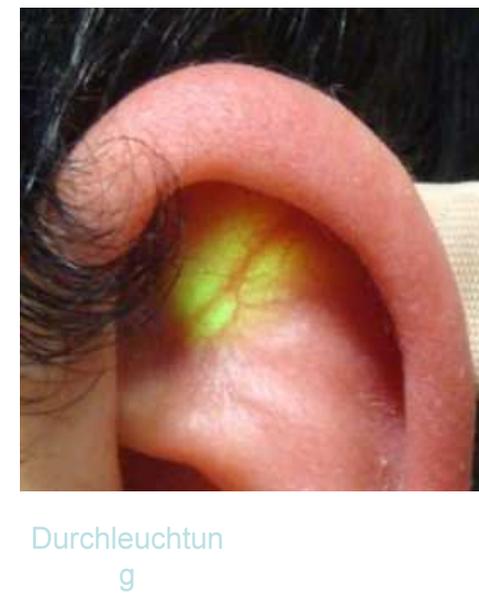
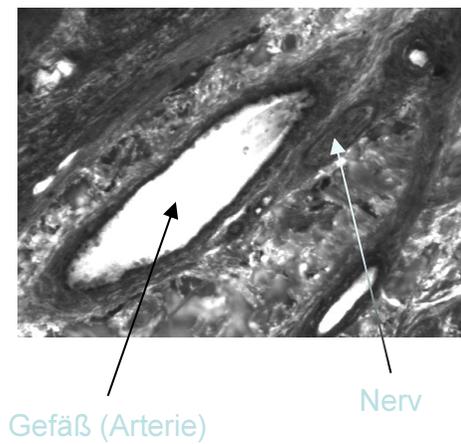
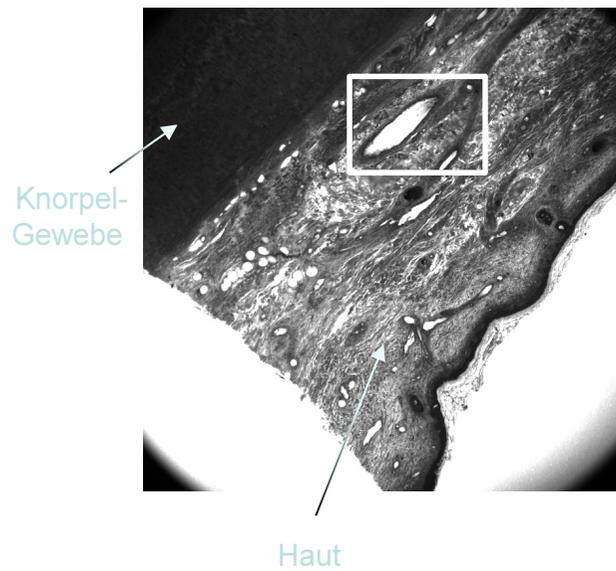
## Innervierung des menschlichen Ohres



*N. auriculotemporalis* from *N. trigeminus*  
*Rami auricularis* of *N. vagus*  
*N. auricularis magnus*

# Der Vagus Nerv

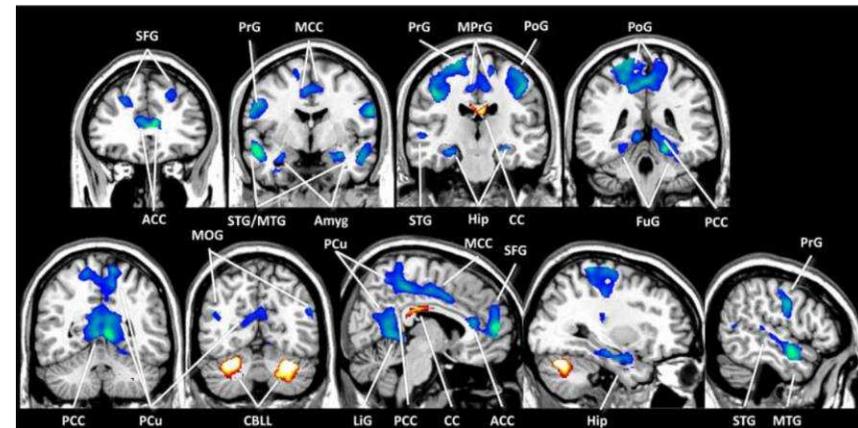
## Auffinden der Vagus Nerv Fasern im Ohr – Nerv-Gefäß-Bündel



# Der Vagus Nerv

Stimulation des aurikulären Vagus Nerv moduliert spezifisch:

- Nucleus Tractus Solitarii
- Nucleus Spinalis Nervi Trigemini
- **Projektionen zu**
  - Locus Ceruleus (noradrenerg)
  - Raphe Nuclei (serotonerg)
  - Amygdala
  - Thalamus
  - Periaquäduktales Grau
  - etc.



Yakunina et al. 2017. Optimization of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Using Functional MRI. *Neuromodulation* 20(3):P290-300

# Der Vagus Nerv

**Analgetische Wirkung** der aurikulären Vagus Nerv Stimulation (aVNS):

- Modulation der **Schmerzweiterleitung** durch Gating
- Modulation der **absteigenden Schmerzbahnen**
- Modulation der Schmerzwahrnehmung über das **limbische System**
- Modulation der **parasympathischen Aktivität** und sympatholytische Wirkung
- Modulation entzündlicher Prozesse durch den cholinergen **anti-inflammatorischen Reflex**



# Der Vagus Nerv

Die **aVNS ermöglicht** damit eine

- nicht medikamentöse
- minimal invasive
- personalisierbare
- gut verträgliche

**Therapie** von versch. **Schmerzzuständen** wie z.B.

- Kreuzschmerzen
- Zervikalsyndrom
- Migräne
- Postoperativen Schmerzen



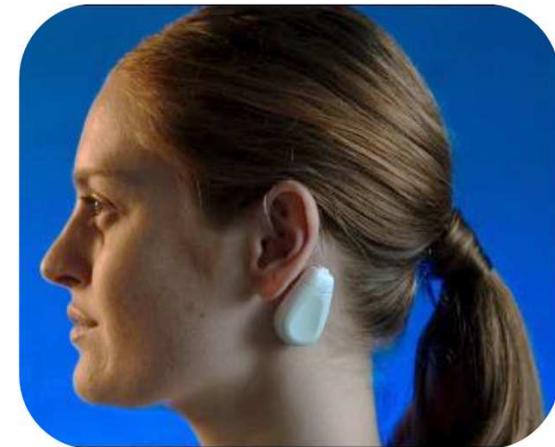
# Das VIVO System

Ein mögliches Gerät zur Anwendung der aVNS ist das **VIVO System** (AURIMOD GmbH):

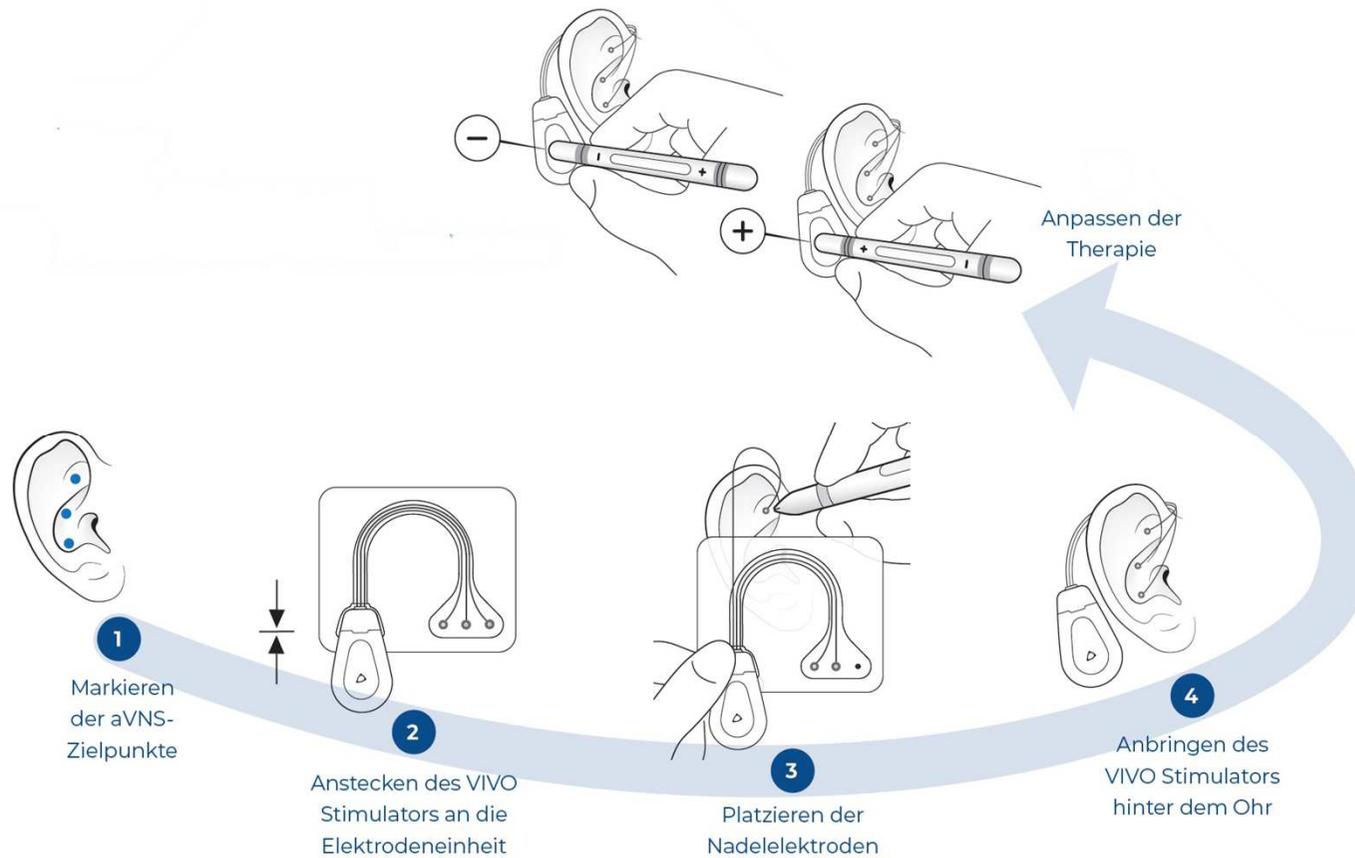
- **Kompaktes, modulares & personalisiertes System**
- **Einfach in der Anwendung** im ambulanten Umfeld
- Nachgewiesene **Evidenz**

## Ablauf der Therapie:

- Tragedauer: 7-10 Tage
- Therapiedauer Best Practice: 6-8 Wochen Best Practice
- Anwendung alternierend am linken/rechten Ohr



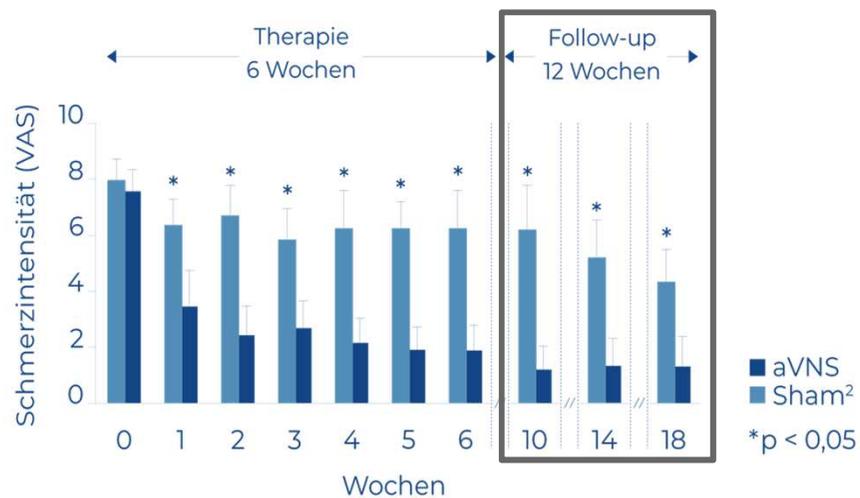
# Das VIVO System



# Klinische Evidenz

## Signifikante Verbesserung bei chronischem Rückenschmerz

### 83% Nachhaltige Schmerzreduktion

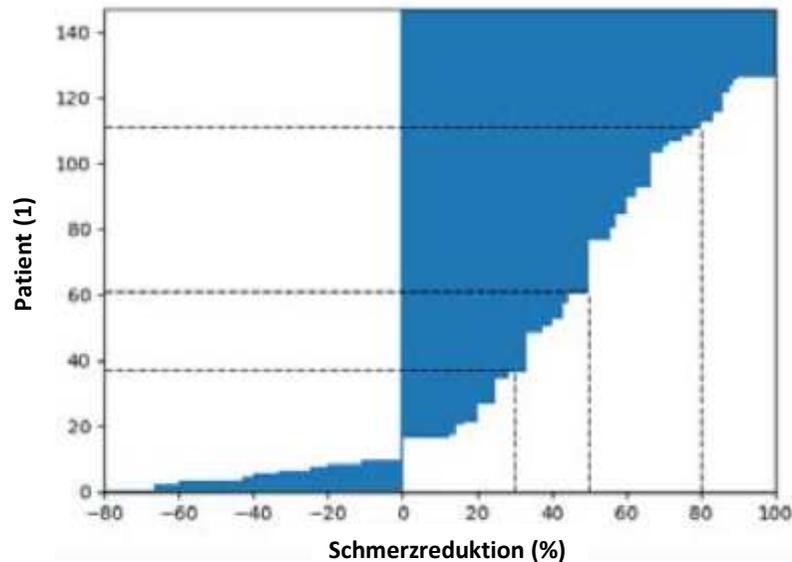


- aVNS (n = 31) vs. Sham<sup>2</sup> (n = 30)
- 6 Wochen Stim + 12 Wochen Follow-up
- Signifikante Verbesserung von
  - Schmerz
  - Wohlbefinden
  - Aktivität und Schlaf
- Reduktion der Analgetika

# Klinische Evidenz

## Signifikante Verbesserung bei chronischem Rückenschmerz

**59% Responder (>50% Schmerzreduktion)**

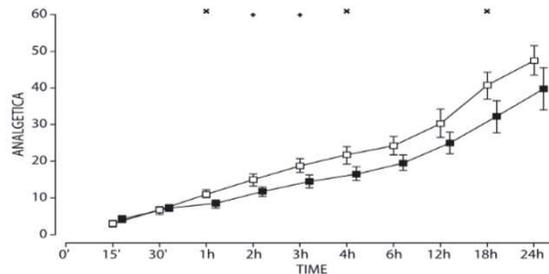
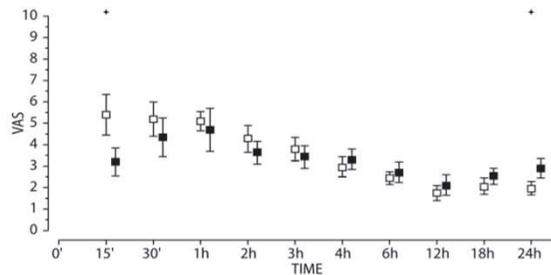


- aVNS, retrospektive Analyse
- 6 Wochen Stim
- Signifikante Verbesserung von Schmerz
- VAS 6.3 zu VAS 3.2 nach 3Wochen

# Klinische Evidenz

## Signifikante Verbesserung post-OP nach Nephrektomie

### Signifikante Analgetikareduktion



- aVNS (n = 21, schwarz) vs. Sham<sup>2</sup> (n = 20)
- 1 Stunde pre-OP bis 96 Stunden post-OP
- Reduktion des Schmerzes auf VAS Skala
- Signifikante Reduktion der Analgetika

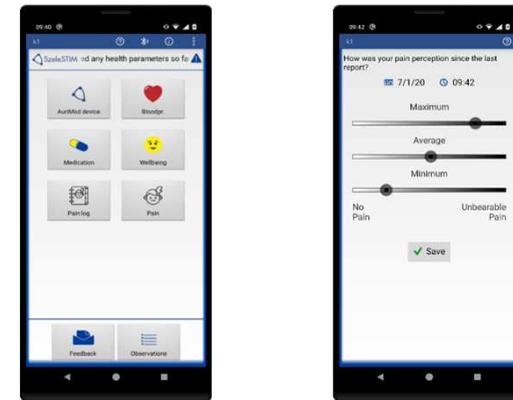
<sup>2</sup>Sham = Scheinanwendung ohne Stimulation

R. Likar et al.: Electrical point stimulation (P-STIM) via ear acupuncture: a randomized, double-blind, controlled pilot study in patients undergoing laparoscopic nephrectomy; Schmerz 2007; 21:154-159.

# Klinische Evidenz

## Klinische Studie bei chronischem Kreuzschmerz

- Personalisierte aVNS über 8 Wochen, 12 Wochen Follow-Up
- Primärer Endpunkt: **VAS Reduktion**
- **Messung** von *Ruheherzrate, Herzratenvariabilität* und *Bewegung* während Therapie
- **Erfassung** von Schmerz, Wohlbefinden, Medikation, Blutdruck über **Smartphone**
- Überwachung mittels online **Therapiemanagementsystem**



# Die AuriMod Studie



**personalisierter pVNS** bei Patient\*innen mit **chronischem Kreuzschmerz** in einer multizentrischen, prospektiven, offenen, randomisierten, kontrollierten **Pilotstudie**.

Studienzentren: Klinikum Klagenfurt am Wörthersee (Univ.-Prof. Dr. Likar) | La Tour Hopital Genf (PD Dr. Perruchoud)

Studienaufbau:

**Screening Phase:** Evaluierung der Schmerzqualität, Anpassung der Schmerzmedikation, Beurteilung der Compliance im Therapiemanagementsystem (TMS)

**8 Wochen** Behandlung mit pVNS in 3 Gruppen (untersch. Grad der Personalisierung)

**12 Wochen** Follow-Up

Visit / Assessment	Screening	Baseline	Treatment							EoT/ ET <sup>i</sup>	FU		
Visit	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
Time Window (W=week, D=day)	-1W ±2D	0	1W ±2D	2W ±2D	3W ±2D	4W ±2D	5W ±2D	6W ±2D	7W ±2D	8W ± 2D	EOT+4W ±7D	EOT+8W ±7D	EOT+12W ±7D



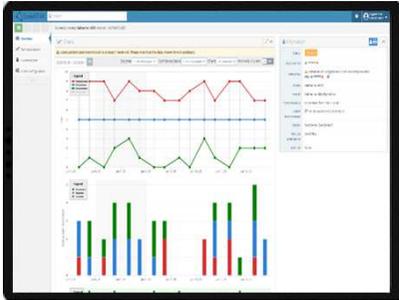


Studiengruppen:

Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Personalisierung (Dosis)	Personalisierung (Stärke)	Aktive Kontrolle
Amplitude & Behandlungszyklus	Amplitude	einmalige Einstellung der Amplitude zu V1



AuriMod CT01  
(AURIMOD GmbH)



Patient\*innen dokumentieren

- VAS
- Notfallmedikation
- Wohlbefinden
- Blutdruck
- **Herzrate, HRV, Schritte, Schlafdauer** (vom Gerät)







Demographie:

	Statistic	Not Randomized Subjects (N=10)	Group A (N=13)	Group B (N=10)	Group C (N=10)	Randomized Subjects (N=33)	All Subjects in Database (N=43)
Screened	n (%)	10 (100)	13 (100)	10 (100)	10 (100)	33 (100)	43 (100)
<b>Randomized</b>	<b>n (%)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>13 (100)</b>	<b>10 (100)</b>	<b>10 (100)</b>	<b>33 (100)</b>	<b>33 (76.7)</b>
<b>Full Analysis Population</b>	<b>n (%)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>13 (100)</b>	<b>10 (100)</b>	<b>10 (100)</b>	<b>33 (100)</b>	<b>33 (76.7)</b>
<b>Performance Population</b>	<b>n (%)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>11 (84.6)</b>	<b>9 (90.0)</b>	<b>8 (80.0)</b>	<b>28 (84.8)</b>	<b>28 (65.1)</b>
<b>Per Protocol Population</b>	<b>n (%)</b>	<b>0 (0.0)</b>	<b>7 (53.8)</b>	<b>7 (70.0)</b>	<b>7 (70.0)</b>	<b>21 (63.6)</b>	<b>21 (48.8)</b>
Study site							
Hopital de la tour	n (%)	1 (10.0)	5 (38.5)	3 (30.0)	3 (30.0)	11 (33.3)	12 (27.9)
KABEG-Klinikum	n (%)	9 (90.0)	8 (61.5)	7 (70.0)	7 (70.0)	22 (66.7)	31 (72.1)
Klagenfurt am WS							

bis EoT (n=25)  
inkl. Follow-Up

Performance Population: n = 28, **22 Frauen** | 46.9 ( $\pm 10.75$ ) Jahre | BMI = 28.5 ( $\pm 5.41$ )

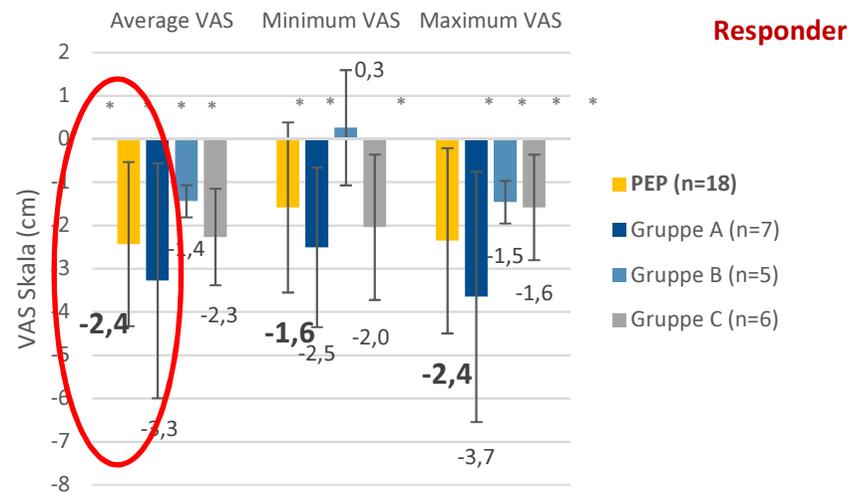
**signifikante Unterschiede bei BMI** in den Gruppen (p = 0.0154)

Gruppe A übergewichtig | Gruppe B normalgewichtig | Gruppe C stark übergewichtig



### Primärer Endpunkt – VAS EoT:

- **Signifikante Reduktion mittlere VAS Werte EoT vs. Baseline Performance Population sowie Gruppe A und C**
  - **Stärkste Reduktion in Gruppe A**, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen
- **72%** der Patient\*innen zeigen eine Reduktion der VAS (**Responder**) | **28% Non-Responder**
- Subanalyse Responder (n=18) | Veränderung mittlere **VAS -2.4 Punkte** | mittlere Schmerzreduktion um 36%





Sekundärer Endpunkt – Notfallmedikation:

- 11 von 25 Patient\*innen haben **Notfallmedikation** genommen (**44%**)
- 3 von 25 Patient\*innen haben während der Therapie **Tramadol** genommen (**12%**)
- Patient\*innen konnten **Notfallmedikation mit Ibuprofen** in allen Gruppen von Screening vs. EoT **reduzieren**
- In der **Respondergruppe** bleibt dieser Trend in Gruppe A und C **auch im Follow-Up erhalten**

Ibuprofen	n	Screening Mean/Tag (SD)	EoT Mean/Tag (SD)	Relative Änderung
Gruppe A	4	375 mg (±249)	301 mg (±193)	<b>-20% (±40)</b>
Gruppe B	3	375 mg (±288)	262 mg (±346)	<b>-30% (±41)</b>
Gruppe C	1	113 mg	24 mg	<b>-79%</b>

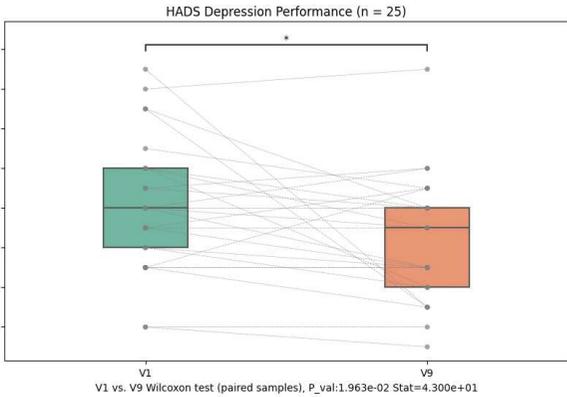
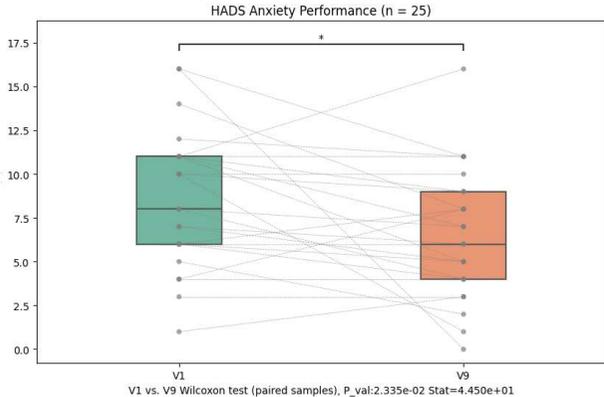
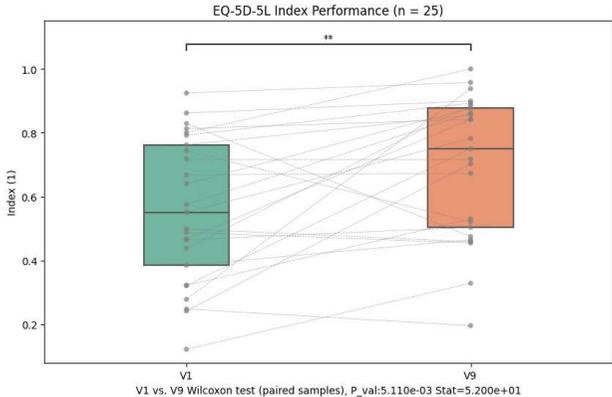
Tramadol	n	Screening Mean/Tag (SD)	EoT Mean/Tag (SD)
Gruppe A	1	0	4,46 mg
Gruppe B	2	0	4,04 mg (±4,57)
Gruppe C	0	0	0





Sekundärer Endpunkt – Fragebögen:

- **EQ-5D-5L & HADS: signifikante Verbesserung** bei EoT, Trend hält an über Follow-Up
- **Schlafqualität** verbessert sich in Gruppe A und C bei EoT
- **painDETECT**: neuropathische Schmerzkomponenten weniger frequent bei EoT





Sicherheit und Verträglichkeit:

- 60 NW: davon **23 NW in Verbindung mit der Behandlung** (mild/moderat)

<b>23 Behandlungsrelevante NW</b>	<b>n</b>
Lokal (Stimulationsort)	11
Kopfschmerz	3
Schwindel	1
Tinnitus	2
Übelkeit	1
Infektion am Stimulationsort	1
Hypertonie	1
Prozeduraler Kopfschmerz	2

- Die **Anwendbarkeit** wurde von Proband\*innen als **sehr gut** bewertet (84,1 ± 15,6 von 100)
- Die **Verträglichkeit** wurde als **gut** bewertet (31,9 ± 4,6 von 40 Punkten).



- 
- **Bestätigt bisherige Wirksamkeit pVNS bei chronischem Kreuzschmerz**
    - **Signifikante Verbesserung** VAS | EQ-5D-5L | HADS | Schlafqualität
  - pVNS ist **sicher und gut verträglich** – Einsatz digitales Tagebuch wurde als sehr gut bewertet
  - Patient\*innen mit **höherem Baseline VAS (6-8)** und **neuropathischem Schmerz** scheinen **besser anzusprechen**
  
  - *Detailanalyse* noch ausstehend inkl. Follow-Up
  - Die *geringe Fallzahl* und *heterogene Patientengruppe* erlaubt nicht genug statistische Trennschärfe um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu detektieren
    - > Ergebnisse werden nun für das Design weiterer Studien herangezogen
    - > weitere Erforschung optimaler Patientenauswahl und objektiver Biomarker
- 

Vielen Dank!