

## TRANSKUTANA STIMULACIJA VAGUSA – MOŽE LI MALI PODRAŽAJ IMATI VELIKI UČINAK?



**Ana Vrbanović, Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić**

Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Hrvatska  
e-mail: [ana.vrbanovic@uniri.hr](mailto:ana.vrbanovic@uniri.hr)

Transkutana aurikularna stimulacija vagusnog živca (taVNS) predstavlja suvremenu, neinvazivnu metodu neuromodulacije koja posljednjih godina privlači značajnu pozornost u području rehabilitacijske medicine, reumatologije i liječenja kronične boli. Komunikacija između mozga i tijela temelji se na složenoj mreži živčanih, endokrinih i imunoloških putova koji omogućuju prilagodbu organizma i održavanje homeostaze. Poremećaji u tim komunikacijskim osima prepoznati su u patofiziologiji brojnih neuroloških, psihijatrijskih i upalnih bolesti. U tom kontekstu, nervus vagus zauzima središnje mjesto kao ključna dvosmjerna veza između središnjeg živčanog sustava i perifernih organa. Vagusni živac, deseti kranijalni živac, najduži je i funkcionalno najznačajniji dio parasimpatičkog živčanog sustava. Otprilike 80% njegovih vlakana čine aferentni neuroni, koji prenose informacije iz periferije prema moždanom deblu, dok je 20% eferentnih vlakana odgovorno za modulaciju srčane funkcije, respiracije, gastrointestinalne aktivnosti i imunoloških odgovora. Zbog toga vagus djeluje kao „neurobiološka autocesta“ između mozga i tijela, integrirajući visceralne, metaboličke i upalne signale. Njegova stimulacija aktivira tzv. kolinergički antiupalni put, koji modulira interakciju između živčanog i imunološkog sustava. Oslobođanjem acetilkolina dolazi do inhibicije sinteze proinflammatoryh citokina poput TNF-alfa, IL 1 $\beta$  i IL 6, koji su ključni u patogenezi reumatoidnog artritisa, osteoartritisa i drugih kroničnih upalnih stanja. Klinički interes za stimulaciju vagusnog živca (VNS) započeo je krajem 19. stoljeća, a modernu primjenu dobiva krajem 20. stoljeća kao terapija farmakorezistentne epilepsije. Godine 1997. odobrena je invazivna metoda, implantacija cervikalnog stimulatora vagusa za liječene epilepsije, a 2005. godine za depresiju otpornu na liječenje. Iako je učinkovitost VNS-a potvrđena metaanalizama, njegova invazivna priroda, potreba za kirurškom implantacijom i rizik od nuspojava potaknuli su razvoj neinvazivnih alternativa. Prekretnica se dogodila identifikacijom aurikularne grane vagusnog živca (ABVN), jedine grane vagusa koja dopire do površine tijela. ABVN inervira dijelove vanjskog uha, osobito cymbu i cavum conchae, pri čemu je cymba conchae gotovo isključivo opskrbljena vagalnim vlaknima. Ta anatomska posebnost omogućila je razvoj taVNS, neinvazivne metode koja koristi površinske elektrode postavljene na kožu vanjskog uha. taVNS aktivira vagalne aferentne putove fiziološkim putem, s posljedičnom aktivacijom nucleus tractus solitariusa i povezanih moždanih struktura, što je potvrđeno funkcionalnim *neuroimaging* studijama. Kombinacija neinvazivnosti, relativno niske cijene, dobre podnošljivosti i mogućnosti primjene izvan bolničkog okruženja čini taVNS posebno privlačnom terapijskom opcijom. U

mišićno-koštanim bolestima taVNS djeluje višestrukim mehanizmima. Prvo, smanjuje perifernu i sustavnu upalu putem neuroimunomodulacije. Drugo, modulira centralne neuronske mreže odgovorne za obradu boli, čime se smanjuje centralna senzibilizacija. Treće, poboljšava autonomnu ravnotežu povećanjem vagalnog tonusa, što pozitivno utječe na umor, kvalitetu sna i psihološke komponente kronične boli. U reumatoidnom artritisu, kronična sinovijalna upala dovodi do destrukcije zglobova i funkcionalnog invaliditeta. Studije su pokazale da VNS može smanjiti razinu upalnih citokina i poboljšati kliničke parametre bolesti. Iako je većina podataka dobivena iz manjih studija i pilot-istraživanja, rezultati ukazuju na potencijal taVNS-a kao dopunske terapije uz standardno farmakološko liječenje. Osteoartritis se danas smatra bolešću s izraženom upalnom komponentom, a ne isključivo degenerativnim procesom. Randomizirane kontrolirane studije pokazuju da taVNS može smanjiti bol, poboljšati funkcionalni status i smanjiti centralnu senzibilizaciju kod bolesnika s osteoartritisom koljena. Ovi učinci vjerojatno su rezultat kombinacije perifernog antiupalnog djelovanja i centralne modulacije boli. Fibromialgija je obilježena difuznom mišićno-koštanom boli, autonomnom disfunkcijom i poremećajem obrade boli u središnjem živčanom sustavu. Smanjeni vagalni tonus često se bilježi kod ovih bolesnika. taVNS pokazuje potencijal u poboljšanju autonomne regulacije, smanjenju intenziteta boli i poboljšanju kvalitete života, iako su potrebne veće kliničke studije za konačne zaključke. Pilot-studije u području temporomandibularnih poremećaja i mišićne boli ukazuju na to da taVNS može smanjiti mišićnu aktivnost, povećati prag boli i poboljšati subjektivne simptome. Ovi rezultati otvaraju mogućnost primjene taVNS-a u širem spektru mišićno-koštanih poremećaja. S obzirom na minimalne nuspojave, najčešće u obliku blage nelagode ili iritacije kože, taVNS se smatra sigurnom metodom. Glavna ograničenja trenutnih dokaza uključuju mali broj ispitanika, heterogenost protokola stimulacije i kratko praćenje. taVNS predstavlja obećavajuću, neinvazivnu terapijsku opciju u liječenju mišićno-koštanih bolesti. Njeni učinci na upalu, bol i autonomnu regulaciju čine je vrijednom dopunom postojećim terapijama. Međutim, potrebna su daljnja velika randomizirana kontrolirana istraživanja kako bi se potvrdila dugoročna učinkovitost i definirali optimalni protokoli primjene.

### **Ključne riječi**

stimulacija vagusa, neuroimunomodulacija, antiinflamatorna terapija

### **TRANSCUTANEOUS VAGUS NERVE STIMULATION: CAN A SMALL STIMULUS PRODUCE A LARGE EFFECT?**

Clinical Hospital Center Rijeka, Croatia

Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) is a contemporary, non-invasive neuromodulation technique that has attracted increasing attention in recent years within the fields of rehabilitation medicine, rheumatology, and chronic pain management. Communication between the brain and the body is based on a complex network of neural, endocrine, and immune pathways that enable adaptation and the maintenance of homeostasis. Dysregulation

within these communication axes has been recognized in the pathophysiology of numerous neurological, psychiatric, and inflammatory diseases. In this context, the vagus nerve plays a central role as a key bidirectional link between the central nervous system and peripheral organs. The vagus nerve, the tenth cranial nerve, is the longest and functionally most significant component of the parasympathetic nervous system. Approximately 80% of its fibers are afferent neurons transmitting information from the periphery to the brainstem, while the remaining 20% are efferent fibers responsible for modulating cardiac function, respiration, gastrointestinal activity, and immune responses. Consequently, the vagus nerve functions as a “neurobiological highway” between the brain and the body, integrating visceral, metabolic, and inflammatory signals. Its stimulation activates the so-called cholinergic anti-inflammatory pathway, which modulates interactions between the nervous and immune systems. Through the release of acetylcholine, the synthesis of pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), and interleukin-6 (IL-6) is inhibited—cytokines that play a key role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and other chronic inflammatory conditions. Clinical interest in vagus nerve stimulation (VNS) dates back to the late 19th century, with modern applications emerging in the late 20th century as a treatment for pharmacoresistant epilepsy. In 1997, invasive cervical vagus nerve stimulator implantation was approved for the treatment of epilepsy, followed by approval in 2005 for treatment-resistant depression. Although the efficacy of VNS has been confirmed by meta-analyses, its invasive nature, the need for surgical implantation, and the risk of adverse effects have driven the development of non-invasive alternatives. A major breakthrough occurred with the identification of the auricular branch of the vagus nerve (ABVN), the only branch of the vagus nerve that reaches the body surface. The ABVN innervates parts of the external ear, particularly the cymba and cavum conchae, with the cymba conchae being almost exclusively supplied by vagal fibers. This anatomical feature enabled the development of taVNS, a non-invasive technique using surface electrodes placed on the skin of the external ear. taVNS activates vagal afferent pathways via physiological mechanisms, resulting in activation of the nucleus tractus solitarius and associated brain structures, as demonstrated by functional neuroimaging studies. The combination of non-invasiveness, relatively low cost, good tolerability, and feasibility of use outside hospital settings makes taVNS a particularly attractive therapeutic option. In musculoskeletal disorders, taVNS exerts its effects through multiple mechanisms. First, it reduces peripheral and systemic inflammation via neuroimmunomodulation. Second, it modulates central neural networks responsible for pain processing, thereby reducing central sensitization. Third, it improves autonomic balance by increasing vagal tone, which positively affects fatigue, sleep quality, and the psychological components of chronic pain. In rheumatoid arthritis, chronic synovial inflammation leads to joint destruction and functional disability. Studies have shown that VNS can reduce inflammatory cytokine levels and improve clinical disease parameters. Although most data are derived from small studies and pilot trials, the findings suggest the potential of taVNS as an adjunctive

therapy alongside standard pharmacological treatment. Osteoarthritis is now recognized as a condition with a significant inflammatory component rather than a purely degenerative process. Randomized controlled trials indicate that taVNS can reduce pain, improve functional status, and decrease central sensitization in patients with knee osteoarthritis. These effects are likely the result of a combination of peripheral anti-inflammatory actions and central pain modulation. Fibromyalgia is characterized by diffuse musculoskeletal pain, autonomic dysfunction, and altered central pain processing. Reduced vagal tone is frequently observed in these patients. taVNS shows potential in improving autonomic regulation, reducing pain intensity, and enhancing quality of life, although larger clinical trials are required to draw definitive conclusions. Pilot studies in temporomandibular disorders and muscle pain suggest that taVNS may reduce muscle activity, increase pain thresholds, and improve subjective symptoms. These findings open the possibility of applying taVNS across a broader spectrum of musculoskeletal disorders. Given its minimal side effects—most commonly mild discomfort or skin irritation—taVNS is considered a safe method. The main limitations of the current evidence include small sample sizes, heterogeneity of stimulation protocols, and short follow-up periods. taVNS represents a promising, non-invasive therapeutic option in the treatment of musculoskeletal diseases. Its effects on inflammation, pain modulation, and autonomic regulation make it a valuable adjunct to existing therapies. However, further large-scale randomized controlled trials are needed to confirm long-term efficacy and to define optimal stimulation protocols.

### **Keywords**

vagus nerve stimulation, neuroimmunomodulation, anti-inflammatory therapy

### **References**

1. Ma L, Wang HB, Hashimoto K. The vagus nerve: an old but new player in brain-body communication. *Brain Behav Immun.* 2025;124:28-39.
2. Courties A, et al. Vagus nerve stimulation in musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):605-618.
3. Elsehrawy G, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation as a pain modulator in knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2025;26:112.
4. Wang Y, Li SY, Wang D, Wu MZ, He JK, Zhang JL, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation: from concept to application. *Neurosci Bull.* 2020;37.
5. Perin JP, et al. Vagus nerve stimulation and fibromyalgia. *Biomedicines.* 2025;11(1):15.
6. Fang YT, et al. Neuroimmunomodulation of vagus nerve stimulation. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1173987.
7. Aoyagi K, et al. Safety and efficacy of auricular vagus nerve stimulation in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage Open.* 2025;7:100112.