

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Forschungsstand und klinische Anwendung der Ohrstimulation zur Be-
handlung von präoperativer Angst – eine systematische Übersichtsarbeit
mit Metaanalyse

State of research and clinical application of auricular stimulation for the
treatment of preoperative anxiety - a systematic review with meta-analysis

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jian Hui Kevin Hua

Datum der Promotion: 30.11.2023

Vorbemerkung

Zur besseren Lesbarkeit wurde in dieser Dissertation das generische Maskulinum gewählt, es sind aber selbstverständlich und ausdrücklich auch stets die weibliche und jede andere Geschlechtsidentität gemeint, sofern sich dort nicht explizit auf eine bestimmte Form bezogen wird.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Zusammenfassung.....	vi
1 Einleitung	1
1.1 Ohrakupunktur und Mikrosysteme	1
1.2 Moderne aurikuläre Stimulationsverfahren	3
1.3 Vorteile der aurikulären Stimulation gegenüber der Körperakupunktur	5
1.4 Präoperative Angst	5
1.5 Hauptfragestellung.....	7
2 Methodik	8
2.1 Vorbereitung und Literaturrecherche	8
2.2 Datenerhebung und Datenprozessierung	10
2.3 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)	12
2.3.1 Studiendesign.....	13
2.3.2 Risk of Bias.....	13
2.3.3 Inconsistency	13
2.3.4 Indirectness	13
2.3.5 Imprecision	13
2.4 Trial sequential analysis (TSA).....	14
3. Ergebnisse	15
3.1 Literaturrecherche.....	15
3.2 Patientendaten.....	18
3.3 Intervention	18
3.4 Vergleich des Studiendesigns	20
3.5 Instrumente zur Bewertung der Angst	21

3.6	Sicherheit der Intervention	22
3.7	Bewertung der Qualität	22
3.8	Risk of Bias in den eingeschlossenen Studien	22
3.9	Wirkung der aurikulären Stimulation auf präoperative Angst.....	24
3.9.1	Messung mit der State-Trait Anxiety Inventory - Differenzierung nach Intervention.....	26
3.9.2	Messung mit STAI – Sham-Kontrollen.....	27
3.9.3	Messung mit STAI – Kontrollen ohne Intervention	28
3.9.4	Messung mit STAI - Benzodiazepin-Kontrolle	28
3.9.5	Aurikuläre Stimulation - Messung mit VAS	29
3.10	Sensitivitätsanalyse.....	29
3.11	GRADE Analyse.....	29
3.12	TSA Analyse	30
3.13	Sekundäre Outcomes	31
3.14	Patientenzufriedenheit mit der Behandlung der präoperativen Angst.....	33
3.15	Finanzierung	33
4.	Diskussion.....	34
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	34
4.2	Interpretation der Ergebnisse.....	34
4.3	Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand.....	34
4.4	Stärken und Schwächen der Studie.....	36
4.5	Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung	38
5.	Schlussfolgerungen.....	39
	Literaturverzeichnis	40
	Eidesstattliche Versicherung	44
	Anteilsklärung an den erfolgten Publikationen	45
	Auszug aus der Journal Summary List.....	47

Druckexemplare der Publikationen	50
Erste Publikation: Auricular Acupuncture for Preoperative Anxiety - Protocol of Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial	50
Zweite Publikation: Auricular stimulation for preoperative anxiety – A systematic review and meta analysis of randomized controlled clinical trials	59
Lebenslauf.....	67
Komplette Publikationsliste	68
Eingereichte Publikationen zur Promotion.....	68
Weitere Publikationen.....	68
Danksagung	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Suchbegriffe, Quelle: eigene Darstellung, modifiziert aus (Dietzel et al., 2020)	9
Tabelle 2 – Datenextraktion, Quelle: eigene Darstellung, modifiziert aus (Dietzel et al., 2020)	11
Tabelle 3 – Information über die eingeschlossenen Studien.....	16

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Offizielle Chinesische Ohrkarte, wie von der WFAS (World Federation of Acupuncture Societies) anerkannt ist, © VR China, darf ohne Copyright abgedruckt werden	2
Abbildung 2 - Beispielhafte Therapie mit Pressnadeln am Ohr, eigene erstellte Abbildung	3
Abbildung 3 - tVNS Gerät der Firma NEMOS®. Linke Seite:: programmierbares Stimulationsgerät mit Stimulationselektrode.. Rechte Seite:: Platzierung der Elektrode an der Hemiconcha superior, Abbildung aus (Bauer et al., 2016)	4
Abbildung 4 – Literatursuche, Quelle: Eigene Darstellung, modifiziert aus (Dietzel et al., 2020)	15
Abbildung 5 - Verwendung der aurikulären Punkte, eigene Darstellung: modifiziert nach (Usichenko et al., 2022b)	20
Abbildung 6 - STAI: Aurikuläre Stimulation vs. Kontrollverfahren, Quelle (Usichenko et al., 2022b); Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung; 95% CI: 95% Konfidenzintervall; Std. Mean Difference: Standardisierte Mittelwertdifferenz	27
Abbildung 7 - STAI: Aurikuläre Stimulation vs. Sham, Quelle: (Usichenko et al., 2022b); Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung; 95% CI: 95% Konfidenzintervall; Std. Mean Difference: Standardisierte Mittelwertdifferenz	28
Abbildung 8 - STAI: Aurikuläre Stimulation vs. Keine Intervention, Quelle: (Usichenko et al., 2022b); Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung; 95% CI: 95% Konfidenzintervall; Std. Mean Difference: Standardisierte Mittelwertdifferenz	28
Abbildung 9 - STAI: Aurikuläre Stimulation vs. Benzodiazepine, Quelle (Usichenko et al., 2022b); Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung; 95% CI: 95% Konfidenzintervall; Std. Mean Difference: Standardisierte Mittelwertdifferenz	29
Abbildung 10 - VAS: Aurikuläre Akupressur vs. Sham, Quelle: (Usichenko et al., 2022b); Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung; 95% CI: 95% Konfidenzintervall; Std. Mean Difference: Standardisierte Mittelwertdifferenz	29

Zusammenfassung

Einführung: Die präoperative Angst kann deutlich das Outcome chirurgischer Interventionen beeinflussen. Ein höherer Verbrauch an Narkotika oder eine längere postoperative Regenerationszeit kann die Folge sein. Die Stimulation der vom N. Vagus innervierten Abschnitte der Ohrmuschel stellen einen möglichen Therapieansatz zur Beeinflussung des Vegetativums dar. Ziel dieser Arbeit war es die Wertigkeit der aurikulären Stimulation im Hinblick auf die Reduktion von präoperativer Angst zu untersuchen. Weiterhin sollten in dieser Arbeit die klinische Umsetzbarkeit und auch mögliche neue Forschungsansätze diskutiert werden.

Methodik: Das systematische Review wurde über das internationale Register International prospective register of systematic reviews (PROSPERO) angemeldet. Zudem wurde nach dem PRISMA Protokoll sowie dem Cochrane Handbuch ein Protokoll verfasst und publiziert. In einer Literaturrecherche wurden alle geeigneten Studien nach den Einschlusskriterien des Protokolls ausgewählt. Nach dem Import in das von Cochrane angebotene „Covidence“ Programm konnte durch 2 Reviewer zunächst über Titel und Abstract, im weiteren Verlauf über den Volltext die Eignung der Studien überprüft werden. In einem weiteren Schritt erfolgten die Berechnung und Interpretation der extrahierten Daten. Weiterführend erfolgte auch die Bewertung des Risk of Bias. Zur besseren Einschätzung der Ergebnisse wurden fortführende Untersuchungen, wie die Sensitivitätsanalyse, GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Einschätzung sowie die Trial Sequential Analysis durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 15 randomisiert kontrollierte Studien mit 1603 Patienten in das Review eingeschlossen. Die aurikuläre Stimulation reduzierte die präoperative Angst mehr im Vergleich zu Sham- Kontrollen und zu Kontrollen ohne Intervention. Eine Gleichwertigkeit der aurikulären Stimulation im Vergleich zu Benzodiazepinen konnte in der Subgruppenanalyse dargestellt werden. Auch nach Entfernung der positiven Ausreißer im Rahmen der Sensitivitätsanalyse konnte noch eine statistische Überlegenheit der aurikulären Stimulation nachgewiesen werden. Die Trial Sequential Analysis bestätigte das Vorliegen einer ausreichend großen Datenlage hinsichtlich der Wirksamkeit der aurikulären Stimulation im Vergleich zur Sham-Kontrolle. Im Hinblick auf die Zufriedenheit der eingeschlossenen Studienpatienten konnte eine Präferenz für die aurikuläre Stimulation festgestellt werden. Es wurden außerdem keine ernstesten unerwünschten Nebenwirkungen berichtet. Aus der Analyse der am häufigsten verwendeten Stimulationsorte an

der Ohrmuschel konnte ein Cluster im Bereich der Fossa triangularis dokumentiert werden.

Schlussfolgerung: Diese Arbeit liefert wissenschaftliche Hinweise, dass eine präoperativ durchgeführte Ohrstimulation zu einer präoperativen Anxiolyse beitragen kann. Zur Untersuchung der Frage, ob die Wirksamkeit der aurikulären Stimulation und Benzodiazepinen bezüglich der Reduktion von präoperativer Angst vergleichbar ist, ist die Durchführung von weiteren klinischen Studien notwendig. Auf Basis der Ergebnisse des Reviews und der Grundlage des postulierten Mechanismus der aurikulären transdermalen Vagusstimulation, können geeignete Studiendesigns und -methoden für weitere Forschungsarbeiten abgeleitet werden.

Abstract

Introduction: Preoperative anxiety can significantly influence the outcome of surgical interventions. A higher consumption of narcotics or a longer post-operative recovery time in the presence of more severe postoperative anxiety may be the consequence. Stimulation of the sections of the auricle innervated by the vagus nerve represents a possible therapeutic approach to influence the vegetative system. The aim of this study was to evaluate the value of auricular stimulation in reducing preoperative anxiety. Furthermore, the clinical feasibility and possible new research approaches should be discussed in this work.

Methodology: The systematic review was submitted through the registry International prospective register of systematic reviews (PROSPERO). In addition, a protocol was written and published according to the PRISMA protocol and the Cochrane Handbook. In a literature search, all suitable studies were selected according to the inclusion criteria of the protocol. After the import into the "Covidence" program offered by Cochrane collaboration, the suitability of the studies could be checked by 2 reviewers, first via title and abstract, then via the full text. In a further step the calculation and interpretation of the extracted data took place. The risk of bias was also assessed. For a better assessment of the results, further investigations such as sensitivity analysis, GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) assessment and trial sequential analysis were performed.

Results: A total of 15 randomized controlled trials involving 1603 patients were included in the review. Auricular stimulation reduced preoperative anxiety more compared to sham

controls and to controls without intervention. Equivalence of auricular stimulation compared with benzodiazepines was shown in the subgroup analysis. Even after removal of the positive outliers in the sensitivity analysis, a statistical superiority of auricular stimulation could still be demonstrated. The Trial Sequential Analysis confirmed the existence of a sufficiently large body of data regarding the efficacy of auricular stimulation compared to the sham control. Regarding the satisfaction of the included study patients, a preference for auricular stimulation was found. In addition, no serious adverse events were reported. From the analysis of the most frequently used stimulation sites on the auricle, a cluster in the area of the fossa triangularis could be documented.

Conclusion: This work provides scientific evidence that preoperatively performed ear stimulation may contribute to preoperative anxiolysis. To investigate whether the efficacy of auricular stimulation and benzodiazepines is comparable in terms of reducing preoperative anxiety, further clinical trials need to be conducted. Based on the results of the review and the postulated mechanism of auricular transdermal vagus stimulation, appropriate study designs and methods can be derived for further research.

1 Einleitung

Die Ohrakupunktur ist eine Unterform der in der traditionellen chinesischen Medizin verwendeten Akupunktur. Dort wird eine Stimulation definierter Orte an der Ohroberfläche mit feinen Nadeln oder durch Massage mit dem Finger (Akupressur) durchgeführt. Ferner kann eine Akupressur an der Ohrmuschel auch mit kleinen, aufgeklebten Kügelchen abgewandelt werden. Die mechanische oder elektrische, dermale Stimulation an der Ohrmuschel wird aktuell in verschiedenen Bereichen der Medizin beforscht. Im Folgenden werden die traditionellen Stimulationsverfahren der Ohrmuschel sowie moderne Stimulationsverfahren genauer betrachtet. Zuletzt wird dann auf die Anwendung der Methode bei spezifischen klinischen Fragestellungen eingegangen, welche Gegenstand der hier vorgelegten Dissertation sind.

1.1 Ohrakupunktur und Mikrosysteme

Neben der klassischen Körperakupunktur gibt es weitere Sonderformen der Akupunktur, zum Beispiel die der Mikrosysteme. Bei diesen Mikrosystemen wird davon ausgegangen, dass sich auf kleineren Abschnitten der Körperoberfläche der gesamte Organismus abbildet und auch behandelt werden kann. Diese Somatotopien werden als MAPS – Mikro-Akupunktur-Systeme nach Jochen Gleditsch bezeichnet (Gleditsch, 2002). Es wird postuliert, dass über eine Wirkung auf das Vegetativum die Schmerzverarbeitung moduliert werden kann. Zu diesen Sonderformen gehören u.a. die Mundakupunktur, die koreanische Handakupunktur, die japanische Schädelakupunktur nach Yamamoto und die Ohrakupunktur. Bei der Ohrakupunktur, die das am häufigsten verwendete Mikrosystem ist, wird das äußere Ohr/ die Ohrmuschel für die Akupunktur oder Akupressur verwendet. Paul Nogier fand bei Franzosen afrikanischer Herkunft Kauterisierungsnarben in einem bestimmten Bereich des Ohres. Er fand heraus, dass diese Stellen zur Behandlung von Lumbago verödet wurden (Romoli, 2010). 1957 schließlich wurde von Paul Nogier eine Somatotopiekarte für die Ohrmuschel vorgestellt, die einem kopfüber liegenden Fötus ähnelt. Der Kerngedanke der aurikulären Akupunktur war seitdem, entsprechend der berichteten Symptome durch den Patienten, das Areal im Somatotop von Paul Nogier zu stimulieren (Nogier, 1957). Es gibt viele verschiedene Stimulationsverfahren, die am Ohr verwendet werden. Der Akupunktur zugehörige Verfahren sind die Ohrakupunktur mit

Nadeln, Ohrakupressur mit Kügelchen-Pflastern sowie die Lasertherapie am Ohr (Wang et al., 2001, Avisá et al., 2018, Chen et al., 2007).

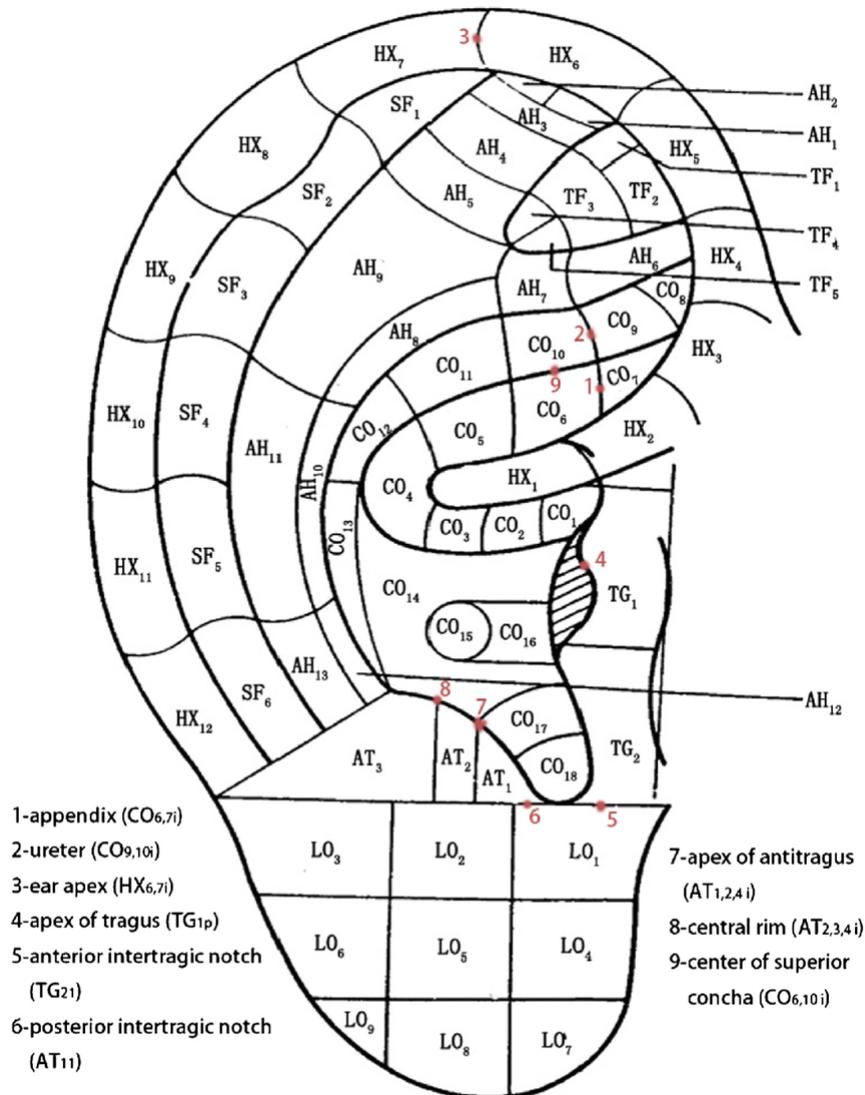


Abbildung 1 - Offizielle Chinesische Ohrkarte, wie von der WFAS (World Federation of Acupuncture Societies) anerkannt ist, © VR China, darf ohne Copyright abgedruckt werden

Die Stimulation über das äußere Ohr bietet eine Reihe von Vorteilen im Vergleich zur klassischen Körperakupunktur. Vor allem die Ohrakupressur mit Applikation von Kügelchen (Pflanzensamen *Semen vaccariae*, oder Metallkügelchen) unter einem Pflaster wird in vielen Studien verwendet. Hervorzuhebende Aspekte sind die einfache Erlernbarkeit und Handhabung (Santoro et al., 2015), Delegierbarkeit an Assistenzpersonal (Eghbali et al., 2016) und die geringe Nebenwirkungsrate (Wu et al., 2014).

Typische Anwendungsbereiche der aurikulären Stimulation können bislang in zwei Felder eingeteilt werden. Zum einen werden psychovegetative Störungen wie Schlafstörung (Chen et al., 2007) oder Drogenabusus (Baker and Chang, 2016), zum anderen

Schmerzsyndrome wie Migräne (Zhang et al., 2020) oder chronische Lumbalschmerzen (Moura et al., 2019) mit der aurikulären Stimulation behandelt.



Abbildung 2 - Beispielhafte Therapie mit Pressnadeln am Ohr, eigene erstellte Abbildung

1.2 Moderne aurikuläre Stimulationsverfahren

In den letzten zwei Jahrzehnten stieg die Anzahl an klinischen Studien zur transdermalen elektrischen Vagus-Stimulation am Ohr.

Die Anwendung der transkutanen vagalen Nervenstimulation (tvNS) findet man in experimenteller Forschung, v.a. in Bezug auf neurokognitive Fragestellungen und in klinischen Studien aus verschiedenen Bereichen. Die verbreitetste Hypothese in diesen Forschungsarbeiten ist, dass eine direkte Stimulation des Nervus Vagus an seiner Präsentation im Cavum conchae möglich ist (Peuker and Filler, 2002). Die transkutane Stimulation des Nervus vagus erfolgt über Elektroden, die an der Haut der Ohren, genauer an der Cymba conchae, angelegt werden. Diese Elektroden sind mit einem Gerät verbunden, das einen schwachen Strom an die Haut abgibt.



Abbildung 3 - tVNS Gerät der Firma NEMOS®. Linke Seite:: programmierbares Stimulationsgerät mit Stimulationselektrode..
Rechte Seite:: Platzierung der Elektrode an der Hemiconcha superior, Abbildung aus (Bauer et al., 2016)

In den letzten Jahren wurde die tVNS als vielversprechende Therapieform diskutiert. Sie ist schmerzfrei, nicht-invasiv und hat nur geringe Nebenwirkungen. Darüber hinaus kann sie als ergänzende Therapie eingesetzt werden, wenn andere Behandlungen nicht ausreichend wirksam sind.

In einer systematischen Übersichtsarbeit zur Behandlung von Major Depression konnte die tVNS positive Ergebnisse zeigen. Wu et al. (2018) suchten nach kontrollierten Studien zur tVNS-Behandlung von Depressionen. Insgesamt wurden vier Studien mit 222 Teilnehmern eingeschlossen. Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigten, dass die tVNS eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der depressiven Symptome bei Patienten mit Major Depression gegenüber Sham-Verfahren bewirken konnte. Die tVNS-Behandlung war zudem gut verträglich und hatte nur geringe Nebenwirkungen. (Wu et al., 2018). Eine systematische Überprüfung zur Sicherheit und Verträglichkeit der tVNS wurde durch Redgrave et al. (2018) durchgeführt. Insgesamt wurden 51 Studien mit 1322 Teilnehmern eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigen, dass die tVNS eine sichere und verträgliche Behandlungsmethode ist. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hautreizungen, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen. Schwere Nebenwirkungen traten nicht auf. (Redgrave et al., 2018).

Während weitere Forschung erforderlich ist, um die Wirksamkeit der tVNS bei den oben genannten und bei weiteren Indikationen zu bestätigen, deutet der aktuelle Stand der

Forschung darauf hin, dass die tVNS das Potential hat, eine wirksame Ergänzung zu herkömmlichen Therapien zu sein.

1.3 Vorteile der aurikulären Stimulation gegenüber der Körperakupunktur

Aus den oben beschriebenen Ausführungen geht hervor, dass die aurikuläre Stimulation in verschiedener Art und Weise durchgeführt werden kann. Die Stimulation kann entweder durch die klassische Akupunktur und Akupressur oder auch durch eine moderne elektrische Stimulation durchgeführt werden. Ziel beider Stimulationsformen ist die Therapie von Schmerzsyndromen und vegetativen Funktionsstörungen. Klarer Vorteil der aurikulären Stimulation ist die schnelle Anwendung an den Patienten ohne große Vorbereitung. Der Patient muss in den meisten Fällen nicht aufwändig gelagert oder entkleidet werden.

Bei der Körperakupunktur fallen noch diverse Aspekte auf, die eine Durchführung schwierig gestalten lassen. Die klassische Körperakupunktur erfordert das Auslösen einer spezifischen Wahrnehmung des Patienten. Dieses wird in der einschlägigen Literatur als De Qi bezeichnet. Übersetzt man das De Qi direkt, so kann man von einem Erreichen von Qi sprechen. Damit wird gemeinhin eine notwendige Empfindung des Patienten beschrieben, die für den Erfolg der Therapie unabdingbar ist. Diese Empfindung wird von Patienten oft unterschiedlich beschrieben, eine korrekte Durchführung der Körperakupunktur setzt auch eine gewisse Erfahrung des Patienten mit der Akupunktur voraus (Zhu et al., 2013).

Hingegen bietet die aurikuläre Stimulation einen pragmatischen Vorteil. Passend zur Schmerzlokalisierung durch den Patienten, kann sich im zugehörigen Areal am Ohr eine höhere Druckempfindlichkeit finden. Eine Stimulation in diesem Bereich äußert sich bei korrekter Stimulation häufig in einer unmittelbaren Reduktion des Schmerzempfindens (Riehl, 2012).

1.4 Präoperative Angst

Präoperative Angst ist häufig. Sie gehört zur Kategorie der situativen Angst und enthält Elemente wie Angst vor Kontrollverlust, Unsicherheit über den Ausgang der Operation, das Erleben von Schmerzen, die Angst vor der Anästhesie und dem Krankenhausaufenthalt. Sie kann zu einer erhöhten Belastung für den Patienten führen und negative Auswirkungen auf den intra- und postoperativen Verlauf haben (Mathews and Ridgeway,

1981). Die präoperative Angst kann zu einer erhöhten Freisetzung von Stresshormonen im Körper führen, was wiederum zu erhöhtem Blutdruck, erhöhtem Herzschlag und anderen körperlichen Symptomen führen und den Narkoseverlauf beeinträchtigen kann. Höhere Dosen an Narkosemitteln oder Sedativa können nötig werden (Maranets and Kain, 1999). Die Auswirkungen von präoperativer Angst auf den postoperativen Verlauf können in der Folge erheblich sein. Patienten, die unter präoperativer Angst leiden, und höher mit Benzodiazepinen mediziert wurden, haben ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen und benötigen oft eine längere Zeit zur Genesung. So kann präoperative Angst zu einer schlechteren postoperativen Lebensqualität führen.

Insgesamt ist präoperative Angst ein relevantes Problem und verschiedene Maßnahmen werden ergriffen, um diese zu reduzieren.

Eine Möglichkeit ist die Verwendung von Anxiolytika wie Benzodiazepinen. Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung von nicht-pharmakologischen Interventionen wie Entspannungstechniken, Musiktherapie oder Hypnose. Darüber hinaus wird durch Verbesserung der Patientenaufklärung versucht die präoperative Angst zu reduzieren.

Eine systematische Übersichtsarbeit schloss 12 Studien ein, die sowohl Körper- als auch Ohrakupunktur zur Reduktion präoperativer Angst untersuchten. Akupunktur zeigte im perioperativen Setting eine sedative Wirkung, eine abschließende Aussage zur Wirksamkeit der Akupunktur konnte aber aufgrund qualitativer Mängel der eingeschlossenen Studien nicht gefolgert werden (Pilkington et al., 2007). Eine Untersuchung zu Ohrakupunktur bei Prüfungsangst, die auch zur situativen Angst gezählt wird, unter Studierenden, in einer randomisiert kontrollierten Studie an 44 Probanden, zeigte eine effektivere angst-reduzierende Wirkung der Ohrakupunktur gegenüber Sham-Akupunktur (Klausenitz et al., 2016).

Zum Zeitpunkt des Beginns dieser Forschungsarbeit war noch keine systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse publiziert worden, die die aurikuläre Stimulation hinsichtlich der Wirksamkeit zur Reduktion präoperativer Angst untersucht. Um diese Forschungslücke zu schließen, wurde die hier vorgelegte Dissertation verfasst. Im Folgenden wird auf die Hauptfragestellung der Dissertation und die Methodik eingegangen. Zuletzt werden die Hauptergebnisse diskutiert und im aktuellen Kontext der klinischen Praxis eingeordnet.

1.5 Hauptfragestellung

Hauptfragestellungen in dieser Studie waren:

- Inwieweit reduziert eine Stimulation der Ohrmuschel mit Akupunktur oder ähnlichen Verfahren die Angst vor einer Operation?
- Wie ist die Sicherheit der Stimulation der Ohrmuschel mit Akupunktur oder ähnlicher Verfahren einzuschätzen?
- Wie müssten zukünftige randomisiert kontrollierte Studien gestaltet werden, um die Wirkung von Ohrstimulation auf präoperative Angst zu untersuchen?
- Wie können Erkenntnisse dieser Studie auf die klinische Arbeit Anwendung finden?

2 Methodik

2.1 Vorbereitung und Literaturrecherche

Zur Förderung der Transparenz registrierten wir das Untersuchungsvorhaben bei PROSPERO. PROSPERO ist ein internationales Register, welches systematische Übersichtsarbeiten, sog. *rapid reviews* und *umbrella reviews* registriert (Schiavo, 2019). Die Anmeldung bei PROSPERO war auch eine notwendige Voraussetzung für die Veröffentlichung der Protokollpublikation.

Angelehnt an die PRISMA-Richtlinien (engl.: preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) wurde das Protokoll für diese systematische Review entworfen und publiziert (Dietzel et al., 2020). Die PRISMA-Richtlinien enthalten 27 Punkte, die eine einheitliche Darstellung der Ergebnisse einer systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse enthalten. Zweck der PRISMA-Richtlinien ist die einheitliche und vollständige Beschreibung der Ergebnisse zur Erhöhung der berichteten Qualität.

Die Literaturrecherche wurde von Kevin Hua und als zweite Person von Dr. Joanna Dietzel (Zweitbetreuerin) durchgeführt, im Sinne des geforderten Vier-Augen Prinzips in der Methodologie hochwertiger systematischer Reviews. Insgesamt fünf Datenbanken (MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ISI Web of Science, Scopus Database) wurden nach den in Tabelle 1 beschriebenen Suchkriterien durchsucht. Ausschließlich randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) in europäischen Sprachen wurden in die Analyse einbezogen.

Die Suche erfasste alle Studien bis zum Stichtag 01.06.2020. Die mit den Search Terms untersuchten Bereiche begrenzten sich auf Titel und Abstract. Die in Tabelle 1 dargestellten Search Terms wurden in drei Bereiche gegliedert. Jeder Bereich wurde mit dem Operative Term „AND“ verbunden. Innerhalb der drei Bereiche wurden die Begriffe mit dem Operative Term „OR“ verbunden. Der erste Bereich von Nummer 1-5 bestand aus Begriffen zur Spezifizierung des zu suchenden klinischen Studiendesigns. Der zweite Bereich von Nummer 7-14 sollte die zuvor gesuchten Studien nach präoperativer Angst sortieren. Der dritte Bereich von Nummer 16-20 wurde nach der Interventionsmethode Ohrakupunktur/ -akupressur vorsortiert.

Zur Analyse wurden ausschließlich randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen, die verschiedene Varianten der aurikulären Stimulation (Ohrakupunktur und -akupressur sowie der Elektro-Akupunktur und Laser-Ohrakupunktur) bei Patienten jeden Alters und

Geschlechts vor chirurgischen Eingriffen verwendeten. Als Kontrollverfahren wurden Sham-Kontrollen, keine anxiolytische Intervention, medikamentöse und nicht-medikamentöse anxiolytische Kontrollverfahren eingeschlossen.

Die wichtigsten Outcomes waren Scores zur Messung von präoperativer Angst, und Parameter die Sicherheit der Ohrstimulation betreffend. Die Messung der Angst vor einem operativen Eingriff wurde meist als „patient reported outcome“ mit einem vom Patienten auszufüllenden Fragebogen mit quantifizierbaren Ergebnissen erhoben. Wurde die Angst mittels einer ordinalen Skala erhoben, wurden die Ergebnisse auf metrische Werte umgerechnet.

Außerdem wurden bei Verfügbarkeit noch weitere perioperative Merkmale als sekundäre Ergebnisparameter wie physiologische Messwerte, postoperativer Schmerz, Zufriedenheit mit der aurikulären Angstlösung, sowie perioperativer Medikamentengebrauch mit erfasst. Zur Beurteilung der Sicherheit wurden die berichteten unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen während der Ohrstimulation zusammengefasst.

Tabelle 1 – Suchbegriffe, Quelle: eigene Darstellung, modifiziert aus (Dietzel et al., 2020)

N #	Suchbegriff (Titel/Abstrakt)
1	Randomized controlled trial
2	Controlled clinical trial
3	Randomized
4	Randomly
5	Trial
6	OR #1-5
7	Anxiety
8	Fear
9	Preoperative
11	Surgical
12	Intervention
14	Anesthesia
15	OR #7-14

N #	Suchbegriff (Titel/Abstrakt)
16	Auricular Acupuncture
17	Auricular
18	Ear
19	Acupressure
20	Electro-Acupuncture
21	OR #16-20

2.2 Datenerhebung und Datenverarbeitung

Die Suchbegriffe wurden wie in Tabelle 1 in den fünf oben genannten Datenbanken eingegeben. Über die jeweiligen Datenbanken konnten dann Referenzdateien heruntergeladen werden. Die Referenzdateien enthielten die Literaturverweise der Suchergebnisse. Diese wurden in die von der Cochrane Collaboration empfohlene Web-App „Covidence“ eingelesen. Doppelseitige Einträge wurden automatisch herausgefiltert. Unabhängig voneinander hatten dieselben zwei Autoren (Kevin Hua und Dr. Joanna Dietzel) zunächst bei den eingeschlossenen Studien den Titel und den Abstrakt durchgelesen. Anhand der im Protokoll formulierten Einschlusskriterien wurden nicht geeignete Studien aussortiert. War die Zuordnung nicht eindeutig am Abstrakt zu treffen, wurde die Eignung im Volltext überprüft. Bei Unklarheiten und Uneinigkeiten wurde ein Dritter (Prof. Dr. Taras Usichenko) zur Konsensbildung hinzugezogen. Bei anderen Unklarheiten wurde der korrespondierende Erstautor der betroffenen Publikation per E-Mail angeschrieben, um relevante Information zur Aufklärung einzuholen.

Die Datenextraktion und Übertragung erfolgte ebenfalls über die Web-App „Covidence“. Zur Datenextraktion für die Analyse wurden nur Volltexte in europäischen Sprachen verwendet. Neben allgemeinen Informationen zum Studiendesign wurden Informationen nach dem PICO-Schema erhoben. PICO steht für Patients – Interventions – Controls - Outcomes, und ist ein gebräuchliches Schema, um die wichtigsten Elemente eines RCTs zu berichten. Relevante Informationen für die Datenextraktion waren u.a. Studiendesign, Patientenalter und Art des operativen Eingriffs, Outcomes zur präoperativen Angst, die Art und der Ort der aurikulären Stimulation (Interventionsdauer, verwendete Nadeln oder

zusätzliche Stimulationen, anatomische Strukturen wie Concha, Fossa triangularis, Helix). Die genaue Liste der Items für die Datenextraktion findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2 – Datenextraktion, Quelle: eigene Darstellung, modifiziert aus (Dietzel et al., 2020)

N	Kategorie	Datenextraktion
1	Allgemeine Informationen	Autor, Jahr der Veröffentlichung, Titel, Zeitschrift (Titel, Band, Seiten), Land, Sprache der Veröffentlichung
2	Forschungsmethode	Zufällige Zuweisung, verdeckte Zuweisung, Verblindung, Ausgangsniveau
3	Teilnehmer	Gesamtumfang der Stichprobe, Anzahl in der Versuchsgruppe, Anzahl in der Kontrollgruppe, Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit, Art des Eingriffs, Umfeld
4	Intervention	Art der Intervention (Ohrakupunktur, Ohrakupressur, Ohrakupunktur usw.), Auswahl der Ohrakupunkturstellen/Ohrakupunkturpunkte, die für die Stimulation ausgewählt wurden, Art des Geräts/der Nadeln, die für die Ohrakupunkturstimulation verwendet wurden, Dauer der Ohrakupunktur, Art der Kontrollbedingung
5	Ergebnisparameter	Grad der präoperativen Angst (anhand von Fragebögen und psychophysischen Skalen), physiologische Parameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Schweißreaktion usw.), präoperativer Bedarf an anxiolytischen Medikamenten, intraoperativer Bedarf an anästhetischen und analgetischen Medikamenten, Intensität der postoperativen Schmerzen, postoperativer Bedarf an analgetischen Medikamenten, Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung der präoperativen Angst, Sicherheit und Nebenwirkungen der Intervention und Art der Kontrollbedingung

Im Rahmen der Datenextraktion wurde auch die Bewertung der Studienqualität vorgenommen. Die Beurteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen RCTs erfolgte über das Risk of Bias (RoB) 2 - Tool der Cochrane Collaboration. Die Studienqualität wurde in fünf Domänen eruiert: 1) bias arising from the randomization process, 2) bias due to deviations from intended interventions, 3) bias due to missing outcome data, 4) bias in measurement outcome, 5) bias in selection of the reported result. Das Cochrane RoB 2 Tool bietet auch Fließdiagramme an, um standardisiert die Studienqualität auszuwerten (Sterne et al., 2019). Die einzelnen Bias - Domänen wurden im Reviewer-Verfahren von K.H. und J.D. in der Covidence-App separat voneinander bewertet. Die im Vorfeld bearbeitete Risk of Bias Bewertung wurde dann in einer Gesamtbewertung im Konsensverfahren zusammengefasst. Zur Beurteilung war eine 3-stufige Skala vorgesehen: low,

high, unclear Risk of Bias. Bei Unklarheiten wurde ein dritter Untersucher mit in die Diskussion eingeschlossen.

Für die Outcomes der präoperativen Angst wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der zu untersuchenden Fragebögen extrahiert.

Die erhobenen Parameter aus den eingeschlossenen Studien wurden von K.H. in die Review Manager Software (RevMan 5.3. 2011) eingepflegt und in der Metaanalyse ausgewertet. Die Daten wurden von K.H. je nach Art der Studienintervention (Akupunktur, Akupressur, Art der Kontrollverfahren) in geeignete Untergruppen sortiert. Mittelwerte und Standardabweichungen wurden in die Eingabemaske von RevMan 5.3 eingegeben. Wurden ordinale Skalen zur Messung der präoperativen Angst verwendet, dann wurde, um die Werte für die Berechnung anzupassen, jedem Wert der ordinalen Skala ein Wert innerhalb der metrischen Skala zugeordnet. Mittelwert und Standardabweichung wurden aus den individuellen Werten ermittelt.

Die Berechnung der zusammengefassten Abweichung vom Mittelwert sowie die Berechnung der Homogenität mit der I^2 -Statistik erfolgte im nächsten Schritt. Die Ergebnisse wurden je nach Heterogenität unterschiedlich präsentiert. Blieb die Heterogenität mit I^2 -Statistik niedrig wurden die Ergebnisse der Metaanalyse als mean difference (MD) mit 95% Konfidenzintervall angegeben. Im Falle einer hohen Heterogenität wurde die Berechnung mit einem Standardized Mean Difference (SMD) mit 95% Konfidenzintervall präsentiert. Außerdem wurde die Berechnung mittels random effects bei einer hohen Heterogenität durchgeführt. Im Falle einer hohen Heterogenität wurden Studien zudem im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse aus der Rechnung ausgeschlossen. Die Grafiken wie die Darstellung der Risk of Bias Tabellen oder Forest- und Funnel-Plots wurden aus RevMan 5.3 exportiert. Die Bewertung der ermittelten Ergebnisse erfolgte durch K.H. in Supervision mit Mike Cummings.

2.3 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Eine Möglichkeit die Ergebnisse einer Metaanalyse einzuordnen, ist die Anwendung von Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Unterschiedliche Aspekte der Analyse werden beurteilt, damit man eine Empfehlung zur Verwendung der Ergebnisse in der klinischen Realität stellen kann. Neben der Beurteilung des Risk of Bias sowie des Studiendesigns werden auch die Inconsistency,

Indirectness und Imprecision beurteilt. Die Gesamtbeurteilung erfolgt auf einer vierstufigen Skala auf Basis der erhobenen Werte innerhalb einer Forschungsfrage und führt zu einer Empfehlungsstärke. Ist die Qualität hoch, so wird die untersuchte Fragestellung mit der höchsten Empfehlung „high“ bewertet. Im umgekehrten Fall wird die Fragestellung mit „very low“ bewertet. Im Folgenden werden die Beurteilungskriterien beleuchtet:

2.3.1 Studiendesign

Randomisiert kontrollierte Studien haben eine höhere Qualität als Beobachtungsstudien oder Fallserien.

2.3.2 Risk of Bias

Zur Beurteilung der Qualität wurde das Cochrane Risk of Bias (RoB) 2 Tool verwendet. Eine detaillierte Ausführung der Bewertung ist oben aufgeführt.

2.3.3 Inconsistency

Die Werte der Metaanalyse werden hier auf die Heterogenität überprüft. Anhand der I^2 -Berechnung kann bereits mit der Analyse abgeschätzt werden, ob eine hohe Heterogenität in der betreffenden Analyse besteht. Diese beruht auf die Variabilität der Effektstärke der einzelnen Studien sowie einem Vergleich der Konfidenzintervalle. Mögliche Untersuchungsfelder für die Gründe einer hohen Variabilität wären unter anderem unterschiedliche Populationen, Interventionen oder Outcome Parameter.

2.3.4 Indirectness

Die Indirectness ist der Grad der Übereinstimmung mit den vor der Analyse definierten PICO Kriterien und den eingeschlossenen Studien. Studienpopulation, Intervention und Outcome Messverfahren werden auf die Übereinstimmung geprüft.

2.3.5 Imprecision

Hier wird die Genauigkeit der berechneten Metaanalyse bewertet. In Zusammenschau mit der Größe der Studienpopulation als auch mit dem Konfidenzintervall des berechneten Mittelwertes kann man eine Entscheidung treffen. Die Güte des Ergebnisses wird nicht herabgestuft, wenn das Ergebnis ein eindeutiges ist, oder das untere Konfidenzintervall das Level von 0,2 Einheiten überschreitet. Dieses wird als klinisch relevant bewertet.

2.4 Trial sequential analysis (TSA)

Zur Erhebung einer langfristigen Prognose kann eine Analyse um die Trial sequential analysis (TSA) erweitert werden (Wetterslev et al., 2017). Diese Analyse wurde mit in die Ergebnispublikation eingefügt. Zweck war die Erhöhung der Aussagekraft der durch die Metaanalyse erhobenen Ergebnisse. Die Software wurde von der Copenhagen Trial Uni, Center for Clinical Intervention Research (Copenhagen) entwickelt. Ziel der TSA ist eine Abschätzung, ob die bereits eingeschlossenen Studien der Metaanalyse bereits ausreichend für eine abschließende Bewertung und Empfehlung für die klinische Praxis sind. Die Berechnungen wurden mit einem 5% Typ-I Fehler und einer Power von 80% durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Literaturrecherche

Insgesamt wurden 17 334 Studien aus den Datenbanken identifiziert. In der Literatursuche wurden 12 863 Artikel aus den fünf Datenbanken MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ISI Web of Science, Scopus Database hochgeladen, nach Entfernung der Duplikate durch die Covidence App (4471 Studien). Dann folgte die Entfernung irrelevanter Publikationen nach screenen aller Titel, womit 91 Studien übrigblieben. Davon wurden 76 Studien nach genauerer Lektüre des Volltextes aufgrund verschiedener Ursachen ausgeschlossen (28 falsche Zielparameter, 20 falsche Interventionen, 14 nicht-europäische Sprachen, fünf falsche Indikation, vier falsche Patientenpopulation, drei falsche Studiendesign, zwei Duplikate). Insgesamt blieben 15 Studien für die Datenextraktion übrig. Der Prozess wird in Abbildung 1 dargestellt.

Die Datierung der eingeschlossenen RCTs reichte von 1987 (Lewis, 1987) bis 2020 (Gol et al., 2020). In Tabelle 3 werden die demographischen und methodischen Daten der eingeschlossenen Studien präsentiert.

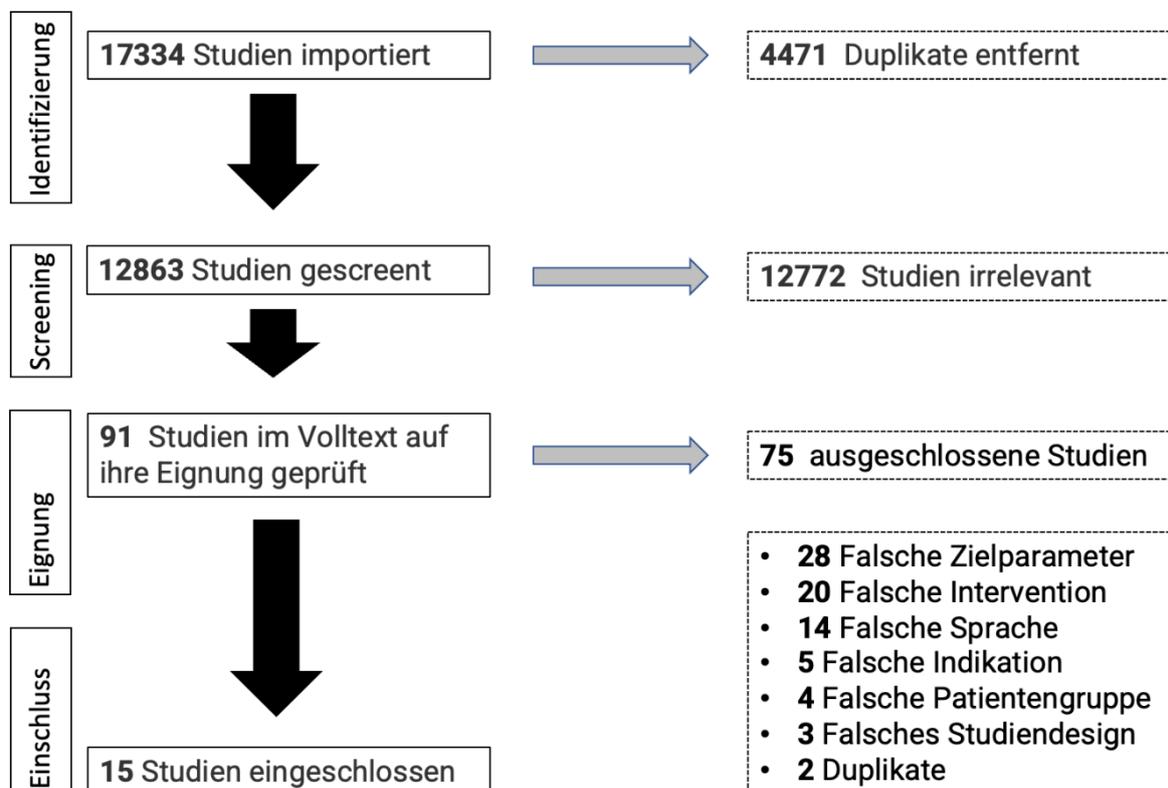


Abbildung 4 – Literatursuche, Quelle: Eigene Darstellung, modifiziert aus (Dietzel et al., 2020)

Tabelle 3 – Information über die eingeschlossenen Studien

Autor/ Jahr	Land	Chirurgische Behandlung	Setting	n	Weib- lich (%)	Alter (Mittel- wert)	Interven- tion	Studien- arme	Verblin- dung	Kontrolle	Gesamtqua- lität
Avisa 2018	Indien	Zahnbehand- lung	stationär	375	40	11	Aapres	3	doppelt	Sham, keine Intervention	++
Dellovo 2019	Brasilien	Zahnbehand- lung	stationär	30	n/a	32	Aapres	3	doppelt	Benzodiaze- pin, Sham	++
Gol 2020	Iran	elektive HNO-Opera- tion	stationär	66	84,4	30	Aapres	2	unver- blindet	keine Inter- vention	+
Karst 2007	Deutsch- land	Zahn-be- handlung	ambulant	67	45	39	Aapunc	4	doppelt	Sham, keine Intervention, Benzodiaze- pin	+
Lee 2013	Südkorea	elektive HNO-Opera- tion	stationär	50	100	48	Elek. Stim	2	doppelt	Sham	+++
Lewis 1987	Australien	gynäkologi- sche Operati- onen	stationär	90	100	36	Aapres	3	unver- blindet	Benzodiaze- pin, Sham	+
Luo 2016	China	Herzkatheter	stationär	43	45	55	Aapres	2	doppelt	Sham	+++
Mansoorza- deh 2014	Iran	Zahn-be- handlung	stationär	70	70	38	Aapres	2	doppelt	Sham	+

Abkürzungen: n/a – nicht berichtet, **Aapres** – Aurikuläre Akupressur, **Aapunc** – Aurikuläre Akupunktur, **Aapunc** – Aurikuläre Akupunktur, **Elek. Stim.** – Elektrische Stimulation
 Erläuterung zur Gesamtschätzung der Studien nach Cochrane Risk of Bias Tool 2: + - ein insgesamt hoher Risk of Bias in mindestens zwei Kategorien; ++ - eine insgesamt moderate Risk of Bias mit höchstens einem Bias in einer Kategorie und sonstigen Bias in der Beurteilung; +++ - eine insgesamt niedrige Risk of Bias mit höchstens einem Risk of Bias in der Verbindung des Therapeuten

Autor/ Jahr	Land	Chirurgische Behandlung	Setting	n	Weiblich (%)	Alter (Mittelwert)	Intervention	Studienarm	Verblindung	Kontrolle	Gesamtschätzung
Michalek-Sauberer 2012	Österreich	Lithotripsie	ambulant	18	65	77	Aapunc	3	einfach	Sham, keine Intervention	+++
Mora 2007	Österreich	In-vitro Fertilisation	praktisch	10	100	32	Aapres	2	doppelt	Sham	+++
Gu 2014	China	gynäkologische Operationen	stationär	30	n/a	34	Aapres	3	doppelt	Sham, Standardtherapie	+++
Valiëe 2012	Iran	abdominale Operationen	stationär	70	64,28	45	Aapunc	2	doppelt	Sham	+++
Wang 2001	USA	ambulante Operationen	stationär	91	73	40	Aapunc	3	einfach	2 Sham gruppen	++
Wang 2007	USA	Lithotripsie	stationär	56	60	45	Aapunc	2	doppelt	Sham	+++
Wu 2011	China	ambulante Operationen	stationär	35	60	45	Aapunc	2	doppelt	Körperakupunktur	+

3.2 Patientendaten

Die eingeschlossenen 15 RCTs schlossen insgesamt 1630 Patienten ein. Insgesamt waren 67% der eingeschlossenen Studienpopulation weiblich. Zwei Studien machten keine Angaben zum Geschlecht der eingeschlossenen Patienten (Dellovo et al., 2019, Lewis, 1987). Im Median lag das Alter bei 39 Jahren. Aufgrund der eingeschlossenen pädiatrischen Studie (Avisa et al., 2018) erweiterte sich die Altersspanne auf 10 – 77 Jahre. Es wurden in 8 Studien eine asiatische Population untersucht (Avisa et al., 2018, Gol et al., 2020, Lee et al., 2013, Luo et al., 2016, Mansoorzadeh et al., 2014, Qu et al., 2014, Valiee et al., 2012, Wu et al., 2011). Die restlichen Studiengruppen untersuchten eine europäische (Karst et al., 2007, Michalek-Sauberer et al., 2012, Mora et al., 2007) oder südamerikanische (Dellovo et al., 2019) Population. Drei Studienpopulationen konnten nicht eindeutig einer Ethnie zugeordnet werden (Lewis, 1987, Wang et al., 2001, Wang et al., 2007).

Betrachtet man die zugrundeliegenden Operationen gab es 4 RCTs, in denen Patienten vor einer zahnärztlichen Behandlung standen (Karst et al., 2007, Michalek-Sauberer et al., 2012, Avisa et al., 2018, Dellovo et al., 2019), darunter eine Studie, die Kinder untersuchte (Avisa et al., 2018), zwei RCTs über Patienten vor einer HNO-ärztlichen Operation (Gol et al., 2020, Lee et al., 2013), zwei RCTs über Patienten vor einer Lithotripsie (Mora et al., 2007, Wang et al., 2007), zwei RCTs über Patienten vor gynäkologischen (Luo et al., 2016, Lewis, 1987), drei RCTs über Patienten vor verschiedenen ambulanten Operationen (Lewis, 1987, Wang et al., 2001, Wu et al., 2011), und jeweils ein RCT über Patienten vor In-vitro-Fertilisation (Qu et al., 2014), vor verschiedenen abdominalen Operationen (Valiee et al., 2012) und vor Herzkatheterisierung (Mansoorzadeh et al., 2014).

In der Mehrzahl der RCTs wurde die Operation in einem Krankenhaus durchgeführt. Nur zwei Studien beschrieben Operationsverfahren im ambulanten Bereich (Karst et al., 2007, Michalek-Sauberer et al., 2012). Eine Studie untersuchte Patienten beim Transport zum operativen Eingriff (Mora et al., 2007).

3.3 Intervention

Unterschiedliche Stimulationsverfahren wurden unter den eingeschlossenen Studien verwendet. Neben der aurikulären Akupunktur (Karst et al., 2007, Michalek-Sauberer et al., 2012, Wang et al., 2001, Wang et al., 2007, Wu et al., 2011) und der aurikulären

Akupressur (Avisa et al., 2018, Dellovo et al., 2019, Gol et al., 2020, Luo et al., 2016, Mansoorzadeh et al., 2014, Mora et al., 2007, Qu et al., 2014, Lewis, 1987, Valiee et al., 2012) wurde auch eine Studie eingeschlossen, die elektrisch am Ohr stimuliert hat (Lee et al., 2013). Die aurikuläre Akupunktur verwendete entweder geeignete Akupunkturnadeln (0,2x15mm) oder aufklebbare Dauernadeln unter einem Pflaster. Die Ohrakupressur wurde mit Samen- oder Metallkügelchen durchgeführt. Acht Studien verwendeten unilaterale aurikuläre Stimulation (Lewis, 1987, Wang et al., 2001, Karst et al., 2007, Wang et al., 2007, Michalek-Sauberer et al., 2012, Valiee et al., 2012, Mansoorzadeh et al., 2014, Avisa et al., 2018), während fünf Studien bilaterale aurikuläre Stimulation verwendeten (Gol et al., 2020, Mora et al., 2007, Lee et al., 2013, Qu et al., 2014, Luo et al., 2016). Zwei Studien gaben keine weiteren Informationen zur Stimulationsmethode, sondern verwendeten nur den Begriff Aurikulothérapie (Wu et al., 2011, Dellovo et al., 2019).

Die aurikuläre Akupressur wurde in fünf Studien durch Massage mit den Fingern verstärkt. Die manuelle Stimulation erstreckte sich zwischen 10 und 60 min. Eine weitere Studie verwendete eine Handsonde, um vom Therapeuten Druck auf die aurikulären Punkte auszuüben (Gol et al., 2020, Lewis, 1987, Valiee et al., 2012, Mansoorzadeh et al., 2014, Qu et al., 2014, Avisa et al., 2018). Eine weitere Studie beschrieb die elektrische Stimulation des Ohres (Lee et al., 2013). Die Stimulationszeiten variierten innerhalb der verschiedenen Interventionen. Die Spannweite der dokumentierten Stimulationen erstreckte sich von 10 Min bis sechs Tage vor einer Operation. Die mediane Stimulationsdauer lag bei 30 min.

Alle Studien hatten Angaben zu den verwendeten aurikulären Punkten. Vor allem in der Fossa Triangularis des Ohres wurden Punkte zur Angstreduktion verwendet. Die verwendeten Punkte waren Shen Men (n=8) und Relaxation (n=6). Ein weiteres Cluster befindet sich am Übergang vom Lobulus zum Tragus. Dort werden die Punkte Master Cerebral (n=4) und Tranquilizer (n=3) verwendet. Überträgt man diese Cluster auf die Innervation des Ohres so sind alle drei Hirnnerven beteiligt. Ist in der Fossa Triangularis neben der vagalen Innervation auch der zervikale Plexus beteiligt, so ist am Übergang vom Lobulus zum Tragus der zervikale Plexus mit einem trigeminalen Ast involviert. An den häufigsten vier Punkten am Ohr sind alle Nerven des Ohres beteiligt. Die verwendeten Punkte am Ohr werden in Abbildung 2 dargestellt.

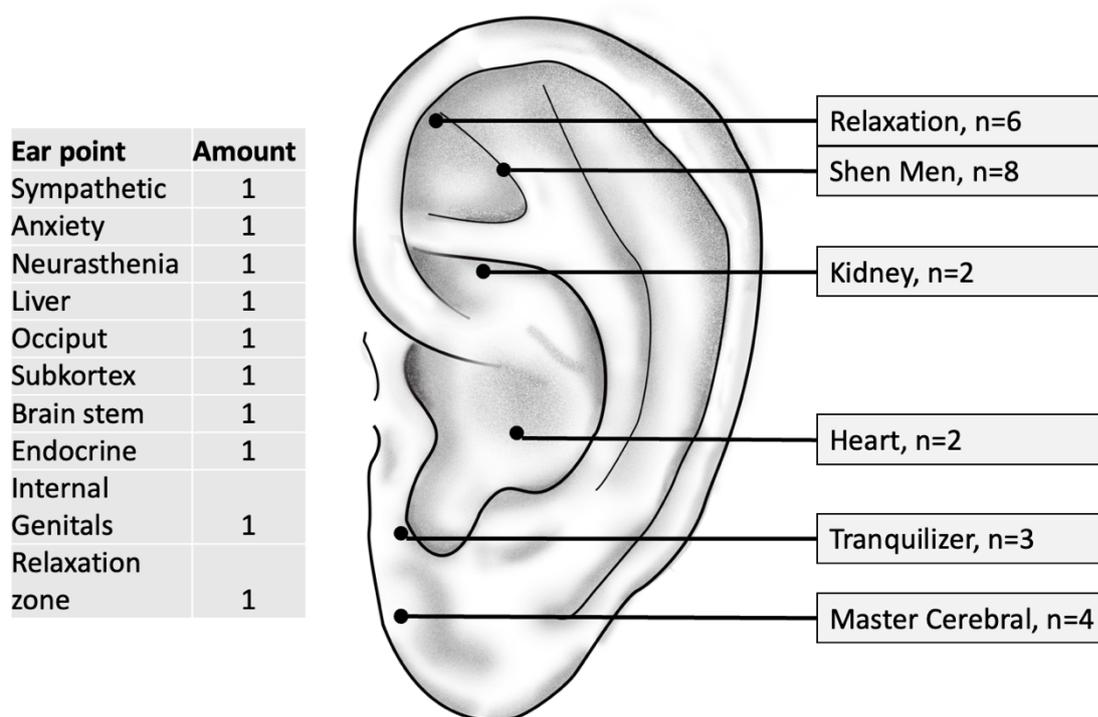


Abbildung 5 - Verwendung der aurikulären Punkte, eigene Darstellung: modifiziert nach (U-sichenko et al., 2022b)

Drei Studien setzten weiterhin einen Körperakupunkturpunkt zwischen den Augenbrauen auf der Medianlinie ein. Dieser wird in der Literatur als EX-HN 3 „Yin Tang“ bezeichnet. Diese drei Studien wurden aufgrund der Hinzunahme von der Körperakupunktur von der Metaanalyse ausgeschlossen, um die reine Wirkung der Ohrakupunktur zu ermitteln (Valiee et al., 2012, Mansoorzadeh et al., 2014, Avisa et al., 2018).

3.4 Vergleich des Studiendesigns

Neun Studien hatten ein zweiarmliges Design (Gol et al., 2020, Mora et al., 2007, Wang et al., 2007, Wu et al., 2011, Valiee et al., 2012, Lee et al., 2013, Luo et al., 2016, Dellovo et al., 2019), fünf Studien hatten ein dreiarmliges Design (Lewis, 1987, Wang et al., 2001, Michalek-Sauberer et al., 2012, Qu et al., 2014, Avisa et al., 2018). Eine Studie war vierarmig (Karst et al., 2007). Bis auf eine Studie verwendeten alle eine Sham-kontrolle (Wang et al., 2001, Karst et al., 2007, Mora et al., 2007, Wang et al., 2007, Michalek-Sauberer et al., 2012, Valiee et al., 2012, Lee et al., 2013, Mansoorzadeh et al., 2014, Qu et al., 2014, Luo et al., 2016, Avisa et al., 2018). Einzig die Studie um Luo et al. hatte die aurikuläre Akupunktur gegenüber keiner Intervention verglichen (Luo et al., 2016). Eine Studie verglich die aurikuläre Stimulation gegenüber der konventionellen

Körperakupunktur (Wu et al., 2011). Aufgrund fehlender weiterer Studien, die die aurikuläre Stimulation gegenüber Körperakupunktur verglichen haben, konnte die Studie um Wu et al. nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden. Drei Studien verglichen die aurikuläre Stimulation mit Benzodiazepinen (Lewis, 1987, Karst et al., 2007, Dellovo et al., 2019). Nachfolgend werden diese näher beschrieben. Dellovo et al. untersuchten dieselbe Studienpopulation im Rahmen einer Cross-Over Studie zweimal. In einer Sitzung erhielten die Teilnehmer aurikuläre Akupressur und Schein-Midazolam, in der anderen Sitzung erhielten die Teilnehmer Midazolam mit Schein-Akupressur (Dellovo et al., 2019). Karst et al. verglichen Ohrakupunktur mit Sham-Akupunktur, einer Gruppe ohne Intervention und einer Midazolam-Gruppe (Karst et al., 2007). Lewis et al. verglichen Ohrakupressur gegenüber Diazepam und Meditation mit Entspannungsmusik (Lewis, 1987).

3.5 Instrumente zur Bewertung der Angst

Jede Studie untersuchte präoperative Angst als primären Endpunkt. Von 15 eingeschlossenen RCTs verwendeten 10 Studien Messungen mit dem State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Gol et al., 2020, Wang et al., 2001, Karst et al., 2007, Wang et al., 2007, Michalek-Sauberer et al., 2012, Qu et al., 2014, Luo et al., 2016), oder der Visuellen Analogen Skala (VAS) für Angst (Karst et al., 2007, Mora et al., 2007, Michalek-Sauberer et al., 2012, Valiee et al., 2012, Mansoorzadeh et al., 2014). Eine Studie verwendete sowohl den Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) als auch den State-Trait Anxiety Inventory (Qu et al., 2014). Eine Studie verwendet Zung Self-Rating Anxiety Scale (SAS) zur Angstmessung (Wu et al., 2011). Aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der verwendeten Scores wurden ausschließlich die Visuelle Analoge Skala und die State-Trait Anxiety Inventory zur Metaanalyse miteinbezogen. Bezüglich der State-Trait Anxiety Inventory Messungen wurden ausschließlich die Werte zu den State-Werten verwendet. Die Trait-Werte aus den Erhebungen von den State-Trait Anxiety Inventory Messungen wurden vernachlässigt.

Wir schlossen vier Studien ein, die ordinale Skalen zur Angstmessung verwendeten. Avisá et al. verwendeten die Modified Child Dental Anxiety Scale faces version (MCDAS), eine selbsteinschätzende Angstskaala für Kinder (Avisá et al., 2018). Dellovo et al. verwendeten den Corah Dental Anxiety Scale Fragebogen mit vier Stufen, eine selbsteinschätzende Skala (Dellovo et al., 2019). Lee et al. verwendeten eine selbstkonstruierte Fünf-Punkte-Likert-Skala, die den Grad der Ängstlichkeit untersuchte (Lee et al., 2013).

Lewis et al. bewerteten die Angst mittels einer selbstberichteten Vier-Punkte-Skala des Patienten sowie einer Beobachter-Berichtsskala (Lewis, 1987). Wie in der Methodik beschrieben, wurden bei ordinalen Skalen die zur Verfügung stehenden Werte auf die metrischen Skalen umgerechnet.

3.6 Sicherheit der Intervention

Von 15 Studien beschrieben nur sechs die Sicherheit der Intervention (Karst et al., 2007, Michalek-Sauberer et al., 2012, Qu et al., 2014, Luo et al., 2016, Avisa et al., 2018, Dellovo et al., 2019). Insgesamt ist die aurikuläre Stimulation aber eine sichere Methode. In keiner Studie wurde über schwere unerwünschte Wirkungen berichtet. Es werden in den Interventionsgruppen ausschließlich über geringe Nebenwirkungen berichtet. In drei Studien (Avisa et al., 2018, Luo et al., 2016, Qu et al., 2014) wurden zwar unerwünschte Nebenwirkungen erhoben, allerdings wurde hier keine quantitative Analyse der unerwünschten Nebenwirkungen durchgeführt. Die Autoren berichteten über ein Auftreten von Wärme- oder Fremdkörpergefühl am behandelten Ohr oder Schwindel gleichermaßen in beiden Gruppen (Interventions- und Sham-Gruppe) (Michalek-Sauberer et al., 2012). Interessant ist der Vergleich der Sicherheit mit Benzodiazepinen. In zwei Studien wurde entweder weniger (Dellovo et al., 2019) oder keine (Karst et al., 2007) Nebenwirkung der Ohrstimulationsgruppe gegenüber der Benzodiazepingruppe dokumentiert. Die Benzodiazepingruppen hingegen berichteten häufig über nasales Brennen (intranasales Midazolam) (Karst et al., 2007) oder Unruhe nach der Operation (Dellovo et al., 2019).

3.7 Bewertung der Qualität

Die Qualitätsbewertung wurde für jede der 15 randomisiert kontrollierten Studien mit Hilfe des Risk of Bias Tools 2 aus dem Cochrane Handbuch durchgeführt. Die folgenden Elemente wurden in den einzelnen Publikationen bewertet: Generierung der Randomisierungssequenz, Uneinsehbarkeit der Allokation, Verblindung von Personal und Patienten, Verblindung der Untersucher, Selektive Berichterstattung, Andere Verzerrungsfaktoren.

3.8 Risk of Bias in den eingeschlossenen Studien

Folgende Randomisierungsmethoden wurden festgestellt: Fünf Studien randomisierten ihre Patienten mittels computergenerierter Zuteilung (Wang et al., 2007, Michalek-

Sauberer et al., 2012, Lee et al., 2013, Luo et al., 2016, Dellovo et al., 2019), drei Studien gaben ihre Randomisierungsmethode nicht an (Wang et al., 2001, Wu et al., 2011, Mansoorzadeh et al., 2014), zwei Studien verwendeten Blockrandomisierung (Gol et al., 2020, Avisa et al., 2018), zwei Studien verwendeten eine Randomisierungsliste (Karst et al., 2007, Qu et al., 2014). Eine Studie nutzte Münzwurf zur Randomisierung ihrer Patienten (Valiee et al., 2012), eine andere Studie nutzte die Angaben der Visuellen Analog-Skala zur Randomisierung ihrer Patienten (Mora et al., 2007).

11 Studien beschrieben ihre Studie als doppelt verblindet (Karst et al., 2007, Mora et al., 2007, Wang et al., 2007, Wu et al., 2011, Valiee et al., 2012, Lee et al., 2013, Mansoorzadeh et al., 2014, Qu et al., 2014, Luo et al., 2016, Avisa et al., 2018, Dellovo et al., 2019). Damit haben sich die Studiengruppen auf die Verblindung der Patienten und des Untersuchers bezogen. Einzig zwei Studien haben eine korrekte Verblindung des Therapeuten beschrieben (Lee et al., 2013, Mora et al., 2007). Zwei Studien beschrieben ihre Studie als einfach verblindet (Wang et al., 2001, Michalek-Sauberer et al., 2012). Eine Studie erwähnt nicht, ob sie Personal und Patienten verblindet (Gol et al., 2020). Lewis et al. verblindeten weder Patienten noch Personal (Lewis, 1987).

Insgesamt kann bei den eingeschlossenen Studien eine mittlere Studienqualität konstatiert werden. Wenn die eingeschlossenen Studien einzig in der Verblindung des Therapeuten einen hohen Risk of Bias aufwiesen, so wurden diese mit einer guten Studienqualität klassifiziert.

Zwei Studien verblindeten erfolgreich neben ihren Patienten auch ihre Behandler. Mora et al. instruierten Sanitäter zur Anwendung von Akupressur mit dem Hinweis, sie würden zwei gleich wirksame Behandlungen vergleichen, obwohl eine davon eine Sham-Kontrolle war (Mora et al., 2007). Lee et al. verwendeten für die Scheinintervention ein defektes Elektrostimulationsgerät, das von der funktionierenden Version nicht zu unterscheiden war (Lee et al., 2013).

So hatten sieben von 15 RCTs insgesamt ein niedriges Risk of Bias (Wang et al., 2007, Michalek-Sauberer et al., 2012, Valiee et al., 2012, Lee et al., 2013, Qu et al., 2014, Luo et al., 2016, Dellovo et al., 2019). Diese sieben Studien weisen maximal in der Verblindung des Therapeuten der Risk of Bias Kriterien Mängel auf.

Drei Studien wiesen einen moderaten Risk of Bias auf (Avisa et al., 2018, Dellovo et al., 2019, Wang et al., 2001). Diese Studien weisen auch maximal Defizite in der Verblindung des Therapeuten auf. Hingegen sind bei anderen Kriterien des Risk of Bias Unklarheiten, die in dem Volltext nicht hinreichend beschrieben werden.

Ein insgesamt hoher Risk of Bias konnte in den übrigen fünf Studien (Gol et al., 2020, Karst et al., 2007, Lewis, 1987, Mansoorzadeh et al., 2014, Wu et al., 2011) identifiziert werden. Diese wiesen in mindestens zwei Kriterien einen hohen Risk of Bias auf, sodass diese insgesamt eine niedrige Güte bezüglich der Studienqualität aufweisen. In Bezug auf die Ergebniserhebung wiesen zwei Studien ein hohes Risk of Bias in mehr als zwei Risk of Bias Kriterien auf (Lewis, 1987, Gol et al., 2020). Zusätzlich zu der fehlenden Verblindung des Therapeuten wies die Gruppe um Lewis keine ausreichenden Informationen zur Verblindung des Ergebnis erhebenden Personals auf (Lewis, 1987). Andererseits konnte eine andere Studie keine ausreichenden Informationen zur Verblindung der Patienten aufweisen (Gol et al., 2020).

3.9 Wirkung der aurikulären Stimulation auf präoperative Angst

Vier Studien (Wu et al., 2011, Valiee et al., 2012, Mansoorzadeh et al., 2014, Avisa et al., 2018) wurden nicht in die Metaanalyse aufgenommen.

Drei Studien (Valiee et al., 2012, Mansoorzadeh et al., 2014, Avisa et al., 2018) wurden von der Analyse ausgeschlossen, da sie eine aurikuläre Stimulation mit zusätzlicher Körperakupunktur durchführten (Ex-HN 3 "Yin Tang"). Eine Mischung dieser Studien mit der reinen aurikulären Stimulation würde die Ergebnisse verfälschen. Die Studie um Wu et al. konnte ebenfalls nicht in der Meta-Analyse eingeschlossen werden. Die Kontrollgruppe zu der aurikulären Stimulation war eine klassische Körperakupunktur Behandlung. Außerdem führten diese eine modifizierte Erhebung der präoperativen Angst durch. Ähnliche Studien mit ähnlich durchgeführter Methodik konnten in der Literaturrecherche nicht identifiziert werden. Folglich wurden diese vier Studien aus der Meta-Analyse ausgeschlossen. Nachfolgend werden diese deskriptiv beschrieben.

Wu et al. untersuchten 35 Patienten. Diese wurden einer ambulanten Operation unterzogen. Es wurde eine Ohrakupunktur am Shen Men Punkt durchgeführt. Als Kontrollverfahren wurde eine Körperakupunktur durchgeführt. Die Patienten wurden instruiert, die Zung Self Rating Anxiety Scale auszufüllen. Je höher die Punktzahl, desto höher die selbst empfundene Ängstlichkeit. Sowohl die Ohrakupunktur als auch die Körperakupunktur erreichten nach der Intervention eine signifikante Reduktion der Ängstlichkeit. Allerdings gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Aufgrund des in den Ergebnissen verwendeten Scoring-Systems für Angst (Zung Self Rating Anxiety

Scale) und dem Vergleich zur Körperakupunktur konnten die Daten nicht für die Metaanalyse verwendet werden (Wu et al., 2011).

Avisa et al. untersuchten als einzige eingeschlossene Studie Kinder. Die 375 Kinder wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Scaling und Restauration. Scaling und Restauration bezeichnen unterschiedliche zahnärztliche Interventionen. Beide zahnärztliche Prozeduren führten drei Studienarme an. Die aurikuläre Akupressur wurde mit dem Körperakupunkturpunkt (Ex-HN 3 "Yin Tang") kombiniert und gegenüber Sham Akupressur und keiner Interventionsgruppe verglichen. Insgesamt wurden sechs Studienarme unter zwei verschiedenen klinischen Konditionen vorgestellt. Die präoperative Angst wurde mit der Modified Child Dental Anxiety Scale faces version (MCDAS) gemessen. Alle Gruppen zeigten eine Reduktion der präoperativen Angst (Avisa et al., 2018).

In der Studie um Valiee et al. wurden insgesamt 70 Patienten vor verschiedenen abdominalen Eingriffen zur Behandlung der präoperativen einer Kombination aus einer aurikulären Akupressur und einer Akupressur an einem Körperakupunkturpunkt (Ex-HN 3 "Yin Tang") unterzogen. Das Verum Verfahren wurde gegenüber einem Sham-Verfahren verglichen. Anhand einer visuellen analogen Skala wurde die Angst prä- und postoperativ erhoben. In beiden Gruppen konnte eine signifikante Reduktion der gemessenen Angst verzeichnet werden. Allerdings ist in einer Analyse zwischen den beiden Gruppen eine signifikant höhere Reduktion der Angst in der Verum Gruppe zu messen. Im Rahmen der sekundären Parameter wurden Vitalparameter erhoben. Die Messungen des diastolischen Blutdruckes und der Herzfrequenz zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Hingegen konnte bei der Messung der Atemfrequenz und des systolischen Blutdruckes eine signifikante Reduktion in der Verum Gruppe gemessen werden (Valiee et al., 2012).

In der letzten ausgeschlossenen Studie um Mansoorzadeh wurden 70 Patienten vor einer Herzkatheter Eingriff untersucht. Auch hier wurde die Verum Gruppe einer Kombination aus einer aurikulären Akupressur und einer Akupressur an einem Körperakupunkturpunkt (Ex-HN 3 "Yin Tang") zur Behandlung der präoperativen Angst unterzogen. Als Kontrollverfahren wurde ein Sham kontrolliertes Design gewählt. Die Angst vor dem Eingriff wurde sowohl mittels einer visuellen analogen Skala als auch mit einer Erhebung von Arrhythmien ausgewertet. In der Verumgruppe konnte gegenüber dem Sham Verfahren eine signifikante Reduktion der präoperativen Angst verzeichnet werden. Hingegen konnten keine Unterschiede in dem Auftreten von Arrhythmien zwischen den beiden Gruppen aufgedeckt werden.

Die am häufigsten verwendeten Angstskalen unter den eingeschlossenen 15 Studien waren Messungen mit der Visuellen Analog Skala (n=240) oder der State-Trait Anxiety Inventory (n=810). Die nachfolgenden Ergebnisse stammen aus der Publikation und werden nun präsentiert (Usichenko et al., 2022b).

3.9.1 Messung mit der State-Trait Anxiety Inventory - Differenzierung nach Intervention

Insgesamt wurden 11 RCTs in die Analyse eingeschlossen. Da unterschiedliche Interventionen und Kontrollverfahren in den eingeschlossenen Studien vorlagen, war es nicht möglich alle Studien in einer einzelnen Metaanalyse zu poolen (Abbildung 3). Die Analyse musste mittels Subgruppen durchgeführt werden.

Es gibt keine wesentlichen Unterschiede zwischen aurikulärer Akupunktur und aurikulärer Akupressur in Bezug zu ihrer Wirkung auf die präoperative Angst. Die aurikuläre Akupressur erzielte einen signifikanten Effekt im Vergleich zu den Sham Verfahren. Wohingegen die aurikuläre Akupunktur im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Intervention einen signifikanten Effekt zeigte. Sowohl die aurikuläre Akupressur als auch die aurikuläre Akupunktur waren gleichwertig zum Einsatz von Benzodiazepinen. Die elektrische Stimulation des Ohrläppchens zeigte keinen wesentlichen Vorteil gegenüber den anderen Verfahren. Allen Interventionen war gemein, dass diese entweder gleichwertig (Benzodiazepine) oder sogar den Kontrollverfahren überlegen waren (Sham-Kontrollen, Kontrollen ohne Intervention, Entspannungsverfahren).

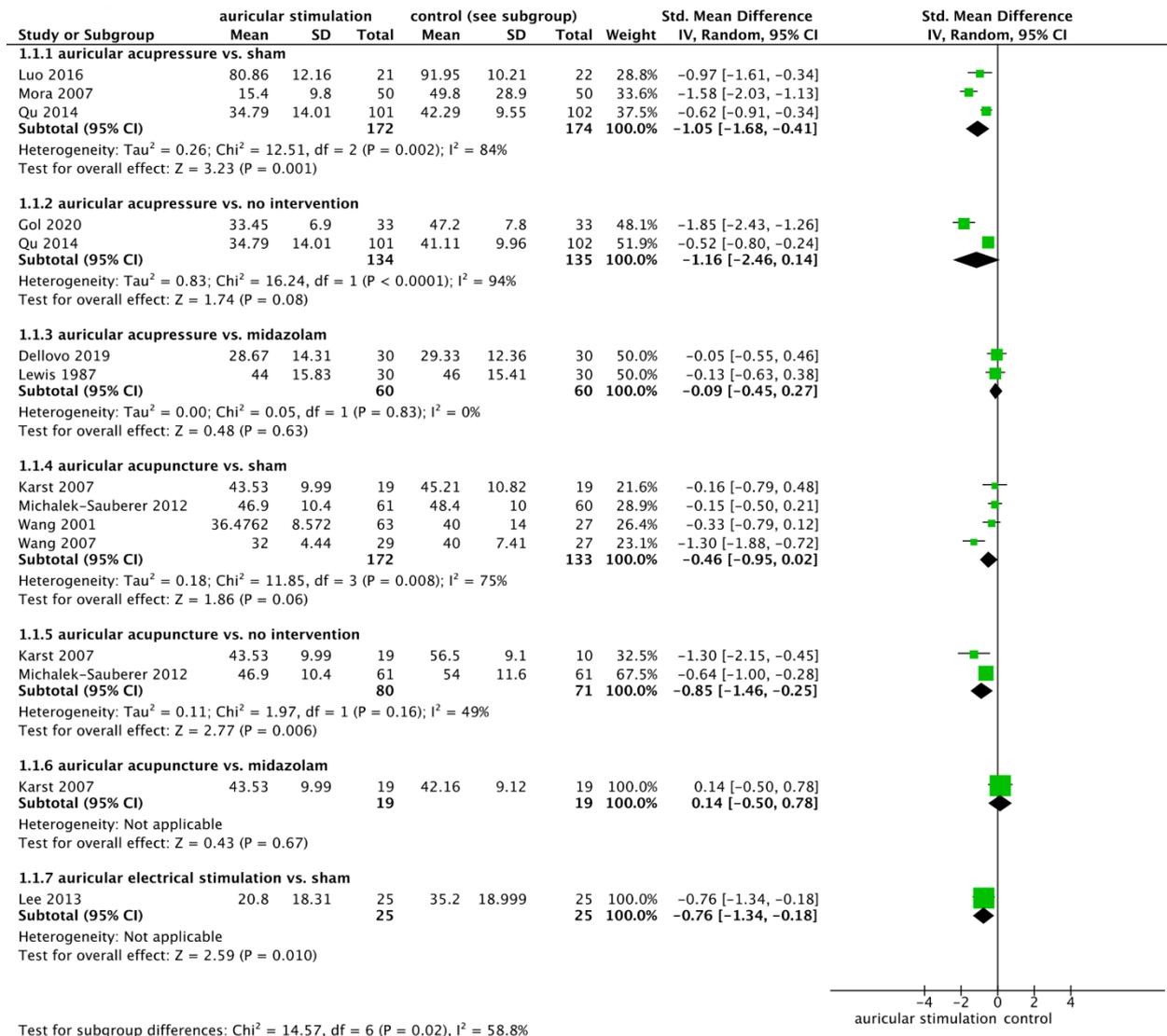


Abbildung 6 - STAI: Aurikuläre Stimulation vs. Kontrollverfahren, Quelle (Usichenko et al., 2022b); Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung; 95% CI: 95% Konfidenzintervall; Std. Mean Difference: Standardisierte Mittelwertdifferenz

3.9.2 Messung mit STAI – Sham-Kontrollen

Insgesamt wurden acht RCTs mit 701 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Die aurikuläre Stimulation war der Sham-Kontrolle überlegen (SMD = -0,72, 95% CI [-1.09, -0.36], $p < 0,0001$). Wang et al. (Wang et al., 2001) führten eine Studie mit zwei Interventionsgruppen durch. Beide Gruppen sollten eine unterschiedliche Gewichtung in ihrer Punktwahl repräsentieren. Die Interventionsgruppe mit einer Kombination mit "Shen Men", „Niere“ und „Herz“ sollte einen traditionellen chinesischen Ansatz durchführen. Die andere Gruppe führte mit einer Kombination mit den aurikulären Punkten „Relaxation“, „Tranquilizer“ und „Master Cerebral“ eine moderne „westliche“ Herangehensweise dar. Beide Interventionsgruppen wurden summiert. Das summierte Ergebnis wurde gegenüber einem Sham-Verfahren mit Punkten durchgeführt, die nach der Literatur keinen

anxiolytischen Effekt aufweisen. Es bestand insgesamt eine hohe Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 80\%$).

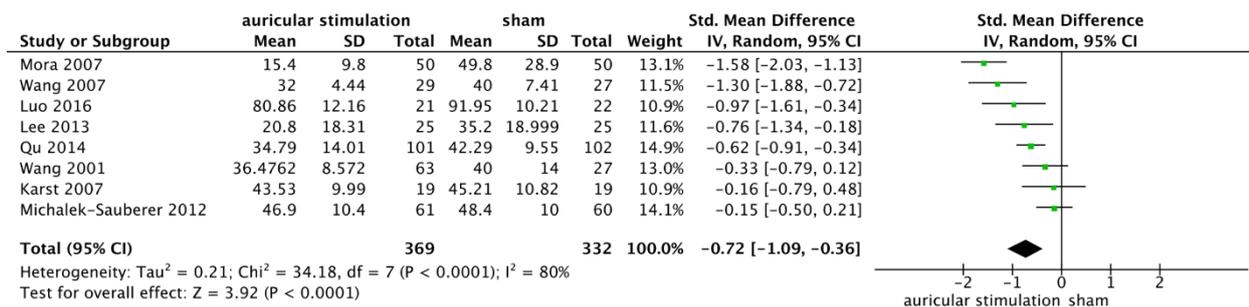


Abbildung 7 - STAI: Aurikuläre Stimulation vs. Sham, Quelle: (Usichenko et al., 2022b); Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung; 95% CI: 95% Konfidenzintervall; Std. Mean Difference: Standardisierte Mittelwertdifferenz

3.9.3 Messung mit STAI – Kontrollen ohne Intervention

Insgesamt wurden vier RCTs mit 420 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Die aurikuläre Stimulation war in der Messung mit der STAI-Skala gegenüber den Kontrollgruppen ohne Intervention überlegen (SMD = -1,01, 95% CI [-1,58, -0,45], $p=0,0004$). Insgesamt bestand eine hohe Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 84\%$).

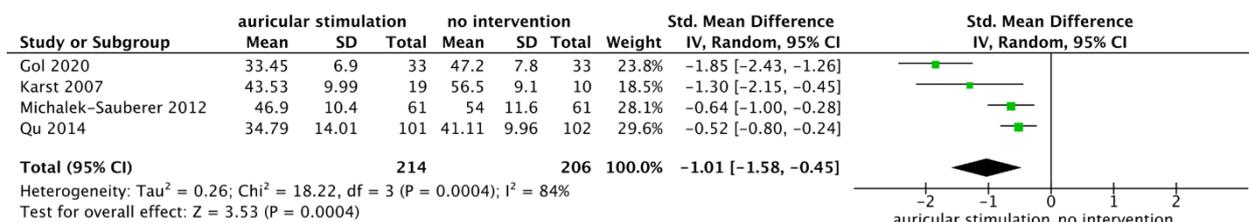


Abbildung 8 - STAI: Aurikuläre Stimulation vs. Keine Intervention, Quelle: (Usichenko et al., 2022b); Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung; 95% CI: 95% Konfidenzintervall; Std. Mean Difference: Standardisierte Mittelwertdifferenz

3.9.4 Messung mit STAI - Benzodiazepin-Kontrolle

Insgesamt wurden drei RCTs mit 158 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Aurikuläre Stimulation war bei der Messung mit der STAI-Skala gleichwertig zu Benzodiazepinen (SMD = -0,03, 95% CI [-0,34, 0.28], $p=0,84$). Es bestand insgesamt keine Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 0\%$).

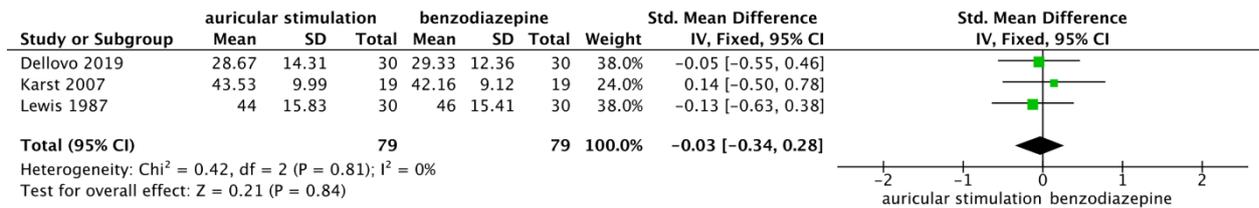


Abbildung 9 - STAI: Aurikuläre Stimulation vs. Benzodiazepine, Quelle (Usichenko et al., 2022b); Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung; 95% CI: 95% Konfidenzintervall; Std. Mean Difference: Standardisierte Mittelwertdifferenz

3.9.5 Aurikuläre Stimulation - Messung mit VAS

Insgesamt wurden drei RCTs mit 240 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Aurikuläre Akupressur war bei der Messung mit der VAS-Skala gegenüber einer Sham-Intervention überlegen (SMD = -0,99, 95% CI [-1,62, 0,36], $p=0,005$). Es bestand insgesamt eine hohe Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 82\%$)

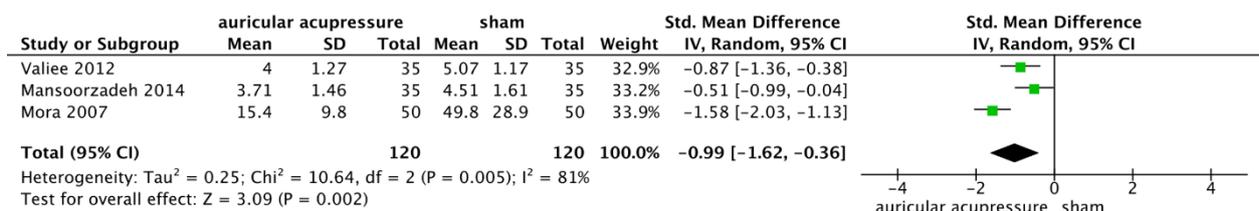


Abbildung 10 - VAS: Aurikuläre Akupressur vs. Sham, Quelle: (Usichenko et al., 2022b); Mean: Mittelwert; SD: Standardabweichung; 95% CI: 95% Konfidenzintervall; Std. Mean Difference: Standardisierte Mittelwertdifferenz

3.10 Sensitivitätsanalyse

Bei Vorliegen einer hohen Heterogenität wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. In der Fragestellung aurikuläre Stimulation gegenüber Sham-Verfahren wurde einer der positiven Ausreißer entfernt (Lee et al., 2013). Es bestand immer noch eine statistisch signifikante Überlegenheit des Interventionsverfahrens.

Wurde die Sensitivitätsanalyse zwischen der aurikulären Stimulation gegenüber der Kontrolle ohne Intervention gemessen mit der STAI Skala durchgeführt, dann konnte nach dem Ausschluss von zwei positiven Ausreißern (Lewis, 1987, Avisa et al., 2018) ebenfalls noch eine signifikante Überlegenheit der aurikulären Stimulation festgestellt werden.

3.11 GRADE Analyse

Die Ergebnisse der GRADE Analyse ergeben insgesamt eine geringe Empfehlungsstärke für den klinischen Alltag. Führt man sich die Berechnungen der Untergruppenanalysen in

der aurikulären Stimulation der Kontrollverfahren vor Augen, so haben die Verfahren eine niedrige bis moderate Gewissheit zuzutreffen. Grund dafür ist vor allem der Einschluss von Studien mit einem hohen Risk of Bias. Wenn Studien eingeschlossen werden, die einen hohen Risk of Bias in mehr als der Verblindung des Personals aufweisen, wird die GRADE Analyse heruntergestuft.

Weiterhin ist die Heterogenität der eingeschlossenen Ergebnisse und der damit einhergehenden hohen Standardabweichung der Ergebnisse ein weiterer Grund dafür, dass eine fehlende Präzision der Ergebnisse quitiert wurde.

In den Kontrollverfahren Sham und keine Intervention, wo im Vorfeld auch eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt worden ist, sind nach Bereinigung der Ausreißer eine höhere Qualität zu erwarten. In beiden Fällen verbessert sich der Aspekt der Inconsistency. Somit ist mit dem Entfernen der positiven Ausreißer eine Verbesserung der GRADE Qualität zu erwarten.

Im Fall der Forschungsfrage, ob aurikuläre Stimulation Benzodiazepinen überlegen sei, kommt die GRADE Analyse zu einer sehr niedrigen Gewissheit. Allen voran liegt es sowohl an der niedrigen Studienqualität der eingeschlossenen Studien als auch an dem noch nicht eindeutigen Analyseergebnis. Ausschließlich bei der Untersuchung der aurikulären Akupressur gegenüber Sham konnte ein hoher Empfehlungsgrad dokumentiert werden.

Relevant für die Durchführung von weiteren Studien sollte die Einhaltung von hohen methodischen Standards sein, um die Gewissheit der bislang vorliegenden Ergebnisse zu verstärken. Nichtsdestoweniger erscheinen die Ergebnisse aussagekräftig genug, dass trotz einer hohen Standardabweichung der Resultate eine klinische Verbesserung der präoperativen Angst impliziert werden kann.

3.12 TSA Analyse

Mithilfe der TSA-Analyse konnte eine Prognose gestellt werden, ob die aktuelle Studienlage ausreicht, um die Ergebnisse zu stützen. Hierbei kommt es vor allem auf das Zutreffen der bei der Meta-Analyse bestimmten Ergebnisse an.

In der Analyse gegenüber den Sham Verfahren ist die Datenlage so eindeutig, dass laut der TSA-Analyse bereits genügend Patienten untersucht worden sind, um die Ergebnisse zu belegen. In der Analyse für aurikuläre Stimulation gegenüber Benzodiazepinen kann

weder ein Benefit noch ein Schaden der Intervention eindeutig hingewiesen werden (Usichenko et al., 2022b).

3.13 Sekundäre Outcomes

Insgesamt 11 RCTs berichteten physiologische Parameter: Herzfrequenz, Blutdruck, Handschwitzen, Sauerstoffsättigung, Cortisol, Entzugsscore, ACTH, Glukose, Herzrhythmusstörungen, gynäkologische Scores, Atemfrequenz (Gol et al., 2020, Lewis, 1987, Karst et al., 2007, Mora et al., 2007, Valiee et al., 2012, Lee et al., 2013, Mansoorzadeh et al., 2014, Qu et al., 2014, Luo et al., 2016, Avisa et al., 2018, Dellovo et al., 2019).

Sieben Studien erfassten die Herzfrequenz (Lewis, 1987, Karst et al., 2007, Mora et al., 2007, Valiee et al., 2012, Luo et al., 2016, Avisa et al., 2018, Dellovo et al., 2019). Nur drei von sieben Studien berichteten über eine signifikante Abnahme der Herzfrequenz nach der Stimulation des Ohres im Vergleich zur Kontrollgruppe (Valiee et al., 2012, Avisa et al., 2018, Dellovo et al., 2019), die Reduktion der Herzfrequenz wurde allerdings nicht als pathologisch beschrieben und stellte keine Gefährdung der Patientensicherheit dar. Aufgrund fehlender Daten konnten folgende Outcomes nicht wie in unserem Protokoll angegeben ausgewertet werden: präoperativer Bedarf an anxiolytischer Medikation und postoperativer Bedarf an analgetischer Medikation.

In insgesamt drei Studien wurde über den intraoperativen Bedarf an Anästhetika berichtet. (Wang et al., 2007, Lee et al., 2013, Luo et al., 2016). Lee et al. konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen berichten (Lee et al., 2013). Hingegen konnte in den beiden anderen Studien ein signifikant reduzierter Verbrauch in der Verum Gruppe festgestellt werden (Wang et al., 2007, Luo et al., 2016). Ein indirekter Nachweis des Bedarfs an Anästhetika erfolgte in der Studie um Luo et al.. In dieser wurde die Tiefe der Anästhesie mittels des bispektralen Index erhoben. Sowohl die Verum- als auch die Shamgruppe wiesen eine signifikante Reduktion des bispektralen Indexes auf. Die Reduktion in der Verum gruppe war allerdings signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Eine Studie mit 50 Patienten, die sich einer Thyreoidektomie unterzogen, berichtete über postoperative Schmerzen (Lee et al., 2013) unter Verwendung einer Visuellen Analogen Skala für Schmerzen.

Hinsichtlich der Veränderung des Blutdrucks wurde in einer von fünf Studien eine signifikante Reduktion des Blutdruckes nach der Stimulation des Ohres im Vergleich zur

Kontrollgruppe festgestellt (Valiee et al., 2012). Allerdings wurde nicht genau zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck unterschieden.

Weitere berichtete physiologische Parameter waren: Sauerstoffsättigung (Karst et al., 2007, Dellovo et al., 2019), ACTH (Lee et al., 2013), Glukose (Lee et al., 2013) und Auftreten von Rhythmusstörungen (Mansoorzadeh et al., 2014), die keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nach der Stimulation des Ohres zeigten. Lediglich der Narkosemittel-Entzugsscore im postoperativen Setting (Lee et al., 2013) und die perioperative Atemfrequenz (Valiee et al., 2012) zeigten signifikant günstigere Werte in der Ohrstimulationsgruppe. Lewis zeigte, dass Patienten, die eine aurikuläre Stimulation erhielten, signifikant unwahrscheinlicher palmar schwitzten (Lewis, 1987).

In der dreiarmligen Studie von Qu et al. wurde bei Frauen, bei denen eine In-Vitro Fertilisations-Eizellentnahme geplant war, Ohr-Akupressur durchgeführt. Hier wurde über mehrere Tage eine Kombination von angstreduzierenden und fruchtbarkeitssteigernden Punkten zur Akupressur eingesetzt. Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten wurden mit 52,48% in der Ohr-Akupressur-Gruppe registriert, verglichen mit 30,39% in der Kontrollgruppe ohne Intervention und 31,37% in der Sham-Gruppe. Die gesteigerte Fruchtbarkeit wurde mit den höher gemessenen Neuropeptid-Y-Spiegeln in der Akupressur-Gruppe erklärt, was auf eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse hinweist. Die aurikuläre Akupressurgruppe zeigte einen signifikanten Anstieg von Neuropeptid Y im Vergleich zur Schein- oder keiner Interventionsgruppe (Qu et al., 2014). Zwei Studien untersuchten den Cortisolspiegel in Blutproben. Gol et al. berichteten über einen signifikanten Unterschied in der Ohr-Akupressur-Gruppe hinsichtlich der Reduktion des Serum-Cortisol-Hormons im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Intervention (Gol et al., 2020). Im Gegensatz dazu fanden Lee et al. keinen Unterschied zwischen Ohrakupressur und keiner Intervention bezüglich der Cortisolspiegel (Lee et al., 2013).

Bei Luo et al. waren die Bispectral-Index-Werte nach Ohrakupressur signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, welches für eine tiefere Anästhesie spricht (Luo et al., 2016). Der intraoperative Bedarf an Anästhetika war in einer von zwei Studien in der Verum-Gruppe signifikant geringer als im Kontrollarm (Wang et al., 2007).

Lee et al. verglichen die aurikuläre Elektrostimulation mit einer Sham-Ektrostimulation. Patienten, die eine aurikuläre Stimulation erhielten, berichteten nach einer und vier Stunden postoperativ signifikant über weniger Schmerzen als die Sham-Gruppe ($p < 0,05$). 12h und 24h nach der Operation sind beide Gruppen ähnlich zueinander.

3.14 Patientenzufriedenheit mit der Behandlung der präoperativen Angst

Die Patientenzufriedenheit wurde in sieben Studien untersucht (Lewis, 1987, Karst et al., 2007, Michalek-Sauberer et al., 2012, Avisa et al., 2018, Dellovo et al., 2019). Bei der Beurteilung der Zufriedenheit mit der Behandlung der präoperativen Angst sind die Patienten von fünf Studien bereit, die Stimulation des Ohres zu wiederholen (Lewis, 1987, Karst et al., 2007, Mora et al., 2007, Michalek-Sauberer et al., 2012, Avisa et al., 2018, Dellovo et al., 2019). Zwei Studien konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen Stimulation des Ohres und Kontrollgruppe finden (Lewis, 1987, Wang et al., 2007).

3.15 Finanzierung

Von den 15 eingeschlossenen randomisiert kontrollierten Studien gaben sieben die Finanzierungsquelle nicht an (Avisa et al., 2018, Lewis, 1987, Mansoorzadeh et al., 2014, Mora et al., 2007, Wang et al., 2001, Wang et al., 2007, Wu et al., 2011); Fünf Studien waren durch die Forschungsgruppe eigenfinanziert (Dellovo et al., 2019, Gol et al., 2020, Karst et al., 2007, Lee et al., 2013, Valiee et al., 2012), eine Studie berichtete über materielle Hilfe von einer Firma (Michalek-Sauberer et al., 2012) und zwei weitere Studien berichteten über staatliche Förderung (Luo et al., 2016, Qu et al., 2014).

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es herauszuarbeiten, ob eine Stimulation am Ohr mit Akupunktur oder ähnlichen Verfahren die präoperative Angst reduzieren kann. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die aurikuläre Stimulation den Sham-Verfahren und den Kontrollen ohne Intervention überlegen ist. Außerdem ergab die Analyse, dass der Nutzen von aurikulärer Stimulation gegenüber Benzodiazepinen gleichwertig ist (Usichenko et al., 2022b).

Wird die GRADE Analyse berücksichtigt, so scheint die aurikuläre Akupressur die verlässlichsten Ergebnisse im Vergleich der aurikulären Stimulationsarten zu erzielen.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

Die Trial Sequential Analysis, die Aufschluss darüber gibt, inwieweit eine Forschungsfrage ausreichend beforscht wurde, ergab, dass bei der Frage Akupressur vs. Sham - Verfahren ausreichend Evidenz vorliegt, um mit größerer Sicherheit eine Aussage über die Wirksamkeit der aurikulären Akupressur machen zu können, in der Behandlung präoperativer Angst.

Betrachtet man zudem die Patientenbewertung der aurikulären Stimulation in punkto Zufriedenheit mit der Behandlung, war die Studienpopulation in sechs von sieben Studien zufrieden. Davon untersuchten drei Studien die aurikuläre Akupressur (Avisa et al., 2018, Dellovo et al., 2019, Mora et al., 2007) und drei Studien die aurikuläre Akupunktur (Karst et al., 2007, Lewis, 1987, Michalek-Sauberer et al., 2012). Eine weitere Studiengruppe konnte allerdings über keine signifikanten Unterschiede in der Evaluation der Zufriedenheit zwischen Interventions- und Kontrollgruppe berichten. Beide Gruppen gaben eine hohe Zufriedenheit an (Wang et al., 2007).

4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Die aurikuläre Stimulation wurde bereits bei verschiedenen Indikation in der Klinik evaluiert. Neben der Behandlung von Schmerzen (Kober et al., 2003, Yang et al., 2017, Usichenko et al., 2022a) und Suchterkrankungen (Gates et al., 2006, Avants et al., 2000) hat die Anwendung auch bei Angsterkrankungen außerhalb des operativen Settings eine Wirksamkeit gezeigt (Pilkington et al., 2007). Was die Akupunkturpunkte zur Behandlung

von situativer (präoperativer) Angst angeht, gab es ein Cluster der verwendeten Punkte innerhalb der eingeschlossenen Studien. Dieses beinhaltet die Punkte MA-TF1 (Shenmen), MA-L (Master Cerebral) und Relaxation. Diese Punkte wurden entweder in Kombination mit einem Körperakupunkturpunkt (Avisa et al., 2018, Mansoorzadeh et al., 2014, Valiee et al., 2012) oder in Kombination mit anderen aurikulären Punkten verwendet. Schließlich kann in dieser Analyse nicht auf eine Überlegenheit eines einzelnen aurikulären Akupunkturpunktes geschlossen werden. Weitere vergleichende Untersuchungen mit den oben genannten Punkten wären in Zukunft von Interesse.

Weitere wissenschaftliche Untersuchungen würden sich auch zum Thema Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der aurikulären Stimulation gegenüber Benzodiazepinen lohnen. Bei Gleichwertigkeit beider Verfahren, wie in dieser Metaanalyse gezeigt, aber einem besseren Nebenwirkungsprofil der aurikulären Stimulation, hat die aurikuläre Stimulation damit einen Vorteil. Hier fehlen weitere Studien, wie auch die Trial Sequential Analysis in dieser systematischen Übersichtsarbeit gezeigt hat.

Ein möglicher Erklärungsansatz bezüglich der Wirkweise der aurikulären Akupunkturpunkte fußt auf den neuroanatomischen Begebenheiten. Er geht bei der aurikulären Stimulation von einer Erregung der kranialen Nerven N. auricularis magnus, dem N. auriculotemporalis oder dem R. auricularis des N. vagus aus. Die meisten Areale der Ohrmuschel haben eine Mischinnervation der drei verschiedenen Nerven. Besonders der R. auricularis des N. vagus in der Concha superior und inferior der Ohrmuschel soll durch die aurikuläre Stimulation aktiviert werden (Peuker and Filler, 2002). Obwohl die ausschließliche Vagus-Innervation in der Hemiconcha inferior und superior liegt (He et al., 2012), sind die am häufigsten verwendeten Punkte in den eingeschlossenen Studien nicht in diesem Bereich verortet. Eine mögliche Hypothese ist die Relevanz einer Mischinnervation zwischen den drei beteiligten Nerven. Diese sind bereits in mehreren Studien im Rahmen von Stressreaktionen auf die Aktivität im Gehirn untersucht (Butt et al., 2020, Frangos et al., 2015, Chen et al., 2016).

Betrachten wir die Ergebnisse der sekundären Outcomeparameter, so kann jedenfalls eine Beteiligung des N. vagus diskutiert werden. In drei von sieben Studien konnte eine signifikante Reduktion der Herzfrequenz im Rahmen der Behandlung dokumentiert werden. Dem gegenüber stehen die Ergebnisse der Messungen der Herzfrequenz, die in vier von sieben Studienpopulationen als Sicherheitsparameter erhoben wurden und in denen keine besondere Änderung der Herzfrequenz gezeigt wurde.

Eine vergleichbare Studie wurde im zeitlichen nahen Zusammenhang mit unserer Ergebnispublikation veröffentlicht (Tong et al., 2020). Die Autoren um Tong et al. haben in ihrer systematischen Übersichtsarbeit zur Akupunkturwirkung bei präoperativer Angst keine Einschränkung bei den untersuchten Interventionsfahren gesetzt. Sie haben sowohl Körperakupunktur als auch die aurikuläre Stimulation untersucht. Das Studienteam hat analog zu unseren Ergebnissen in der Messung der präoperativen Angst mit der STAI Skala eine signifikante Überlegenheit der aurikulären Stimulation festgestellt. Schaut man sich allerdings die Sensitivitätsanalyse an, so ist nach Ausschluss der positiven Ausreißer kein signifikanter Unterschied mehr zu sehen (Tong et al., 2020). Schaut man sich in der systematischen Übersichtsarbeit von Tong et al. isoliert die aurikuläre Stimulation an, so konnte auch hier im Vergleich zur Sham-Kontrolle eine Reduktion der präoperativen Angst berechnet werden. Studien mit indifferenten Ergebnissen waren bei der Anwendung der Körperakupunktur aufzufinden.

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Eine ordnungsgemäße Akupunkturbehandlung setzt voraus, dass der Therapeut nicht verblindet ist. Anders als bei pharmakologischen Interventionen ist das Verhalten des Therapeuten bei invasiven Interventionen, wie der Akupunktur, von größerer Relevanz (performance bias). Das Risk of Bias Tool 1 setzt meist einen high Risk of Bias in der Kategorie "Blinding of personal" an. Das heißt, dass Studien, die keine vollständige Therapeutenverblindung haben, in ihrer Qualitätsbeurteilung abgewertet werden. Das RoB 2 Tool bietet mit den Leitfragen und Entscheidungsbäumen für die fünf Domänen eine differenziertere Beurteilung der Qualität in punkto Verblindung an. Andere Aspekte können die fehlende Verblindung des Therapeuten ausgleichen und eine höhere Qualitätsbewertung lässt sich dennoch erreichen. Betrachtet man die fünf Domänen, so ist das RoB 2 für therapeutische Verfahren jenseits von Arzneimittelstudien besser geeignet.

Die standardisierte Mittelwertdifferenz kann in dem Vergleich aurikuläre Stimulation und Sham-Verfahren als mittel bis hoch gewertet werden. Die GRADE Analyse geht von einer moderaten Qualität aus. Eine klinische Empfehlung kann für die aurikuläre Stimulation gegenüber Sham abgeleitet werden. Zwar war die Effektstärke beim Vergleich von aurikulärer Stimulation zu Kontrollen ohne Intervention höher als beim Vergleich mit Sham-Verfahren, dafür ergab die GRADE Analyse wegen der geringeren Studienqualität keine eindeutige Empfehlung. Im Vergleich von aurikulärer Stimulation mit Benzodiazepinen

ergab die GRADE Klassifikation wieder eine sehr geringe Qualität der Studie. Die niedrige Qualität der Studie wurde durch die fehlende Verblindung des Studienteams begründet in zwei RCTs (Lewis, 1987, Gol et al., 2020). Das führte zu einer Abwertung in Domäne D4 der GRADE Klassifikation. Schloss man in der Sensitivitätsanalyse die Ergebnisse von Gol et al. (Gol et al., 2020) aus, so stieg die GRADE Bewertung auf moderate Qualität an.

Eine Stärke dieser Arbeit sind die offenen Einschlusskriterien, die eine höhere Anzahl an eingeschlossenen Studien erlaubt haben. Die elektrische Stimulation an der Ohrmuschel zeigt mit dem P-Stim (Sator-Katzenschlager and Michalek-Sauberer, 2007) und die transkutane Vagus Nerv Stimulation (Hamer and Bauer, 2019) wurden ebenfalls in die Analyse mit aufgenommen. Obwohl es keine klassischen Verfahren der traditionellen chinesischen Medizin sind, sollten zukünftige Übersichtsarbeiten zu aurikulären Stimulationsverfahren diese neueren Verfahren trotzdem miteinschließen. Eine Methode, die nicht in unserer Analyse enthalten war, da es keine geeigneten Studien zum Thema gab, ist die transkutane vagale Nervenstimulation (tVNS). Die tVNS ist eine nicht-invasive Methode zur Stimulation des Vagusnervs durch elektrische Impulse, die über Elektroden auf der Haut appliziert werden. Es gibt Hinweise darauf, dass die tVNS eine modulierende Wirkung auf das autonome Nervensystem hat und dadurch die Herzfrequenzvariabilität und die vagale Aktivität erhöht. Dies könnte dazu beitragen, die Aktivität des sympathischen Nervensystems zu reduzieren und somit Angstzustände zu reduzieren (De Couck et al., 2017).

Obwohl es bereits einige vielversprechende Studien zur tVNS bei Angststörungen gibt, sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Wirksamkeit dieser Methode bei präoperativer Angst zu untersuchen.

Diese systematische Übersichtsarbeit weist trotz des Befolgens der PRISMA Regeln noch einige Limitationen auf. Es wurden ausschließlich Studien in europäischen Sprachen eingeschlossen. Folglich wurden Studien in asiatischen Sprachen, die die traditionell chinesische Medizin meist durchführen, nicht erfasst. Außerdem wurde in dieser Arbeit keine Kosten- Nutzen- Analyse durchgeführt. In diese Analyse hätte miteinfließen können, dass es sich bei dem verwendeten Material (Kügelchen, semipermanente Nadeln) um Artikel im Cent- Bereich handelt, die Anlage der Kügelchen nur wenige Minuten in Anspruch nimmt, die Ohrakupressur wegen ihrer fehlenden Invasivität auch von eingewiesenem Pflegepersonal durchgeführt werden kann und schließlich z.B. die Kosteneinsparungen durch Reduzierung der Aufenthaltsdauer in der Aufwachstation. In

zukünftigen Studien sollte diese ökonomische Analyse für die Einschätzung der Umsetzbarkeit in der klinischen Routine durchgeführt werden.

Eine weitere Limitation ist die fehlende AMSTAR-2 Analyse in der systematischen Übersichtsarbeit. AMSTAR steht für „Assessing the methodological Quality of Systematic Reviews“. Diese Analyse erfolgt in der Regel bei Abschluss einer systematischen Übersichtsarbeit. Mit der erfolgten Publikation wurde mithilfe des PRISMA Protokolls und dem ausschließlichen Einschluss von randomisiert kontrollierten Studien eine bereits im Vorfeld hohe methodische Qualität erzielt, sodass auf eine weitere Auswertung mit AMSTAR 2 verzichtet wurde. Die AMSTAR-2 Evaluation hätte eine kritische Überprüfung dieser Arbeit vollzogen, sodass eine höhere Validität der erzielten Ergebnisse erzielt worden wäre.

4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung

Zukünftige Studien zum Thema Benzodiazepine versus Ohrstimulation könnten dazu beitragen einen ausreichenden *body of evidence* zu erreichen, um die Gleichwertigkeit der beiden Verfahren zu belegen. Empfohlen wäre eine Verwendung der hier bereits angeführten meistgenutzten aurikulären Akupunkturpunkte. Bezogen auf die Stimulationsart sollte die aurikuläre Akupressur gewählt werden.

Nachfolgend werden klinische Arbeitsansätze diskutiert. In der kürzlich veröffentlichten Arbeit von Usichenko et al. wurde bereits eine Kombination aus Körperakupunktur und aurikulärer Akupunktur zur Behandlung postoperativer Schmerzen nach sectio cesarea untersucht (Usichenko et al., 2022b). Basierend auf einer zunehmenden Anzahl positiver Studien zur Wertigkeit von Akupunktur im perioperativen Bereich wird eine Etablierung der Akupunktur im anästhesiologischen klinischen Bereich zunehmend versucht. Eine Untersuchung, ob die aurikuläre Akupressur gleichzeitig zu Angst- und Schmerzreduktion führen kann, wäre im perioperativen Bereich sinnvoll.

In Hinblick auf den Umstand, dass die aurikuläre Akupressur und die aurikuläre Akupunktur in dieser Untersuchung keinen wesentlichen Unterschied in der Reduktion der präoperativen Angst zeigen, können weitere Aspekte diskutiert werden. Aufgrund der fehlenden Invasivität der aurikulären Akupressur kann diese auch durch geschultes nicht-ärztliches Personal durchgeführt werden und könnte somit eine breitere Anwendung im klinischen Alltag finden.

5. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse des systematischen Reviews weisen darauf hin, dass eine aurikuläre Stimulation effektiv zu einer Reduktion von präoperativer Angst führen kann. Mit der zeitökonomischen Anwendung, auch durch nicht-ärztliches Personal, könnte die aurikuläre Akupressur ein interessanter Ansatz für die perioperative Versorgung von Patienten sein.

Zur Untersuchung der Frage, ob die Wirksamkeit der aurikulären Stimulation und Benzodiazepinen bezüglich der Reduktion von präoperativer Angst vergleichbar ist, ist die Durchführung von weiteren klinischen Studien notwendig.

Im Hinblick auf mögliche Erklärungsansätze, wie die aurikuläre Stimulation die präoperative Angst reduziert, wurde eine parasympathische Innervation des Ohres angeführt, insbesondere durch die Beteiligung des N. vagus. Auf Basis der Ergebnisse des Reviews und der Grundlage des postulierten Mechanismus der aurikulären transdermalen Vagusstimulation, können geeignete Studiendesigns und -methoden für weitere Forschungsarbeiten abgeleitet werden.

Literaturverzeichnis

- AVANTS, S. K., MARGOLIN, A., HOLFORD, T. R. & KOSTEN, T. R. 2000. A randomized controlled trial of auricular acupuncture for cocaine dependence. *Archives of Internal Medicine*, 160, 2305-2312.
- AVISA, P., KAMATHAM, R., VANJARI, K. & NUVVULA, S. 2018. Effectiveness of acupressure on dental anxiety in children. *Pediatric dentistry*, 40, 177-183.
- BAKER, T. E. & CHANG, G. 2016. The use of auricular acupuncture in opioid use disorder: A systematic literature review. *The American Journal on Addictions*, 25, 592-602.
- BAUER, S., BAIER, H., BAUMGARTNER, C., BOHLMANN, K., FAUSER, S., GRAF, W., HILLENBRAND, B., HIRSCH, M., LAST, C. & LERCHE, H. 2016. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tvNS) for treatment of drug-resistant epilepsy: a randomized, double-blind clinical trial (cMPsE02). *Brain stimulation*, 9, 356-363.
- BUTT, M. F., ALBUSODA, A., FARMER, A. D. & AZIZ, Q. 2020. The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *Journal of anatomy*, 236, 588-611.
- CHEN, H. Y., SHI, Y., NG, C. S., CHAN, S. M., YUNG, K. K. L. & ZHANG, Q. L. 2007. Auricular acupuncture treatment for insomnia: a systematic review. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 13, 669-676.
- CHEN, J., BARRETT, D. W., HE, Y. & GONZALEZ-LIMA, F. 2016. Anxiolytic-like behavioural effects of head electroacupuncture in rats susceptible to stress. *Acupuncture in Medicine*, 34, 235-240.
- DE COUCK, M., CSERJESI, R., CAERS, R., ZIJLSTRA, W., WIDJAJA, D., WOLF, N., LUMINET, O., ELLRICH, J. & GIDRON, Y. 2017. Effects of short and prolonged transcutaneous vagus nerve stimulation on heart rate variability in healthy subjects. *Autonomic Neuroscience*, 203, 88-96.
- DELLOVO, A., SOUZA, L., DE OLIVEIRA, J., AMORIM, K. & GROPPPO, F. 2019. Effects of auriculotherapy and midazolam for anxiety control in patients submitted to third molar extraction. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 48, 669-674.
- DIETZEL, J., CUMMINGS, M., HUA, K., HAHNENKAMP, K., BRINKHAUS, B. & USICHENKO, T. 2020. Auricular Acupuncture for Preoperative Anxiety-Protocol of Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials.
- EGHBALI, M., YEKANINEJAD, M. S., JALALINIA, S. F., SAMIMI, M. A. & SA'ATCHI, K. 2016. The effect of auricular acupressure on nausea and vomiting caused by chemotherapy among breast cancer patients. *Complementary therapies in clinical practice*, 24, 189-194.
- FRANGOS, E., ELLRICH, J. & KOMISARUK, B. R. 2015. Non-invasive access to the vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear: fMRI evidence in humans. *Brain stimulation*, 8, 624-636.
- GATES, S., SMITH, L. A. & FOXCROFT, D. 2006. Auricular acupuncture for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- GLEDITSCH, J. M. 2002. *MikroAkuPunktSysteme: MAPS; Grundlagen und Praxis der somatotopischen Therapie*, Georg Thieme Verlag.
- GOL, M. K., PAYAMI, S. & LOTFI, A. 2020. Study of the Effect of Ear Acupressure on Stress and Serum Cortisol Level Before Rhinoplasty Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences*, Vol.7, pp 249-253".

- HAMER, H. M. & BAUER, S. 2019. Lessons learned from transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS). *Epilepsy research*, 153, 83-84.
- HE, W., WANG, X., SHI, H., SHANG, H., LI, L., JING, X. & ZHU, B. 2012. Auricular acupuncture and vagal regulation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.
- KARST, M., WINTERHALTER, M., MÜNTE, S., FRANCKI, B., HONDRONIKOS, A., ECKARDT, A., HOY, L., BUHCK, H., BERNATECK, M. & FINK, M. 2007. Auricular acupuncture for dental anxiety: a randomized controlled trial. *Anesthesia & Analgesia*, 104, 295-300.
- KLAUSENITZ, C., HACKER, H., HESSE, T., KOHLMANN, T., ENDLICH, K., HAHNENKAMP, K. & USICHENKO, T. 2016. Auricular acupuncture for exam anxiety in medical students—a randomized crossover investigation. *PLoS one*, 11, e0168338.
- KOBER, A., SCHECK, T., SCHUBERT, B., STRASSER, H., GUSTORFF, B., BERTALANFFY, P., WANG, S.-M., KAIN, Z. N. & HOERAUF, K. 2003. Auricular acupressure as a treatment for anxiety in prehospital transport settings. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 98, 1328-1332.
- LEE, S.-H., KIM, W.-Y., LEE, C.-H., MIN, T.-J., LEE, Y.-S., KIM, J.-H. & PARK, Y.-C. 2013. Effects of cranial electrotherapy stimulation on preoperative anxiety, pain and endocrine response. *Journal of International Medical Research*, 41, 1788-1795.
- LEWIS, G. 1987. AN ALTERNATIVE APPROACH TO PREMEDICATION-COMPARING DIAZEPAM WITH AURICULOTHERAPY AND A RELAXATION METHOD. *American Journal of Acupuncture*, 15, 205-214.
- LUO, L., DAI, Q., MO, Y., YAN, Y., QIAN, M., ZHUANG, X., HUANG, L. & WANG, J. 2016. The effect of auricular acupressure on preoperative anxiety in patients undergoing gynecological surgery. *Int J Clin Exp Med*, 9, 4065-70.
- MANSOORZADEH, K., AFAZEL, M., TAGHADOSI, M., GILASI, H. & KASHAN, I. 2014. The effect of acupressure on anxiety and dysrhythmia in patients undergoing cardiac catheterization. *Life Science Journal*, 11, 153-7.
- MARANETS, I. & KAIN, Z. N. 1999. Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements. *Anesthesia & Analgesia*, 87, 1346.
- MATHEWS, A. & RIDGEWAY, V. 1981. Personality and surgical recovery: a review. *British Journal of Clinical Psychology*, 20, 243-260.
- MICHALEK-SAUBERER, A., GUSENLEITNER, E., GLEISS, A., TEPPER, G. & DEUSCH, E. 2012. Auricular acupuncture effectively reduces state anxiety before dental treatment—a randomised controlled trial. *Clinical oral investigations*, 16, 1517-1522.
- MORA, B., IANNUZZI, M., LANG, T., STEINLECHNER, B., BARKER, R., DOBROVITS, M., WIMMER, C. & KOBER, A. 2007. Auricular acupressure as a treatment for anxiety before extracorporeal shock wave lithotripsy in the elderly. *The Journal of urology*, 178, 160-164.
- MOURA, C. D. C., CHAVES, E. D. C. L., CARDOSO, A. C. L. R., NOGUEIRA, D. A., AZEVEDO, C. & CHIANCA, T. C. M. 2019. Auricular acupuncture for chronic back pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 53.
- NOGIER, P. 1957. Über die Akupunktur der Ohrmuschel. *Dt Ztschr f Akup*, 6, 25-33.
- PEUKER, E. T. & FILLER, T. J. 2002. The nerve supply of the human auricle. *Clinical Anatomy*, 15, 35-37.

- PILKINGTON, K., KIRKWOOD, G., RAMPES, H., CUMMINGS, M. & RICHARDSON, J. 2007. Acupuncture for anxiety and anxiety disorders—a systematic literature review. *Acupuncture in Medicine*, 25, 1-10.
- QU, F., ZHANG, D., CHEN, L.-T., WANG, F.-F., PAN, J.-X., ZHU, Y.-M., MA, C.-M., HUANG, Y.-T., YE, X.-Q. & SUN, S.-J. 2014. Auricular acupressure reduces anxiety levels and improves outcomes of in vitro fertilization: a prospective, randomized and controlled study. *Scientific Reports*, 4, 1-7.
- REDGRAVE, J., DAY, D., LEUNG, H., LAUD, P., ALI, A., LINDERT, R. & MAJID, A. 2018. Safety and tolerability of transcutaneous vagus nerve stimulation in humans; a systematic review. *Brain stimulation*, 11, 1225-1238.
- RIEHL, G. 2012. Sofort-Effekte durch präzisierte Nadelung therapeutischer Punkte. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur*, 55, 8-11.
- ROMOLI, M. 2010. Ear acupuncture: historical abstract—differences of ear cartography between the east and the west. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur*, 53, 24-33.
- SANTORO, A., NORI, S. L., LORUSSO, L., SECONDULFO, C., MONDA, M. & VIGGIANO, A. 2015. Auricular acupressure can modulate pain threshold. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.
- SATOR-KATZENSCHLAGER, S. M. & MICHALEK-SAUBERER, A. 2007. P-Stim™ auricular electroacupuncture stimulation device for pain relief. *Expert Review of Medical Devices*, 4, 23-32.
- SCHIAVO, J. H. 2019. PROSPERO: an international register of systematic review protocols. *Medical reference services quarterly*, 38, 171-180.
- STERNE, J. A., SAVOVIĆ, J., PAGE, M. J., ELBERS, R. G., BLENCOWE, N. S., BOUTRON, I., CATES, C. J., CHENG, H.-Y., CORBETT, M. S. & ELDRIDGE, S. M. 2019. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *bmj*, 366.
- TONG, Q.-Y., LIU, R., ZHANG, K., GAO, Y., CUI, G.-W. & SHEN, W.-D. 2020. Can acupuncture therapy reduce preoperative anxiety? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Integrative Medicine*.
- USICHENKO, T. I., HENKEL, B. J., KLAUSENITZ, C., HESSE, T., PIERDANT, G., CUMMINGS, M. & HAHNENKAMP, K. 2022a. Effectiveness of Acupuncture for Pain Control After Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*, 5, e220517-e220517.
- USICHENKO, T. I., HUA, K., CUMMINGS, M., NOWAK, A., HAHNENKAMP, K., BRINKHAUS, B. & DIETZEL, J. 2022b. Auricular stimulation for preoperative anxiety-A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of Clinical Anesthesia*, 76, 110581.
- VALIEE, S., BASSAMPOUR, S. S., NASRABADI, A. N., POURESMAEIL, Z. & MEHRAN, A. 2012. Effect of acupressure on preoperative anxiety: a clinical trial. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 27, 259-266.
- WANG, S.-M., PELOQUIN, C. & KAIN, Z. N. 2001. The use of auricular acupuncture to reduce preoperative anxiety. *Anesthesia & Analgesia*, 93, 1178-1180.
- WANG, S.-M., PUNJALA, M., WEISS, D., ANDERSON, K. & KAIN, Z. N. 2007. Acupuncture as an adjunct for sedation during lithotripsy. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 13, 241-246.
- WETTERSLEV, J., JAKOBSEN, J. C. & GLUUD, C. 2017. Trial sequential analysis in systematic reviews with meta-analysis. *BMC medical research methodology*, 17, 1-18.

- WU, C., LIU, P., FU, H., CHEN, W., CUI, S., LU, L. & TANG, C. 2018. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in treating major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 97.
- WU, S., LIANG, J., ZHU, X., LIU, X. & MIAO, D. 2011. Comparing the treatment effectiveness of body acupuncture and auricular acupuncture in preoperative anxiety treatment. *Journal of Research in Medical Sciences: the Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 16, 39.
- WU, Y., ZOU, C., LIU, X., WU, X. & LIN, Q. 2014. Auricular acupressure helps improve sleep quality for severe insomnia in maintenance hemodialysis patients: a pilot study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 20, 356-363.
- YANG, L.-H., DUAN, P.-B., HOU, Q.-M., DU, S.-Z., SUN, J.-F., MEI, S.-J. & WANG, X.-Q. 2017. Efficacy of auricular acupressure for chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017.
- ZHANG, F., SHEN, Y., FU, H., ZHOU, H. & WANG, C. 2020. Auricular acupuncture for migraine: a systematic review protocol. *Medicine*, 99.
- ZHU, S.-P., LUO, L., ZHANG, L., SHEN, S.-X., REN, X.-X., GUO, M.-W., YANG, J.-M., SHEN, X.-Y., XU, Y.-S. & JI, B. 2013. Acupuncture De-qi: from characterization to underlying mechanism. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jian Hui Kevin Hua, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Forschungsstand und klinische Anwendung der Ohrstimulation zur Behandlung von präoperativer Angst – eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse“ / „State of research and clinical application of auricular stimulation for the treatment of preoperative anxiety - a systematic review with meta-analysis“** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Jian Hui Kevin Hua hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Dietzel, J., Cummings, M., Hua, K., Hahnenkamp, K., Brinkhaus, B., & Usichenko, T. I. (2020). Auricular Acupuncture for Preoperative Anxiety—Protocol of Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicines*, 7(12), 73.

Beitrag:

- K.H. war an der Bearbeitung des Protokolls involviert.
- Durch die Fortbildungen in systematische Übersichtsarbeiten konnte K.H. Ideen und Impulse in die Konzeption des Projektes beitragen.
- Die Ausformulierung erfolgte durch K.H., J.D. und T.U.

Usichenko, T. I., Hua, K., Cummings, M., Nowak, A., Hahnenkamp, K., Brinkhaus, B., & Dietzel, J. (2022). Auricular stimulation for preoperative anxiety-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of Clinical Anesthesia*, 76, 110581.

Beitrag von Kevin Hua (K.H.)

- Konzeptualisierung des Projektes durch T.U. und J.D.. Durch die Fortbildungen in systematischen Übersichtsarbeiten konnte K.H. Ideen und Impulse in die Konzeption des Projektes beitragen.
- Die Literaturrecherche und Datenerhebung hat K.H. gemeinsam mit J.D. durchgeführt.
- Die Datengewinnung sowie die Erstellung aller Tabellen erfolgten durch K.H.
- Die Datenanalyse erfolgte durch K.H. unter Supervision von M.C.. Der Beitrag von K.H. umfasste sowohl die Berechnung als auch die Interpretation der Daten. Darunter werden die Berechnungen zur Metaanalyse, GRADE-Analyse und TSA-Analyse gefasst.
- Abbildung 1 und Tabelle 2 sind aus Daten der Datenanalyse durch K.H. entstanden. Die Entwurf Fassung wurde von K.H. erstellt. Für die Publikation wurden die oben genannten Abbildungen und Tabellen von T.U. überarbeitet.
- Abbildung 2, 3 und 4 wurden von K.H. im Rahmen der Datenanalyse erstellt. Diese wurden ohne weitere Überarbeitung in die Publikation übernommen.

- K.H. erstellte den Erstentwurf der Publikation. Dabei unterstützte ihn T.U., B.B., M.C. bei der Gliederung und Abschlusskorrektur.
- Die kritische Interpretation der Ergebnisse erfolgte durch K.H. und M.C. unter Supervision von T.U.
- Die Ausformulierung erfolgte durch K.H., J.D. und T.U.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Auszug aus der Journal Summary List

Publikation 1

Dietzel, J., Cummings, M., Hua, K., Hahnenkamp, K., Brinkhaus, B., & Usichenko, T. I. (2020). Auricular Acupuncture for Preoperative Anxiety—Protocol of Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicines*, 7(12), 73.

Das Journal „Medicines“ ist nicht im Register ISI Web of Knowledge gelistet.

Medicines ist eine internationale, von Experten begutachtete, frei zugängliche Zeitschrift, die alle medizinischen Disziplinen und Teilbereiche abdeckt und monatlich online von MDPI veröffentlicht wird.

Medicines zeichnet sich durch folgende Punkte aus:

Die bietet einen kostenlosen Zugang für die Öffentlichkeit. Außerdem ist Medicines in mehreren Datenbanken indiziert. Darunter zählen unter anderem PubMed, PMC, CAPLus / SciFinder. Eine hohe Qualität ist durch das Peer-Review Verfahren gewährleistet. Die Gutachter verfassen gründliche Peer-Review Berichte, um diesen hohen Standard aufrecht zu erhalten.

Publikation 2

Usichenko, T. I., Hua, K., Cummings, M., Nowak, A., Hahnenkamp, K., Brinkhaus, B., & Dietzel, J. (2022). Auricular stimulation for preoperative anxiety-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of Clinical Anesthesia*, 76, 110581.

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2021** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"ANESTHESIOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 35 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
1	ANAESTHESIA	15,254	12.893	0.01959
2	BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA	29,032	11.719	0.02968
3	JOURNAL OF CLINICAL ANESTHESIA	6,044	9.375	0.00792
4	ANESTHESIOLOGY	33,805	8.986	0.02176
5	PAIN	46,662	7.926	0.02957
6	Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine	1,597	7.025	0.00345
7	Canadian Journal of Anesthesia-Journal canadien d anesthésie	7,535	6.713	0.00741
8	ANESTHESIA AND ANALGESIA	32,363	6.627	0.02783
9	REGIONAL ANESTHESIA AND PAIN MEDICINE	7,673	5.564	0.00890
10	Korean Journal of Anesthesiology	2,724	5.167	0.00300
11	Pain Physician	6,200	4.396	0.00630
12	EUROPEAN JOURNAL OF ANAESTHESIOLOGY	5,748	4.183	0.00560
13	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	1,988	3.969	0.00148
14	Best Practice & Research-Clinical Anaesthesiology	1,998	3.813	0.00182
15	EUROPEAN JOURNAL OF PAIN	9,804	3.651	0.00876
16	PAIN MEDICINE	10,996	3.637	0.01222
17	CLINICAL JOURNAL OF PAIN	8,913	3.423	0.00665
18	Minerva Anesthesiologica	3,734	3.396	0.00351
19	INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRIC ANESTHESIA	2,163	3.282	0.00201
20	Pain Practice	3,414	3.079	0.00393

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
21	Journal of Anesthesia	3,256	2.931	0.00310
22	Perioperative Medicine	595	2.904	0.00126
23	JOURNAL OF CARDIOTHORACIC AND VASCULAR ANESTHESIA	8,025	2.894	0.00904
24	Current Opinion in Anesthesiology	3,787	2.733	0.00415
25	BMC Anesthesiology	3,639	2.376	0.00590
26	ACTA ANAESTHESIOLOGICA SCANDINAVICA	7,944	2.274	0.00571
27	PEDIATRIC ANESTHESIA	5,820	2.129	0.00412
28	JOURNAL OF CLINICAL MONITORING AND COMPUTING	2,637	1.977	0.00362
29	SCHMERZ	984	1.629	0.00062
30	ANAESTHESIA AND INTENSIVE CARE	3,069	1.512	0.00194
31	Revista Brasileira de Anesthesiologia	1,266	1.098	0.00118
32	ANAESTHESIST	1,441	1.052	0.00096
33	ANASTHESIOLOGIE INTENSIVMEDIZIN NOTFALLMEDIZIN SCHMERZTHERAPIE	379	0.699	0.00019
34	ANASTHESIOLOGIE & INTENSIVMEDIZIN	402	0.569	0.00024
35	Brazilian Journal of Anesthesiology	53	N/A	0.00000

Copyright © 2022 Clarivate Analytics

Druckexemplare der Publikationen

Erste Publikation: Auricular Acupuncture for Preoperative Anxiety - Protocol of Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial



Protocol

Auricular Acupuncture for Preoperative Anxiety—Protocol of Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Joanna Dietzel¹, Mike Cummings² , Kevin Hua¹, Klaus Hahnenkamp³, Benno Brinkhaus¹ and Taras I. Usichenko^{3,4,*}

¹ Institute of Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Charité University Medicine, 10117 Berlin, Germany; Joanna.dietzel@charite.de (J.D.); Kevin.Hua@charite.de (K.H.); benno.brinkhaus@charite.de (B.B.)

² British Medical Acupuncture Society, London WC1N 3HR, UK; Mike.Cummings@btinternet.com

³ Department of Anesthesiology, University Medicine of Greifswald, 17475 Greifswald, Germany; klaus.hahnenkamp@med.uni-greifswald.de

⁴ Department of Anesthesia, McMaster University, Hamilton, ON L8S 4K1, Canada

* Correspondence: usichent@mcmaster.ca or taras.usichenko@med.uni-greifswald.de; Tel.: +49-(0)-383486-5893

Received: 31 October 2020; Accepted: 24 November 2020; Published: 26 November 2020



Abstract: *Background:* Preoperative anxiety causes profound psychological and physiological reactions that may lead to a worse postoperative recovery, higher intensity of acute and persistent postsurgical pain and impaired quality of life in the postoperative period. Previous randomized controlled trials (RCTs) suggest that auricular acupuncture (AA) is safe and effective in the treatment of preoperative anxiety; however there is a lack of systematic evidence on this topic. Therefore, this protocol was developed following the PRISMA guidelines to adequately evaluate the existing literature regarding the value of AA for the reduction in anxiety in patients in a preoperative setting, compared to other forms of acupuncture, pharmacological, or no control interventions and measured with questionnaires regarding anxiety and fear. *Methods:* The following databases will be searched: MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ISI Web of Science, and Scopus Database. RCTs will be included if an abstract is available in English. Data collection and analysis will be conducted by two reviewers independently. Quality and risk assessment of included studies will be done using the Cochrane 5.1.0 handbook criteria and meta-analysis of effectiveness and symptom scores will be conducted using the statistical software RevMan V.5.3. *Conclusions:* This systematic review will evaluate the efficacy and safety of AA for preoperative anxiety. Since all data used in this systematic review and meta-analysis have been published, this review does not require ethical approval. The results may be published in a peer-reviewed journal or be presented in relevant conferences. Registration number: PROSPERO ID CRD42020.

Keywords: auricular acupuncture; preoperative anxiety; protocol; randomized controlled trials; systematic review; meta-analysis

1. Introduction

Preoperative anxiety is the most frequent burden affecting patients before various surgical procedures [1]. Facing the prospect of surgery and hospitalization, patients experience fear, anxiety, uncertainty, loss of control and decreased self-esteem [2]. More than 90% of adult patients scheduled for elective surgery developed preoperative anxiety, and 40.5% reported severe anxiety [3]. Although the preoperative anxiety is a kind of situational anxiety, which terminates itself when the underlying condition (surgery) is over, it causes a profound psychological and physiological response via the

release of stress-hormones, that may be associated with a worse postoperative recovery, higher intensity of acute and persistent postsurgical pain and greater anesthetic requirement as well as impaired quality of life in the postoperative period [4–8].

A large variety of approaches is used to treat preoperative anxiety including both psychological and pharmacological interventions; however, none of them seem to be ideal in providing effective, safe and low-cost therapy [9–11].

Auricular stimulation (including acupuncture and comparable techniques such as electroacupuncture and acupressure) is a method of complementary medicine, based on stimulation of cranial nerves. It has already been used to treat situational anxiety in experimental and clinical conditions [12]. In several randomised controlled trials (RCTs) evaluating a treatment of preoperative anxiety, auricular stimulation was superior to an array of control procedures, including placebo and sham interventions, and equally effective like premedication with benzodiazepines in patients scheduled for surgery under general anesthesia [13–17]. Moreover, this method was associated with fewer side effects compared with benzodiazepines, as well as a diminished physical stress reaction such as a reduced response of the autonomic nervous system [12,16,17].

The potential mechanism of auricular stimulation is attributed to the neuroanatomical conditions of external auricle. It is presumed that auricular stimulation exerts its anxiolytic effects via the involvement of cranial nerves [18], which leads to the modulation of the brain areas involved in the stress response, including the limbic system, locus coeruleus and hypothalamus [19–21].

Although the majority of RCTs on auricular stimulation for preoperative anxiety were in favor of this technique, these clinical investigations demonstrated a heterogeneity in regard to surgical procedures, control conditions and effect size, thus making it difficult to draw any definitive recommendations. It seems possible that auricular stimulation might serve as an effective replacement for insufficient conventional pharmacological premedication [9,22], thus more accurate estimation of the efficacy and safety of this complementary medicine intervention is needed. Therefore, this planned systematic review, including a meta-analysis of RCTs, will be performed to evaluate the effect size of auricular stimulation on preoperative anxiety applied alone or in addition to standard care in comparison with various control conditions. Data on the efficacy and safety of treatment will be calculated and summarized. The review will also try to identify the factors that may influence the effects of this intervention.

2. Materials and Methods

2.1. Eligibility Criteria for Including Studies in the Review

2.1.1. Types of Studies

Only randomized controlled trials (RCTs) in European languages will be included. Results from quasi RCT will be discussed if little evidence is available, but they will not be part of the analysis. The funding source will be registered. Case reports, case-series, non-randomized case-control studies and retrospective data will not be included in the analysis.

2.1.2. Types of Participants

No restrictions on study populations will be made, as long as they are described as patients undergoing surgical procedures, including all medical interventions requiring intra-procedural sedation or analgesia. There will be no restrictions regarding the age, gender or ethnicity of participants.

2.1.3. Types of Interventions/Comparators

This review will include all studies, comparing auricular stimulation or related interventions (auricular acupuncture, auricular acupressure, auricular electroacupuncture, etc.) alone or in addition to routine care with a variety of control conditions, such as: sham acupuncture, sham acupressure,

placebo, routine care, various cognitive-behavioral therapies (CBTs) such as relaxation techniques, music therapy, hypnosis, etc.

2.1.4. Types of Outcome Measures

The primary outcome of this review will be the intensity of preoperative anxiety, measured using patient-reported psychophysical anxiety scales, such as the State Trait Anxiety Inventory (STAI), Anxiety Visual Analogue Scale-100 (VAS-100), the Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS), Self-Rating Anxiety Scale (SAS), extensively described elsewhere [23]. Since anxiety leads to the release of stress-hormones (i.e., vasoactive) the impact on physiological parameters will be collected and evaluated, being a surrogate parameter for pain and anxiety. Secondary outcomes will therefore include physiological parameters describing the response of the autonomic nervous system (e.g., heart rate, blood pressure, respiratory rate, sweating reaction); the preoperative requirement of anxiolytic medication; the intraoperative requirement of anesthetic and analgesic medication; the intensity of postoperative pain; the postoperative requirement for analgesic medication, the quality of blinding and patient-satisfaction with the treatment of preoperative anxiety.

2.1.5. Safety of Intervention

Adverse events and serious adverse events reporting will be analyzed, including events such as pain, inflammation and infection at the sites of auricular stimulation, and vasovagal reactions during the auricular interventions.

2.2. Search Methods for Identification of Studies

The search will be done across the following electronic databases and registries, from their inception until June 2020: MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ISI Web of Science, Scopus Database. The search terms will include: auricular, acupuncture, acupressure, preoperative anxiety, randomized clinical trials (Table 1).

Table 1. Search strategy used in MEDLINE database.

N	Search Item (Title/Abstract)
1	Randomized controlled trial
2	Controlled clinical trial
3	Randomized
4	Randomly
5	Trial
6	OR #1-6
7	Anxiety
8	Fear
9	Preoperative
11	Surgical
12	Intervention
14	Anesthesia
15	OR #7-14
16	Auricular acupuncture
17	Auricular
18	Ear
19	Acupressure
20	Electro-acupuncture
21	OR #16-20

This search strategy will be modified as required for other electronic databases.

2.3. Data Extraction and Management

2.3.1. Study Identification

Two researchers will screen the titles and abstracts of articles found in the search, and discard trials that are not eligible. They will independently assess whether the trials meet the inclusion criteria, with disagreements to be resolved by discussion with a third researcher following objective criteria. When articles contain insufficient information to make a decision about eligibility, one of the researchers will attempt to contact the authors of the original reports to obtain further details via email. The details of data search and management are given as Figure 1. A new database for each of the two researchers will be set up to organize the data of the literature search.

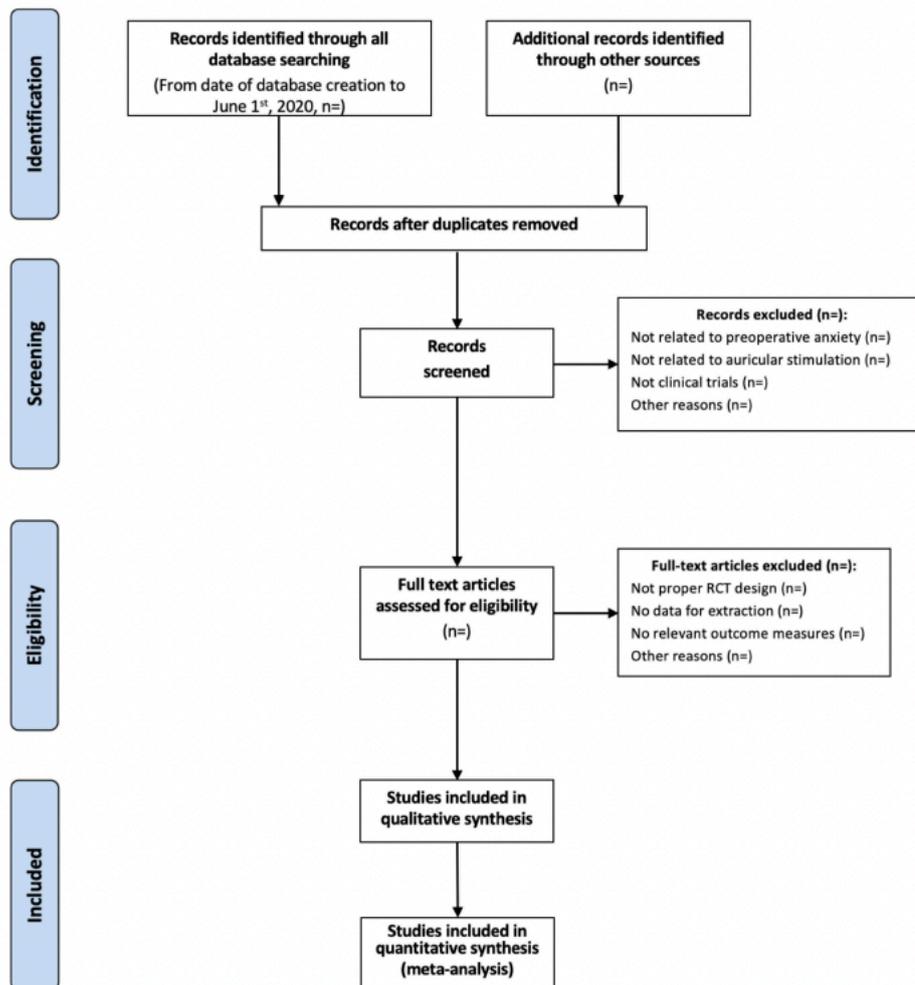


Figure 1. Flow diagram of details of data search and management.

2.3.2. Data Extraction

Following the selection for inclusion, two researchers will independently extract data according to the standardized form designed by the review group (Table 2). A third researcher will check for accuracy and enter data into Review Manager software (RevMan 5.3. 2011).

Table 2. Content of data extraction.

N	Categories	Items Extracted
1	General information	Author, year of publication, title, journal (title, volume, pages), country, language of publication
2	Research method	Random allocation, allocation concealment, blinding, baseline level
3	Participants	Total sample size, number in experimental group, number in control group, gender, age, ethnicity, type of surgery, setting
4	Intervention	Type of intervention (auricular acupuncture, auricular acupressure, auricular electro-acupuncture, etc.), selection of auricular sites/auricular acupuncture points, selected for stimulation, type of device/needles, used for auricular stimulation, length of auricular stimulation, type of control condition
5	Outcome parameter	Levels of preoperative anxiety (taken using questionnaires and psychophysical scales), physiological parameters (heart rate, blood pressure, respiratory rate, sweating reaction, etc.), preoperative requirement of anxiolytic medication, intraoperative requirement of anaesthetic and analgesic medication, the intensity of postoperative pain, postoperative requirement of analgesic medication, patient satisfaction with the treatment of preoperative anxiety, safety and side effects of intervention and type of control condition

2.3.3. Assessment of Risk of Bias in Included Studies

Two researchers will assess all included trials for risk of bias, blind to each other's assessments. Random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, incomplete outcome data, selective reporting and other potential sources of bias will be evaluated regarding low, high and unclear risk of bias according to Cochrane Collaboration assessment tool. Any disagreements will be resolved by discussion or by involving a third researcher to adjudicate.

2.3.4. Measures of Treatment Effects

Since all outcome measures of this review represent continuous data, they will be presented as mean differences with 95% confidence intervals (CI), or as standardized mean differences (SMD).

2.3.5. Dealing with Missing Data

All outcomes will be analyzed on an intention-to-treat basis. Corresponding authors from the trials with incomplete or insufficient data will be contacted via email to complete the data. Trials with greater than 20% of the data missing will be excluded from the analysis.

2.3.6. Assessment of Heterogeneity

Statistical heterogeneity will be assessed in each meta-analysis using the T^2 , I^2 and Chi^2 statistics calculated by RevMan software. Heterogeneity will be regarded as substantial if T^2 is greater than zero and either I^2 is greater than 50% or there is a low P value (less than 0.10) in the Chi^2 test for heterogeneity.

2.3.7. Assessment of Reporting Biases

If the meta-analysis includes more than 10 investigations, reporting biases will be studied using a funnel plot with asymmetry testing.

2.4. Data Synthesis

Statistical analysis will be carried out using the RevMan software. Fixed-effect meta-analysis for combining data including primary outcome (anxiety scales) will be performed to estimate the treatment effect using SMD and 95% CI. In case of substantial clinical or statistical heterogeneity, a random-effects (RE) meta-analysis will be done to yield an overall summary. If RE analyses are necessary, their results will be presented as the average treatment effect with its 95% confidence interval, and the estimates of T^2 and I^2 .

2.4.1. Subgroup Analysis and Investigation of Heterogeneity

To assess potential heterogeneity, subgroup analyses will be performed including the following comparisons: adult versus pediatric patients; female versus male patients; emergency surgery versus elective surgery; inpatient versus outpatient surgery, as well as auricular acupuncture or auricular acupressure versus auricular acupuncture or acupressure plus other treatments (if applicable). The differences between subgroups will be assessed by interaction tests for fixed-effect inverse variance meta-analyses. For fixed-effect meta-analyses and RE using methods other than inverse variance, the comparison of subgroups' confidence intervals will be used: non-overlapping confidence intervals indicate a statistically significant difference in the treatment effect between the subgroups.

2.4.2. Sensitivity Analysis

Where subgroup analysis fails to explain the heterogeneity, data analysis using the RE model will be used. A priori sensitivity analyses on results will be done to look at the possible contribution of differences in methodological quality, comparing trials with a low risk of bias to all trials.

2.4.3. Quality of Outcome Evidence

The quality of outcome evidence will be summarized using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach. Each grade of evidence will be rated as: high, moderate, low or very low.

3. Discussion

Although almost 50% of adult patients scheduled for elective surgery suffer from preoperative anxiety [3], there is no ideal method to treat this kind of situational anxiety in clinical conditions so far. Pharmacological premedication is convenient in preoperative setting, however it seems to be less effective than previously suggested, if compared with placebo in trials with rigorous designs [9,22]. Psychological (cognitive-behavioral) approaches seem to be effective and lack dangerous side effects, however they are too time-consuming in their execution and thus are seldom used in routine clinical practice [24].

An array of data suggest that auricular stimulation might become such an effective, safe and easy-to-perform treatment for preoperative anxiety in adults scheduled for elective surgery and painful procedures with sedation [12–17]. Despite these promising results from clinical trials on the treatment of preoperative anxiety using auricular stimulation supported by neurophysiological explanation of its potential mechanisms [25], the systematic evaluation of the evidence for the treatment of anxiety using auricular acupuncture is not available.

This review and meta-analysis will fill this gap, analyzing the RCTs based on this protocol, which was designed according to the PRISMA statement (Supplementary Materials). The review will calculate and summarise the data on the efficacy and safety of auricular stimulation in the treatment of preoperative anxiety in adult patients scheduled for elective surgery.

The results of this systematic review may be biased, since only the trials described in European languages will be considered, excluding the full format papers in native languages from the countries of the Far East, where auricular stimulation is widely used in traditional medicine [26]. Furthermore, the trials using transauricular vagal nerve stimulation (TaVNS) are considered to be beyond the scope of this review, despite the number of such trials growing rapidly in last two decades [27].

In summary, this systematic review will evaluate the existing evidence on the treatment of preoperative anxiety using auricular acupuncture and related procedures. The scheduled meta-analysis will estimate the effect of auricular stimulation on several perioperative parameters that are known to be influenced by preoperative anxiety. The results of this review will provide the basis for a better understanding of auricular acupuncture in the treatment of perioperative anxiety and will yield the evidence for the implementation of this method in clinical practice.

Investigation Status

The data search is being performed for the present systematic review.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2305-6320/7/12/73/s1>, PRISMA-P 2015 Checklist. Supplementary material: PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol.

Author Contributions: Data collection: J.D., K.H. (Kevin Hua), T.I.U. Formal analysis: M.C. Supervision: M.C., K.H. (Klaus Hahnenkamp). Writing—original draft: J.D., T.I.U., B.B. Writing—review & editing: J.D., T.I.U., M.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Walker, E.M.K.; Bell, M.; Cook, T.M.; Grocott, M.P.W.; Moonesinghe, S.R. Patient reported outcome of adult perioperative anaesthesia in the United Kingdom: A cross-sectional observational study. *Br. J. Anaesth.* **2016**, *117*, 758–766. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Breemhaar, B.; van den Borne, H.W.; Mullen, P.D. Inadequacies of surgical patient education. *Patient Educ. Couns.* **1996**, *28*, 31–36. [[CrossRef](#)]
3. Eberhart, L.; Aust, H.; Schuster, M.; Sturm, T.; Gehling, M.; Euteneuer, F.; Rüschi, D. Preoperative anxiety in adults—A cross-sectional study on specific fears and risk factors. *BMC Psychiatry* **2020**, *20*, 140. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Maranets, I.; Kain, Z.N. Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements. *Anesth. Analg.* **1999**, *89*, 1346–1351.
5. Kain, Z.N.; Sevarino, F.; Alexander, G.M.; Pincus, S.; Mayes, L.C. Preoperative anxiety and postoperative pain in women undergoing hysterectomy. A repeated-measures design. *J. Psychosom. Res.* **2000**, *49*, 417–422. [[CrossRef](#)]

6. Scott, A. Managing anxiety in ICU patients: The role of preoperative information provision. *Nurs. Crit. Care* **2004**, *9*, 72–79. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Theunissen, M.; Peters, M.L.; Bruce, J.; Gramke, H.E.; Marcus, M.A. Preoperative anxiety and catastrophizing: A systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. *Clin. J. Pain* **2012**, *28*, 819–841. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Ali, A.; Altun, D.; Oguz, B.H.; Ilhan, M.; Demircan, F.; Koltka, K. The effect of preoperative anxiety on postoperative analgesia and anesthesia recovery in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J. Anesth.* **2014**, *28*, 222–227. [[CrossRef](#)]
9. Maurice-Szamburski, A.; Auquier, P.; Viarre-Oreal, V.; Cuvillon, P.; Carles, M.; Ripart, J.; Honore, S.; Triglia, T.; Loundou, A.; Leone, M.; et al. Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: A randomized clinical trial. *JAMA* **2015**, *313*, 916–925. [[CrossRef](#)]
10. Powell, R.; Scott, N.W.; Manyande, A.; Bruce, J.; Vögele, C.; Byrne-Davis, L.M.; Unsworth, M.; Osmer, C.; Johnston, M. Psychological preparation and postoperative outcomes for adults undergoing surgery under general anaesthesia. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, *5*, CD008646. [[CrossRef](#)]
11. Kim, J.; Chiesa, N.; Raazi, M.; Wright, K.D. A systematic review of technology-based preoperative preparation interventions for child and parent anxiety. *Can. J. Anaesth.* **2019**, *66*, 966–986. [[CrossRef](#)]
12. Pilkington, K.; Kirkwood, G.; Rampes, H.; Cummings, M.; Richardson, J. Acupuncture for anxiety and anxiety disorders—A systematic literature review. *Acupunct. Med.* **2007**, *25*, 1–10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Wang, S.M.; Maranets, I.; Weinberg, M.E.; Caldwell-Andrews, A.A.; Kain, Z.N. Parental auricular acupuncture as an adjunct for parental presence during induction of anesthesia. *Anesthesiology* **2004**, *100*, 1399–1404. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Michalek-Sauberer, A.; Gusenleitner, E.; Gleiss, A.; Tepper, G.; Deusch, E. Auricular acupuncture effectively reduces state anxiety before dental treatment—A randomised controlled trial. *Clin. Oral Investig.* **2012**, *16*, 1517–1522. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Luo, L.; Dai, Q.; Mo, Y.; Yan, Y.; Qian, M.; Zhuang, X.; Huang, L.; Wang, J. The effect of auricular acupressure on preoperative anxiety in patients undergoing gynecological surgery. *Int. J. Clin. Exp. Med.* **2016**, *9*, 4065–4070.
16. Lewis, G.B.H.; Litt, M. An alternative approach to premedication: Comparing diazepam with auriculotherapy and a relaxation method. *Am. J. Acupunct.* **1987**, *15*, 205–211.
17. Karst, M.; Winterhalter, M.; Münte, S.; Francki, B.; Hondronikos, A.; Eckardt, A.; Hoy, L.; Buhck, H.; Bernateck, M.; Fink, M. Auricular acupuncture for dental anxiety: A randomized controlled trial. *Anesth. Analg.* **2007**, *104*, 295–300. [[CrossRef](#)]
18. Peuker, E.T.; Filler, T.J. The nerve supply of the human auricle. *Clin. Anat.* **2002**, *15*, 35–37. [[CrossRef](#)]
19. Frangos, E.; Ellrich, J.; Komisaruk, B.R. Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. *Brain Stimul.* **2015**, *8*, 624–636. [[CrossRef](#)]
20. Chen, J.; Barrett, D.W.; He, Y.; Gonzalez-Lima, F. Anxiolytic-like behavioural effects of head electroacupuncture in rats susceptible to stress. *Acupunct. Med.* **2016**, *34*, 235–240. [[CrossRef](#)]
21. Qu, F.; Zhang, D.; Chen, L.T.; Wang, F.F.; Pan, J.X.; Zhu, Y.M.; Ma, C.M.; Huang, Y.T.; Ye, X.Q.; Sun, S.J.; et al. Auricular acupressure reduces anxiety levels and improves outcomes of in vitro fertilization: A prospective, randomized and controlled study. *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 5028. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Walker, K.J.; Smith, A.F. Premedication for anxiety in adult day surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2009**, *4*, CD002192. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Zemła, A.J.; Nowicka-Sauer, K.; Jarmoszewicz, K.; Wera, K.; Batkiewicz, S.; Pietrzykowska, M. Measures of preoperative anxiety. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* **2019**, *51*, 64–69. [[CrossRef](#)]
24. Wilson, C.J.; Mitchelson, A.J.; Tzeng, T.H.; El-Othmani, M.M.; Saleh, J.; Vasdev, S.; LaMontagne, H.J.; Saleh, K.J. Caring for the surgically anxious patient: A review of the interventions and a guide to optimizing surgical outcomes. *Am. J. Surg.* **2016**, *212*, 151–159. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Usichenko, T.; Hacker, H.; Lotze, M. Transcutaneous auricular vagal nerve stimulation (taVNS) might be a mechanism behind the analgesic effects of auricular acupuncture. *Brain Stimul.* **2017**, *10*, 1042–1044. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

26. Kim, Y.S.; Jun, H.; Chae, Y.; Park, H.J.; Kim, B.H.; Chang, I.M.; Kang, S.K.; Lee, H.J. The practice of Korean medicine: An overview of clinical trials in acupuncture. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* **2005**, *2*, 325–352. [[CrossRef](#)]
27. Carreno, F.R.; Frazer, A. The Allure of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation as a Novel Therapeutic Modality. *Biol. Psychiatry* **2016**, *79*, 260–261. [[CrossRef](#)]

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Zweite Publikation: Auricular stimulation for preoperative anxiety – A systematic review and meta analysis of randomized controlled clinical trials

Usichenko, T. I., Hua, K., Cummings, M., Nowak, A., Hahnenkamp, K., Brinkhaus, B., & Dietzel, J. (2022). Auricular stimulation for preoperative anxiety-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of clinical anesthesia*, 76, 110581.

<https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2021.110581>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Eingereichte Publikationen zur Promotion

Dietzel, J., Cummings, M., Hua, K., Hahnenkamp, K., Brinkhaus, B., & Usichenko, T. I. (2020). Auricular Acupuncture for Preoperative Anxiety—Protocol of Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicines*, 7(12), 73.

Usichenko, T. I., Hua, K., Cummings, M., Nowak, A., Hahnenkamp, K., Brinkhaus, B., & Dietzel, J. (2022). Auricular stimulation for preoperative anxiety—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of Clinical Anesthesia*, 76, 110581.

Weitere Publikationen

Hua, K. (2020) Akupunktur und Trigeminusneuralgie. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 63.3: 122-127.

Hua, K., and Dietzel, J. Periphere Fazialisparese. (2021) *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur* 64.3: 201-210.

Danksagung

Ich danke meinen beiden Betreuer*innen, Prof. Dr. Benno Brinkhaus und Dr. Joanna Dietzel, die mir immer ihre wertvolle Zeit für guten Rat geopfert haben.

Weiterhin danke ich meinen Eltern, die mir zu auch in schwierigen Zeiten Rückenwind gegeben haben. Ich danke auch meiner Schwester Lisa. Ich danke meinem Freund und Lektor Cedric.