

## **Stymulacja nerwu błędnego w ciężkiej, opornej na leczenie depresji**

### **Vagus nerve stimulation in severe, treatment-resistant depression**

Izabela Gorczyca<sup>1</sup>, Piotr Zwoliński<sup>1,2</sup>, Marcin Roszkowski<sup>2</sup>,  
Szymon Niemcewicz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fundacja Neuronet

<sup>2</sup>Klinika Neurochirurgii IP CZD w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Roszkowski

<sup>3</sup>Klinika Psychiatrii AM w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. W. Szelenberger

#### **Summary**

Since a few years, attempts are taken at the application of vagus nerve stimulation in the treatment of severe depression. It appears that the vagus nerve exerts a direct influence on areas of the brain associated with the regulation of mood and increases the level of biogenic amines. What is more, studies have confirmed an increased activity of fronto-orbital and prefrontal cortex, hypothalamus, cingulum and an increased concentration of serotonin and noradrenalin in the CNS and in the cerebro-spinal fluid. Preliminary clinical trials have confirmed the efficacy, good tolerance and safety of this treatment modality, although some objections have been raised whether these promising results were not partly due to the placebo effect. Therefore new, multicenter clinical studies have been designed, enabling an unbiased evaluation of usefulness of this method in the treatment of depression.

*Słowa klucze:* stymulacja nerwu błędnego, depresja, padaczka

*Key words:* vagus nerve stimulation, depression, epilepsy

#### **Wstęp**

Depresja jest bardzo ważnym problemem zdrowotnym – zarówno ze względu na duże rozpowszechnienie, jak i przewlekły, nawrotowy charakter, często upośledzający codzienne funkcjonowanie. Jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności są zaburzenia afektywne. Rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych jest znaczne. W populacji europejskiej roczny wskaźnik zachorowań na dużą depresję wynosi prawie 5% [1], w wypadku samych tylko zaburzeń afektywnych dwubiegunowych – około 1% [2]. Od 1997 roku rozpoczęto badania nad skutecznością stymulacji nerwu błędnego (vagal nerve stimulation – VNS) w ciężkich przypadkach depresji. Metoda ta jest stosowana od ponad 10 lat w lekoopornej padaczce [3]. Pierwsze przesłanki antydepresyjnego działania VNS pochodzą z obserwacji chorych na epilepsję, u których po założeniu

stymulatora zauważono poprawę nastroju i jakości życia, niezależnie od redukcji napadów [4]. Wiadomo też, że niektóre leki mają korzystne działanie zarówno w padaczce, jak i zaburzeniach psychicznych, na przykład leki przeciwpadaczkowe, jak karbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina, stabilizują nastrój i są skuteczne w chorobie dwubiegunowej [5].

### **Sposób działania układu stymulującego**

Stymulator nerwu błędnego umieszcza się pod skórą klatki piersiowej, w znieczuleniu ogólnym. Wysyłany impuls elektryczny dociera poprzez przeprowadzone podskórnym elektrody bezpośrednio do lewego nerwu błędnego. Odpowiednio dobiera się parametry stymulacji, tj. natężenie prądu, częstotliwość, okres włączenia i wyłączenia, które można dowolnie modyfikować. Układ działa w sposób ciągły, zwykle w trybie 30 sekund stymulacji z następującą 5-minutową przerwą, a pacjenci mają możliwość jego czasowego wyłączenia poprzez umieszczenie magnesu nad stymulatorem [6]. Poważniejsze okołooperacyjne powikłania to infekcja (1%) i uszkodzenie nerwu krtaniowego wstecznego z następującym porażeniem struny głosowej (1%). Aby uniknąć zaburzeń kardiologicznych, stymuluje się lewy nerw błędny, dochodzący do komór, ponieważ prawy kończący się w przedsionkach może wpływać na czynność serca. Najczęstsze objawy niepożądane podczas pracy stymulatora to zmiana głosu, chrypka (39–73%), kaszel (12–53%), ból gardła (7–42%), duszność (11–27%) oraz ból i parestezje w okolicy stymulatora i przewodów (34%). Większość tych dolegliwości jest przemijająca, a terapia dobrze tolerowana, dłużej mogą utrzymywać się parestezje i zmiana głosu [7].

### **Potencjalny mechanizm działania nerwu błędnego w depresji**

Nerw błędny, znany głównie z działania przywspółczulnego, regulującego pracę serca i przewodu pokarmowego, w 80% składa się z włókien czuciowych, które odbierają bodźce z głowy, karku, klatki piersiowej i j. brzusznej i kończą się w jądrze pasma samotnego (Nucleus Tractus Solitarii – NTS), położonym w pniu mózgu. NTS wysyła zwrotne informacje na obwód oraz łączy się z jądrem miejsca sinawego (LC) i międzykonarowym (BC), które z kolei mają szeroką propagację do okolic czołowo-oczodołowych, przednioczołowych, wyspy, podwzgórza i części wzgórza. Istotne z punktu widzenia depresji jest bezpośrednie połączenie LC/BC z ciałem migdałowatym i prążkiem krańcowym, strukturami związanymi z regulacją nastroju i emocjami [8]. Funkcjonalne neuroobrazowanie u pacjentów z depresją pokazuje zaburzenia metabolizmu w okolicy przednioczołowej, zakręcie obręczy i w mniejszym stopniu w okolicy czołowo-oczodołowej, wyspie i przedniej skroni. Wpływ stymulacji nerwu błędnego na te obszary potwierdzają badania czynnościowe mózgu. Funkcjonalny rezonans magnetyczny wykazuje wzrost aktywności w korze czołowo-oczodołowej, podwzgórzu, lewym płacie skroniowym i ciele migdałowatym; pobudzenie jest proporcjonalne do częstotliwości impulsów [9]. Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (Single Photon Emission Computed Tomography – SPECT, wykonana po 10

tygodniach leczenia za pomocą VNS, w porównaniu ze stanem wyjściowym pokazuje znaczące zwiększenie się parametrów przepływu w okolicach przedczołowych, czołowo-oczodołowych, lewej wyspie, hipokampie, ciele migdałowatym i zakręcie obręczy, szczególnie u osób z wyraźną poprawą kliniczną [10].

Wydaje się, że nerw błędny wpływa na aktywność mózgu nie tylko przez bezpośrednią projekcję zakończeń czuciowych do kory, ale również za pośrednictwem neurotransmiterów. Jądro pasma samotnego, czyli ośrodek nerwu w pniu mózgu, ma połączenie z miejscem sinawym i jądrem szwu, zawierającymi neurony bogate w noradrenalinę i serotoninę, aminy biogenne związane z patogenezą depresji. Pozytonowa tomografia emisyjna (Positon Emission Tomography – PET) wykazała, że stymulacja nerwu błędnego powoduje wzrost stężenia serotoniny, noradrenaliny i glutaminianu. Również w płynie mózgowo-rdzeniowym osób leczonych metodą VNS, vs placebo, stwierdzono zwiększony poziom kwasu homowaniliowego i 5-hydroksy indoloacetylowego, głównych metabolitów dopaminy i serotoniny [11].

### Badania kliniczne

Pierwsze badania dotyczące korzystnego wpływu VNS na nastrój dotyczyły chorych z padaczką. Po trzech miesiącach działania stymulatora stwierdzono poprawę samopoczucia (19%), pamięci (12%) i jakości życia (15%), niezależnie od redukcji napadów. Nastąpiło również zwiększenie się codziennej aktywności i witalności, a zmniejszenie senności w ciągu dnia (oceniane na podstawie testu MSLT: Multiply Sleep Latency Test), co związane jest z wpływem nerwu błędnego na miejsce sinawe regulujące rytm snu i czuwania. Szczególnie korzystne działanie VNS dotyczyło dzieci z epilepsją i trudnościami w nauce, u których stwierdzono poprawę pamięci, mowy, uczenia się i społecznego funkcjonowania [12]. Pojawiły się jednak doniesienia o ostrych zaburzeniach psychicznych podczas leczenia metodą VNS u pacjentów z padaczką skroniową, u których osiągnięto znaczną redukcję napadów. W 7% były to nasilone objawy dysforyczne, w 1% psychozy. Pacjenci wymagali podania leków psychotropowych, a w kilku przypadkach wyłączenia stymulatora [13].

Podobne zjawisko, nazywane „psychozą alternatywną” lub „wymuszoną normalizacją” eeg, obserwuje się niekiedy po skutecznym leczeniu farmakologicznym, kiedy paradoksalnie dochodzi do zaburzeń psychicznych po zmniejszeniu napadów, lub poprawie zapisu elektroencefalograficznego, co tłumaczone jest propsychotycznym działaniem mechanizmów hamujących [14]. Wydaje się, że występuje ono nieco częściej podczas terapii metodą VNS.

Przeprowadzono dwie próby kliniczne badające skuteczność i bezpieczeństwo VNS w ciężkich przypadkach depresji. W pilotażowym, otwartym badaniu porównano stan 60 pacjentów leczonych farmakologicznie i metodą VNS z grupą przyjmującą tylko leki. Po 10 tygodniach stwierdzono odpowiedź na leczenie (tj. zmniejszenie się o co najmniej 50% objawów depresji) u 40% osób ze stymulatorem, w porównaniu z 22% w drugiej grupie. Jeszcze lepsze rezultaty były widoczne po rocznej obserwacji [14]. Te zachęcające wyniki spowodowały rozpoczęcie wieloośrodkowego, randomizowanego badania z podwójnie ślepą próbą (jako placebo stosowano stymulację ustawioną poniżej

prugu efektywności). Po 3 miesiącach leczenia oceniono stan pacjentów na podstawie skali depresji Hamiltona i stwierdzono poprawę u 15% w grupie VNS i u 10% w grupie placebo – różnica nie była znamienna statystycznie [15], natomiast po rocznej obserwacji dobrą odpowiedź na leczenie uzyskało 17% z grupy VNS i 7,3% z grupy placebo [16]. Badanie, chociaż nie potwierdziło skuteczności VNS w ostrym okresie, wykazało korzystny efekt długotrwałej terapii. U badanych pacjentów oceniono również jakość snu, zazwyczaj zaburzonego w depresji. W grupie leczonej za pomocą VNS stwierdzono jego subiektywną poprawę, a w badaniu polisomnograficznym – zmniejszenie się liczby wybudzeń, skrócenie pierwszego i wydłużenie drugiego stadium snu, oraz wzrost amplitudy rytmów do wartości prawidłowych [17].

Potwierdzono również skuteczność VNS w zwierzęcym modelu depresji, stosując tzw. FST (Forced Swim Test), za pomocą którego mierzy się czas aktywnych prób wydostawania się szczurów z pułapki. Stymulacja nerwu błędnego znacząco wydłużyła okres do biernego poddania się zwierząt – wynik był podobny do uzyskanego w doświadczeniach z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych i elektrowstrząsów [19].

### **Korzyści i wątpliwości związane z leczeniem metodą VNS**

Na podstawie wyników terapii za pomocą VNS i danych z prób klinicznych można sformułować profil działania i potencjalne korzyści tej metody. Szacuje się, że po 10 tygodniach leczenia dobrą odpowiedź (tj. przynajmniej o 50% zmniejszenie objawów depresji) uzyskuje się u co najmniej 15% pacjentów, a po 12 miesiącach poprawę u 30% i całkowitą remisję u 17%. Można oczekiwać długotrwałego, korzystnego efektu terapii u osób, które dobrze zareagowały na początkowe leczenie. 77% pacjentów, którzy osiągnęli poprawę po 3 miesiącach, wykazuje zmniejszenie objawów w ciągu następnych dwóch lat [19]. Te korzystne wyniki sprawiły, że kilka lat temu stymulacja nerwu błędnego została zatwierdzona w leczeniu depresji w Europie, a w lipcu tego roku – przez FDA – w Stanach Zjednoczonych. Decyzja ta wzbudziła jednak wiele kontrowersji. Citizen Health Research Group, organizacja nadzorująca amerykański rynek medyczny, zarzuciła, że przy ocenie efektywności i bezpieczeństwa nie spełniono obowiązujących standardów. Część badaczy uważa, że nie ma wystarczających dowodów na skuteczność VNS w depresji, nie jest też dostatecznie znany jej profil bezpieczeństwa [20]. Aby ostatecznie określić skuteczność VNS, wymagane są dalsze badania kliniczne.

### **Nowe możliwości zastosowania VNS**

Stymulacja nerwu błędnego znalazła ugruntowane miejsce w terapii lekoopornej padaczki, rozpoczęto też randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą, oceniające jej skuteczność w depresji i określające grupę chorych, która mogłaby odnieść największe korzyści z takiego leczenia. Opierając się na istnieniu ścisłego związku między układem autonomicznym i limbicznym a korą mózgu rozpoczęto próby nowych zastosowań VNS [22]. Ponieważ nerw błędny przenosi informacje o głodzie, zagrożeniu czy bólu, bada się skuteczność VNS w otyłości, uzależnieniach, zespołach lękowych i chorobach psychosomatycznych. Bezpośrednie połączenie ośrodków nerwu błędnego w pniu mózgu z jądrem szwu, odpowiadającym za stan czuwania, stwarza

potencjalne możliwości zastosowania VNS w narkolepsji i śpiączce, natomiast połączenie z hipokampem daje możliwość wpływu na pamięć i uczenie się, co próbuje się wykorzystać w terapii choroby Alzheimera [22]. Na tym etapie wiedzy trudno jest przewidzieć, czy zastosowanie VNS ograniczy się do padaczki, czy będzie to skuteczna metoda również w leczeniu depresji i innych zaburzeń czynności mózgu [23].

#### **Стимуляция блуждающего нерва при тяжелой фармакологически устойчивой депрессии**

##### **Содержание**

Уже несколько лет продолжают пробовать стимуляции блуждающего нерва при тяжелой, фармакологически устойчивой депрессии. По-видимому, блуждающий нерв непосредственно влияет на мозговые участки, связанные с регуляцией настроения и увеличивает концентрацию биогенных аминов. Лабораторные исследования подтверждают рост активности лобно-глазничных, передне-лобных околиц мозга, подбугровой области, извилины пояса, а также увеличения количества серотонина и норадреналина в центральной нервной системе. Предварительные клинические пробы показали эффективность, хорошую переносимость и безопасность лечения. Однако появились сомнения относительно хорошего результата, частично связанного с эффектом плацебо. Ввиду указанного предложены новые многочисленные клинические исследования, которые позволили бы оценить пригодность этого метода лечения депрессии.

#### **Vagusnerv - Stimulation in schwerer arzneimittelresistanter Depression**

##### **Zusammenfassung**

Seit einigen Jahren dauern die Proben der Anwendung der Vagusnerv - Stimulation in der schweren, arzneimittelresistenten Depression. Es scheint, dass der Vagusnerv direkt den Bereich des Gehirns beeinflusst, der mit der Stimmungsregulierung verbunden ist, und der die Intensität der biogenen Amine steigert. Die zusätzlichen Studien bestätigen die Zunahme der Aktivität in der stirn-orbitalen Gegend, in der anterofrontalen Gegend, im Hypothalamus, im Gyrus cinguli und die Steigerung der Serotoninmenge und Noradrenalinmenge im zentralen Nervensystem. Die ersten klinischen Proben zeigten die Wirksamkeit, gute Toleranz und Sicherheit der Behandlung, aber es wird gezweifelt, ob gute Resultate teilweise mit dem Effekt von Placebo nicht verbunden sind. Deshalb wurde eine neue, mehrzentrale klinische Studie geplant, die die Brauchbarkeit dieser Methode in der Behandlung der Depression beurteilen lässt.

#### **La stimulation du nerf vague dans le traitement de la dépression grave et résistante**

##### **Résumé**

Depuis quelques années on essaie d'appliquer la stimulation du nerf vague dans la thérapie de la grave et résistante dépression. Il semble que ce nerf influe directement sur les régions de la cervelle liées avec la régulation de l'humeur et sur l'augmentation de la concentration des amines biogéniques. De plus, certaines études confirment l'accroît d'activité des régions frontales, orbitales, anterofrontales de la cervelle, de hypothalamus, de cingulum ainsi que l'accroît de la sécrétion de la sérotonine et noradrénaline du central système nerveux. Les expériences cliniques préliminaires attestent l'efficacité, bonne tolérance et la sécurité de cette méthode thérapeutique pourtant on formule aussi des objections – ces bons résultats thérapeutiques peuvent se lier partialement avec l'effet de placebo. Donc on projette d'autres recherches dans plusieurs centres cliniques pour estimer efficacité de cette thérapie de la dépression.

##### **Piśmiennictwo**

1. Paykel ES, Brugha T, Fryers T. *Size and burden of depressive disorders in Europe*. European Neuropsychopharmacol. 2005; 15: 411–423.

2. Pini S, de Queiroz V, Pagnin D i in. *Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries*. Neuropsychopharmacol. 2005; 15: 425–434.
3. Ben-Menachem E, Manon-Espaillet R, Ristanovic R i in. *Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: controlled study of effects on seizures*. Epilepsia 1994; 35 (3): 616–626.
4. Elger G, Hoppe C, Falkai P. *Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients*. Epilepsy Res. 2000; 42: 203–210.
5. Fava M, Rush A, Trivedi M i in. *Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression*. Psychiatr. Clin. North Am. (2003); 26: 457–494.
6. Reid S. *Surgical technique for implantation of the neurocybernetic prosthesis*. Epilepsia 1990; 31 (supl. 2): 38.
7. Landy H, Ramsay R, Slater J. *Vagus nerve stimulation for complex partial seizures: surgical technique, safety, and efficiency*. J. Neurosurg. 1993; 78: 26–31.
8. George M, Post R, Ketter T. *Automatic neuroscience: basic and clinical neural mechanisms of mood disorders*. Curr. Rev. Mood Anxiety Disord. 1997; 1: 71–83.
9. Lomareva M, Denslowa S, Nahasb Z. *Vagus nerve stimulation (VNS) synchronized BOLD fMRI suggests that VNS in depressed adults has frequency/dose dependent effects*. Auton. Neurosc. Basic Clin. 2000; 85: 1–17.
10. Chae J, Nahas Z, Lomareva M. *A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS)*. J. Psychiatr. Res. 2003; 37 (6): 222–223.
11. Carpenter L, Moreno F, Kling M. *Effects of vagus nerve stimulation on cerebrospinal fluid monoamine metabolites in depressed patients*. Biol. Psychiatry 2004; 56: 418–426.
12. Dodrill C, Morris G. *Effects of vagal nerve stimulation on cognition and quality of life in epilepsy*. Epilepsy Behav. 2001; 2: 46–53.
13. Blumer D, Davies K. *Major Psychiatric Disorder Subsequent to treating epilepsy by vagus nerve stimulation*. Epilepsy Behav. 2001; 2: 466–472.
14. Trimble M, Ring H. *Psychological and Psychiatric aspects of Epilepsy*. Biol. Psychiatry 1995; 321–348.
15. Rush J, Sackeim H, Marangell L i in. *Effects of 12 Months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study*. Neurostim. Neuropsychiatr. Disord. 2002; 2: 6–10.
16. Rush A, George M, Sackeim H i in. *Exploration of changes in health-related quality of life after 3 months of vagus nerve stimulation*. Biol. Psychiatry 2002; 2: 18–19.
17. Mangarell L, Rush A, George M i in. *Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one-year outcomes*. Biol. Psychiatry 2002; 2: 6–10.
18. Armitage R, Husain M, Hoffman R. *The effects of VNS on sleep EEG in depression*. J. Psychosom. Res. 2003; 54: 465–482.
19. Scott E, Krahl S, Senanayake S. *Vagus nerve stimulation is effective in a rat model of antidepressant action*. J. Psych. Res. 2004; 38: 237–240.
20. Richard L, Rudolph M. *Executive summary and discussion of the vagus nerve stimulation (VNS) therapy depression indication clinical data*. Wersja uaktualniona: www.WebMDHealth.com.
21. *Group attacks depression device*: www.WebMDHealth.com.
22. George M, Sackeim H, Rush A i in. *Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy*. Biol. Psychiatry 2000; 47: 287–295.
23. Schachter S, Schmidt D. *Vagus nerve stimulation*. U.K. M. Dunitz Ltd. 2001: s. 23–24.

Adres: Piotr Zwoliński  
Fundacja Neuronet  
02-942 Warszawa, ul. Konstancińska 3A m.10

Otrzymano: 7.01.2006  
Zrecenzowano: 13.02.2006  
Przyjęto do druku: 18.07.2006