

## **Stymulacja nerwu błędnego w terapii depresji – opis metody i kilka krytycznych uwag**

### **Vagus nerve stimulation in therapy of depression – description of the method and some critical remarks**

Tomasz Zyss

Oddział Kliniczny Kliniki Psychiatrii Dorosłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Zięba

#### **Summary**

Recently some new physical techniques were investigated for their antidepressive efficacy. Only vagus nerve stimulation (VNS) was approved for treatment of chronic and/or recurrent depression. The submitted paper describes the VNS technique and presents several critical attentions.

The main restrictions join with difficulties with complying of blind test conditions in clinical investigations. On one hand an ethical problem is providing the same stimulation in a chronic test, i.e. leaving the implanted stimulator in the switched off state. In turn sensory experiences connected with a current flowing let the patient know that he receives true stimulation. The given conditions allow for a critical attitude towards results from clinical investigations about the real efficacy of VNS technique.

The declared advantages connected with the profile of the VNS technique seem to be however illusory - in relationship with fact, that it is not an independent treatment method, but it is added to conventional pharmacotherapy.

*Słowa kluczowe:* depresja, stymulacja nerwu błędnego

*Key words:* depression, vagus nerve stimulation

W ostatnich dwóch dekadach badaniom poddano – pod kątem działania przeciwdepresyjnego – pięć nowych fizykalnych metod terapeutycznych [1–6]: przezczaszkową stymulację magnetyczną (TMS = transcranial magnetic stimulation), elektryczną stymulację nerwu błędnego (VNS = vagus nerve stimulation), terapię magnetowstrząsową (MST/MCT = magnetic seizure therapy/magnetoconvulsive therapy), głęboką stymulację mózgu (DBS = deep brain stimulation) oraz przezczaszkową stymulację stałoprądową (tDCS = transcranial direct current stimulation).

Wymienione metody określane są terminem technik neuromodulacyjnych [7], ogniskowych stymulacji mózgu [8], metod minimalnie inwazyjnych [9] lub też interwencji neuroterapeutycznych [10]. Wydaje się, iż pierwsze z wymienionych określeń

jest najbardziej właściwe. Każda z opisywanych technik – wykorzystując odmienny sposób działania – wpływa na pracę mózgu i moduluje ją.

Z wymienionych metod stymulacja nerwu błędnego – VNS – jest techniką najlepiej przebadaną (wśród największej liczby pacjentów) – jej skuteczność została potwierdzona w terapii lekoopornej przewlekłej lub/i nawracającej depresji. Jest również jedyną techniką neuromodulacyjną dopuszczoną do stosowania w tym wskazaniu w Europie – od marca 2001 r., w Kanadzie – od kwietnia 2001 r., oraz w USA – od października 2003 r. [11, 12]. Wszystkie pozostałe techniki mają – jak dotychczas – charakter jedynie eksperymentalny.

### Rys historyczny

Badania nad klinicznym zastosowaniem stymulacji nerwu błędnego – VNS poprzedziło szereg obserwacji eksperymentalnych. Badania eksperymentalne wskazywały na możliwość modyfikowania czynności bioelektrycznej mózgu za pomocą obwodowej stymulacji VNS [13–18], co było przesłanką do podjęcia badań klinicznych nad przeciwpadaczkowym działaniem tej techniki [19–21].

Rozliczne były przesłanki, na podstawie których podjęto badania nad działaniem przeciwdepresyjnym stymulacji VNS. Z jednej strony zapewne zaważyły na tym podobieństwa między depresją a padaczką – zarówno w zakresie fenomenologii i przebiegu, jak i terapii [22]. Ponadto już pierwsze obserwacje dotyczące techniki VNS poczynione u pacjentów z padaczką pokazały istnienie pewnego wpływu stymulacji nerwu błędnego na nastrój i jakość życia u człowieka – niezależnie od redukcji liczby/częstości napadów [23]. VNS prowadziła do wyraźnej poprawy nastroju u pacjentów z padaczką ze współistniejącymi objawami przygnębiennymi/depresyjnymi (happy epileptic patients) [24–26].

### Anatomia nerwu błędnego

Badania neurostrukturalne potwierdzają istnienie istotnych wielosynaptycznych połączeń anatomicznych jąder nerwu błędnego. Większość wstępujących włókien czuciowych nerwu błędnego przebiega w obrębie pasma samotnego i kończy się na różnej wysokości tego jądra. Jądro pasma samotnego ma trzy główne kierunki połączeń z innymi strukturami mózgu: 1) część włókien ulega przełączeniu w obrębie w autonomicznej pętli zwrotnej (m.in. do przywspółczulnego jądra grzbietowego); 2) duża część włókien kieruje się w rozproszony sposób do tworzącego siatkowatego rdzenia przedłużonego; 3) najważniejsze są jednak szlaki projekcyjne w kierunku do przodomózgowia, które przechodzą przez dwie ważne struktury, jakimi są miejsce sinawe (LC = locus coeruleus) oraz jądro okołoramienne (PB = n. parabrachialis). Noradrenergiczne neurony umiejscowione w obu wymienionych strukturach dają liczne połączenia z ciałem migdałowatym, podwzgórzem, wyspą, wzgórzem, korą przedczołową i innymi strukturami limbicznymi, o których wiadomo, iż związane są z kontrolą nastroju i lęku [27]. Z kolei przez połączenia z jądrami szwu (nuclei raphe) włókna aferentne nerwu błędnego uzyskują kontakt ze strukturami układu serotonergicznego [28].

### Potencjalny mechanizm działania stymulacji nerwu błędnego

Znane anatomiczne połączenia jąder nerwu błędnego stały się przesłanką teoretyczną do podjęcia badań eksperymentalnych oraz klinicznych nad wykorzystaniem obwodowej stymulacji elektrycznej nerwu błędnego w celu ingerowania i modyfikowania funkcji tych okolic mózgu, które są odpowiedzialne za emocje i nastrój, ostatecznie – w celu wywołania efektów przeciwdepresyjnych [29–35].

Przeprowadzone badania wykazały wpływ stymulacji VNS na metabolizm układów następujących neuroprzekaźników: noradrenaliny [36], serotoniny [37], GABA oraz kwasu glutaminowego [38]. Wymienione substancje neuroprzekaźnikowe uznawane są za biorące udział w patomechanizmie powstawania zaburzeń depresyjnych. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach VNS pobudzała aktywność miejsca sinawego – głównej struktury ośrodkowego układu nerwowego należącej do układu noradrenergicznego [39]. Z kolei u pacjentów z padaczką stymulacja VNS prowadziła do zwiększenia wydzielania kwasu 5-hydroksyindolooctowego – metabolitu serotoniny [37, 40]. Stwierdzono również wzrost poziomu kwasu homowanilinowego – metabolitu dopaminy – w płynie mózgowo-rdzeniowym [41].

George i wsp. [33] przypuszczają, iż stymulacja VNS wywołuje efekt przeciwdepresyjny, uruchamiając mechanizmy podobne do mechanizmów innych metod terapii przeciwdepresyjnej [42]. Skuteczność stymulacji VNS udało się wykazać w zwierzęcym modelu depresji – w teście wymuszonego pływania [43, 44].

Potwierdzenia wstępnych założeń teoretycznych dotyczących potencjalnych możliwości działania stymulacji VNS dostarczyły badania z wykorzystaniem funkcjonalnego neuroobrazowania. Stymulacja VNS prowadziła do zmian w zakresie lokalnego przepływu krwi w takich okolicach mózgu, jak: pień mózgu (pasma samotne), wzgórze, podwzgórze, ciało migdałowate oraz hipokamp i in. [45–48]. Badania Nahasa i wsp. [49] przeprowadzone u chorych na depresję pacjentów wykazały, iż stymulacja VNS prowadziła do zwiększenia się ukrwienia podwzgórza, kory wyspy oraz innych okolic przyśrodkowo-brzuszej kory przedczołowej. Lomarev i wsp. [50] udowodnili, iż wzrost aktywności w wymienianych okolicach mózgowia jest proporcjonalny do częstotliwości impulsów. Według Chae i wsp. [51] poprawa parametrów przepływu mózgowego wyraźnie korelowała z ustępowaniem objawów depresji.

### Techniczne aspekty stymulacji VNS

Wewnętrzny generator impulsów elektrycznych (IPG = internal pulse generator), stosowany w technice VNS, wielkością i wyglądem przypomina rozruszniki wykorzystywane w kardiologii do stymulacji serca [11] – generując prostokątne bipolarne impulsy elektryczne o określonych parametrach technicznych. Najczęściej stosowanymi parametrami stymulacji nerwu błędnego w przypadku depresji są: natężenie 1,0 mA, częstotliwość 20 Hz, szerokość impulsu 500  $\mu$ s, czas pracy (ON) 30 s oraz czas wyłączenia (OFF) 5 min. Brak jest danych wykazujących, iż podane parametry mają charakter optymalny [52].

Metoda VNS jest metodą inwazyjną wymagającą zabiegu chirurgicznego [53]. Stymulator implantuje się na klatce piersiowej – zawsze po stronie lewej, w wytworzonej podobojczykowo kieszonce skórnej. Przewód elektryczny – łączący stymulator z elektrodą – prowadzi się podskórnie w kierunku szyi, gdzie elektrodę stymulacyjną „podpina” się do przebiegającego przykręgosłupowo nerwu błędnego (za pomocą specjalnej „kotwicy”) [54]. Elektrody stymulujące powinny być podpięte do nerwu błędnego poniżej odejścia od niego górnej i dolnej szyjnej gałęzi sercowej. Właściwa biegunowość podpięcia elektrod stymulujących jest drugą – po fakcie ilościowej przewagi włókien aferentnych (80%) – przesłanką, dla której stymulacja nerwu błędnego przebiega głównie ortodromowo, tj. w kierunku domózgowym [11].

### **Badania kliniczne nad skutecznością VNS**

Badania kliniczne nad efektywnością przeciwdepresyjną stymulacji nerwu błędnego podjęte zostały w Stanach Zjednoczonych w 1998/9 r. Pierwsze badanie typu otwartego, którego celem była ocena możliwości praktycznego przeprowadzenia całej procedury terapeutycznej VNS oraz jej bezpieczeństwa, objęło 30 dorosłych, leczonych ambulatoryjnie, pacjentów z lekooporną depresją bez objawów psychiatrycznych (większość z rozpoznaniem dużej depresji; u kilku rozpoznawano chorobę afektywną dwubiegunową). Współczynnik popraw (definiowany jako zmniejszenie się wartości punktacji w 28-czynnikowej skali Hamiltona  $HAMD_{28}$  o przynajmniej 50%) wyniósł po 12-tygodniowym badaniu 40% [32, 55].

Po zakończeniu pierwszego trzymiesięcznego badania (określanego terminem ostrego) pacjenci z badania Rusha i wsp. [55] zostali poddani kolejnym ocenom stanu zdrowia psychicznego po dalszych 3, 6 i 9 miesiącach [56]. Do końca rocznego okresu obserwacji dotrwało ostatecznie 28 pacjentów. Dalszych 9 miesięcy stosowania terapii dodanej NVS wykazało utrzymywanie się współczynnika popraw na podobnym poziomie (40%), jak po 3-miesięcznej ostrej fazie badania, osiągnął on wartość 46% po upływie roku. Średnia wartość punktacji w  $HAMD_{28}$  zmniejszyła się z 23 punktów pod koniec ostrej fazy badania do 20 punktów pod koniec 9 miesiąca trwającej fazy przewlekłej. Wyraźnie zwiększył się współczynnik remisji (wg skali  $HAMD_{28}$  nie przekraczający 10 punktów) – z 17% do 29%. Ponadto stwierdzono znaczącą poprawę ogólnego funkcjonowania pacjentów.

Od czasów pierwszego otwartego badania klinicznego przeprowadzono kilka podobnego rodzaju badań klinicznych nad techniką VNS.

Jednym z ważniejszych było badanie określane terminem wykonalności (D-01) [57]. W badaniu wzięło udział 60 chorych z depresją atypową, bez objawów psychiatrycznych, z epizodem dużej depresji lub depresją w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych, których stan nie poprawił się mimo zastosowania przynajmniej dwóch prób leczenia przeciwdepresyjnego w trakcie bieżącego epizodu. Bezpośrednio po implantacji nastąpiła 2-tygodniowa faza pojedynczo ślepej próby, kiedy to stymulator był wyłączony (pacjent nie widział, że w tych pierwszych 2 tygodniach nie ma stymulacji). W fazie tej doszło do poprawy u jednego z pacjentów, który został wyłączony z końcowej analizy statystycznej. Po tym okresie następowała trwająca 10 tygodni faza

właściwej stymulacji VNS. Dla 59 osób, od których pozyskano dane nadające się do statystycznej oceny, współczynnik popraw wynosił 30,5%. Czynnikiem rokowniczym była historia oporności dotychczasowego leczenia. U pacjentów, u których nigdy wcześniej nie stosowano zabiegów EW, szansa poprawy było 3,9 razy większa niż u pozostałych chorych. Innymi słowy – negatywnie rokującym czynnikiem dla terapii VNS był brak remisji w trakcie wcześniej stosowanej terapii EW. Pacjenci, u których siedem wcześniejszych prób terapii przeciwdepresyjnej było bezskutecznych, również nie odnieśli korzyści z terapii dodanej VNS. W pozostałej grupie 46 chorych poprawę udało się uzyskać u 39,1% pacjentów. Autorzy stwierdzili, iż skuteczność VNS jest największa w przypadku niewielkiej do umiarkowanej oporności na leczenie [57]. Wymienionych powyżej 59 osób, po 12 tygodniach trwania badania wykonalności, kontynuowało udział w eksperymencie klinicznym [58]. Po roku wspomagającej terapii VNS poprawa obserwowana była u 44%, a po dwóch latach – u 42% biorących udział w badaniu. Po roku i po 2 latach terapii remisja objawowa (definiowana jako wynik mniejszy lub równy 10 punktom w  $HAMD_{28}$ ) występowała odpowiednio u 27% i 22% pacjentów.

Wyjściem naprzeciw postulatowi o konieczności przeprowadzenia randomizowanych badań kontrolowanych w warunkach ślepej próby był eksperyment kliniczny opisany przez Rusha i wsp. [59, 60]. Było to tzw. badanie zasadnicze oznaczone kodem D-02, obejmujące zarówno fazę ostrą badania, jak i przewlekłą – długoterminową. Do badania zakwalifikowano 235 pacjentów z epizodem dużej depresji (210) lub z epizodem depresji bez objawów psychiatrycznych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I i II (25). Badanie D-02 było największym z badań nad skutecznością stymulacji VNS w terapii depresji.

Faza ostra badania, trwająca przez 12 tygodni od daty implantacji, była przeprowadzona w warunkach podwójnie ślepej próby, z losowym doбором pacjentów do dwóch równoległych grup badanych: osób otrzymujących stymulację prawdziwą lub stymulowanych rzekomo. Pacjenci otrzymujący w tym czasie prawdziwą stymulację tworzyli tzw. właściwą grupę badaną. Grupa kontrolna była stymulowana rzekomo. Ze względu na istnienie jeszcze innej grupy kontrolnej – patrz poniżej – grupę tę można by nazwać grupą kontrolną wewnętrzną. Nosiła ona również nazwę grupy z opóźnionym leczeniem, ponieważ w okresie późniejszym – w fazie długoterminowego badania – również pacjenci z tej grupy otrzymywali prawdziwą stymulację. Wszyscy pacjenci, którzy dotarli do końca ostrej fazy badania zasadniczego D-02, mogli dalej uczestniczyć w jego fazie długotrwałej (warunki otwarte), w której już wszyscy poddawani byli prawdziwej terapii VNS. W trakcie pierwszych 10 tygodni fazy ostrej osoby stymulowane wcześniej rzekomo (a więc będące niejako opóźnione w zakresie efektów terapii długoterminowej) były poddawane procedurze dopasowania parametrów stymulacji.

Grupę kontrolną (per analogiam – grupa ta powinna nosić nazwę grupy kontrolnej zewnętrznej) dla pacjentów z fazy długoterminowej badania zasadniczego D-02 stanowili chorzy uczestniczący w nierandomizowanym badaniu porównawczym D-04. Badanie D-04 było badaniem o charakterze długoterminowym, prospektywnym i obserwacyjnym. Miało ono na celu zebranie danych dotyczących typowej terapii

ambulatoryjnej (farmakoterapii) pacjentów z oporną na leczenie przewlekłą lub nawracającą depresją.

Wspomniane powyżej dwie publikacje Rusha i wsp. [59, 60] nie uwzględniały pacjentów z badania porównawczego D-04. Znalazło się ono dopiero w publikacji George'a i wsp. [61]. Ponieważ badania D-02 i D-04 były zupełnie osobnymi badaniami – przydział pacjentów do każdego z nich nie podlegał procedurze randomizacji. Stąd też badanie Rusha i wsp. można uznać za jedynie częściowo kontrolowane.

W badaniu zasadniczym D-02 implantacji stymulatorów do VNS poddano łącznie 235 pacjentów, z czego 233 zostało zakwalifikowanych do fazy przewlekłej, a analizie statystycznej poddano ostatecznie 205. Grupa pacjentów z badania porównawczego liczyła 124 osoby. Grupy z badań D-02 i D-04 zostały odpowiednio dopasowane w zakresie kryteriów demograficznych, psychiatrycznych oraz historii leczenia zaburzeń nastroju. Tym samym grupa pacjentów z badania D-04 była podobna, ale nie identyczna z grupą chorych z badania D-02. Czas trwania obecnego epizodu depresji był w grupie D-04 dłuższy niż w grupie D-02 (68,6 v. 49,9 miesięcy); mniejszy odsetek pacjentów z grupy D-04 otrzymał w ciągu swego życia leczenie elektrowstrząsowe (26 v. 53%); w grupie tej było też więcej osób, u których w przeszłości wystąpiło przynajmniej 10 epizodów depresji (26 v. 9%).

W zakresie pomiaru skuteczności (24-czynnikowa skala Hamiltona HAMD<sub>24</sub>) poprawa została stwierdzona u 15,2% grupy poddanej prawdziwej stymulacji oraz u 10% grupy kontrolnej ze stymulacją rzekomą. Podczas długoterminowej dodanej terapii VNS – osoby uczestniczące w badaniu D-02 wykazywały statystycznie znaczącą i klinicznie istotną poprawę. Analiza potwierdziła statystycznie znaczącą poprawę (27,2%) i remisję (15,8%) w porównaniu z wartościami wyjściowymi w punktacji skali HAMD<sub>24</sub> [60].

Pewne różnice w końcowej skuteczności ujawniły się przy uwzględnieniu sytuacji wyjściowej, tj. w związku z przynależnością do właściwej grupy badanej czy też do grupy o opóźnionym leczeniu. I tak do końca 12 miesięcy badania dotrwało 93,6% z właściwej grupy badanej i tylko 77,9% pacjentów z grupy o opóźnionym leczeniu.

Dla oceny rzeczywistej efektywności terapii dodanej VNS znacznie ważniejsze było nie porównanie właściwej grupy badanej z grupą z opóźnionym leczeniem VNS (grupą kontrolną wewnętrzną), lecz grupy poddanej stymulacji VNS (grupa z badania zasadniczego D-02) z grupą w ogóle nie otrzymującą terapii dodanej VNS (grupa z badania porównawczego D-04; zewnętrzna grupa kontrolna).

Według George'a i wsp. [61] odsetek popraw w grupie otrzymującej terapię dodaną VNS przez 12 miesięcy wynosił według skali HAMD 27% versus 13% w grupie otrzymującej terapię standardową TAU.

Wśród osób z badania zasadniczego D-02, u których nie wystąpiła poprawa, oraz wśród osób z badania porównawczego D-04 wykorzystanie leków przeciwdepresyjnych było znacząco większe niż wśród osób z badania zasadniczego ze stwierdzoną poprawą. W trakcie 12 miesięcy 77% pacjentów z badania zasadniczego z brakiem poprawy oraz 81% z wszystkich pacjentów z badania porównawczego wymagało włączenia nowego leku przeciwdepresyjnego lub zwiększenia dawki leku wcześniej stosowanego, a tylko 56% chorych z badania zasadniczego ze stwierdzoną poprawą w trakcie stosowania

terapii VNS wymagało dodania nowego leku przeciwdepresyjnego lub zwiększenia dawki leku uprzednio zażywanego.

### Inne badania

Do około 2003 r. na całym świecie poddano stymulacji VNS w przybliżeniu 2000 pacjentów z rozpoznaniem depresji (badanie otwarte u pacjentów z padaczką i depresją, badanie otwarte u pacjentów z ciężką lekooporną depresją) [62]. Wyniki były obiecujące: u części pacjentów obserwowano redukcję nasilenia objawów depresyjnych, normalizację snu itp. Odsetek remisji oszacowany został na poziomie 34%, a poprawy obserwowane były u ok. 55% pacjentów.

Sackeim i wsp. [63] analizowali zjawisko długotrwałego utrzymywania się popraw uzyskanych za pomocą terapii VNS. Wśród pacjentów biorących udział w badaniu wykonalności i zasadniczym badacze wyróżnili tych, u których wystąpiła tzw. wczesna (w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia; odpowiednio 30-15% badanych) oraz późna (do końca 12 miesiąca terapii; odpowiednio 24-20% badanych) poprawa. Niezależnie od tego, kiedy poprawa się ujawniła, współczynnik popraw po 12 miesiącach (dla pacjentów z poprawą wczesną) i po 24 miesiącach (dla pacjentów z poprawą zarówno wczesną, jak i późną) był podobny i wahał się między 62 a 77%. W trakcie trwania badania zasadniczego w grupie pacjentów z wczesną lub późną poprawą rzadziej dochodziło do zmiany stosowanej farmakoterapii niż to miało miejsce u pacjentów bez poprawy. W obu badaniach kolejne oceny nasilenia objawów depresyjnych wykazywały utrzymywanie się w miarę stabilnej poprawy w obu grupach pacjentów z poprawą – wczesną i późną [63].

Nierenberg i wsp. [64] dokonali porównania efektywności terapii VNS u pacjentów z chorobą afektywną jedno- i dwubiegunową. Mimo pewnych różnic w zakresie nasilenia objawów i czasie trwania epizodów w obu postaciach zaburzeń afektywnych skuteczność krótko- i długotrwała stymulacji VNS była podobna.

Marangell i wsp. [65] wykazali skuteczność stymulacji VNS u jedenastu pacjentów, u których rozpoznano zaburzenia afektywne dwubiegunowe z szybką zmianą faz (rapid-cyclers). Rok po rozpoczęciu badania uzyskano poprawę rzędu 38,1%.

Angielskiej grupie Corcorana i wsp. [66] udało się osiągnąć w grupie 11 chorych poddanych rocznej terapii VNS 55% popraw oraz 27% remisji objawowych.

W pracy z 2008 r. Schläpfer i wsp. [67] zaprezentowali wyniki wieloośrodkowych europejskich badań nad VNS (D03) przeprowadzonych u opornych na leczenie 74 pacjentów z depresją. Współczynnik popraw (redukcja punktacji w 28-czynnikowej skali Hamiltona o przynajmniej 50%) po trzech miesiącach stosowania terapii dodatkowej VNS wynosił 37%, a po roku sięgał wartości 53%. Z kolei współczynnik remisji (redukcja punktacji HAMD<sub>28</sub> poniżej 10 punktów) wynosił odpowiednio dla podanych punktów czasowych 17 i 33%. Średni czas do wystąpienia poprawy to 9 miesięcy. Podane współczynniki nie odbiegały tym samym od wcześniejszych badań autorów amerykańskich. W badaniu europejskim bardziej wyraźne było zmniejszenie się nasilenia poszczególnych objawów – co Schläpfer i wsp. [67] tłumaczyli mniejszym nasileniem depresji oraz mniejszą liczbą wcześniejszych nieefektywnych prób leczenia przeciwdepresyjnego u pacjentów włączanych do badania nad VNS.

O skuteczności terapii VNS można dowiedzieć się nie tylko z artykułów w czasopiśmie naukowych czy też monografii, lecz także z opisów samych pacjentów poddanych tej terapii. Jako pewną rzadkość można potraktować książkę Charlesa E. Donovana, który sam był pacjentem i brał udział w jednym z badań klinicznych nad skutecznością VNS w terapii depresji. Swoje doświadczenia z okresu chorowania Donovan opisał w pracy pod dość znaczącym tytułem „Powrót z czarnej dziury” [68].

Oprócz prac oryginalnych opublikowano wiele prac poglądowych poświęconych technice stymulacji nerwu błędnego w terapii zaburzeń. W Polsce – jak do tej pory – ukazały się bodaj dwie prace poglądowe dotyczące stymulacji nerwu błędnego w depresji – Gorczyca i wsp. [69] oraz Świącickiego [70]. Za pewną naukową jaskółkę można uznać wiadomość, iż niedawno Polska dołączyła do krajów, w których stosuje się stymulację nerwu błędnego w terapii depresji. Na początku stycznia 2009 r. wszystkie większe media informacyjne podały wiadomość [71, 72], iż w połowie grudnia 2008 r. w bydgoskiej Klinice Neurochirurgii (prof. dr Marek Harat) dokonano pierwszej w naszym kraju implantacji stymulatora VNS. Pacjentem był 45-letni mężczyzna, chorujący od 26 lat na ciężką postać nawracającej depresji. W ostatnim okresie przed implantacją pacjent poddany był w Klinice Psychiatrii, prowadzonej przez prof. Aleksandra Araszkiewicza, trzyetapowej terapii, która nie okazała się efektywna. Jak na razie brak jest bliższych informacji o przebiegu pooperacyjnym.

### Objawy uboczne VNS i powikłania

Terapię VNS uznaje się za mającą nietypowy profil bezpieczeństwa; objawy uboczne są zasadniczo odmienne od tych występujących w trakcie farmakoterapii; stymulacja VNS nie wpływa na funkcje poznawcze oraz nie prowadzi do zaburzeń funkcji seksualnych. Występujące w trakcie terapii VNS działania niepożądane i objawy uboczne w większości oceniane są jako dobrze tolerowane. Wyróżnia się objawy uboczne wczesne i późne, związane z zabiegiem operacyjnym oraz samą stymulacją.

Do najczęstszych objawów ubocznych VNS – ujawniających się zarówno w okresie ostrym terapii, jak i przewlekłym, po zaimplantowaniu stymulatora – zalicza się następujące dysfunkcje czy zaburzenia: zmiana tembru głosu/chrypka (54–58%), kaszel (6–23%), ból szyi (12–16%), zaburzenia oddychania (14–16%), zaburzenia połykania (4–13%), zaburzenia czucia (4–11%), skurcze krtani (4–9%), zapalenie krtani (5–6%), nudności (1,9–5,6%) czy bóle głowy (3,8–5,2%). Część objawów ma tendencję do ustępowania.

Ryzyko powikłań natury psychicznej: zwiększenie się nasilenia objawów depresyjnych, wystąpienie, nasilenie się i/lub realizacja myśli samobójczych, zmiana fazy czy też ujawnienie się objawów psychotycznych, oceniane jest jako rzadkie – na poziomie do kilku procent [11, 59–61].

### Przeciwwskazania

Istnieje niewiele przeciwwskazań do terapii VNS, do których zalicza się wcześniejsze uszkodzenie lewego nerwu błędnego (w wyniku chirurgicznego leczenia choroby



wrzodowej – wagotomii). Natomiast pacjenci ze wszczepionym już stymulatorem do VNS nie powinni być poddawani zabiegom rehabilitacyjnym za pomocą diatermii krótko- i mikrofalowej, gdyż fale tam stosowane mogą uszkodzić elektronikę stymulatora oraz doprowadzić do poparzeń okolicy implantacji.

Ansari i wsp. [73] wymienili szereg schorzeń, w przypadku których zalecana byłaby szczególna ostrożność (rozważenie relacji korzyści do zagrożeń) w razie podejmowania decyzji o kierowaniu do leczenia VNS. Należą do nich zarówno schorzenia natury psychicznej, jak i somatycznej. Tego rodzaju zaburzenia O'Reardon i wsp. [74] określili mianem względnych przeciwwskazań, a zaliczyć do nich można następujące rozpoznania:

- epizod atypowej dużej depresji lub depresji psychotycznej (z objawami psychotycznymi),
- depresja popsychotyczna, depresja w przebiegu zaburzeń schizoafektywnych, inne psychozy, choroba afektywna dwubiegunowa z szybką zmianą faz w wywiadzie, zaburzenia afektywne u osób z osobowością borderline,
- dodatkowo występujące objawy zaburzeń świadomości, otępienia, amnezji lub innych zaburzeń funkcji poznawczych,
- nasilone myśli samobójcze, deklaracje samobójcze, próby samobójcze w wywiadzie,
- nadużywanie alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych (innych niż nikotyna),
- zawał mięśnia sercowego lub zatrzymanie akcji serca w wywiadzie,
- postępująca choroba układu nerwowego, choroba lub uraz ośrodkowego układu nerwowego, złamanie kręgosłupa szyjnego,
- znaczące zwężenie tętnic szyjnych,
- ciąża.

### Uwagi krytyczne

Przegląd piśmiennictwa wskazuje na istnienie istotnych kontrowersji dotyczących udzielenia przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA = Food and Drug Administration) zgody na stosowanie stymulacji VNS w leczeniu zaburzeń depresyjnych [75], mimo negatywnych rekomendacji komitetu badającego skuteczność techniki VNS. Sprzeczność w zakresie podjętej decyzji i rekomendacji była poddana badaniu komisji senatora Grassleya. Ostatecznie zgoda FDA na stosowanie VNS w terapii depresji została podtrzymana. Nie zakończyło to jednak sporu. W 2007 r. – wobec wątpliwości co do realnej skuteczności terapii VNS – firma ubezpieczeniowa Medicare miała odmówić finansowania procedur związanych ze stymulacją nerwu błędnego jako metody leczenia depresji. Głównym zarzutem stawianym badaniom klinicznym nad wykorzystaniem terapii dodanej VNS w terapii depresji było to, iż przeprowadzono je w małych grupach pacjentów, miały one charakter otwarty, tj. nie były randomizowane, a przede wszystkim, że nie spełniały warunków kontrolnych wymaganych w standardowych badaniach lekowych (bez kontroli efektu placebo lub rzekomej stymulacji).

Innym zarzutem podnoszonym w stosunku do dotychczasowych badań nad VNS jest brak wyczerpujących kryteriów doboru pacjentów. O'Reardon i wsp. [74] wyliczyli, iż średnio jedynie 35% pacjentów kierowanych do badań było wcześniej poddanych zabiegom elektrowstrząsowym – co ponownie skłania do zastanowienia się nad rzeczywistym miejscem terapii VNS w całościowym planie terapeutycznym zaburzeń depresyjnych. Terapia dodana VNS przynosi najlepsze wyniki terapeutyczne w przypadku zaburzeń depresyjnych z niezbyt nasiloną opornością na leczenie, stąd też zalecali oni stosowanie techniki VNS w jednym ze środkowych, a nie ostatnich etapów terapii. Tego rodzaju konstatacja nie jest jednak do końca spójna, można by bowiem zastanawiać się, czy celowo i sensownie jest poddawać pacjenta dość inwazyjnemu i trudno odwracalnemu zabiegowi implantowania stymulatora do VNS w sytuacji, gdy nie wykazana została nieskuteczność bardziej konwencjonalnych metod terapeutycznych.

Kolejnym poddawanym krytyce elementem jest brak w badaniach nad VNS – głównie tych o przewlekłym, długoterminowym przebiegu – rzeczywistej randomizowanej grupy kontrolnej ze stymulacją rzekomą (potwierdzenie pierwszego stopnia = class I evidence). Zamiast niej wykorzystywane są grupy niezrandomizowane, bez wszczepionego lub nie włączonego stymulatora – otrzymujące terapię w trybie TAU (treatment as usual). Świąćicki [70] podkreśla jednak dwukrotnie w swej pracy etyczny problem związany z długotrwałym prowadzeniem badań kontrolowanych, który może być główną przyczyną niewystarczających danych bezspornie potwierdzających skuteczność terapii VNS. Nawet pacjenci, którzy w trakcie trwającej około 3 miesięcy ostrej fazy badań byli stymulowani rzekomo – w późniejszym okresie poddawani byli już stymulacji prawdziwej. Potrzeby poznawcze oraz ostre kryteria stosowane w przypadku tzw. badań lekowych nie wydają się wystarczającą przesłanką do poddania pacjenta zabiegowi implantacji stymulatora do VNS i następnie pozostawienia go przez rok – 2 lata w stanie wyłączonym, tak, aby mógł on stać się źródłem danych klinicznych dla kontrolnej grupy placebo.

Analizując literaturę poświęconą badaniom nad skutecznością techniki VNS pojawia się jeszcze jeden problem związany z zapewnieniem warunków ślepej próby.

Ogólną zasadą jest, iż pacjenci znajdujący się we właściwej grupie badanej otrzymują aktywną stymulację VNS, gdy tymczasem symulowane leczenie ma polegać na braku stymulacji elektrycznej (stymulator wyłączony lub też ustawiony na generowanie impulsów o amplitudzie 0 mA). Jak to już zostało opisane powyżej, pacjent w okresie pierwszych dwóch pooperacyjnych tygodni nie jest poddawany VNS. Jest jednak informowany o tym, że stymulacja taka może być przeprowadzana lub też nie. Tym samym uzyskuje się warunki pojedynczo ślepej próby. Wyniki pozyskane z tej fazy służą jako kontrola efektu samego zabiegu chirurgicznego i możliwego efektu placebo. Po dwóch tygodniach po zabiegu stymulator VNS jest uruchamiany bez informowania o tym pacjenta, a parametry stymulacji (głównie natężenie) są stopniowo podwyższane do poziomu tolerowanego bez dolegliwości. Faza ta trwa kolejne dwa tygodnie. Ustalone parametry stymulacji nie są zmieniane (wyjątek stanowią sytuacje ujawnienia się źle tolerowanych objawów ubocznych) w ciągu następnych około 8 tygodni eksperymentu klinicznego, który określany jest ostrą (wczesną) fazą badania.

Podane określenie: „poziom tolerowany bez dolegliwości” oznacza wprost, iż pacjent wyczuwa wprawdzie, kiedy włącza się stymulator i kiedy odbywa się stymulacja, lecz nie prowadzi ona u niego do poczucia dyskomfortu, który byłby nie do wytrzymania. Innymi słowy, pacjent poddawany stymulacji prawdziwej – w tej fazie badania zwykle orientuje się, w której grupie się znalazł.

Pacjenci przydzielani początkowo do grupy rzekomo stymulowanej przechodzą po określonym czasie, np. 8–12 tygodni, do grupy chorych otrzymujących prawdziwą stymulację.

W przypadku badań tzw. lekowych pacjent zasadniczo nie ma żadnej możliwości zorientowania się, do której grupy został przydzielony. Tymczasem pacjent poddany terapii VNS w stosunkowo prosty sposób może zorientować się, czy stymulacja jest prawdziwa czy rzekoma. Markerem tym jest wrażenie sensoryczne – odczuwane w czasie pracy stymulatora i ustępujące przy wyłączeniu stymulacji. Skoro u ponad 50% pacjentów poddawanych terapii VNS ujawniał się objaw uboczny pod postacią zmiany głosu – to samo wrażenie stymulacji musi być odczuwane bodaj przez wszystkich pacjentów.

Z materiałów technicznych firmy Cyberonics [11] nie wprost wynika, iż procedura ustalania parametrów stymulacji polega na takim ich dobraniu, aby pacjent wprawdzie odczuwał drażnienie płynącego prądu, ale aby nie był on dla niego (zbyt) uciążliwy (nie wywoływał dolegliwości bólowych czy innych objawów ubocznych). Stymulacja podprogowa nerwu obwodowego, tj. nie wywołująca wrażenia sensorycznego, nie jest – jak się zdaje – w stanie wywołać odpowiedniego pobudzenia na odległość, czyli w obrębie struktur mózgowia. Tego rodzaju stymulacja ma być inną – oprócz stymulacji impulsami o amplitudzie 0 mA – metodą stymulacji rzekomej.

Materiały techniczne firmy Cyberonics [11] informują wyraźnie, iż brak odczuwania stymulacji przez pacjenta jest zwykle informacją o złej pracy stymulatora: słabe baterie przed końcem okresu działania, nieciągłości (przerwanie, rozłączenie) elektrod czy uszkodzenia samego generatora impulsów. Martinez i Zboyan [76] opisali przypadek kobiety, u której doszło nawet do nasilenia się objawów depresji w wyniku wyczerpania się baterii. Sama pacjentka poinformowała, iż w pewnym momencie przestała odczuwać stymulację VNS.

Możliwe jest również, iż pacjent z czasem przyzwyczaja się do zaprogramowanych ustawień prądu stymulacji i przestaje go odczuwać. Nie jest pewne, czy podczas dodatkowego włączania i wyłączenia pracy stymulatora za pomocą magnesu pacjent może zorientować się, czy stymulator w ogóle pracuje, chociaż powinien tego rodzaju odczucia mieć zachowane w pamięci z początkowego okresu stymulacji – choćby jakieś słabe wrażenia sensoryczne. Tymczasem pacjent włączony (od początku) do grupy stymulowanej jedynie rzekomo nie doświadczył tego nawet krótkiego okresu, kiedy to odczuwałby wrażenia miejscowej stymulacji w okolicy szyi. Pacjent wcześniej informowany o warunkach udziału w projekcie badawczym, jak również dysponujący dokładnym informatorem jest w stanie dość łatwo zorientować się, do jakiej grupy został zaliczony. Posiadana przez niego wiedza w tym zakresie – choćby nie była otwarcie zgłaszana lekarzowi prowadzącemu – zdecydowanie zaburza warunki badania kontrolowanego, tj. przeprowadzanego w warunkach ślepej próby. W sytuacji, kiedy

pacjentowi znana jest jego randomizacja, niemożliwe jest zachowanie warunków choćby pojedynczo ślepej próby. Opisane wątpliwości w zakresie metod badań nad techniką VNS stawiają pod wielkim znakiem zapytania rzetelność wszystkich badań klinicznych (zarówno tych nad skutecznością przeciwpadaczkową, jak i przeciwdepresyjną), które określone zostały terminem kontrolowanych i przeprowadzanych w warunkach ślepej próby.

Idąc dalej tym tokiem rozumowania można przyjąć, iż rzeczywista skuteczność stymulacji VNS w terapii depresji musi być mniejsza niż przypisują jej autorzy badań nad tą techniką.

O'Reardon i wsp. [74] wspominają jednak, iż duża liczba urządzeń elektromedycznych otrzymuje od amerykańskiej Agencji Leków i Żywności – FDA, zgodę na ich stosowanie w USA na podstawie mniej restrykcyjnych kryteriów badawczych niż ma to miejsce w przypadku badań lekowych.

Podnoszoną zaletą VNS ma być brak zarówno licznych objawów ubocznych, jak i ograniczeń czy przeciwwskazań obecnych w przypadku farmakoterapii. Objawy te związane są głównie z retrodromowym pobudzeniem nerwu błędnego, a należą do nich: czkawka, nudności, drżenia mięśniowe w obrębie szyi i twarzoczaszki. Wymienione objawy mogą być opanowane przez zmniejszenie amplitudy stymulującego prądu.

Podane powyżej twierdzenie o zaletach techniki VNS związanych z niewielką liczbą objawów ubocznych ma jednak dość iluzoryczny charakter. Stymulacja nerwu błędnego jest – jak dotąd – postacią terapii dodanej, tzn. nie stosuje się jej samodzielnie. Innymi słowy pacjent musi nadal kontynuować farmakoterapię. Tym samym, leczony techniką VNS, oprócz objawów ubocznych typowych dla stosowanej farmakoterapii, narażony jest dodatkowo na objawy uboczne, powikłania czy ograniczenia związane z systemem stymulacji nerwu błędnego. Samo bezpieczeństwo techniki i jej tolerancja zdają się mieć ponadto drugorzędne znaczenie w sytuacji niewystarczającego potwierdzenia rzeczywistej skuteczności terapii VNS.

Innym ograniczeniem techniki VNS są jej wysokie koszty związane z ceną pojedynczego stymulatora (w Polsce ok. 38 000 złotych), operacji chirurgicznej (ok. 4 000 złotych) [72] oraz całego osprzętu elektronicznego. Koszty te należy zsumować z kosztami prowadzonej nadal i równolegle farmakoterapii przeciwdepresyjnej (konieczność równoległego stosowania farmakoterapii może realnie utrudniać ocenę, w jakim stopniu ewentualny pozytywny efekt terapii zależy od leczenia farmakologicznego, a w jakim od stymulacji VNS). Stąd też – jak na razie – technika VNS zarezerwowana jest dla ograniczonej grupy pacjentów [57].

Mimo podniesionych powyżej zastrzeżeń rzeczywiste i potencjalne korzyści stosowania VNS zdają się przewyższać związane z nią niedogodności, a badania nad jej skutecznością i bezpieczeństwem są i winny być kontynuowane.

### **Стимуляция блуждающего нерва в терапии депрессии. Описание метода и несколько критических замечаний**

#### **Содержание**

Среди нескольких известных в настоящее время исследований техник физикального лечения, только стимуляция блуждающего нерва была допущена для ее применения при

лечении хронической или рецидивирующей депрессии. В работе описана техника и несколько критических замечаний. Главные замечания связаны с трудностями обеспечения в клинических исследованиях условий слепой пробы. С одной стороны, этической проблемой является длительное проведение во времени условий псевдостимуляции, т.е. оставление введенного стимулятора в состоянии выключения. Далее, сенсорные ощущения, связанные с проходящим током позволяют пациенту на ориентировку о действительной стимуляции. Приведенные замечания позволяют на критическую оценку до, истекающих из клинических исследований данных, о эффективности метода стимуляции блуждающего нерва. Положительные эффекты, связанные с профилем действия метода, по-видимому, иллюзорны в связи с фактом, что этот метод не самостоятелен, как лечебный метод, а только дополнительный до обычного применения фармакотерапии.

### **Stimulation des Vagusnerve in der Depressionstherapie – Beschreibung der Methode und einige kritischen Bemerkungen**

#### **Zusammenfassung**

Unter einigen Techniken der physikalischen Behandlung, die letztens untersucht wurden, wurde nur die Stimulation des Vagusnerve zur Anwendung in der Therapie der chronischen und/oder rezidivierenden Depression zugelassen. Die Arbeit beschreibt die Technik – und stellt einige kritischen Bemerkungen vor.

Die wichtigsten Bedenkllichkeiten hängen mit den Problemen der Sicherung in den klinischen Bedingungen der Blindprobe zusammen. Einerseits ist das langfristige Erhalten der Bedingungen der Stimulation das ethische Problem, dh. Wenn der implantierte Stimulator ausgeschaltet bleibt. Andererseits lassen die sensorischen Erlebnisse, die mit dem Stromfluss verbunden sind, den Patienten orientieren, dass er eine wahre Stimulation bekommt. Die angegebenen Bedingungen erlauben eine kritische Einstellung zu den aus den klinischen Studien hervorgehenden Angaben über die Wirksamkeit der Methode der Stimulation des Vagusnerve.

Die erreichten Vorteile, die mit dem Wirkungsprofil dieser Methode verbunden sind, scheinen im Vergleich mit dieser Tatsache illusorisch zu sein, dass es keine selbständige Behandlungsmethode ist, sondern eine zusätzliche Methode, die zu gewöhnlich angewandten Pharmakotherapie hinzugegeben wird.

### **La stimulation du nerf vague dans la thérapie de la dépression – description de la méthode et quelques remarques critiques**

#### **Résumé**

Récemment on examine quelques techniques de la thérapie physique et seulement la stimulation du nerf vague (vagus nerve stimulation-VSN) est approuvée comme méthode thérapeutique dans la dépression chronique/récurrente. Ce travail décrit cette méthode en présentant aussi quelques remarques critiques.

Les restrictions principales se lient avec les difficultés d'observer les conditions de l'étude randomisée en double aveugle pendant les recherches cliniques. D'une part la quasi stimulation de long terme – c'est-à-dire le stimulateur implanté reste inactif – pose des problèmes éthiques, d'autre part les expériences sensorielles liées avec le courant électrique témoignent que le patient est stimulé vraiment et il le sent. Toutes ces restrictions causent les remarques critiques concernant l'efficacité de cette méthode VSN. Les avantages de cette technique sont aussi illusoire – car ce n'est pas une méthode indépendante mais elle s'ajoute à la pharmacothérapie conventionnelle.

#### **Piśmiennictwo**

1. Berney A, Vingerhoets F. *Novel brain stimulation techniques: therapeutic perspectives in psychiatry*. Rev. Med. Suisse 2005; 1 (33): 2162–2164.

2. Fitzgerald P. *Brain stimulation techniques for the treatment of depression and other psychiatric disorders*. Austral. Psychiatry 2008; 16 (3): 183–190.
3. Kennedy SH, Giacobbe P. *Treatment resistant depression – advances in somatic therapies*. Ann. Clin. Psychiatry 2007; 19 (4): 279–287.
4. Lisanby SH. *Brain stimulation in psychiatric treatment*. Review of psychiatry. Vol. 23. Washington –London: American Psychiatric Press, Inc.; 2004.
5. Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA, Zboyan H. *Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities*. Acta Psychiatr. Scand. 2007; 116 (3): 174–181.
6. Rowny S, Lisanby SH. *Chapter 109: Brain stimulation in psychiatry*. W: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Maj M, red. *Psychiatry*. Third edition. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd.; 2008, s. 2354–2371.
7. Stathis P, Panourias IG, Themistocleous MS, Sakas DE. *Connections of the basal ganglia with the limbic system: implications for neuromodulation therapies of anxiety and affective disorders*. Acta Neurochir. 2007 (supl.); 97 (2): 575–586.
8. Holtzheimer III PE, Avery DH. *Focal brain stimulation for treatment-resistant depression: transcranial magnetic stimulation, vagus-nerve stimulation, and deep-brain stimulation*. Clin. Foc. Prim. Psychiatry 2005; 12 (2): 57–64.
9. Chae J-H, Xiangbao L, Nahas Z, Kozel FA, George MS. *A review of the new minimally invasive brain stimulation techniques in psychiatry*. Rev. Bras. Psiquiatr. 2001; 23 (2): 100–109.
10. Dougherty DD, Rauch SL. *Somatic therapies for treatment-resistant depression: new neurotherapeutic interventions*. Psychiatr. Clin. North Am. 2007; 30 (1): 31–37.
11. *Cyberonics: Physician's manual, VNS therapy: Depression patient's manual for vagus nerve stimulation with the VNS therapy system*. Huston: Cyberonics; 2007. <http://www.vnstherapy.com/manuals/>
12. McClintock SM, Trevino K, Husain MM. *Vagus nerve stimulation: indications, efficacy, and methods*. W: Swartz CM, red. *Electroconvulsive and neuromodulation therapies*. New York: Cambridge University Press. 2009, s. 543–555.
13. Bailey P, Bremer F. *A sensory cortical representation of the vagus nerve*. J. Neurophysiol. 1938; 405–412.
14. MacLean PD. *The triune brain in evolution: role in paleocerebral functions*. New York: Plenum Press; 1990.
15. Woodbury DM, Woodbury JW. *Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats*. Epilepsia 1990; 31, supl. 2: 7–19.
16. Zabara J. *Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation*. Epilepsia 1992; 33 (6): 1005–1012.
17. Zabara J. *Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy* (abstract). Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 1985; 61 (supl.): 162.
18. Zabara J. *Time course of seizure control to brief repetitive stimuli*. Epilepsia 1985; 26: 518.
19. Henry TR. *Vagus nerve stimulation for epilepsy: anatomical, experimental and mechanistic investigations*. W: Schachter SC, Schmidt D, red. *Vagus nerve stimulation*. London–New York: MD Martin Dunitz; 2003, s. 1–32.
20. Labar D. *Vagal nerve stimulation: effects on seizures*. W: Lüders HO, red. *Deep brain stimulation and epilepsy*. London–New York: MD Martin Dunitz; 2004, s. 255–262.
21. Penry JK, Dean JC. *Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results*. Epilepsia 1990; 31, supl. 2: 40–43.

22. Zyss T. *Podobieństwa i różnice między depresją i padaczką – próba porównania*. Psychiatr. Pol. 2009; 5: 513–527.
23. Krishnamoorthy ES. *Treatment of depression in patients with epilepsy: problems, pitfalls, and some solutions*. Epilepsy Behav. 2003; 4, supl. 3: 46–54.
24. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. *Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients*. Epilepsy Res. 2000; 42 (2–3): 203–210.
25. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR. *A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation*. Epilepsy Behav. 2000; 1 (2): 93–99.
26. Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, Elger CE. *Self-reported mood changes following 6 months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients*. Epilepsy Behav. 2001; 2 (4): 335–342.
27. Van Bockstaele EJ, Peoples J, Valentino RJ. *Anatomic basis for differential regulation of the rostromedial peri-locus coeruleus region by limbic afferents*. Biol. Psychiatry 1999; 46 (10): 1352–1363.
28. Mu Q, Bohning DE, Nahas Z, Walker J, Anderson B, Johnson KA, Denslow S, Lomarev M, Moghadam P, Chae JH, George MS. *Acute vagus nerve stimulation using different pulse widths produces varying brain effects*. Biol. Psychiatry 2004; 55 (8): 816–825.
29. Eschweiler GW. *Die Vagusnervstimulation (VNS) bei therapieresistenter Depression und anderen psychischen Störungen*. W: Eschweiler GW, Wild B, Bartels M, red. *Elektromagnetische Therapien in der Psychiatrie. Elektrokrampftherapie (EKT), transkranielle Magnetstimulation (TMS) und verwandte Verfahren*. Darmstadt: Steinkopff; 2003, s. 250–264.
30. George MS, Nahas Z, Bohning DE, Lomarev M, Denslow S, Osenbach R, Ballenger JC. *Vagus nerve stimulation: a new form of therapeutic brain stimulation*. CNS Spectr. 2000; 5 (11): 43–52.
31. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain M, Lisanby S, Burt T, Goldman J, Ballenger JC. *Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy*. Biol. Psychiatry 2000; 47: 287–295.
32. George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Lisanby SH, Ballenger JC, Rush AJ. *Vagus nerve stimulation. A potential therapy for resistant depression?* Psychiatr. Clin. North Am. 2000; 23 (4): 757–783.
33. George MS, Nahas Z, Bohning DE, Kozel FA, Anderson B, Chae J-H, Li X, Mu Q. *Potential mechanisms of action of vagus nerve stimulation for depression*. W: Schachter SC, Schmidt D, red. *Vagus nerve stimulation*. London–New York: MD Martin Dunitz; 2003, s. 67–84.
34. Hotujac L, Kuzman MR. *Vagus nerve stimulation in the treatment of pharmacoresistant depression*. Neuroendocrinol. Lett. 2008; 29 (supl. 1): 133–146.
35. Sackeim HA. *Vagus nerve stimulation*. W: Lisanby SH, red. *Brain stimulation in psychiatric treatment*. Review of psychiatry. Vol. 23. Washington–London: American Psychiatric Press, Inc.; 2004, s. 99–142.
36. Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. *Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation*. Epilepsia 1998; 39 (7): 709–714.
37. Ben-Menachem E, Söderfelt B, Hamberger A, Hedner T, Persson LI. *Seizure frequency and CSF parameters in a double-blind placebo controlled trial of gabapentin in patients with intractable complex partial seizures*. Epilepsy Res. 1995; 21 (3): 231–236.
38. Walker BR, Easton A, Gale K. *Regulation of limbic motor seizures by GABA and glutamate transmission in nucleus tractus solitarius*. Epilepsia 1999; 40 (8): 1051–1057.

39. Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH. *Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve*. *Epilepsy Res.* 1995; 22 (1): 53–62.
40. Dorr AE, Debonnel G. *Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 318 (2): 890–898.
41. Carpenter LL, Moreno FA, Kling MA, Anderson GM, Regenold WT, Labiner DM, Price LH. *Effect of vagus nerve stimulation on cerebrospinal fluid monoamine metabolites, norepinephrine, and gamma-aminobutyric acid concentrations in depressed patients*. *Biol. Psychiatry* 2004; 56 (6): 418–426.
42. Bolwig TG. *Putative common pathways in therapeutic brain stimulation for affective disorders*. *CNS Spectr.* 2003; 8, 7: 490–495.
43. Cunningham JT, Mifflin SW, Gould GG, Frazer A. *Induction of c-Fos and DeltaFosB immunoreactivity in rat brain by vagal nerve stimulation*. *Neuropsychopharmacol.* 2008; 33 (8): 1884–1895.
44. Krahl SE, Senanayake SS, Pekary AE, Sattin A. *Vagus nerve stimulation (VNS) is effective in a rat model of antidepressant action*. *J. Psychiatr. Res.* 2004; 38 (3): 237–240.
45. Conway CR, Sheline YI, Chibnall JT, George MS, Fletcher JW, Mintun MA. *Cerebral blood flow changes during vagus nerve stimulation for depression*. *Psychiatry Res.* 2006; 146 (2): 179–184.
46. Dietrich S, Smith J, Scherzinger C, Hofmann-Preiss K, Freitag T, Eisenkolb A, Ringler R. *A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI*. *Biomed. Tech.* 2008; 53 (3): 104–111.
47. Pardo JV, Sheikh SA, Schwindt GC, Lee JT, Kuskowski MA, Surerus C, Lewis SM, Abuzahab FS, Adson DE, Rittberg BR. *Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression decreases resting ventromedial prefrontal glucose metabolism*. *Neuroim.* 2008; 42 (2): 879–889.
48. Sucholeiki R, Alsaadi TM, Morris GL 3rd, Ulmer JL, Biswal B, Mueller WM. *fMRI in patients implanted with a vagal nerve stimulator*. *Seizure* 2002; 11 (3): 157–162.
49. Nahas Z, Teneback C, Chae JH, Mu Q, Molnar C, Kozel FA, Walker J, Anderson B, Koola J, Kose S, Lomarev M, Bohning DE, George MS. *Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression*. *Neuropsychopharmacol.* 2007; 32 (8): 1649–1660.
50. Lomarev M, Denslow S, Nahas Z, Chae JH, George MS, Bohning DE. *Vagus nerve stimulation (VNS) synchronized BOLD fMRI suggests that VNS in depressed adults has frequency/dose dependent effects*. *J. Psychiatr. Res.* 2002; 36 (4): 219–227.
51. Chae JH, Nahas Z, Lomarev M, Denslow S, Lorberbaum JP, Bohning DE, George MS. *A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS)*. *J. Psychiatr. Res.* 2003; 37 (6): 443–455.
52. Labiner DM, Ahern GL. *Vagus nerve stimulation therapy in depression and epilepsy: therapeutic parameter settings*. *Acta Neurol. Scand.* 2007; 115 (1): 23–33.
53. Kemeny AA. *Surgical technique in vagus nerve stimulation*. W: Schachter SC, Schmidt D, red. *Vagus nerve stimulation*. London–New York: MD Martin Dunitz; 2003, s. 33–48.
54. Bingaman WE. *Vagal nerve stimulation: surgical technique*. W: Lüders HO, red. *Deep brain stimulation and epilepsy*. London–New York: MD Martin Dunitz; 2004, s. 247–254.
55. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RK Jr, Goodman R. *Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study*. *Biol. Psychiatry* 2000; 47 (4): 276–286.



56. Marangell LB, Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Johnson CR, Husain MM, Nahas Z, Lisanby SH. *Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes*. Biol. Psychiatry 2002; 51 (4): 280–287.
57. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Johnson CR, Seidman S, Giller C, Haines S, Simpson RK Jr, Goodman RR. *Vagus nerve stimulation (VNSTM) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome*. Neuropsychopharmacol. 2001; 25 (5): 713–728.
58. Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA, Lisanby SH, Martinez JM, George MS. *Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes*. J. Clin. Psychiatry 2005; 66 (9): 1097–1104.
59. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Rittberg BR, Burke WJ, Rapaport MH, Zajecka J, Nierenberg AA, Husain MM, Ginsberg D, Cooke RG. *Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial*. Biol. Psychiatry 2005; 58 (5): 347–354.
60. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, George MS, Brannan SK, Davis SM, Lavori P, Howland R, Kling MA, Rittberg B, Carpenter L, Ninan P, Moreno F, Schwartz T, Conway C, Burke M, Barry JJ. *Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study*. Biol. Psychiatry 2005; 58 (5): 355–363.
61. George MS, Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Moreno F, Rittberg B, Dunner D, Schwartz T, Carpenter L, Burke M, Ninan P, Goodnick P. *A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression*. Biol. Psychiatry 2005; 58 (5): 364–373; komentarz: 2006; 60 (12): 1382; odpowiedź autora: 1382–1383.
62. Carpenter LL, Friehs GM, Price LH. *Cervical vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression*. Neurosurg. Clin. N. Am. 2003; 14 (2): 275–282.
63. Sackeim HA, Brannan SK, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Allen J. *Durability of antidepressant response to vagus nerve stimulation (VNS)*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2007; 10 (6): 817–826.
64. Nierenberg AA, Alpert JE, Gardner-Schuster EE, Seay S, Mischoulon D. *Vagus nerve stimulation: 2-year outcomes for bipolar versus unipolar treatment-resistant depression*. Biol. Psychiatry 2008; 64 (6): 455–460.
65. Marangell LB, Suppes T, Zboyan HA, Prashad SJ, Fischer G, Snow D, Sureddi S, Allen JC. *A 1-year pilot study of vagus nerve stimulation in treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder*. J. Clin. Psychiatry 2008; 69 (2): 183–189.
66. Corcoran CD, Thomas P, Phillips J, O’Keane V. *Vagus nerve stimulation in chronic treatment-resistant depression: preliminary findings of an open-label study*. Brit. J. Psychiatry 2006; 189: 282–283.
67. Schlöpfer TE, Frick C, Zobel A, Maier W, Heuser I, Bajbouj M, O’Keane V, Corcoran C, Adolfsen R, Trimble M, Rau H, Hoff HJ, Padberg F, Müller-Siecheneder F, Audenaert K, van den Abbeele D, Stanga Z, Hasdemir M. *Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study*. Psychol. Med. 2008; 38 (5): 651–661; errata: 2008; 38 (7): 1067.
68. Donovan CE. *III: Out of the black hole: The patient’s guide to vagus nerve stimulation and depression*. St. Louis: Wellness Publishers; 2006.
69. Górczyca I, Zwoliński P, Roszkowski M, Niemcewicz S. *Stymulacja nerwu błędnego w leczeniu ciężkiej, opornej na leczenie depresji*. Psychiatr. Pol. 2006; 40 (6): 1137–1142.

70. Świącicki Ł. *Stymulacja nerwu błędnego – obiecująca propozycja w terapii depresji lekoopornej?* Psychiatr. 2007; 4, 3: 119–123.
71. Twardowska A. *Depresję leczą operacyjnie. Elektroda w emocje.* „Gazeta Wyborcza” Bydgoszcz 06. 01. 2009. (2009). [http://miasta.gazeta.pl/bydgoszcz/1,87205,6125658,Depresje\\_lecza\\_operacyjnie\\_\\_Elektroda\\_w\\_emocje.html](http://miasta.gazeta.pl/bydgoszcz/1,87205,6125658,Depresje_lecza_operacyjnie__Elektroda_w_emocje.html)
72. Twardowska A. *Pierwsza operacyjna próba leczenia depresji w Polsce: pacjent się już uśmiecha.* „Gazeta Wyborcza” nr 7 (2009b), 09/01/2009 Nauka, s. 17.
73. Ansari S, Chaudhri K, Al Moutaery KA. *Vagus nerve stimulation: indications and limitations.* Acta Neurochir. 2007 (supl.); 97: 281–286.
74. O’Reardon JP, Cristancho P, Peshek AD. *Vagus nerve stimulation (VNS) and treatment of depression: to the brainstem and beyond.* Psychiatry 2006; 3 (5): 54–63.
75. Fink M. *Electroconvulsive therapy. A guide for professional & their patients.* Oxford: Oxford University Press; 2009.
76. Martinez JM, Zboyan HA. *Vagus nerve stimulation therapy in a patient with treatment-resistant depression: a case report of long-term follow-up and battery end-of-service.* CNS Spectr. 2006; 11 (2): 143–147.

Adres: Klinika Psychiatrii Dorosłych  
Szpital Uniwersytecki  
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21a

Otrzymano: 18.05.2009  
Zrecenzowano: 26.08.2009  
Otrzymano po poprawie: 9.09.2009  
Przyjęto do druku: 30.09.2009