

İlaç Tedavisine Dirençli Depresyonda Bir Alternatif Tedavi Yöntemi: Vagal Sinir Uyarımı

Visal Buturak¹, Bülent Bakar²

ÖZET:
İlaç tedavisine dirençli depresyonda bir alternatif tedavi yöntemi: Vagal sinir uyarımı

Amaç: Tedaviye direnç ile ilgili değişik tedavi yöntemleri ileri sürülmesine rağmen bir grup hastada bu alternatif yöntemlerle klinik başarı sağlanamamaktadır. Tedaviye dirençli epilepsi tedavisinde vagus sinir uyarımı (VSU) tedavisinin erken gözlemleri arasında genel mizaç düzelmelerinin gözlenmesi bu tedavi yönteminin bu grup hasta da etkili olabileceğini akla getirmiştir. Bu konu ile ilgili deneysel ve klinik çalışmalar yapılmış ve bu tekniğin depresyon tedavisinde seçenек olarak kullanılabilceği gösterilmiştir. Bu derleme çalışmasında tedaviye dirençli majör depresif bozukluklarda alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılan VSU'nun etki mekanizmaları ve etkinliği incelenmeye çalışılmıştır.

Yöntem: Bu derleme yazısında Medline/Index Medicus (PubMed)'da yayınlanan VSU tedavisinin uygulama yöntemleri, etki mekanizmaları, tedaviye dirençli depresif hecme tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili çalışmalar gözden geçirilmiştir.

Bulgular: VSU'nun tedaviye dirençli depresif dönemlerde nasıl etki ettiği ile ilgili literatürde çok fazla sayıda çalışma vardır. Ancak bu çalışmalarda beyin hangi bölgesine nasıl etki ettiği tam olarak gösterilememiştir. VSU yönteminin tedaviye dirençli depresif dönemlerde etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili farklı yöntemler ve çalışma desenleri kullanılarak araştırmalar yapılmıştır. Bunların bir kısmında VSU'nun tedaviye dirençli depresif dönemlerin tedavisinde yanıt ve iyileşme oranlarında artış yaptığı gösterilmişken bazı çalışmalarda ise sadece tedaviye yanıt oranlarında artışa neden olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalarda araştırma grubuna alınan hastaların büyük kısmını tedaviye dirençli depresif dönemler geçiren tek uçlu bozukluğu olan hastalar oluştururken daha az kısmını iki uçlu bozukluğu olan hastalar oluşturmuştur. Çalışmalarda VSU uygulanan hastalarda en sık bildirilen yan etkiler ameliyat yerinde ağrı, ses değişikliği, boyun ağrısı, baş ağrısı, öksürük, yutma güçlüğü ve nefes darlığı olmuştur. VSU etkinliği ile ilgili sonuçlar arasında farklılıkların çalışmalarda kullanılan yöntemsel farklılıklardan, araştırmaya alınan hastaların saf bir grup olmamasından, VSU ile birlikte kullanılan geleneksel tedavilerin farklı olmasından ve bunların sonuçlar üzerine etkilerinin dışlanmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmalarda iki uçlu bozukluğu olanların sayısının az olduğu için bu alanda VSU'nun etkinliğine ve güvenilirliğine dair örneklem sayısının daha fazla olduğu araştırmaların yapılmasının uygun olacağı ileri sürülmüştür.

Sonuç: Literatür incelendiğinde VSU'nun tedaviye dirençli depresyon dönemlerinde kullanımı etkin ve güvenilir gibi görünmekle birlikte bu yöntemi daha yaygın olarak kullanabilmek için bu konu ile ilgili daha fazla kontrollü ileriye dönük çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Ahtar sözcükler: iki uçlu bozukluk, majör depresyon, vagal sinir uyarımı

Journal of Mood Disorders 2014;4(4):167-74

ABSTRACT:

A new therapy modality for treatment-resistant depression: Vagal nerve stimulation

Objective: Although new treatment modalities are recommended for the treatment resistant depression, it has been estimated that some depressive episodes treated for an adequate duration with recommended dose of an antidepressant exhibit treatment resistance. Direct evidence supporting a role for the vagal nerve stimulation (VNS) therapy in depression came from early observation of mood improvement in treatment resistant epileptic patients who were performed VNS. Results of the clinical and experimental studies recommended that VNS therapy could be a choice for long-term treatment of chronic or recurrent treatment resistant depression (TRD). The aim of this study was to review the literature which evaluates the affectivity and mechanism of the VNS which have been used as an alternative therapy modality in the treatment resistant major depressive disorders.

Method: Medline/ Index Medicus (PubMed) was searched and the reports which investigated the properties of the VNS (such as application procedures, mechanisms of effect, therapeutic affectivity and reliability of VNS in chronic or recurrent TRD episodes) were reviewed in a wide perspective in this article.

Results: It has been reported in several studies that large number of patients receiving conventional treatment could not show full remission of depressive episodes, and the results of these studies support that new therapy modalities are needed. Numerous studies had been conducted regarding the effect mechanisms of VNS in treatment-resistant depressive episodes. However, in these studies which area of the brain -and how- was affected not fully understood. The effectiveness and the reliability of the VNS methods in intractable depressive episodes have been investigated by using different methods and study design. In some of these VNS studies for treatment of TRD episodes, showed an increase in the rate of treatment response and remission; however, some studies showed an increase only in the rate of treatment response. In these studies, the research group received a large portion of patients with unipolar disorder who had TRD episodes in general, and less portion of patients were bipolar disorders. And, the authors suggested future studies contained large sample size, because their study samples, which were conducted to investigate the effectiveness and reliability of VNS, consisted of relatively small number of the patients with bipolar disorder. In studies, the most commonly reported side effects in patients treated with VNS were incision side pain, hoarseness, neck pain, headache, cough, difficulty in swallowing, and shortness of breath.

Conclusion: VNS in TRD episodes may seem an efficient and reliable treatment method to use, but this method more widely on this subject to be able to use more controlled studies are needed.

Key words: bipolar disorder, major depression, vagal nerve stimulation

Journal of Mood Disorders 2014;4(4):167-74



¹Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Kırıkkale-Türkiye
²Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Kırıkkale-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Şadiye Visal Buturak
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Yahşiyan Yerleşkesi, Kırıkkale-Türkiye

Telefon / Phone: +90-318-444-4071/5404

Faks / Fax: +90-318-224-0786

Elektronik posta adresi / E-mail address:
visalbuturak@hotmail.com

Kabul tarihi / Date of acceptance:
18 Haziran 2014 / June 18, 2014

Bağıntı beyanı:

V.B., B.B.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişir.

Declaration of interest:

V.B., B.B.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Son zamanlarda majör depresif bozukluk (MDB) süregelen, tedaviye dirençli, hastaları umutsuzluğa sürükleyen ve hastalarda yeti yitimine neden olan bir bozukluk olarak halk sağlığı sistemini toplum ve ekonomik açılardan fazlaca tehdit eden bir hal almaya başlamıştır (1). Nitekim, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 yılına ait verilerinde “depresif bozukluklar” hastalık yükü nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. İleriye dönük veriler ise bu hastalığın uzun vadede ilk sıralara yerleşeceğini göstermektedir (2).

Diğer yandan klinik uygulamalarda MDB’de tedaviye direnç sık görülen bir durumdur. Yapılan klinik gözlemler sonunda hastaların %30-40 kadarının önerilen dozda yeterli süre ilaç tedavisi almasına rağmen tedaviye direnç gösterebileceği tahmin edilmektedir (3). Literatür incelendiğinde “tedaviye dirençli depresyon (TDD)” ilgili çalışmalar halen devam etmekte olup yeterli tedavi stratejileri henüz tam olarak ortaya konabilmiş değildir (4,5).

“Vagus sinir uyarımı (VSU)” tedavi metodu, uzun yıllardır dirençli epilepsi hastalarında kullanılan bir tedavi yöntemi olup 1994 yılında Avrupa Topluluğu tarafından ve 1997’de ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından “12 yaş üzeri çocuk ve yetişkinlerde dirençli epilepside aktif tedaviye ek olarak” kullanımı onaylanmıştır (6,7). Tedaviye dirençli epilepside VSU tedavisi sırasında hastaların mizacında düzelmeler olduğu gözlemlenmiş ve yapılan çalışmalar sonunda bu düzelmelerin VSU’nun anti-epileptik etkisinden bağımsız olduğu tespit edilmiştir (8-10). Yapılan diğer çalışmalarda ise VSU’nun hedefi olan orbital korteks ve limbik sistemin duygu-durum üzerinde kritik etkileri olduğunun bilinmesi bu tekniğin depresyon tedavisinde seçenek olarak kullanılabilmesini desteklemiştir. Bu bulgulara dayanarak bu tedavi yönteminin MDB hastalarında da uygulanabileceği düşünülmüştür (7,8,11,12). Daha sonraki yapılan çalışmalarda VSU’nun iki uçlu bozukluk hastalarının depresif dönemlerinde olan etkileri klinik olarak araştırılmış ve kısa ya da uzun dönemde MDB hastalarındaki benzer tedavi yararlanımları olduğu saptanmıştır (13).

Bu gözlemler ve çalışmalar sonucunda da 2001 yılında Kanada ve Avrupa’da VSU’nun TDD tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri FDA ise 2005 yılında “18 yaş ve üzerinde, majör depresif epizotta olan, dört veya daha fazla sayıda uygun süre ve dozda antidepresan

tedaviye yanıt vermeyen kişilerde, kronik veya tekrarlayan TDD’nin uzun süreli tedavisinde ek olarak” kullanılabilmesini kabul etmiştir (14,15).

Bu derleme çalışmasında henüz yeni bir tedavi yöntemi olan vagus sinir uyarımının uygulama yöntemleri, etki mekanizmaları ve TDD’de etkinliği ile ilişkili çalışmaları gözden geçirmek amaçlanmıştır.

Vagus Sinir Uyarımı Nedir?

Vagus siniri genelde parasempatik efferent sinir olarak bilinir. Oysa bu sinir hem efferent ve hem de afferent sinir liflerinden oluşur ve beyne ileti taşıyan %80 düzeyinde afferent duysal sinir liflerini bünyesinde barındırır (16). Parasempatik efferent sinir lifleri farinks, larinks, özofagus, kalp, aort ve birçok gastrointestinal organın çalışmasını düzenler. Sağ taraf vagus sinirinin efferent lifleri aynı zamanda kalp ritminin hızını da düzenler. Afferent vagal sinir gövdeleri ganglion nodosa içinde yer alır ve soliter yolağa (nucleus of tractus solitarius, NTS) projekte olur. NTS ise sırası ile birçok noradrenerjik ve serotonerjik nöronlarla (lokus sereolus, LC ve dorsal rafe nükleus, DRN) bağlantı kurar. NTS indirekt yoldan da beynin birçok bölümüne projekte olur (8,17). VSU’nun etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ve bu konuyu aydınlatmak için değişik alanlarda çalışmalar yapılmıştır. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda VSU’nun subkortikal ve kortikal düzeyde beynin birçok alanına etki ettiği gösterilmiştir (18-21).

Anti-epileptik ilaç tedavisine dirençli epilepsi tedavisinde kullanılan VSU tedavi sistemi, iki uçlu sarmal şeklindeki vagus sinir uyarıcı elektrotuna birleştirilen bir jeneratör (pil) sisteminden oluşmaktadır. Bu tedavi sisteminin vücuda yerleştirilmesi işlemi beyin ve sinir cerrahisi uzmanları tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu cerrahi girişim genel anestezi altında iki adet cerrahi yara üzerinden yapılmaktadır (7). Helezon şeklindeki elektrot boynun sol tarafına açılan cerrahi yara yolu ile sol vagus sinirinin etrafına sinire zarar vermeden sarılmakta, elektrotta bağlı olan kablo ise cilt altından taşınıp sol göğüs bölgesine yapılan ikinci cilt yarası ile oluşturulan cilt altı cep benzeri boşluğa yerleştirilmiş olan pile bağlanmaktadır. Pilin akım ve voltaj değerleri dışarıdan bir bilgisayar sistemi ile programlanabilmekte ve kontrol edilebilmektedir. Ayrıca pil cilt üzerinden uygulanan özel magnetler aracılığı ile doktor ya da hastanın kendisi ve/veya yakınları tarafından istenildiği vakit kapatılıp açılabilir (15).

Vagus Sinir Uyarımı Sisteminin Çalışma Prensiplerine Yönelik Deneysel Araştırmalar

VSU'nun serebral aktiviteler üzerine etkileri ilk kez Bailey ve Bremmer tarafından 1938 yılında ve Dell ve Olson tarafından ise 1951 yılında araştırılmıştır. Bu araştırmacılar VSU'nun vagus sinirini etkileyerek bunun üzerinden talamusun ventroposterior kompleksi ve intralaminar alanları üzerinde uyandırılmış potansiyeller oluşturduğunu, bunların ise talamokortikal yolaklar üzerinden kortikal etkiye neden olduklarını göstermişlerdir (22,23). Zanchetti ve ark. 1952 yılında kediler üzerinde deneysel olarak oluşturdukları epilepsi ataklarını VSU kullanarak baskılayabildiklerini ortaya koymuşlardır (24). Zabara, 1985 yılında, hayvan çalışmalarında VSU'nun epilepsiyi kontrol altına aldığı bildirilmiştir (25).

Cunningham ve ark, ratlarda beyin haritalamada kısa dönem (c-Fos) ve uzun dönem (Δ FosB) biyomarker kullanarak yaptıkları çalışmada VSU'nun akut (2 saat) ve kronik (3 hafta) uygulanmasında bilinci (conscious) aktive ettiğini göstermişlerdir. Akut dönem VSU sonuçlarında soliter yolkta, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde, stria terminalisin parabrakial ve ventral çekirdeğinde ve lokus sereolusta c-Fos boyanmasında artış olduğunu, buna karşılık singulat korteks veya DRN'de c-Fos ile boyanma olmadığı ve hiçbir beyin alanının Δ FosB ile de boyanmadığını saptamışlardır. Kronik VSU uygulamasında ise akut kullanımdakine benzer alanların ve ek olarak singulat korteks veya DRN ve bilateral hemisferlerin Δ FosB ve c-Fos ile artmış boyanmasının olduğunu gözlemlemişlerdir (26). Bu bulgular, daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen VSU'nun NTS ve LC bölgelerinde Arc aktivite-bağımlı erken gen aktivitesinin (Arc, an activity-regulated immediate early gene) düzenlenmesini artırdığı bilgisi ile örtüşmektedir (27). VSU beklediği üzere birçok beyin alanında geniş yelpazede etkiler göstermektedir.

Biggio ve ark., akut ve kronik dönem VSU kullanımının ratlarda hipokampal nöronal plastisite ve davranış üzerine etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada, kısa dönem uygulanan VSU'nun tedaviden 24 saat ile 3 hafta sonrasında dentat girusta "bromodeoxyuridine+, BrdU+" hücrelerinin sayısını arttırdığı gösterilmiştir. Kronik VSU uygulaması sonrasında, hücre sayısı artışındaki bu değişim saptanmamıştır. Buna karşılık, kronik VSU uygulamasında hipokampusta "beyin kaynaklı neurotrophic factor" (BDNF) düzeylerinin belirgin arttığı gözlemlenmiştir (28). Bu son etki depresyonun antidepressan ilaçlarla uzun dönem tedavisine benzer niteliktedir (29). Ancak VSU'nun akut dönem etkileri, antidepressan

ilaç tedavisinin etkilerinin ortaya çıkmasından daha erken olmaktadır (30,31).

Shen ve ark, vagal afferentlerin 10 dakika süreli uyarımının "perforant path (PP)"-CA3 sinaptik iletiminde belirgin iyileşme sağladığını saptamışlardır. Ek olarak timolol adlı β -adrenerjik reseptör antagonisti uygulanması ile bu ilacın elektrolitik lezyonlarının VSU'nun PP-CA3 eksitator postsinaptik potansiyel üzerine olan iyileştirici etkilerini bozduğunu da gözlemlemişlerdir. Sonuçta çalışmacılar hipokampal CA3 alanının iyileşmesinin LC ve β -adrenerjik reseptör aktivasyonu ile sağlandığını ileri sürmüşlerdir (32).

Dedeurwaerdere ve ark, ratlarda uyguladıkları VSU tedavisi sırasında sol hipokampusta belirgin glukoz metabolizma düşüklüğü olduğunu gözlemlemişlerdir. Öte yandan tedavinin akut sürecinde her iki taraf olfaktor sinir uzantısında (olfactor bulb) glukoz metabolizmasının arttığını; tedavinin kronik sürecinde ise striatumda sol/ sağ değer oranlarında bu artışın olduğunu göstermişlerdir (33).

Krahl ve ark, zorlamalı yüzme testinde (forced swimming test) VSU'nun ratların hareketsizliğini azalttığını göstermişlerdir. Bu antidepressan etkinin elektrokonvulsif terapi (EKT) ve desipramine adlı ilaçların etkilerine benzer olduğunu tespit etmişlerdir (34). Cunningham ve ark da ratlarda yaptıkları zorlamalı yüzme testi deneyinde yukarıdaki bulgulara benzer bulgular elde etmişlerdir. Ancak bu çalışmacılar VSU'nun yüzme davranışını artırırken desipraminin tırmanma davranışını arttırdığını gözlemlemişlerdir (26). Fakat Biggio ve ark, yaptıkları rat deneyinde kronik imipramin tedavisine göre VSU'nun yüzme ya da labirent testi davranışları üzerine etkisinin olmadığını ileri sürmüşlerdir (28).

Vagus Sinir Uyarımı Sisteminin Çalışma Prensiplerine Yönelik Klinik Araştırmalar

Zobel ve ark, TDD olan 12 hastanın dört haftalık VSU tedavisi sonrası tek foton emisyonlu bilgisayarlı beyin tomografisi (SPECT) görüntülemesinde amigdala, sol hipokampus, sol subgenual singulate korteks, sol ve sağ ventral anterior singulum, sağ talamus ve beyin sapının bölgesel beyin kan akımı (bBKA) değerlerinde taban değerlerine göre azalma ve orta frontal girus değerlerinde artma saptamışlardır. Bu sonuçlar daha önceki çalışmalarda gösterilen selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) bBKA üzerindeki etkileriyle benzerlikler göstermektedir. Ancak bu benzerlikler antidepressan tedavide kullanılan diğer beyin uyarma yöntemleri ile tam olarak bildirilmemiştir (35). Bir çalışmada bilateral

orbitofrontal kortekste, bilateral anterior singulat kortekste, sağ superior ve medial frontal kortekste VSU ile tetiklenen bBKA artışı gösterilmiştir. Aynı çalışmada karmaşık tedavi protokolu alan ve VSU ile 3 hafta tedavi edilen dört tane TDD hastası kadında ise iki taraflı temporal korteks ve sağ parietal alan bBKA seviyelerinde düşüşler saptanmıştır (36).

Critchley ve ark, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) tekniği kullanarak tedaviye dirençli bir majör depresyon hastasında VSU'nun emosyonel hafıza ve onun altında yatan beyin aktiviteleri üzerine etkilerini incelemiştir. Çalışmada VSU "off" döngüsünde iken hastada daha önce gösterilen olumsuz görüntülerin güçlü geri çağırımı saptanmış, buna karşılık VSU'nun "on" döngüsündeki durumunda ise hastada negatif kelimelerin sonraki hafızada azaldığı, ancak VSU'nun nötral veya pozitif kelime hafızası üzerinde etkili olmadığı tespit edilmiştir. Görüntülemelerde VSU'nun prefrontal korteksin dorsomedial, dorsolateral ve orbital alanlarında doğrudan düzenleyici etkilerinin olduğu gözlemlenmiştir. Dahası negatif kelimelerin kodlanması sırasında nötral ve pozitif kelimeler ile karşılaştırıldığında VSU'nun orbitofrontal, ventromedial ve polar prefrontal kortekslerin, orta singulat korteksin ve beyin sapının aktivitelerini de düzenlediği tespit edilmiştir (37).

Kosel ve ark, VSU uygulanmış TDD hastalarında SPECT görüntüleme kullanarak, uygulamadan 10 hafta sonrasında sol dorsolateral/ventrolateral prefrontal korteks (Brodmann 46 ve 47) alanlarında bBKA değerlerinde artma olduğunu; buna karşılık sağ posterior singulat alan, lingual girus, sol insula alanlarında bBKA değerlerinde azalma olduğunu bulmuşlardır (38).

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ve SSRI tedavilerinin akut döneminde ilk gözlenenler 5-hidroksitriptamin reseptörü 1A (5-HT_{1A}) somatodendritik otoresptörlerinin engellenmesi nedeni ile DRN bölgelerinde 5-HT deşarjlarının azalması iken uzun dönem tedavide yukarıda bahsedilen otoresptörlerde desensitizasyon gerçekleşir ve 5-HT deşarjları tekrar bazal seviyelerine döner (39). Oysa kısa ve uzun süreli VSU uygulamalarında DRN ve LC bölgelerinde oluşan bu bazal deşarj seviyeleri belirgin artmış görünmektedir. Bu artışlar özellikle tedavinin bir ile üçüncü günlerinde LC alanlarında en fazla düzeye çıkmaktadır. Beklenmedik bir şekilde 5-HT_{1A} ve α 2-otoreseptörlerde desensitizasyon gözlenmemekte ve bu durum başka bir çeşit deşarj mekanizmasının rolünü telkin etmektedir (40).

Manta ve ark, çalışmalarında VSU'nun sadece spontan norepinefrin (NE) deşarj düzeylerini artırmakla kalmayıp

deşarja katılan nöron sayılarında da artış sağladığını göstermişlerdir. Bu çalışmada ayrıca NE deşarjı yapan nöronlarda lezyon oluşturulduğunda 5-HT nöronlarının da deşarjlarının iptal olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmacılar bu çalışmada ayrıca VSU'nun antidepresan ilaç tedavisine benzer şekilde postsinaptik α 1-adrenoseptörlerin 5-HT nöronlar üzerinde olan aktive edici etkilerini arttırdığını da göstermişlerdir. Sonuç olarak da VSU'nun NE deşarjını arttırdığını ve belki de α 1-postsinaptik adrenoseptörler aracılığı ile bu deşarjı yapan nöronların ve sonrasında 5-HT nöronlarının düzen ve örüntüsünü düzenlendiğini ileri sürmüşlerdir (41). Bu gözlemler aynı zamanda vagus sinirinin LC'ye doğrudan bilgi aktaran (fakat DRN ile ilişkili olmayan) traktus solitarius nukleusuna afferent uyarı yolladığı gerçekliğini destekler niteliktedir (42,43). İlginç bir bulgu ise VSU hastalarının tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonrası alınan beyin-omurilik sıvısı (BOS) örneği incelemelerinde sham (VSU aleti takılan ancak stimülasyon uygulanmayan) tedavisi alanlara göre BOS homovanilik asit düzeylerinde anlamlı derecede belirgin artış saptanmasıdır. Oysa BOS ortalama NE, 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) ve gamma aminobutirik asit (GABA) düzeylerinde anlamlı artış gözlenmemiştir. (44).

Rush ve ark, VSU takılmış 30 hasta üzerinde çalışma yapmışlardır. Çalışmayı oluşturan hastaların 21 tanesi major depresif bozukluğu, 4 tanesi ikiçüçlü-I ve 5 tanesi ikiçüçlü-II bozukluğu olan, psikotik özellikte olmayan TDD dönemde olan hastalar arasından seçilmiştir. Hastaların 17 tanesi en az bir kez elektrokonvülf tedavi (EKT) uygulaması da almıştır. VSU takılmasından sonra ilk 2 hafta stimülasyon verilmemiş ve takip eden 10 haftalık dönemde uyarı verilmiştir. Hastaların VSU sonrası tedaviye yanıt oranları Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğine (HDRS) göre %40, Klinik Global İzlenim-Genel İyileşme indeksi (CGI-I) testi için %40 ve Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRAS) testi için %50 oranında bulunmuştur. Çalışmacılar uzun dönem takiplerinde bulgulardaki iyileşmenin büyük oranda kalıcı olduğunu bildirmişlerdir (45).

Sackeim ve ark, VSU uygulanmış 60 hasta üzerinden bir çalışma yayınlamıştır. Hastalar atipik veya psikotik olmayan, tedaviye dirençli majör depresyon döneminde olan ve bu dönem sırasında en az iki farklı gruptan antidepresan ilaç yanıt vermeyen majör depresif bozukluk ve iki uçlu mizaç bozukluğu olan hastalar arasından seçilmiştir. Hastalardan 59 tanesi çalışmayı tamamlayabilmiş, bir tanesi ise ilaç tedavisi sırasında son tedavi denemesine cevap geliştirmiştir. Hastaların tedaviye yanıt oranları; HDRS ölçeğine göre %38,

MADRAS ölçeğine göre %34 ve CGI-I ölçeğine göre %37.3 şeklinde bulunmuştur. En sık görülen yan etkiler hafif düzeyde ses değişikliği veya kısıklığı (33/60 hastada) şeklinde rapor edilmiştir. VSU'nun etkinliğinde en önemli faktör ilaç tedavisine direnç düzeyi olmuştur. Çalışmacılar ilaçla tedaviye düşük veya orta dereceli direnç geliştirmiş hastaların ağır direnç geliştirenlerle kıyasla VSU tedavisine daha iyi cevap verdiklerini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca daha önce EKT almamış hastaların VSU ile tedaviye daha iyi cevap verdiğini savunmuşlardır. Bu çalışma sonunda yazarlar, ileriye yönelik VSU uygulamalarında ilaca direnç düzeyinin bilinmesinin klinik başarı elde etmede gerekli ve önemli bir faktör olduğunu savunmuşlardır (46).

Yirmi hafta süren, akut, randomize, kontrollü bir çalışmada VSU ve sham uygulanan 235 hasta takip edilmiştir. Çalışmaya iki ile altı tedavi protokolüne dirençli, psikotik olmayan 210 major depresyon ve yine psikotik olmayan, depresif dönemde 25 iki uçlu bozukluk hastası dahil edilmiştir. Çalışmanın başlangıcında tüm hastalara 2 hafta süre ile uyarım uygulanmamış ve takiben hastaların bir kısmına uyarım uygulanırken bir kısmı da sham olarak takip edilmiştir. Bu sırada ilaç tedavisine de devam edilmiştir. 222 hastadan başlangıç HDRS-24 ve depresif belirti envanteri-özbildirim formu (IDS-SR) ölçek sonuçları elde edilmiş ve elde edilen ölçek sonuçları 10 hafta sonraki verilerle karşılaştırılmıştır (30). Onuncu haftada HDRS-24 testine göre yanıt oranı aktif olan grupta %15.2 (n=112) iken aktif olmayan (sham) grupta cevap oranı %10 (n=110) olarak tespit edilmiştir. IDS-SR(30) sonuçlarına göre tedaviye yanıt oranı aktif grup için %17 ve sham grubu için %7.3 şeklinde bulunmuştur. Hastaların çoğunun VSU tedavisinden fayda gördüğü, sadece %1 (3/235) hastada yan etkilerin ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Ayıca çalışmanın kısa süreli olması nedeni ile VSU tedavisinin uzun süreli etkilerini ortaya koymada yetersiz kaldığı bildirilmiştir (47).

Daha önce Rush ve Sackeim' in kısa dönem çalışmasına katılan psikotik olmayan, kronik veya tekrarlayan majör depresif hacmeler geçiren majör depresif bozukluğu veya iki uçlu bozukluğu (I veya II) olan 59 hasta, 2 yıl süreyle takip edilmiş ve bu dönemde VSU uygulama sonuçları incelenmiştir. VSU uygulanan hastalarda HDRS sonuçlarına göre yanıt oranları ilk 3 ay için %31 (18/59); 1 yıl için %44 (26/59) ve 2 yıl için %42 (25/59) olarak bulunmuştur. İyileşme oranları ise ilk 3 ay için %15 (9/59); 1 yıl için %27 (16/59) ve 2 yıl için %22 (13/59) olarak tespit edilmiştir. İki yılın sonunda hastalardan 2 tanesi ölmüş (VSU ile alakalı olmayan nedenlerle) ve 4 hasta çalışma protokolünden ayrılmıştır (45-47).

Bir başka doğal izlem çalışmasında majör depresif bozukluğu olup TDD döneminde olan 185 ve iki uçlu mizaç bozukluğu olan (I veya II) 20 erişkin hastanın 12 aylık VSU uygulama sonrası sonuçları incelenmiştir. 10 hafta süre ile bir grup hastada VSU aktif olarak uygulanırken (n=110), bir grup hastaya sham (n=95) uygulanmıştır. On hafta sonunda her iki grup da VSU aktif olarak izlenmiştir. Deneklerin daha önce kullandıkları antidepresan ilaç tedavisine devam edilmiştir. Çalışma sonunda HDRS testi sonuçlarına göre tedaviye yanıt oranları %27.2 (55/202); iyileşme oranları ise %15.8 (32/202) olarak tespit edilmiştir. Hastalarda yan etki olarak en fazla ses bozukluğu, nefes darlığı ve boyun ağrısı şikayetleri rapor edilmiştir (48).

George ve ark, Rush ve ark tarafından yapılan ve 205 hastayı içeren 12 aylık bir çalışmanın sonuçlarını, olağan antidepresan alan (treatment as usual, TAU) tedaviye dirençli depresyonu olan 124 kişiden oluşan bir kontrol grubunun sonuçları ile karşılaştırmışlardır. Her iki gruptaki hastalar benzer demografik verilere, psikiyatrik ve tedavi geçmişine sahip ve aynı düzeyde tedavi direnci olan hastalardan seçilmiştir. Çoğu TAU hastasının çalışmaya katılmadan önce en az 10 major depresyon atağı geçirdiği ve VSU+TAU grubunun daha fazla EKT alma öyküsünün olduğu da çalışmada vurgulanmıştır. On iki ay sonunda HDRS ölçeği sonuçlarına göre tedaviye yanıt oranlarının VSU+TAU hastalarında %26.8 ve TAU hastalarında ise %12.5 bulunduğunu rapor etmişlerdir. VSU+TAU hastalarının (%17.1; n=181) diğer gruba (%6.7; n=104) göre daha yüksek oranda remisyona girdiği saptanmıştır (49).

O'Keane ve ark, yaptıkları çalışmada kronik depresyonu olan ve son iki yıldır depresif dönemi devam eden, en az iki farklı gruptan antidepresan ilaç tedavisine yanıt vermeyen 11 tane kronik depresyon hastasında ve sağlıklı 11 kişide kortikotropin salıcı hormon (CRH) provokasyon testi değerlendirme yapmışlardır. Bu hastalara VSU tedavisinden üç hafta önce ve sonra CRH provokasyon testi yapılmış ve elde edilen değerler 11 tane sağlıklı insandan oluşan kontrol grubu verileri ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada VSU uygulanması öncesinde hastalardan elde edilen CRH/ ACTH değerlerinin sağlıklı birey verilerine göre oldukça yüksek olduğu bulunmuş, bu değerlerin stimülasyon sonrası sağlıklı bireylerin değerlerine yaklaştığı tespit edilmiştir. Deneklere uygulanan HDRS ve IDS-SR sonuçlarının da düşüş gösterdiği rapor edilmiştir (50).

Neuhaus ve ark, VSU uygulaması öncesi ve uygulamadan 10 hafta sonrası 13 depresyon hastasının (HDRS bazal dege-

ri=24.2) işitme ile ilgili beyin sapı potansiyel (auditory event-related potentials; ERP) verilerini değerlendirmişlerdir. Yaklaşık %40 hastanın 10 hafta sonunda tedaviye cevap verdiği ve HDRS puanının 8.8 olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmanın sonunda, hastaların VSU uygulaması sonrası ERP değerlerinin uygulama öncesi elde edilen değerlerinden farklı olmadığını gözlemlemişlerdir. Ancak tedaviye cevap veren 5 (VSU sonrası ortalama HDRS puanı 8.8) hastanın ERP verilerinde orta hat elektrot P300 Fz ve Cz değerlerinin tedaviye cevap vermeyen gruba (VSU sonrası ortalama HDRS puanı 22.4) göre belirgin yüksek olduğu bulunmuştur (51).

Burke ve Husain, ilaç tedavisine dirençli olup VSU uygulanmış depresif dönemdeki hastalara uygulanmış olan EKT'nin etkilerini incelemişlerdir. VSU uygulanmış 205 hastadan 14 tanesine EKT de yapılmıştır. Bu hastaların diğer hastalara göre daha fazla süre hastanede kaldığını ve bu hastalarda tüm hayatları boyunca daha fazla intihar girişimlerinin olduğunu bildirmişlerdir. On iki ayın sonunda HDRS puanına göre tedaviye yanıt veren 55 hastadan 3 tanesinin ve iyileşen 32 hastadan 2 tanesinin EKT aldığını ifade etmişlerdir. Çalışmacılar, VSU olan hastalarda EKT yapılmasının yan etki oluşturmadığını ve VSU varlığının EKT uygulamasına engel oluşturmadığını vurgulamışlardır (52).

Corcoran ve ark, ilaç tedavisine dirençli 11 kronik depresyonu olan hastada VSU uygulamasının etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmışlar; 1 yılın sonunda tüm hastalarda HDRS değerleri de dahil tüm ölçek puanlarının azaldığını, yanıt oranlarının %55 ve iyileşme oranlarının %27 olduğunu rapor etmişlerdir. VSU uygulamasında ortaya çıkan çoğu yan etkilerin ortak, ama bazı yan etkilerin ağır seyredildiğini belirtmişlerdir (53).

VSU uygulanmış ve 69 aylık izlem yapılmış bir depresyon hastasına ait olgu sunumunda hastanın VSU uygulama sonrası 12 hafta içinde HDRS puanının işlem öncesi olan 33.5 değerinden 16 değerine gerilediği bildirilmiştir. Bu dönemden sonra uzun süre hastanın HDRS puan değerinin 7 civarında salınım gösterdiği; ancak VSU pilinin bitmesi sonrası (uygulamadan ortalama beş yıl sonrasında) bu değer tekrar 27 puana yükseldiği; pilin değiştirilmesi sonrası puanın tekrar 7 civarına döndüğü ve burada salınım gösterdiği rapor edilmiştir (54).

Bajbouj ve ark, 74 TDD'si olan hastada VSU uygulaması ile HDRS skorlarında üçüncü, on ikinci ve yirmi dördüncü aylarda anlamlı azalma saptamış, 2 yıl sonrasında hastaların %53.1 (26/49) kadarının tedaviye yanıt kriterlerini karşıladığını, %38.9 (19/49) hastanın ise iyileşme kriterlerini karşıla-

dığını rapor etmişlerdir. Ses değişikliği, öksürük ve ağrının en sık saptanan yan etki olduğunu bildirmişlerdir (55).

TDD dönemde olan 235 hasta üzerinde çift kör, randomize, çok merkezli pilot bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada hastalara VSU tedavisi uygulanmış ve majör depresif bozukluğu ve iki uçlu bozukluğu olan hastalar akut ve kronik dönem tedaviden faydalanma açısından karşılaştırılmışlardır. İki uçlu bozukluğu olan hastaların temel özelliklerinin MDB olan hastalarinkine benzemesine rağmen depresif dönemlerin daha kısa sürelerle tekrarladığı ve bu dönemlerde tedaviye direnç gelişme olasılığının daha fazla olduğu saptanmıştır. Akut dönem, 1 yıllık ve 2 yıllık izlem sonuçları her iki grupta da benzer bulunmuştur. Çalışma sonunda tek uçlu depresyon ve iki uçlu bozukluk hastalarında VSU tedavisinden kısa ve uzun dönemde yararlanım oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir (56).

Schlapfer ve ark, Avrupa'da yaptıkları çok merkezli, kontrollü olmayan bir klinik çalışmada ilaç tedavisine dirençli 74 hastanın VSU uygulanması sonrası tedaviden yararlanımlarını incelemişlerdir. Çalışmada ilk üç ay için tedavi protokolleri (ilaç dozları ve/ veya VSU ayarları) her hastada sabit iken kalan 9 ayda hastaların klinik seyrine göre tedavi protokollerinde değişiklikler yapılmıştır. HDRS sonuçlarına göre VSU tedavisinden 3 ay sonrasında tedavi yanıt oranları %37 ve düzelme oranları %17 olarak bulunmuştur. Bir yılın sonunda hastaların tedaviden yararlanma oranları %53 civarına yükselirken düzelme oranları %33 bildirilmiştir. Çalışmada "hastalarda tedaviye yanıt oluştuktan sonraki 1 yıl içinde yineleme gelişmediği takdirde bu yanıtın kalıcı olduğu" kriteri öngörüldüğünde deneklerden %44'ünün bu kriteri karşıladığı öne sürülmüştür. En sık görülen yan etkinin ise ses bozukluğu (3 ay sonunda %63 hastada) ve öksürük olduğu söylenmiştir (57).

SONUÇ

Tedaviye dirençli depresif dönemler hem majör depresif bozuklukta ve hem de iki uçlu mizaç bozukluğunda sık karşılaşılan durumlar olup bunun topluma getirdiği ekonomik yükü de göz önünde bulundurarak yeni tedavi yöntemleri gerekliliği aşikar görünmektedir. Vagal sinir uyarımı tedaviye dirençli depresif dönemdeki hastalar için alternatif bir tedavi yöntemi olabilir. Yukarıda bahsedilen çalışmalar da bu düşüncüyü destekler niteliktedir ancak bu verilerin daha fazla randomize çift kör klinik ve deneysel çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

Kaynaklar:

1. Buturak ŞV, Başterzi AD, Yazıcı A, Yazıcı K, Acar ŞT. Comorbid disorders in outpatients with major depressive disorder and their sociodemographical aspects. *Journal of Mood Disorders*. 2011;1:7-13.
2. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO; 2008, p.51
3. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, Racagni G, Zohar J, Mendlewicz J. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999;9:83-91.
4. Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs*. 2011;71:43-64.
5. Souery D, Serretti A, Calati R, Oswald P, Massat I, Konstantinidis A, Linotte S, Bollen J, Demyttenaere K, Kasper S, Lecrubier Y, Montgomery S, Zohar J, Mendlewicz J. Switching Antidepressant Class Does Not Improve Response or Remission in Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31:512-6.
6. Buoni S, Mariottini A, Pieri S, Zalaffi A, Farnetani MA, Strambi M, Palma L, Fois A. Vagus nerve stimulation for drug resistant epilepsy in children and young adults. *Brain Develop*. 2004;26:158-63.
7. Lulic D, Ahmadian A, Baaj AA, Benbadis SR, Vale FL. Vagus nerve stimulation. *Neurosurg Focus*. 2009;27:E5.
8. Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, McNamara J, Frazer A, Henry TR, George MS, Charney DS, Brannan SK. VNS therapy in treatment-resistant. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31:1345-55.
9. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Research*. 2000;42:203-10.
10. 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 Behaviour* 2000;1:93-9.
11. Kellinghaus C, Loddenkemper T, Möddel G, Tergau F, Lüders J, Lüdemann P, Nair DR, Lüders HO. Electric brain stimulation for epilepsy therapy. *Nervenarzt*. 2003;74: 664-76.
12. Lisanby SH, Bazil CW, Resor SR, Nobler MS, Finck DA, Sackeim HA. ECT in the treatment of status epilepticus. *J ECT*. 2001;17:210-5.
13. 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: 455-60.
14. Office of Device Evaluation, 2006. VNS Therapy System p970003s050. Available at: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p970003s050.html>. Accessed December 18.
15. Manta S, Dong J, Debonnel G, Blier P. Optimization of vagus nerve stimulation parameters using the firing activity of serotonin neurons in the rat dorsal raphe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19:250-5.
16. Pratap R, Farboud A, Patel H, Montgomery P. Vagal nerve stimulator implantation: the otolaryngologist's Perspective. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:1455-9.
17. Foley JO, Dubois F. Quantitative studies of the vagus nerve in the cat. I: the ratio of sensory and motor studies. *J Comp Neurol*. 1937;67:49-67.
18. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29:493-500.
19. Henry TR, Bakay RA, Pennell PB, Epstein CM, Votaw JR . Brain blood-flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: II. prolonged effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia*. 2004;45:1064-70.
20. Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Faber TL, Grafton ST, Hoffman JM. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia*. 1998;39:983-90.
21. Barnes A, Duncan R, Chisholm JA, Lindsay K, Patterson J, Wyper D. Investigation into the mechanisms of vagus nerve stimulation for the treatment of intractable epilepsy, using 99mTc-HMPAO SPET brain images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:301-5.
22. Bailey P, Bremner FA. A sensory cortical representation of the vagus nerve with a note on the low pressure on the surface electrogram. *J Neurophysiol*. 1938;404-12.
23. Dell P, Olson R. Thalamic, cortical and cerebellar projections of vagal visceral afferences. *CR Seances Soc Biol Fil*. 1951;145:1084-8.
24. Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1952;4:357-61.
25. Zabara J. Time course of seizure control to brief repetitive stimuli. *Epilepsia*. 1985;26:518.
26. Cunningham JT, Mifflin SW, Gould GG, Frazer A. Induction of c-Fos and DeltaFosB immunoreactivity in rat brain by vagal nerve stimulation. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:1884-95.
27. Pardo JV, Sheikh SA, Schwindt GC, Lee JT, Kuskowski MA, Surerus C, Lewis SM, Abuzzahab FS, Adson DE, Rittberg BR. Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression decreases resting ventromedial prefrontal glucose metabolism. *NeuroImage*. 2008;42:879-89.
28. Biggio F, Gorini G, Utzeri C, Olla P, Marrosu F, Mocchetti I, Follesa P. Chronic vagus nerve stimulation induces neuronal plasticity in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12:1209-21.
29. Wang JW, David DJ, Monckton JE, Battaglia F, Hen R. Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. *J Neurosci*. 2008;28:1374-84.
30. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003;301:805-9.
31. Warner-Schmidt JL, Duman RS. VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2007;104:4647-52.

32. Shen H, Fuchino Y, Miyamoto D, Nomura H, Matsuki N. Vagus nerve stimulation enhances perforant path-CA3 synaptic transmission via the activation of β -adrenergic receptors and the locus coeruleus. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012;15:523-30.
33. Dedeurwaerdere S, Cornelissen B, Van Laere K, Vonck K, Achten E, Slegers G, Boon P. Small animal positron emission tomography during vagus nerve stimulation in rats: a pilot study. *Epilepsy Research.* 2005;67:133-41.
34. 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;38:237-40.
35. Zobel A, Joe A, Freymann N, Clusmann H, Schramm J, Reinhardt M, Biersack HJ, Maier W, Broich K. Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: an exploratory approach. *Psychiatr Res.* 2005;139:165-79.
36. Conway CR, Sheline YI, Chibnall JT, George MS, Fletcher JW, Mintun MA. Cerebral blood flow changes during vagus nerve stimulation for depression. *Psych Res.* 2006;146:179-84.
37. Critchley HD, Lewis PA, Orth M, Josephs O, Deichmann R, Trimble MR, Dolan RJ. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: behavioral and neural effects on encoding negative material. *Psychosom Med.* 2007;69:17-22.
38. Kosel M, Brockmann H, Frick C, Zobel A, Schlaepfer TE. Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression increases regional cerebral blood flow in the dorsolateral prefrontal cortex. *Psychiatry Research: Neuroimaging.* 2011;191:153-9.
39. Blier P. The pharmacology of putative early-onset antidepressant strategies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003;13:57-66.
40. Dorr AE, Debonnel G. Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;318:890-8.
41. Manta S, Dong J, Debonnel G, Blier P. Enhancement of the function of rat serotonin and norepinephrine neurons by sustained vagus nerve stimulation. *J Psychiatry Neurosci.* 2009;34:272-80.
42. Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology.* 2002;59:S3-14.
43. Van Bockstaele EJ, Peoples J, Telegan P. Efferent projections of the nucleus of the solitary tract to peri-locus coeruleus dendrites in rat brain: evidence for a monosynaptic pathway. *J Comp Neurol.* 1999;412:410-28.
44. 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;56:418-26.
45. 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;47:276-86.
46. 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 (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25:713-28.
47. 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;58:347-54.
48. 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;58:355-63.
49. 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;58:364-73.
50. O'Keane V, Dinan TG, Scott L, Corcoran C. Changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis measures after vagus nerve stimulation therapy in chronic depression. *Biol Psychiatry.* 2005;58:963-8.
51. Neuhaus AH, Luborzewski A, Rentzsch J, Brakemeier EL, Oppenrhein C, Gallinat J, Bajbouj M. P300 is enhanced in responders to vagus nerve stimulation for treatment of major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2007;100:123-8.
52. Burke MJ, Husain MM. Concomitant use of vagus nerve stimulation and electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression. *J ECT.* 2006;22:218-22.
53. Corcoran CD, Thomas P, Phillips J, O'Keane V. Vagus nerve stimulation in chronic treatment-resistant depression: preliminary findings of an open-label study. *Br J Psychiatry.* 2006;189:282-3.
54. 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;11:143-7.
55. Bajbouj M, Merkl A, Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, Maier W, O'Keane V, Corcoran C, Adolfsson R, Trimble M, Rau H, Hoff HJ, Padberg F, Müller-Siecheneder F, Audenaert K, van den Abbeele D, Matthews K, Christmas D, Eljamel S, Heuser I. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:273-81.
56. 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;66:1097-104.
57. Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, Maier W, Heuser I, Bajbouj M, O'Keane V, Corcoran C, Adolfsson 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;38:651-61.