

Možnosti vagové stimulace mimo epileptochirurgii

MUDr. Jan Chrastina, Ph.D.^{1,3}, prof. MUDr. Zdeněk Novák, CSc.^{1,3}, prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.^{2,3}, doc. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.^{2,3}, Ing. Ivo Říha^{1,3}, prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.^{2,3}

¹Neurochirurgická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

²Centrum pro epilepsie Brno, I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

Klinické výsledky vagové stimulace u nemocných s farmakorezistentní epilepsií a data prokazující velmi široký rozsah ovlivnění struktur centrálního nervového systému vagovou stimulací podněcují úvahu o využití vagové stimulace u jiných funkčních onemocnění. Nejrozsáhlejší data jsou k dispozici u nemocných s obtížně léčitelnou depresí, zkušenosti u ostatních funkčních poruch jsou na úrovni kazuistických zkušeností nebo malých souborů z jednotlivých pracovišť. Za perspektivu v této oblasti funkční neurochirurgie je možné považovat specifikaci funkčních indikací se srovnáním s funkčními stereotaktickými výkony a ustanovení klinicky využitelných parametrů pro predikci léčebné odpovědi.

Klíčová slova: vagová stimulace, deprese, úzkostné poruchy, bolesti hlavy.

Options of vagus nerve stimulation other than epileptic surgery

Clinical results of vagus nerve stimulation in pharmacoresistant epilepsy patients and the data showing the widespread effect of vagus nerve stimulation on central nervous system structures elicits the consideration of vagus nerve implantation in another functional disorders. The most extensive data are available for the treatment of treatment resistant depression, data about other functional disorders are limited to case reports or small group of patients from single departments. Exact definition of indication criteria with respect to deep brain stimulation and definition of clinically usable predictors of clinical response are the prospectives for future research.

Key words: vagus nerve stimulation, depression, anxiety disorders, headache.

Neurol. praxi 2012; 13(3): 151–154

Seznam zkratk

ADAG–cog – Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale
DBS – hluboká mozková stimulace
FDA – Food and Drug Administration
fMRI – funkční magnetická rezonance
HDRS – Hamilton Depression Rating Scale
MMSE – Mini Mental State Evaluation
MRI – magnetic resonance imaging
PET – pozitronová emisní tomografie
SPECT – jednofotonová emisní počítačová tomografie
SSRI – Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
rCBF – regional Cerebral Blood Flow
VNS – vagus nerve stimulation

Úvod

V současné době představuje levostranná vagová stimulace zavedenou techniku paliativní chirurgické léčby u vybraných nemocných s farmakorezistentní epilepsií, kde není možné provedení kurativního resekčního výkonu (celosvětově implantován u více než 50 000 nemocných s farmakorezistentní epilepsií). Studium mechanismu působení VNS pomocí například SPECT, PET a fMRI prokazuje velmi rozsáhlý funkční dosah stimulace nervus vagus. Je možné zmínit efekt na kmenovou retikulární formaci, hypothalamus, hippocampus, amygdalu, talamus, levý prefrontální kortex, post-

centrální gyrus vpravo i vlevo, gyrus cinguli a cerebellum a ovlivnění mozkového kortexu a inzuly cestou parabrachiálního jádra a talamu s možným velmi širokým funkčním dopadem. Vagová stimulace dále mění koncentraci řady neurotransmiterů nebo jejich metabolitů v mozkomíšním moku. Některé změny jsou podobné nálezům v mozkomíšním moku při antidepresivní nebo antikonvulzivní terapii (Carpenter, 2004; Goodnick et al., 2001; Ansari, Chaudhri a Al Moutaery, 2007).

Prokázáný široký funkční rozsah působení VNS, biochemické změny neurotransmiterů v mozkomíšním moku, terapeutická svízelnost některých onemocnění a zkušenosti získanými s vagovou stimulací u nemocných s farmakorezistentní epilepsií vedly k úvaze o využití VNS i mimo oblast epileptochirurgie. Například klinická data popisující zlepšení nálady u nemocných s epilepsií naznačují, že vagová stimulace může být užita v terapii obtížně léčitelné deprese (Harden et al., 2000). Podobně ovlivnění vnímání bolesti u depresivních dospělých vedlo k úvaze o využití VNS u některých bolestí hlavy (například nezvladatelné cluster headache a chronické migrény). Podobné úvahy vedly ke vzniku méně rozsáhlých studií zabývajících se potenciálním využitím VNS u esenciálního třesu, kognitivního postižení u Alzheimerovy choroby a úzkostných poruch. Jinými potenciálními možnostmi využití VNS jsou bulimie, morbidní obezita,

abúzus drog, poruchy spánku, narkolepsie, poruchy paměti a učení (Ansari, Chaudhri a Al Moutaery, 2007). K výše zmíněným možným indikacím levostranné VNS z oblasti neurologie a psychiatrie přistoupilo v nedávné době i využití pravostranné vagové stimulace u nemocných s chronickým srdečním selháním a těžkou systolickou dysfunkcí levé komory, kde výsledky multicentrické studie ukazují, že vagová stimulace může u těchto nemocných vést ke zlepšení funkce levé srdeční komory a kvality života (de Ferrari et al., 2011).

Využití VNS u deprese

Na zlepšení kvality života nemocných s farmakorezistentní epilepsií po VNS se mimo redukce počtu záchvatů podílejí i další faktory. Je možné zmínit i pozitivní ovlivnění nálady, neko-relující s redukcí počtu a tíže záchvatů po stimulaci (Harden et al., 2000). Tato klinická data spolu s poznatky o dysfunkci autonomního nervového systému u nemocných s depresí, změnami hladin norepinefrinu, serotoninu a dalších monoaminů v moku při VNS (Carpenter, 2004), výsledky experimentálních prací a studium efektu VNS pomocí moderních zobrazovacích technik vedly k použití VNS u nemocných s obtížně léčitelnou depresí.

Nedávno publikovaná experimentální práce Manty se spolupracovníky je velmi zajímavá z hlediska dynamiky klinického efektu VNS. Autoři

uvádějí, že stimulace n. vagus již po jedné hodině posiluje četnost výbojů norepinefrinových neuronů, avšak u serotoninergních neuronů je tento efekt patrný až po 14 dnech stimulace. To může také vysvětlovat klinicky popisovaný postupný nárůst efektu VNS u nemocných s depresí. Dalším zajímavým zjištěním je pozorování, že excesivní zesílení stimulačního proudu vede ke ztrátě účinku stimulace na serotoninergní neurony (Manta et al., 2009).

Změny rCBF při vagové stimulaci prokázány pomocí techniky 99 Tc SPECT postihovaly oblast amygdaly a hippokampu vlevo, dále také levý subgenuální cingulární kortex, přední ventrální cingulum vpravo i vlevo, talamus vpravo a kmen mozku. Tyto změny odpovídají změnám rCBF popsáným při podávání SSRI (Zobel et al., 2005). Podobně podle studií s využitím fMRI odpovídá antidepressivní odpovědi na VNS deaktivace ventromediálního prefrontálního kortexu. Dále autoři prokázali u nemocných s depresí vyšší aktivitu oblasti inzuly, která je rovněž ovlivněna při VNS stimulaci cestou parabrachiálního jádra a talamu (Ansari, Chaudhri a Al Moutaery, 2007; Nahas et al., 2007).

První implantace vagového stimulatoru byla u nemocného s depresí provedena r. 1998 (Medical University South Carolina) (Ansari, Chaudhri a Al Moutaery, 2007), tedy přibližně za 10 let po první implantaci VNS pro epilepsii (r. 1988 Kiefen Penry). Z časných klinických dat je možné zmínit práci Goodnicka se spolupracovníky, popisující výsledky VNS u 30 nemocných s obtížně léčitelnou depresí v odstupu 10 týdnů po operaci. I v tomto relativně krátkém intervalu po operaci byla četnost respondérů v akutní fázi minimálně 30% (Goodnick et al., 2001). Na základě těchto dat a výsledků dalších studií (například Rush et al., 2000) byla technika VNS schválena k používání u obtížně léčitelné deprese v Evropě v r. 2001 a FDA (USA) využití VNS u nemocných s depresí schválila r. 2005.

George se spolupracovníky srovnali výsledky VNS s obvyklou terapií (medikamentózní a elektrokonvulzivní terapie) u nemocných s depresí refrakterní na léčbu s odstupem 12 měsíců po operačním výkonu. Pro srovnatelné (ale ne randomizované) skupiny nemocných prokázali, že v daném časovém odstupu je četnost respondérů (pokles skóre při hodnocení dle HDRS alespoň o 50%) u nemocných léčených vagovou stimulací 27% ve srovnání s 13% nemocných s obvyklou terapií (George et al., 2005). Při systematické studii hlavních informačních databází identifikovali Daban se spolupracovníky celkem 18 studií publikovaných v letech 2000–2007, zabývajících se problematikou VNS jako add-on terapie u nemocných s obtížně léčitelnou depresí, které splňovaly požadavky autorů stran kvality (z celkem

89 odkazů). Ve většině studií byla prokázána významná redukce depresivních příznaků dle HDRS v časném i pozdním pooperačním období (Daban et al., 2008). Jediná dvojité slepá randomizovaná studie ovšem dává nekonkluzivní výsledky. Autoři v ní srovnávali výsledky aktivní VNS jako adjuvantní terapie s falešnou stimulací u 210 nemocných s nonpsychotickou velkou depresivní poruchou a 25 nemocných s bipolární poruchou. Po 10 týdnech stimulace byla četnost respondérů při hodnocení dle HDRS 15,2% u stimulovaných nemocných ve srovnání s 10% u nemocných s falešnou stimulací. Studie dále prokázala velmi dobrou toleranci systému nemocnými; pouze 1% léčených ukončilo studii pro nežádoucí účinky VNS. Význam výsledků uvedené studie pro dlouhodobé hodnocení efektu VNS snižuje nedostatečná délka hodnocení (Rush et al., 2005). V jiné práci Rush a Siefert sice poukazují na pozitivní efekt VNS u obtížně léčitelné deprese a její velmi dobrou toleranci, avšak současně poukazují na skutečnost, že doposud nejsou stanoveny optimální stimulační strategie, ani klinicky použitelné prediktory terapeutické odpovědi (Rush a Siefert, 2009). Důležitým argumentem v současné době ekonomických ukazatelů a standardů může být studie Sperlinga se spolupracovníky, srovnávající průběh léčby u 9 nemocných s VNS pro depresi se skupinou standardně léčených srovnatelných nemocných. Mimo pozitivního klinického efektu, hodnoceného pomocí standardní HDRS, autoři popsali v průběhu prvního roku snížení doby hospitalizace o 20 dnů. Podobně došlo k redukci počtu ambulantních návštěv u odborného lékaře ze 33 na 14 a bylo možné provést i určitou redukci medikamentózní terapie (z průměrně 4 léků na 3) (Sperling et al., 2009).

V České republice byl první vagový stimulator u nemocného s obtížně léčitelnou depresí implantován v r. 2004 na Neurochirurgické klinice ÚVN, na pracovišti autorů r. 2007.

Alzheimerova choroba

Velkou opatrnost vyžaduje interpretace dostupných dat u nemocných s Alzheimerovou chorobou. Pro možný pozitivní efekt VNS na kognitivní funkce by mohla svědčit klinická data, popisující takový efekt VNS u nemocných s epilepsií či depresí. Pilotní studie Sjogrena se spolupracovníky hodnotila efekt VNS u 10 nemocných s Alzheimerovou chorobou pomocí standardních dotazníků MMSE a ADAG-cog. 7 nemocných z uvedeného souboru bylo možné s odstupem 3 a 6 měsíců klasifikovat jako respondéry stimulační terapie v uvedených škálách (Sjogren et al., 2002), ovšem výsledky jsou hodnoceny pouze v krátkém období po operaci. Jako možné faktory podílející se na popisovaných

změnách je nutné zvážit také hospitalizační režim s neuropsychologickou péčí a learning efekt u opakovaně testovaných nemocných. V jiném sdělení Merrill při volnější definici respondéra vagové stimulace (zlepšení nebo nepřítomnost deteriorace v níže uvedených škálách) popisuje v souboru 17 nemocných s VNS 41,2% respondérů při hodnocení pomocí MMSE a 70,6% respondérů při hodnocení pomocí ADAG-cog. Autoři studovali i změny biochemických markerů – proteinu tau v moku (redukce o 4,8%) a fosfo tau (nárůst o 5,0%). Z hlediska statistické významnosti jsou tyto změny hraniční. Dynamika vývoje hyperfosforylovaných tauproteinů nepodporuje teoretickou možnost stabilizace průběhu neurodegenerativního onemocnění (Merrill et al., 2006).

Obezita

VNS ovlivňuje přenos viscerálních informací do mozku s možným efektem na příjem potravy. Proto je možné diskutovat i o možném efektu stimulace n. vagus u nemocných s těžkou obezitou, který mohou podporovat i data ze souboru 14 nemocných s farmakorezistentní depresí po 2 letech VNS. U nemocných byl popsán vysoce významný postupný pokles váhy bez změny dietního nebo pohybového režimu, nekorelující se změnami nálady a přímo úměrný vstupnímu Body Mass Indexu (Pardo et al., 2007). V jiné studii Camilleri se spolupracovníky hodnotili efekt intermitentní vagové blokády pomocí vysokofrekvenční elektrické stimulace u obézních nemocných (Body Mass Index 41,2 +/- 1,4). Z hlediska chirurgické techniky se jednalo o zcela odlišný přístup – k vlastní stimulaci byly využity laparoskopicky implantované elektrody na oba nn. vagi v blízkosti oesofagogastrické junkce. Střední pokles váhy v intervalech 4 a 12 týdnů a 6 měsíců po implantaci byl 7,5%, 11,6%, a 14,2%. Podobně autoři prokázali pokles kalorického příjmu v popisovaných intervalech s častějším pocitem nasycení a poklesem pocitu hladu. I když se jedná o zajímavá data, při úvaze o možnosti chirurgického výkonu u nemocného s morbidní obezitou není možné ignorovat chirurgickou obtížnost výkonu (ať se jedná o výkon v oblasti cervikální nebo abdominální v oblasti gastroezofageální junkce) právě u morbidně obézního nemocného, obtížnost programování a kontroly drobné baterie umístěné pod extrémně silnou vrstvou podkožního tuku a možnost výrazné dislokace baterie a spojovacích kabelů s výsledným tahem za elektrodu při eventuálním významném poklesu váhy. Dále je nutné zmínit i velmi dobré výsledky zavedených technik bariatrické chirurgie. Možnou indikací by tedy mohli představovat nemocní s komplikacemi výkonů bariatrické chirurgie.

Úzkostná porucha

I při adekvátní konvenční psychiatrické a psychologické terapii zůstává přibližně u 30 % nemocných klinická symptomatologie úzkostných poruch včetně obsedantně kompulzivní poruchy nezměněna. Široké působení VNS zahrnuje i oblasti důležité v regulaci anxiety (locus coeruleus, orbito-frontální kortex, inzulu, hippokampus a amygdala). Tato data spolu s prokázaným anxiolytickým efektem VNS u nemocných léčených pro epilepsii a depresi vedla k provedení otevřené pilotní studie a vyhodnocení bezpečnosti a potenciální účinnosti VNS na úzkostné poruchy refrakterní na běžnou terapii. Ve studii bylo zařazeno celkem 9 (z původních 11) nemocných (6 s obsedantně kompulzivní poruchou, 2 s posttraumatickou stresovou poruchou a 1 s panickou poruchou). V odstupu 4 let po zahájení stimulace pokračovala léčba u 4 nemocných (2 s obsedantně kompulzivní poruchou, 1 s posttraumatickou stresovou poruchou a jeden s panickou poruchou) a trvalo zlepšení ve škálách hodnotících anxiety (George et al., 2008). Výsledky je možné srovnat s daty od nemocných s úzkostnými poruchami, u nichž byla indikována DBS. U těchto nemocných je nejčastějším cílem stimulační elektrody přední raménko capsula interna, méně často nucleus caudatus a nucleus subthalamicus. Dle dat z r. 2010 bylo u nemocných s obsedantně kompulzivní poruchou implantováno více než 60 DBS systémů a významného zlepšení klinické symptomatologie bylo dosaženo u přibližně 2/3 nemocných (Greenberg et al., 2010). Při dalším porovnávání je nutné mimo klinických výsledků zvážit i riziko nežádoucích účinků stimulace a komplikací, které je nepochybně vyšší u DBS.

Bolesti hlavy

Mimo velmi širokého působení bloudivého nervu, ovlivňujícího řadu struktur významných v procesu vnímání bolesti a jejího emočního dopadu, je nutné zmínit působení stimulace aferentních vláken n. vagi na spinální nociceptivní reflexy s jejich inhibicí. Možným podkladem efektu VNS na bolesti hlavy jsou změny aktivity nucleus tractus spinalis n. trigemini, experimentálně prokázané v modelu prolongované vagové stimulace u krys. Efekt VNS na percepci bolesti je možné objektivizovat pomocí měření prahu bolesti. Efekt se liší dle délky stimulace – akutní VNS snižuje práh vnímání bolesti (při intermitentní stimulaci v momentě, kdy je systém aktivní) a ke zvýšení prahu vnímání bolesti dochází u vagové stimulace chronické. Výsledky prací, popisujících užítí VNS k terapii refrakterní cefaleje a migrény, naznačují potenciální využití u nemocných s chronickou cefaleou (Multon a Schoenen, 2005). Je možné zmínit studii Horda se spolupracovníky,

popisující výsledky VNS u epileptiků s chronickou bolestí hlavy. Jednalo se o 4 nemocné s migrénou ze souboru 62 nemocných s vagovou stimulací pro farmakorezistentní epilepsii. U všech nemocných byl popsán pokles frekvence bolestí hlavy a její intenzity (od plné úlevy u 1 nemocného po mírné zlepšení u 1 nemocného). Zlepšení bylo pozorováno v odstupu 1–3 měsíců po zahájení terapie i při redukci antiepileptické medikace u většiny nemocných (Hord et al., 2003). Podobně slibné výsledky uvádí Mauskop se spolupracovníky pro vagovou stimulaci u nemocných s chronickou migrénou či cluster headache. V souboru 6 nemocných došlo k dramatickému a významnému zlepšení u 2 nemocných s migrénami a významnému zlepšení u 2 nemocných s cluster headache. Jeden nemocný netoleroval ani minimální stimulaci pro nauzeu (Mauskop, 2005). Podobně Cecchini na základě dat u 4 nemocných s implantovaným vagovým stimulatorem potvrzuje pozitivní efekt chronické vagové stimulace na farmakorezistentní chronickou migrénu s depresí. Autoři ukazují, že VNS je validní terapeutickou alternativou pro vybrané nemocné s tímto závažným, léčebně obtížně ovlivnitelným stavem (Cecchini et al., 2009). I když Franzini se spolupracovníky z milánského pracoviště jsou známi díky svým pracem s tématikou stimulace zadního hypotalamu u závažných cluster headache, opírající se o PET nálezy, za zmínku stojí zajímavá kazuistika využití VNS u nemocného s původně implantovanou stimulační elektrodou do zadního hypotalamu pro cluster headache. Ovšem s odstupem došlo k poklesu analgetického efektu stimulace. Autoři nemocnému následně implantovali vagový stimulator, což v kombinaci s ponechanou hypotalamickou stimulací vedlo k 50 % redukci intenzity bolesti. Tato kazuistika navozuje otázku o možnosti užítí kombinace stimulačních technik (VNS a DBS) v terapii zvláště refrakterních funkčních poruch (Franzini, 2009). I když zmiňované studie popisují velmi pozitivní výsledky v limitovaných souborech nemocných nebo v kazuistikách, je nutné zdůraznit nutnost provedení rozsáhlejších studií s kooperací specializovaných center a těsnou interdisciplinární spoluprací odborníků řešících problematikou bolestí hlavy se zpřesněním klinických indikací a určení strategie a cílů stimulační terapie pro jednotlivé diagnózy.

Esenciální třes

Velmi neobvyklou indikací je využití levostranné VNS u nemocných s esenciálním třesem, vycházející z prokázaného vlivu vagové stimulace na talamické oblasti. Zkušenosti s 9 nemocnými popsal Handforth se spolupracovníky. Mírný pozitivní efekt na třes horní končetiny popisovaný

autory pomocí standardních škál (Tremor Rating Scale a Unified Tremor Rating Scale) nebyl potvrzen při hodnocení videozáznamů nezávislými hodnotiteli (Handforth et al., 2003). Veškeré další úvahy o použití VNS u nemocných s esenciálním třesem je nutné hodnotit ve srovnání se zavedenými účinnými stereotaktickými a stereoradiologickými výkony především v oblasti Vím jádra talamu. Hypoteticky by bylo možné uvažovat o použití VNS u nemocných s třesem při závažných strukturálních změnách v bazálních gangliích, znemožňujících stereotaktickou operaci.

Okrajová problematika – bulimie, poruchy spánku, narkolepsie

Možné využití vagové stimulace u nemocných s bulimií se opírá o strukturu a fyziologii n. vagus. Kmen n. vagus obsahuje až 80 % aferentních vláken, které přivádějí do mozku viscerosenzitivní informace. Aferentní větve n.X. (např. i gastrické větve) jsou tedy zdrojem významných vstupních informací pro modulaci chování (úloha v procesu ukončení příjmu potravy a vzniku sytosti). PET studie prokazují, že distenze žaludku balonkem vede k aktivaci několika oblastí mozku, potenciálně hrajících roli v patofyziologii bulimie, které mohou být ovlivněny vagovou stimulací – laterální dolní frontální a frontorbitální kůra (emoční aspekty příjmu potravy), přední cingulární oblast (depresi) a parabrachiální jádra (Faris et al., 2006).

Úvaha o využití VNS u nemocných s narkolepsií či poruchami spánku se opírá o působení VNS na oblast raphe dorsalis a retikulární formace mozku kmene (Krames, 2009).

Závěry

VNS představuje jednu z možností nefarmakologické intervence u vybraných nemocných s některými funkčními neurologickými a psychiatrickými poruchami. Možnost využití se opírá o velmi široký rozsah struktur ovlivněných stimulací, prokázaný funkčními zobrazovacími technikami. I když předběžné výsledky u vybraných nemocných jsou slibné především u nemocných s depresí, je nutné dořešení otázek rozlišení teoretických a klinicky užitečných indikací VNS, klinicky použitelných prediktorů odpovědi a perspektivně porovnání VNS a DBS u vybraných refrakterních funkčních neurologických a psychiatrických poruch s vymezením indikačních kritérií.

Podpořeno VZ MŠMT 0021622404 a NS 10411–3.

Literatura

1. Ansari S, Chaudhri K, Al Moutaery KA. Vagus nerve stimulation: Indications and limitations. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 281–286.

2. Camilleri M, Toouli J, Herrera MF, Kulseng B, KowL, Pantoja JP, Marvik R, Johnsen G, Billington CJ, Moody FG, Knudson MB, Tweden KS, Vollmer M, Wilson RR, Anvari M. Intra-abdominal vagal blocking (VBLOC therapy): Clinical results with a new implantable medical device. *Surge-ry* 2008; 143: 723–731.
3. 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: 418–426.
4. Cecchini AP, Mea E, Tullo V, Curone M, Franzini A, Broggi G, Savino M, Bussone G, Leone M. Vagus nerve stimulation in drug-resistant daily chronic migraine with depression: preliminary data. *Neurol Sci* 2009; 30(Suppl 1): 101–104.
5. Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N, Vieta E. Safety and efficacy of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2008; 110: 1–15.
6. de Ferrari GM, Crijns HJ, Borggreve M, Milasinovic G, Smid J, Zabel M, Gavazzi A, Sanzo A, Dennert R, Kuschyk J, Raspopovic S, Klein H, Swedberg K, Schwartz PJ. CardioFit Multicenter Trial Investigators. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. *Eur Heart J* 2011; 32: 847–855.
7. Faris PL, Eckert ED, Kim SW, Meller WH, Pardo JV, Goodale RL, Hartman BK. Evidence for a vagal pathophysiology for bulimia nervosa and the accompanying depressive symptoms. *J Affect Disord* 2006; 92: 79–90.
8. Franzini A, Messina G, Leone M, Cecchini AP, Broggi G, Bussone G. Feasibility of simultaneous vagus nerve and deep brain stimulation in chronic cluster headache. A case report and considerations. *Neurol Sci* 2009; Suppl 1: 137–139.
9. George MS, Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling RA, 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; 55: 364–373.
10. George MS, Ward HE Jr, Ninan PT, Pollack M, Nahas Z, Anderson B, Kose S, Holand RH, Goodman WK, Ballenger JC. A pilot study of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant anxiety. *Brain Stim* 2008; 1: 112–121.
11. Goodnick PJ, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Sackheim HA. Vagus nerve stimulation in depression. *Expert Opinion Pharmacother* 2001; 2: 1061–1063.
12. Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA Jr, Rezai AR, Friehs GM, Okun MS, Shapira NA, Foote KD, Cosyns PR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Giffakis JE, Rise MT, Machalo AG, Baker KB, Stypulkowski PH, Goodman WK, Rasmussen SA, Nuttin BJ. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 64–79.
13. Handforth A, Ondo WG, Tater S, Mathern GW, Simpson RK Jr, Walker F, Sutton JP, Hubble JP, Jankovic J. Vagus nerve stimulation for essential tremor: a pilot efficacy and safety trial. *Neurology* 2003; 61: 1401–1405.
14. 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: 93–99.
15. Hord ED, Evans MS, Mueed S, Adamolekun B, Naritoku DK. The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain* 2003; 4: 530–534.
16. Krames E, Peckham PH, Rezai AR. *Neuromodulation 2*. New York: Elsevier Academic Press 2009: 1063.
17. Manta S, Dong J, Debonnel G, Blier P. Optimisation of vagus nerve stimulation parameters using the firing activity of serotonin neurons in the rat dorsal raphe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 250–255.
18. Merrill CA, Johnson MA, Minthorn L, Einell HC, son Silander H, Blennow K, Karlsson M, Nordlund A, Rolstad S, Warkentin S, Ben-Menachem E, Sjogren MJ. Vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer disease: Additional follow-up results of a pilot study through 1 year. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1171–1178.
19. Mauskop A. Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headache. *Cephalalgia* 2005; 25: 82–86.
20. Multon S, Schoenen J. Pain control by vagus nerve stimulation: from animal to man ... and back. *Acta Neurol Belg* 2005; 105: 62–67.
21. 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. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 1649–1660.
22. Pardo JV, Sheikh SA, Kuskowski MA, Suresus-Johnson C, Hagen MC, Lee JT, Rittberg BR, Arsin DE. Weight loss during chronic, cervical vagus nerve stimulation in depressed patients with obesity: an observation. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1756–1759.
23. 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: 276–286.
24. 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 randomised, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 347–354.
25. Rush AJ, Siefert SE. Clinical issues in considering vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Exp Neurol* 2009; 219: 36–43.
26. Sjogren MJ, Hellstrom PT, Johnson MA, Runnerstam M, Silander HC, Ben-Menachem E. Cognition – enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 972–980.
27. 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. *Psychiatry Res* 2005; 139: 165–179.

Článek doručen redakci: 4. 7. 2011

Článek přijat k publikaci: 6. 9. 2011

MUDr. Jan Chrastina, Ph.D.

Neurochirurgická klinika LF MU,
FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
jan.chrastina@fnusa.cz

