

La stimolazione del nervo vago nel trattamento della depressione resistente

Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression

G. Maina, U. Albert,
N. Bertetto, E. Pessina,
A. Vitalucci, F. Bogetto

Servizio per i Disturbi Depressivi
e d'Ansia, Dipartimento
di Neuroscienze, Università
di Torino

Key words

Vagus nerve stimulation (VNS) • Treatment-resistant depression (TRD)

Summary

Treatment-resistant depression is a major public health problem, in terms of its prevalence, individual suffering and social costs. Vagus nerve stimulation (VNS) is a new, device-based therapy that may be effective as long term treatment for recurrent or chronic, resistant depression.

VNS Therapy System has been used to treat drug-resistant epilepsy since 1997; clinical observations of mood improvement in epilepsy patients, even in the absence of better control of seizures after VNS implantation,

suggested a role for VNS as therapy in treatment-resistant depression. Promising results of VNS therapy have been shown both considering acute and long-term outcomes. This treatment appears to be well tolerated. The aim of this article is to review current evidence of the mechanism of action of VNS in treatment resistant depression, and to describe treatment initiation, device implantation, and balancing and the monitoring of the programmable pulse parameters. Finally we propose clinical criteria to find eligible patients for this procedure.

Introduzione

La VNS Therapy System¹ è disponibile in Europa dal 1994 come possibile strategia terapeutica atta alla riduzione della frequenza di crisi comiziali in pazienti affetti da epilessia parziale resistente al trattamento farmacologico.

In questo campo l'impiego del VNS è ampiamente collaudato e supportato da un'estesa esperienza clinica: nel 2006 è stato calcolato che già oltre 30.000 pazienti fossero stati sottoposti a questo tipo di intervento. Nel corso di alcuni studi sull'impiego della VNS in pazienti epilettici fu osservato un incremento della qualità di vita ed un aumento del benessere soggettivo, rispetto ai valori registrati nel periodo pre-trattamento². In seguito, ulteriori ricerche documentarono effetti positivi sui sintomi depressivi di questa categoria di pazienti, compresi coloro i quali non avevano tratto benefici per quanto riguardava la riduzione della frequenza delle crisi³⁻⁵. Proprio quest'ultimo concetto – la dissociazione dell'effetto anticomiziale da quello antidepressivo – ha costituito una osservazione fondamentale sulla quale è stata fondata l'ipotesi teorica che la VNS potesse venire impiegata nel trattamento dei disturbi depressivi resistenti ad altri trattamenti convenzionali.

Il disturbo depressivo maggiore resistente (*Treatment Resistant Depression*, TRD) rappresenta un problema di salute pubblica di primaria importanza, sia in termini di prevalenza nella popolazione generale, sia

Corrispondenza:

Giuseppe Maina, Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino, via Cherasco 11, 10126 Torino • Tel. 011 6335425 • Fax 011673473 • E-mail: giuseppemain@hotmai.com.

per la grande sofferenza che grava sugli individui affetti da tale patologia, caratterizzata da elevati tassi di morbilità e mortalità.

La *World Health Organization* (WHO) ha stimato che il disturbo depressivo maggiore (*Major Depressive Disease*, MDD) colpisca circa 340 milioni di persone nel mondo, ed è previsto che nel 2020 la depressione maggiore unipolare sarà al secondo posto a livello mondiale tra le malattie invalidanti, subito dopo la cardiopatia ischemica ⁶.

Nonostante negli ultimi decenni si siano sviluppate numerose strategie terapeutiche efficaci nel trattamento del MDD, secondo recenti studi fino al 50% dei pazienti trattati non risponde in modo soddisfacente al primo trattamento antidepressivo, e, di essi, oltre la metà non trae benefici da un secondo diverso trattamento farmacologico ⁷.

La definizione più utilizzata di depressione maggiore resistente prende in considerazione un episodio depressivo maggiore che non abbia risposto a due terapie in successione con farmaci antidepressivi di classe differente; quindi, nella pratica clinica, fino ad 1/4 degli episodi depressivi maggiori trattati si può considerare tale. Inoltre, sempre da quanto emerge dai dati di recenti studi, sembra che tali casi di TRD, anche nell'eventualità dell'ottenimento di una risposta in seguito a ripetuti trattamenti, siano ad alto rischio di ricadute, con una prognosi scadente per quanto riguarda il follow-up lungo termine: infatti fino al 90% dei pazienti affetti da TRD continuano a manifestare sintomi depressivi dopo 2 anni di attivi trattamenti ⁸.

Per questi motivi è urgente individuare nuove strategie terapeutiche che siano efficaci in questa categoria di pazienti: la stimolazione del nervo vago (*Vagus Nerve Stimulation*, VNS) è una di esse.

La VNS è effettuata attraverso l'impianto sottocutaneo, nella parte superiore dell'emitorace sinistro del paziente, di un generatore di impulsi ed il posizionamento di un elettrodo lungo il nervo vago di sinistra attraverso un'incisione a livello del collo. Esso sarà quindi collegato al generatore di impulsi mediante un tunnel sottocutaneo: il tutto richiede un intervento neurochirurgico della durata di un'ora e mezza circa.

La VNS è quindi divenuta nel 2001 la prima terapia basata su un dispositivo impiantabile approvata per il trattamento della depressione maggiore resistente in Europa e Canada e nel 2005 il suo utilizzo fu approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) come "trattamento aggiuntivo a lun-

go termine per la depressione maggiore resistente a carattere cronico o ricorrente, in pazienti con almeno 18 anni di età con un episodio depressivo maggiore in corso e che non abbiano ottenuto una risposta adeguata in seguito ad 4 o più trattamenti antidepressivi adeguati" ⁹.

Lo scopo di questo articolo è di illustrare le attuali conoscenze sull'utilizzo della stimolazione del nervo vago nell'ambito del trattamento della TRD, prendendo in considerazione i dati più significativi presenti in letteratura riguardo il razionale di tale strategia terapeutica, le indicazioni, i meccanismi d'azione proposti, l'efficacia del suo utilizzo e gli effetti collaterali.

Il nervo vago e il meccanismo d'azione della VNS

L'anatomia e la fisiologia del nervo vago, il X nervo cranico, sono state ben descritte dagli anatomici tempo fa, mentre solo recentemente il suo funzionamento, piuttosto complesso, è stato meglio compreso.

Il vago è un nervo misto, possiede cioè sia fibre motorie che sensitive, ed è il più lungo tra i nervi encefalici; il suo nome origina dal termine latino "vagus", traducibile in "vagabondo", "errante", un appellativo dovuto all'intricato tragitto percorso dalle fibre di questo nervo attraverso i veri distretti che esso è deputato ad innervare.

Una volta uscito dalla scatola cranica attraverso il forame giugulare, esso si dirige verticalmente attraverso il collo (dove decorre tra carotide e giugulare, formando il fascio vascolonervoso del collo) ed il torace, fino alla cavità addominale, dando origine via via a rami collaterali e provvedendo all'innervazione di svariati organi.

All'interno del vago sono presenti tutte e quattro le tipologie di fibre nervose: efferenti viscerali, motorie somatiche, sensitive viscerali e sensitive somatiche; esso contiene quindi sia assoni efferenti che afferenti: questi ultimi rappresentano la quota maggiore delle fibre presenti nel nervo, costituendo circa l'80% sul totale.

Il meccanismo d'azione della stimolazione vagale, per quanto riguarda l'efficacia sui sintomi depressivi, si esplica proprio attraverso la stimolazione delle fibre afferenti viscerali del nervo, mentre sono il risultato della stimolazione sulle fibre efferenti i possibili effetti collaterali più frequentemente riportati (abbassamento della voce, tosse).

È importante considerare che le fibre efferenti del nervo vago di destra dirette al cuore sono deputate alla regolazione della frequenza cardiaca: per questo motivo la stimolazione del nervo vago viene effettuata sul nervo vago di sinistra; la stimolazione del vago di destra in esperimenti su animali di laboratorio ha causato, infatti, l'insorgenza di gravi bradicardie ¹⁰.

Le afferenze viscerali, in seguito al loro ingresso all'interno del midollo allungato, decussano per innervare il nucleo del tratto solitario (NTS) bilateralmente, mentre contraggono sinapsi con altri nuclei del complesso midollare dorsale solo ipsilateralmente. Il NTS a sua volta trasmette impulsi verso altre stazioni del SNC con proiezioni dirette al nucleo parabrachiale (PBN) e poi al cervelletto ed ai nuclei del rafe, alla sostanza grigia periacqueduttale (PAG) ed al locus coeruleus, raggiungendo in seguito mediante proiezioni secondarie strutture sottocorticali appartenenti al sistema limbico e paralimbico e in ultimo aree corticali ¹¹. Si realizza perciò un'amplificazione della trasmissione delle informazioni man mano che dalla periferia ci si avvicina alla corteccia cerebrale, con un allargamento delle aree coinvolte.

Proprio grazie alle connessioni attribuite alle afferenze vagali è possibile ipotizzare un'influenza sui sistemi ormonali e sul sistema nervoso autonomo oltre che sul comportamento e la sfera affettiva. Le proiezioni del NTS si estendono effettivamente a strutture che sono coinvolte nella regolazione dell'umore e delle emozioni, dell'ansia, della motilità intestinale, della sazietà e della percezione del dolore ^{10 12-14}.

Anche le connessioni vagali con il locus coeruleus ed i nuclei del rafe sono consistenti, in quanto tali nuclei contengono i corpi cellulari di neuroni che proiettano i loro assoni verso la corteccia e che fanno parte, rispettivamente, dei sistemi noradrenergico e serotonergico, che si suppone siano coinvolti nella fisiopatologia del MDD, essendo implicati nel meccanismo d'azione della maggior parte dei farmaci antidepressivi ¹⁵.

Inoltre l'esistenza di queste complesse connessioni tra le afferenze vagali e l'SNC ha fatto recentemente postulare che il X nervo cranico sia coinvolto nella nocicezione, mediante appunto la trasmissione di informazioni sensoriali provenienti dai sistemi gastrointestinale e respiratorio verso aree "elevate" del SNC, oltre che nella modulazione della risposta affettivo-emozionale al dolore ¹².

È possibile ipotizzare che la stimolazione del nervo vago sia in grado di agire sulla funzionalità delle aree e delle vie neurotrasmettitoriali sopracitate, alterata nei pazienti affetti da TRD, e proprio da queste modificazioni sul grado di attività di questi circuiti neuronali deriverebbero i benefici sulla sintomatologia depressiva.

Per verificare tali ipotesi è necessario approfondire le conoscenze a proposito, e ultimamente, grazie a metodi sempre più fini e sofisticati, ciò è, quanto meno teoricamente, possibile.

Differenti approcci metodologici sono stati utilizzati per comprendere con miglior precisione il meccanismo d'azione della VNS.

Un metodo è costituito dall'analisi delle variazioni, nel corso della terapia con VNS, nei sistemi neurotrasmettitoriali che sono ritenuti essere coinvolti nella patofisiologia della TRD, sia in modelli murini che nell'uomo, mediante prelievo ed analisi del liquor cefalo-rachidiano.

Esistono prove, provenienti da studi effettuati su modelli animali (topi), che sostengono la specifica azione della VNS sui substrati anatomici ritenuti coinvolti nella patogenesi della depressione maggiore, oltre che prove indirette dell'azione antidepressiva di tale tecnica. In uno studio Kling et al. ¹⁶ misurarono l'espressione della proteina codificata dal gene *c-fos*, marcatore dell'attività neuronale, in topi esposti a VNS, paragonandola a quella osservata in un gruppo di controllo in condizioni di stimolazione fittizia ("sham"). I risultati evidenziarono che, rispetto al gruppo di controllo, i topi con stimolazione vagale attivata mostravano un incremento nell'espressione di *c-fos* a livello della porzione anteriore dell'encefalo (ipotalamo laterale, nucleo paraventricolare, l'area CA3 dell'ippocampo e la corteccia dei lobi frontali) e su regioni del tronco encefalico (NTS, nucleo del rafe magnus, PBN, locus coeruleus, sostanza grigia periacqueduttale). Questi dati supportano l'idea che la terapia con VNS sia in grado di agire direttamente stimolando alcune strutture presenti a livello del tronco encefalico, ed indirettamente regolando l'attività dei neuroni del sistema limbico e di regioni corticali, sedi anatomiche corrispondenti alla controparte affettiva delle funzioni mentali, e quindi implicate nella regolazione del tono dell'umore.

Inoltre, topi trattati con VNS e sottoposti al "forced swim test", considerato un modello animale per la depressione, hanno mostrato una riduzione del tempo di immobilità rispetto ai controlli, in modo

simile a topi cui fosse stata somministrata desipramina o terapia elettroconvulsivante¹⁷.

Per quanto concerne gli studi sull'uomo, sono state svolte delle ricerche con l'obiettivo di indagare gli effetti della VNS su specifici sistemi neurotransmettoriali, in particolare i sistemi noradrenergico e serotonergico. Da quanto emerge dai risultati dei primi studi svolti, sembra che i meccanismi d'azione della VNS si differenzino, almeno parzialmente, da quelli dei farmaci antidepressivi più comunemente utilizzati. La 5HT è presente ad elevate concentrazioni nei neuroni del nucleo dorsale del rafe, nel mesencefalo. Gli effetti della VNS sulla frequenza di scarica dei neuroni serotonergici del nucleo dorsale del rafe in topi sottoposti ad una stimolazione vagale, sia acutamente che a lungo termine, è stata descritta e confrontata con un campione di controllo con simulazione della stimolazione, da uno studio presentato al meeting annuale della società di neuroscienze degli USA¹⁸. Diversamente dagli SSRIs, la VNS non è apparsa associata ad un'iniziale riduzione nella frequenza di scarica dei neuroni serotonergici, bensì con un suo progressivo incremento nell'arco di 2 settimane, conformemente al progressivo aumento della risposta antidepressiva osservata negli studi clinici sulla terapia con VNS. Inoltre è interessante notare che la VNS non ha dimostrato di provocare la down-regulation degli autorecettori 5HT-1A, differenziandosi anche in questa accezione dagli SSRIs¹⁸.

Un'altro metodo di ricerca per valutare l'azione della VNS è quello di "mappare" i substrati neurologici, sui quali si suppone la VNS esplichi la sua azione, al fine di identificare eventuali cambiamenti a livello funzionale; a questo scopo vengono impiegate moderne tecnologie radiologiche che consentono di ottenere immagini delle strutture del SNC associate ad informazioni circa il loro stato funzionale. Esse comprendono la *Single Photon Emission Computer Tomography* (SPECT), la *Positron Emission Tomography* (PET) e la risonanza magnetica funzionale (*functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI). La letteratura esistente attualmente è di difficile interpretazione, ed in alcuni casi contraddittoria¹⁹. Infatti, la varietà delle tecniche di studio utilizzate, la scarsa numerosità dei campioni di pazienti arruolati e la loro eterogeneità diagnostica (MDD unipolare o disturbo bipolare), la diversità nelle terapie farmacologiche antidepressive assunte, e gli intervalli di tempo non

costanti ai quali le scansioni sono state ottenute, sono tutti fattori che precludono la possibilità di trarre conclusioni definitive a proposito.

La VNS nel trattamento della TRD: prove d'efficacia clinica

I primi studi osservazionali

La pubblicazione dei primi dati riguardanti l'utilizzo della VNS come opzione terapeutica per il trattamento della depressione maggiore resistente risale al 2000: essi provenivano da uno studio multicentrico²⁰ in cui vennero inclusi pazienti (n = 30), di età compresa tra i 18 ed i 70 anni, aventi diagnosi di MDD (n = 21), disturbo bipolare di tipo I (n = 4) o bipolare II (n = 5) in fase depressiva (cioè con MDE in corso), secondo i criteri del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quarta edizione²¹. Lo studio monitorizzò i pazienti per un totale di 10 settimane di stimolazione attiva; si trattò perciò di uno studio sugli effetti della VNS a breve termine. I risultati osservati furono più che incoraggianti, con tassi di risposta del 40% (risposta = riduzione \geq 50% del punteggio alla HDRS), e per quanto riguarda la remissione (punteggio della HDRS \leq 10) del 17%. La terapia risultò essere ben tollerata, e nessun paziente fu costretto ad interrompere la terapia a causa di effetti avversi. Nessun paziente ottenne una risposta nelle prime due settimane susseguenti l'impianto del dispositivo, periodo cioè in cui il dispositivo era ancora disattivato in condizioni "single-blind": questo dato è importante perché toglie credibilità all'ipotesi che i benefici del trattamento potessero essere aspecifici (effetto placebo), o comunque scollegati dalla presenza di stimolazione attiva.

I dati provenienti dai 30 pazienti di questo primo studio furono poi aggiunti a quelli di ulteriori 30 soggetti, partecipanti ad un identico protocollo, in uno studio pubblicato l'anno successivo²², che considerò quindi i dati sugli effetti del VNS su 59 pazienti (uno venne escluso nella fase preliminare), allargando perciò il campione d'analisi e dando più credibilità e significatività statistica ai risultati. Questi ultimi confermarono sostanzialmente i precedenti, sostenendo la validità della VNS in qualità di presidio terapeutico per la TRD. Anche in questo caso nessun paziente fu costretto a sospendere il trattamento a causa di gravi effetti collaterali.

Gli studi osservazionali a 1-2 anni

Il fatto che i reperti di studi naturalistici sui pazienti epilettici riportassero che l'effetto terapeutico della VNS potesse essere incrementale col passare del tempo²³⁻²⁶ fu uno stimolo a continuare la monitorizzazione dei 59 pazienti descritti, per valutare gli effetti a lungo termine della VNS anche nell'ambito dei disturbi dell'umore resistenti in successive "extensions" ad 1 e 2 anni di questo primo studio osservazionale.

Al follow-up a 12 mesi, la percentuale dei pazienti responders (risposta: riduzione $\geq 50\%$ del punteggio alla HDRS) risultò essere salita dal 30,5% (18/59) al 44,1% (26/59), mentre la percentuale dei remitters (HDRS ≤ 10) aumentò dal 15,3% (9/59) al 27,1% (16/59): anche se questi risultati non raggiunsero significatività statistica, indicarono comunque un continuo e graduale aumento dei benefici della VNS nel corso del primo anno^{27,28}. Coloro i quali avevano risposto durante le prime 12 settimane mantennero, nella maggior parte dei casi, la risposta al follow-up a 12 mesi.

Per quanto riguarda gli effetti a 2 anni, un'analisi effettuata considerando la più recente osservazione raccolta disponibile (*Last Observation Carried Forward*, LOCF) rilevò che la risposta fu mantenuta nel 42,4% dei pazienti (25/59), e la remissione nel 22% (13/59): in sostanza, quindi, questi dati suggerirono un'efficacia mantenuta stabilmente, seppur non aumentata²⁸. Tuttavia, date le caratteristiche dello studio (in aperto, non controllato) questi pur promettenti risultati non assunsero un significato definitivo: sarebbe stato necessario uno studio controllato per dare maggior credito alla VNS quale valida opzione per il trattamento della TRD.

Uno studio randomizzato e controllato

Un ampio (n = 235) studio multicentrico in doppio cieco, randomizzato e controllato mediante l'utilizzo di una simulazione della stimolazione ("sham" VNS), sugli effetti a breve termine della VNS in pazienti affetti da TRD, è stato recentemente portato a termine e pubblicato da Rush et al.²⁹. I criteri di inclusione utilizzati erano pressoché del tutto analoghi a quelli degli studi osservazionali citati nei paragrafi precedenti. Ai pazienti era permessa l'assunzione contemporanea di un numero di diverse terapie psicofarmacologiche (inclusi antidepressivi, stabilizzatori dell'umore, o agenti antipsicotici) non superiore a 5, con la clausola che i dosaggi avrebbero dovuto rimanere stabili nelle

4 settimane precedenti all'arruolamento nello studio; inoltre non è stato permesso alcun aumento nel dosaggio, neppure durante la fase successiva all'impianto all'intervento, oggetto di studio (prime 10 settimane di stimolazione).

Dopo 10 settimane di stimolazione non è stata riscontrata nessuna significativa differenza tra il gruppo sottoposto ad attiva stimolazione ed il gruppo con il dispositivo spento per quanto riguarda le percentuali di risposta alla HDRS-24.

Per quanto riguarda le altre scale utilizzate in questo studio per la valutazione clinica, non si sono osservate differenze significative tra i due gruppi neppure alla CGI ed alla MADRS, mentre è apparso un significativo miglioramento, considerando la 30-item *Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report* (IDS-SR-30), a favore del gruppo con stimolazione attiva rispetto a quello con stimolazione simulata ($p < 0,03$).

In ogni caso questo studio, l'unico con le caratteristiche ideali finora svolto (doppio cieco, randomizzato e controllato), ha fallito nel dimostrare una significativa efficacia, a breve termine, del VNS nella TRD, ed ha richiesto quindi lo svolgimento di ulteriori approfondimenti. È stato pertanto continuato in aperto in 2 fasi di "extension" in cui i pazienti hanno continuato ad essere seguiti, e gli esiti sono stati riportati ad 1 e 2 anni; dopo le prime 10 settimane, quindi, ai pazienti del gruppo "sham" è stato acceso l'apparecchio stimolatore, e quelli con il dispositivo già attivo hanno continuato nel trattamento. I clinici che si occupavano della somministrazione delle scale di valutazione clinica sono rimasti all'oscuro dei cambiamenti apportati e delle concomitanti terapie, non partecipando quindi alla gestione terapeutica dei pazienti. A 12 mesi sono stati valutati 181 pazienti, appartenuti inizialmente sia al gruppo della stimolazione attiva che a quello "sham", ed è stato osservato un aumento sia per quanto riguarda la percentuale di risposta (dal 14,4 al 27,2%) che la remissione (dal 7,3 al 15,8%) utilizzando un'analisi LOCF³⁰: perciò si è verificato, approssimativamente, il raddoppio di entrambi gli indici. Il successivo monitoraggio a 2 anni, su 157 pazienti, ha rivelato tassi di risposta e remissione mantenuti.

Il trattamento, ancora una volta, ha dimostrato essere di buona, se non ottima, tollerabilità, con una percentuale di interruzione della terapia dovuta ad effetti collaterali corrispondente al 3% del totale dei pazienti.

Seppur questi studi, ancora una volta, supportino l'ipotesi che ci sia un incremento graduale degli effetti antidepressivi secondari alla VNS nel corso del primo anno, e che quindi sia necessaria una valutazione a lungo termine per analizzare correttamente i risultati, ad essi manca un paragone di trattamento attivo concomitante, diverso dal VNS, su un gruppo di controllo, e sono inoltre limitati dal fatto che ai pazienti è stato concesso di modificare le terapie psicotrope in corso.

Uno studio naturalistico di confronto

Tentando di supplire alle carenze dei precedenti studi a lungo termine, George et al.³¹ hanno impostato uno studio comparativo tra il gruppo trattato con VNS dello studio valutativo a 12 mesi e un gruppo di pazienti affetti da TRD e parallelamente trattati unicamente con terapie farmacologiche "convenzionali" (in inglese: *treatment as usual*, TAU).

Il gruppo VNS + TAU ha, secondo i risultati di questo studio, mostrato di conseguire una maggiore riduzione, in media, del punteggio alla IDS-SR30 rispetto al gruppo TAU (-9,9 punti contro -3,7 punti in media).

In aggiunta, il gruppo in trattamento con VNS ha ottenuto tassi significativamente più alti sia per quanto riguarda la risposta (19,6 vs. 12,1%) che la remissione (15 vs. 3,6%).

Anche utilizzando come punto di riferimento la scala HDRS-24 il gruppo VNS + TAU ha dimostrato quote di risposta significativamente maggiori se paragonato al gruppo di pazienti TAU.

Uno studio multicentrico europeo

Recentemente, anche in Europa è stato portato a termine uno studio multicentrico³² che ha indagato gli effetti del trattamento con VNS in pazienti affetti da TRD, e che ha incluso pazienti (n = 74) di 6 diversi Paesi (Belgio, Germania, Irlanda, Regno Unito, Svezia, Svizzera). Si è trattato di uno studio osservazionale il cui protocollo era molto simile ai primi studi osservazionali pubblicati^{20 22}.

Anche in questo caso, la risposta clinica è stata definita come una riduzione $\geq 50\%$ alla HAM-D-24 rispetto ai valori baseline pre-impianto, mentre per remissione è stato inteso un punteggio alla HAM-D-24 ≤ 10 .

Nel corso dello studio è stata riscontrata una significativa diminuzione della gravità dei sintomi depressivi secondo i punteggi ottenuti alla HAM-

D-24 sia a 3 che a 6, 9 e 12 mesi. Infatti al percentuale di pazienti dimostratisi "responders" era pari al 36% (25/70) dopo 3 mesi ed è andata gradualmente aumentando, come già era stato osservato nei precedenti studi americani a lungo termine, risultando del 44% (27/61) a 6 mesi, del 53% (29/55) a 9 mesi e del 55% (33/60) a 12 mesi. I tassi di remissione riscontrati sono risultati pari al 17% a 3 mesi e del 33% a 12 mesi.

Nella maggior parte dei casi il conseguimento della risposta è stato mantenuto nel corso del tempo: infatti il 44% dei pazienti ha ottenuto una risposta duratura, ovvero un'assenza di ricadute, una volta riscontrata la risposta, durante il primo anno di trattamento di stimolazione del nervo vago. Questo dato è importante perché scredita l'ipotesi di una possibile attribuzione dei benefici riscontrati ad un effetto placebo: infatti, nei trial sui farmaci antidepressivi controllati, è stato osservato che i responders appartenenti al gruppo del placebo hanno mostrato non mantenere in molti casi in modo stabile i risultati ottenuti, soprattutto se paragonati ai responders del gruppo che assume il farmaco^{33 34}.

La VNS nel trattamento della TRD: effetti collaterali

I dati presenti in letteratura sull'esperienza di trattamento dell'epilessia farmaco-resistente attraverso la VNS comunicano una buona tollerabilità da parte dei pazienti, con basse percentuali di effetti collaterali clinicamente rilevanti³⁵. Pertanto, nel momento in cui la VNS iniziò ad essere sperimentata come strategia terapeutica per la TRD, le conoscenze sulla sua sicurezza e tollerabilità poggiavano già su basi piuttosto solide.

Gli effetti collaterali riscontrati più comunemente in seguito alle prime 12 settimane di terapia nel primo studio osservazionale (n = 60)²² furono:

- alterazioni della voce e/o raucedine (55% dei pazienti);
- tosse (17% dei pazienti);
- respiro corto/dispnea (15% dei pazienti);
- cefalea (22% dei pazienti);
- dolore al collo (17% dei pazienti);
- disfagia (20% dei pazienti);
- nausea/vomito (13% dei pazienti);
- extrasistole (3% dei pazienti).

Essi apparvero correlati all'intensità di stimolazione e dimostrarono di attenuarsi in seguito ad

un'appropriata regolazione dei parametri. Con frequenza decisamente inferiore si verificarono anche eventi avversi di maggiore gravità: due pazienti andarono incontro ad un episodio maniacale in seguito all'impianto del dispositivo; un paziente presentò in due occasioni episodi di dolore localizzato alla gamba (è possibile un'attribuzione alla stimolazione).

Il peggioramento per quanto riguarda i sintomi depressivi, misurati alla HAM-D-28, fu osservato in 5 pazienti, ma solo in due casi fu possibile considerare il peggioramento possibilmente correlato alla terapia con VNS; un paziente manifestò degli episodi di vomito e diarrea.

Al follow-up a due anni sui 60 pazienti trattati²⁸ era diminuita la frequenza degli effetti collaterali più comuni: infatti per quanto riguarda le alterazioni della voce le percentuali erano scese dal 60 al 27%; la frequenza della dispnea era diminuita dal 15 all'8%, quella del dolore al collo dal 22 al 13%. Tipicamente, l'intensità di tali effetti indesiderati era stata di lieve entità e limitata alle fasi di stimolazione attiva.

Durante il periodo compreso tra la fine della fase acuta di studio di 12 settimane ed il follow-up a 2 anni si erano verificati 40 eventi avversi che avevano riguardato 25 pazienti. Essi avevano incluso 10 casi di peggioramento della sintomatologia depressiva, 3 tentativi anticonservativi, 2 episodi maniacali, un caso di disforia, un caso di agitazione psicomotoria ed uno di tossicità.

Per quanto riguarda patologie non psichiatriche, erano stati segnalati un caso trombosi venosa profonda (TVP) con flebite, un episodio di dolore alla colonna vertebrale ed uno di appendicite acuta: solo la TVP era stata considerata dagli autori come possibile evento correlato alla VNS.

Anche nello studio randomizzato e controllato²⁹, i pazienti in attivo trattamento con VNS hanno manifestato effetti collaterali simili a quelli precedentemente riportati dai pazienti arruolati nello studio osservazionale. Paragonati ai pazienti del gruppo che non stava realmente ricevendo una stimolazione attiva, ma solo una simulazione della stessa (si ricorda che lo studio è stato svolto in doppio cieco), i pazienti trattati con VNS hanno riportato una frequenza significativamente superiore di effetti collaterali. Trenta eventi avversi significativi sono stati segnalati durante i tre mesi oggetto di studio, riguardati l'11% dei pazienti (27/235).

Sette pazienti in attivo trattamento, contro 4 del gruppo "sham" hanno accusato un peggioramento della sintomatologia depressiva, che ha richiesto ospedalizzazione. Resta poco chiaro al momento se la maggiore incidenza di tale peggioramento sia dovuto a cause intrinseche della malattia di base o sia in qualche modo correlato alla VNS, perché la dimensione del campione non conferisce significatività all'osservazione.

2 pazienti che stavano ricevendo attivo trattamento sono usciti dal protocollo di studio a causa di eventi avversi: in un caso il dispositivo generatore di impulsi è stato rimosso per l'insorgenza di un'infezione nella sede d'impianto, nell'altro caso il paziente si è suicidato a 5 settimane dall'accensione.

Altri eventi sfavorevoli manifestatisi durante le 12 settimane di studio hanno incluso un caso di asistolia ed uno di bradicardia, entrambi avvenuti durante l'intervento chirurgico di impianto del dispositivo per la VNS; 2 pazienti appartenenti al gruppo sottoposto ad attiva stimolazione, nel corso delle visite di valutazione, hanno soddisfatto i criteri per la diagnosi di episodio ipomaniacale o maniacale secondo i criteri relativi al punteggio della *Young Mania Rating Scale* (YMRS): in entrambi i casi però l'episodio si è risolto nell'arco di una e due settimane e non è stato necessario che i pazienti interrompessero il trattamento.

Nel prolungamento ad un anno dello studio controllato, con l'attivazione del generatore di impulsi anche nel gruppo di pazienti in cui era stato mantenuto disattivato, l'alterazione della voce è rimasto l'effetto collaterale di più comune riscontro³⁰. Anche nel recente studio multicentrico Europeo³² gli effetti collaterali registrati con maggior frequenza durante i primi 3 mesi sono stati alterazioni della voce (63%), tosse (26%), dolore (20%) e dispnea (10%), in linea con i dati provenienti dagli studi americani citati in precedenza. Essi in genere si sono manifestati limitatamente ai tempi di attiva stimolazione, e nessun paziente ha cessato la terapia per cause riconducibili ad eventi sfavorevoli legati alla VNS.

La VNS nel trattamento della TRD: i parametri di stimolazione

I parametri del generatore di impulsi usato nella VNS, suscettibili di regolazione dall'esterno mediante l'apposito telecomando, sono l'intensità

di corrente elettrica (output current), la frequenza (*frequency*), l'ampiezza di pulsazione (*pulse width*) e gli intervalli di attivazione e inattivazione (ON-OFF times).

I parametri possono essere variati per ciascun paziente per ottimizzare la tollerabilità in accordo con l'efficacia clinica^{22 26 36}.

Per intensità si intende la corrente rilasciata in corrispondenza di ogni singola scarica da parte dello stimolatore, misurata in milliamperes (mA). Il range di intensità di corrente erogabile da parte del generatore per la VNS varia da 0,25 mA a 3,5 mA; i passaggi da un'intensità minore ad una maggiore possono essere eseguiti procedendo di 0,25 mA alla volta. Generalmente l'intensità viene regolata su valori di 0,25 mA al momento dell'accensione del dispositivo, dopodiché essa viene aumentata in "steps" di 0,25-0,50 mA ogni 2-4 settimane, finché la tollerabilità da parte del paziente lo permette³⁷.

È stato osservato che la tollerabilità verso aumenti nell'intensità della corrente si accresce col passare del tempo, per cui effetti collaterali dovuti al passaggio ad un'intensità di stimolazione superiore possono via via recedere.

Per quanto riguarda l'efficacia, stando ai dati provenienti dagli studi clinici svolti sinora, non emerge una chiara correlazione tra l'intensità di corrente somministrata ed i benefici sulla sintomatologia depressiva; in ogni caso viene generalmente preso in considerazione il valore di 1 mA come intensità minima da raggiungere per determinare l'efficacia del trattamento, nonostante in alcuni casi sia stata osservata una risposta anche con valori inferiori^{22 29 30}.

Per frequenza si intende il numero di scariche somministrate al secondo e si misura in Hz. Il range, nel caso dello stimolatore per la VNS, va da 1 a 30 Hz. Basandosi sui dati provenienti dagli studi clinici, si può considerare 20 Hz come valore di frequenza ottimale con cui iniziare la stimolazione vagale in pazienti affetti da TRD. Frequenze \leq 5 Hz devono comunque essere evitate per il fatto che esse risultano inefficaci, oltre a determinare un rapido esaurimento della batteria dell'apparecchio stimolatore¹.

Per ampiezza dell'impulso (*pulse width*) si intende la durata di ogni singolo impulso erogato dal dispositivo stimolatore, misurato in μ s. Moltiplicando l'ampiezza di pulsazione per l'intensità di corrente è possibile ottenere la potenza dello stimolo

somministrato, misurato come la carica elettrica rilasciata ogni pulsazione. Il range in cui rientrano i valori di "pulse width" va da 130 μ s a 1000 μ s, con impulsi unidirezionali³⁸.

La programmazione dell'ampiezza degli impulsi influenza il livello di intensità di corrente richiesto per ottenere la stimolazione del nervo vago, dal momento che occorrono valori di intensità di corrente via via più elevati man mano che diminuisce l'ampiezza degli impulsi in termini di tempo³⁸. Per quanto riguarda la tollerabilità della VNS in relazione all'ampiezza dell'impulso, ci sono evidenze in letteratura che la riduzione di questo parametro da 500 μ s a 250 μ s possa portare dei benefici sul piano della tollerabilità^{39 40}.

Questi dati, pur provenendo da uno studio effettuato su una popolazione di pazienti epilettici, sono indicativi anche per l'applicazione della VNS come terapia per la TRD, dato che gli effetti collaterali sono in gran parte sovrapponibili.

Come già accennato in precedenza, la stimolazione sul nervo vago viene somministrata in modo intermittente, non continuo, con un'alternanza di periodi di attivazione (ON times) e disattivazione (OFF times) dell'apparecchio stimolatore.

Per ciclo di attivazione (*duty cycle*) si intende la percentuale di tempo durante la quale gli impulsi di stimolazione vengono erogati dal dispositivo, calcolata dividendo la somma degli "ON times" per la somma degli "OFF times", il tutto moltiplicato per 100. Il tempo di attivazione dell'apparecchio per la VNS include i periodi di ascesa e discesa (*ramp-up* e *ramp-down*) della stimolazione, della durata di circa 2s ciascuno per frequenze $>$ 10 Hz⁴⁰. I tempi con segnale ON del dispositivo possono variare entro un range che va dai 7s ai 60s, mentre il range per i tempi in cui il segnale è assente (OFF) comprende tempi da 0,2 a 180 min; la programmazione di un OFF time di 0,0 minuti provoca lo spegnimento dello stimolatore. Infatti è stato dimostrato, in esperimenti effettuati su animali di laboratorio, che una stimolazione che preveda un tempo di attivazione del dispositivo superiore a quello di inattivazione (*duty cycle* $>$ 50%) possa provocare una degenerazione del nervo vago⁴¹, e perciò è da evitare nella maniera più assoluta. Generalmente, il ciclo viene impostato con tempi di attivazione di 30s seguiti da 5 min in cui il dispositivo permane inattivato (*duty cycle*: 10%).

Secondo i risultati di uno studio che ha analizzato gli effetti della VNS in relazione a diversi valori di

ciclo attivazione/disattivazione³⁶ non sembra che variazioni di questo parametro possano influenzare la comparsa o meno dei comuni eventi avversi relativi alla terapia con VNS.

È difficile valutare l'impatto di differenti valori del *duty cycle* sulle modificazioni sul tono dell'umore in pazienti affetti da TRD trattati con VNS, ma pare comunque che gli effetti siano dipendenti in modo decisamente maggiore dalla durata della terapia piuttosto che da questo parametro.

Concludendo, per quanto riguarda l'impostazione dei parametri in ogni singolo paziente, non esistendo attualmente metodi per prevedere la risposta individuale in relazione a particolari valori dei parametri di stimolazione³⁷; la strategia più utilizzata è un graduale messa a punto dei parametri tenendo conto soprattutto della tollerabilità della terapia.

La stimolazione ha inizio con basse intensità di corrente (0,25 mA), e potrà essere aumentata di 0,25-0,50 mA alla volta ogni 2 settimane circa fino al raggiungimento di valori compresi tra 1 e 2 mA, range all'interno del quale generalmente si pone la tollerabilità del paziente al trattamento. In caso di mancata risposta alla terapia con VNS, dopo circa 6-12 mesi con la massima intensità di corrente tollerabile, è possibile incrementare i valori del ciclo attivazione/disattivazione regolando quindi la durata dei tempi ON e OFF. Contemporaneamente all'aumento della frazione dei tempi ON rispetto a quella dei tempi OFF è appropriata una riduzione dell'ampiezza degli impulsi (*pulse width*) o dell'intensità di corrente in modo da minimizzare gli effetti indesiderati³⁸.

Come in corso di terapie con farmaci antidepressivi, la terapia con VNS deve essere regolata in maniera graduale e sistematica, cercando di adattare individualmente le impostazioni per ciascun paziente con l'intento di ottimizzarne l'efficacia e ridurre al minimo gli effetti collaterali.

La VNS nel trattamento della TRD: l'intervento chirurgico di impianto

L'intervento chirurgico di impianto del dispositivo generatore di impulsi e di posizionamento degli elettrodi stimolatori intorno al nervo vago viene praticato generalmente da chirurghi specialisti in neurochirurgia ed ha solitamente una durata di circa un'ora e mezza.

Il paziente viene operato in anestesia generale, in

seguito all'esecuzione di un'adeguata profilassi antibiotica. Viene posizionato sul tavolo operatorio in decubito supino con il collo esteso. Previa tricotomia della regione sottoclavicolare, se necessaria, viene eseguita un'accurata disinfezione del campo operatorio.

Viene operata un'incisione della cute del collo con esposizione e susseguente incisione del muscolo platisma. In seguito a questa operazione, dopo esposizione e spatolamento del muscolo sternocleidomastoideo viene ricercata mediante palpazione l'arteria carotide interna: è quindi praticata un'incisione a livello della fascia carotidea, all'interno della quale decorre il nervo vago. A questo punto viene introdotto dagli assistenti di sala il microscopio, che viene puntato sul campo operatorio. Grazie all'impiego del microscopio il nervo vago viene isolato per un tratto di 3 cm circa ed è quindi pronto per il posizionamento dell'elettrodo. Prima di procedere a questa operazione viene creata la tasca sottocutanea che ospiterà il dispositivo generatore di impulsi: essa potrà essere situata in sede ascellare oppure, in alternativa, in sede sottoclaveare, al di sotto delle fasce muscolari. Il cavo della ferita cervicale viene a questo punto collegato a quello della ferita toracica mediante un apposito strumento tunnellizzatore. Il passaggio successivo consiste dunque, nuovamente tramite l'ausilio del microscopio, nel posizionamento dell'elettrodo spiralato sul nervo vago di sinistra precedentemente isolato; il cavo connesso all'elettrodo (elettrocattetero) viene ora collegato al dispositivo generatore di impulsi e viene eseguito, da un tecnico in possesso dell'apposito telecomando, un test intraoperatorio per assicurarsi del corretto funzionamento delle varie componenti.

Una volta accertatisi del funzionamento, i chirurghi procedono al fissaggio dell'imbandito dell'elettrocattetero alla fascia muscolare (in modo da impedirne lo scivolamento); eseguita quest'ultima operazione non resta che introdurre il dispositivo generatore di impulsi nella tasca precedentemente creata e procedere alla sutura cosmetica delle ferite chirurgiche: l'intervento per terapia di stimolazione del nervo vago è completato.

Nella settimana seguente all'intervento è bene che il chirurgo si accerti della corretta guarigione delle ferite chirurgiche e vigili sull'eventuale comparsa di complicanze post-chirurgiche quali le infezioni in sede dell'impianto del dispositivo, evento peral-

tro di raro riscontro. Si ricorda che lo stimolatore viene generalmente attivato circa 15-20 giorni dopo la data dell'intervento, con una corrente iniziale di 0,25 mA. Di norma, la durata media della batteria è di circa 5 anni.

Trascorso questo periodo si rende necessario un nuovo intervento per sostituire il generatore di impulsi.

L'elettrocattetero non ha invece alcun periodo di scadenza. Deve essere sostituito solo in caso di rottura o danneggiamento.

La VNS nel trattamento della TRD: indicazioni e controindicazioni

Prendendo visione dei criteri di inclusione dei principali studi sinora svolti sull'utilizzo della VNS come terapia per la TRD, citati nel corso dei paragrafi precedenti, si può osservare che in sostanza tutti hanno utilizzato i seguenti criteri comuni⁴²:

- i pazienti dovevano trovarsi in un DME (diagnosticato secondo i criteri del DSM-IV), nel contesto di un MDD o di un disturbo bipolare;
- età compresa tra i 18 e i 70 anni;
- il punteggio alla *Hamilton Rating Scale for Depression* doveva essere ≥ 20 ;
- il MDE in corso al momento della valutazione doveva aver avuto il suo esordio almeno 2 anni prima e/o almeno 4 altri DME dovevano averlo preceduto nel corso della vita del paziente;
- i pazienti dovevano dimostrare di essere stati resistenti ad almeno 2 adeguati trattamenti antidepressivi con almeno 2 differenti classi farmacologiche (in paziente bipolare veniva valutata anche l'eventuale intolleranza/inefficacia dei sali di litio);
- i pazienti non dovevano avere avuto significativi miglioramenti clinici grazie ad un intervento psicoterapico di almeno 6 settimane di durata nel corso del DME corrente.

Sempre da un'analisi della letteratura, i criteri di esclusione il cui utilizzo è riscontrabile nella quasi totalità degli studi esistenti sono:

- diagnosi di depressione psicotica o atipica;
- comorbidità psichiatriche quali: schizofrenia, disturbo schizoaffettivo, disturbo bipolare a cicli rapidi, disturbo da uso di sostanze (quest'ultimo presente come dipendenza nell'anno o abuso nei sei mesi precedenti l'inizio della valutazione);

- ideazione suicidaria acuta (o tentato suicidio nei 12 mesi precedenti lo studio, o anamnesi positiva per più di 2 tentati suicidi);
- controindicazioni di tipo medico (IMA, patologie neurologiche progressive, alto rischio anestesiológico: ASA ≥ 3) o chirurgico (vagotomia cervicale sinistra, pregressi interventi neurochirurgici) giudicate fattori di rischio inaccettabili;
- disturbo di Asse II di gravità tale da inficiare, a giudizio dell'investigatore, le valutazioni, le procedure e il follow-up dell'intervento.
- nella donna gravidanza ed allattamento.

È pertanto possibile affermare che, attualmente, è documentata la sicurezza e l'efficacia del trattamento con VNS per pazienti con diagnosi di episodio depressivo maggiore (che non presenti caratteristiche psicotiche o atipiche), nel contesto sia di un disturbo depressivo maggiore unipolare che di disturbo bipolare che presenti caratteristiche di ricorrenza, cronicità e resistenza al trattamento farmacologico e psicoterapeutico. Questi sono al momento attuale i criteri che devono essere tenuti in considerazione nel momento in cui si prenda in considerazione l'eventualità di proporre ad un paziente la terapia con VNS.

Per quanto riguarda le controindicazioni, è possibile che alcune di esse vengano in futuro smentite dai risultati di studi che utilizzino criteri di esclusione meno restrittivi. Ad esempio, un recente studio⁴³ ha indagato l'efficacia e la tollerabilità della VNS un campione (n = 9) di pazienti affetti da disturbo bipolare a ciclizzazione rapida, considerata sinora una controindicazione alla terapia con VNS e presente tra i criteri di esclusione della quasi totalità degli studi.

Analizzando i risultati ottenuti dopo un anno di studio, sia l'efficacia (tassi di risposta del 38,1%) che la tollerabilità (nessun grave effetto collaterale) sono paragonabili a quelli ottenuti dai precedenti studi osservazionali. Naturalmente va tenuto conto della ristrettezza del campione, tuttavia è possibile che anche categorie di pazienti finora giudicati non candidabili alla terapia di stimolazione del nervo vago potranno in futuro usufruirne.

Bibliografia

- ¹ *Depression physician's manual*. Houston, TX: Cyberonics, Inc. 2005.

- 2 Dodrill CB. *Cognitive and quality of life changes with VNS therapy: results from a randomized controlled trial*. In: *Current results and perspectives on vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy*. Houston, TX: Cyberonics 1997.
- 3 Harden CL, Lazar LM, Pick LH, Nikolov B, Goldstein MA, Carson D, et al. *A beneficial effect on mood in partial epilepsy patients treated with gabapentin*. *Epilepsia* 1999;40:1129-34.
- 4 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.
- 5 Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. *Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients*. *Epilepsy Res* 2000;42:203-10.
- 6 Murray CJ, Lopez AJ. *Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study*. *Lancet* 1997;349:1498-504.
- 7 Nemeroff CB. *Prevalence and management of treatment-resistant depression*. *J Clin Psychiatry* 2007;68:17-25.
- 8 Dunner DL, Rush AJ, Russell JM, Burke M, Woodard S, Wingard P, et al. *Prospective, long-term, multicenter study of the naturalistic outcomes of patients with treatment-resistant depression*. *J Clin Psychiatry* 2006;67:688-95.
- 9 Office of Device Evaluation. *VNS therapy System p970003s050*. Available at: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p970003s050.html> 2006. Accessed December 18.
- 10 Henry TR. *Therapeutic mechanism of vagus nerve stimulation*. *Neurology* 2002;59:3-14.
- 11 Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, McNamara J, Frazer A, Henry TR, et al. *VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms*. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1345-55.
- 12 Berthoud H-R, Neuhuber WL. *Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system*. *Auton Neurosci* 2000;85:1-17.
- 13 George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Lisanby SH, et al. *Vagus nerve stimulation. A potential therapy for resistant depression?* *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:757-83.
- 14 George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, et al. *Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy*. *Biol Psychiatr* 2000;47:287-95.
- 15 Lenox RH, Frazer A. *Mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers*. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. *Neuropsychopharmacology: the fifty generation of progress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002, pp. 1139-63.
- 16 Kling MA, Loyd D, Sansbury N, Ren Ke MAZ. *Effects of short-term VNS therapy on Fos expression in rat brain nuclei*. Poster presented at the 58th Annual Scientific Convention of the Society of Biological Psychiatry, San Francisco, CA, May 15-17, 2003.
- 17 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.
- 18 Debonnell G, Dorr AE. *Effect of vagus nerve stimulation (VNS) on dorsal raphe serotonergic neurons: an electrophysiological study in the rat*. Poster presented at the Society for Neuroscience Annual Meeting, San Diego, CA, October 23-27, 2004.
- 19 Chae JH, Nahas Z, Lomarev M, Denslow S, Lorberbaum JP, Bohning DE, et al. *A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS)*. *J Psychiatr Res* 2003;37:443-55.
- 20 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edn. Text revision (DSM-IV-TR)*. Washington, DC, 2000.
- 21 Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, et al. *Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: a multicenter study*. *Biol Psychiatr* 2000;47:276-86.
- 22 Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, et al. *Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome*. *Neuropsychopharmacol* 2001;25:713-28.
- 23 George R, Salinsky M, Kuzniecky R, Rosenfeld W, Bergen D, Tarver WB, et al. *Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 3. Long-term follow-up on first 67 patients exiting a controlled study (First International Vagus Nerve Stimulation Study Group)*. *Epilepsia* 1994;35:637-43.
- 24 Salinsky MC, Uthman BM, Ristanovic RK, Wernicke JF, Tarver WB. *Vagus nerve stimulation for the treatment of medically intractable seizures. Results of a 1-year open-extension trial*. *Vagus Nerve Stimulation Study Group*. *Arch Neurol* 1996;53:1176-80.
- 25 Morris GL, Mueller WM; The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy*. *Neurology* 1999;53:1731-5.
- 26 DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinsky M, Thompson J, Uthman B, et al. *Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures*. *Epilepsia* 2000;41:1195-200.

- ²⁷ Marangell LB, Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Johnson CR, Husain MM, et al. *Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes*. Biol Psych 2002;51:280-7.
- ²⁸ Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA, Lisanby SH, et al. *Two year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes*. J Clin Psychiatry 2005;66:1097-104.
- ²⁹ Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, et al. *Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled, acute phase trial*. Biol Psychiatry 2005;58:347-54.
- ³⁰ Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, George MS, Brannan SK, Davis SM, et al. *Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study*. Biol Psychiatry 2005;58:355-63.
- ³¹ George MS, Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, Brannan SK, Davis SM, et al. *A one year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression*. Biol Psychiatry 2005;58:364-73.
- ³² Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, Maier W, Heuser I, Bajbouj M, et al. *Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study*. Psychol Med 2008;38:651-61.
- ³³ Montgomery SA, Rasmussen JG, Tanghøj P. *A 24-week study of 20 mg citalopram, 40 mg citalopram, and placebo in the prevention of relapse of major depression*. Int Clin Psychopharmacol 1993;8:181-8.
- ³⁴ Dago P, Quitkin F. *Role of the placebo response in the treatment of depressive disorders*. CNS Drugs 1995;4:335-40.
- ³⁵ Schacter SC. *Vagus nerve stimulation therapy summary: five years after FDA approval*. Neurology 2002;59:15-20.
- ³⁶ DeGiorgio C, Heck C, Bunch S, Britton J, Green P, Lancman M, et al. *Vagus nerve stimulation for epilepsy: randomized comparison of three stimulation paradigms*. Neurology 2005;65:317-9.
- ³⁷ Labiner DM, Ahern JL. *Vagus nerve stimulation therapy in depression and epilepsy: therapeutic parameter settings*. Acta Neurol Scand 2007;115:23-33.
- ³⁸ Heck C, Helmers SL, DeGiorgio CM. *Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy and device parameters: scientific basis and recommendations for use*. Neurology 2002;59:31-7.
- ³⁹ Labiner D, Schwirtz D, Ahern G, MacDonald J, Weinand M. *Shorter pulse width of vagus nerve stimulation is as effective in reducing seizure frequency as standard stimulation and is better tolerated*. Epilepsia 1999;40:141.
- ⁴⁰ Liporace J, Hucko D, Morrow R, Barolat G, Nei M, Schnur J, et al. *Vagal nerve stimulation: adjustments to reduce painful side effects*. Neurology 2001;57:885-6.
- ⁴¹ Agnew WF, McCreery DB. *Considerations for safety with chronically implanted nerve electrodes*. Epilepsia 1990;31:27-32.
- ⁴² 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.
- ⁴³ Marangell LB, Suppes T, Zboyan HA, Prashad SJ, Fischer G, Snow D, et al. *A 1-year pilot study of vagus nerve stimulation in treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2008;69:183-9.