

# Vagusnervstimulation für therapieresistente Depressionen

State of the Art

Thomas E. Schläpfer

*Während der letzten 10 Jahre ist das Interesse an verschiedenen Methoden der Hirnstimulation als potenzielle Behandlung therapieresistenter depressiver Erkrankungen deutlich gestiegen. Hierzu gehört neben der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) und der Magnetkonvulsionstherapie (magnetic seizure therapy, MST) die Vagusnervstimulation (VNS).*

**D**ie VNS ist eine etablierte Therapiestrategie bei therapieresistenten fokal eingeleiteten Anfallsleiden. Daten von offenen multizentrischen Pilotstudien legen jedoch auch eine mögliche klinische Wirksamkeit in der Akut- sowie Erhaltungstherapie therapieresistenter Depressionen nahe. Hier konnte ein mässiger antidepressiver Effekt nach 3 Monaten sowie eine ausgiebigere Response nach 12 Monaten kontinuierlicher Stimulationsbehandlung gezeigt werden. Trotz des operativen Eingriffes, der zur Implantation des Stimulators nötig ist, könnte die Möglichkeit einer Langzeitbehandlung ohne schwere Nebenwirkungen der VNS einen festen Platz im Therapiemanagement refraktärer Depressionen einräumen. Bislang steht allerdings der Nachweis des therapeutischen Effektes der VNS durch entsprechende plazebokontrollierte Studien aus. Über die klinische Anwendung hinaus kann die VNS eine Methode zur Untersuchung der Pathophysiologie depressiver Erkrankungen darstellen.

## Grundlagen der Vagusnervstimulation

Die VNS beruht beim Menschen auf der Stimulation des linken N. vagus auf zervikalem Niveau mittels eines Stimulatorsystems (NeuroCybernetic Prosthesis- (NCP-System). Das System besteht prinzipiell aus 3 Teilen:

## Merksätze

- Die VNS ist ein invasives Verfahren und erfordert die Implantation eines Neurostimulators, der den linken N. vagus mit schwachen Strömen stimuliert.
  - Erste Daten zur VNS zeigen eine Wirksamkeit bei Depressionen mit mittelgradiger Therapieresistenz und bestätigen bisherige Annahmen über den neurobiologischen Wirkmechanismus dieser Behandlung.
  - Der neurobiologische Wirkmechanismus beruht vermutlich auf der Stimulation von Amygdala, Thalamus, Locus coeruleus sowie frontalen und Hirnstammarealen über das Ganglion nodosum und den Nucleus tractus solitarius (NST), die wiederum über vagale Afferenzen erreicht werden.
- einem implantierbaren programmierbaren bipolaren NCP-Pulsgenerator, der in Grösse und Form einem Herzschrittmacher ähnelt,
  - zwei helixförmigen Elektroden, die um den N. vagus gewickelt werden und über eine bipolare Elektrode mit dem Pulsgenerator verbunden sind,
  - einer computergesteuerten Fernbedienung, die mittels einer Software die nichtinvasive Programmierung, Funktionsprüfung sowie die Registrierung von Behandlungsdaten ermöglicht.

Der Pulsgenerator wird subkutan an der linken Brustwand implantiert. Die Elektroden werden durch eine Inzision an der linken Halsseite mit dem N. vagus sowie durch einen subkutanen Tunnel mit dem Pulsgenerator verbunden. Das System liefert elektrische Impulse mit Frequenzen zwischen 1 und 30 Hz mit 0,25–3,5 mA und einer Impulsbreite zwischen 150 und 1000 Mikrosekunden und variablen Aktivitätszeiten.

Nach der Veröffentlichung von Ergebnissen einer offenen multizentrischen Pilotstudie mit 60 Patienten hat die VNS grosses Interesse als mögliche Behandlungsstrategie relativ pharmakoresistenter depressiver Episoden geweckt. Die Ergebnisse dieser Studie, wie auch der Einjahres-Follow-up-Studie mit 30 Patienten, erscheinen angesichts der Therapieresistenz der Patienten einigermaßen vielversprechend (1, 2).

Die wesentlichen bisherigen Erfahrungen mit der VNS-Technik sowie die Kenntnisse über den Wirkmechanis-

mus, die klinische Wirksamkeit, Verträglichkeit sowie technische und Sicherheitsaspekte beruhen im Wesentlichen auf der Anwendung des Verfahrens bei pharmakoresistenten Epilepsien. Dennoch ist der genaue antikonvulsive Wirkmechanismus der VNS bis heute nicht bekannt. Man geht davon aus, dass die elektrische Stimulation am Vagusnerv die zerebrale Erregbarkeit verändert. Der N. vagus übt seinen Einfluss über die etwa 80 Prozent afferenten Nervenfasern aus. Ihre Zellkerne liegen im Ganglion nodosum und projizieren in erster Linie zum Nucleus tractus solitarius (NST). Die Neuronen dieses Kerngebietes projizieren wiederum zu zahlreichen Arealen des Frontalhirns sowie des Hirnstammes. Indirekte Projektionen betreffen den Locus caeruleus; darüber hinaus gibt es Verbindungen zu kortikalen Arealen. Amygdala und Thalamus gehören zu den wesentlichen Strukturen, die Projektionen aus dem NST erhalten und über die sich vermutlich der antiepileptische Effekt vermittelt. Die Zellkerne der efferenten Fasern liegen im Nucleus ambiguus und im Nucleus dorsalis n. vagi. Von hier aus werden Herz, Aorta, Lungen, der Gastrointestinaltrakt sowie die willkürliche gestreifte Muskulatur von Larynx und Pharynx innerviert (3, 4). Die Herzfrequenz wird im Wesentlichen durch den rechten N. vagus beeinflusst (5). Die Zusammensetzung der verschiedenen Anteile des vagalen Systems – Afferenzen und Efferenzen, deren entsprechende Hirnstammkerne (Nucl. tractus solitarius, Nucl. ambiguus, Nucl. dorsalis n. vagi) sowie die asymmetrische Verteilung der Funktionen (re. N. vagus in erster Linie für chronotrope Regulation des Herzens zuständig) – hat zum evolutionären Konzept der sogenannten «polyvagalen Theorie» (6) geführt.

Dass die VNS die zerebrale Funktion beeinflusst, ist gut belegt. EEG-Ableitungen bei 21 Patienten vor Implantation eines VNS-Systems sowie nach 3, 6 und 12 Monaten zeigten eine kontinuierliche Abnahme der Anzahl der Spikes. Fünf Patienten, die im Baseline-EEG aktive Spike-/Spike-Wave-Komplexe aufwiesen, zeigten eine kontinuierliche Zunahme der Spike-freien Intervalle sowie eine Abnahme von Dauer und Frequenz der Spike-/Spike-Wave-Aktivität (7). Eine Studie mit BOLD fMRI mit 6 erwachsenen Patienten mit rezidivierender pharmakoresistenter Depression zeigte einen akuten Effekt auf die zerebrale Aktivität. Hierbei führte eine VNS-Anwendung mit 7 Sekunden über 20 Hz zu einer bilateralen Aktivierung im frontalen Kortex, Hypothalamus sowie li. Globus pallidus. Interessanterweise zeigte eine Stimulation mit 5 Hz keine statistisch signifikante Aktivierung im Vergleich zur stimulationsfreien Baseline. Die zerebralen Regionen, die eine Aktivierung unter akustischer Stimulation zeigten, waren unter VNS mit 20 Hz grösser als mit 5 Hz. Diese Ergebnisse legen einen frequenzabhängigen Effekt der VNS nahe (8).

Eine 3-monatige doppelblinde kontrollierte Multizenter-Studie (E05) untersuchte prospektiv die klinische Wirk-

samkeit einer niedrigfrequenten Stimulation bei Patienten mit pharmakoresistenten partiellen Anfällen. Die Wirksamkeit wurde durch den Vergleich der Anfallsfrequenz 3 und 12 Monate nach Beginn der VNS-Behandlung mit einer 3-monatigen präoperativen Baseline erfasst. Die mittlere Abnahme der Anfälle nach 3 und 12 Monaten betrug 34 beziehungsweise 45 Prozent. 20 Prozent der untersuchten Patienten zeigten eine mindestens 75-prozentige Abnahme der Anfallsfrequenz nach 12 Monaten. Ähnliche Ergebnisse, die die Wirksamkeit der VNS bei pharmakoresistenter Epilepsie bestätigten, wurden in mehreren anderen Studien gezeigt. Berichtete Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht ausgeprägt und vorübergehend (9).

In einer 2-jährigen Verlängerungsphase einer Studie zu Mortalität und plötzlichen, unerwarteten Todesfällen bei Epilepsie wurde in der Kohorte der VNS-behandelten Patienten die Mortalität dieser Strategie untersucht. 1819 Patienten wurden über insgesamt 3176 Personennjahre ab Zeitpunkt der Implantation untersucht. Die Rate plötzlicher und unerwarteter Todesfälle bei Epilepsie unter VNS unterschied sich nicht von derjenigen aus Arzneimittelprüfungen und von Patientenkohorten mit schwerer Epilepsie. Interessanterweise zeigte sich, dass die Rate plötzlicher, unerwarteter Todesfälle während der ersten 2 Behandlungsjahre von 5,5 pro 1000 Patientennjahre auf 1,7 fiel (10).

VNS-induzierte kardiale Arrhythmien wurden bislang nicht beschrieben. Weitere Nebenwirkungen der VNS wie chronische Diarrhö, Horner-Syndrom, lageabhängige Mitstimulation des N. phrenicus, Verschlechterung einer vorbestehenden obstruktiven Schlafapnoe sowie Exazerbationen einer vorbestehenden dysphorischen Störung parallel zur Abnahme der Anfallsfrequenz wurden berichtet (9, 11).

### Theoretische Überlegungen zur VNS in der Depressionsbehandlung

Biologische nichtpharmakologische Therapiestrategien in der Depressionsbehandlung haben eine durchaus lange Tradition. Als bestes Beispiel hierfür erscheint die Elektrokonvulsionstherapie (EKT), die in den 1950er Jahren entwickelt und in den Anwendungsmodalitäten anschliessend verbessert wurde und heute als eine der wirksamsten psychiatrischen Therapien mit einem im Verhältnis zur Symptomschwere pharmakoresistenter Depressionen günstigen Nebenwirkungsprofil angesehen wird (12).

Akutbehandlungsstudien bei Depressionen zeigen eine allgemeine Responserate von 50 bis 60 Prozent auf eine 6-wöchige Antidepressivabehandlung (13). Dennoch zeigt ein beträchtlicher Anteil der Patienten auch nach 2 Therapieversuchen mit unterschiedlichen Antidepressiva über jeweils 6 Wochen in ausreichender Dosierung kein ausreichendes Ansprechen. Die EKT zeigt eine gute



Wirksamkeit bei bis zu 80 Prozent der Patienten mit pharmakoresistenter Depression (14). Hierbei ist ein wesentliches Problem in der klinischen Praxis die anschließende Rückfallprävention. Eine Studie mit 62 Patienten zeigte einen Rückfall bei 50 Prozent innerhalb des ersten Jahres nach EKT; 90 Prozent der Rückfälle ereigneten sich dabei in den ersten sechs Monaten (15). Eine kürzlich publizierte Studie zeigte einen Rückfall bei 59 Prozent der Patienten nach EKT unter einer Kombinationstherapie mit Nortriptylin und Lithium. Unter Nortriptylin allein betrug die Rückfallrate 60 Prozent, unter Placebo 84 Prozent (16). Zur Rückfallverhütung nach erfolgreicher EKT in der Akutbehandlung kann eine Serie von ErhaltungseKT nützlich sein (17). Eine gut verträgliche und gleichmassen wirksame Langzeittherapie bei pharmako-

resistenten Depressionen ist bis heute nicht verfügbar. VNS könnte hier auch aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils, wie aus der Epilepsiebehandlung bekannt, eine günstige Option darstellen (18).

Der theoretische Hintergrund für VNS als wirksame antidepressive Behandlung beruht auf folgenden Erfahrungen:

- Besserung von Stimmung und kognitiven Funktionen bei Patienten mit Epilepsie unter VNS
- Antikonvulsiva (wie z.B. Carbamazepin, Gabapentin, Lamotrigin, Valproat) sind in der Behandlung affektiver Störungen wirksam. VNS ist ebenfalls eine wirksame antikonvulsive Behandlungsstrategie.
- Evidenz aus Positronenemissionstomographie-(PETN-) Studien zeigt, dass VNS den Metabolismus und die Funktion limbischer Strukturen im Sinne einer antidepressiven Wirkrichtung beeinflusst.
- Neurochemische Untersuchungen an Tier und Mensch zeigen, dass VNS die Konzentration von Monoaminen im ZNS verändert.
- Der N. vagus ist anatomisch mit zerebralen Strukturen verbunden, die mit affektiven Störungen in Zusammenhang stehen (2, 5, 19).

### Bisherige Ergebnisse bei Patienten mit therapieresistenter Depression

Bis heute liegen veröffentlichte Daten einer offenen multizentrischen Pilotstudie aus den USA vor. Die Studie umfasst 30 initial eingeschlossene sowie 30 zu einem späteren Zeitpunkt eingeschlossene Patienten (2, 20). Patienten mit einer DSM-IV-Diagnose einer Major Depression oder Bipolar-I- oder -II-Störung wurden eingeschlossen, sofern sie gegenwärtig die Kriterien einer Episode der Major Depression (MDE) erfüllten. Die MDE musste länger als 2 Jahre anhalten, oder der Patient musste bislang mindestens vier MDE gehabt haben. Die Patienten mussten einen Punktwert von mindestens 3 auf dem Antidepressant-Treatment-History-Form (21) aufweisen, gleichbedeutend mit einer Nonresponse auf mindestens zwei Behandlungsversuche mit Antidepressiva unterschiedlichen Wirkprofils in der aktuellen Episode. Ausserdem musste Nonresponse auf eine mindestens 6-wöchige Psychotherapie vorliegen. Weitere Einschlusskriterien waren mindestens 20 Punkte auf der Hamilton-28-Depressionskala (HAMD) und maximal 50 Punkte auf der Global-Assessment-of-Function-Skala. Bipolare Patienten mussten eine Therapieresistenz, Unverträglichkeit oder Kontraindikation bezüglich Lithium aufweisen. Ausschlussgründe waren atypische oder psychotische Symptome in der aktuellen depressiven Episode, eine bekannte Schizophrenie, schizoaffektive Störungen oder andere nichtaffektive Psychosen, Rapid-Cycling-Verlauf oder ein bestehendes Delir, Demenz, amnestische oder kognitive Störungen und klinisch signifikante Suizidalität. Die Pharmakotherapie musste während der Akutstudie (Baselineperiode vor VNS bis einschliesslich 12 Wochen nach Implantation) unverändert bleiben, wobei Dosisreduktionen, aber keine Dosissteigerungen erlaubt waren (22).

Die Follow-up-Untersuchung der ersten 30 Patienten fand neun Monate nach Abschluss der 3-monatigen Akutstudie statt. Während dieses Zeitraums waren Änderungen der psychotropen Medikation sowie der VNS-Parameter erlaubt. Hierbei zeigte sich eine Responderate (50%ige Scorereduktion auf der Hamilton-Depressionskala) von 40 Prozent (12/30); die Remissionsrate (HAMD < 10) stieg von 17 Prozent (5/30) nach Ende der Akutstudie auf 29 Prozent (8/28). Die häufigsten Nebenwirkungen ein Jahr nach Implantation waren Veränderungen der Stimme (21%), Dyspnoe und Schmerzen im Halsbereich (jeweils 7%). Die unerwünschten Nebenwirkungen führten bei keinem Patienten zum Studienabbruch (1). Der Einfluss von VNS auf kognitive Funktionen wurde bei 27 Patienten mit therapieresistenter Depression aus oben genannten Studien untersucht. Diese wurden mit einer neurokognitiven Testbatterie vor und zehn Wochen nach Beginn der VNS-Behandlung erfasst. In keinem der neurokognitiven Parameter kam es zu einer Leistungsverschlechterung. Zu Verbesserungen kam es allerdings

in der motorischen Geschwindigkeit (Fingertapping), beim Zahlensymboltest, Verbal Fluency, logical reasoning, Arbeitsgedächtnis sowie der Responseunterdrückung (25).

Die Akutphase einer doppelblinden, kontrollierten Multizenterstudie (D02) mit 235 Patienten mit chronischer oder rezidivierender depressiver Störung wurde im Oktober 2001 beendet. Die Ergebnisse sind bislang nicht publiziert, zeigen jedoch keinen Unterschied zwischen der echten sowie der Sham-Stimulation (24). Ursachen für dieses negative Ergebnis sind möglicherweise eine zu niedrige Power der Patientenzahl und eine zu niedrige Stimulationsdosis in der Stimulationsgruppe.

Eine offene europäische Multizenterstudie (D03) ist gerade abgeschlossen worden. Veröffentlichte Ergebnisse der ersten 44 europäischen Patienten, die nach demselben Protokoll wie die amerikanische Vorläuferstudie (D01) behandelt wurden, zeigten eine bessere Wirksamkeit der VNS als in der US-Studie (25, 26). Die Analyse der gesamten Daten der in der D03-Studie eingeschlossenen 74 Patienten zeigte, dass 55 Prozent der Patienten nach einem Jahr Stimulation einen klinisch signifikanten Rückgang der Depressivität zeigten, ein deutlich besseres Resultat als in der (mit demselben Protokoll durchgeführten) D01-Studie. Hier spielen Unterschiede im Ausmass der Therapieresistenz der untersuchten Stichprobe und in der Stimulationsdosis eine Rolle.

Die VNS bietet mit dem Vorteil einer gesicherten Compliance eine interessante Perspektive in der Langzeitbehandlung von Patienten mit pharmakoresistenter Depression. Eine gute Übersichtsarbeit von George et al. (2002) fasst die Zukunftsperspektiven der VNS als Behandlungsstrategie psychiatrischer Erkrankungen sowie als Forschungsverfahren zusammen (27).

Im Juni 2004 riet das Neurological Devices Panel des Medical Devices Advisory Committee der US Food & Drug Administration (FDA) dazu, VNS als zusätzliche Langzeitbehandlung bei chronischer oder rezidivierender depressiver Störung bei über 18-jährigen Patienten ohne ausreichende Response auf mindestens zwei verschiedene Antidepressiva zuzulassen (US Food & Drug Administration 2004). Die Empfehlung basiert auf den Angaben zur Sicherheit und Wirksamkeit der VNS aus den oben genannten Studien. Angesichts noch fehlender positiver Ergebnisse aus plazebokontrollierten Studien mag diese Empfehlung zum gegenwärtigen Zeitpunkt erstaunen, spiegelt jedoch den dringenden Bedarf nach einer derartigen Behandlungsoption für Patienten mit therapieresistenter Depression wider.

## Diskussion

VNS ist eine wirksame, sichere und gut verträgliche Behandlung bei anhaltenden, therapieresistenten fokalen Anfallsleiden sowie möglicherweise auch bei anderen Anfallstypen. Die vorhandenen Studien zeigen allerdings

auch, dass sich der klinische Effekt der VNS bis zu einem Jahr nach Implantation zeigen kann, während es in dieser Zeit zu einer allmählichen Verbesserung kommt. Nur wenige Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie erlangen völlige Anfallsfreiheit. Probleme durch die Implantation selbst sind selten und gut zu handhaben. Nicht empfehlenswert scheint die VNS bei Patienten mit kardialen Reizleitungsstörungen sowie Schlafapnoesyndrom (28).

VNS als Therapiestrategie bei medikamentenresistenter Depression ist eine neue Entwicklung. Bislang liegen nur die Ergebnisse der ersten offenen US-amerikanischen multizentrischen Add-on-Studie mit 60 Patienten vor. Die Akutphase einer 20 Zentren umfassenden doppelblinden kontrollierten US-amerikanischen Studie mit 235 Patienten mit chronischer oder rezidivierender Depression (bis 2001) ist bislang nicht publiziert. Während die Langzeitergebnisse dieser Studie möglicherweise Effektivität zeigen, bleiben die Ergebnisse der Akutphase nicht überzeugend (Cyberonics Inc. 2002). Eine dritte offene Multizenter-Studie wurde im Februar 2007 in Europa abgeschlossen, ihre Ergebnisse werden noch in diesem Jahr publiziert. In dieser Studie sprachen 54 Prozent der eingeschlossenen 74 Studienteilnehmer nach einem Jahr Therapie an.

Die bisherigen vorläufigen Daten legen eine Akut- sowie Langzeitwirkung der VNS bei pharmakoresistenter Depression nahe. Neben Wirksamkeitsstudien gibt es Forschungsbedarf bezüglich technischer Aspekte (z.B. zu Frequenz, Intensität und Dauer der Stimulation). So zeigte beispielsweise eine kürzlich publizierte Studie eine Altersabhängigkeit der Responseschwelle bei VNS, wobei jüngere Patienten höhere Schwellenwerte benötigen (7). Darüber hinaus ist die Identifikation von Prädiktoren der Therapiereponse auf VNS von großer Bedeutung, zumal es sich um eine invasive Therapiestrategie handelt. Die Ergebnisse der offenen amerikanischen Multizenter-Studie mit 60 Patienten identifizierten in der univariaten Analyse folgende Variablen mit prädiktivem Wert:

- EKT in der Anamnese
- Response auf die letzte EKT
- Anzahl der nicht erfolgreichen antidepressiven Therapieversuche in der laufenden Episode

Allerdings erreichte von den 13 Patienten, die auf sieben oder mehr adäquate antidepressive Behandlungsversuche nicht angesprochen hatten, keiner Response oder Remission durch VNS. Es scheint also, dass VNS am wirksamsten bei Patienten mit mittelgradiger, jedoch nicht extremer Therapieresistenz auf konventionelle antidepressive Therapieversuche ist (22). Im Vergleich zu anderen Behandlungsmodi könnte der Kostenaspekt ebenfalls günstig sein, sofern eine Erhaltungstherapie ohne zusätzliche Medikamente durchgeführt werden

kann. Allerdings zeigt die Erfahrung bei pharmakoresistenter Epilepsie, dass ein anfallsfreier Zustand nur selten erreicht wird und dass VNS meist mit antikonvulsiven Substanzen kombiniert werden muss (29).

Zusammenfassend zeigen die verfügbaren vorläufigen Daten einen anhaltenden antidepressiven Effekt in Patienten mit Major Depression und mittelgradiger Therapieresistenz. Sollten die ersten Ergebnisse bestätigt werden, könnte die VNS durchaus eine Schlüsselposition in der Depressionsbehandlung einnehmen. Neben dem möglichen klinischen Nutzen scheint die VNS auch als Forschungsstrategie interessant. Sie erlaubt die Erforschung der neurophysiologischen Bedeutung des parasympathischen Nervensystems und seiner Interaktion mit anderen Teilen des zentralen Nervensystems und dem hiermit zusammenhängenden neurobiologischen Pathomechanismus depressiver Erkrankungen. Derzeit wird eine steigende Zahl von grundlagenwissenschaftlichen Untersuchungen zu diesem Thema durchgeführt. Ein Nachteil der VNS ist ihre Invasivität. Die Implantation eines NCP-Systems benötigt eine klare Indikationsstellung. Für den weiteren Einsatz der Strategie werden Ergebnisse laufender und zukünftiger Studien zum Wirkmechanismus der VNS bei depressiven Erkrankungen, Epilepsien und anderen neuropsychiatrischen Störungen von entscheidender Bedeutung sein. ■



Prof. Dr. med. Thomas E. Schläpfer  
Stellvertretender Direktor/Leitender Oberarzt der Klinik  
Universitätsklinikum Bonn  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Sigmund-Freud-Strasse 25  
D-53105 Bonn

Interessenskonflikte: keine

#### Literatur:

1. Marangell LB, Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Johnson CR, Husain MM, Nahas Z, Lisanby SH: Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: One year outcomes. *Biological Psychiatry* 2002; 51: 280-287.
2. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RK, Goodman R: Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: A multicenter study. *Biological Psychiatry* 2000; 47: 276-286.
3. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, Lisanby S, Burt T, Goldman J, Ballenger JC: Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2000; 47 (4): 287-295.
4. Vonck K, Van Laere K, Dedeurwaerdere S, Caemaert J, De Reuck J, Boon P: The mechanism of action of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: The current status. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2001; 18: 394-401.
5. Sitdikov FG, Gil'mutdinova RI, Minnakhmetov RR, Zefirov TL: Asymmetrical effects of vagus nerves on functional parameters of rat heart in postnatal ontogeny. *Bull Exp Biol Med* 2000; 130: 620-623.
6. Porges SW: Orienting in a defensive world: Mammalian modifications of our evolutionary heritage. A polyvagal theory. *Psychophysiology* 1995; 32: 301-318.
7. Koo B: EEG changes with vagus nerve stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2001; 18: 434-441.
8. Lomarev MP, Denslow S, Nahas Z, Chae JH, George MS, Bohning DE: Vagus nerve stimulation (VNS) synchronized BOLD fMRI suggests that VNS in depressed adults has frequency/dose dependent effects. *Journal of Psychiatric Research* 2002; 36: 219-227.
9. Schachter SC: Vagus nerve stimulation therapy summary - Five years after FDA approval. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 4): S15-S20.
10. Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, Leestma J: Epilepsy, vagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 2000; 41: 549-453.
11. Schachter SC, Wheless JW: The evolving place of vagus nerve stimulation therapy. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 4): 1-2.
12. American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy: Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging (A Task Force Report of the American Psychiatric Association). Washington DC, American Psychiatric Press, 2001.
13. Dunner DL: Acute and maintenance treatment of chronic depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 10-16.
14. Kellner CH, Fink M: The efficacy of ECT and «Treatment Resistance». *Journal of ECT* 2002; 18: 1-2.
15. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, Fitzsimons L, Moody BJ, Clark J: A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57 (5): 425-434.
16. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, Petinati HM, Greenberg RM, Crowe RR, Cooper TB, Prudic J: Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1299-1307.
17. McCall WV: Electroconvulsive therapy in the era of modern psychopharmacology. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2001; 4: 315-324.
18. Ben-Menachem E: Vagus nerve stimulation, side effects, and long-term safety. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2001; 18: 415-418.
19. Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, McNamara J, Frazer A, Henry TR, George MS, Charney DS, Brannan SK: VNS Therapy in Treatment-Resistant Depression: Clinical Evidence and Putative Neurobiological Mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31 (7): 1345-1355.
20. Sackeim HA: The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 16): 10-17.
21. Prudic J, Sackeim HA, Devanand DP: Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res* 1990; 31 (3): 287-296.
22. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Johnson CR, Seidman S, Giller C, Haines S, Simpson RK, Goodman RR: Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: Efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 713-728.
23. Sackeim HA, Keilp JG, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Dormer JS, Burt T, Lisanby SH, Husain M, Cullum CM, Oliver N, Zboyan H: The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14 (1): 53-62.
24. Cyberonics Inc.: Acute phase results of the D02 study, personal communication, 2002.
25. Schlaepfer TE, Wagner M, Kosel M, Frick C: Vagus Nerve Stimulation for Major Depression - Results from the European Multicenter Trial D03. 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, December 7-11, San Juan, Puerto Rico 2003.
26. Schlaepfer TE, Wagner M, Frick C, Kosel M, Schulze-Rauschenbach S, Zobel A: First results from the European multicenter trial D03 for vagus nerve stimulation in refractory major depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 2004; 7 (S1): 165.
27. George MS, Nahas Z, Bohning DE, Kozel FA, Anderson B, Chae JH, Lomarev M, Denslow S, Li X, Mu C: Vagus nerve stimulation therapy: a research update. *Neurology* 2002; 59 (6 Suppl 4): S56-61.
28. Schachter SC: Vagus nerve stimulation: where are we? *Current Opinion in Neurology* 2002; 15: 201-206.
29. George M, Nahas Z, Molloy M, Speer A, Oliver N, Li X, Arana G, Risch S, James C, Ballenger J: A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biological Psychiatry* 2000; 48 (10): 962-970.