

Stimulácia blúdivého nervu v liečbe farmakorezistentnej depresie

MUDr. Jozef Dragašek, PhD.

1. psychiatrická klinika LF UPJŠ a FNLP, Košice

Aktuálne dostupné terapeutické intervencie určené na liečbu farmakorezistentnej depresie sú nedostatočné. Správy o antidepresívnom účinku liečby pomocou stimulácie blúdivého nervu nezávislom od úpravy záchvatovej aktivity u pacientov s epilepsiou, ako aj využívanie antiepileptík v liečbe depresívnych porúch podnietili výskum v tejto oblasti. Viaceré, predovšetkým otvorené štúdie poukázali na bezpečnosť a účinnosť tohto typu liečby pri redukcii depresívnych príznakov, pričom jej účinnosť narastala s dĺžkou trvania liečby. Stimulácia blúdivého nervu sa vďaka týmto štúdiám javí ako zaujímavý terapeutický prístup, je potrebný ďalší klinický výskum, ktorý potvrdí jednoznačnú účinnosť v liečbe farmakorezistentnej depresie.

Kľúčové slová: stimulácia blúdivého nervu, farmakorezistentná depresia.

Vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression

Currently available therapeutic interventions for treatment-resistant depression are limited. Reports of antidepressant effects independent of seizure control in patients with epilepsy, along with the use of multiple anticonvulsants in the treatment of depression, has led to the investigation of vagus nerve stimulation treatment as a potential adjunctive treatment for depression. Numerous, almost open studies have demonstrated the safety and efficacy of this kind of treatment in reducing severity of depression and the efficacy increased over time. Vagus nerve stimulation treatment seems to be an interesting new approach to treating medication-resistant depression. Despite the promising results reported mainly in open studies, further clinical research is needed to confirm its efficacy in treatment-resistant depression.

Key words: vagus nerve stimulation, treatment-resistant depression.

Psychiatr. prax; 2010; 11 (2–3): 52–55

Úvod

Aktuálne dostupné terapeutické intervencie určené na liečbu farmakorezistentnej depresie, zahŕňajúce elektrokonvulzívnu liečbu, kombinačné a augmentačné stratégie, nie sú dostatočné. Pozorovania vyplývajúce z elevácie nálady počas liečby farmakorezistentnej epilepsie pomocou stimulácie blúdivého nervu (Vagus Nerve Stimulation – VNS) určili rolu tejto terapeuticko-terapeutickej intervencie v liečbe rezistentnej depresie a usmernili klinický výskum uvedenej neurostimulačnej modality (10, 14, 16). Liečba farmakorezistentnej epilepsie pomocou stimulatorov blúdivého nervu (VNS Therapy System™) bola schválená v roku 1997. Americká Food and Drug Administration v roku 2005 rozšírila indikáciu tejto terapeuticko-terapeutickej metódy na farmakorezistentnú depresiu. Okrem Spojených štátov je možné použiť VNS na liečbu rezistentnej depresie aj v Kanade a Európskej únii, dokonca už od marca 2001.

Depresia je chronická, zneschopňujúca porucha, o ktorej sa predpokladá, že bude celosvetovo všeobecne druhou najčastejšou príčinou pracovnej neschopnosti a následnej invalidizácie v roku 2020 (14). Terapeutická odpoveď ťažkej epizódy depresie bežne schválenými antidepresívami sa pohybuje od 45 do

55 %, dosiahnutie remisie je nižšie než 30 %. Hoci kombinovaná liečba môže byť benefitom pre niektorých rezistentných pacientov, vyššie percento remisie dosahujú títo pacienti hlavne pri aplikácii ECT (4, 14). V zahraničí sa považuje predovšetkým ambulantná forma ECT za finančne nákladnú, má predikovatelné nežiaduce účinky a je stále podstatnou mierou spájaná so sociálnou stigmatizáciou. Depresia rezistentná na farmakologickú liečbu sa definuje ako dvoma a viacerými adekvátnymi terapeutickými kúrami (adekvátna dávka a dĺžka liečby) nedosiahnuté plné uzdravenie (18). Môže byť daná nedostatočnou terapeutickou odpoveďou v akútnej fáze liečby alebo neschopnosťou udržať terapeutickú odpoveď v rámci dlhodobej liečby (4).

Mechanizmus účinku

Komplexnosť anatómie, ale hlavne fyziológie blúdivého nervu bola obsiahlejšie odhalená a interpretovaná relatívne nedávno. Blúdivý nerv obsahuje tak aferentné, ako aj eferentné vlákna. Parasympatické eferentné vlákna zabezpečujú autonómnou reguláciu faryngu, laryngu, ezofágu, aorty a väčšiny vnútrobrušných orgánov. Niektoré dráhy blúdivého nervu vpravo obsahujú eferentné vlákna regulujúce srdcovú činnosť, preto sa stimulačná liečba uplatňuje len

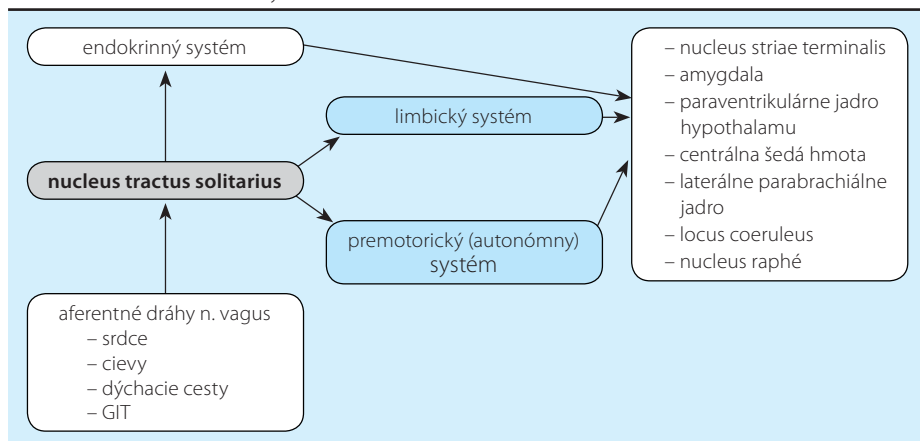
na ľavom blúdivom nerve. Somatomotorické eferentné dráhy blúdivého nervu, inervujúce hlasivky a priečne pruhované svaly laryngu vysvetľujú niektoré nežiaduce účinky spôsobené jeho stimuláciou. Aferentné dráhy blúdivého nervu nesú informácie z viscerálnych orgánov sa primárne projikujú do nucleus tractus solitarius (NTS) a odtiaľ, prostredníctvom projekcií do vyšších etáží CNS, ovplyvňujú hormonálne, autonómne a behaviorálne systémy (14, 16). Ľavý blúdivý nerv vďaka bifurkácii inervuje oboje NTS, odkiaľ vedú priame projekcie do parabrachiálneho jadra, cerebella, nucleus raphae, periaqueductálnej šede a locus coeruleus, ako aj sekundárne projekcie do limbických, paralimbických a kortikálnych regiónov. Parabrachiálne jadro je štruktúra vedúca informáciu z NTS priamo do hypothalamu, thalamu, amygdaly a nucleus striae terminalis, pričom talamus prevádza ďalej informáciu do inzulárneho, orbitofrontálneho a prefrontálneho kortexu. Z hľadiska predpokladaného antidepresívneho účinku VNS sú dôležité projekcie blúdivého nervu do locus coeruleus a nucleus raphé v súvislosti so serotonergnou a noradrenergickou neurotransmisiou (6, 16, 18). Pri dlhodobej liečbe dochádza k zvýšeniu frekvencie vysielania bazálnych impulzov v dorzálnom nucleus raphé a locus coeruleus.

Zvýšená frekvencia sa najprv prejavuje v noradrenergnom locus coeruleus, neskôr nárast frekvencie bazálnych impulzov v serotonínernom nucleus raphé sa považuje za sekundárne indukovaný prvotne zvýšenou aktivitou v locus coeruleus (6). Podobný mechanizmus v kratšom časovom úseku je možné pozorovať aj pri liečbe SNRI antidepresívami.

Zariadenie na VNS liečbu pozostáva z implantovateľného generátora impulzov, ktorý je prepojený s elektródami, pomocou ktorých dochádza k dlhodobej nízko-frekvenčnej intermitentnej pulznej stimulácii ľavého blúdivého nervu. Generátor veľkosti malých vreckových hodínok sa implantuje podkožne na prednú stranu hrudnej steny, porovnateľne s implantáciou kardiostimulátora. Prostredníctvom ďalšej incízie v oblasti krku upevní neurochirurg bipolárne elektródy okolo ľavého blúdivého nervu a prepojí vodivý drôt podkožným tunelom s generátorom impulzov. Klinický pracovník potom postupne v priebehu niekoľkých týždňov nastavuje terapeutické parametre stimulácie (intenzita, frekvencia, dĺžka impulzu a cyklus) prostredníctvom neinvazívneho telemetrického prístupu (16). Najčastejšie sa využíva nastavenie prúdu 0,25 mA, šírka impulzu 500 ms, frekvencia 20 – 30 Hz v päťminútových cykloch (14). Pacient je vybavený upraveným magnetom v tvare náramkových hodín, pomocou ktorého vie prístroj na krátku dobu vyradiť z prevádzky, napríklad počas dlhšieho verbálneho prejavu, keď sa potrebuje vyhnúť zachrípeniu hlasu. Pacienti s farmakorezistentnou epilepsiou využívajú tento mechanizmus opačným spôsobom, na dávkovanie extra výbojov pri aure a pod (16).

Dôvod pre zaoberanie sa využitím VNS v liečbe farmakorezistentnej depresie pozostával z viacerých odlišných pozorovaní. Prevalencia depresívnej symptomatiky pri epilepsii je, podobne ako aj pri iných neurologických ochoreniach, vysoká (5). Priamy dôkaz poskytli sekundárne sledovania zmien nálady u pacientov s farmakorezistentnou epilepsiou, ktorých depresívna nálada sa zlepšovala nezávisle od ovplyvnenia frekvencie záchvatov pomocou VNS. Okrem zlepšenia nálady boli pozorované aj zlepšenia psychosociálneho fungovania, pozornosti a schopnosti spolupráce (14). Nepriamymi dôkazmi možného antidepresívneho účinku boli pozorovania pomocou PET zobrazovacích metód, kde u pacientov s farmakorezistentnou epilepsiou dochádzalo k zmenám metabolickej aktivity amygdaly, hipokampu, gyrus cinguli, v štruktúrach podieľajúcich sa na modulácii nálady. Zmeny na hipokampe počas VNS liečby sa

Obrázok 1. Aferentné dráhy blúdivého nervu



týkajú aj zvýšenej expresie BDNF (brain-derived neurotrophic factor) v animálnych modeloch depresie (16). Podobne antidepresívny účinok antikonvulzív a účinok ECT je v súlade so širšie vnímaným mechanizmom účinku VNS. Ďalšie nálezy objasňujúce možný spôsob ovplyvňovania nálady využívaním tohto typu liečby je účinok VNS na oblasti CNS ovplyvňujúce noradrenergnú a serotonínernú transmisiiu (14).

Snažiac sa čo najpresnejšie popísať antidepresívny mechanizmus účinku VNS Kling publikoval svoju animálnu štúdiu, pri ktorej meral expresiu proteínu tvoriaceho sa pri aktivácii c-fos génu ako markera neuronálnej aktivity u potkanov liečených VNS. V porovnaní s kontrolnými zvieratami VNS liečba viedla k významnému zvýšeniu c-fos expresie v laterálnom hypothalamu, paraventriculárnych jadrách, CA3 bunkách hipokampu a v neokortexe predného mozgu ako aj v kmeňových štruktúrach (nucleus tractus solitarius, nucleus raphé magnus, parabrachiálne jadro, locus coeruleus a periaqueductálna šed) (16). Štúdie pomocou funkčnej MRI u depresívnych pacientov zaznamenali nárast aktivity oxygenovanej krvi (BOLD-blood oxygenation level-dependent) vo viacerých regiónoch CNS podieľajúcich sa na regulácii nálady, ktoré sú zároveň regulované aferentnými impulzmi z blúdivého nervu (14). Je pozoruhodné, že tieto sledovania nepotvrdili zvýšenú BOLD aktivitu v thalamu, čo je porovnateľné s výsledkami sledovaní krvného prietoku mozgom pomocou PET pri VNS. Zvýšená aktivita sa objavuje len u pacientov s farmakorezistentnou epilepsiou liečených VNS. Táto zrejma nezrovnalosť predstavuje odlišnosť patogenetických procesov oboch porúch (14). Tak fMRI ako aj PET štúdie dokázali zvýšenie krvného prietoku a aktivity v orbitofrontálnom kortexe, podobne aj v iných frontálnych regiónoch v súvislosti s VNS liečbou. Naopak, pokles prietoku a aktivity bol pozorovaný v area subgenualis cinguli (Brodmanova

area 25), hipokampe, inzule, amygdale a temporálnych a parietálnych kortikálnych regiónoch. Tieto nálezy zobrazovacích štúdií sú konzistentné s hypotézou depresie predpokladajúcou nerovnováhu limbicko-frontálnych okruhov, frontálnym hypometabolizmom a limbickou hyperaktiváciou. Podobný mechanizmus normalizácie krvných prietokov pozorovaných pri VNS bol zaznamenaný aj pri farmakologickej liečbe antidepresívami. Critchley vyslovil hypotézu, že antidepresívny účinok VNS môže byť zvýšený narušeným ukladaním negatívnych informácií do pamäte počas neaktívnej časti (off režim bežného stimulačného cyklu), ktoré pacient prijíma počas aktívnej stimulácie, pričom podobný efekt u slov s neutrálnym a pozitívnym významom nepozoroval (3).

Účinnosť a bezpečnosť

Pri hodnotení účinnosti VNS terapie treba brať do úvahy skutočnosť o výraznejšej terapeuticko-odpovedi pri dlhodobej stimulácii (viac než 1 rok), tak ako sa pozorovala náhodne u pacientov s farmakorezistentnou epilepsiou, neskôr aj v rámci otvorených či randomizovaných kontrolovaných klinických sledovaní u farmakorezistentných depresí (14, 18). Krátkodobá účinnosť u pacientov s farmakorezistentnou epilepsiou sa sledovala v 10-týždňovej pilotnej štúdii s 59-timi pacientmi. Z tohto počtu odpovedalo na liečbu 30,5 % z nich (viac než 50 % redukciiu na HAMD-28 škále), 15,3 % dosiahlo v sledovanom čase remisiu (poklesom pod 10 bodov na HAMD-28 škále). V tejto štúdii žiaden z pacientov nebol vyradený pre nežiaduce účinky (20). Vo väčšej, registračnej 10-týždňovej štúdii s 235-timi pacientmi bolo do vetvy, kde sa aktívne využívala VNS zaradených 112 pacientov, ktorých výsledky sa porovnávali s výsledkami 110 pacientov s predstieranou stimuláciou. Táto porovnávací štúdia nepotvrdila jednoznačnú účinnosť z krátkodobého hľadiska (15,2 % respondérov

Tabuľka 1. Klinická účinnosť VNS v 6. najvýznamnejších humánných štúdiách

Autor, rok	Typ sledovania	Počet pacientov	Terapeutická odpoveď v %
Rush, 2000	otvorená, pilotná	30	40,0
Sackeim, 2001	otvorená, pilotná	59	30,5
Marangell, 2002	otvorená, pilotná	28	46,0
Nahas, 2005	otvorená, pilotná	59	42,0
Rush, 2005	randomizovaná, kontrolovaná	112	15,2
Rush, 2005	otvorený follow-up	205	27,0

v aktívnej skupine oproti 10 % v kontrolnej skupine, $p = 0,251$) (17).

V rámci hodnotenia dlhodobej účinnosti v pilotnej štúdii boli pacienti sledovaní z hľadiska dosiahnutia skorej terapeuticko odpovede (do 3 mesiacov) a neskorej terapeuticko odpovede (do 1 roka), celková dĺžka sledovania bola dva roky (18). Počet pacientov, ktorí dosiahli terapeutickú odpoveď do 1 roka stúpil z 30,5 % (10-týždňové sledovanie) na 44,1 % a po dvoch rokoch počet pacientov s dosiahnutou terapeutickou odpoveďou predstavoval 42,4 %. Jednoročné sledovanie 205 pacientov z Rushovej registračnej štúdie s naturalistickým dizajnom potvrdilo podobný vzorec neskorej, ale relatívne trvalej terapeuticko odpovede. V tejto, už spomenutej štúdii pokračovali pacienti v aktívnej vetve ďalších 9 mesiacov a pacienti, ktorí boli pôvodne v skupine s predstieranou stimuláciou boli nastavení na aktívnu stimuláciu a sledovaní celkovo 12 mesiacov. Okrem VNS liečby pacienti dostávali pôvodnú farmakologickú liečbu, na ktorej boli hodnotení ako farmakorezistentní. Po roku sledovania dosiahlo 27,2 % pacientov terapeutickú odpoveď a 15,8 % pacientov remisiu. Počet respondérov a remitírov po 12 mesiacoch liečby sa v porovnaní s hodnotením v treťom mesiaci liečby zdvojnásobil ($p < 0,005$), poukazujúc tak na postupné klinické zlepšovanie z dlhodobého hľadiska (8). V rámci následného porovnávania so skupinou pacientov, ktorí dostávali len pôvodnú farmakologickú liečbu, sa počet remitírov po roku ustálil na hodnote 3,2 % ($p = 0,007$ pri porovnávaní s pacientmi liečenými VNS v kombinácii s predchádzajúcou farmakologickou liečbou). Do európskej otvorenej multicentrickej štúdie bolo zaradených 74 pacientov, po troch mesiacoch od začiatku liečby VNS dosiahlo terapeutickú odpoveď 37 % a remisiu 17 %, po roku od začiatku stimulácie sa zvýšil počet remitírov na 53 % a počet pacientov s remisiou na 33 %. Priemerná dĺžka času potrebného na dosiahnutie terapeuticko odpovede bola 9 mesiacov (21).

Sackeim ale aj Nahas poukázali na skutočnosť, že klinická terapeutická odpoveď typicky graduje s dĺžkou trvania liečby (15, 19). Až 70 %

pacientov zaradených do jeho štúdie neprekázalo terapeutickú odpoveď do 6 týždňov od začiatku stimulácie, podobne ako je to aj u pacientov so záchvatovou aktivitou a jej ovplyvnením pomocou VNS. Naopak, 91 % pacientov, ktorí dosiahli terapeutickú odpoveď do troch mesiacov, si ju udržali v rámci 12-mesačného sledovania (12). Účinnosť sa netýkala len antidepresívneho účinku, 31 % pacientov, ktorí odpovedali na liečbu zlepšením nálady, preukázalo zároveň významné zlepšenie väčšiny parametrov kvality života, pričom podobné signifikantné zlepšenie zaznamenali aj pacienti, ktorí boli z hľadiska zmeny nálady hodnotení ako nonrespondéri (20). Z možných prediktorov dobrej odpovede na VNS liečbu sa ukazuje nevyužitie ECT v predchádzajúcej liečbe depresívnej epizódy. Pacienti, ktorí nikdy pred implantáciou ECT neabsolvovali, odpovedali na liečbu VNS 3,9-krát častejšie ako pacienti s absolvovanou ECT v minulosti (20). Za najlepší prediktor odpovede na liečbu považuje Brode stupeň farmakorezistencie, pričom čím nižší stupeň farmakorezistencie, tým vyšší predpoklad terapeuticko odpovede na VNS liečbu (2). Thase rozlišuje stupne rezistencie depresívnej poruchy podľa zlyhávania antidepresív z hlavných skupín (rezistencia I. stupňa), z iných tried (rezistencia II. stupňa), zlyhania TCA (rezistencia III. stupňa), IMAO (rezistencia IV. stupňa) a nakoniec aj ECT (rezistencia V. stupňa) (23).

Z hľadiska hodnotenia nežiaducich účinkov je vhodné rozdeliť nežiaduce účinky vznikajúce perioperačne a nežiaduce účinky vznikajúce ako následok stimulácie. Perioperačne sa objavuje u 7,1 % pacientov infekcia v operačnej rane (14). Ostatné nežiaduce perioperačné účinky sa objavujú raritne, týkajú sa zlomenia stimulačných elektród, zlyhania stimulatora, naakumulovania seróznej tekutiny v okolí generátora, paralýzy tvárového nervu a Hornehoho syndrómu. Nežiaduce účinky v súvislosti so stimuláciou sa objavujú predovšetkým na začiatku liečby, postupne sa zmierňujú v priebehu času alebo úpravou parametrov stimulácie. Najčastejšie sa objavuje postihnutie hlasu, zachrípenie počas stimulácie, menej často paralýza hlasiviek počas

neaktívnej časti stimulácie alebo mierny nárast výdaja žalúdočnej kyseliny nespôsobujúci vredovú chorobu (14, 20, 21). Medzi časté nežiaduce účinky sa zaraďuje aj kašeľ. Sperling vo svojej práci sledoval kardiálnu bezpečnosť VNS liečby. Počas sledovania sa neobjavila žiadna klinicky významná kardiálna udalosť, zaznamenali sa len reverzibilné zmeny variability srdcovej činnosti (22). Výhodnou sa z hľadiska účinnosti a bezpečnosti ukázala VNS liečba u pacientky, ktorá po implantácii otehotnela a porodila zdravé dieťa (11).

Farmakoeconomika

Annemans a spol. porovnávali celkové náklady na liečbu u 19 pacientov počas obdobia 18 mesiacov pred implantáciou a 18 mesiacov po implantácii. Náklady na hospitalizáciu klesli priemerne z 19 402 € na 4 036 € na pacienta, náklady na psychofarmaká zo 608 € na 565 € a náklady na ECT, sprievodné vyšetrenia z 2 682 € na 656 € na jedného pacienta. V priemere sa počas 18 mesiacov na jedného pacienta ušetrilo 17 435 €, pričom celkové náklady na VNS liečbu vrátane operačného zákroku predstavovali za to isté obdobie cca 11 000 €. Náklady na VNS terapiu boli kompenzované priemerne po roku od zavedenia stimulatora (1).

Záver

Naše chápanie neurobiologických mechanizmov je napriek všetkému uvedenému a odpublikovanému stále v úvode tvarovania zložitejšieho modelu. Táto moderná liečebná modalita ako doplňujúca liečba ponúka riešenie pre závažne chorých pacientov a poskytuje jedinečnú príležitosť pre hlbšie chápanie patofyziológie depresie (16). Má dobre dokumentované terapeutické účinky, zlepšuje kvalitu života pacientov, má nízku frekvenciu perioperačných komplikácií, väčšina nežiaducich účinkov je závislých od stimulácie a sú teda reverzibilné (14). Napriek invazivite ju môžeme považovať za bezpečný a pomerne jednoduchý spôsob liečby (4), k širšiemu využívaniu uvedenej liečby dôjde pravdepodobne až po doplnení ďalších dlhodobých sledovaní účinnosti a bezpečnosti v štúdiách s randomizovanými podmienkami a dostatočným počtom probandov. V súčasnej dobe prebiehajú klinické štúdie na overovanie účinnosti VNS pri liečbe bulimia nervosa, obsedantno-kompulzívnej poruchy, panicko poruchy, postraumatickej stresovej poruchy a demencie pri Alzheimerovej chorobe (7, 9, 13). Vzhľadom na skutočnosť, že v EÚ je VNS schválenou terapeutickou intervenciou pre rezistentné

depresie, je možné aj na Slovensku požiadať zdravotnú poisťovňu o schválenie úhrady VNS liečby. S implantáciou stimulatorov blúdívneho nervu (v indikácii farmakorezistentnej epilepsie) má na Slovensku viacero skúseností pracoviisko FNLP Košice, implantácie sú schvaľované multidisciplinárnou komisiou, ktorej je autor článku členom.

Literatúra

1. Annemans L, et al. Impact of VNS therapy on cost of care in chronic or recurrent depressive patients resistant to treatment. Poster presented at the ECNP Congress, Vienna, Austria, October 2007.
2. Brode ER, et al. Predictors of response to vagus nerve stimulation. Poster presented at ECNP, Paris, France, 2006.
3. Critchley HD, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: behavioral and neural effects on encoding negative material. *Psychosomatic Medicine* 2007; 69: 17–22.
4. Daban C, et al. Safety and efficacy of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *Journal of Affective Disorders* 2008; 110: 1–15.
5. Dóci I, et al. Depresia a roztrúsená mozgovomiechová skleróza. (Prehľad literatúry a kazuistiky). *ČS psychiatrie* 2003; 99: 331–336.
6. Dorr AE, Debonnel G. Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission. *JPET* 2006; 318: 890–898.
7. Faris PL, et al. Evidence for a vagal pathophysiology for bulimia nervosa and the accompanying depressive symptoms. *J Affect Disord* 2006; 92: 79–90.
8. George MS, et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 364–373.
9. George MS, et al. A pilot study of vagus nerve stimulation for treatment-resistant anxiety disorders. *Brain stimulation* 2008; 1: 112–121.
10. George MS, et al. Vagus nerve stimulation for the treatment of depression and other neuropsychiatric disorders. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 63–74.
11. Husain MM, et al. Pregnancy and delivery while receiving vagus nerve stimulation for the treatment of major depression: a case report. *Ann Gen Psychiatry* 2005; 16: 4–16.
12. Marangell LB, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 280–287.
13. Merrill CA. Vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: additional follow-up results of a pilot study through 1 year. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1171–1178.
14. Milby AH, et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy and depression. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 75–85.
15. Nahas Z, et al. Two-year outcome of VNS for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1097–1104.
16. Nemeroff ChB, et al. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1345–1355.
17. Rush AJ, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 347–354.
18. Rush AJ, Siefert SE. Clinical issues in considering vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Experimental Neurology* 2009; 219: 36–43.
19. Sackeim HA, et al. Durability of antidepressant response to vagus nerve stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2007: 1–10.
20. Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression, efficacy, side effects and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 713–728.
21. Schlaepfer TE, et al. Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study. *Psychological medicine* 2008: 1–11.
22. Sperling W, et al. Cardiac effects of vagus nerve stimulation in patients with major depression. *Pharmacopsychiatry* 2010; 43: 7–11.
23. Thase ME. The need for clinically relevant research on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 4: 221–224.

MUDr. Jozef Dragašek, PhD.
1. psychiatrická klinika LF UPJŠ a FNLP
tr. SNP 1, 040 11 Košice
jozef.dragasek@gmail.com



- 2. psychiatrická klinika SZU
- Psychiatrická nemocnica P. Pinela v Pezinku
- spoločnosť SOLEN
- časopis Psychiatria pre prax

organizujú

Psychiatria PRE PRAX

Sympóziu psychiatrov

6.
ročník

7. – 8. október 2010

Hotel Senec, Senec

www.solen.sk

Podujatie bude ohodnotené CME kreditmi

ORGANIZAČNÉ ZABEZPEČENIE

Michaela Malová

SOLEN, s. r. o.

Lovinského 16, 811 04 Bratislava

tel.: 02/ 5465 1385, fax: 02/ 5465 1384

e-mail: malova@solen.sk, www.solen.sk

SOLEN
MEDICAL EDUCATION