

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/  
JNeuroI NeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

## Neuromodulation durch Vagusnervstimulation bei Depression

Fiedler U, Bajbouj M

*Journal für Neurologie*

*Neurochirurgie und Psychiatrie*

2007; 8 (4), 22-28

Homepage:

**www.kup.at/**

**JNeuroI NeurochirPsychiatr**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Einladung zur Online-Fortbildung:  
**EMGALITY® – 1-YEAR EXPERIENCE –  
A REVIEW OF PATIENT CASES AND RELEVANT CLINICAL DATA**

Wir möchten Sie recht herzlich zur einer Online-Fortbildung  
„EMGALITY® – 1-YEAR EXPERIENCE – A REVIEW OF PATIENT CASES  
AND RELEVANT CLINICAL DATA“  
einladen.

Die Online-Fortbildung wird von Frau **Prof. Dagny Natascha Holle-Lee**  
(Universität Essen, Deutschland) moderiert. Die Online-Fortbildung wird auf Englisch  
stattfinden und es werden folgende Inhalte besprochen sowie diskutiert:

- Langzeitdaten und Erfahrung mit EMGALITY®
- Diskussion von 3 Patientenfällen mit:
  - Episodischer Migräne
  - Chronischer Migräne
  - Therapieresistenter Migräne

Sie haben die Möglichkeit, sich am **30. September** zu 4 unterschiedlichen Uhrzeiten ein-  
zuwählen.

Wählen Sie einen Wunschtermin und registrieren Sie sich hier:

<https://webinars.on24.com/ibu/migraine20202>

The Lilly logo is written in a red, cursive script font.

# Neuromodulation durch Vagusnervstimulation bei Depression

U. Fiedler, M. Bajbouj

Depressionen sind medizinisch sowie gesundheitsökonomisch hochrelevante Erkrankungen, deren therapieresistente Verläufe zunehmend mit sogenannten antidepressiven Stimulationsverfahren behandelt werden. Zu diesen gehört die Vagusnervstimulation (VNS), die in den vergangenen Jahren im Rahmen mehrerer klinischer Studien erprobt wurde. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Evidenz für eine genügende Wirksamkeit zur Akutbehandlung noch nicht ausreichend. Allerdings scheint die Methode möglicherweise Vorteile in der Phasenprophylaxe depressiver Störungen und/oder in der antidepressiven Langzeitwirkung zu haben. Der Mechanismus der VNS ist weiterhin Gegenstand zahlreicher Studien, die mittels verschiedener Techniken, wie der funktionellen Bildgebung, biochemischer Verfahren sowie elektrophysiologischer Methoden versuchen, die Effekte der VNS auf das Gehirn zu verstehen, worüber in dieser Arbeit eine Übersicht gegeben werden soll.

**Schlüsselwörter:** Vagusnervstimulation, Depression, Neuromodulation, Therapieresistenz

**Neuromodulation of the Vagal Nerve for the Treatment of Depression.** Major depression is a disorder of serious medical and socio-economic impact. Its therapy-resistant forms are increasingly being treated with so-called antidepressant brain stimulation techniques. One of these techniques is vagus nerve stimulation (VNS), which has recently been tested in a number of clinical trials. At this stage, evidence for sufficient efficacy is still scarce. However, the method seems to have advantages in relapse prevention and long-term treatment of depression. Thus, additional studies are needed, especially as the mechanisms of VNS are still unknown. In this paper, we will review the results of different techniques as functional imaging, biochemical methods, and electrophysiology applied to elucidate neurobiological effects of VNS on the brain. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2007; 8 (4): 22–8.

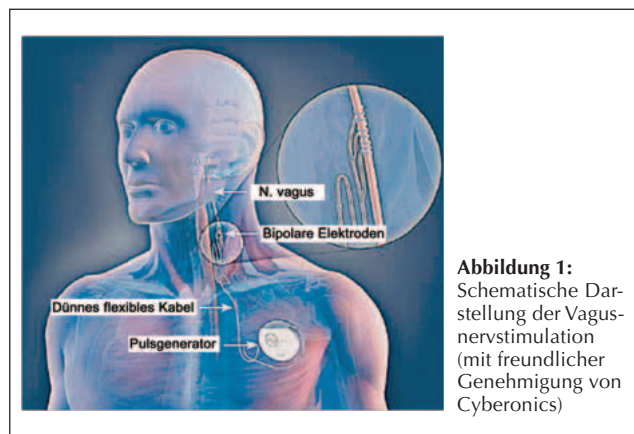
**Key words:** vagal nerve stimulation, depression, neuromodulation, therapy resistance

Depressionen sind eine der häufigsten Erkrankungen des menschlichen Gehirns mit einem Lebenszeit-erkrankungsrisiko von 12–25 %, haben ein hohes Rezidivrisiko (40 % nach 2 Jahren) und verlaufen in jedem 3. Fall chronisch [1]. Sie stellen eine immense psychosoziale Belastung dar, führen zu einer verkürzten Lebensdauer und beeinträchtigen körperlich, sozial und beruflich [2]. Depressionen sind potentiell lebensbedrohend (bis zu 15 % aller depressiven Patienten begehen Suizid) und verursachen in Deutschland jährlich direkte Kosten von mehr als 4 Millionen Euro [3]. Diese epidemiologischen Daten verdeutlichen zusammen mit den gesundheitsökonomischen Daten die besondere Relevanz depressiver Störungen und die daraus resultierende Notwendigkeit einer adäquaten Behandlung. Gegenwärtig sind medikamentöse und psychotherapeutische Therapien die Verfahren der ersten Wahl. Insbesondere für schwer behandelbare („therapieresistente“) Depressionen sind in den vergangenen Jahren antidepressive Stimulationsverfahren zunehmend in das Zentrum des Interesses gerückt. Zu dieser Gruppe zählen neben der Elektrokonvulsionstherapie und der transkraniellen Magnetstimulation auch neurochirurgische Methoden wie die tiefe Hirnstimulation und die Vagusnervstimulation (Abb. 1). Letzteres Verfahren wurde initial in der Epileptologie eingesetzt. Inzwischen verfügt man auch in der Behandlung depressiver Erkrankungen über einen gewissen Erfahrungsschatz.

## Pathophysiologie der Depression

Die pathophysiologisch zunächst angenommene Katecholaminmangelhypothese wurde später unter Einbeziehung von Serotonin und Dopamin zum Noradrenalin zur Monoaminmangel-Hypothese erweitert. Sie basierte auf

Aus der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin  
Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Malek Bajbouj, Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Benjamin Franklin I, Charité Centrum 15 (Neurologie, Neurochirurgie, Psychiatrie), D-14050 Berlin, Eschenallee 3; E-Mail: malek.bajbouj@charite.de



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der Vagusnervstimulation (mit freundlicher Genehmigung von Cyberonics)

der Beobachtung der positiven Wirkung klassischer Antidepressiva, die über eine Wiederaufnahmehemmung der Monoamine wirken. Auf zellulärer Ebene werden über Antidepressiva intrazelluläre Wirkmechanismen vermittelt, d. h. Signaltransduktionsprozesse mit Kontrolle der Genexpression über Aktivierung von G-Proteinen und Proteinkinasen.

Bei depressiven Symptomen ist eine große Anzahl von neuronalen Regelkreisläufen beeinträchtigt. Neben den gut untersuchten Strukturen wie Hippokampus und frontalem Kortex, kristallisiert sich zunehmend auch die Rolle subkortikaler Strukturen heraus, die an Belohnung, Angst und Motivation beteiligt ist und bei depressiven Störungen kritisch involviert sind: Nucleus accumbens, Amygdala, Hypothalamus. Zwischen diesen Hirnregionen bestehen zahlreiche Verbindungen, die häufig durch Monoamine vermittelt sind. Das ventrale Tegmentum liefert dopaminergen Input zum Nucleus accumbens, der Amygdala, dem präfrontalen Kortex und anderen limbischen Strukturen. Der Locus coeruleus innerviert über den Neurotransmitter Noradrenalin, der dorsale Raphekerne über Serotonin zahlreiche Regionen. Zudem bestehen enge Verbindungen zwischen Hypothalamus und ventralem Tegmentum sowie Nucleus accumbens [4].

Zusätzlich haben neurotrophe Mechanismen in der Pathogenese der Depression eine bedeutende Funktion: hippocampale Pyramidenzellen werden durch glutamaterge, monoaminerge und andere Neurone innerviert. Die Regulation erfolgt über den Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (vom Hippokampus oder anderen Hirnarealen). Ausgeprägter Streß führt zu Veränderungen dieser Neurone wie z. B. der Reduktion dendritischer Verzweigungen und einer verminderten BDNF-Expression. Diese wird ausgelöst durch exzessiven Anstieg der Glukokortikoidkonzentration, die mit normalen Transkriptionsmechanismen (z. B. CREB) interferiert und damit die BDNF-Expression kontrolliert. Antidepressiva zeigen einen gegensätzlichen Effekt: sie steigern die dendritischen Verzweigungen und BDNF-Expression in diesen hippocampalen Neuronen [4].

## Behandlungsstrategien

Neben den klassischen antidepressiven Behandlungsmethoden wie medikamentösen oder psychotherapeutischen Verfahren sind in den vergangenen Jahren eine Reihe unterschiedlicher antidepressiver Stimulationsverfahren eingeführt worden: Transkranielle Magnetstimulation, Vagusnervstimulation, Tiefenhirnstimulation und Magnetkonvulsionstherapie; auch die bereits etablierte Elektrokonvulsionstherapie konnte in Richtung eines deutlich günstigeren Nebenwirkungsprofils modifiziert werden. Prinzipiell zu unterscheiden sind Verfahren, die vor allem in der akuten Behandlung eingesetzt werden oder bei chronischen/therapieresistenten Störungen zur Anwendung kommen, von solchen, die den Therapieerfolg erhalten oder der Rezidivprophylaxe dienen.

## Vagusnervstimulation

Nachdem schon in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts Verbindungen des Vagusnervs mit EEG-Veränderungen des frontalen Kortex aufgezeigt wurden, erfolgte die erste Implantation eines Vagusnervstimulators beim Menschen 1988 [5]. Seitdem wurden weltweit mehr als 30.000 Patienten mit therapieresistenter Epilepsie mit VNS behandelt, seit 2006 besteht eine FDA-Zulassung bei schweren therapieresistenten Depressionen.

Die Vagusnervstimulation erfolgt über einen programmierbaren Pulsgenerator, der im Rahmen eines kurzen operativen Eingriffs wie ein Herzschrittmacher unterhalb des Schlüsselbeins positioniert wird. Der linke Vagusnerv wird in zervikaler Höhe dauerhaft stimuliert (30 Sekunden alle 5 Minuten). Die Auswahl des linken Vagusnervs erfolgte aufgrund der geringeren efferenten Projektionen zum Herzen. Über einen tragbaren Computer können die Stimulationsparameter (Intensität, Pulsweite, Frequenz) verändert werden. Der Eingriff wird üblicherweise von Neurochirurgen durchgeführt, ist komplikationsarm (Infektionen, Strukturverletzungen mit Rekurrensparese). Falls notwendig, ist die Explantation des Generators problemlos, aufgrund von Verwachsungen ist die Explantation der Stimulationselektrode komplikationsträchtiger, wird in Einzelfällen jedoch auch durchgeführt. Systematische Untersuchungen hierzu fehlen.

Der Nervus vagus besteht aus ca. 100.000 Axonen, davon sind mehr als 80 % afferente Fasern. Unter anderem bestehen Verbindungen zum Nucleus tractus solitarius (NTS), zu neuroendokrinen Systemen, zum limbischen System

sowie zu den autonomen Systemen, was zu vielen theoretischen Folgerungen einläßt. Der Tractus solitarius z. B. projiziert zu vielen weiteren Strukturen, einschließlich des parabrachialen Nukleus, von dem wiederum Verbindungen zum Hypothalamus, Thalamus, der Amygdala, der anterioren Insula sowie dem infralimbischen Kortex und dem lateralen präfrontalen Kortex bestehen [6]. Außerdem projiziert der NTS zum Locus coeruleus, der die noradrenerge Innervation des gesamten Kortex versieht, sowie zu den Raphekernen mit der serotonergen Innervation des Gehirns.

### **Antidepressive Effektivität**

Im Rahmen der Behandlung therapieresistenter Epilepsie hat die Vagusnervstimulation zunehmende Akzeptanz erhalten. Elger und Mitarbeiter fanden bei Epilepsiepatienten einen von der Anfallsfrequenzreduktion unabhängigen positiven Stimmungseffekt nach 3- bzw. 6monatiger Stimulation [7].

In Rahmen einer ersten Pilotstudie [8] wurden 59 Patienten mit schwerer, nicht atypischer, nicht psychotischer therapieresistenter Depression über einen Zeitraum von 10 Wochen mit der VNS behandelt, es ergab sich eine Responderrate von 31 % (nach einem Jahr: 45 %). Die Stimmungsaufhellung war assoziiert mit einer substantiellen Verbesserung der Lebensqualität, das Nebenwirkungsprofil war insgesamt günstig.

In der Folgestudie [8, 9] wurden 235 Patienten mit uni- oder bipolarer Depression initial in eine Schein- bzw. aktive VNS randomisiert. Die Responderaten nach 10 Wochen bei stabiler Medikation betragen 15,2 % in der aktiven Gruppe versus 10,0 % in der Kontrollgruppe. In dem zweiten Teil der Studie mit insgesamt 185 Patienten erhielten sämtliche Probanden eine aktive VNS über weitere 9 Monate. Zum Endpunkt der Studie wurden Responderaten von 27,2 % und Remissionsraten von 15,8 % bei guter Verträglichkeit errechnet.

In einer dritten prospektiven, offenen, multizentrischen Studie mit 78 Patienten respondierten 38 % der Patienten nach einer 10wöchigen Behandlung [10].

In einer weiteren Studie [11] wurden 2 nicht randomisierte Gruppen mit therapieresistenter Depression über 24 Monate verglichen, die VNS zusätzlich zur Standardmedikation (205 Patienten) erhielten oder mit der üblichen Behandlung (124 Patienten) therapiert wurden. Die Gruppen unterschieden sich nicht in Krankheitscharakteristika und -schwere. Die Responderaten hingegen differierten signifikant (27 vs. 13 %).

Auffällig ist, daß in allen Studien ein ungewöhnlich hoher Anteil an „late respondern“ zu beobachten ist: die durchschnittliche Responsezeit beträgt 10,6 Monate. Zugleich zeigten 22 % der implantierten Patienten eine anhaltende Responderate nach 24 Monaten, 50 % der Patienten mit Response blieben rückfallfrei [12]. Die VNS hat eine kontinuierliche Wirkung, eine phasenprophylaktische Wirkung kann postuliert werden, systematische Untersuchungen dazu stehen noch aus.

### **Tolerabilität**

Die VNS wird von den Patienten insgesamt gut vertragen. Von 235 Studienteilnehmern brachen nur 3 die Behandlung wegen Nebenwirkungen ab (Explantation des Stimulators wegen Infektion, Suizid, Heiserkeit) [9]. Die häufig-

ste Beschwerde war Heiserkeit (68 %), daneben Hustenreiz, Atemnot, Schluckbeschwerden, Nackenschmerz, Gefühlsstörungen, Erbrechen, Laryngismus, Dyspepsie, Wundinfektion und Palpitationen. Sämtliche genannten Nebenwirkungen zeichnen sich dadurch aus, daß Häufigkeit und Intensität mit zunehmender Stimulationsdauer deutlich abnehmen. Während der Implantation des Stimulators trat in einem Fall eine Asystolie, in einem anderen eine Bradykardie auf. Längerfristige Veränderungen von Herzfrequenz oder Blutdruck kamen nicht vor.

### **Indikationen für die Langzeitbehandlung**

Insgesamt scheint die VNS eine sichere und gut tolerable Behandlung zu sein, deren Stärke in der langfristigen Wirkung und damit möglicherweise in der Rückfallprophylaxe bei therapieresistenten Patienten mit uni- oder bipolarer Depression zu liegen scheint. Die Responseraten sind nicht besonders eindrucksvoll, jedoch ist zu beachten, daß besonders schwer kranke Patienten mit multiplen frustranen Behandlungsversuchen untersucht wurden. Mögliche Indikationen für die Implantation eines Vagusnervstimulators könnten 3 oder mehr Episoden einer Major Depression sein oder 2 Episoden plus eine positive Familienanamnese, psychotische Symptome, eine besonders schwere Episode oder kurze Interepisodenintervalle sowie deutliche Residuen.

### **Wirkmechanismen**

Die Vagusnervstimulation ist keine Therapieform, die theoriegestützt entwickelt wurde, sondern aus der klinischen Beobachtung einer Stimmungsbesserung bei Epilepsiepatienten mit Depressionen unter der Behandlung mit der VNS hervorgegangen ist. Zum Verständnis der Neurobiologie wurden verschiedenartige Untersuchungsansätze verwendet, die im folgenden dargestellt werden.

### **Neurotransmitter**

Tier- und Humanstudien haben gezeigt, daß durch Vagusnervstimulation die Konzentration von Neurotransmittern bzw. deren Metaboliten im Liquor verändert wird: Gammaaminobuttersäure (GABA), die Serotoninmetaboliten 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) und Homovanillinsäure werden erhöht [13–15].

Interessanterweise zeigten Läsionsmodelle im Tierversuch, daß eine Läsion des noradrenergen Nucleus coeruleus die antiepileptische Wirkung der VNS aufhebt [16].

### **Neuroimaging**

Techniken des Neuroimaging ermöglichen spannende Untersuchungen zum Verständnis neuropsychiatrischer Erkrankungen, da sie In-vivo-Darstellungen normaler und pathologischer emotionaler Zustände am Menschen ermöglichen. Die Studienlage bezüglich der Aktivierung beziehungsweise Hemmung spezifischer Hirnareale durch VNS ist teilweise sehr inkonsistent [17], was bedingt ist durch:

1. Die verschiedenen Techniken des Neuroimaging: Positronenemissionstomographie (PET), Single Photonenemissions-Computertomographie (SPECT) und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), die sich durch die Limitation bezüglich der zeitlichen und räumlichen Auflösung unterscheiden, aber auch durch weitere technische Besonderheiten (Schwierigkeiten durch das Magnetfeld bei fMRI-Untersuchungen mit der Magnetsteuerung der VN-Stimulatoren).
2. VNS erfolgt durch eine intermittierende Stimulation des zervikalen Nervus vagus, damit liefern ON- und OFF-

Effekte am selben Individuum substantiell verschiedene Ergebnisse in den Scans.

3. Klinische Studien zeigen, daß die therapeutische Wirkung der VNS erst sehr verzögert eintritt, damit ist zwischen akuten und langfristigen Effekten auch in der Bildgebung zu unterscheiden, um die Dynamik der Hirnveränderungen durch VNS zu erfassen.
4. Das Aktivierungsmuster wird durch die Stimulationsparameter (Intensität, Pulsweite, Frequenz) beeinflusst.
5. Die Studien wurden mit nur kleinen Fallzahlen (meist unter 20) und in klinisch sehr heterogenen Stichproben durchgeführt. Aufgrund der Invasivität des Verfahrens fehlen gesunde Kontrollgruppen.

Eines der robustesten Ergebnisse [18] bei VNS-behandelten Patienten ist die Beteiligung des Thalamus – des Hauptorts der Verarbeitung somatischer Sensationen und der Regulation kortikaler Aktivität. Einschränkend ist zu bedenken, daß eine Aktivierung des Thalamus durch die bei vielen Patienten stimulationsbedingten zervikalen Parästhesien bedingt sein könnte. Ein pathophysiologisches Erklärungsmodell für den antikonvulsiven Mechanismus durch VNS besteht in einer VNS-induzierten veränderten Aktivierung des retikulären Aktivierungszentrums, des zentralen autonomen Netzwerkes, des limbischen Systems und der diffusen noradrenergen Projektionssysteme [19]. Eine der populärsten Theorien zu den antikonvulsiven Mechanismen der VNS besagt, daß die Thalami Regionen sind, die aktive Prozesse generieren, um einen einsetzenden Anfall zu verhindern oder die Propagation des Anfalls einzuschränken. Verschiedene PET- und SPECT-Studien liefern diesbezüglich weitere Evidenzen.

Das Forschungsergebnis einer VNS-induzierten Aktivierung des Cerebellums ist konsistent mit den bekannten anatomischen Projektionen zum NTS und NTS-Projektionen zu den inferioren Anteilen des Cerebellums [20].

In einigen fMRI-Untersuchungen wurden durch die VNS Veränderungen im orbitofrontalen Kortex, dessen anterior-temporalen Anteilen, der Insula und dem Hypothalamus gezeigt [17]. Es läßt sich vermuten, daß der antidepressive Wirkmechanismus der VNS durch die Beeinflussung von Hirnarealen erfolgt, die bei Depression involviert sind: bei Depression gibt es Hinweise auf einen veränderten Metabolismus im dorsalen präfrontalen Kortex, im Zingulum und (weniger konsistent in der Datenlage) anderen paralimbischen Regionen, wie dem orbitofrontalen Kortex, Insula und anterioren temporalen Kortex [21, 22]. Es besteht ein Zusammenhang von differenzierten Stimulationsparametern (z. B. Impulsbreite) und Aktivierungsmuster [17]. Eine neue Studie von Nahas et al. zeigte bei schwerer betroffenen depressiven Patienten nach akuter VNS eine verstärkte Aktivierung der rechten Insula und bestätigt damit die Veränderungen, die sich bei anderen antidepressiven Strategien finden [23].

Analog konnte mit der VNS auch in PET-Untersuchungen eine Aktivitätsminderung im Prä-/Postvergleich nach antidepressiver Response im Gyrus cingulum gezeigt werden [24], konsistent mit den Befunden nach antidepressiver Response durch selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) [25] oder Schlafentzugtherapie [26, 27].

### **Exzitabilität des motorischen Kortex**

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) des motorischen Kortex ist ein nicht invasiver Zugang, der in vivo die Evaluation inhibitorischer und exzitatorischer Kreis-

läufe ermöglicht [28]. Diverse Arbeitsgruppen [29–32] wiesen eine Veränderung der motorkortikalen Exzitabilität durch unterschiedliche antidepressive Strategien (Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Clomipramin, EKT, rTMS) nach.

Eigene Arbeiten zeigten bei 10 unipolar depressiven Patienten eine erhöhte intrakortikale Hemmung nach 10wöchiger VNS-Behandlung [33], nicht jedoch als Kurzeffekt der VNS. Bei Epilepsiepatienten konnte dieser Effekt bereits als Kurzeffekt bei der VNS [34] gezeigt werden. Unterschiede in den beiden Patienten- und Studienkollektiven ergeben sich möglicherweise durch Ko-Medikation von Antidepressiva bzw. Antikonvulsiva oder durch die unterschiedliche Anwendung der Stimulationsparameter in beiden Studien.

Zum Verständnis des Mechanismus der motorischen kortikalen Exzitabilität scheint das zentrale GABAerge System ein interessanter Fokus zu sein [35]. Physiologische und pharmakologische Studien lassen annehmen, daß TMS-Parameter verschiedene inhibitorische neuronale Bahnen darstellen: intrakortikale Inhibition und intrakortikale Fazilitation, gemessen durch die Paired-pulse-Technik, werden über GABA-A-Interneurone vermittelt [36], während GABA-B-Interneurone bei der Ruhemotorschwelle zu vermitteln scheinen [37]. Pharmakologisch wird die Permeabilität Natrium/Kalium-spannungsabhängiger Ionenkanäle in der Membran kortikaler Motoneurone für die Ruhemotorschwelle verantwortlich gemacht.

Stützend für die These einer GABA-vermittelten intrakortikalen Hemmung beim antidepressiven Wirkmechanismus ist der antidepressive Effekt durch z. B. Antikonvulsiva, die die  $\gamma$ -Aminobuttersäure- (GABA-) Transmission erhöhen. Bildgebungsstudien mit Protonen-Magnetresonanztomographie zeigten erhöhte GABA-Konzentrationen bei Patienten mit Depression nach verschiedenen antidepressiven Behandlungsstrategien [38, 39].

Einige Befunde sprechen des weiteren für eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der depressiven Erkrankung und intrakortikaler Hemmung [40] und für eine verminderte motorische kortikale Exzitabilität bei klinischer Besserung auf EKT und rTMS [31, 32].

### **Antikonvulsive Wirkung**

Ein anderes Stimulationsverfahren, die Elektrokonvulsionstherapie, zeigt im Verlauf der Behandlung vergleichbar mit der VNS ebenfalls einen Anstieg der kortikalen Inhibition bei depressiven Patienten gemessen mit der TMS. Bei Rattengehirnen führt die wiederholte EKT zu verstärkter GABA-Freisetzung und -Konzentration. Einige antikonvulsive Eigenschaften wie Krampfschwellenerhöhung und verstärkte Slow-wave-Aktivierung im postiktalen EEG deuten auf eine generelle Beteiligung inhibitorischer Bahnen [41, 42]. Diese Ergebnisse lassen postulieren, daß die antikonvulsive Wirkung bei EKT und VNS für die antidepressive Wirkung relevant ist.

Für die Bedeutung von GABA für den Wirkmechanismus der VNS spricht auch die Untersuchung von Walker et al., die im Rattenhirn zeigten, daß eine verstärkte GABA-Transmission oder eine verminderte Glutamat-Transmission im Nucleus tractus solitarius die Induktion epileptischer Potentiale blockiert, vergleichbar mit den Effekten bei der VNS [43].

## **Kindling**

Das Kindling-Paradigma, das als Modell für Epilepsie entwickelt wurde, ist ein gut kontrollierbares und einfach meßbares Phänomen einer Reaktion auf wiederholte Stimuli, welche mit neuronaler Plastizität und Krankheitsprogression assoziiert sein können. Zunehmend werden Kindling-Phänomene auch für neurobiologische Aspekte affektiver Erkrankungen angenommen, zumal verschiedene Pharmaka zur Behandlung von Depressionen im Tierversuch einen Einfluß auf Kindling zeigen [44]. Analog konnte im Tiermodell auch bei der VNS ein Einfluß auf das Kindling gezeigt werden [45].

## **Diskussion**

Die Depression ist eine neurobiologische Störung mit außergewöhnlich hoher medizinischer und gesellschaftlicher Relevanz. Die Behandlung von Depressionen umfaßt die Akut- und die Erhaltungstherapie. Nach gegenwärtiger Datenlage ist die Evidenz für eine ausreichende antidepressive Wirksamkeit der VNS in der Akutbehandlung depressiver Störungen noch nicht ausreichend. Mögliche Vorteile scheint die Methode in der phasenprophylaktischen und/oder antidepressiven Langzeitwirkung zu haben, hierzu stehen jedoch noch Studien aus. Man kann der VNS eine gute Verträglichkeit attestieren. Die Einführung der VNS zeigt, daß auch neurochirurgische Verfahren von Patienten mit Depressionen akzeptiert werden.

Der Wirkmechanismus der Vagusnervstimulation bei Depression ist nicht vollständig verstanden. Anhand der dargestellten Befunde kann ein Modell konstruiert werden, in dem durch Stimulation der afferenten Projektionen des Vagusnervs zentrale inhibitorische Prozesse angestoßen werden, die in Summe antikonvulsiv wirken. Auch elektrophysiologische Untersuchungen bestärken die Bedeutung inhibitorischer Prozesse für die Wirksamkeit der antidepressiven Therapie mit VNS. In den bildgebenden Verfahren werden Änderungen in stimmungsrelevanten Hirnarealen wie z. B. dem limbischen System beobachtet, die sich auch analog bei einem Ansprechen auf andere antidepressive Therapien finden.

Neurobiologische oder präklinische Prädiktoren, die eine Vorhersage von Therapieresponse erlauben, fehlen derzeit. Auf die Ergebnisse der Untersuchungen bezüglich phasenprophylaktischer und/oder Langzeitwirkung darf gespannt gewartet werden.

### **Literatur:**

1. American Psychiatric Association, Task Force on DSM IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Text Revision (DSM IV-TR). 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2002; 345–429.
2. Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam A, Rogers W, Daniels M, Berry S, Greenfield S, Ware J. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. JAMA 1989; 262: 914–9.
3. König HH, Friemel S. [Health economics of psychological diseases]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2006; 49: 46–56.
4. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. Neuron 2002; 34: 13–25.
5. Ben-Menachem E. Modern management of epilepsy: vagus nerve stimulation. Baillieres Clin Neurol 1996; 5: 841–8.
6. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, Lisanby S, Burt T, Goldman J, Ballenger JC. Vagus nerve stimu-

- ation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 287–95.
7. 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.
  8. 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: 713–28.
  9. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Rittberg B, Burke WJ, Rapaport MH, Zajecka J, Nierenberg AA, Husain MM, Ginsberg D, Cooke RG. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomised, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 347–54.
  10. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, George MS, Brannan SK, Davis SM, Lavori P, Howland R, Kling MA, Rittberg B, Carpenter L, Ninan P, Moreno F, Schwartz T, Conway C, Burke M, Barry JJ. Effects of 12 month vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 355–63.
  11. George MS, Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Moreno F, Rittberg B, Dunner D, Schwartz T, Carpenter L, Burke M, Ninan P, Goodnick P. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 364–73.
  12. Zahas Z, Marangell LB, Husain MM, Rush AJ, Sackeim HA, Lisanby SH, Martinez JM, George MS. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1097–104.
  13. Carpenter LL, Moreno FA, Kling MA, Anderson GM, Regenold WT, Labiner DM, Price LH. Effects of vagus nerve stimulation on cerebrospinal fluid monoamine acid concentrations in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 418–26.
  14. Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ. Electrophysiologic studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: II. Evoked potentials. *Epilepsia* 1992; 33: 1021–8.
  15. Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, Hammond EJ, Uthman BM, Slater J. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 1995; 20: 221–7.
  16. Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 709–14.
  17. Mu Q, Bohning DE, Nahas Z, Walker J, Anderson B, Johnson KA, Denslow S, Lomarev M, Moghadam P, Chae JH, George MS. Acute vagus nerve stimulation using different pulse width produces varying brain effects. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 816–25.
  18. Chae JH, Nahas Z, Lomarev M, Denslow S, Lorberbaum JP, Bohning DE, George MS. A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS). *J Psychiatric Res* 2003; 37: 443–55.
  19. Henry TR. Therapeutic mechanism of vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002; 59: 3–14.
  20. Smith B, Shatz R, Elisevich K, Bepalova IN, Burmeister M. Effects of vagus nerve stimulation on progressive myoclonus epilepsy of Unverricht-Lundborg type. *Epilepsia* 2000; 41: 1046–8.
  21. Brody AL, Saxena S, Mandelkern MA, Fairbanks LA, Ho ML, Baxter LR. Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 171–8.
  22. Wu J, Buchsbaum MS, Gillin JC, Tang C, Cadwell S, Wiegand M, Najafi A, Klein E, Hazen K, Bunney WE Jr, Fallon JH, Keator D. Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1149–58.
  23. Nahas Z, Teneback C, Chae JH, Mu Q, Molnar C, Kozel FA, Walker J, Anderson B, Koola J, Kose S, Lomarev M, Bohning DE, George MS. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 1649–60.
  24. Henry TR, Bakay RAE, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Faber TL, Grafton ST, Hoffman JM. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 983–90.
  25. Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, Silva JA, McGinnis S, Glass TC, Martin CC, Fox PT. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *NeuroReport* 1997; 8: 1057–61.
  26. Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, Hershey T, Johnson JC, Bunney WE. Effect of sleep deprivation on brain metabolism of depressed patients. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 538–43.
  27. Ebert D, Feistel H, Kaschka W, Barocka A, Pimer A. Single photon emission computerized tomography assessment of cerebral dopamine D2 receptor blockade in depression before and after sleep deprivation – preliminary results. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 880–5.
  28. Münchau A, Bloem BR, Irlbacher K, Trimble MR, Rothwell JC. Functional connectivity of human premotor and motor cortex explored with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2002; 22: 554–61.
  29. Herwig U, Bräuer K, Connemann B, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C. Intracortical excitability is modulated by a norepinephrine-reuptake inhibitor as measured with paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 164: 228–32.
  30. Manganotti P, Bortolomasi M, Zanette G, Pawelzik T, Giacomuzzi M, Fiaschi A. Intravenous clomipramine decreases excitability of human motor cortex. A study with paired magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 2001; 184: 27–32.
  31. Bajbouj M, Lang UE, Niehaus L, Hellen FE, Heuser I, Neu P. Effects of right unilateral electroconvulsive therapy on motor cortical excitability in depressive patients. *J Psychiatr Res* 2005; 40: 322–7.
  32. Bajbouj M, Brakemeier EL, Schubert F, Lang UE, Neu P, Schindowski C, Danker-Hopfe H. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex and cortical excitability in patients with major depressive disorder. *Exp Neurol* 2005; 196: 332–8.
  33. Bajbouj M, Gallinat J, Lang UE, Hellen F, Vesper J, Lisanby SH, Danker-Hopfe H, Neu P. Motor cortex excitability after vagus nerve stimulation in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 156–9.
  34. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Meglio M, Colicchio G, Barba C, Papacci F, Tonali PA. Effects of vagus nerve stimulation on cortical excitability in epileptic patients. *Neurology* 2004; 62: 2310–2.
  35. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 1996; 109: 127–35.
  36. Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Sakai K, Furubayashi T, Machii K, Kanazawa I. Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *J Physiol* 1998; 509 (Pt 2): 607–18.
  37. Sanger TD, Garg RR, Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol* 2001; 530: 307–17.



**Prof. Dr. Malek Bajbouj**

*Studium der Humanmedizin an den Universitäten Mainz, Zürich und Frankfurt, Promotion 2000; erhielt im Januar 2004 einen Ruf auf eine Juniorprofessur für Stimulationsverfahren. Arbeitet an der Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie an der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin. Er leitet hier die Bereiche Stimulationsverfahren sowie klinische Neurophysiologie und ist Oberarzt im affektiven Modul der Klinik.*

38. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Hyder F, Garcia JJ, Ostroff RB, Berman RM, Krystal JH. Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 577–9.
39. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Krystal JH. Increased occipital cortex GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 663–5.
40. Bajbouj M, Lisanby SH, Lang UE, Danker-Hopfe H, Heuser I, Neu P. Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 395–400.
41. Sackeim HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status. *J ECT* 1999; 15: 5–26.
42. Bajbouj M, Gallinat J, Lang UE, Hellen F, Vesper J, Lisanby SH, Danker-Hopfe H, Neu P. Motor cortex excitability after vagus nerve stimulation in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 156–9.
43. Walker BR, Easton A, Gale K. Regulation of limbic motor seizures by GABA and glutamate transmission in nucleus tractus solitarius. *Epilepsia* 1999; 40: 1051–7.
44. Weiss SR, Post RM. Kindling: separate vs. shared mechanisms in affective disorders and epilepsy. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 167–80.
45. Fernández-Guardiola A, Martínez A, Valdés-Cruz A, Magdaleno-Madrigal VM, Martínez D, Fernández-Mas R. Vagus nerve prolonged stimulation in cats: effects on epileptogenesis (amygdala electrical kindling): behavioral and electrographic changes. *Epilepsia* 1999; 40: 822–9.



# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)