

تحریک عصب واگ در درمان بیماری‌های سیستم عصبی: یک مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۲۱ ویرایش: ۱۴۰۰/۱۱/۲۸ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۱/۰۴/۰۱

عصب واگ طولانی‌ترین عصب مغزی و جزء اصلی سیستم پاراسمپاتیکی است که سیستم عصبی مرکزی را به سیستم‌های قلبی-عروقی، گوارشی، ایمنی و اندوکراین مرتبط کرده و با کنترل این سیستم‌ها در هموستاز بدن نقش دارد. تحریک عصب واگ (VNS) مرتبط به هر تکنیکی است که عصب واگ را از طریق تحریک الکتریکی تحریک می‌کند. تکنیک تحریک عصب واگ، درمان تایید شده توسط FDA برای درمان صرع راجعه، افسردگی مقاوم به دارو و میگرن می‌باشد. اگرچه VNS از طریق شاخه گردنی و گوشه عصب واگ در بیماری‌های دیگری مانند وزوز گوش و بیماری آلزایمر هم بررسی شده است. امروزه دو روش برای تحریک عصب واگ وجود دارد. الف) تحریک تهاجمی عصب واگ که نیاز به جراحی داشته و طی آن یک دستگاه تولید کننده ایمپالس در جدار قدامی قفسه سینه کاشته و توسط یک سیم به کاف الکترود که به دور عصب گردنی واگ پیچیده شده، مرتبط می‌گردد. ب) تحریک غیرتهاجمی تحت جلدی عصب واگ که با عوارض جانبی کمی همراه است. نتایج مطالعه با استفاده از جستجوی پیشرفته در پایگاه‌های اطلاعاتی Scientific Information Database (SID) Google Scholar, PubMed, Scopus در بازه زمانی ۱۳۹۰ تا ۱۴۰۰ گردآوری گردید. از ۶۷۱ مقاله به دست آمده، پس از ارزیابی، ۵۳ مقاله وارد مطالعه شدند. جستجوی موضوعی نیز با استفاده از MeSH انجام شد. مطالعات نشان داده‌اند که VNS با تغییر فعالیت عصبی مراکز تنظیم خلق مرتبط است، اما مکانیسم دقیق اثر VNS بر نتایج بالینی هنوز ناشناخته است. هدف این مطالعه مرور اثرات VNS در درمان اختلالات روانپزشکی و نورولوژیک و همچنین بحث در خصوص فرضیات مربوط به مکانیسم‌های درمانی آن است.

کلمات کلیدی: افسردگی، بیماری‌های سیستم عصبی، عصب واگ، تحریک عصب واگ.

سمیه نظری^۱، راحله رفایی^۱، حامد قزوینی^۱، المیرا بیرامی^۲، سارا چاوشی نژاد^۳، سیده معصومه سیدحسینی تمیجانی^{*۱}

۱- گروه علوم اعصاب، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۲- گروه علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.

۳- مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

* نویسنده مسئول: ساری، کیلومتر ۱۸ جاده فرح‌آباد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی.

تلفن: ۰۱۱-۳۳۵۴۳۵۶

E-mail: seyedhoseini_sm@yahoo.com

۸۰٪ از فیبرهای عصب واگ، الیاف آوران حسی هستند که اطلاعات حسی را از ارگان‌های مختلف به مغز ارسال می‌کنند و ۲۰٪ دیگر، فیبرهای وابران حرکتی هستند که شامل اعصاب پاراسمپاتیکی می‌باشند و اطلاعات حرکتی را از مغز به ارگان‌های واقع در قفسه سینه و حفره شکم منتقل می‌کنند.^۱ فیبرهای آوران حسی، در بصل‌النخاع به هسته مسیر منزوی ختم می‌شوند و از این ناحیه از مغز نیز الیاف عصبی به صورت مستقیم و غیرمستقیم به سایر مناطق مغز

عصب واگ (Vagus nerve) به‌عنوان دهمین زوج عصب مغزی و طولانی‌ترین فیبر عصبی در بدن محسوب می‌شود. این عصب از بصل‌النخاع در ساقه مغز منشأ می‌گیرد و به دو شاخه واگ راست و چپ تقسیم شده و به صورت دو طرفه درغلاف کاروتید مسیر گردن را طی کرده و وارد قفسه سینه و سپس حفره شکم می‌شود. عصب واگ افزون‌بر ارگان‌های داخل قفسه سینه و حفره شکم مانند قلب و ریه و دستگاه گوارش به حلق و حنجره نیز عصب‌دهی می‌کند.^۱

اعم از لوکوس سرلئوس (Locus coeruleus)، هسته رافه (Raphe nuclei)، آمیگدال، هیپوتالاموس، تالاموس، هیپوکامپ و کورتکس اوربیتوفرونتال می‌روند.^۳

عصب واگ در کنترل عملکردهای متعدد فیزیولوژیک در بدن اعم از کنترل ترشح و حرکات دستگاه گوارش، ضربان قلب و فشارخون، تنفس، آواسازی و بلع نقش داشته و همراه با سیستم عصبی سمپاتیک نقش مهمی در نگهداری هموستاز بدن دارد، به طوری که از بین رفتن تعادل بین این دو سیستم و کاهش تون عصب واگ می‌تواند وضعیت‌های پاتولوژیکی را رقم بزند که با فعال شدن مسیرهای التهابی در بدن همراه است.^۴

تحریک عصب واگ (Vagus nerve stimulation) یک درمان پزشکی است که شامل رساندن تکانه‌های الکتریکی به عصب واگ می‌باشد. عصب واگ ورودی منحصر به فردی به مغز می‌دهد به طوری که تحریک الکتریکی این عصب در ناحیه گردنی منجر به تغییر الگوی فعالیت ساختارهای فوق‌الذکر در مغز شده و منجر به بروز اثرات محافظت عصبی در تعدادی از اختلالات نورولوژیک و عصبی-روانی می‌شود.^۶ در حال حاضر، تکنیک تحریک عصب واگ تاییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا FDA را جهت درمان بیماری‌های صرع و افسردگی مقاوم به دارو دریافت کرده است. این تکنیک امروزه از طریق دو روش تحریک تهاجمی و غیرتهاجمی انجام می‌شود. در تکنیک تحریک تهاجمی عصب واگ (Invasive-VNS)، نیاز به جراحی و کاشت یک مولد پالس در زیر پوست قسمت فوقانی قفسه سینه است که مولد مذکور تحریک را از طریق یک سیم به الکترودی که دور عصب واگ گردنی پیچیده شده، انتقال می‌دهد.^{۷،۸} در روش تحریک غیرتهاجمی، تحریک الکتریکی عصب واگ نیاز به جراحی نداشته و تحریک صرفاً از سطح پوست اعمال می‌شود.^{۹،۱۰}

هدف این مقاله مروری، بررسی نقش تحریک عصب واگ به عنوان یک روش غیردارویی در درمان بیماری‌های مرتبط با سیستم عصبی و همچنین بررسی مکانیسم‌های درمانی آن است.

در مطالعه مروری غیرنظامند حاضر، به مقالات منتشر شده بین سال‌های ۱۳۹۰ تا ۱۴۰۰ پرداخته شده است که اثرات تحریک عصب واگ در درمان بیماری‌های مرتبط با سیستم عصبی مرکزی را مورد بررسی قرار داده بودند. مقالات فوق‌الذکر در پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی و انگلیسی معتبر شامل Scientific Information Database

«تحریک عصب واگ» و «بیماری‌های سیستم عصبی» یا «صرع»، «آلزایمر»، «افسردگی»، «میگرن» و «وزوز گوش» بودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل مقالات دارای متن کامل که اثرات تحریک عصب واگ را در بیماری‌های نورولوژی و روانپزشکی بررسی کرده‌اند، می‌باشند. مقالات نامرتبط، پوسترها، خلاصه مقالات، نامه به سردبیر و مطالعاتی که به زبان انگلیسی یا فارسی نبودند از مطالعه خارج گردیدند. پس از بررسی اولیه ۶۷۱ مقاله برای بررسی وارد فاز مطالعاتی شدند که پس از حذف مطالعات نامرتبط و تکراری، ۵۳ مقاله مرتبط انتخاب شده و مقاله مروری حاضر تدوین گردید.

برای اولین بار یک نورولوژیست آمریکایی به نام Croning در اواخر قرن نوزدهم، ایده تحریک عصب واگ را به جهان معرفی کرد. او معتقد بود افزایش جریان خون مغزی در بروز حملات صرع نقش دارد از این رو فشار دادن شریان آئورت در ناحیه گردن در مجاورت عصب واگ و تحریک خشن این عصب می‌تواند در درمان صرع مفید باشد چرا که موجب کاهش ضربان قلب و فشارخون می‌گردد. Croning با ابداع وسیله‌ای به نام چنگال کاروتید، عصب واگ را تحریک می‌کرد. البته ایده او به دلیل اینکه به درستی انجام نشده بود تا مدتها به فراموشی سپرده شد.^{۱۱} در بین سال‌های ۱۹۳۰ تا ۱۹۸۵ مطالعات حیوانی متعددی برای بررسی اثرات این تکنیک بر صرع انجام شد که حاکی از آثار ضد صرع تحریک عصب واگ از طریق تغییر فعالیت الکتریکی مغز بود.^{۱۰-۱۳} با نتایج موفق که در مطالعات حیوانی به دست آمد مطالعات انسانی در اوایل سال ۱۹۹۰ آغاز شدند. Penry, Uthman و همکارانشان دو مطالعه آزمایشی را انجام دادند که نتایج آن نشان‌دهنده کاهش قابل توجه حملات تشنج در بیماران دارای صرع مقاوم به دارو بود.^{۱۶،۱۷} در سال ۱۹۹۴ یک کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی ۷۶ بیمار مبتلا به صرع پارشیال راجعه انجام شد که بیانگر کاهش قابل توجه حملات صرع در این بیماران پس از ۱۴ هفته تحریک عصب واگ بود.^{۱۸} نتایج مثبت به دست آمده از مطالعات انسانی و حیوانی با استفاده از این تکنیک غیردارویی منجر به دریافت تاییدیه FDA در سال ۱۹۹۷ برای درمان صرع مقاوم به دارو گردید.^{۱۹} با توجه به اثراتی که تحریک عصب واگ در بهبود

اعم از لوکوس سرلئوس (Locus coeruleus)، هسته رافه (Raphe nuclei)، آمیگدال، هیپوتالاموس، تالاموس، هیپوکامپ و کورتکس اوربیتوفرونتال می‌روند.^۳

عصب واگ در کنترل عملکردهای متعدد فیزیولوژیک در بدن اعم از کنترل ترشح و حرکات دستگاه گوارش، ضربان قلب و فشارخون، تنفس، آواسازی و بلع نقش داشته و همراه با سیستم عصبی سمپاتیک نقش مهمی در نگهداری هموستاز بدن دارد، به طوری که از بین رفتن تعادل بین این دو سیستم و کاهش تون عصب واگ می‌تواند وضعیت‌های پاتولوژیکی را رقم بزند که با فعال شدن مسیرهای التهابی در بدن همراه است.^۴

تحریک عصب واگ (Vagus nerve stimulation) یک درمان پزشکی است که شامل رساندن تکانه‌های الکتریکی به عصب واگ می‌باشد. عصب واگ ورودی منحصر به فردی به مغز می‌دهد به طوری که تحریک الکتریکی این عصب در ناحیه گردنی منجر به تغییر الگوی فعالیت ساختارهای فوق‌الذکر در مغز شده و منجر به بروز اثرات محافظت عصبی در تعدادی از اختلالات نورولوژیک و عصبی-روانی می‌شود.^۶ در حال حاضر، تکنیک تحریک عصب واگ تاییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا FDA را جهت درمان بیماری‌های صرع و افسردگی مقاوم به دارو دریافت کرده است. این تکنیک امروزه از طریق دو روش تحریک تهاجمی و غیرتهاجمی انجام می‌شود. در تکنیک تحریک تهاجمی عصب واگ (Invasive-VNS)، نیاز به جراحی و کاشت یک مولد پالس در زیر پوست قسمت فوقانی قفسه سینه است که مولد مذکور تحریک را از طریق یک سیم به الکترودی که دور عصب واگ گردنی پیچیده شده، انتقال می‌دهد.^{۷،۸} در روش تحریک غیرتهاجمی، تحریک الکتریکی عصب واگ نیاز به جراحی نداشته و تحریک صرفاً از سطح پوست اعمال می‌شود.^{۹،۱۰}

هدف این مقاله مروری، بررسی نقش تحریک عصب واگ به عنوان یک روش غیردارویی در درمان بیماری‌های مرتبط با سیستم عصبی و همچنین بررسی مکانیسم‌های درمانی آن است.

در مطالعه مروری غیرنظامند حاضر، به مقالات منتشر شده بین سال‌های ۱۳۹۰ تا ۱۴۰۰ پرداخته شده است که اثرات تحریک عصب واگ در درمان بیماری‌های مرتبط با سیستم عصبی مرکزی را مورد بررسی قرار داده بودند. مقالات فوق‌الذکر در پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی و انگلیسی معتبر شامل Scientific Information Database

و براساس پاسخ بیمار به کنترل حملات تشنج و تحمل‌پذیری او، بهینه‌سازی (Optimize) می‌شود. معمولاً برای درمان صرع و همچنین افسردگی، پارامترهای تحریک اولیه شامل شدت جریان ۰/۲۵ میلی‌آمپر با پهنای پالس ۵۰۰ میکروثانیه و فرکانس ۱۰ هرتز است که به مدت ۳۰ ثانیه هر پنج دقیقه به عصب واگ چپ اعمال می‌شود.^{۲۳} عوارض جانبی احتمالی که می‌توانند با استفاده از این تکنیک در بیمار ایجاد شوند شامل خشونت صدا، دیس‌پنه، درد گردن، برادی‌کاردی، دیس‌فاژی و سرفه هستند.^{۲۴،۲۵} البته بروز عوارض جانبی ارتباط مستقیمی با نوع پارامترهای تحریک انتخاب شده نیز دارند. طبق آخرین آمار تا ماه ژوئن ۲۰۱۸ حدود ۱۰۰ هزار بیمار از تکنیک تحریک عصب واگ استفاده کرده‌اند.^{۲۱}

تکنیک تحریک غیرتهاجمی عصب واگ: با توجه به عوارض جانبی استفاده از iVNS، تکنیک غیرتهاجمی تحریک عصب واگ تحت عنوان تحریک تحت جلدی عصب واگ (Transcutaneous vagus nerve stimulation) طراحی شد. این تکنیک واگ را از سطح پوست در دو ناحیه گردن و گوش خارجی تحریک می‌کند و بسیار کم هزینه‌تر و با عوارض جانبی مختصر نسبت به iVNS است.^{۲۶،۲۷} نواحی هدف جهت تحریک، براساس توزیع شاخه‌های آوران عصب واگ در ناحیه گوش خارجی است که شامل نواحی Tragus, Concha و Cymba concha است و در ناحیه گردن شامل شاخه گردنی عصب واگ می‌باشد.^{۲۸،۲۹} تصویرسازی تشدید مغناطیسی کارکردی (fMRI) نشان داده است که همزمان با تحریک این نواحی، انقباضات مرکزی عصب واگ نیز تحریک می‌شوند.^{۲۹} در حال حاضر دستگاه‌های متعددی برای تکنیک tvNS استفاده می‌شود که شامل gammaCore (Electrocore LLC, Basking Ridge, New Jersey, USA) و NEMOS (CerboMed, Germany Erlangen) Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) هستند (شکل ۲). دستگاه GammaCore کاملاً در دست جای می‌گیرد و پارامترهای تحریک توسط خود بیمار قابل تنظیم است. این دستگاه می‌تواند ۶۰ میلی‌آمپر جریان را با فرکانس ۲۵ هرتز و ولتاژ ۲۴ ولت به سطح پوست ناحیه گردن اعمال کند و شش الی نهایتاً ۱۲ بار در روز توسط کاربر قابل استفاده است. عوارض جانبی دستگاه gammaCore محدود به گزگز و تحریک‌پذیری و درد مختصر در محل تحریک است. امروزه این دستگاه افزون‌بر درمان صرع و افسردگی در درمان میگرن و سردرد

خلق و خوی بیماران مبتلا به صرع داشت، فرضیه کاربرد استفاده از این تکنیک در درمان بیماری افسردگی نیز شکل گرفت. نتایج به‌دست آمده از کارآزمایی‌های بالینی منجر به گرفتن تاییدیه FDA در درمان افسردگی مقاوم به دارو در سال ۲۰۰۵ شد.^{۲۰}

تکنیک تحریک تهاجمی عصب واگ: در حال حاضر مدل‌های مختلفی از دستگاه تولیدکننده ایمپالس یا ژنراتور برای تحریک عصب واگ در دسترس است که یکی از رایج‌ترین آنها لیوانوا (LivaNova USA, Inc., Houston, TX) می‌باشد. این دستگاه شامل یک ژنراتور دارای باتری کوچک است که هر شش سال نیاز به تعویض باتری دارد. ژنراتور با استفاده از یک سیم به کاف الکترودی که به دور عصب واگ گردنی چپ پیچیده شده، مرتبط می‌گردد. تحریک عصب واگ گردنی راست جهت درمان بیماری‌های مرتبط با سیستم عصبی متداول نیست چرا که این عصب گره سینوسی-دهلیزی را عصب‌دهی می‌کند و تحریک آن ضربان قلب را تغییر می‌دهد لذا تحریک عصب واگ گردنی راست در درمان نارسایی قلبی استفاده می‌شود. برای کاشت دستگاه نیاز به بیهوشی و سپس کاشت ژنراتور تولیدکننده ایمپالس در زیر پوست بالای قفسه سینه چپ است. جراح باید برش کوچکی نیز در ناحیه گردن جهت دسترسی به عصب واگ ایجاد کند و کاف الکترودی را دور عصب واگ تعبیه نماید (شکل ۱). پس از کاشت دستگاه، پزشک از طریق یک میکروکامپیوتر قابل برنامه‌ریزی، پارامترهای تحریک را از سطح پوست به ژنراتور می‌دهد. این پارامترها در هنگام احساس شروع حملات صرع، توسط بیمار نیز قابل تغییر است.^{۲۱،۲۲} بازه پارامترهای تحریک متنوع و مختلف هست



شکل ۱: تحریک تهاجمی عصب واگ



شکل ۲: دستگاه‌های تحریک تحت جلدی عصب واگ. NEMOS: شاخه‌های گوشی عصب واگ را تحریک می‌کند که شامل: Concha (Ca), Tragus (T) و Cymba concha (Cy) هستند. Gamma Core دستگاهی است که شاخه گردنی عصب واگ را تحریک می‌کند.

بیماران دارای صرع در این گروه قرار می‌گیرند.^{۳۰} از این رو در افراد مقاوم به دارو نیاز به سایر روش‌های درمانی مانند جراحی و سایر استراتژی‌های درمانی مانند تحریک عصب واگ می‌تواند مدنظر درمانگر قرار بگیرد. مطالعات متآنالیز و همینطور نتایج به دست آمده از دهه اول استفاده از تکنیک تهاجمی VNS در درمان صرع نشان داد که تقریباً در ۴۰٪ از بیماران پس از دو الی سه سال از به کار بردن این تکنیک حملات صرع کاهش پیدا کرد.^{۳۳-۳۴} مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۶ توسط Bauer و همکارانش با استفاده از تکنیک غیرتهاجمی تحریک شاخه گوشی عصب واگ انجام شد که نتایج آن بیانگر کاهش ۲۳/۴ درصدی حملات صرع طی ۲۸ روز درمان بود.^{۳۷} مکانیسم دقیقی که طی آن VNS حملات صرع را کاهش می‌دهد کاملاً مشخص نیست اما مطالعات متعددی به نقش این تکنیک در کاهش تحریک‌پذیری مناطقی از مغز مانند مسیرهای تالامو کورتیکال، تالاموس و سیستم لیمبیک اشاره کرده‌اند.^{۳۸} از طرف دیگر VNS با اثر بر نواحی از ساقه مغز مانند لوکوس سرلئوس و هسته رافه به ترتیب رهایی نوروترانسمیترهای نورآدرنالین و سروتونین را از این مناطق افزایش می‌دهد که اثرات ضد صرع این دو نوروترانسمیتر به خوبی شناخته شده‌اند.^{۳۹-۴۱} در مطالعه‌ای دیگر که در سال ۲۰۲۰ منتشر شد استفاده از تکنیک تهاجمی عصب واگ در طی دو ماه نتوانست در نیمی از بیماران حملات صرع را کاهش دهد. نویسندگان این مطالعه اذعان

خوشه‌ای نیز استفاده می‌شود.^{۳۰} دستگاه NEMOS برای تحریک شاخه گوشی واگ کاربرد دارد و مانند دستگاه GammaCore قابل حمل است و کاربر می‌تواند سه الی چهار بار در روز و هر بار به مدت ۱ ساعت از آن استفاده کند. این دستگاه می‌تواند ۰/۸ میلی‌آمپر جریان را با فرکانس ۱۰ هرتز و ولتاژ ۲۵ ولت به گوش خارجی اعمال کند. NEMOS افزون‌براین که در درمان وزوز گوش استفاده می‌شود، در حال حاضر جهت درمان صرع نیز نشان استاندارد اتحادیه اروپا (Conformité européenne mark) را دریافت کرده است. عوارض جانبی ناخواسته آن ممکن است شامل درد جزئی، سوزش، سوزن سوزن شدن یا احساس خارش در زیر الکتروود باشد که با برداشتن الکتروود از بین می‌رود.^{۳۵} دستگاه TENS نیز عمدتاً در درمان و کنترل درد استفاده می‌شود. کمپانی Auri-Stim با قرار دادن الکتروود در داخل یک هدست توانسته است کاربری این دستگاه را جهت تحریک شاخه گوشی عصب واگ تغییر دهد.^{۳۳}

کاربردهای بالینی تحریک عصب واگ

صرع: صرع یک اختلال نورولوژیک تقریباً رایج است که با تخلیه الکتریکی غیرنرمال در مغز مشخص می‌شود و با تشنج و حرکات غیرارادی و همچنین اختلال آگاهی یا عدم اختلال آگاهی می‌تواند همراه باشد. در صرع مقاوم به دارو فرد پاسخ ضعیفی به درمان به دو یا بیشتر از دو داروی ضدصرع می‌دهد که نزدیک به یک سوم از

داشتند که انتخاب پارامترهای تحریک و مدت زمان تحریک می‌تواند بر نحوه پاسخ به درمان موثر باشد.^{۴۲}

افسردگی: افسردگی یک اختلال روانپزشکی است که با احساس غمگینی، عدم لذت، ناامیدی و عدم علاقه به فعالیت‌های روزمره مشخص می‌شود. اکثر بیماران با دوره‌هایی از اختلال افسردگی شدید به داروهای فارماکولوژیک پاسخ درمانی رضایت بخشی می‌دهند اما تقریباً حدود ۳۰٪ بیماران به داروها پاسخ نمی‌دهند و حتی شوک درمانی در این افراد پاسخ موقتی به همراه دارد. همانطور که پیش از این ذکر شد اثرات ضدافسردگی VNS، ابتدا در بیماران دچار صرع مشخص شد. بهبود خلق و خو در بیماران دارای صرع، انگیزه‌ی استفاده از این تکنیک برای درمان افسردگی شد. ذکر این نکته لازم است که در این بیماران بهبود خلق و خو، ارتباطی با تعداد حملات صرع نداشت و وابسته به صرع نبود.^{۴۳} اولین مطالعه بر روی افسردگی با استفاده از VNS توسط Rush و همکارانش در سال ۲۰۰۰ انجام شد. در این مطالعه ۳۰ بیمار دارای صرع که براساس ملاک‌های Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) دچار افسردگی اساسی بودند، شرکت کردند. نتایج به دست آمده پس از ۱۰ هفته VNS درمانی بیانگر بهبود خلق و خو در ۴۰٪ از بیماران بود.^{۴۴} پس از آن مطالعات متعدد دیگری با تعداد بیماران بیشتر و طول درمان طولانی‌تر طراحی شدند. چون به نظر می‌رسید که حجم نمونه بیشتر و همینطور مدت درمان طولانی‌تری برای رسیدن به نتایج دقیق‌تر آثار VNS در درمان بیماری افسردگی لازم به نظر می‌رسید. مطالعه دیگری بر روی ۷۴ بیمار افسرده که به دو الی شش داروی افسردگی پاسخ نمی‌دادند انجام شد که ۳۷٪ این بیماران سه ماه پس از کاشت VNS پاسخ به درمان خوبی نشان دادند که این میزان پس از ۱۲ ماه تدریجاً به ۵۳٪ افزایش پیدا کرد.^{۴۵} مطالعه‌ای دیگری با استفاده از تکنیک تحریک غیرتهاجمی عصب واگ بر روی ۴۹ بیمار افسرده به مدت یک ماه انجام شد. پس از آن ارزیابی پاسخ به درمان با استفاده از پرسشنامه افسردگی همیلتون (Hamilton depression rating scale, HDRS) و همیلتون تصویر برداری عصبی انجام گردید. نتایج این مطالعه بیانگر این بود که نمره افسردگی در پرسشنامه همیلتون کاهش پیدا کرده و در تصویربرداری عصبی با استفاده از تشدید مغناطیسی عملکردی (fMRI)، ارتباط عملکردی (Functional connectivity) در شبکه

حالت پیش فرض (Default mode network) مغز افزایش یافته است. افزایش ارتباط عملکردی در شبکه‌ی حالت پیش فرض ارتباط مستقیمی با کاهش شدت علائم افسردگی دارد.^{۴۶} شبکه حالت پیش فرض مغز، یک سیستم بهم پیوسته از مناطق مجزای آناتومیکی در مغز است که در انجام اعمالی مانند تصویرهای ذهنی، آینده‌نگری، مرور خاطرات و اندازه‌گیری دیدگاه‌های دیگران نقش دارد.^{۴۷}

در مقابل مطالعات دیگری نیز انجام شدند که استفاده از تکنیک تحریک عصب واگ در درمان این بیماری اثربخش نبود. به طور مثال در سال ۲۰۰۵ یک کارآزمایی بالینی بر روی ۱۱۲ بیمار با افسردگی مقاوم به دارو انجام شد این مطالعه نشان داد که ۱۰ هفته برنامه درمانی با این تکنیک نتوانست تفاوت معناداری به لحاظ آماری در نمره افسردگی تست همیلتون در مقایسه با گروه کنترل ایجاد کند.^{۴۸} به طور کلی مکانیسم‌های متعددی برای آثار مثبت VNS در درمان افسردگی ذکر شده است که شامل افزایش فعالیت نوروترانسمیترهای سروتونین و نوراپی‌نفرین که در بیماری افسردگی میزان آنها کاهش می‌یابد، افزایش سطح بیان فاکتور نوروتروفیک BDNF و رسپتورهای آن در مغز و همینطور تحریک نورونز در هیپوکامپ می‌باشند. لازم به ذکر است که مکانیسم‌های فوق‌الذکر پس از تجویز داروهای ضد افسردگی در مغز نیز رخ می‌دهند.^{۴۹}

میگرن: سردرد یک اختلال شایع نورولوژیک است که تقریباً نیمی از افراد در طی یک سال دوره‌هایی از آن را تجربه می‌کنند. در بین انواع سردرد، میگرن یکی از رایج‌ترین آنها است که با درد یک طرفه سر که ماهیتی نبض‌دار دارد، مشخص می‌شود. افراد گاهی اورا (Aura) را نیز پیش از شروع میگرن تجربه می‌کنند که نوعی اختلال زودگذر بینایی، حسی، حرکتی و گفتاری محسوب می‌شود.^{۵۰} مطالعات متعددی به بررسی نقش تحریک غیرتهاجمی عصب واگ بر روی میگرن پرداخته‌اند. در اکثر این مقالات از دستگاه GammaCore برای تحریک شاخه گردنی عصب واگ استفاده شد.^{۵۱-۵۵} نتایج به دست آمده حاکی از کاهش حملات میگرن و شدت آنها در بین شرکت‌کنندگان بود. سوالی که در اینجا مطرح بود این بود که آیا تحریک شاخه گوشه عصب واگ هم می‌تواند به اندازه تحریک شاخه گردنی موثر باشد. مطالعه‌ای توسط Straube و همکارانش انجام شد که در این مطالعه از دستگاه NEMOS برای تحریک شاخه گوشه عصب واگ استفاده کردند.^{۵۶} ۴۶ نفر از شرکت‌کنندگان در این

بود.^{۶۱} در مطالعه‌ای دیگر که بر روی ۵۰ بیمار با وزوز گوش مزمن طی یک دوره شش ماهه انجام شده بود تحریک غیرتهاجمی عصب واگ نتوانسته بود مشکلات ناشی از این بیماری را بهبود ببخشد.^{۶۲} در مقابل مطالعاتی که صدا درمانی را با تحریک عصب واگ همزمان اعمال می‌کردند دارای نتایج مثبتی بودند.^{۶۱،۶۳} این شواهد حاکی از این است که زمانی که تحریک با صدا درمانی جفت می‌شود می‌تواند با اثرات مثبتی در درمان وزوز گوش همراه باشد.

آلزیمر: بیماری آلزیمر، شایعترین علت دمانس بوده و در سالمندان با مرگ‌ومیر بالایی در ارتباط می‌باشد. امروزه در سراسر جهان ۴۷ میلیون نفر به این بیماری مبتلا هستند. گرچه علت بیماری آلزیمر هنوز به‌طور کامل شناسایی نشده است، به‌نظر می‌رسد فرضیه آبتار آمیلوئیدی اصلی‌ترین علت وقوع این بیماری باشد. تصور بر این است که عدم تعادل بین تولید و پاکسازی پروتئین‌های آمیلوئید بتا در مغز و متعاقب آن اختلال در عملکرد سیناپسی و تحلیل رفتن نورون‌ها، خصوصا در بعضی از نواحی مغز، عامل اصلی اختلال پیش‌رونده و برگشت‌ناپذیر حافظه بوده و قدرت تکلم، شخصیت و شناخت را تحت تاثیر قرار می‌دهد.^{۶۴-۶۶} یکی از مهمترین نواحی درگیر در بیماری آلزیمر بافت هیپوکامپ است و نورودژنراسیون آن نقش تعیین‌کننده در بروز اختلالات شناختی و نقص حافظه دارد.^{۶۹-۷۷} مطالعات حیوانی و همینطور انسانی متعددی به نقش احتمالی و بالقوه VNS بر روی عملکردهای شناختی و حافظه پرداخته‌اند.^{۷۳-۷۰} در این بین مطالعات تیم Clark و همکارانش شاخص به‌نظر می‌رسید. این محققان برای اولین بار به بررسی اثر VNS بر روی مراحل مختلف حافظه پرداختند. بررسی‌های آنها نشان داد که تحریک تهاجمی عصب واگ می‌تواند مراحل تثبیت و ذخیره سازی حافظه را در موش صحرائی بهبود بخشد.^{۷۴،۷۵} مکانیسم‌های احتمالی اثر مثبت VNS بر روی حافظه به خوبی مشخص نیست اما فرضیاتی که مطرح است به اثر تحریک عصب واگ بر طیف وسیعی از سیستم‌های نوروترانسمیتری مغز اعم از سیستم‌های نورآدرنژیک، سروتونرژیک، گاباژرژیک، کولینرژیک و دوپامینرژیک اشاره کرده‌اند که استفاده از این تکنیک می‌تواند بر تولید این میانجی‌های عصبی نقش داشته باشد.^{۸۱-۷۶} در این بین یکی از شناخته‌شده‌ترین مکانیسم‌ها مربوط می‌شود به نقش هسته لوکوس سرلئوس و نوروترانسمیتر نورآدرنالین که از این ناحیه ترشح می‌شود. همانطور که پیش از این در قسمت

مطالعه دو دوز مختلف تحریک را دریافت کردند که شامل تحریک با فرکانس ۲۵ هرتز روزانه به مدت چهار ساعت در طی سه ماه و دوز دیگر تحریک با فرکانس یک هرتز بود. نتایج غیرمنتظره حاکی از کارآمدی دوز یک هرتز در درمان میگرن بود. درحالی‌که دوز ۲۵ هرتز به اندازه دوز یک هرتز در کاهش حملات میگرن موثر نبود. این تحقیق در واقع نشان‌دهنده اهمیت تعیین دوز تحریک موثر در درمان بیماری بود. نتایج متاآنالیز به‌دست آمده از یک مرور سیستماتیک که شش کارآزمایی بالینی را با حضور ۹۸۳ بیمار انجام داده بود نشان داد که تحریک غیرتهاجمی شاخه گردنی عصب واگ ۳۰ دقیقه پس از شروع تحریک موجب کاهش قابل توجه سردرد میگرنی می‌شود و میزان مصرف داروهای ضد میگرن را نیز کاهش می‌دهد.^{۵۷} یکی از مکانیسم‌های احتمالی اثر VNS بر روی میگرن، افزایش فعالیت تالاموس به‌عنوان مرکز پردازش‌کننده اطلاعات و تنظیم‌کننده فعالیت کورتکس است. مطالعات fMRI مشخص کرده‌اند که فعالیت مسیرهای تالاموکورتیکال در افراد دچار میگرن کاهش پیدا می‌کند که تحریک واگ می‌تواند این اثر را تا حد قابل‌توجهی خنثی کند.^{۵۸} مکانیسم احتمالی دیگر مهار نورون‌های عصب سه قلو در درگیر در درک حس درد است. مهار این نورن‌ها می‌تواند نقش قابل‌توجه در کاهش دردهای میگرنی داشته باشد.^{۵۹}

وزوز گوش: وزوز گوش صدایی است که منشا خارجی ندارد و می‌تواند در یک یا هر دو گوش و یا در سر شنیده شود. ماهیت صدا طیف‌های مختلفی اعم از سوت کشیدن مداوم، چکیدن آب، زنگ زدن و غیره دارد. مطالعات تصویر برداری عصبی نشان داده است که این اختلال ارتباط مستقیمی با اختلال عملکرد نورون‌های سیستم شنوایی دارد.^{۶۰} مطالعه‌ی جالبی در سال ۲۰۱۳ با استفاده از تکنیک تحریک شاخه گوش عصب واگ بر روی وزوز گوش انجام شد. در این مطالعه از ترکیب صدا درمانی با استفاده از موسیقی کلاسیک و تحریک شاخه گوش سمت چپ عصب واگ استفاده شده بود. حدود ۱۰ بیمار با وزوز گوش مزمن در این مطالعه شرکت کردند که هفت جلسه ۶۰-۴۵ دقیقه‌ای تحت درمان بودند پس از پایان دوره درمانی شدت وزوز گوش در بیماران کاهش و خلق و خوی این افراد بهبود پیدا کرده بود. اسکن‌هایی که با استفاده از مگنتوانسفالوگرافی (Magnetoencephalography) از این بیماران تهیه شده بود نشان‌دهنده تغییر فعالیت نورون‌های کورتکس شنوایی در این افراد

از آزمون‌های فوق‌الذکر در بیماران انجام شد. نتایج پرسشنامه تغییری در عملکردهای شناختی بیماران نشان نداد. افزون‌براین نتایج سنجش بیومارکرها نیز حاکی از عدم تغییر پروتیین بتا آمیلوئید و کاهش مختصر پروتیین تائو بود.^{۸۶} با توجه به اینکه بیومارکرهای فوق‌الذکر در مایع مغزی نخاعی کاهش قابل‌توجهی پیدا نکرده بودند نمی‌توان به‌طور قطعیت از کارآمد بودن این درمان در بیماری آلزایمر اطمینان حاصل کرد بنابراین با توجه به این نتایج، کارآزمایی‌های بالینی بیشتر با حجم نمونه بزرگتری نیاز است تا کارآمدی VNS درمانی در بیماران آلزایمری مشخص شود. در مجموع به‌نظر می‌رسد استفاده از VNS در درمان برخی از بیماری‌های عصبی-روانی و نورولوژیک مانند افسردگی، صرع، میگرن و وزوز گوش به‌عنوان درمان کمکی مناسب است. استفاده از این تکنیک در درمان بیماری آلزایمر به‌طور اخص، نیاز به مطالعات بیشتر با حجم نمونه کافی و تغییر در پارامترهای تحریک دارد، مضاف بر اینکه مدت درمان نیز به‌عنوان آیتم اثرگذار در درمان با این تکنیک به‌نظر می‌رسد. بیشترین استفاده از VNS در کلینیک در درمان صرع بوده است و از این‌رو سهم بیشتری از مقالات کلینیکال و همینطور مطالعات پایه‌ای در این حوزه قرار گرفته‌اند. در خصوص سایر بیماری‌های مرتبط با سیستم عصبی مانند اوتیسم، اختلالات اضطرابی و سکتة مغزی، درمان با این تکنیک اگر چه نتایج امیدبخش به‌همراه داشته است، اما انجام مطالعات انسانی طولانی‌مدت برای بررسی آثار دقیق‌تر تحریک و پیشنهاد دوز بهینه و موثر آن مورد نیاز است. افزون‌بر این کشف مکانیسم‌های دقیق درمانی این تکنیک نیز نیاز به مطالعات پایه‌ای بیشتری دارد. به‌طور کلی هدف نهایی این مطالعه، معرفی بیشتر این روش درمانی غیرفارماکولوژیک و مبتنی بر تکنولوژی به جامعه علمی کشور است تا در آینده بتوان از این تکنیک به‌عنوان درمان کمکی در بیماری‌های روانپزشکی و نورولوژی هم در کلینیک و هم در تحقیقات علوم پایه استفاده کرد.

مقدمه اشاره شد هسته مسیر منزوی به‌عنوان دریافت‌کننده اصلی فیبرهای آوران حسی عصب واگ، مستقیماً با ارسال فیبرهای عصبی به لوکوس سرلئوس، می‌تواند این ناحیه را تحریک کند. این هسته به سهم خود به قسمت‌های مختلفی از مغز اعم از کورتکس و هیپوکامپ که نقش مهمی در تشکیل حافظه ایفاء می‌نمایند، عصب‌دهی می‌کند. تحریک نورون‌های هیپوکامپ خصوصاً در ناحیه کورتکس دندانه‌ای، می‌تواند موجب القای تقویت طولانی‌مدت (Long term potentiation) در سیناپس‌های این ناحیه شود.^{۸۷، ۸۲} LTP در واقع نوعی از شکل‌پذیری سیناپسی است که نقش کلیدی در تشکیل حافظه دارد. از دیگر مکانیسم‌های ذکر شده می‌توان به نقش VNS بر تحریک نورون‌زایی در کورتکس دندانه‌ای هیپوکامپ اشاره کرد. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که استفاده از این تکنیک می‌تواند موجب افزایش فاکتورهای رشد BDNF, NGF در هیپوکامپ مغز رت شده و نورون‌زایی در کورتکس دندانه‌ای را افزایش دهد.^{۸۳-۸۵} تاکنون دو مطالعه با استفاده از تحریک تهاجمی عصب واگ بر روی بیماران آلزایمری توسط محققان سوئدی انجام شده است.^{۸۶، ۸۷} در مطالعه اول که در سال ۲۰۰۲ انجام شد ۱۰ بیمار به مدت سه و شش ماه پس از تحریک عصب واگ با استفاده از پرسشنامه‌های Alzheimer's (ADAS-Cog (Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale و MMSE (Mini-Mental State Examination) مورد ارزیابی قرار گرفتند. پس از سه ماه پاسخ به درمان در آزمون ADAS-Cog حدود ۷۰٪ و در آزمون MMSE حدود ۹۰٪ گزارش شد.^{۷۰} با توجه به نتایج امیدوارکننده این مطالعه، پژوهش مشابه دیگری در سال ۲۰۰۶ در ادامه مطالعه پیشین انجام شد و هفت بیمار دیگر به جمعیت نمونه اضافه گردید و تحریک عصب واگ به‌مدت یک سال ادامه پیدا کرد و سنجش بیومارکرهای آلزایمر مانند پروتیین تائو و همینطور پروتیین بتا آمیلوئید در مایع مغزی نخاعی و همینطور ارزیابی درمان با استفاده

References

- Ruffoli R, Giorgi FS, Pizzanelli C, Murri L, Paparelli A, Fornai F. The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation. *J Chem Neuroanat* 2011;42(4):288-96.
- Krahl SE. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of the peripheral mechanisms. *Surg Neurol Int* 2012;3(Suppl 1):S47.
- Howland RH. Vagus Nerve Stimulation. *Curr Behav Neurosci Rep* 2014 J;1(2):64-73.
- Babic T, Browning KN. The role of vagal neurocircuits in the regulation of nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014;722:38-47.
- Farmer AD, Albu-Soda A, Aziz Q. Vagus nerve stimulation in clinical practice. *Br J Hosp Med (Lond)* 2016;77(11):645-651.
- Beekwilder JP, Beems T. Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 2010;27(2):130-8.
- Carreno FR, Frazer A. Vagal Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neurotherapeutics* 2017;14(3):716-27.

8. Hamilton P, Soryal I, Dhahri P, Wimalachandra W, Leat A, Hughes D, et al. Clinical outcomes of VNS therapy with AspireSR® (including cardiac-based seizure detection) at a large complex epilepsy and surgery centre. *Seizure* 2018;58:120-6.
9. Burger AM, Van Diest I, Van der Does W, Korbee JN, Waziri N, Brosschot JF, et al. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on fear generalization and subsequent fear extinction. *Neurobiol Learn Mem* 2019;161:192-201.
10. Keute M, Boehrer L, Ruhnau P, Heinze HJ, Zaehle T. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) and the Dynamics of Visual Bistable Perception. *Front Neurosci* 2019;13:227.
11. Lanska DJ. J.L. Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. *Neurology* 2002;58(3):452-9.
12. Corning JL. Electrization of the sympathetic and pneumogastric nerves, with simultaneous bilateral compression of the carotids: D. Appleton; 1884.
13. Zanchetti A, Wang SC, Moruzzi G. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1952;4(3):357-61.
14. Chase MH, Nakamura Y, Clemente CD, Sterman MB. Afferent vagal stimulation: neurographic correlates of induced EEG synchronization and desynchronization. *Brain Res* 1967;5(2):236-49.
15. Zabara J. Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;61:S162.
16. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990;31 Suppl 2:S40-3.
17. Uthman BM, Wilder BJ, Penry JK, Dean C, Ramsay RE, Reid SA, et al. Treatment of epilepsy by stimulation of the vagus nerve. *Neurology* 1993;43(7):1338-45.
18. Ben-Menachem E, Mañon-Españallat R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994;35(3):616-26.
19. Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013;81(16):1453-9.
20. 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(5):355-63.
21. Wheeler JW, Gienapp AJ, Rylvlin P. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy update. *Epilepsy Behav* 2018;88S:2-10.
22. Ekmekeçi H, Kaptan H. Vagus Nerve Stimulation. *Open Access Maced J Med Sci* 2017;5(3):391-4.
23. Yamamoto T. Vagus nerve stimulation therapy: indications, programing, and outcomes. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015;55(5):407-15.
24. Fahy BG. Intraoperative and perioperative complications with a vagus nerve stimulation device. *J Clin Anesth* 2010;22(3):213-22.
25. Yap JYY, Keatch C, Lambert E, Woods W, Stoddart PR, Kameneva T. Critical Review of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: Challenges for Translation to Clinical Practice. *Front Neurosci* 2020;14:284.
26. Ben-Menachem E, Revesz D, Simon BJ, Silberstein S. Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. *Eur J Neurol* 2015;22(9):1260-8.
27. Peuker ET, Filler TJ. The nerve supply of the human auricle. *Clin Anat* 2002;15(1):35-7.
28. Hammer N, Löffler S, Cakmak YO, Ondruschka B, Planitzer U, Schultz M, et al. Cervical vagus nerve morphometry and vascularity in the context of nerve stimulation - A cadaveric study. *Sci Rep* 2018;8(1):7997.
29. Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR. Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. *Brain Stimul* 2015;8(3):624-36.
30. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. *Headache* 2016;56(2):259-66.
31. Ellrich J. Transcutaneous vagus nerve stimulation. *Eur Neurol Rev* 2011;6(4):254-6.
32. Hein E, Nowak M, Kiess O, Biermann T, Bayerlein K, Komhuber J, et al. Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study. *J Neural Transm (Vienna)* 2013;120(5):821-7.
33. Forbes RB, Macdonald S, Eljamel S, Roberts RC. Cost-utility analysis of vagus nerve stimulators for adults with medically refractory epilepsy. *Seizure* 2003;12(5):249-56.
34. Morris GL 3rd, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 1999;53(8):1731-5.
35. Coughlin MK. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy.(Research Reviews). *AORN J* 2001;74(4):554-5.
36. Group VNSS. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 1995;45(2):224-30.
37. Bauer S, Baier H, Baumgartner C, Bohlmann K, Fauser S, Graf W, et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (tVNS) for Treatment of Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial (cMPsE02). *Brain Stimul* 2016;9(3):356-63.
38. Bonaz B, Picq C, Sinniger V, Mayol JF, Clarençon D. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25(3):208-21.
39. Clark KB, Krahl SE, Smith DC, Jensen RA. Post-training unilateral vagal stimulation enhances retention performance in the rat. *Neurobiol Learn Mem* 1995;63(3):213-6.
40. Maynert EW, Marczyński TJ, Browning RA. The role of the neurotransmitters in the epilepsies. *Adv Neurol* 1975;13:79-147.
41. Giorgi FS, Pizzanelli C, Biagioni F, Murri L, Fornai F. The role of norepinephrine in epilepsy: from the bench to the bedside. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28(5):507-24.
42. Zhu J, Xu C, Zhang X, Qiao L, Wang X, Yan X, et al. The effect of vagal nerve stimulation on hippocampal-thalamic functional connectivity in epilepsy patients. *Brain Res Bull* 2020;163:143-9.
43. 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(2-3):203-10.
44. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000;47(4):276-86.
45. 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(5):651-61.
46. Fang J, Rong P, Hong Y, Fan Y, Liu J, Wang H, et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Modulates Default Mode Network in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* 2016;79(4):266-73.
47. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(1):253-8.
48. 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(5):347-54.
49. Furnaga H, Carreno FR, Frazer A. Vagal nerve stimulation rapidly activates brain-derived neurotrophic factor receptor TrkB in rat brain. *PLoS One* 2012;7(5):e34844.
50. Gebhardt N, Bär KJ, Boettger MK, Grecksch G, Keilhoff G, Reichart R, et al. Vagus nerve stimulation ameliorated deficits in one-way active avoidance learning and stimulated hippocampal

- neurogenesis in bullectomized rats. *Brain Stimul* 2013;6(1):78-83.
51. Goadsby PJ, Grosberg BM, Mauskop A, Cady R, Simmons KA. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia* 2014;34(12):986-93.
 52. Grazi L, Usai S, Bussone G, editors. EHMTI-0036. Gammacore device for treatment of migraine attack: preliminary report. *The Journal of Headache and Pain*; 2014: Springer.
 53. Grazi L, Egeo G, Liebler E, Padovan AM, Barbanti P. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) as symptomatic treatment of migraine in young patients: a preliminary safety study. *Neurol Sci* 2017;38(Suppl 1):197-9.
 54. Barbanti P, Grazi L, Egeo G, Padovan AM, Liebler E, Bussone G. Non-invasive vagus nerve stimulation for acute treatment of high-frequency and chronic migraine: an open-label study. *J Headache Pain* 2015;16:61.
 55. Kinfe TM, Pinteá B, Muhammad S, Zaremba S, Roeske S, Simon BJ, et al. Cervical non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for preventive and acute treatment of episodic and chronic migraine and migraine-associated sleep disturbance: a prospective observational cohort study. *J Headache Pain* 2015;16:101.
 56. Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain* 2015;16:543.
 57. Lai YH, Huang YC, Huang LT, Chen RM, Chen C. Cervical Noninvasive Vagus Nerve Stimulation for Migraine and Cluster Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuromodulation* 2020;23(6):721-31.
 58. Coppola G, Vandenheede M, Di Clemente L, Ambrosini A, Fumal A, De Pasqua V, et al. Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain* 2005;128(Pt 1):98-103.
 59. Randich A, Gebhart GF. Vagal afferent modulation of nociception. *Brain Res Brain Res Rev* 1992;17(2):77-99.
 60. Han BI, Lee HW, Kim TY, Lim JS, Shin KS. Tinnitus: characteristics, causes, mechanisms, and treatments. *J Clin Neurol* 2009;5(1):11-9.
 61. Lehtimäki J, Hyvärinen P, Ylikoski M, Bergholm M, Mäkelä JP, Aarnisalo A, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation in tinnitus: a pilot study. *Acta Otolaryngol* 2013;133(4):378-82.
 62. Kreuzer PM, Landgrebe M, Resch M, Husser O, Schecklmann M, Geisreiter F, et al. Feasibility, safety and efficacy of transcutaneous vagus nerve stimulation in chronic tinnitus: an open pilot study. *Brain Stimul* 2014;7(5):740-7.
 63. Engineer ND, Riley JR, Seale JD, Vrana WA, Shetake JA, Sudanagunta SP, et al. Reversing pathological neural activity using targeted plasticity. *Nature* 2011;470(7332):101-4.
 64. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine* 2019;14:5541-54.
 65. Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15056.
 66. Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. *Science* 2006;314(5800):777-81.
 67. Seyedhosseini Tamijani SM, Beirami E, Ahmadiani A, Dargahi L. Effect of three different regimens of repeated methamphetamine on rats' cognitive performance. *Cogn Process* 2018;19(1):107-15.
 68. Ghazvini H, Tirgar F, Khodamoradi M, Akbarnejad Z, Rafeiee R, Seyedhosseini Tamijani SM, et al. Ovarian hormones prevent methamphetamine-induced anxiety-related behaviors and neuronal damage in ovariectomized rats. *Neurosci Lett* 2021;746:135652.
 69. Seyedhosseini Tamijani SM, Beirami E, Ahmadiani A, Dargahi L. Thyroid hormone treatment alleviates the impairments of neurogenesis, mitochondrial biogenesis and memory performance induced by methamphetamine. *Neurotoxicology* 2019;74:7-18.
 70. Sjögren MJ, Hellström PT, Jonsson MA, Runnerstam M, Silander HC, Ben-Menachem E. Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2002;63(11):972-80.
 71. Hord ED, Evans MS, Mueed S, Adamolekun B, Naritoku DK. The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain* 2003;4(9):530-4.
 72. 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(3):237-40.
 73. Sanders TH, Weiss J, Hogewood L, Chen L, Paton C, McMahan RL, et al. Cognition-Enhancing Vagus Nerve Stimulation Alters the Epigenetic Landscape. *J Neurosci* 2019;39(18):3454-69.
 74. Clark KB, Krahl SE, Smith DC, Jensen RA. Post-training unilateral vagal stimulation enhances retention performance in the rat. *Neurobiol Learn Mem* 1995;63(3):213-6.
 75. Clark KB, Smith DC, Hassert DL, Browning RA, Naritoku DK, Jensen RA. Posttraining electrical stimulation of vagal afferents with concomitant vagal efferent inactivation enhances memory storage processes in the rat. *Neurobiol Learn Mem* 1998;70(3):364-73.
 76. Barone FC, Armstrong DL, Wayner MJ, Zarco de Coronado I. Effects of neurotransmitters and vagus nerve stimulation on diencephalic and mesencephalic neuronal activity. *Brain Res Bull* 1984;13(4):565-71.
 77. Roosevelt RW, Smith DC, Clough RW, Jensen RA, Browning RA. Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat. *Brain Res* 2006;1119(1):124-32.
 78. Raedt R, Clinckers R, Mollet L, Vonck K, El Tahry R, Wyckhuys T, et al. Increased hippocampal noradrenaline is a biomarker for efficacy of vagus nerve stimulation in a limbic seizure model. *J Neurochem* 2011;117(3):461-9.
 79. Ziomber A, Thor P, Krygowska-Wajs A, Załęcki T, Moskała M, Romańska I, et al. Chronic impairment of the vagus nerve function leads to inhibition of dopamine but not serotonin neurons in rat brain structures. *Pharmacol Rep* 2012;64(6):1359-67.
 80. Manta S, El Mansari M, Debonnel G, Blier P. Electrophysiological and neurochemical effects of long-term vagus nerve stimulation on the rat monoaminergic systems. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16(2):459-70.
 81. Broncel A, Bocian R, Klos-Wojtczak P, Konopacki J. Hippocampal theta rhythm induced by vagal nerve stimulation: The effect of modulation of electrical coupling. *Brain Res Bull* 2019;152:236-45.
 82. Zuo Y, Smith DC, Jensen RA. Vagus nerve stimulation potentiates hippocampal LTP in freely-moving rats. *Physiol Behav* 2007;90(4):583-9.
 83. Follsea P, Biggio F, Gorini G, Caria S, Talani G, Dazzi L, et al. Vagus nerve stimulation increases norepinephrine concentration and the gene expression of BDNF and bFGF in the rat brain. *Brain Res* 2007;1179:28-34.
 84. Patel NJ, Chen MJ, Russo-Neustadt AA. Norepinephrine and nitric oxide promote cell survival signaling in hippocampal neurons. *Eur J Pharmacol* 2010;633(1-3):1-9.
 85. Revesz D, Tjernstrom M, Ben-Menachem E, Thorlin T. Effects of vagus nerve stimulation on rat hippocampal progenitor proliferation. *Exp Neurol* 2008;214(2):259-65.
 86. Merrill CA, Jonsson MA, Minthorn L, Eijnell H, C-son Silander H, Blennow K, et al. 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(8):1171-8.

Vagus nerve stimulation in the treatment of nervous system disease: a review article

Abstract

Received: 10 Feb. 2022 Revised: 17 Feb. 2022 Accepted: 13 Jun. 2022 Available online: 22 Jun. 2022

Somayeh Nazari M.Sc.¹
Raheleh Rafeiee Ph.D.¹
Hamed Ghazvini Ph.D.¹
Elmira Beirami Ph.D.²
Sara Chavoshinezhad Ph.D.³
Seyedeh Masoumeh
Seyedhosseini Tamijani Ph.D.^{1*}

1- Department of Neuroscience,
Faculty of Advanced Technologies
in Medicine, Mazandaran
University of Medical Sciences,
Sari, Iran.

2- Department of Animal Biology,
Faculty of Biological Sciences,
Kharazmi University, Tehran, Iran.

3- Cellular and Molecular Research
Center, Research Institute for
Health Development, Kurdistan
University of Medical Sciences,
Sanandaj, Iran.

* Corresponding author: 18 Km of Farah
Abad Road, Faculty of Advanced
Technologies in Medicine, Mazandaran
University of Medical Sciences, Sari,
Iran.
Tel: +98-11-33543356
E-mail: seyedhoseini_sm@yahoo.com

The vagus nerve (VN), the longest cranial nerve and an essential part of the parasympathetic system, connects the central nervous system to respiratory, cardiovascular, immune, gastrointestinal, and endocrine systems and is involved in the maintenance of homeostasis by controlling these systems. Vagus nerve stimulation (VNS) is related to any method that would stimulate the vagal nerve via electrical stimulation. VNS is a Food and Drug Administration (FDA)-approved treatment for medication-resistant depression, drug-resistant epilepsy, and migraine. However, VNS has also been studied for various other conditions, such as Alzheimer's disease and tinnitus, by targeting the VN in the neck and ear. Currently, there are two methods for VNS: a) invasive-VNS (iVNS), which requires surgical implantation of a pulse generator under the anterior chest wall, that is linked through a wire to an electrode cuff that wraps around a cervical vagus nerve, b) non-invasive transcutaneous VNS which is separated into cervical transcutaneous vagal nerve stimulation (ctVNS) and auricular transcutaneous vagal nerve stimulation (atVNS). The non-invasive transcutaneous VNS techniques are well tolerated and have no significant side effects, making them effective in clinical research for brain diseases. Because with these newer methods, the electrical stimulation is carried out through the skin.

The results of this study were collected using the advanced search in Scientific Information Database (SID), Google Scholar, PubMed, and Scopus between 2011 to 2021. Out of 671 articles surveyed, we used 53 articles in the study after the evaluation. Medical Subject Headings (MeSH) and Keyword Searching was carried out through the MeSH database. VNS has been shown to alter neural activity in multiple areas of the brain related to the regulation of the affective states. However, the precise mechanism of VNS action on the clinical consequences is still unknown. This study aimed to review the therapeutic effect of both methods of VNS in neuropsychiatric and neurological disorders such as depression, migraine, seizure, tinnitus and Alzheimer's disease and discuss several hypotheses on the mechanism of VNS, as a new approach, in the treatment of such disorders. It considers that a brain-mapping approach is needed to discover the therapeutic mechanisms of VNS in brain diseases.

Keywords: depression, nervous system disease, vagus nerve, vagus nerve stimulation.