



Depresyonda Cerrahi Tedavi

Surgical Treatments for Depression

Yasin TEMEL¹, Ersoy KOCABIÇAK^{1,2}

¹Maastricht Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Maastricht, Hollanda

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Yazışma Adresi: Ersoy KOCABIÇAK / E-posta: ersoykocabicak@gmail.com

ÖZ

Medikal tedaviye dirençli depresyonun (MTDD) cerrahi tedavisi, her geçen gün bu hastalarda daha fazla derin beyin stimülasyonu (DBS) yönteminin uygulanmasıyla yeni bir döneme girmektedir. DBS'in etki mekanizmaları halen tam olarak anlaşılmasa da, tedavinin nasıl işe yaradığını aydınlatmak için günümüzde bu konuyla ilgili prelinik çalışmalar da yapılmaktadır. DBS, mevcut formuyla MTDD tedavisinde oldukça yeni bir cerrahi tedavidir. Ancak depresyonun yönetiminde cerrahi kullanımının tarihi ablatif prosedürler ve vagal sinir stimülasyonunun kullanımıyla çok daha eskidir.

Bu derlemede, ana vurguyu DBS üzerine yaparak MTDD'nin klinik cerrahi tedavilerini gözden geçiriyoruz. Ayrıca DBS mekanizmalarıyla ilgili yeni bilgileri ortaya çıkaran prelinik verileri de tartışıyoruz.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Medikal tedaviye dirençli depresyon, Nörocerrahi, Ablatif cerrahi, Vagal sinir stimülasyonu, Derin beyin stimülasyonu

ABSTRACT

The neurosurgical treatment of treatment-resistant depression (TRD) has entered a new era with more and more patients being treated with deep brain stimulation (DBS) via surgically implanted intracerebral electrodes. Although the mechanisms of action of DBS are still not fully understood, preclinical studies are being conducted to elucidate how the treatment might work. DBS in its present form can be considered as a relatively new neurosurgical treatment for TRD. However, the use of neurosurgery in the management of depression has a much longer history, particularly with ablative procedures but also with vagal nerve stimulation.

Here, we provide a review of the clinical neurosurgical treatments for TRD, with the main emphasis on DBS. In addition, we discuss relevant preclinical data that are revealing new information about DBS mechanisms.

KEYWORDS: Treatment resistant depression, Neurosurgery, Ablative surgery, Vagal nerve stimulation, Deep brain stimulation

GİRİŞ

Major depresyon, tüm psikiyatrik hastalıklar içinde en yaygın olan ve günümüzde tahmini olarak 120 milyon insanı etkileyen bir rahatsızlıktır (73,75,76,80). Uygulanan tüm medikal tedavilere, psikoterapi ve elektrokonvülsif yöntemlere (EKT) rağmen hastaların yaklaşık %10-%20'si tedaviye dirençli kalmakta ve yaklaşık %60'ı da tedaviden beklenen optimal yanıtı alamamaktadır (73, 75).

Medikal tedaviye dirençli Depresyon'da (MTDD) cerrahi tedavi yöntemleri günden güne popülaritesini arttırmaktadır. Özellikle subgenual singulat girus (SSG) ve nükleus akkübens'e (NAC) yönelik derin beyin stimülasyonu (DBS) ameliyatları MTDD'nin cerrahi tedavisinde yeni bir dönem başlatmıştır (47, 63).

Modern DBS 1980'lerin sonuna doğru Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmaya başlanmış olup, halen de günümüzde bu hastalığın tedavisinde etkin kullanımı devam etmektedir (5, 39, 74). Bu başarının en önemli nedenlerinden biri, klinik DBS uygulamaları öncesi deneysel DBS çalışmalarının etkinliğinin test edilmiş olmasıdır. İlk olarak 1987 yılında Miller ve DeLong 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

(MPTP) ile indüklenmiş insan olmayan primatlarda elektro-fizyolojik kayıtlarla subtalamik nükleusdaki aşırı elektriksel aktiviteyi (STN) gösterdiler (49). Bu gözlemler Bergman ve ark.nın çalışmaları için de öncü oldu (7). Onlar da çalışmalarında, stereotaktik hedeflemeyle subtalamik nükleusa (STN) yapılan lezyonun primatlarda Parkinson hastalığının motor semptomlarını azalttığını gösterdiler. Bu sonuçlar Parkinson hastalığında STN'deki aşırı elektriksel aktivite olduğuna dair olan hipotezi de destekliyordu. Ablatif STN uygulamalarını örnek olarak Benazzouz ve ark. 1993 yılında MPTP ile Parkinson modeli oluşturulmuş maymunlarda STN'e yüksek frekansta elektrik stimülasyonu uyguladılar ve Parkinson hastalığının motor semptomlarının düzeldiğini gösterdiler (6). Aynı yıl içinde Pollak ve ark. da Akinetik Parkinson hastasında ilk STN DBS uygulamasını yaptılar (55).

Anormal nöronal aktivitenin elektrik stimülasyonu ile kontrol altına alınması, DBS'in Major depresyon tedavisinde de kullanılabilir olabileceği fikrini gündeme getirdi (57). Yine bu dönemde araştırmacılar SSG ve Brodman'ın 25. Alanı olarak da bilinen anterior singulat girusdaki (ACg) artmış aktiviteyi beyin görüntüleme yöntemleriyle gösterdiler ve bu bölgelerdeki artmış aktivitenin akut depresyona yol açtığını

saptadılar (28, 45, 57). Ayrıca antidepressan ilaç tedavisinin, elektrokonvülsif tedavinin ve ablatif cerrahinin ACg'de selektif aktivite azalmasına neden olduğunu gösterdiler (13, 46, 47, 52, 53). Depresyon'un hayvan modellerinde de benzer çalışmalar yayınlandı ve ACg'nin depresyon benzeri semptomların ortaya çıkmasında etkili olduğu, ayrıca antidepressan ilaçların rodentlerde ACg'de görülen anormal aktiviteyi düzelttiği tespit edildi (41, 68).

Mayberg ve ark. tarafından 2005 yılında ilk kez bir MTDD olgusunda SSG DBS uygulandı, ilerleyen zamanlarda nükleus akkumbense (NAc) yönelik DBS uygulamaları devam etti (47, 63).

Depresyonlu hastalarda NAc DBS uygulanmasının mantığı, anhedoni'nin (daha önceden zevk alınan aktiviteden zevk alamama) NAc disfonksiyonuyla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlara dayanmaktadır (16). Schlapfer ve ark. 2007 yılında NAc DBS'in klinik olgularda anhedoniyi azaltmada etkili olduğunu gösterdiler (63).

Yukarıda bahsedilen gelişmelerle MTDD'nin cerrahi tedavisi yeni bir döneme girmiştir. DBS'in etki mekanizmaları halen tam olarak anlaşılmasa da, hergün daha fazla hastaya DBS elektrodları implante edilmektedir. Ayrıca tedavinin nasıl işe yaradığını aydınlatmak için prelinik çalışmalar yapılmaktadır. DBS'in depresyon üzerine etkilerinin klinik ve prelinik verilerinin gözden geçirilmesi bir sonraki bölümde yapılacaktır. DBS'in etkileri üzerine daha ayrıntılı bilgi için ilgililerin diğer derleme ve gözden geçirme makalelerini incelemesini öneriyoruz (1, 26).

DBS mevcut formuyla MTDD tedavisinde oldukça yeni bir cerrahi tedavidir. Ancak depresyonun yönetiminde cerrahi kullanımının tarihi ablatif prosedürler ve vagal sinir stimülasyonunun kullanımıyla çok daha eskidir. Bu derlemede ana vurguyu DBS üzerine yaparak MTDD'nin klinik cerrahi tedavilerini gözden geçiriyoruz. Ayrıca DBS mekanizmalarıyla ilgili yeni bilgileri ortaya çıkaran prelinik verileri de tartışıyoruz.

ABLATİF CERRAHİ

Uzun yıllardır, hareket bozukluğu olan hastalarda birçok değişik beyin bölgesi ablatif cerrahi için hedeflenmiştir. Bu işlemlerin yan etkileri ve sonuçları halen zaman zaman tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Geçmişte opere edilen bazı hastalara yanlış tanı konulmuş olması veya hastaların kompleks psikiyatrik bozuklukları olması da muhtemeldir. Bu bölümde ablatif cerrahi olarak en sık yapılan prosedürleri, onların bugüne kadar sunulmuş yan etkilerini ve sonuçlarını derliyoruz. Aşağıda tariflenen bölgeler haricindeki değişik beyin bölgelerinin lezyonlarıyla ilgili de olgu sunumlarının mevcut olduğunu, onları bu çalışmanın konusu dışında tuttuğumuzu da hatırlatıyoruz.

Lobotomi, Lökotomi

Moniz, psikocerrahi terimini kullanan ilk kişidir ve 1940'ların sonuna doğru psikiyatrik hastalarda prefrontal lökotomi prosedürünün popülerleşmesinde öncülük etmiştir (50).

Freeman ve Watts, standart lobotomi prosedüründe 5 cm uzunluğunda supraorbital olarak yerleştirilen ve koronal sütüre doğru ilerletilen cerrahi enstrümanları (lökotomi) kullanarak lezyon oluşturmuşlardı (17). Lobotomi- lökotomi o zamanlar şiddetli duygulanım bozuklukları gibi psikiyatrik hastalarda sıklıkla tercih edilen bir tedavi yöntemi ve maalesef o dönemde çok sayıda yapıldı. O zamanlarda Birleşik Devletler'de yıllık yaklaşık 5000 psikocerrahi operasyonu yapıldığı tahmin ediliyor (72). Ayrıca Moniz'e 1949 yılında bu alandaki çalışmalarından dolayı Nobel ödülü dahi verilmişti. 1951 ve 1972 yılları arasında yapılan çalışmalarda bu cerrahi işlemin uygulandığı hastalarda %30-70 arasında değişen iyileşme oranları yayımlandı (10, 15, 32, 33, 48). Ancak yapılan iki çalışmada opere edilmeyen hastalar ile lökotomi yapılan hastalar arasında taburcu edilme sayıları yönünden anlamlı farklılık saptanmadı (43, 56). 1960'lı yılların başında Birleşik Krallık'ta yapılan bir yayında affektif bozukluk, şizofreni ve diğer psikiyatrik hastaların olduğu 10.000'den daha fazla hasta ile yapılan çalışmada, cerrahi sonrası ana semptomlarda düzelme sağlandı ancak birçok hastada epilepsi, kişilik değişikliği ve üriner inkontinans gibi yan etkiler görüldü. Üstelik yaklaşık %4 gibi çok yüksek bir mortalite oranı da vardı (77).

Orbital ve Kortikal Kesme

1949'da Scoville psikiyatrik hastalarda Brodmann'ın 9.-10. alanlarının, singulat girus ve orbital yüzeyin supraorbital kortikal kesme yöntemini tarifledi. Amaç ana vasküler yapıya zarar vermeden ince lezyonlar oluşturmaktır. Bu işlemin yapıldığı hastalarda önemli derecede iyileşme rapor etti (65, 66). 1955'te Knight, Scoville yaklaşımının başka bir varyasyonunu öne sürdü: sınırlı orbital kesme. Bu işlem daha medialde yerleşimli ve daha sınırlı bir lezyondur. Psikiyatrik hastalıklarda lateral fiberler tutulmadığı için bu fiberlerin lezyonunun istenmeyen kişilik değişikliklerine yol açabileceği düşünülerek bu yöntem geliştirilmişti. Bu prosedürün depresyon ve diğer psikiyatrik bozuklukların semptomlarında önemli derecede iyileşme sağladığı raporlandı (37). Hem Scoville hem de Knight'ın prosedürlerinde en önemli yan etkiler kişilik değişikliği, epilepsi ve üriner inkontinanstı.

Singulektomi-Singulotomi

La Beau 1949'da psikiyatrik bozukluklarda singulektomi tedavi olarak öne süren ilk otörlerdendi. La Beau, anksiyete ve ağırlı depresyon hastalarında terapötik etki gözlemlenmedi, ancak obsesif nevrozu olan hastalarda iyi sonuçlar elde etti (42). Daha sonra bu prosedür insan kullanımına uygun hale getirildiğinde stereotaksi yöntemiyle uygulanmaya başlandı. Bu yöntemle opere edilen hastalarda terapötik etkilerin insidansı %44-92 oranında iyileşme gösteriyordu ve yan etkiler kişilik değişikliği, epilepsi, kilo alımı ve üriner inkontinans olarak rapor ediliyordu (3, 12, 58, 71).

Subkaudat Traktotomi ve Limbik Lökotomi

Subkaudat traktotomi, kaudat nükleus başının anterolaterindeki alan olan substansia innominata'nın lezyonlarını ifade eder ve Knight tarafından tanımlanmıştır (38). Amaç frontal

korteks ve amigdala'dan hipotalamusa giden substansia innominata fiberlerini engellemektir. Bu yöntemle tedavi edilmeye çalışılan hastalarda terapötik etkiler orta dereceli düzelmeden majör iyileşmeye kadar değişmekteydi. En sık görülen yan etkiler halsizlik, kilo alımı ve epilepsiydi (11, 21, 29).

1973'te Kelly (Psikiyatrist) ve Richardson (Beyin ve Sinir cerrahisi) iki prosedürden oluşan stereotaktik limbik lökotomi tanımladılar: Anterior singulotomi ve subkaudat traktotomi. Her iki alanı da kapsayan çalışmalar, prosedürler ayrı ayrı yapıldığında iyi sonuçlar verdiler. İlk serilerde depresyonlu çoğu hasta ana semptomlarda önemli iyileşme gösterdiler (34, 35). Bu yöntem kullanılarak yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edildi. Yan etkiler uyuşukluk, kilo alımı, hafıza problemleri, epilepsi, üriner inkontinans ve kişilik değişiklikleriydi (33, 51, 61).

VAGAL SİNİR STİMÜLASYONU

Vagal sinir stimülasyonu (VSS) ilk kez 1985 yılında köpekler üzerinde deneysel bir antikonvülzan prosedür olarak Zabara tarafından ve birkaç yıl sonra da dirençli epilepsili hastalar üzerinde gerçekleştirildi (54, 81, 82). 1990'ların sonuna doğru dirençli epilepside kabul edilen bir tedavi yöntemi olduğunda Rush ve meslektaşları VSS'yi MTDD tedavisi için de öne sürdüler (19, 59). Bunun sebebi VSS yapılan epilepsi hastalarında duygudurum değişikliği olmasıydı (14, 27, 30). Bununla beraber MTDD tedavisinde VSS'nin yeri şu an için hala belirsizdir. Uzun süreli çalışmalar VSS'nin majör depresyonda etkili olduğunu göstermiştir, ancak kısa süreli terapötik etkisi daha az belirgin olabilir (59, 60, 64). Bu yaklaşımın etkinliğini doğrulamak ve altta yatan antidepresan mekanizmayı belirlemek için daha fazla klinik çalışma yapılması gereklidir. VSS'ye alternatif olarak DBS çok daha fazla ilgi görmektedir.

DERİN BEYİN STİMÜLASYONU

Derlemenin bu bölümünde, MTDD'li hastalarda DBS uygulamalarıyla ilgili klinik çalışmaları gözden geçirdik. Bu çalışmaları DBS cerrahisinde hedeflenen beyin bölgelerine göre kategorize ettik. Ayrıca bu bölümde prelinik çalışmalara da yer verdik. Deneysel çalışmalara yer verme nedenimiz DBS'in etki mekanizmalarını daha iyi anlamak, var olan tedavileri optimize etmek veya DBS için yeni hedefler/endikasyonlar belirleyebilmek içindi.

Subgenual Singulat Girus

2005'te Mayberg ve ark. MTDD'de SSG DBS'in ilk sonuçlarını yayınladılar (47). Amaçları kronik depresif hastalarda görüntüleme çalışmaları ile hiperaktif olduğu gözlenen SSG'ü yüksek frekanslı stimülasyonla uyararak aktiviteyi inhibe etmektir. İlk raporda MTDD'si olan 6 hastada SSG düzeyinde uyarıcı elektrodlar yerleştirildi. 6 hastanın 4'ünde depresif semptomlarda çarpıcı ve uzun süreli, Hamilton Depresyon Değerleme Skalasında (HDRS) %50'den fazla azalma ile karakterize iyileşme görüldü. Klinik olarak duygudurumdaki iyileşmeye enerji, ilgi, psikomotor hız artışı, apati ve anhedoni azalması da eşlik ediyordu. Postoperatif pozitron emisyon tomografi (PET) görüntülemesinde stimüle edilen alanda metabolik aktivitenin normalizasyonu görüldü.

Yakın zamanda aynı grup MTDD'li 20 hastanın uzun süreli sonuçlarını yayınladılar (36). 1., 2., 3. ve son takipte (3-6 yıl) cevap verenlerin yüzdesi (depresyon skorlarında %50'den fazla iyileşme olanlar) sırasıyla %62,5, 46,2, 75 ve 64,3'tü. Fiziksel sağlık ve sosyal fonksiyonlardaki bozulma, son takibe kadar giderek artan bir iyileşme gösterdi. Önemli bir yan etki görülmedi. Yine de iki hasta, depresif nüklere bağlı intihar nedeniyle öldü.

Nükleus Akkübens

Schlaepfer ve ark. 2007 yılında ilk olarak NAc DBS'i MTDD'li 3 hastada gerçekleştirdiler ve depresif semptomlarda ani iyileşme etkisi gördüler. Stimülasyon on ve off konumunda iken yapılan çift kör değerlendirmelerde, stimülasyon on konumunda iken tüm depresif semptomlarda yararlı etkiler görüldü (63). PET görüntülemesinde NAc, amigdala, dorsolateral ve dorsomedial prefrontal kortekslerde metabolik aktivitede artış, ventral ve ventrolateral prefrontal kortekslerde metabolik aktivitede azalma görüldü. Takip eden yayınlarda aynı grup daha uzun takip süreli hastaları raporladılar (8, 9). 2012 yılındaki yayınlarında da bazıları için takip süresi 4 yıl olan 11 hastayı bildirdiler. HDRS skorlarında %50 düzelme ile karakterize cevap kriterleri kullanılarak yapılan değerlendirmede 11 hastanın 5'i cevap veren kategorisindeydi. Cevap verenler DBS ile uzun süreli ve güçlü terapötik etki gösteriyorlardı. Cevap vermeyen grupta 1 hasta intihar etti ve 1 hasta da intihara teşebbüs etti (9).

2009'da Malone ve ark. MTDD'li 15 hastada ventral kapsül/ventral striatum DBS'i gerçekleştirdi (44). İlginç bir şekilde iyi cevap verenlerin yüzdesi postoperatif 6. ayda %40 ve son takipte (4 yıla kadar) %53,3'tü. Ciddi bir yan etki görülmedi.

Diğer Hedefler

Jimenez ve ark. 49 yaşında MTDD'li bayan hastada inferior talamik pedinkül bölgesine uygulanan DBS'in etkilerini yayınladılar. Hastada 20 yıl boyunca rekürren majör depresyon episodları vardı. Hastaya uygulanan DBS, depresif semptomlarda önemli derecede azalma sağladı (31).

Kosel ve ark. 62 yaşında komorbid MTDD'li ve nöroleptik kullanımı ile ilişkili tardif diskinezileri olan bayan hastayı sundular. Globus pallidus DBS, diskinezi semptomlarını azaltmakla kalmayıp HDRS skorlarını da %50 oranında azalttı (40).

Başka bir olgu raporunda lateral habenula üzerine DBS'in etkileri MTDD'li bir hastada araştırıldı. İlginç bir şekilde tesadüfi bir bisiklet kazası sonrası yanlışlıkla stimülasyonun off konumuna gelmesiyle depresif semptomlar tekrarladı. Stimülatör açılınca depresif semptomlar büyük ölçüde azaldı (62).

DEPRESYONDA DBS İÇİN PREKLİNİK ÇALIŞMALAR

Ratlarda insandaki SSG'ya denk gelen ventromedial prefrontal korteksin (vmPFC) yüksek frekanslı uyarılmasıyla, özellikle zorlu yüzme testi ve kronik, tahmin edilemeyen hafif stres gibi depresyon modellerinde antidepresan benzeri etkiler görül-

müştür (22, 23, 25, 78, 79). Kanıtlar bu etkinin kısmen de olsa serotonin (5-HT) sisteminin aracılığıyla olduğunu öne sürmektedir. Çünkü vmPFC'nin antidepresan etkisi 5-HT'nin azalmasıyla zayıflamıştır (23, 24). Aksine noradrenalin azalması olan ratlarda uygulanan stimülasyon yine antidepresan benzeri etki göstermiştir (23). vmPFC'nin, NAC veya ventral tegmental alanın stimülasyonu kronik tahmin edilemeyen hafif stresli rodentlerde ve depresyona eğilimli Flinder farelerinde beyin kökenli nörotropik faktörü (BDNF) arttırmıştır (18, 20, 24). Bu veriler önem arz etmektedir. Çünkü sıklıkla kullanılan antidepresan ilaçlar ve EKT birkaç beyin bölgesinde BDNF düzeylerini arttırmaktadır (2, 53). Üstelik hem stresli rodentlerde hem de depresif hastalarda BDNF düzeyleri azalmıştır (19, 67, 70).

Hayvan modelleri depresyonda DBS tedavisinde yeni hedefler ve yeni stimülasyon parametreleri bulmak için kullanılabilir. Örneğin, ventral tegmental bölgenin fizyolojik ateşleme özelliklerini taklit eden stimülasyon ayarlarında bu bölgenin elektriksel stimülasyonu Flinder ratlarda antidepresan benzeri etkiler göstermiştir (18).

DBS'in hücresel etki mekanizmaları prelinik modellerle de araştırılabilir. Zorlu yüzme testinde vmPFC stimülasyonunun antidepresan benzeri etkisinin stimüle edilen beyin bölgesinin inhibisyonuna bağlı olup olmadığını araştırmak için vmPFC stimülasyonu sonuçları direkt vmPFC içine muscimol enjeksiyonu (inhibitör transmitter, GABA benzeri etkiler) sonrası gözlemlerle ve radyofrekans lezyonlarıyla (nöral hedefin yok edilmesi) ve vmPFC'de ibotrenik asit lezyonuyla (lokal fiberleri korurken nöron gövdesine zara veren) karşılaştırıldı (4, 23, 69). İbotrenik asit lezyonunun zorlu yüzme testinde antidepresan benzeri etkileri görülmedi. Muscimol enjeksiyonları ve radyofrekans lezyonları sınırlı düzeyde etki gösterdi ancak bu etki elektrik stimülasyonuna bağlı bir etki olarak da değerlendirilmedi (23). Bu sonuçlar bize zorlu yüzme testinde vmPFC stimülasyonunun antidepresan benzeri etkilerinin sadece hedef inaktivasyonu değil bazı ek mekanizmalara da bağlı olduğunu düşündürmektedir.

SONUÇ

MTDD'nin cerrahi tedavisinde 3 yöntemden bahsedilebilir: Ablatif cerrahi, VSS, DBS. Ablatif cerrahi genellikle 20. Yüzyılın (yy) başları ve ortalarında uygulanmıştır. VSS, 20. yy'ın sonlarına doğru popülerleşmiş, 21. yy'ın başında DBS mevcut formuyla ortaya çıkmıştır. Ablatif cerrahinin sonuçları değişkendir ve yan etkiler önemli ölçüde mevcuttur. Ablatif cerrahi bildiğimiz kadarıyla günümüzde nadiren yapılmaktadır. Hem VSS hem de DBS'in sonuçları umut vericidir. Ancak uzun süreli ve büyük ölçekli kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Eldeki veriler ışığında VSS, DBS kadar etkili gözükmemektedir. Yine de kesin sonuç için karşılaştırmalı çalışmalar yapılmalıdır. Ablatif cerrahi ve DBS ile karşılaştırıldığında VSS'nin avantajı minimal invazif olmasıdır. VSS günümüzde dünya çapında birkaç merkezde yapılmaktadır.

Bizim fikrimize göre mevcut klinik ve prelinik kanıtlar ışığında MTDD tedavisinde en umut verici yöntem DBS'dir. Bu cesaret verici bulgular DBS'in güvenliliği ve etkinliği üzerinde

birleşmektedir. Yine de majör endişe DBS'in MTDD'de ve diğer psikiyatrik hastalıklardaki klinik uygulamalarının onu destekleyen veya hayal kırıklığına uğratan bilimsel verilerden daha hızlı ilerlemesidir. Bu alan artık DBS'in yeni ve heyecan verici bir bölgede uygulanmasının olgu sunumu raporlarını değil güncel bilimsel verilerle desteklenmiş iyi tasarlanmış klinik çalışmalarla desteklenmesini beklemektedir. Bu yapılabildiği takdirde, PD tedavisinde olduğu gibi MTTD tedavisinde de DBS'in başarılı olma şansı artar.

Son olarak, bizler, nörocerrahinin sadece MTDD'de değil, diğer psikiyatrik hastalıklarda da yeniden dirilişine tanık oluyoruz. Ümit ediyoruz ki; beyin ve sinir cerrahlarının, psikiyatristlerin, bilim adamlarının ve etikçilerin ortak çabalarıyla psikocerrahinin 20. yy'ın başlarında kazandığı kötü şöhret, hastalığı şiddetli geçirenler ve onların yakınları ya da yardımcıları için bir kazanca dönüştürülebilir.

KAYNAKLAR

1. Andrade P, Noblesse LH, Temel Y et al: Neurostimulatory and ablative treatment options in major depressive disorder: A systematic review. *Acta Neurochir (Wien)* 152:565–577, 2010
2. Altar CA, Whitehead RE, Chen R, Wortwein G, Madsen TM: Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol Psychiatry* 54:703–709, 2003
3. Bailey HR, Dowling JL, Davies E: Studies in depression. 3. The control of affective illness by cingulotomectomy: A review of 150 cases. *Med J Aust* 2:366–371, 1973
4. Banasr M, Duman RS: Glial loss in the prefrontal cortex is sufficient to induce depressivelike behaviors. *Biol Psychiatry* 64:863–870, 2008
5. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J: Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson. *Disease. Appl Neurophysiol* 50:344–346, 1987
6. Benazzouz A, Gross C, Feger J, Boraud T, Bioulac B: Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTPtreated monkeys. *Eur J Neurosci* 5:382–389, 1993
7. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR: Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249:1436–1438, 1990
8. Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B, Axmacher N, Lemke M, Cooper-Mahkorn D, Cohen MX, Brockmann H, Lenartz D, Sturm V, Schlaepfer TE: Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 67:110–116, 2010
9. Bewernick BH, Kayser S, Sturm V et al: Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: Evidence for sustained efficacy. *Neuropsychopharmacology*, 2012
10. Birley JL: Modified frontal leucotomy: A review of 106 cases. *Br J Psychiatry* 110:211–221, 1964

11. Bridges PK, Goktepe EO, Maratos J: A comparative review of patients with obsessional neurosis and with depression treated by psychosurgery. *Br J Psychiatry* 123:663–674, 1983
12. Brown MH, Lighthill JA: Selective anterior cingulotomy: A psychosurgical evaluation. *J Neurosurg* 29:513–519, 1968
13. Dougherty DD, Weiss AP, Cosgrove GR, Alpert NM, Cassem EH, Nierenberg AA, Price BH, Mayberg HS, Fischman AJ, Rauch SL: Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for treatment of major depression. *J Neurosurg* 99:1010–1017, 2003
14. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE: Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 42:203–210, 2000
15. Elithorn A: Discussion on psychosurgery; prefrontal leucotomy and depression. *Proc R Soc Med* 52:203–206, 1959
16. Epstein J, Pan H, Kocsis JH, Yang Y, Butler T, Chusid J, Hochberg H, Murrrough J, Strohmayer E, Stern E, Silbersweig DA: Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. *Am J Psychiatry* 163:1784–1790, 2006
17. Freeman W, Watts JW: Prefrontal lobotomy in the treatment of mental disorders. *South Med J* 30:23–31, 1937
18. Friedman A, Frankel M, Flaumenhaft Y, Merenlender A, Pinhasov A, Feder Y, Taler M, Gil-Ad I, Abeles M, Yadid G: Programmed acute electrical stimulation of ventral tegmental area alleviates depressive-like behavior. *Neuropsychopharmacology* 34:1057–1066, 2009
19. George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, Lisanby S, Burt T, Goldman J, Ballenger JC: Vagus nerve stimulation: A new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 47:287–295, 2000
20. Gersner R, Toth E, Isserles M, Zangen A: Site-specific antidepressant effects of repeated subconvulsive electrical stimulation: Potential role of brain-derived neurotrophic factor. *Biol Psychiatry* 67:125–132, 2010
21. Goktepe EO, Young LB, Bridges PK: A further review of the results of stereotactic subcaudate tractotomy. *Br J Psychiatry* 126:270–280, 1975
22. Hamani C, Diwan M, Isabella S, Lozano AM, Nobrega JN: Effects of different stimulation parameters on the antidepressant-like response of medial prefrontal cortex deep brain stimulation in rats. *J Psychiatr Res* 44:683–687, 2010a
23. Hamani C, Diwan M, Macedo CE, Brandao ML, Shumake J, Gonzalez-Lima F, Raymond R, Lozano AM, Fletcher PJ, Nobrega JN: Antidepressant-like effects of medial prefrontal cortex deep brain stimulation in rats. *Biol Psychiatry* 67: 117–124, 2010b
24. Hamani C, Machado DC, Hipolide DC et al: Deep brain stimulation reverses anhedonic-like behavior in a chronic model of depression: Role of serotonin and BDNF. *Biol Psychiatry* 71(1):30–35, 2011a
25. Hamani C, Mayberg H, Stone S, Laxton A, Haber S, Lozano AM: The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biol Psychiatry* 69:301–308, 2011b
26. Hamani C, Temel Y: Deep brain stimulation for psychiatric disease: Contributions and validity of animal models. *Sci Transl Med* 4(142):142rv8, 2012
27. Harden CL, Pulver MC, Ravdin LD, Nikolov B, Halper JP, Labar DR: A pilot study of mood in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 1:93–99, 2000
28. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Hazlett EA, Shihabuddin L, New A, Siever LJ: Cingulate gyrus volume and metabolism in the schizophrenia spectrum. *Schizophr Res* 71:249–262, 2004
29. Hodgkiss AD, Malizia AL, Bartlett JR, Bridges PK: Outcome after the psychosurgical operation of stereotactic subcaudate tractotomy, 1979–1991. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7:230–234, 1995
30. Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, Elger CE: Self-reported mood changes following six months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2:335–342, 2001
31. Jimenez F, Velasco F, Salin-Pascual R, et al: A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery* 57: 585–593, 2005
32. Kelly DH, Walter CJ, Sargant W: Modified leucotomy assessed by forearm blood flow and other measurements. *Br J Psychiatry* 112:871–881, 1966
33. Kelly D, Walter CJ, Mitchell-Heggs N, Sargant W: Modified leucotomy assessed clinically physiologically and psychologically at six weeks and eighteen months. *Br J Psychiatry* 120:19–29, 1972
34. Kelly D, Richardson A, Mitchell-Heggs N: Stereotactic limbic leucotomy: Neurophysiological aspects and operative technique. *Br J Psychiatry* 123:133–140, 1973a
35. Kelly D, Richardson A, Mitchell-Heggs N, Greenup J, Chen C, Hafner RJ: Stereotactic limbic leucotomy: A preliminary report on forty patients. *Br J Psychiatry* 123:141–148, 1973b
36. Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, Placenza FM, Nishikawa Y, Mayberg HS, Lozano AM: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry* 168:502–510, 2011
37. Knight GC, Tredgold RF: Orbital leucotomy; a review of 52 cases. *Lancet* 268:981–986, 1955
38. Knight G: Stereotactic tractotomy in the surgical treatment of mental illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 28:304–310, 1965
39. Kocabıçak E, Temel Y: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: surgical technique, tips, tricks and complications. *Clin Neurol Neurosurg*. 115(11):2318–23, 2013
40. Kosel M, Sturm V, Frick C, Lenartz D, Zeidler G, Brodessaer D, Schlaepfer TE: Mood improvement after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for tardive dyskinesia in a patient suffering from major depression. *J Psychiatr Res* 41:801–803, 2007
41. Kuipers SD, Trentani A, Westenbroek C, Bramham CR, Korf J, Kema IP, Ter Horst GJ, Den Boer JA: Unique patterns of FOS, phospho-CREB and BrdU immunoreactivity in the female rat brain following chronic stress and citalopram treatment. *Neuropharmacology* 50:428–440, 2006

42. Le Beau J: Anterior cingulectomy in man. *J Neurosurg* 11: 268–276, 1954
43. Little A: Treatment-resistant depression. *Am Fam Physician* 80:167–172, 2009
44. Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, Rauch SL, Rasmussen SA, Machado AG, Kubu CS, Tyrka AR, Price LH, Stypulkowski PH, Giftakis JE, Rise MT, Malloy PF, Salloway SP, Greenberg BD: Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 65:267–275, 2009
45. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT: Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 156:675–682, 1999
46. Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, Jerabek PA: Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: Serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 48:830–843, 2000
47. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45:651–660, 2013
48. Mc KW: Discussion on psychosurgery. *Proc R Soc Med* 52: 206–209, 1959
49. Miller WC, DeLong MR: Altered tonic activity of neurons in the globus pallidus and subthalamic nucleus in the primate model of parkinsonism. In: Carpenter MB, Jayaraman A (eds), *The Basal Ganglia II: Structure and function*. New York: Plenum, 1987: 415–427
50. Moniz E: Prefrontal leucotomy in the treatment of mental disorders. *Am J Psychiatry* 93:1379–1385, 1937
51. Montoya A, Weiss AP, Price BH, et al: Magnetic resonance imaging-guided stereotactic limbic leukotomy for treatment of intractable psychiatric disease. *Neurosurgery* 50:1043–1049; discussion 1049–1052, 2002
52. Mottaghy FM, Keller CE, Gangitano M, Ly J, Thall M, Parker JA, Pascual-Leone A: Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. *Psychiatry Res* 115:1–14, 2002
53. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS: Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 15: 7539–7547, 1995
54. Penry JK, Dean JC: Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: Preliminary results. *Epilepsia* 31(Suppl 2):S40–S43, 1990
55. Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, Hoffmann D, Gentil M, Perret J: Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in parkinson disease. *Rev Neurol* 149:175–176, 1993
56. Pool JL: Topectomy; the treatment of mental illness by frontal gyrectomy or bilateral subtotal ablation of frontal cortex. *Lancet* 2:776–781, 1949
57. Ressler KJ, Mayberg HS: Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: From the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci* 10:1116–1124, 2007
58. Ridout N, O'Carroll RE, Dritschel B, Christmas D, Eljamel M, Matthews K: Emotion recognition from dynamic emotional displays following anterior cingulotomy and anterior capsulotomy for chronic depression. *Neuropsychologia* 45:1735–1743, 2007
59. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RK Jr, Goodman R: Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: A multicenter study. *Biol Psychiatry* 47:276–286, 2000
60. 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 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: A naturalistic study. *Biol Psychiatry* 58:355–363, 2005
61. Sachdev PS, Sachdev J: Long-term outcome of neurosurgery for the treatment of resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 17:478–485, 2005
62. Sartorius A, Kiening KL, Kirsch P, von Gall CC, Haberkorn U, Unterberg AW, Henn FA, Meyer-Lindenberg A: Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. *Biol Psychiatry* 67:e9–e11, 2010
63. Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C et al: Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2007
64. Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, Maier W, Heuser I, Bajbouj M, O'Keane V, Corcoran C, Adolphsson R, Trimble M, Rau H, Hoff HJ, Padberg F, Muller-Siecheneder F, Audenaert K, van den Abbeele D, Stanga Z, Hasdemir M: Vagus nerve stimulation for depression: Efficacy and safety in a European study. *Psychol Med* 38:651–661, 2008
65. Scoville WB: Selective cortical undercutting as a means of modifying and studying frontal lobe function in man; preliminary report of 43 operative cases. *J Neurosurg* 6:65–73, 1949
66. Scoville WB: Late results of orbital undercutting. Report of 76 patients undergoing quantitative selective lobotomies. *Am J Psychiatry* 117:525–532, 1960
67. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Nakazato M, Watanabe H, Shinoda N, Okada S, Iyo M: Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 54:70–75, 2003
68. Slattery DA, Morrow JA, Hudson AL, Hill DR, Nutt DJ, Henry B: Comparison of alterations in c-fos and Egr-1 (zif268) expression throughout the rat brain following acute administration of different classes of antidepressant compounds. *Neuropsychopharmacology* 30:1278–1287, 2005

69. Slattery DA, Neumann I, Cryan JF: Transient inactivation of the infralimbic cortex induces antidepressant-like effects in the rat. *J Psychopharmacol* 25(10):1295–1303, 2010
70. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM: Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 15:1768–1777, 1995
71. Spangler WJ, Cosgrove GR, Ballantine HT, et al: Magnetic resonance image-guided stereotactic cingulotomy for intractable psychiatric disease. *Neurosurgery* 38:1071–1076; discussion 1076–1078, 1996
72. Swayze VW: 2nd Frontal leukotomy and related psychosurgical procedures in the era before antipsychotics (1935–1954): A historical overview. *Am J Psychiatry* 152:505–515, 1995
73. Taghva AS, Malone DA, Rezai AR: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *World Neurosurg* 80(3-4):S27. e17-24, 2013
74. Temel Y, Visser-Vandewalle V: Targets for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Expert Opin Ther Targets* 10:355–362, 2006
75. Temel Y, Lim LW: Neurosurgical treatments of depression. *Curr Top Behav Neurosci* 14:327-339, 2013
76. Temel Y: Deep brain stimulation in animal models. *Handb Clin Neurol* 116:19-25, 2013
77. Tooth JC, Newton MP: Leucotomy in England and Wales 1942–1954. Reports on public health and medical subjects. Report no: 104. Her Majesty's Stationery Office, London, 1961
78. Uylings HB, Groenewegen HJ, Kolb B: Do rats have a prefrontal cortex? *Behav Brain Res* 146:3–17, 2003
79. Vertes R: Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse* 51:32–58, 2004
80. Wani A, Trevino K, Marnell P, Husain MM: Advances in brain stimulation for depression. *Ann Clin Psychiatry* 25(3):217-224, 2013
81. Zabara J: Peripheral control of hypersynchronous discharge in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 61:S162, 1985
82. Zabara J: Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* 33:1005–1012, 1992