

Derleme / Review

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2016.03

Demans ve Psikiyatrik Hastalıklarda Fonksiyonel Cerrahi**Functional Surgery in Dementia and Psychiatric Diseases**

Bedia SAMANCI, Haşmet A. HANAĞASI

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye***ÖZ**

Demans ve çeşitli psikiyatrik hastalıklarda medikal tedaviye direnç ve ilacın yan etkisi gibi hasta, hasta yakınları ve hekimi zor durumda bırakan durumlar ile karşılaşılabilir. Bu durum ilaç dışı tedavi yöntemlerinin araştırılma ihtiyacını doğurmaktadır. Derin beyin stimülasyonu uygulamasının, Alzheimer hastalığı ile tedaviye dirençli depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, anoreksiya nervoza gibi psikiyatrik hastalıklarda bir tedavi alternatifi olabileceği düşünülmektedir. Şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalarda, çeşitli hedef bölgelere derin beyin stimülasyonu uygulanmış ancak klinik kullanımdaki yeri konusunda henüz kesin bir veri elde edilememiştir.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı; anoreksiya nervoza; derin beyin stimülasyonu; demans; obsesif kompulsif bozukluk.

ABSTRACT

In dementia and various psychiatric diseases, the patient, patient's relatives and the medical doctor may encounter difficult situations such as resistance to medical treatment and side effect of the medicine. This causes the need for exploring non-pharmacological treatment methods. The application of deep brain stimulation is considered to be an alternative treatment for psychiatric diseases like Alzheimer's disease, treatment-resistant depression, obsessive-compulsive disorder and anorexia nervosa. In the studies done so far, deep brain stimulation was applied to various target regions but no definitive data has been obtained yet about its place in clinical use.

Keywords: Alzheimer's disease; anorexia nervosa; deep brain stimulation; dementia; obsessive-compulsive disorder.

Derin beyin stimülasyonu (DBS) ameliyatları başta Parkinson hastalığı olmak üzere çeşitli nörolojik hastalıklarda giderek artan sayıda kullanımı olan bir tedavi yöntemidir.^[1-5] Son yıllarda özellikle medikal tedavide yaşanan zorluklar nedeniyle demans, tedaviye dirençli depresyon ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB) gibi bazı psikiyatrik hastalıklarda fonksiyonel cerrahinin bir alternatif olabileceği düşünülmüş, bir takım klinik ve prelinik çalışmalar yapılmıştır.^[6-9]

Bu derlemedeki amacımız Alzheimer hastalığı (AH) ve çeşitli psikiyatrik hastalıklarda DBS'nin yerini tartışmaktır.

ANATOMİK HEDEF BÖLGELER VE ÇALIŞMALAR**Alzheimer Hastalığı**

Demans kognitif fonksiyonların çeşitli bileşenlerini değişik oranlarda etkileyen, hasta ve hasta yakınları için oldukça yorucu ve ciddi bir

İletişim adresi: / Correspondence: Dr. Haşmet A. Hanağası, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi, 34093 Çapa, Fatih, İstanbul, Türkiye.

Tel: +90 212 - 414 24 81 e-posta (e-mail): hasmet@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 24 Ocak 2016 Kabul tarihi: / Accepted: 12 Temmuz 2016

süreçtir. Çok çeşitli demans nedenleri bilinmesine rağmen en sık neden AH'dir. Alzheimer hastalığında kullanılabilen medikal tedaviler çoğu zaman beklentileri karşılayamamakta ve nörodejeneratif süreç ilerlemeye devam etmektedir. Ayrıca, bazı hastalarda ilaç yan etkileri nedeniyle tedavi kısıtlanabilmektedir. Bu durum DBS gibi ilaç dışı tedavi yöntemlerinin araştırılma gereksinimini doğurmuştur. Yapılmış olan bazı prelinik ve klinik çalışmalarda beynin çeşitli bölgelerinin uyarımı ile bellek testlerinde olumlu etkilerin bildirilmiş olması AH'de de bellek üzerinde DBS'nin olumlu etki edebileceği fikrini akla getirmiştir.^[10-12]

Alzheimer hastalığında hipokampus, entorinal korteks, forniks ve Meynert'in bazal çekirdeği (MBN) en çok etkilenen alanlardır ve mevcut patoloji bellek döngüsünde sorunlara yol açmaktadır. Klasik olarak bellek döngüsünde, entorinal korteks perforan yollarla hipokampusu projekte olur. Bilgi, hipokampustan subkulum aracılığıyla fimbria ve fornikse ilerler. Forniksin prekomissural dalı, septal çekirdekler ve ventral striatum üzerinden anterior singulat girusa uzanım gösterir. Septal çekirdekler ve MBN'yi içeren bazal önbeyin kolinerjik lifleri forniksten geçer. Forniksten bazı lifler anterior komissür aracılığıyla karşı taraf hipokampusa giderken, postkomissural dalı talamusun anterior çekirdekleri ve mamiller cisimlere uzanım gösterir. Mamillotalamik trakt, mamiller cisimler ile anterior talamik çekirdeği eşlediğinden, hipokampus talamus üzerinde hem direkt hem de dolaylı bir etkiye sahip olabilir.^[13,14] Birkaç elektrofizyolojik çalışmaya ait bulgular, talamusun anterior çekirdeğinin singulat nöronlara glutamaterjik girdinin birincil kaynağı olduğunu göstermektedir.^[15,16] Böylece, forniksin postkomissural dalı anterior talamik çekirdek yoluyla singulat girusa ulaşır. Bu bellek devresi, parahipokampal bölgenin entorinal korteksine singulat girus projeksiyonları ile tamamlanır. Bu döngüde, forniks ve entorinal korteks hipokampus ile direkt ilişkide iken, MBN primer ve sekonder görsel, işitsel, somatosensoryel ve daha yüksek assosiasyon korteksleri ve hipokampus ile bağlantılıdır.^[17] Alzheimer hastalığında kullanılan DBS'nin amacı AH'de bellek ile ilgili fonksiyonel şebekeye uyarılar vererek

nöral döngünün modülasyonunu sağlamak, basılamaktan çok nöronal aktiviteyi artırmak ve bu döngüdeki sorunu çözmeye çalışmak olarak özetlenebilir.^[18,19] Bu bağlamda hedef bölgeler forniks, MBN, hipotalamus, talamusun anterior çekirdeği, entorinal korteks, mamillotalamik traktus ve hipokampus olabilir.

Anterior talamik çekirdek uyarımı ile ilgili yapılmış olan bir hayvan çalışmasında, davranışsal performans ile ilişkili olduğu düşünülen hipokampus nöroenezinde artma olduğu gösterilmiş,^[20] sonraki çalışmalarda ise bu değişimin yalnızca cerrahiden uzun dönem sonra görüldüğü gözlenmiştir.^[21,22] Ancak bu bölge ile ilgili insan çalışması henüz bulunmamaktadır.

Forniks hipokampustaki ve mamiller cisimdeki aksonları diğer beyin alanlarına taşıyan demet şeklindeki yapıdır ve kolinerjik aksonlar içermektedir. Epizodik bellek için ana nöroanatomi yapılarından biri olduğu ve lezyonlarının bellek bozukluğu yaptığı bilinmektedir. Bu nedenle forniksteaki aksonal dejenerasyon AH patogeneze katkıda bulunabilir. İlk olarak Hamani ve ark.^[10] tarafından bir hastada bu bölgeye DBS uygulanmış, sözel ve mekânsal assosiyatif öğrenme testlerinde belirgin iyileşme gözlendiği bildirilmiştir. Birden fazla Alzheimer hastası ile yapılan ilk DBS çalışması, Laxton ve ark.^[23] tarafından altı hafif-orta Alzheimer hastası ile gerçekleştirilmiştir. Hastalarda sabit doz kolinesteraz inhibitörü tedavisine devam edilmiş ve iki yanlı forniks DBS'den sonra 12 ay boyunca izlenmiştir. Bazı hastaların test skorlarında [Mini Mental Durum Muayenesi (MMDM) ve Alzheimer Hastalığını Değerlendirme Skalası-Kognitif Skala (ADAS-cog)] daha az düzelme ya da kötüleşme gözlenmiştir. Bu çalışmaya alınan altı hastanın dördünde bir yılda beklenenden yavaş kötüleşme gözlendiği, 11 ay sonra ise tüm grubun ortalama MMDM puanlarının 0,8 puan azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca pozitron emisyon tomografisi (PET) incelemesinde, temporal ve pariyetal lobda bozulmuş olan glikoz metabolizmasında, kronik stimülasyondan sonra 12 ay boyunca korunabilen, erken ve çarpıcı bir geri dönüş ortaya çıkmıştır. Beş muhtemel Alzheimer hastasının dahil edildiği ve hastaların daha detaylı incelendiği aynı seride, PET

incelemesinde 12. ayda temporoparietookspital bölgelerde anlamlı artmış hipermetabolizma saptanmıştır.^[24] Son dönemde yapılmış olan aynı serideki hastaların detaylı olarak incelendiği bir alt analizde, altı hastanın bir yıl içindeki hipokampal, forniks ve mamiller cisimdeki yapısal MRG değişiklikleri ve hipokampal glikoz metabolizmasındaki ilişkiye bakılmıştır. Derin beyin stimülasyonu tedavisine en iyi yanıtı veren iki hastada hipokampal hacmin iki taraflı artmış olduğu görülmüştür. Derin beyin stimülasyonu uygulanan grupta ortalama hipokampal volüm atrofi oranının, DBS uygulanmayan Alzheimer hasta grubuna göre belirgin olarak daha yavaş kötüleştiği saptanmıştır. Hipokampus, forniks ve mamiller cisim hacim değişikliklerinin hipokampal metabolizma ile güçlü şekilde ilişki gösterdiği de bildirilmiştir.^[25] Böylelikle araştırmacılar DBS'nin nörodejeneratif hastalıklardaki beyin atrofisinin doğal seyrini bir kısmı kesin olmayan çeşitli yollarla (nörogenez, aksonal tekrar modelleme, sinaptogenez, gliogenez, nöronal boyutta artma, artmış mikrovaskularizasyon, artmış ekstraselüler sıvı ve bu faktörlerin kombinasyonu) etkileyebileceğini düşünmüşlerdir. Bazı hastalarda DBS ile hipokampal bölge ve diğer bölgelerdeki fokal atrofisinin potansiyel olarak yavaşlatılabilir, hatta geri döndürülebilir olduğunun görülmesi de bu düşünceyi destekler niteliktedir. Benzer bir olumlu etki bir başka çalışmada bir hasta üzerinde gösterilmiş, altıncı ay sonunda kognitif skorlarda kötüleşme gözlenirken, 12. ayda bazal duruma dönüş ve serebral glikoz metabolizmasında düzelme görülmüştür.^[26] Bütün bu umut veren gelişmelere rağmen son zamanlarda tamamlanan randomize kontrollü bir çalışmanın sonucu hayal kırıklığı yaratmıştır. Bu çok merkezli çalışmada, 42 erken evre muhtemel Alzheimer hastasına anterior fornikse DBS uygulanmış, stimülatör randomize olarak açılmış veya bir yıl beklenmiş, ikinci yılda ise tüm DBS'ler açılmıştır. Her iki grup birinci yılın sonunda kognitif olarak belirgin kötü saptanmış, klinik demans skoru (CDR) ve ADAS-cog arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Buna karşın fluorodeoksiglukoz (FDG)-PET metabolizması DBS açık grupta belirgin olarak artmış bulunmuştur.^[27] Bu yapılan randomize çalışmanın sonucu, forniks

DBS uygulamasının kanıta dayalı tıp bilgisine göre AH'de yeri olmadığını göstermektedir.

Entorinal korteks ile ilgili yapılmış çalışmalarda, epilepsi hastalarında bellekte iyileşme görülmüş olmasına karşın,^[12] bu bölgenin AH'de çoğunlukla ileri derecede atrofik olması nedeniyle çok iyi bir hedef olmadığı düşünülmektedir. Ancak bazı hayvan modellerinde^[28] nörogenez ile ilişkisi gösterildiğinden gelecek çalışmalar için ilginç bir bölge olabileceği düşünülmektedir.

Hipokampusun bellek döngüsündeki anahtar rolü bilindiğinden bu bölgeye uygulanacak DBS'nin bellek performansını artıracak düşünölmüştür. Ancak iki taraflı hipokampal stimülasyon uygulanmış epilepsi hastalarında epizodik bellekte bozulma görülmüştür.^[29] Bu nedenle, bellekle ilişkili hastalıklarda hipokampus DBS için iyi bir hedef bölge olarak gözükmemektedir.

Meynert'in bazal çekirdeğinin neokorteks ve hipokampusu kolinerjik uzanımları bilindiğinden bu yana, MBN AH'de DBS için oldukça dikkat çekici bir alan olmuştur. Alzheimer hastalığındaki rolü, azalmış kolinerjik transmisyon ve MBN atrofisinin kognitif bozuklukla yakından ilişkili olmasıdır. Turnbull ve ark.^[30] tarafından hafif-orta AH'li bir hasta ile yapılmış olan bir çalışmada, sol tarafa DBS uygulanmış, klinik olarak bir yanıt gözlenmemiş, ancak ameliyat öncesi dördüncü ay ile ameliyat sonrası ikinci ay yapılan FDG-PET incelemeleri karşılaştırıldığında fark olduğu görülmüştür. İşlemin uygulandığı tarafta temporal lob glikoz kullanımının arttığı görülürken, karşı hemisferde glikoz tüketiminin azaldığı görülmüştür. Bir başka çalışmada, Parkinson demansı olan 71 yaşındaki bir hastada iki taraflı subtalamik çekirdek stimülasyonu ve MBN stimülasyonu uygulanmış, hastanın motor işlevlerinin düzeldiği, kognitif durumda iki yıl boyunca bozulma olmadığı, ayrıca dikkat, uyanıklık, yürütücü işlevler ve praksi gibi bazı kognitif işlevlerde de düzelme olduğu gözlenmiştir. Bu işlemin uygulanmasından iki yıl sonra, 24 saat boyunca stimülatör kapatıldığında demansın eski duruma döndüğü, açıldığında ise 24 saat içinde tekrar düzelme görüldüğü bildirilmiştir.^[31]

Kuhn ve ark.^[32] tarafından yapılmış olan, altı hafif-orta Alzheimer hastasının dahil edildiği bir yıllık takipli bir çalışmada, üç hastada ADAS-cog puanları ortalama 1,8 puan iyileşmiş, bir hastada ise iyileşme ya da kötüleşme görülmemiştir. Fluorodeoksiglukoz-PET incelemelerinde de üç hastanın glikoz metabolizmasında, özellikle amigdalo-hipokampal ve temporal bölgelerde, belirgin artış olduğu, bir hastada ise değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Bu durum MBN'ye uygulanan DBS'nin hastalık modifiye edici etkisi olabileceğini bir kez daha düşündürmüştür. Etki mekanizması halen net bilinmemekle birlikte düşük frekanslı stimülasyonunun, MBN kolinerjik nöronlar aracılığıyla kortekste asetilkolin seviyesinde artış yaptığı ve kognisyonu düzelttiği, bellek ile ilişkili döngülerde ve hipokampusta osilatuar aktivite sağladığı, MBN'de nörotrofik faktörlerin salınımı ile plastisiteyi kolaylaştırarak etki gösterdiği gibi hipotezler vardır.^[31,33]

Görüldüğü gibi DBS yönteminin Alzheimer hastalığı ve diğer demans hastalarında uygulanması halen deneysel bir yöntemdir. Yukarıda bahsedilen bir randomize kontrollü çalışmanın negatif olarak sonuçlanması bu yöntemin yararı konusundaki umutları oldukça azaltmıştır.

Tedaviye Dirençli Depresyon

Majör depresyon sıklığı yaklaşık %5-10 arasında iken, depresyon tanısı ile izlenen hastaların medikal tedaviye direnç oranının %20-30 olduğu bilinmektedir.^[34,35] Depresyonlu hastalarda, prefrontal korteksi de içeren kortikal-subkortikal şebekenin, mezolimbik sistem ve çeşitli beyinsapı nörotransmitter sistemlerinin bozuk olduğu saptanmıştır.^[36-39] Depresyon hastalarında limbik ve kognitif döngüler arasında göreceli bir dengesizlik söz konusudur. Tedaviye dirençli depresyon hastalarında, DBS tedavisinde hedef bölgeler başta ventral anterior internal kapsül/ventral striatum ve subgenual singulat korteks (subkallozal singulat girus-Brodman alanı 25) olmak üzere lateral habenula, inferior talamik pedikül ve medial önbeyin demetidir. Depresyonlu hastalarda çeşitli hedeflere yönelik olarak yapılmış çalışmalarda DBS tedavisine yanıt %29-92 (%40-70), remisyona etki oranları ise %33-58 olarak bildirilmiştir. Bazı hastalarda

suisid görülmüştür, ancak bu durumun DBS ile ilişkisi net değildir.

Subkallozal singulat girusa iki yanlı DBS uygulanan 20 tedaviye dirençli depresyon hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, 1, 2. ve 3. yıl sonunda tedaviye ortalama yanıt oranları sırasıyla %62,5, %46,2 ve %75, son değerlendirmede (3-6 yılda) ortalama yanıt oranı ise %64,3 bulunmuştur.^[40] İki hastada depresif relaps nedeni ile suicide bağlı ölüm görülmesine rağmen ciddi bir yan etki görülmemiştir. Bu sonuçlar, tedaviye dirençli depresyonda uzun dönemde DBS'nin güvenli ve etkili bir tedavi alternatifi olduğunu destekler nitelikte değerlendirilmiştir. Ancak çok merkezli, prospektif, "sham" kontrollü, randomize BROADEN çalışmasında en çok kullanılan iki hedef olan ventral anterior internal kapsül/ventral striatum ve subgenual singulat korteksin etkinliği gösterilememiş ve yararın en fazla %17 bulunması üzerine, 75 hastanın dahil edildiği bu çalışma erken sonlandırılmıştır.

Ventral kapsül/ventral striatumun hedef alındığı bir başka çalışmada, 30 hasta 16 hafta boyunca randomize, sonrasında açık etiketli olarak izlenmiş, primer sonlanım noktası Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme skalasında başlangıçtan itibaren %50 veya daha fazla düzelleme olarak belirlenmiştir.^[41] Aktif grup ve kontrol grubu arasında 16. hafta sonunda istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Açık dönem izlem yanıt oranları ise 12, 18. ve 24. aylarda sırasıyla %20, %26,7 ve %23,3 olarak bulunmuştur.

Yirmi beş tedaviye dirençli depresyon hastasının dahil edildiği son dönem bir DBS çalışmasında, hastalar stabil DBS yanıtının elde edilmeye çalışıldığı 52 haftalık açık etiketli sürenin ardından, 12 haftalık, randomize, çift-kör bir çalışma fazına alınmış ve ventral anterior internal kapsüle uygulanan DBS stimülatörü altı haftalık iki zaman aralığı halinde açık ve kapalı konumda tutulmuştur. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D-17) puan değişiklikleri primer sonlanım olarak belirlenmiş olup, hastalar tedaviye yanıtı (\geq %50 azalma) ve tedaviye kısmi yanıtı (\geq %25 ve $<$ %50 azalma) olarak sınıflandırılmıştır. Çalışma sonucunda DBS'nin 10 hastada (%40) depresif semptomlarda belirgin azalmaya yol açtığı ve iyi

tolere edildiği belirlenmiştir. Hastaların birinde cerrahi sırasında ciddi bulantı, dördünde suisid girişimi, ikisinde suisid düşüncesi ciddi yan etki olarak bildirilmiştir.^[42]

Obsesif Kompulsif Bozukluk

Obsesif kompulsif bozukluğun yaşam boyu prevalansı yaklaşık olarak %1-2'dir ve depresyonla birlikteliği sıktır.^[43-45] Farmakoterapi ve davranışsal tedavi semptomlarda %40-60 azalma yapmaktadır, ancak hastaların %10'u tedaviye yanıt vermemektedir.^[46,47] Hastalıkta ana patofizyolojik mekanizmanın bazal ganglia disfonksiyonu ve orbitofrontal korteks-anterior singulat korteks hiperaktivitesi olduğu düşünülmektedir.^[39,48] Döngüdeki hiperaktiviteyi düzenleyebileceği düşünülen DBS için hedef bölgeler kapsula internanın anterior bacağı başta olmak üzere, nukleus accumbens, ventral kapsül/ventral striatum, subtalamik çekirdek ve inferior talamik pedünküldür.

Açık etiketli bazı çalışmalarda semptomlarda ortalama %50 düzelme olduğu bildirilmiştir.^[9] Obsesyon ve kompulsiyonlardaki düzelmenin günler-haftalar içinde olduğu ve yararın iki yıla kadar süren takiplerde devam ettiği görülmüştür. Subtalamik çekirdek DBS serilerinde ve tek taraflı stimülasyonda daha az oranda düzelme gözlenmiştir.^[9,49,50] On yedi ciddi OKB hastası ile yapılmış olan "sham" kontrollü bir çalışmada subtalamik çekirdek bölgesi hedef seçilmiş ve üç ay sonunda Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale)'de %43 azalma görülmüştür. Ancak bir intraserebral hemoraji ve iki enfeksiyonu da içeren 15 ciddi yan etkinin yanı sıra 23 ciddi olmayan yan etki gözlemlendiği bildirilmiştir.^[49]

Tedaviye dirençli 116 ciddi OKB hastası ile yapılmış olan bir meta-analizde,^[51] striatal bölge hedef alınan 83 hasta (kapsula interna ön bacağı, ventral kapsül/ventral striatum, nukleus accumbens/ventral kaudat), subtalamik çekirdek hedef alınan 27 hasta ve inferior talamik pedünkül hedef alınan altı hasta değerlendirilmiştir. Yale-Brown obsesif kompulsif skalasında global azalma oranı %45,1, global olarak yanıt oranı %60 olarak bildirilmiştir. Daha geç hastalık başlangıç yaşı ile seksüel/dini obsesyonlar ve kom-

pulsiyonlar varlığında yanıtın daha iyi olduğu gözlenmiştir. Hedefler arasında etkinlik açısından fark görülmemiş, yan etkilerin ise genellikle hafif ve geçici olduğu görülmüştür.

Derin beyin stimülasyonu uygulanan hastalarda akut duygudurum değişiklikleri (geçici hüznün, anksiyete, öfori vb.) varlığı iyi yanıt göstergesi olabilen, dakikalar ya da saatler sürebilen geçici hipomanik veya manik semptomlar olabilir. Geçici hipomanik semptomların daha çok ventral kapsül/ventral striatum-nukleus accumbens bölgesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

Her ne kadar randomize kontrollü bir çalışma olmasa da tedaviye dirençli OKB tedavisinde DBS, Amerika Birleşik Devletleri'nde nadir hastalıklar kapsamında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (The Food and Drug Administration; FDA)'nin onayını almıştır. Bu yöntem tedaviye dirençli OKB olgularında alternatif bir yöntem olarak düşünülebilir.

Anoreksiya Nervoza (AN)

Daha çok genç kadınları etkileyen ve nadir görülen bu hastalığa depresyon, OKB ve anksiyete bozuklukları gibi başka bazı psikiyatrik bozuklukların eşlik edebildiği bilinmektedir. Hastaların yaklaşık %30'u konvansiyonel tedavilere yanıt vermemektedir ve bu grup dirençli AN olarak tanımlanmaktadır.^[52] Derin beyin stimülasyonunun bu hasta grubunda yararlı etkisi olduğunu gösteren birtakım olgu bildirimleri yayınlanmıştır ve %65'e varan oranda kilo kazanımı olabilmektedir.^[53] Bu hasta grubunda DBS tedavisi için önerilen hedef bölgeler subgenual singulat korteks ve nukleus accumbens'dir.

Dirençli AN tanısı konmuş altı hastanın dahil edildiği bir çalışmada, nukleus accumbens hedeflenerek dört hastaya iki yanlı stereotaktik radyofrekans ablasyon tedavisi ve iki hastaya iki yanlı DBS tedavisi uygulanmıştır. Ameliyat sonrası birinci yılda hastaların vital bulgularında, vücut kütle indekslerinde, menstrüel döngülerinde, depresyon, anksiyete, OKB durumlarında, yaşam kalitelerinde ve sosyal fonksiyonlarında iyileşme gözlenmiştir. Zeka ve belleğin ameliyat sonrası altıncı ayda düzelmeye başladığı bildirilmiştir.^[54] Bu hastalıkta DBS uygulaması halen araştırma aşamasındadır.

Sonuç olarak, nöropsikiyatrik hastalıklarda DBS kullanımını çoğunlukla araştırma boyutunda olup klinik kullanımındaki yeri konusunda henüz net bir veri yoktur. Bu durumun en önemli nedenlerinden biri hangi hedeflerin yararlı olabileceği ve etki mekanizması ile ilgili bilgilerin halen yetersiz olmasıdır. Derin beyin stimülasyonu kullanımı için FDA onayı alabilmiş tek nöropsikiyatrik hastalık şu an için tedaviye dirençli OKB'dir. Bu alanda uygun hasta alım kriterlerinin belirlendiği ve teknik yöntemlerin gözden geçirildiği daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Andrade DM, Zumsteg D, Hamani C, Hodaie M, Sarkissian S, Lozano AM, et al. Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy. *Neurology* 2006;66:1571-3.
- Houeto JL, Karachi C, Mallet L, Pillon B, Yelnik J, Mesnage V, et al. Tourette's syndrome and deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:992-5.
- Savica R, Stead M, Mack KJ, Lee KH, Klassen BT. Deep brain stimulation in tourette syndrome: a description of 3 patients with excellent outcome. *Mayo Clin Proc* 2012;87:59-62.
- Temel Y, Visser-Vandewalle V. Targets for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Expert Opin Ther Targets* 2006;10:355-62.
- Wichmann T, DeLong MR. Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders. *Neuron* 2006;52:197-204.
- Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, Kayser S, Grubert C, Hadrysiewicz B, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:110-6.
- Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008;64:461-7.
- Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:267-75.
- Denys D, Mantione M, Figeo M, van den Munckhof P, Koerselman F, Westenberg H, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:1061-8.
- Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, Oh M, Zumsteg D, Shapiro CM, et al. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann Neurol* 2008;63:119-23.
- Stone SS, Teixeira CM, Devito LM, Zaslavsky K, Josselyn SA, Lozano AM, et al. Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory. *J Neurosci* 2011;31:13469-84.
- Suthana N, Haneef Z, Stern J, Mukamel R, Behnke E, Knowlton B, et al. Memory enhancement and deep-brain stimulation of the entorhinal area. *N Engl J Med* 2012;366:502-10.
- Aggleton JP, Desimone R, Mishkin M. The origin, course, and termination of the hippocampothalamic projections in the macaque. *J Comp Neurol* 1986;243:409-21.
- Neave N, Lloyd S, Sahgal A, Aggleton JP. Lack of effect of lesions in the anterior cingulate cortex and retrosplenial cortex on certain tests of spatial memory in the rat. *Behav Brain Res* 1994;65:89-101.
- Gemmell C, O'Mara SM. Plasticity in the projection from the anterior thalamic nuclei to the anterior cingulate cortex in the rat in vivo: paired-pulse facilitation, long-term potentiation and short-term depression. *Neuroscience* 2002;109:401-6.
- Hedberg TG, Stanton PK. Long-term potentiation and depression of synaptic transmission in rat posterior cingulate cortex. *Brain Res* 1995;670:181-96.
- Bigl V, Woolf NJ, Butcher LL. Cholinergic projections from the basal forebrain to frontal, parietal, temporal, occipital, and cingulate cortices: a combined fluorescent tracer and acetylcholinesterase analysis. *Brain Res Bull* 1982;8:727-49.
- Hamani C, Temel Y. Deep brain stimulation for psychiatric disease: contributions and validity of animal models. *Sci Transl Med*. 2012;4:142rv8.
- Hescham S, Lim LW, Jahanshahi A, Blokland A, Temel Y. Deep brain stimulation in dementia-related disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:2666-75.
- Toda H, Hamani C, Fawcett AP, Hutchison WD, Lozano AM. The regulation of adult rodent hippocampal neurogenesis by deep brain stimulation. *J Neurosurg* 2008;108:132-8.
- Hamani C, Dubiela FP, Soares JC, Shin D, Bittencourt S, Covolan L, et al. Anterior thalamus deep brain stimulation at high current impairs memory in rats. *Exp Neurol* 2010;225:154-62.

22. Hamani C, Stone SS, Garten A, Lozano AM, Winocur G. Memory rescue and enhanced neurogenesis following electrical stimulation of the anterior thalamus in rats treated with corticosterone. *Exp Neurol* 2011;232:100-4.
23. Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Zumsteg D, Wennberg R, Keren R, et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2010;68:521-34.
24. Smith GS, Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Diaconescu AO, Workman CI, et al. Increased cerebral metabolism after 1 year of deep brain stimulation in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2012;69:1141-8.
25. Sankar T, Chakravarty MM, Bescos A, Lara M, Obuchi T, Laxton AW, et al. Deep Brain Stimulation Influences Brain Structure in Alzheimer's Disease. *Brain Stimul* 2015;8:645-54.
26. Fontaine D, Deudon A, Lemaire JJ, Razzouk M, Viau P, Darcourt J, et al. Symptomatic treatment of memory decline in Alzheimer's disease by deep brain stimulation: a feasibility study. *J Alzheimers Dis* 2013;34:315-23.
27. Ponce FA, Asaad WF, Foote KD, Anderson WS, Rees Cosgrove G, Baltuch GH, et al. Bilateral deep brain stimulation of the fornix for Alzheimer's disease: surgical safety in the ADvance trial. *J Neurosurg* 2016;125:75-84.
28. Mu Y, Gage FH. Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2011;6:85.
29. Lacruz ME, Valentín A, Seoane JJ, Morris RG, Selway RP, Alarcón G. Single pulse electrical stimulation of the hippocampus is sufficient to impair human episodic memory. *Neuroscience* 2010;170:623-32.
30. Turnbull IM, McGeer PL, Beattie L, Calne D, Pate B. Stimulation of the basal nucleus of Meynert in senile dementia of Alzheimer's type. A preliminary report. *Appl Neurophysiol* 1985;48:216-21.
31. Freund HJ, Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, Schnell T, Klosterkoetter J, et al. Cognitive functions in a patient with Parkinson-dementia syndrome undergoing deep brain stimulation. *Arch Neurol* 2009;66:781-5.
32. Kuhn J, Hardenacke K, Lenartz D, Gruendler T, Ullsperger M, Bartsch C, et al. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia. *Mol Psychiatry* 2015;20:353-60.
33. Hotta H, Kagitani F, Kondo M, Uchida S. Basal forebrain stimulation induces NGF secretion in ipsilateral parietal cortex via nicotinic receptor activation in adult, but not aged rats. *Neurosci Res* 2009;63:122-8.
34. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003;53:649-59.
35. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
36. Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:471-81.
37. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001;7:541-7.
38. Rauch SL. Neuroimaging and neurocircuitry models pertaining to the neurosurgical treatment of psychiatric disorders. *Neurosurg Clin N Am* 2003;14:213-23.
39. Kopell BH, Greenberg B, Rezai AR. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *J Clin Neurophysiol* 2004;21:51-67.
40. Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, Placenza FM, Nishikawa Y, Mayberg HS, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry* 2011;168:502-10.
41. Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Howland RH, Bhati MT, O'Reardon JP, et al. A Randomized Sham-Controlled Trial of Deep Brain Stimulation of the Ventral Capsule/Ventral Striatum for Chronic Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry* 2015;78:240-8.
42. Bergfeld IO, Mantione M, Hoogendoorn ML, Ruhé HG, Notten P, van Laarhoven J, et al. Deep Brain Stimulation of the Ventral Anterior Limb of the Internal Capsule for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2016;73:456-64.
43. Bebbington PE. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;35:2-6.
44. Torres AR, Prince MJ, Bebbington PE, Bhugra D, Brugha TS, Farrell M, et al. Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *Am J Psychiatry* 2006;163:1978-85.
45. Björgvinsson T, Hart J, Heffelfinger S. Obsessive-compulsive disorder: update on assessment and

- treatment. *J Psychiatr Pract* 2007;13:362-72.
46. Boschen MJ, Drummond LM, Pillay A, Morton K. Predicting outcome of treatment for severe, treatment resistant OCD in inpatient and community settings. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2010;41:90-5.
 47. Denys D. Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive spectrum disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29:553-84.
 48. Shah DB, Pesiridou A, Baltuch GH, Malone DA, O'Reardon JP. Functional neurosurgery in the treatment of severe obsessive compulsive disorder and major depression: overview of disease circuits and therapeutic targeting for the clinician. *Psychiatry (Edgmont)* 2008;5:24-33.
 49. Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008;359:2121-34.
 50. Huff W, Lenartz D, Schormann M, Lee SH, Kuhn J, Koulousakis A, et al. Unilateral deep brain stimulation of the nucleus accumbens in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Outcomes after one year. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:137-43.
 51. Alonso P, Cuadras D, Gabriëls L, Denys D, Goodman W, Greenberg BD, et al. Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Predictors of Response. *PLoS One*. 2015;10:0133591.
 52. Zipfel S, Löwe B, Reas DL, Deter HC, Herzog W. Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow-up study. *Lancet* 2000;355:721-2.
 53. Wu H, Van Dyck-Lippens PJ, Santegoeds R, van Kuyck K, Gabriëls L, Lin G, et al. Deep-brain stimulation for anorexia nervosa. *World Neurosurg* 2013;80:29.
 54. Wang J, Chang C, Geng N, Wang X, Gao G. Treatment of intractable anorexia nervosa with inactivation of the nucleus accumbens using stereotactic surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2013;91:364-72.