

# Tedaviye Dirençli Tek Uçlu Depresyonun Tedavisinde Yenilikler

Servet Ebrinç<sup>1</sup>

## ÖZET:

Tedaviye dirençli tek uçlu depresyonun tedavisinde yenilikler

Günümüzde en önemli sağlık sorunlarından biri olan depresyonun tedavisinde kaydedilen gelişmelere rağmen, tedaviye direnç ve kronikleşme hala büyük bir sorundur. Depresyonun etyolojisi ve tedavisinde yeni araştırmalar ve yeni tedaviler "genetik ya da çevre rollerinden genetik-çevre etkileşimine, kimyasal dengesizlikten inflamatuvar süreçlere, nörotransmitterlerden nöroplastisiteye ve nörotrofik faktörlere, serotonin, norepinefrin ve dopaminden glutamata, haplardan intravenöz infüzyonlara, monoterapiden güçlendirme stratejilerine, farmakoterapiden nöromodülasyona" yönelmiştir. Tedaviye dirençli tek uçlu depresyon (TDD) tedavisinde "aynı gruptan başka bir ilaca geçme, farklı gruptan bir ilaç seçme, mevcut ilaca başka bir ilaç ekleme, elektrokonvulzif tedavi" gibi bilinen yöntemlerin yanında son zamanlarda "tekrarlayan transmanyetik uyarımı (rTMS), derin beyin uyarımı (DBS), vagal sinir uyarımı (VNS)" gibi farmakolojik olmayan tedaviler de giderek kabul görmeye ve kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır.

**Anahtar sözcükler:** tedaviye dirençli tek uçlu depresyon, tedavi, yenilikler

**Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):S51-S53**

## ABSTRACT:

Innovations in treatment of treatment-resistant unipolar depression

Today, depression is one of the most important health problems. Despite the progress made in the treatment of depression, treatment resistance and chronicity still remains a major problem. New research and the new treatments on the etiology and treatment of depression are directed from "genetic versus environmental roles to genetic-environmental interactions", from "chemical imbalance to inflammatory processes", from "neurotransmitters to neuroplasticity and neurotrophic factors", from "serotonin, norepinephrine and dopamine to glutamate", from "pills to intravenous infusions", from "monotherapy to augmentation strategies", from "pharmacotherapy to neuromodulation". In the treatment of treatment-resistant unipolar depression (TRUD) "switch to another drug from the same group, choosing a drug from different groups, add another drug to available drug, electroconvulsive therapy" as is known methods beside recently "repetitive transmagnetic stimulation (rTMS), deep brain stimulation (DBS), vagal nerve stimulation (VNS)" such non-pharmacological treatments have been accepted and the use of them has become common.

**Key words:** treatment-resistant unipolar depression, treatment, innovations

**Journal of Mood Disorders 2013;3(Suppl. 1):S51-S53**

<sup>1</sup>Prof. Dr., GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Psikiyatri Servisi, Üsküdar, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Servet Ebrinç, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Psikiyatri Servisi, Üsküdar, İstanbul-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: sebrinc1@gmail.com

## GİRİŞ

Günümüzde en önemli sağlık sorunlarından biri olan depresyonun tedavisinde kaydedilen gelişmelere rağmen tedaviye direnç ve kronikleşme hala büyük bir sorundur. Zira major depresif bozukluk hastalarının üçte biri yeterli doz ve süre kullanıma rağmen standart farmakoterapötiklere yeterli cevap vermemektedir. Tedaviye dirençli tek uçlu depresyon (TDD) tedavisinde "aynı gruptan başka bir ilaca geçme, farklı gruptan bir ilaç seçme, mevcut ilaca başka bir ilaç ekleme, elektrokonvulzif tedavi" gibi bilinen yöntemlerin yanında son zamanlarda "tekrarlayan transmanyetik uyarımı (rTMS), derin beyin uyarımı (DBS), vagal sinir uyarımı (VNS)" gibi farmakolojik olmayan tedaviler giderek kabul görmeye ve kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır.

Depresyonun etyolojisi ve tedavisinde yeni araştırmalar ve yeni tedaviler "genetik ya da çevre rollerinden genetik-çevre etkileşimine, kimyasal dengesizlikten inflamatuvar süreçlere, nörotransmitterlerden nöroplastisite ve nörotrofik faktörlere, serotonin, norepinefrin ve dopaminden glutamata, haplardan intrave-

nöz infüzyonlara, monoterapiden güçlendirme stratejilerine, farmakoterapiden nöromodülasyona" yönelmiştir (1).

## Yeni Farmakoterapik Araştırmalar

Tedavi öncesinde depresif hastaların serum ve lökositlerinde azaldığı ve essitalopram tedavisini takiben arttığı saptanan Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör(BDNF) yüksek ilgi görmesine rağmen; şizofreni, yeme bozuklukları, panik bozukluk, Alzheimer hastalığı vb psikiyatrik hastalıklarda da arttığı gözlenmiştir. Bu nedenle BDNF'nin depresyon ve tedavisinde spesifik bir biyomarkır olmaktan ziyade beynin yaralanabilirliğinin bir indikatörü olduğu ileri sürülmüştür (2).

## Ketamin

Bir anestetik olarak bilinen glutamat NMDA reseptör antagonist ketaminin hızlı başlangıçlı antidepresan özellikleri TDD olgularında çalışılmıştır. Berman ve ark. (2000)'nın (3) çift-kör

plasebo kontrollü çalışmasında major depresyonlu 7 hastada IV ketamin infüzyonunun (0.5 mg/kg) anlamlı ve hızlı, fakat kısa süreli antidepresan etkisinin olduğu gösterilmiştir. Zarate ve ark. (2006)'nın (4) 18 TDD hastada yaptığı randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada, ketamin (0.5 mg/kg) 40 dakika süreyle IV normal salin infüzyonuyla beraber uygulanmıştı. Ketamin infüzyonunun ilk 110 dakikası içinde önemli bir antidepresan yararı yoktu. Bir gün sonra ketamine yanıt ve remisyon oranları sırasıyla %71 ve %29, antidepresan etki büyüklüğü ise 1.5 idi. Ancak 6 hastada etki büyüklüğü 0.7'ye düşerek 1 hafta boyunca yanıt korunmuştu. Buna karşılık, plasebo salin infüzyonu için yanıt oranı hem 1 gün ve hem de 1 hafta sonra %0 idi. Ketamin yan etkileri algısal bozuklukları, konfüzyon, öfori, baş dönmesi, libido artışı ve yüksek kan basıncını içeriyordu; bunlar ancak, sadece 1-2 saat sürmüştü.

### Metirapon

Serotonerjik antidepresanlara eklenen kortizol sentez inhibitory metiraponun 3 hafta süreyle 1 gr/gün dozunda tedavisi, plaseboya göre daha yüksek antidepresan etki göstermiştir (5).

### Nöromodulasyon Tedavileri

Depresif bozuklukların altında yatan karmaşık devrelere yönelik gelişmiş bir anlayış; yeni ve farmakolojik olmayan yaklaşımların gelişmesinde bir patlamayı teşvik etmiştir. Bu tedavilerin her biri elektrik veya manyetik stimülasyon yoluyla normal beyin aktivitesini restore etmeye yöneliktir. TDD hastalarda invaziv olmayan nöromodulasyon tedavileri "EKT, manyetik nöbet tedavisi(MST) ve Fokal elektriksel nöbet tedavisi, rTMS, transkraniyal doğrudan akım stimülasyonu, transkraniyal düşük voltaj atımlı elektromanyetik alanlar, kranial elektriksel stimülasyon" gibi teknikleri içermektedir. EKT ve rTMS dışındakiler halen deneysel ve araştırma düzeyindedir. İnvaziv/cerrahi nöromodülasyon tedavileri ise "VNS, DBS, doğrudan kortikal stimülasyon ve nöroşürüjik ablasyonu" içerir.

### Elektro Konvülfiz Tedavi

TDD için öncelikle kullanılan EKT ağır veya psikotik depresyonda, farmakoterapinin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği durumlarda da kullanılabilir. Kısa süreli etkinliği kanıtlanan EKT'nin uzun süreli etkinliği hala tartışmalıdır. TDD hastalarda yapılan çalışmalarda sağ unilaterale EKT'nin paroksetine üstün olduğu, antidepresanlara EKT kombinasyonunun, tek başına antidepresan kullanımına göre relaps, yineleme açısından daha etkin sonuçlar verdiği bildirilmiştir (6).

### Tekrarlayıcı Transmanyetik Stimülasyon

rTMS'nin temel prensibi, manyetik darbelerin beyine engelsiz girmesi ve manyetik bobin altındaki lokalize edilmiş bir alanda, kafatası yüzeyinden 2 cm derinde kortikal nöronlarda depo-

larizasyona neden olmasıdır. Yüksek (20 Hz) ve düşük (5-10 Hz) frekanslı stimülasyon, sırasıyla nöronları aktive ve inhibe eder, bölgesel korteks aktivitesini değiştirir, farklı beyin bölgeleriyle etkileşimi modüle eder ve sonuçta depresyonda tedavi yanıtı ortaya çıkar. Yüksek frekanslar için sol dorsolateral prefrontal korteks, düşük frekanslar için sağ prefrontal korteks en sık kullanılan alanlardır. Antidepresan etkinin nörotrofik modelleri, rTMS'nin depresyonun patofizyolojisiyle ilişkili olan BDNF gibi nörotrofik sinyalleme faktörleri arttırabileceğini önermektedir. Fonksiyonel beyin görüntüleme teknikleri kullanan çalışmalardan elde edilen kanıtlar rTMS'nin prefrontal korteks, singülat girus, orbitofrontal korteks veya emosyonel regülasyonla ilişkili kortikolimbik ağları kapsayan amigdala, insula ve hipokampus gibi daha derin limbik yapıları regüle edebileceğini göstermektedir. İlk çalışmalar iyi sonuçlar gösterirken, sonraki çalışmalarda plasebodan farklı olmadığı ve hatta negatif sonuçlar yönündeydi.

60 TDD hastada yapılan randomize bir rTMS çalışmasında, sol prefrontal kortekse yüksek ve sağ prefrontal kortekse düşük frekans uyarıma yanıt oranlarının plaseboya göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7). TDD için yapılmış başka bir randomize rTMS çalışmasında aktif grupta tedavi yanıtı (Hamilton Depresyon Ölçeği(HAMD) puanında en az %50 azalma) plasebo grubuna göre daha yüksekti; sırasıyla %31'e %6 (8). Çok merkezli uluslararası bir çalışmada tedavi almayan 301 TDD hastasında 4-6 haftada 20-30 seans rTMS, plasebo ile karşılaştırılmıştır (9). Dört haftada tedaviye yanıt oranı (Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği(MADDÖ) puanında %50 azalma) rTMS grubunda %18, plasebo grubunda %11 olarak saptanmıştır.

GATA H.Paşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi'nde uzmanlık bitirme tezi kapsamında yapılan bir çalışmada 36 TDD hastada sol dorsolateral prefrontal kortekse 20 Hz frekansta günde 1000 atım, 15 günde toplam 15000 atım rTMS uygulanmıştır. Tedavi öncesi  $33 \pm 5.9$  olan MADDÖ puanları, tedavi sonrası  $18.6 \pm 8.7$ 'ye gerilemiştir. Tedaviye yanıt oranı %42 (n=15) olup; 8 olgu düzelmisti (MADDÖ puanı <10) (10).

Beyaz madde anormalliklerinin TDD'nin altında yatan ağ disfonksiyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Nöral bağlantıları ve beyaz cevher bütünlüğünün incelenmesi için ideal bir araç olan Diffüz tensör görüntüleme tekniği ile yapılan az sayıda çalışmada TDD hastalarında zayıf pik koordinatlarla sol orta frontal girusta anlamlı düzeyde azalmış beyaz cevher fraksiyonel anizotropisinin aktif rTMS tedavisi sonrası anlamlı düzeyde düzeldiği, bu düzelmelerin plasebo uyarımda görülmediği ve fraksiyonel anizotropi artışının depresif belirtilerin azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (11).

### Vagal Sinir Stimülasyonu

Epilepsi tedavisinde kullanılmış olan VNS, hastanın göğüsüne bir batarya implantasyonunu ve vagus sinirine tel bağlanmasını gerektirir. İlk çalışmalarda diğer tedavilere başarısız, tekrarlayan ve kronik major depresif bozukluk tanısı konulan 30 hastanın 12'sinde iyileşme bildirilmiştir (12). Randomize bir çalışmada

235 TDD hastasında 10 hafta uygulanan VNS'ye tedavi cevabı, plaseboya göre anlamlı farklılık göstermemiştir (VNS grubunda %15, plasebo grubunda %10 düzleme) (13). VNS daha yüksek dozlarda ve daha uzun süre verildiğinde daha etkili olabilir. TDD hastalarında kronik VNS uygulamasının 1 yıl sonunda ventromedial prefrontal istirahat glikoz metabolizmasını azalttığı gösterilmiştir, ancak çalışma 8 hastayla sınırlıydı (14). FDA 2005'te VNS için en az 4 antidepresan tedaviye cevapsız TDD için onay vermesine rağmen; tatminkar sonuçlar alınmadığı için otörler tarafından pek önerilmemektedir.

### Derin Beyin Stimülasyonu

Parkinson hastalarının tedavisinde kullanılmış olan DBS, kalıcı olarak implante edilen bir nörostimülatöre bağlanan stereotaksik yerleştirilen elektrotları içerir. Major depresyon tedavisinde ventral kapsül/ventral striatum (VC/VS) veya subkallosal beyaz cevheri hedefleyen çalışmalar varsa da elektrot yerleştirme için optimal bir alan belirsizdir. Dörtten fazla antidepresif tedaviye ve EKT'ye yanıtız 20 TDD hastasında 6 ay süreyle subkallosal elektrotla DBS uygulanmış; yanıt ve düzleme oranları sırasıyla %60 ve %35 bulunmuştur (15). Yan etkiler enfeksiyon, genera-

lize nöbet, baş ağrısı ve implant yerinde ağrı idi. 6 ay süreyle VC/VS elektrot yerleşimiyle 15 TDD hastasıyla yapılan başka bir çalışmada tedaviye cevap ve iyileşme oranları sırasıyla %40 ve %20 olarak saptanmıştır (16).

DBS, sadece tüm diğer girişimlere yanıtız hastalarda, tam bilgilendirilmiş onam formuyla ve yakın izleme sağlayan beyin cerrahı ve psikiyatristi içeren disiplinler arası bir ekip desteğinde uygulanmalıdır. Hasta seçimi, prosedür özellikleri ve tedavi sonuçları ile ilgili daha fazla değerlendirme yapıncaya kadar, DBS araştırma ortamı dışında TDD için tavsiye edilmez.

### Manyetik Nöbet Tedavisi

MST, EKT ve rTMS'nin bir şekilde kombine kullanıldığı bir tekniktir. rTMS'de kullanılan daha büyük dozlar kullanılır. Tedavi etkinliğinin EKT kadar iyi olabildiği bildirilmiş. EKT ile MST'nin karşılaştırıldığı açık randomize bir çalışmada major depresyonlu 20 hastada elde edilen semptomatik düzelmeler iki grup içinde karşılaştırılabilir düzeydeydi (17). Ancak 20 TDD hastasında yapılan prospektif bir gözlem çalışmasında semptomatik iyileşme EKT grubunda MST'ye göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (18).

### Kaynaklar:

- Nasrallah HA. Innovative approaches to treatment-resistant depression. *Current Psychiatry (Online)* 2012;11.
- Cattaneo A, Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, et al. Reduced peripheral brain derived neurotrophic factor mRNA levels are normalized by antidepressant treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:103-8.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:351-4.
- Zarate CA, Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatr* 2006;63:856-64.
- Sigalas PD et al. Metyrapone in treatment-resistant Depression. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012;2:139-49.
- Gagné GG Jr, Furman MJ, Carpenter LL, et al. Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs compared to long term antidepressants alone in depressed patients. *Am J Psychiatry* 2000;157: 1960-5.
- Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1002.
- Avery DH, Holtzheimer PE 3rd, Fawaz W, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006;59:187.
- O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007;62:1208.
- Durmaz O. Tedaviye dirençli tek uçlu major depresif bozuklukta rTMS-rTMU (Tekrarlayıcı transkraniyal manyetik uyurım) tedavisinin etkinliği ve tedaviye cevabın klinik değişkenlerle ilişkisi: bir doğal izlem çalışması. GATA H.Paşa Eğt. Hast. Uzmanlık tezi. İstanbul 2012.
- Peng H, Zheng H, Li L, Liu J et al. High-frequency rTMS treatment increases white matter FA in the left middle frontal gyrus in young patients with treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2012;136:249-57.
- Rush AJ, George MS, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000;47:276-86.
- Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005;58:347.
- Pardo JV, Sheikh SA, Schwindt GC, et al. Chronic vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression decreases resting ventromedial prefrontal glucose metabolism. *Neuroimage* 2008;42:879-89.
- Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008;64:461.
- Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezaei AR, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009;65:267.
- Kayser S, Bewernick BH, Grubert C, et al. Antidepressant effects, of magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy, in treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res* 2011;45:569.
- White PF, Amos Q, Zhang Y, et al. Anesthetic considerations for magnetic seizure therapy: a novel therapy for severe depression. *Anesth Analg* 2006;103:76.