

TEDAVİYE DİRENÇLİ DEPRESYONDA DORSOMEDİAL PREFRONTAL KORTEKSE YÖNELİK TMS UYGULAMASININ MİKROYAPISAL ETKİLERİ: DTI TABANLI BULGULAR

Elif Burcu Ersungur Çelik¹, Burç Çağrı Poyraz¹, Serdar Arslan², Osman Aykan Kargın²

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul*

²*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

Giriş ve Amaç: Tedaviye dirençli depresyon (TDD), dünya genelinde yeti yitimine en sık neden olan psikiyatrik bozukluklardan biri olup, karmaşık nörobiyolojik temelleri nedeniyle tedaviye yanıt oranları sınırlı kalmaktadır. Mevcut tedavi seçenekleri arasında yer alan transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), güvenilirlik ve etkililiği birçok çalışma ile kanıtlanmış, noninvaziv bir beyin uyarım yöntemidir. Son yıllarda yapılan bir meta-analiz, TDD hastalarının yaklaşık %40'nun TMS tedavisine cevap verdiğini göstermektedir (Vida ve ark. 2023). Ancak bu oran, daha yüksek tedavi başarısına ulaşmak için yeni protokol ve hedeflemelerin araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Bu bağlamda, TDD tedavisinde kullanılan güncel TMS yöntemlerinden biri, çift konili bobin ile uygulanan intermittan teta burst stimülasyon (iTBS) protokolüdür. Önceki çalışmalar, bu yöntemin güvenli ve etkili olduğunu ortaya koysa da, protokolün beyindeki etki mekanizmasına ilişkin bilgiler hâlen sınırlıdır. Tedavi mekanizmalarının anlaşılması ve yanıtı öngörebilecek biyobelirteçlerin tanımlanması amacıyla çeşitli nörogörüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Bu yöntemlerden biri olan difüzyon tensör görüntüleme (DTI), ak madde yolaklarının mikroyapısal özelliklerini inceleyerek kortikal ve subkortikal bölgeler arasındaki bağlantısallığa ışık tutar.

Bu çalışma, TDD tedavisinde dorsomedial prefrontal kortekse (dmPFC) uygulanan iTBS'nin, beyindeki mikroyapısal değişiklikler üzerindeki etkilerini DTI kullanarak değerlendiren öncül araştırmalardan biridir. Ayrıca, tedaviye yanıtla ilişkili olabilecek mikroyapısal belirteçleri tanımlayarak kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerine bilimsel zemin hazırlamayı amaçlamaktadır.

Bu araştırmada şu üç soruya yanıt aranmıştır:

1. Çift konili bobin ile yapılan iTBS, uyarım bölgesiyle ilişkili ak madde demetlerinde mikroyapısal değişikliklere yol açar mı?
2. iTBS'ye verilen klinik yanıt, depresyonla ilişkili ak madde yolaklarındaki yaygın değişikliklerle bağlantılı mıdır?
3. Tedavi öncesi belirli ak madde demetlerinin mikroyapısal özellikleri, iTBS tedavi yanıtını öngörebilir mi?

Yöntem

Katılımcılar:

DSM-5'e göre majör depresyon tanılı, depresif epizod boyunca yeterli doz ve sürede en az iki farklı antidepresana dirençli hastalar

dahil edilmiştir. Toplam 30 hastadan 2'si tedavi uyumsuzluğu, 3'ü tedaviyi tolere edememesi nedeniyle; 4'ü ise DTI çekim hataları nedeniyle analizlerden çıkarılmıştır.

Klinik Değerlendirme:

Tüm katılımcılara DSM-5 için SCID-5 depresyon modülü uygulanmış; sosyodemografik, klinik ve ilaç bilgileri görüşme formlarıyla toplanmıştır. Tedaviye direnç seviyesini değerlendirmek amacıyla Maudsley Evreleme Modeli (MEM) kullanılmıştır. Ayrıca hemisfer baskınlığını belirlemek için Edinburgh El Tercihi Ölçeği uygulanmıştır. Tedavi başlangıcında ve tedavi süresince her hafta (5 seansta bir) Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ), Hasta Sağlık Anketi-9 (HSA-9), Hızlı Depresif Belirti Envanteri-Öz Bildirim Formu (HDBE-ÖF), Beck İntihar Düşüncesi Ölçeği (BİDÖ) ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) uygulanmıştır. Olası yan etkiler için haftalık tarama formu doldurulmuştur.

Görüntüleme Yöntemleri:

TMS tedavisi öncesinde ve sonrasında tüm katılımcılara kraniyal DTI çekimi yapılmıştır. Görüntüleme, Philips Ingenia 3T MR cihazı (Philips, Best, Hollanda) ve 32 kanallı baş bobini ile standart manyetik rezonans protokolü kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

T1 ağırlıklı MRI verileri FreeSurfer v7.4 ile işlenmiş, FSL FNIRT aracı kullanılarak MNI uzayındaki standart T1 görüntüler bireye özgü görüntülere kaydedilmiş ve Brodmann Alanı atlası native uzaya aktarılmıştır. Ham DTI verilerinin ön işleme adımları MRtrix3, FMRIB Yazılım Kütüphanesi (FSL) v6.0 ve Advanced Normalization Tools (ANTs) ile yapılmıştır.

İlk analiz aşamasında, majör depresif bozukluk ile ilişkili bölgeleri bağlayan ak madde traktları, MRtrix3'teki iFOD2 algoritması ile çıkarılmıştır. Toplam 20 trakt belirlenmiş (Tablo-1) ve her biri için fraksiyonel anizotropi (FA), ortalama difüzyon (MD), radyal difüzyon (RD) ve aksiyal difüzyon (AD) değerleri elde edilmiştir.

TMS Protokolü:

Tedaviler, Magventure MagPro R30 cihazı ve Cool D-B80 bobini ile haftada 5 seans, toplam 20–30 seanslık iTBS protokolü şeklinde uygulanmıştır. Dört veya daha fazla seans kaçırılanlar çalışmadan çıkarılmıştır. Uygulama bölgesi, nasion–inion mesafesinin %25,8'i esas alınarak dmPFC'ye denk gelecek şekilde belirlenmiştir. Her seansta sol ve sağ hemisfere

600'er atım uygulanmış, toplam 1200 atım 6 dakika 40 saniyede tamamlanmıştır.

İstatistiksel Analiz:

G*Power 3.1 ile yapılan güç analizi sonucunda minimum örneklem 15 olarak hesaplanmış, çalışmaya 21 hasta alınmıştır. Analizler SPSS 26.0 kullanılarak yapılmıştır. Parametrik karşılaştırmalarda eşli ve bağımsız örneklem t-testleri, parametrik olmayanlarda Wilcoxon ve Mann-Whitney U testleri uygulanmıştır. Ölçek puanlarının zamana bağlı değişimi Tekrarlayan Ölçümler ANOVA, kategorik değişimler Cochran's Q testi ile incelenmiş, anlamlı sonuçlar Bonferroni düzeltmesi ile değerlendirilmiştir. DTI verileri ile klinik değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson veya Spearman korelasyonu ile; anlamlı traktlar için regresyon analizi ile test edilmiştir. Tüm testlerde $p < 0.05$ anlamlılık eşiği olarak kabul edilmiştir.

Etik Onay:

Araştırma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ardından (Karar No: 431265) IUC BAP araştırma desteği ile tamamlanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 21 hasta (5 erkek, 16 kadın) dahil edilmiştir. Ortalama yaş 49,38, hastalık başlangıç yaşı 29,24, medyan hastalık süresi 19 yıl olarak bulunmuştur (Tablo-2). Tüm katılımcılar sağ el baskın bulunmuştur. MEM'e göre hastaların %19'u hafif, %38,1'i orta, %42,9'u ağır dirençlidir. Tedavi sonrası tüm klinik ölçek puanlarında anlamlı düşüş saptanmıştır (Tablo-3). DTI analizlerinde dokuz parametrede anlamlı değişiklik görülmüştür: sol amPFC–Amy (RD↓, MD↓), sol amPFC–rACC (FA↑, RD↓, MD↓), sol orbF–Amy (FA↑), sol dmPFC–dACC (FA↑) ve sağ sgACC–insula (FA↑, RD↓) (tümü $p < 0.05$). HDÖ değişimi ile sol amPFC–Amy, sol orbF–sgACC ve sol sgACC–Amy FA değişimleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($r=0.54$; $r=0.59$; $r=0.48$). Sağ amPFC–dACC FA değişimi ile HDÖ arasında negatif korelasyon gözlenmiştir ($r=-0.46$). Tedavi öncesi DTI metriklerinden yalnızca sol orbF–sgACC FA ($p=0.005$, $r=0.58$) ve RD ($p=0.017$, $r=-0.51$) değerleri HDÖ değişimi ile ilişkili bulunmuştur.

Tartışma ve Sonuç: Bu çalışma, dmPFC'ye uygulanan iTBS'nin TDD hastalarında klinik ve mikroyapısal etkilerini inceleyen ilk DTI araştırmasıdır. Bulgular, tedavi sonrası depresyon semptomlarında anlamlı azalma ve prefrontal-limbik bağlantılarda mikroyapısal iyileşme göstermektedir. Çift konili bobin ile dmPFC'ye iTBS uygulanan bir meta-analizde yanıt oranı %48,5, remisyon oranı %27,9'dur (Bakker ve ark. 2015). Çalışmamızda ise HDÖ'ye göre %71, HDDBE-ÖF'ye göre %42 bulunmuştur. Yüksek oranlar, çalışmamızın tedavi etkinliğini birincil hedeflememesi ve örneklem büyüklüğünün sınırlı olmasıyla ilişkili olabilir.

FA, aksonal bütünlüğün en yaygın kullanılan DTI belirteçidir; zayıf miyelinizasyon veya aksonal lezyonlarda FA azalırken,

membran yoğunluğunun azaldığı durumlarda MD ve RD artar. Depresyonun nörobiyolojisinde, özellikle ACC başta olmak üzere prefrontal-limbik ağlar merkezi rol oynar. Çalışmamızda amPFC–amigdala, amPFC–rACC, dmPFC–dACC ve sgACC–insula bağlantıları güçlenmiş; bu traktlarda FA artışı, RD ve MD azalması ile aksonal bütünlüğün iyileştiği görülmüştür.

Tedavi yanıtı ile DTI metriklerindeki değişim incelendiğinde, sol hemisferde amPFC– amigdala, orbF–sgACC, sgACC–amigdala; sağ hemisferde ise amPFC–dACC traktlarında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Çalışmalar sınırlı olsa da bulgularımız literatürle uyumludur. Örneğin, sgACC bağlantılarının TMS ile değişimini inceleyen bir çalışmada, tedavi öncesi sol sgACC–orbF arasında azalmış bağlantı bildirilmiştir (Taylor ve ark. 2018).

Öngörücü analizlerde, tedavi öncesi sol orbF–sgACC traktındaki yüksek FA değerinin HDÖ skorundaki iyileşmeyi anlamlı öngördüğü bulunmuştur ($p = 0.005$, $r = 0.58$). Bu, sgACC–orbF bağlantısının TMS yanıtındaki kritik rolünü vurgulayan önceki çalışmalarla uyumlu olup (Baeken ve ark. 2017), dmPFC hedefli iTBS için yapısal biyobelirteç olasılığını göstermektedir.

Bulgularımız, hem tedavi yanıtının nörobiyolojik mekanizmalarına ışık tutmakta hem de dmPFC hedefli uyarım için potansiyel biyobelirteçlerin belirlenmesine katkı sağlamaktadır. Ancak, benzer tasarımlı önceki çalışmaların olmaması bulguların tutarlılığını sınırlamaktadır. Daha büyük örneklemler, kontrollü ve uzun dönem takip verileriyle desteklenmiş çok merkezli çalışmaların yapılması, sonuçların doğrulanması ve klinik uygulamaya aktarılması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, DTI, iTBS, nöromodulasyon, TMS

Kaynaklar

- Baeken, C., Duprat, R., Wu, G.-R., De Raedt, R. ve van Heeringen, K. (2017). Subgenual Anterior Cingulate-Medial Orbitofrontal Functional Connectivity in Medication- Resistant Major Depression: A Neurobiological Marker for Accelerated Intermittent Theta Burst Stimulation Treatment? *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2(7), 556-565.
- Bakker, N., Shahab, S., Giacobbe, P., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Kennedy, S. H. ve Downar, J. (2015). rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: Safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation. *Brain Stimulation*, 8(2), 208-215.
- Taylor, S. F., Ho, S. S., Abagis, T., Angstadt, M., Maixner, D. F., Welsh, R. C. ve Hernandez- Garcia, L. (2018). Changes in brain connectivity during a sham-controlled, transcranial magnetic stimulation trial for depression. *Journal of Affective Disorders*, 232, 143-151.
- Vida, R. G., Sághy, E., Bella, R., Kovács, S., Erdősi, D., Józwiak-Hagymásy, J., ... Voros, V. (2023). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) adjunctive therapy for major depressive disorder (MDD) after two antidepressant treatment failures: Meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *BMC psychiatry*, 23(1), 545.