

# BÖLÜM 13

## ALKOL MADDE KULLANIM BOZUKLUKLARINDA NÖROMODÜLASYON TEDAVİLERİ

İsmail KOÇ<sup>1</sup>

### Giriş

Alkol ve madde bağımlılığı günümüzde oldukça yaygın halk sağlığı sorunu olup, morbidite ve mortaliteye neden olması açısından da çözüm aranan önemli bir problemdir. Gün geçtikçe artan bu problemde bağımlı bireyler tedavi olanaklarından yararlanmaya çalışsalar da nüks etme ihtimalinin yüksek olmasından dolayı bağımlılığın tamamen ve kalıcı tedavi oranları henüz tatmin edici değildir (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ulusal istatistiklerine göre 2014 yılında 200.000 ölüm gerçekleşmiş, 2015 yılında ise 20 Milyonun üzerinde insan madde bağımlısı olduğu tespit edilmiş ve bunların sadece %20'sinin tedavi arayışında olduğu belirtilmiştir. Davranışsal ve farmakolojik tedavi yöntemleri olsa da hastalığın tekrarlama hızı yüksek olduğu için problemin çözümüne katkı sağlayacak, daha seçici ve destekleyici araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (2).

Bir maddenin amacı dışında kullanılması, git-tikçe artan dozlarda alınması, bireyin yaşamında sorunlara sebep olmasına rağmen kullanımına devam edilmesi ve madde alımı kısıtlandığında yoksunluk belirtilerinin görülmesi ile ortaya çıkan durum, bağımlılık olarak tanımlanmıştır (3).

Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabının 5. baskısında (DSM-5) madde ile ilişkili bozukluklar; alkol, kafein, kenevir, hallüsünojenler, inhalanlar, opiyatlar, sedatif&hipnotik&anksiyolitikler, uyarıcılar, tütün ve diğer (ya da bilinmeyen) maddeler olmak üzere 10 ayrı kümede sunulmuştur (4,5).

Alkol bağımlılığı dünya çapında her yıl oldukça fazla ölüme sebep olan bir sağlık sorunudur. Alkol kullanım bozuklukları hastalık yükünün dünyada %4, Türkiye'de ise %1,8'ini oluşturmaktadır. Aşırı alkol kullanan çoğu bireye tanı konulamamaktadır. Erken müdahale alkol sorunlarında da olumlu sonuçlar vermektedir. Geleneksel alkol bağımlılığı tedavisine bakıldığında ilaç ve psikoterapiden oluştuğu görülmektedir. Yapılan bir araştırmada bu tedavilerin sadece düşük-orta derecede etkinlik sağlayabildiği saptanmıştır (6,7). Alkol bağımlılığında transkraniyal doğru akım stimülasyonu (tDCS) gibi nöromodülatör müdahaleler, nüksleri önlemeye yardımcıdır (8). Madde bağımlılığında tedavi zorlu ve uzun sürelidir, tedavi başarısı ise oldukça değişkendir. Bağımlılığın biyolojik temelini anlamaya yönelik son çalışmalar nöromodülasyonun ortaya çıkmasına neden olan nöronal devrelere odaklanmıştır. Nöromodülasyon yön-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kartal Dr. Lütfü Kırdar Şehir Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, drismailkoc@gmail.com

## Sonuç

rTMS'nin alkol bağımlılığı üzerindeki etkisi bu güne kadar derlenen çalışmalarda çoklu seanslar yapılarak etkinliği araştırılmış ve bu çalışmalarda özellikle dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) veya medial prefrontal korteks (MPFC) üzerindeki etkilerine bakılarak araştırılmıştır. Özellikle alkol bağımlılığı üzerinde yapılan bu rTMS çalışmalarından bazılarında rTMS tedavisinin sonlarında alkol tüketiminin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (31,32,33). Aksi durum etkinliği kanıtlamamış bazı çalışmalarda ise seans sayısının az olması gibi kısıtlamalar söz konusudur (34,35). Tütün ve kokain bağımlılığı üzerindeki etkisi için yapılmış çalışmaların tümünde nikotin ve kokain tüketme isteğinin azalması ile olumlu sonuçlanmıştır (36,37). Metamfetamin bağımlılığı üzerinde yapılan çalışmalarda ise beş seans olarak sol ve sağ DLPFC'ye yapılan uygulamanın bağımlılığın azalması üzerinde tek taraflı uygulamaya göre daha etkin olduğu ve seans sayısının azaltılarak yapılan çalışmalarda ise rTMS'nin etkin olmadığını göstermiştir (38,39,40). rTMS'nin esrar bağımlılığı üzerinde sol DLPFC bölgesine verilen düşük akımla yapılan çalışmalarda dikkate değer bir etkisi gösterilememiştir (41).

tDCS'nin aktif alkol bağımlıları grupları ile yapılan çalışmaların çoğunda aşermeyi önemli derecede azalttığı ve etkinliği gösterilmiş ancak tedavi sonlandırıldıktan sonra nüksetme oranının arttığı gözlemlenmiştir (42). tDCS'nin tütün bağımlılığı üzerinde etkisini araştırılan çalışmalarda uygulama akım miktarı, seans adeti ve süresi optimum tutulduğunda olumlu sonuçlar gözlemlenmiştir (43). Buna karşılık tek stimülasyon seansı yapılan ve şizofreni gibi bir psikiyatrik hastalığı olan bağımlıların dahil edildiği çalışmalar başarısız sonuçlanmıştır (44,45). Yine optimum seviyede akım miktarı ve uygulama süresi ile kokain ve metamfetamin üzerinde etkili olmuştur (46,47). tDCS'nin esrar bağımlılığının tedavisinde sağ veya sol DLPFC'ye verilen akımlar ile yapılan çalışmalarda sadece sağ DLPFC'ye verilen akım ile yapılan uygulamanın esrar aşerme üzerinde olumlu etkisi gözlemlenmiştir (48).

DBS'nin alkol, tütün ve kokain bağımlılığı üzerindeki etkilerini inceleyen tekli veya çoklu çalışmalarda NAc üzerine uygulanan aktif stimülasyonlarında aşerme ve tüketim bağımlılığı üzerinde olumlu etkisi gösterilmiştir (49).

Sonuç olarak bu uygulamalar (rTMS, tDCS, DBS) güncel tedavi yöntemleri olarak kullanılıyor olsa bile daha fazla ve çeşitli çalışmalar ile desteklenmeye ihtiyacı vardır.

## Kaynakça

1. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); Office of the Surgeon General (US). *Facing Addiction in America: The Surgeon General's Report on Alcohol, Drugs, and Health*. Washington (DC): US Department of Health and Human Services; November 2016.
2. United Nations Office on Drugs and Crime, *World Drug Report 2014*. Vienna: United Nations Publication; 2014.
3. Uğurlu TT, Şengül BC, Şengül C. Bağımlılık Psikofarmakolojisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2012; 4(1):37-50. doi:10.5455/cap.20120403
4. Demircioğlu H, Yoldaş C. Madde Kullanımı ve Bağımlılığını Önlemeye Yönelik Psikoeğitim Programlarının İncelenmesi. *Bağımlılık Dergisi -Journal of Dependence*. 2020; 21(1):72-91
5. Kaya E. Madde Kullanım Bozuklukları. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 30 (Ek sayı 2):79-83, 2014
6. Dousset C, Kajosch H, Ingels A, et al. Preventing relapse in alcohol disorder with EEG-neurofeedback as a neuro-modulation technique: A review and new insights regarding its application. *Addictive Behaviors*, Volume 106, 2020.
7. Akvardar Y, Uçku R. Alkolle ilgili sorunlar nasıl önlenir? Alkol kullanım bozukluklarının tedavisinde kısa müdahale yaklaşımı. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 20120; 11:51-59.
8. Jitendriya, B, B H, V S, et al. Effect Of Transcranial Direct Current Stimulation On Relapse Of Alcohol. *Indian Journal of Psychiatry*, 2022 64(Suppl 3), S629-S630.
9. Öztürk S, Kocacıbağ E. Parkinson Hastalığında Nöromodülasyon. Erhan B, Yıldızgören MT, Yılmaz A, editörler. FTR Pratiğinde Nöromodülasyon Uygulamaları. Ankara: *Türkiye Klinikleri*; 2018. p.23-32.
10. Wing VC, Barr MS, Wass CE, et al. Brain stimulation methods to treat tobacco addiction. *Brain Stimul*. 2013;6:221-230.
11. Barr MS, Farzan F, Wing VC, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation and drug addiction. *IntRevPsychiatry (Abingdon, England)*. 2011;23:454-466.
12. Yılmaz A, Okuyucu EE. Epilepsi ve Psikiyatride Nöromodülasyon Uygulamaları. Erhan B, Yıldızgören MT, Yılmaz A, editörler. FTR Pratiğinde Nöromodülasyon Uygulamaları. Ankara: *Türkiye Klinikleri*; 2018. p.33-40.
13. Bari A, DiCesare J, Babayan D, et al. Neuromodulation for substance addiction in human subjects: A re-

- view. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Dec;95:33-43. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.09.013.
14. Habelt B, Arvaneh M, Bernhardt, N, et al. Biomarkers and neuromodulation techniques in substance use disorders. *BioelectronMed* 6, 4 (2020).
  15. Uzbay İT, Yüksel N. Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı. Yüksel N (ed.), *Psikofarmakoloji Değiştirilmiş 3. Baskı* içinde. Ankara: Çizgi Tıp Yayın Evi; 2003. p. 485-520.
  16. Aslan S, Köksal E. Madde bağımlılığı ve şeker bağımlılığı ilişkisi. *EJONS International Journal on Mathematic, Engineering and Natural Sciences.* Eylül, 2021.
  17. Jitendriya B, B H, V S, et al. Effect Of Transcranial Direct Current Stimulation On Relapse Of Alcohol. *Indian Journal of Psychiatry*, 64(Suppl 3), S629–S630.
  18. Bellamoli E, Manganotti P, Schwartz RP, et al. RTMS in the treatment of drug addiction: An up date about human studies. *BehavNeurol.* 2014;2014:815215.
  19. Barr MS, Farzan F, Rusjan PM, et al. Potentiation of gamma oscillatory activity through repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34:2359–2367.
  20. Barr MS, Farzan F, Rajji TK, et al. Can repetitive magnetic stimulation improve cognition in schizophrenia? Pilot data from a randomized controlled trial. *Biol Psychiatry.* 2013;73:510–517.
  21. de Jesus DR, Favalli GP, Hoppenbrouwers SS, et al. Determining optimal rTMS parameters through changes in cortical inhibition. *ClinNeurophysiol.* 2014;125:755–762.
  22. Daskalakis ZJ, Moller B, Christensen BK, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp Brain Res.* 2006;174:403–412.
  23. Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. *ActaPsychiatrScand.* 2002;105:324–340.
  24. Woods AJ, Antal A, Bikson M, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clin Neurophysiol.* 2016;127:1031–1048.
  25. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul.* 2008;1:206–223.
  26. Utz KS, Dimova V, Oppenlander K, et al. Electrified-minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology— A review of current data and future implications. *Neuropsychologia.* 2010;48:2789–2810.
  27. Fitzgerald PB, Segrave RA. Deep brain stimulation in mental health: Review of evidence for clinical efficacy. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015;49:979–993.
  28. Çetinoğlu C, Deveci Y, Gülay S, ve ark. Bağımlı mıyız? (25/08/2022 tarihinde <https://docplayer.biz.tr/6033394-Bagimli-miyiz-caner-cetinoglu-yurdagul-deveci-seray-gulay-murat-potas-sehnaz-sekeroglu.html> adresinden ulaşılmıştır.)
  29. Aslan S., Köksal E. Madde bağımlılığı ve şeker bağımlılığı ilişkisi. *EJONS International Journal on Mathematic, Engineering and Natural Sciences* Eylül, 2021. <http://dx.doi.org/10.38063/ejons.467>
  30. Hanlon CA, Dowdle LT, Austelle CW, et al. What goes up, can comedown: Novel brain stimulation paradigms may attenuate craving and craving-related neural circuitry in substance dependent individuals. *Brain Res.* 2015;1628:199–209.
  31. Addolorato G, Antonelli M, Cocciolillo F, et al. Deep transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex in alcohol use disorder patients :Effects on dopamine transporter availability and alcohol intake. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27:450–461.
  32. Ceccanti M, Inghilleri M, Attilia ML, et al. Deep TMS on alcoholics: Effects on cortisolemia and dopamine pathway modulation. A pilot study. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;93:283–290.
  33. Mishra BR, Nizamie SH, Das B, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in alcohol dependence: A sham-controlled study. *Addiction.* 2010;105:49–55.
  34. Herremans SC, Vanderhasselt MA, De Raedt R, et al. Reduced intra- individual reaction time variability during a Go-NoGo task in detoxified alcohol-dependent patients after one right-sided dorsolateral prefrontal HF-rTMS-session. *Alcohol Alcohol.* 2013;48: 552–557.
  35. Hoppner J, Broese T, Wendler L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of alcohol dependence. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12:57–62.
  36. Li X, Du L, Sahlem GL, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex reduces resting-state insula activity and modulates functional connectivity of the orbitofrontal cortex in cigarettes smokers. *Drug Alcohol Depend.* 2017;174:98–105.
  37. Amiaz R, Levy D, Vainiger D, et al. Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction* (Abingdon, England). 2009;104:653–660.
  38. Bolloni C, Panella R, Pedetti M, et al. Bilateral transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex reduces cocaine intake: A pilot study. *Front Psychiatry.* 2016;7:133.
  39. Li X, Malcolm RJ, Huebner K, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex transiently increases cue-induced craving for methamphetamine: A preliminary study. *Drug Alcohol Depend.* 2013;133:641–646. 54.
  40. Liu Q, Shen Y, Cao X, et al. Either at left or right, both high and low frequency rTMS of dorsolateral prefrontal cortex decreases cue induced craving for methamphetamine. *Am J Addict.* 2017;26:776–779.
  41. Sahlem GL, Baker NL, George MS, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) administration to heavy cannabis users. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2017;44:47–55.
  42. Klauss J, Penido Pinheiro LC, Silva Merlo BL, et al. A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17:1793–1803.
  43. Falcone M, Bernardo L, Ashare RL, et al. Transcranial direct current brain stimulation increase Ability to resist smoking. *Brain Stimul.* 2016;9:191–196.
  44. Xu J, Fregni F, Brody AL, et al. Transcranial direct current stimulation reduce negativ effect but not cigarette

- craving in overnight abstinent smokers. *Front Psychiatry* . 2013;4:112.
45. KroczeK AM, Haussinger FB, Rohe T, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on craving, heart-rate variability and prefrontal hemodynamics during smoking cue exposure. *Drug Alcohol Depend.* 2016;168:123–127.
46. De Almeida Ramos R, Tair I, Trevizol AP, et al. Effect of a ten-day prefrontal transcranial direct current stimulation protocol for crack craving: A proof-of-concept trial. *J ECT* 2016;32:e8–e9
47. Batista EK, Klauss J, Fregni F, et al. A randomized placebo-controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with bilateral tDCS in patients with crack-cocaine dependence. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18:pii: pyv066.
48. Boggio PS, Zaghi S, Villani AB, et al. Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug Alcohol Depend.* 2010;112:220–225
49. Coles AS, Kozak K, George TP. A review of brain stimulation methods to treat substance use disorders. *Am J Addict.* 2018;27(2):71-91. doi:10.1111/ajad.12674