

Genişletilmiş Özet

Alkol Bağımlılığında Beyin Ödül Sistemi ve Hacimsel İncelemeleri

Giriş

Alkol kullanım bozukluğu (AKB); sık ve planlanandan daha fazla içki içme ve alkolü bırakmak için yoğun ama başarısız çabaların olduğu klinik bir tablodur. AKB tüm dünyada yaygın görülen, sadece bireyi değil ailesini ve çevresini de etkileyen bir halk sağlığı sorunudur. AKB'nun gelişiminde genetik, psikososyal ve çevresel faktörler etkilidir. AKB'daki yapısal beyin değişiklikleri uzun zamandır ilgi ve araştırma konusu olmuştur. Toplam gri ve beyaz beyin hacminden subkortikal ve limbik sistemlere kadar birçok bölgenin hem yapısal hem de fonksiyonel çalışmaları bulunmaktadır. Ventral tegmental alanın (VTA) ödüllendirici ve pekiştirici uyarıların yanı sıra aversiyon ile de ilişkili olması, bağımlılıktaki rolünü anlamak için yeterlidir. Anatomik ve nörokimyasal özellikleri bakımından farklılık gösteren VTA içindeki hücre popülasyonlarının değişkenliği nedeniyle, VTA'yı MR görüntülerinden bir bütün olarak tanımlamak zordur. VTA üzerine yapılan nörogörüntüleme çalışmalarının azlığı, bizi bu çalışmayı yapmaya iten sebeplerden biriydi.

Nükleus akkumbensin (NAc) aşırma, nüks ve ilaç yanıtı beklentisiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. NAc'nin AKB'deki bu aktif rolü, bu bölgeyi hedef alan yeni tedavi yöntemlerinin keşfedilmesine yol açmıştır. İnsan fonksiyonel MR görüntüleme çalışmalarında, amigdala dört şeyle ilişkilendirilmiştir: olumlu ve olumsuz uyarıların değerlendirilmesi, ödül ve kayıp beklentisi, ödül temsillerinin öngörücü ipuçlarıyla değerlendirilmesi ve alkol bağımlısı bireylerde alkolle ilgili ipuçlarının işlenmesi. Ayrıca amigdala, AKB'de anksiyete ve negatif aciliyet ile ilişkilidir.

Hipokampus, alkol bağlamında işaret-olay ilişkileri (örneğin, uyarı-uyarıcı ilişkileri) hakkındaki açık bilgiyi kodlar. Hipokampus tarafından edinilen bilgiler, alkol almak için uygun davranışsal tepkileri oluşturmak için kullanılabilir. Alkol; hipokampus, amigdala ve dorsal striatum tarafından kodlanan alkolle ilgili anıların konsolidasyonunu artırarak potansiyel olarak tekrarlayan alımları artırabilir. Alkol tüketiminin hipokampus ve diğer subkortikal bölgelerde yaşlanmayı hızlandığı gösterilmiştir.

Yöntem

Bu çalışma AKB tanısı almış hastalar ile sağlıklı kontrolleri karşılaştıran kesitsel bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Örneklem 18-65 yaşları arasındaki 17 sağlıklı kontrol ile 15 AKB tanılı hastadan oluşmaktadır. Katılımcılara sosyodemografik veri formu, Michigan Alkolizm Tarama Testi (MAST), Alkol Kullanım Bozukluklarını Belirleme Testi (AUDIT) ve Alkol Bağımlılığı Şiddeti Ölçeği (SADQ-C) uygulanmıştır. Sonrasında 3.0 Tesla görüntüleme cihazı ile MR görüntüleri elde edilmiştir.

Bulgular

Kontrol grubunun yaş ortalaması $29,05 \pm 6,40$; AKB grubunun yaş ortalaması $36,86 \pm 11,03$ olarak bulundu. Cinsiyet dağılımı kontrol grubunda 15 erkek 2 kadın iken, AKB grubunda 14 erkek 1 kadındı.

Yapılan ilk analizlerde grupların hacimler açısından benzer oldukları saptandı. Literatürde hacim ölçümleri üzerinde etkisi olduğu belirlenen yaş ve cinsiyet değişkenleri ANCOVA testi ile yeniden değerlendirildi. Yaş ve cinsiyet değişkenlerinin etkileri çıkarıldığında, AKB grubunda sağ hipokampus hacminin kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde azaldığı bulundu. Diğer bölgeler açısından yine iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Ölçek puanları, alkol kullanım süresi ve alınan miktar ile hacimsel ölçümler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tartışma

Literatürde AKB olanların beyaz cevher ve gri cevher hacimlerindeki değişikliklere ilişkin farklı bulgular mevcuttur. Bazı çalışmalarda AKB olanların hem gri hem de beyaz cevher hacimlerinin azaldığı gösterilirken, bazılarında da önemli bir fark olmadığı bildirilmiştir. Yakın tarihli bir gözden geçirmede, bu hacimlerin başlangıçta azalabileceğini ancak alkolün kesilmesi ve tedaviye başlanmasıyla ardından kısmen düzelebileceği öne sürülmüştür. 12 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, AKB hastalarında özellikle kortikostriatal limbik çemberde olmak üzere gri madde hacminin önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Başka bir sistematik inceleme, alkoliklerde beyaz ve gri madde hacimlerinde azalmanın yanı sıra beyaz madde yollarında mikroyapısal bozulmalar olduğunu bildirmiştir. Ancak, mevcut çalışmamızda, muhtemelen AKB grubunun devam eden tedavisi nedeniyle, gruplar arasında beyaz ve gri madde hacimlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Hipokampus alkol kullanımından etkilenen kilit bölgelerden biridir. Mechtcheriakov ve ark. alkoliklerde hem sağ hem de sol dorsal hipokampus hacimlerinde önemli azalmalar bulmuştur. Agartz ve ark. alkoliklerde cinsiyetten bağımsız olarak daha küçük sağ hipokampal hacim bulurken; sol hipokampal hacmin ise yalnızca kadın alkoliklerde önemli ölçüde daha küçük olduğunu bildirmiştir. Demirakca ve ark. alkoliklerde daha düşük hipokampal hacimler rapor etmiş, cinsiyetten bağımsız olarak tedavi sonrası kısmi artışlar

bildirmiştir. Harding ve ark. nöron kaybı olmaksızın hipokampal hacimde azalma gözlemlemiş ve bunu beyaz madde hacminin azalmasına bağlamıştır. Zou ve ark. alkoliklerde tedavi öncesinde daha düşük hipokampal hacimler gözlemlemiş, tedavi sonrasında ise önemli artışlar kaydetmiştir. Beresford ve ark. alkoliklerde toplam ve sol hipokampal hacimlerin önemli ölçüde düşük olduğunu, sağ hacmin ise anlamlılığa yakın bir düzeyde azaldığını tespit etmiştir. Çalışmamızda, yaş ve cinsiyete göre düzenleme yapıldıktan sonra, AKB grubunda sağ hipokampal hacmin önemli ölçüde azaldığını, sol hipokampal hacmin ise anlamlılığa yakın düzeyde azaldığını tespit ettik. Hastaların bir kısmının kısa bir süre de olsa tedavi alıyor olmaları bu sonuçları elde etmemize sebep olmuş olabilir.

NAc hacimlerine yönelik literatürde çeşitli bulgular saptanmıştır. Çoğunlukla NAc hacminin alkoliklerde azaldığına yönelik veriler varsa da farklı olmadığını hatta arttığını bildirenler de mevcuttur. Sullivan ve ark. sağ, sol ve toplam NAc hacminin alkoliklerde azaldığını ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığını bulmuştur. Sousa ve ark. aşırı miktarda alkol tüketenlerle alkol tüketmeyen üniversite öğrencilerini karşılaştırmışlar ve aşırı alkol tüketimi olan grupta NAc hacminin arttığını bulmuşlardır. Makris ve ark. çalışmalarında sağ NAc hacminin alkoliklerde azaldığını ve alkolün kesilmesinden sonra NAc hacminde artış olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hem sağ hem de sol NAc hacimlerinin alkolik grupta azaldığı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı tespit edilmiştir. NAc hacmi değişiklikleriyle ilgili literatürdeki çelişkili sonuçlar, daha büyük örneklemelerle yapılacak daha fazla çalışmanın gerekliliğini göstermektedir.

Literatürde amigdala hacminin azaldığına yönelik çalışmalar çoğunluktadır. Hatta bir çalışmada ailesinde AKB tanısı olan ancak kendisi AKB tanısı olmayanlarda da amigdala hacminin düşük olduğu bulunmuştur. Amigdala hacim azalmasının alkolün nörotoksik etkisinden önce de var olması AKB açısından genetik bir risk olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda gruplar amigdala hacmi açısından benzerdi.

VTa çalıştığımız bölgeler içerisinde literatürde en az çalışılan bölgedir. Anatomik bölgesinin ve anatomik yapısının heterojenitesi bunun temel sebebidir. Bir izlem çalışmasında sağlıklı kontroller ile AKB nüksedenler ve ayık kalabilenler karşılaştırılmış, VTA hacminin nüksedenlerde daha belirgin olmak üzere ayık kalabilenlerde de sağlıklı kontrollere göre azaldığı bulunmuştur. Çalışmamızda AKB grubunda VTA hacmi azalmış olsa da, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Örneklem sayısının az olması, manuel boyama yöntemi ile hacimlerin ölçülmesi ve hastaların bir kısmının bir süredir AKB için tedavi alıyor olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Sonuç olarak, AKB hastalarında beyinde yapısal değişiklikler saptadık. Bu değişiklikler, bağımlılığın birçok klinik belirtisiyle doğrudan veya dolaylı olarak ilişkili olabilir. Yapısal değişiklikleri klinik belirtilerle doğrudan ilişkilendirmek için daha büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.