

Alkol ve Madde Bağımlılıklarında Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) Çalışmalarının Gözden Geçirilmesi

A Review of Functional Magnetic Resonance Imaging Studies with Addictions of Alcohol and Drug

Merve Çıkılı Uytun¹, Esra Özdemir Demirci²

ÖZET

Mevcut birçok teori, bağımlılıkta fonksiyonel beyin anormalliklerinin rol oynadığını vurgulamaktadır. Bu derlemede, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile bağımlı bireylerdeki nöral defisit (eksiklik) araştırıldığı çalışmaların bulguları sunulmaktadır.

Alkol, sigara ve maddelerle ilgili yapılmış fMRG çalışmalarından, stop-sinyal, yap/yapma (go/no-go) veya dinlenme-hali gibi görevlerin kullanıldığı çalışmalar Pubmed ve Google Akademik'ten aranarak seçilmiştir.

Bağımlılığı olan kişilerde sağlıklı kontrollere kıyasla amigdala, insula, hipokampus, talamus, striatum, anterior singulate korteks, inferior frontal girus, dorsolateral prefrontal korteks, temporal korteks, parietal korteks ve serebellum bölgelerinde anormal aktivasyon paternleri olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalarda bu defisitler test performansında bozulma ile ilişkili bulunurken, çalışmaların bir kısmında ise böyle bir ilişki gösterilememiştir. Davranışsal bağımlılıklarda ile ilgili olarak da benzer nöral defisitlerin olduğuna dair bazı kanıtlar vardır ancak henüz çalışmalar az sayıda olup sonuçlar kesin değildir.

Bu derlemede, geçen on yılda yapılmış, bağımlılıkta birçok beyin bölgesi hakkında bilgimizi arttıran fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmalarına odaklanılmıştır. Özetle, bağımlılığı olan bireylerin beyin fonksiyonlarında mevcut bağımlılık teorileri ile uyumlu anormallikler tespit edilerek bu teoriler desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bağımlılık, fMRG, beyin.

ABSTRACT

Several current theories emphasize the role of functional brain abnormalities in addiction. In this review, the findings of the functional magnetic resonance imaging studies that examined neural deficits in addicted individuals are presented.

We selected fMRI studies about tobacco, alcohol and drugs that using tasks such as stop-signal, go/no-go or resting state fMRI studies based on a search of PubMed and Google scholar.

The findings showed that addicted individuals relative to healthy controls had abnormal activation patterns in the amygdala, insula, hippocampus, thalamus, striata, anterior cingulate cortex, inferior frontal gyrus, dorsolateral prefrontal cortex, temporal cortex, parietal cortex, and cerebellum. Although in some studies these neural deficits were associated with impaired task performance, other studies could not find such association. With regard to behavioral addictions, some evidence has been found for similar neural deficits; however, the data are limited and the results are not yet conclusive.

This review focuses on functional neuroimaging studies conducted in the past decade that have expanded our understanding of the involvement of the several brain areas in addiction. Current addiction theories were supported by identifying consistent abnormalities in brain function in individuals with addiction.

Key Words: Addiction, fMRI, brain.

¹ Uzm. Dr. Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

²Yrd. Doç. Dr. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Address reprint requests to:
Merve Çıkılı Uytun; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri - TURKEY

E-mail address:
mervecikili@yahoo.com

Phone:
+90 (535) 473 00 13

Date of submission:
July 25, 2015

Date of acceptance:
September 13, 2015

GİRİŞ

Bağımlılık; bir maddenin amacı dışında ve o maddeye karşı gelişen tolerans sonucu gittikçe artan miktarlarda alınması, kişinin yaşamında sorunlara neden olmasına rağmen kullanımının sürdürülmesi ve madde alımı azaltıldığında ya da bırakıldığında yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması ile giden tablodur (1,2). Bağımlılık; gelişiminde genetik, psikososyal ve çevresel faktörlerin rol oynadığı birincil, kronik nörobiyolojik bir hastalıktır (3). Şu anda bağımlılıkla ilgili beyin mekanizmaları, bağımlılık araştırmalarının temel odağını oluşturmaktadır (4).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) tekniği, beyin dokusuna ulaşan kandaki oksijen miktarının değişimine (Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD)) dayalı ölçüm yapmaktadır ve literatürdeki fMRG ile nöro-görüntüleme çalışmalarının görev tabanlı (durdurma-block design ve olayla ilişkili -event-related design) ve dinlenme hali (resting -state) fMRG çalışmaları olmak üzere iki kategoride olduğu görülmektedir. Dinlenme-hali fMRG’de (rs-fMRI), beynin dinlenme halinde diğer bir deyişle spesifik olarak belirli bir görevle meşgul olmadığı anda aktif olan ağları incelenmektedir (5). Görev tabanlı fMRG’de ise bir performans sırasında veya bir uyarıya cevap sırasında belli bölgelerdeki BOLD aktivitesinin diğer bölgelere göre değişimi belirlenmektedir (6).

Bütün bağımlılık türlerinin ortak noktası, yaşamımız için önemli olan yemek yeme, seksüel aktivite gibi işlevleri başlatma ve devam ettirmede etkin olan ödül sistemini etkiliyor olmalarıdır (7). Bağımlılık ile ilgili fMRG çalışmalarında da sıklıkla ödül sistemini kapsayan beyin bölgeleri üzerinde durulmuştur. Bağımlılığı olan kişilerle yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında striatum, talamus ve orbitofrontal döngüde regülasyon bozukluğuna ilişkin güçlü kanıtlar elde edilmiştir (8).

DSM-V’ te yer alan bağımlılık türleri Alkol, kafein, kenevir (kanabis), halüsinojenler, inhalanlar, opiyatlar, sedatif- hipnotikler, uyarıcılar ve tütünle ilişkili bozukluklar olarak sınıflandırılmaktadır (9). Bu yazıda bağımlılık etiolojisinde beyinle ilişkili faktörlerin daha iyi anlaşılabilmesi amacıyla bu bağımlılık türlerinden fMRG ile ilgili çalışma yapılmış olanların kısaca gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Derleme için

makaleler seçilirken Pubmed ve Google Akademik’ ten “alkol, esrar, eroin, kokain, stimulanlar, inhalanlar, halüsinojenler, sedatif-hipnotikler” “kelimeleri ile eş zamanlı olarak “fMRI, nöro-görüntüleme” kelimeleri yazılarak makaleler taranmış ve bulunan tüm makaleler gözden geçirilmiştir.

ALKOL BAĞIMLILIĞI

Alkol; bilişsel, algısal ve duygusal işlevlerdeki bozulmalar nedeniyle çeşitli davranışsal değişikliklerle ilişkilidir. Alkol alımının birçok bilişsel-motor işlemlerde hızlı bir etkisi olup; dikkatle ilgili birçok beceriye de zarar verir (10).

Yapılan çalışmalarda birbirinden bağımsız 5 önemli beyin ağının yüksek dozlarda alkol alımından (kan alkol konsantrasyonu:%0.1) etkilendiği, özellikle fronto-temporal-bazalganglionarasındaveserebellar ağlarda bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir (11,12).

Alkol bağımlılarında, Go/No-Go testi kullanılarak yapılan fMRG çalışmalarında, hareket ve bilişsel işlevlerde önemli rol oynadıkları bilinen bazal ganglion ve serebellumda beyin aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (13,14).

Zheng ve arkadaşlarının resting state- fMRG çalışmasında ise superior frontal girus, serebellum, hipokampal girus, bazal ganglion ve internal kapsülün alkol alımından etkilendiği gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalarında default mode network (DMN)’teki azalmanın özellikle sol hemisferde görüldüğünü saptamış ve bunu sol hemisferin alkolle ilişkili zarara daha hassas olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (15). Ancak bu bulgu sağ hemisferin alkolle ilişkili hasara sol hemisferden daha duyarlı olduğunu belirten çalışmalarla çelişmektedir (16).

Alkolün akut etkilerinin değerlendirildiği başka bir resting state fMRG çalışmasında ise DMN’ de yer alan subkallosal korteks ve sol temporal fusiform korteks ile görsel ve dikkat ile ilişkili ağlarda yer alan sol inferior temporal girus aktivitelerinde azalma olduğu saptanmıştır (17).

Bagga ve arkadaşlarının alkol bağımlısı bireylerde soyut düşünmeyi değerlendirdikleri fMRG çalışmalarında alkol bağımlısı kişilerin kontrollere kıyasla aynı test performansını gösterdikleri ancak test sırasında sağ hemisferde inferior frontal girus, oksipito-temporal girus, postsentral girus ve superior parietallobdaaktiviteartışığösterdikleribulunmuştur.

Superior parietal lob ve postsentral girustaki aktivite artışının alkol ağımlısı kişilerin görsel-uzaysal işleme ve nedensellik görevlerinde dikkatlerini sürdürmek için daha fazla çaba gösterdikleri şeklinde yorumlanmıştır. İnferiorfrontalgirustakiaktiviteartışı ise alkol bağımlısı kişilerin bilgi işleme, strateji oluşturma veya problem çözmek için plan yapmada daha fazla zorlandıkları şeklinde yorumlanmıştır. Oksipito-temporal girustaki aktivite artışı ise alkol bağımlısı bireylerin aynı test performansını yakalayabilmek için daha fazla görsel işlemlemeye ihtiyaçları olduğu şeklinde yorumlanmıştır (18).

Sosyal içici genç yetişkinlerde risk alma davranışının değerlendirildiği bir fMRG çalışmasında yüksek oranda alkol alan sosyal içicilerde düşük ve orta doz alkol alan sosyal içicilere göre Stop-sinyal testinde risk alma sırasında superior frontal korteks ve kaudat nukleus aktivasyonunda azalma olduğu bulunmuş olup; bu bulgu yüksek düzeyde içicilerin sağ dorsolateral kortekslerinin risk alma davranışını değerlendirme sırasında daha az bağlantı göstermesi ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bununla birlikte çalışmada risk alma davranışının nöral bulguları ile alkol alma sıklığı arasındaki ilişkinin kadınlarda daha anlamlı olduğu görülmüştür (19). Bu bulgu, alkol alma sıklığı ile yüksek riskli davranışlar arasındaki ilişkinin kadınlarda erkeklere kıyasla daha güçlü olduğu bulgusu ile uyumlu bulunmuştur (20). Ayrıca alkol ve madde kullanım bozukluklarında cinsiyet ile ilişkili farklılıkların olduğu görüşünü de desteklemektedir (21,22,23).

Motor beceriden bağımsız görsel algı testi (MVPT-R) kullanılarak yapılan fMRG çalışmasında, alkol ile MVPT-R testiyle benzer şekilde primer görsel alan, görsel assosiasyon alanı, parietal ve serebellar bölgelerde aktivite artışı olduğu gösterilmiştir (24,25). Testte doğru cevap sayısının alkol dozuna bağlı olarak değişmediği, ancak; reaksiyon süresinin düşük doz alkol alımı ile azaldığı, yüksek doz alkol alımı ile arttığı bulunmuştur. Çalışmada ılımlı davranışsal değişiklikler gözlenmesine karşın, insula, dorsolateral prefrontal korteks ve presentral girusta aktivasyonlarının doz artışı ile korelasyon gösterdiği, bunda testte artmış efor göstergesi olarak kabul edildiği bulunmuş olup, anterior ve posterior singulat, precuneus ve orta frontal bölgelerde dozla ilişkili aktivasyon azalması gözlenmiştir (25).

Alkolün sosyal etkilerini araştıran çalışmalara

bakıldığında Gilman ve arkadaşlarının (2008,2011) çalışmalarında, sosyal içicilere intravenöz alkol verilmesinden sonra korkulu ve nötral yüz ifadelerine nöral cevapları incelenmiş, korkulu ifadeler sırasında amigdala aktivitesinin azaldığı, striatal ödül ağlarında ise aktivitenin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca beklenmedik bir şekilde alkolle ilişkili olarak nötral yüzlerde amigdala aktivitesinin arttığı bulunmuş, bu durum alkolün anksiyolitik etki ile amigdalanın tehdit edici uyaranları saptama yeteneğini azalttığı ve/veya amigdalanın tehdide cevabını zayıflattığı şeklinde yorumlanmıştır (26,27). Bu yönde yapılan başka bir çalışmada alkolün duygu ile ilişkili uyaranları işleme üzerine etkisine bakıldığında, alkolün duygulu yüz ifadelerini işleme sırasında amigdala reaktivitesini ve amigdala-orbitofrontal korteks bağlantısını azalttığı bulunmuştur. Bu nöral etkiler, alkolün algılama yeteneği ve tehdit içeren sosyal uyaranların belirgin yönlerini değerlendirmeyi bozduğu ve alkol intoksikasyonu durumunda, hasara katkı sağladığı şeklinde yorumlanmıştır (28). Alkolle ilişkili emosyonel cevapların değerlendirildiği başka bir çalışmada da korkulu yüzler sırasında alkol bağımlılarında sağ medial frontal bölgelerde aktivitenin sağlıklı bireylere göre azalmış olduğu bulunmuştur. Bu bulgunun medial prefrontal korteksin korkuyu söndürmek kadar madde arama davranışıyla da ilişkili olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca cinsiyetler arası fark incelendiğinde inferior frontal girus aktivitesinin alkol bağımlısı kadınlarda sağlıklı kontrollere göre azalmış olduğu, alkol bağımlısı erkeklerde ise sağlıklı erkeklere göre artmış olduğu bulunmuştur (29). Bu bulgu, inferior frontal girusun korkulu yüzler gibi tehditleri duygusal işleme sürecindeki cinsiyetler arası farklılıklarda etkili olduğunu bildiren önceki çalışmalarla tutarlıdır (30). Alkol bağımlılarının sosyal dışlama ile beyin bölgelerindeki aktivasyonun değerlendirildiği başka bir fMRG çalışmasında her iki grubun sosyal dışlama ile dorsal anterior singulat korteksin aktive olduğu, alkol bağımlılarında ayrıca insula aktivitesinin arttığı ve frontal bölgelerde (ventrolateral prefrontal kortekte) aktivasyonun azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca alkol bağımlılığı, geri sosyal içe alımla birlikte dorsal anterior singulat korteks ve parahipokampal girus aktivasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Alkol bağımlılığı, sosyal dışlanma duygularının ortaya çıktığı bölgelerde (dorsal anterior singulat korteks-

insula) aktivite artışı, bu duyguları inhibe eden bölgelerde (azalmış frontal aktivite) bozulma ile karakterizedir. Bu durum, frontal regülasyonda değişikliklerin alkol bağımlılığında ortaya çıkan kişiler arası değişikliklerin nedeni olduğu, fronto singulat bağlantılardaki bozulmanın bu durumu güçlendirdiği şeklinde yorumlanmaktadır (31).

Alkolün etkisinin ve alkol alma beklentisinin nöral etkilerini değerlendiren bir çalışmada ise alkol içermeyen bir içecek içen plasebo grubu ile alkol aldıklarını zanneden fakat alkolsüz içecek içen grup arasındaki nöral etkilerin fMRG ile değerlendirilmesi sonucunda, her iki grupta da dorsal anterior singulat korteks, prefrontal korteks, parietal korteks ve serebellumda aktivasyon artışı olduğu, ancak alkol aldığını sanan grupta aktivite artışının daha yaygın ve yoğun olduğu bulunmuştur. Bu sonuç alkol intoksikasyonu beklentisinden dolayı uyarılma ve uyanıklığın artırmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (32). Bu çalışmaya benzer şekilde başka bir çalışmada da alkol aldığını düşünen grubun, kontrol grubuna göre bilişsel cevap inhibisyonu testinde daha iyi performans gösterdikleri bulunmuştur (33). Alkol alan ancak alkol aldığını bilmeyen diğer bir grup da kontrol grubuyla aynı alanlarda aktivasyon göstermekte ancak aktivasyonun derecesi daha düşük olmaktadır. Alkol alan ancak alkol aldığını bilmeyen grupla alkol alan grubun karşılaştırılmasında ise alkol alıp, aldıklarını bilmeyen grubun alkol alan gruba kıyasla artmış beyin aktivitesi gösterdikleri bulunmuştur. Alkol alan ancak aldıklarını bilmeyen grubun tuhaf bir his tarifledikleri ve bu histen dolayı oluşan uyarılmanın beyin aktivitesindeki artış ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (32).

Alkol kullanımı ile ilişkili olarak çalışılan başka bir bölgede oksipital bölgedir. Bir fMRG çalışmasında alkoliklerde oksipital bölgede yaygın olarak aktivite azalması olduğu gösterilmiştir (34). Mekansal işlem belleği testi kullanılarak yapılan bir fMRG çalışmasında alkol bağımlısı kadınlar değerlendirilmiş ve test sırasında pariyetal ve prefrontal bölgelerde BOLD sinyalinde azalma olduğu bulunmuştur (35).

Alkol kullanımı açısından yüksek riskli adolesanlarla Stroop testi kullanılarak yapılan fMRG çalışmasında alkol kullanımı açısından yüksek riskli grubun düşük riskli gruba kıyasla test sırasında frontal bölgelerde bağlantılarda artış olduğu gösterilmiştir (36). Bu bulgu önceki yapılan çalışmalarla tutarlıdır

ve bu artışın beyin test sırasındaki bilişsel performansı sürdürmek için beyin bölgeleri arası bağlantının arttığı şeklinde yorumlanmıştır (37,38). Yüksek genetik riskli ergen ve genç erişkinlerin değerlendirildiği başka bir fMRG çalışmasında "theory of mind" testleri kullanılmış ve bu testlerle ilişkili beyin bölgeleri olan sağ orta temporal girus, sağ superior frontal girus ve sol inferior frontal girusta aktivite azalması saptanmış, bu durum sosyal zekâda defisit kalıtlılabirliğini düşündürmüştür (39). Hua ve arkadaşlarının çalışmasında alkol bağımlısı bireylerin proaktif kontrol yeteneklerinin bozulduğu ve artmış frontoparietal aktivasyonun, davranışsal performansı artırmada yetersiz kaldığı ileri sürülmüştür. Ayrıca alkol bağımlılarının, çatışma beklentisi sırasında cevap inhibisyonunu kolaylaştırmak için gerekli olan perigenual anterior singulat korteksi deaktivasyonunun sağlayamadıkları bulunmuştur (40).

Tapart ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir fMRG çalışmasında da alkol ile ilişkili sözel ipuçları verilmiş ve alkol bağımlısı kadınlar ile zayıf sosyal içici kadınlar karşılaştırılmıştır. Alkol bağımlısı kadınların diğer gruba kıyasla sol anterior singulat, sol dorsolateral prefrontal korteks, sol inferior frontal girus ve bilateral unkus, insula ve prekuneus aktivitelerinin artmış olduğu, sağ beyin bölgelerinde ise aktivitenin azaldığı gösterilmiştir (41). Alkol ile ilişkili hatırlatıcılara yanıtın değerlendirildiği diğer çalışmalarda hatırlatıcı olarak kokunun kullanıldığı çalışmada; sol temporal korteks, sağ ve sol serebellum, sol prefrontal korteks (42), hatırlatıcı olarak resimlerin kullanıldığı çalışmada ise sol prefrontal korteks ile sağ ve sol talamus aktivitelerinde (43) artış olduğu gösterilmiştir. Hatırlatıcı olarak yine resimlerin kullanıldığı başka bir çalışmada da alkol bağımlısı bireyler, sağlıklı kontroller ve depresyon/anksiyete tanısı alan bireylerle kıyaslandığında hatırlatıcılar sırasında motivasyonel ağda yer alan orbitofrontal korteks, ventral striatum ve medial prefrontal kortekste aktivite artışı gösterdikleri bulunmuştur (44).

MADDE BAĞIMLILIĞI

Madde bağımlılığında amigdalanın rolü olduğu birçok çalışma tarafından desteklenen bir görüştür. Amigdala ve nukleus akkumbens değerlendirildiği

fMRG ve PET çalışmalarının derlendiği bir makalede madde ile ilişkili hatırlatıcıların bu bölgelerde nöral aktivasyonu artırdığı bildirilmiştir (45). Ayrıca Nukleus akkumbens ile madde aşırma davranışı arasında korelasyon olduğu yapılan fMRG çalışmalarında gösterilmiştir (46,47).

Esrar (kenevir- kanabis), batı ülkelerinde en çok kötüye kullanılan maddedir (48). Esrar ile ilgili yapılan fMRG çalışmalarına bakıldığında ergenlerle yapılan bir çalışmada sağ prefrontal bölgede kontrollere kıyasla artmış aktivasyon saptanmıştır (49). Başka bir çalışmada sağ bazal ganglion ile sağ ve sol parietal loblarda artmış aktivasyon bulunmuştur (50). Go\ No-go testi kullanılarak yapılan bir çalışmada ise sağ dorsolateralprefrontalkorteksi,sağ/solmedialfrontal ve inferior Superior parietal ve sağ oksipital girus aktivitelerinde artış olduğu bulunmuştur. Go testi sırasında ise sağ prefrontal korteks, insular ve parietal korteks aktivitelerinde artış olduğu gösterilmiştir (51). Schweinsburg ve arkadaşlarının yaptıkları iki çalışmanın ilkinde sağ dorsolateral prefrontal korteks ve oksipital kortekste azalmış aktivite, sağ posterior parietal kortekste artmış aktivite bulunurken; ikinci çalışmalarında yeni kullananlarda medial ve sol superior prefrontal kortekste ile insulada artmış aktivite bulunmuş, kullanmayan bağımlılarda ise sağ presantral girusta aktivite artışı bulunmuştur (52,53).

Kokain; kısa yarı ömürlü ve güçlü etkileri ile kompulsif kullanıma neden olan bir maddedir (54). Kokain kötüye kullanımının serebral damarlar, uterus, plasenta, kalp ve iskelet kası üzerine etkileri vardır (55,56) . Aynı zamanda ajitasyon ve nöbetlere yol açabilen güçlü bir nörotoksindir (57). Kokain bağımlılarında resting state fMRG kullanılarak yapılmış olan bir çalışmada kokain bağımlılarında hipokampusta fonksiyonel bağlantılarda azalma olduğu gösterilmiştir (58). Başka bir çalışmada da hipokampus ve dorsal medial prefrontal korteks arasındaki bağlantıda azalma olduğu gösterilmiştir (59). Hipokampustaki fonksiyonel azalmanın kokain bağımlılarında hafıza sorunları ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (58). Kokain kullananlarda yapılan başka bir çalışmada motor kontrolde görev alan kortikal ve subkortikal alanlarda anormal fonksiyonel anormallikler saptanmıştır. Ayrıca kokain bağımlılarının kontrollerle kıyaslandığında motor bölgelerde daha az lateralizasyon gösterdikleri bulunmuştur. Bu durumun inme sonrası iyileşme

süreci gibi kompasautar olabileceği veya multiple skleroz hastalarındaki gibi kortikal inhibisyonun kaybı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (60).

Kokain bağımlılarında gecikmiş parasal teşvik görevi ile yapılmış olan bir fMRG çalışmada bilateral ventral- ve dorsal-striatal reaktivitenin ödül beklentisi ve ödül sonucunda arttığı, bu hiperaktivitenin iki aylık takip sonucunda kötü tedavi sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (61).

Kokain bağımlılarında hata işleme ile ilişkili beyin bölgelerinin aktivasyonunun değerlendirildiği, birinde go/no-go ve diğerinde stop-signal testinin kullanıldığı iki fMRG çalışmada hata ile ilişkili olarak Anterior singulat korteks, sağ middle frontal girus, sol insula ve sol inferior frontal girusta hipoaktivasyon olduğu bulunmuştur. Ayrıca kokain bağımlısı bireylerin testlerde daha fazla hata yaptıkları gösterilmiştir. Luo ve arkadaşlarının çalışmasında ek olarak hata ile ilişkili azalmış dorsal anterior singulat korteks aktivitesinin kokainden arınmış kokain bağımlısı bireylerde 3 ay sonra relaps ile ilişkili olduğu saptanırken, talamus ve sol insula da cinsiyetle ilişkili etkilerde gösterilmiştir (62,63). Kokain bağımlılarında kokainle ilgili hatırlatıcılar kullanılarak yapılan çalışmalarda; madde ile ilgili bir hatırlatıcı kullanılan çalışmada bilateral subkallozal korteks, bilateral anterior singulat korteks, bilateral prefrontal korteks, bilateral insula, bilateral striatum ve bilateral talamus aktivitelerinde artış olduğu (64), hatırlatıcı olarak video kullanılan 3 çalışmada bilateral anterior singulat korteks ve sol prefrontal korteks (65), bilateral anterior singulat korteks, bilateral temporal korteks (66), sol anterior singulat kroteks, sol preforntal korteks, bilateral orbitofrontal korteks, sağ insula, sol striatum, sol talamus, sol posterior singulat korteks (67) bölgelerinde artmış aktivasyon saptanmıştır.

Kokainden arındırılmış kokain bağımlılarında metilfenidat verilerek yapılan farmakolojik fMRG çalışmasında inhibitör kontrolün metilfenidat ile arttığı saptanmıştır. Bununla birlikte metilfenidatla ilişkili inhibitör kontrolde artış, sol middle frontal girus aktivasyonu ile pozitif ilişkili, sağ ventromedial prefrontal korteks aktivasyonu ile negatif ilişkili bulunmuştur. Bu bölgelerin metilfenidat ile ilişkili inhibitör kontrolün artışı biomarkerı olabileceği ileri sürülmüştür.

Stimulanlar; metilfenidattan arındırılmış

metilfenidat bağımlılarında yapılan bir çalışmada go/no-go testinin inhibitör bölgelerde veya test performansında herhangi bir değişiklik ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (68). Amfetamin bağımlıları ile yapılan bir fMRG çalışmasında kronik amfetamin kullananların düşük doz kullananlar ve kontrollere kıyasla frontal ve striatal aktivitelerinde azalma, parietal aktivasyonlarında artma olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma yüksek doz amfetamin kullanımının nöronal aktivasyon paternlerini değiştirdiği hipotezini desteklemektedir (69). Stimulan kullananlarda memnun edici interoseptif uyarıların etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, stimulan kötüye kullanımı olanlarda yumuşak bir dokunuş beklentisi veya deneyiminde, stimulan kötüye kullanımı bırakmış olanlar ve kontrollere kıyasla, sağ anterior insula, sol inferior frontal girus ve sağ superior frontal girus aktivasyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, yumuşak dokunuş deneyimi sırasında stimulan kötüye kullanımı olanların bilateral presentral girus/middle insula ve sağ posterior temporal girus aktivasyonunun diğer iki gruptan fazla olduğu saptanmıştır. Bu bulgular; stimulan kötüye kullanımı olanlarda artmış inferior frontal girus/presentral girus aktivasyonunun memnun edici introseptif uyarıya motor yanıtın oluşturulması için dikkatin daha fazla yönlendirilmesi gerektiği ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Artmış superior temporal girus aktivasyonunun ise somatosensoryal integrasyonla ilişkili olduğu düşünülmüştür (70).

Ekstazi; eğlence amaçlı kullanımı yaygın olan akut stimulan, halusinojen ve pro-sosyal etkileri olan beyinde serotonin, dopamin ve norepinefrin üzerinde etkileri olan bir maddedir (71). Ekstazi beyinde (para-) hipokampal bölgeleri içeren hafıza ile ilişkili ağlarda anormal beyin aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (72,73). Başka bir fMRG çalışmasında yaşam boyu ciddi ekstazi kullanımı görsel sistem aktivasyonunun artış ile ilişkili bulunmuş ve bu ilişkinin ekstaziyi bırakmakla değişmediği gösterilmiştir (74). Ayrıca ekstazi kullananlarda fMRG çalışmalarında tutarlı olarak talamus, putamen ve pallidumda değişiklikler gösterilmiştir (74,75,76). Çalışan bellek (Working memory) testi ile yapılmış olan bir fMRG çalışmasında, orta ve ağır ekstazi kullananlarda kontrollere kıyasla testte herhangi bir bozukluk bulunmadığı ve test sırasında anormal kortikal aktivasyon gözlenmediği bulunmuştur. Bununla

birlikte daha genel anlamlılık düzeyinde bakıldığında hem orta hem ağır içici grupta sağ parietal korteks aktivitesinin artmış olduğu, ağır içici grupta frontal ve temporal bölgelerde BOLD sinyallerinin zayıf olduğu gösterilmiştir. Bu değişikliklerin ekstazinin beyinde çeşitli etkileri ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (77).

Opiat ve morfin türevi maddelere bakıldığında bu grup; eroin, morfin, hidrokodon, oksikodon, kodein, hidromorfin, fentanil, meperidin, metadon ve opiumu içermektedir. Bu grup maddeler medikal amaçla ağrıyı rahatlatıcı etkilerine paralel olarak öfori ve uyuşukluk etkisi oluştururlar. Opiumdan türeyen maddelerin çoğu oral olarak veya enjektabl olarak kullanılabilirler. Bununla birlikte eroin, inhale edilebilir, burundan çekilebilir veya sigara olarak içilebilir. Bu grupta en çok kötüye kullanılan eroin, santral sinir sisteminde en belirgin yan etkileri oluşturmaktadır (78,79). Bu maddelerle ilgili fMRG çalışmalarına bakıldığında; go/no-go testinin kullanıldığı opiattan arındırılmış bağımlılarda yapılmış olan bir fMRG çalışmasında reaksiyon sürelerinin uzadığı, kontrollere kıyasla test sırasında inhibitör kontrol ile ilişkili anahtar beyin bölgeleri olan bilateral anterior singulat korteks, medial prefrontal korteks, bilateral inferior frontal girus, sol middle frontal girus, sol insula ve sağ superior parietal lobda aktivitenin azaldığı saptanmıştır. Ayrıca inhibitör kontrol ile ilişkisi olmayan sol unkus, sol parahipokampal girus, sağ prekuneus ve sağ middle temporal girusta da aktivasyonun azaldığı gösterilmiştir (80).

Opiat bağımlılarında hata işlemlenin değerlendirildiği bir çalışmada go/no-go testinde daha fazla hata yaptıkları ve hata ile ilişkili olarak anterior singulat kortekste aktivitenin kontrollere kıyasla azaldığı gösterilmiştir (81).

Eroin bağımlıları ile yapılan bir resting state fMRG çalışmasında; anormal DMN aktivitesi saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada eroin bağımlılarında hipokampusta artmış fonksiyonel bağlantı saptanmıştır (82). Eroin bağımlısı erkeklerde eroin enjeksiyonu sırasında madde ile ilgili videolar gösterildiğinde orbitofrontal bölge kan akımının madde kullanma aciliyeti ilişkili olduğu ve dorsolateral prefrontal korteks kan akımının mutlulukla ilişkili olduğu gösterilmiştir (83). Benzer şekilde eroin bağımlısı erkeklerde yapılan go/no-go testinin kullanıldığı çalışmada ise eroin bağımlılarının test sırasında reaksiyon sürelerinin daha yavaş olduğu ve

buna anterior singulat korteks ve prefrontal korteks hipoaktivasyonunun eşlik ettiği bulunmuştur (80).

Sedatif-Hipnotikler: bu grubun en çok kullanılan üyesi benzodiazepinler olup, benzodiazepinler anksiyete- ilişkili bozuklukların tedavisinde ve hipnotik olarak geniş bir kullanım alanına sahiptirler. Bazı benzodiazepinler epilepsi tedavisinde de kullanılmaktadır. En çok kullanılan ve bilinen diazepam olup, diazepamla yapılmış olan fMRG çalışmalarında diazepam sonrası BOLD sinyallerinde bir değişiklik saptanmamıştır (84,85).

Halusinojenler: Bunlar arasında meskalin, psilosin, lizerjik asit türevleri (LSD) yer alır (86). Bu alanda yapılmış fMRG çalışmasına pek rastlanmamış olup psilosin ile yapılmış bir fMRG çalışmada medial prefrontal korteks, ventral posterior singulat korteks, putamen ve subtalamik nükleusta BOLD sinyallerinde azalma olduğu gösterilmiştir (87). LSD bağımlısı, halusinasyonları olan bir olguda yapılmış olan fMRG çalışmada ise halusinasyonlar sırasında görsel ve bilateral frontal bölgeler ve sol parahipokampal korteks gibi görsel olmayan birçok bölgede artmış BOLD sinyalleri bulunmuştur. Sağ fusiform girustaise aktivite azalması bulunmuştur (88).

Inhalanlar: Organik solvent inhalasyonu madde kötüye kullanımının çocuk ve gençlerde sık rastlanan bir türüdür. Bunun nedenleri ucuz olmaları, kolay bulunabilmeleri ve kullanıma ara verildiğinde yoksunluk belirtileri olmamasıdır. Sprey boya, yapıştırıcılar ve tiner sık kullanılan inhalanlardır (89,90). Bu konuda yapılan fMRG çalışmaları kısıtlı olup, mesleki olarak organik solventlere maruz kalanlarla yapılmış olan bir fMRG çalışmada solvents maruz kalma ile anterior singulat korteks, dorsolateral prefrontal korteks ve parietal korteks aktiviteleri arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçların performans ile ilişkili dikkat ve working memory görevlerde rol oynayan beyin bölgeleri ve bunlarla ilişkili görevlerde sorunlarla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (91).

SONUÇ

Bağımlılık konusunda son yıllarda yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, bağımlılık ile ilgili literatürün genişlemesini sağlamıştır. Çalışmalarda birçok farklı teknikle farklı bölgeler üzerinde çalışılmış olup birbirlerinden farklı sonuçlar

elde edilmiştir. Bu veriler ışığında bağımlılık nörobiyolojisine yönelik önemli bilgiler edinilmesine karşın bu bilgilerin genellenmesi henüz mümkün görünmemektedir. Bu konuda yapılacak geniş kapsamlı çalışmalarla hem etiyoloji konusunda hem de tedaviye fayda sağlaması yönünden bu bilgilerin genellenebilirliğinin sağlanması faydalı olacaktır. Bu derlemede bağımlılık konusunda yapılmış çalışmalar gözden geçirilerek bu alanda yapılacak çalışmalara yol gösterici olabilmesi amaçlanmıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Işık E. Erişkinlerde klinik psikofarmakoloji. Işık E, Uzbay T (editors). Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. Golden Medya Baskı, İstanbul 2009: 337-359.
- 2- Uluğ B. Alkol kullanımı ile ilişkili bozukluklar. Güleç C, Köroğlu E (editors). Psikiyatri Temel Kitabı. HYB Basım Yayın, Ankara 2007: 161-172.
- 3- Uğurlu TT, Şengül CB, Şengül C. Bağımlılık Psikofarmakolojisi. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar- Current Approaches in Psychiatry 2012; 4(1):37-50
- 4- Wise RA. Addiction becomes a Brain Disease. Neuron 2000; 26: 27-33.
- 5- Rosazza C, Minati L. Resting-state brain networks: Literature review and clinical applications. Neurol Sci 2011;32(5): 773-785.
- 6- Lee MH, Symser CD, Shimony JS. Resting-State fMRI: A review of methods and clinical applications. Am J Neuroradiol 2013; 34: 1866 -1872
- 7- Koob GF, Sanna PP, Bloom FE. Neuroscience of addiction. Neuron 1998; 21: 467-76.
- 8- Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: Involvement of the orbitofrontal cortex. Cerebral Cortex 2000; 10: 318-325.
- 9- Association AP. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5, Washington DC, 2013.
- 10- Mongrain S, Standing L. Impairment of cognition, risktaking, and self-perception by alcohol. Perceptual and Motor Skills, 1989;69(1):199-210.
- 11- Meda SA, Calhoun VD, Astur RS et al. Alcohol dose effects on brain circuits during simulated driving: an fMRI study. Human

- Brain Mapping 2009; 30(4) : 1257–1270.
- 12- Rzepecki-Smith CI, Meda SA, Calhoun VD et al. Disruptions in functional network connectivity during alcohol intoxicated driving. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2010; 34(3): 479–487.
 - 13- Anderson BM, Stevens MC, Meda SA et al. Functional imaging of cognitive a. control during acute alcohol intoxication. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2011; 35(1): 156–165.
 - 14- Middleton FA, Strick PL. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *Journal of Neuroscience* 2001; 21(2): 700–712.
 - 15- Zheng H, Kong L, Chen L et al. Acute effects of alcohol on the human brain: A Resting-state fMRI Study. *BioMed Research International* 2015; 1-10.
 - 16- Yoon HW, Chung JY, Oh JH et al. Differential activation of face memory encoding tasks in alcohol-dependent patients compared to healthy subjects: An fMRI study. *Neuroscience Letters* 2009; 450(3): 311–316.
 - 17- Spagnoli F, Cerini R, Cardobi N et al. Brain modifications after acute alcohol consumption analyzed by resting state fMRI. *Magnetic Resonance Imaging* 2013; 31: 1325–1330.
 - 18- Bagga D, Singh N, Singh S et al. Assessment of abstract reasoning abilities in alcohol-dependent subjects: an fMRI study. *Neuroradiology* 2014; 56: 69–77.
 - 19- Bednarski SR, Erdman E, Luo X et al. Neural Processes of an Indirect Analog of Risk Taking in Young Nondependent Adult Alcohol Drinkers—An fMRI Study of the Stop Signal Task. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36(5): 768–779.
 - 20- Lonczak HS, Neighbors C, Donovan DM. Predicting risky and angry driving as a function of gender. *Accid Anal Prev* 2007; 39(3): 536–545.
 - 21- Fattore L, Altea S, Fratta W. Sex differences in drug addiction: A review of animal and human studies. *Womens Health* 2008; 4: 51–65.
 - 22- Ferreira MP, Willoughby D. Alcohol consumption: the good, the bad, and the indifferent. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008; 33: 12–20.
 - 23- Greenfield SF, Back SE, Lawson K, Brady KT. Substance abuse in women. *Psychiatr Clin North Am* 2010; 33: 339–355.
 - 24- Calhoun VD, Pekar JJ, McGinty VB et al. Different activation dynamics in multiple neural systems during simulated driving. *Hum Brain Mapping* 2002; 16: 158–167.
 - 25- Calhoun VD, Altschul D, McGinty V et al. Alcohol Intoxication Effects on Visual Perception: An fMRI Study. *Human Brain Mapping* 2004; 21: 15–25.
 - 26- Gilman J, Ramchandani V, Davis M et al. Why we like to drink: A functional magnetic resonance imaging study of the rewarding and anxiolytic effects of alcohol. *J Neurosci* 2008; 28: 4583–4591.
 - 27- Gilman J, Ramchandani V, Crouss T, Hommer D. Subjective and neural responses to intravenous alcohol in young adults with light and heavy drinking patterns. *Neuropsychopharmacology* 2011; 37: 467–477.
 - 28- Gorka SM, Fitzgerald DA, King AC, Phan KL. Alcohol attenuates amygdala–frontal connectivity during processing social signals in heavy social drinkers. *Psychopharmacology* 2013; 229: 141–154.
 - 29- Padula CB, Anthenelli RM, Eliassen JC et al. Gender Effects in Alcohol Dependence: An fMRI Pilot Study Examining Affective Processing. *Alcohol Clin Exp Res* 2015; 39(2): 272–281.
 - 30- Fine JG, Semrud-Clikeman M, Zhu DC. Gender differences in BOLD activation to face photographs and video vignettes. *Behav Brain Res* 2009; 201: 137–146.
 - 31- Maurage P, Joassin F, Philippot P et al. Disrupted Regulation of Social Exclusion in Alcohol-Dependence: An fMRI Study. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 2067–2075.
 - 32- Gundersen H, Specht K, Grüner R et al. Separating the effects of alcohol and expectancy on brain activation: An fMRI working memory study. *NeuroImage* 2008; (42): 1587–1596.
 - 33- Marczyński CA, Fillmore MT. Compensating for alcohol-induced impairment of a. control: effects on inhibition and activation of behavior. *Psychopharmacology* 2005; 181: 337–346.
 - 34- Hermann D, Smolka MN, Klein S et al. Reduced fMRI activation of an occipital area in recently detoxified alcohol-dependent patients in a visual and acoustic stimulation paradigm. *Addiction Biology* 2006; 12: 117–121.
 - 35- Tapert SF, Brown GG, Kindermann SS et al.

- fMRI Measurement of Brain Dysfunction in Alcohol-Dependent Young Women. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25(2): 236–245.
- 36- Silveri MM, Rogowska J, McCaffrey A, Yurgelun-Todd DA. Adolescents at risk for alcohol abuse demonstrate altered frontal lobe activation during Stroop performance. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2011; 35: 218-228.
- 37- Chang L, Yakupov R, Nakama H et al. Antiretroviral treatment is associated with increased attentional load-dependent brain activation in HIV patients. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2008; 3: 95-104.
- 38- Drummond SP, Meloy MJ, Yanagi MA et al. Compensatory recruitment after sleep deprivation and the relationship with performance. *Psychiatry Research* 2005; 140: 211- 223.
- 39- Hill SY, Kostelnik B, Holmes B et al. fMRI BOLD Response to the Eyes Task in Offspring From Multiplex Alcohol Dependence Families. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31(12): 2028–2035.
- 40- Hua S, Ideb JS, Zhanga S et al. Conflict anticipation in alcohol dependence — A model-based fMRI study of stop signal task. *NeuroImage: Clinical* 2015; 8: 39-50.
- 41- Tapert SF, Brown GG, Baratta MV, Brown SA. fMRI BOLD response to alcohol stimuli in alcohol dependent young women. *Addictive Behaviors* 2004; 29: 33-50.
- 42- Scheneider F, Habel U, Wagner M et al. Subcortical correlates of craving in recently abstinent alcoholic patients. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158: 1075- 1083.
- 43- George MS, Anton RF, Bloomer C et al. Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol- specific cues. *Archives of General Psychiatry* 2001; 58: 345-352.
- 44- Sjoerds Z, Brink WVD, Beekman ATF et al. Cue reactivity is associated with duration and severity of alcohol dependence: An fMRI study. *PLOS ONE* 2014; 9(1): 1-9
- 45- Chase HW, Eickhoff SB, Laird AR, Hogarth L. The neural basis of drug stimulus processing and craving: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Biological psychiatry* 2011; 70(8): 785–793.
- 46- Kufahl PR, Li Z, Risinger RC et al. Neural responses to acute cocaine administration in the human brain detected by fMRI. *NeuroImage* 2005; 28(4): 904–914.
- 47- Risinger RC, Salmeron BJ, Ross TJ et al. Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. *NeuroImage* 2005; 26(4): 1097–1108.
- 48- Murray RM, Lappin J, DiForti M. Schizophrenia: From developmental deviance to dopamine dysregulation. *European Neuropsychopharmacology* 2008; 18(3): 129–134.
- 49- Abdullaev Y, Posner MI, Nunnally R, Dishion TJ. Functional MRI evidence for inefficient attentional control in adolescent chronic cannabis abuse. *Behavioural Brain Research* 2010; 215: 45–57.
- 50- Padula CB, Schweinsburg AD, Tapert SF. Spatial working memory performance and fMRI activation interaction in abstinent adolescent marijuana users. *Psychology of Addictive Behaviors: Journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors* 2007; 21: 478–487.
- 51- Tapert SF, Schweinsburg AD, Drummond SP et al. Functional MRI of inhibitory processing in abstinent adolescent marijuana users. *Psychopharmacology* 2007; 194: 173–183.
- 52- Schweinsburg AD, Nagel BJ, Schweinsburg BC et al. Abstinent adolescent marijuana users show altered fMRI response during spatial working memory. *Psychiatry Research* 2008; 163: 40–51.
- 53- Schweinsburg AD, Schweinsburg BC, Medina KL et al. The influence of recency of use on fMRI response during spatial working memory in adolescent marijuana users. *Journal of Psychoactive Drugs* 2010; 42: 401–412.
- 54- Brown E, Prager J, Lee HY et al. CNS complications of cocaine abuse: prevalence, pathophysiology, and neuroradiology. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159: 137–147.
- 55- Cregler LL, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *NEngl J Med* 1986; 315: 1495–1500.
- 56- Nolte KB, Brass LM, Fletterick CF. Intracranial hemorrhage associated with cocaine abuse: a prospective autopsy study. *Neurology* 1996; 46: 1291–1296.

- 57- Bartzokis G, Beckson M, Hance DB et al. Magnetic resonance imaging evidence of "silent" cerebrovascular toxicity in cocaine dependence. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1203–1211.
- 58- Ding X, Lee SW. Cocaine addiction related reproducible brain regions of abnormal default-mode network functional connectivity: A group ICA study with different model orders. *Neuroscience Letters* 2013; 548: 110–114.
- 59- Gu H, Salmeron BJ, Ross TJ et al. Mesocorticolimbic circuits are impaired in chronic cocaine users as demonstrated by resting-state functional connectivity. *Neuroimage* 2010; 53: 593–601.
- 60- Hanlon CA, Wesley MJ, Roth AJ et al. Loss of laterality in chronic cocaine users: An fMRI investigation of sensorimotor control. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2010; 181: 15–23.
- 61- Jia Z, Worhunsky PD, Carroll KM et al. An initial study of neural responses to monetary incentives as related to treatment outcome in cocaine dependence. *Biological Psychiatry* 2011; 70: 553–560.
- 62- Kaufman JN, Ross TJ, Stein EA et al. Cingulate hypoactivity in cocaine users during a go-nogo task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2003; 23: 7839–7843.
- 63- Luo X, Zhang S, Hu S et al. Error processing and gender-shared and -specific neural predictors of relapse in cocaine dependence. *Brain* 2013; 136: 1231–1244.
- 64- Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM et al. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 1997; 19(3): 591–611.
- 65- Maas LC, Lukas SE, Kaufman MJ et al. Functional magnetic resonance imaging of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *American Journal of Psychiatry* 1998; 155: 124–126.
- 66- Wexler BE, Gottschalk CH, Fulbright RK et al. Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158: 86–95.
- 67- Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A et al. Cue-induced cocaine craving: Neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157: 1789–1798.
- 68- Leland DS, Arce E, Miller DA et al. Anterior cingulate cortex and benefit of predictive cueing on response inhibition in stimulant dependent individuals. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 184–90.
- 69- Koester P, Volz KG, Tittgemeyer M et al. Decision-making in Polydrug Amphetamine-type Stimulant Users: An fMRI Study. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 1377–1386.
- 70- Stewart JL, Mayb AC, Tapert SF, Paulus MP. Hyperactivation to pleasant interoceptive stimuli characterizes the transition to stimulant addiction. *Drug and Alcohol Dependence* 2015; 154: 264–270.
- 71- Bankson MG, Cunningham KA. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) as a unique model of serotonin receptor function and serotonin-dopamine interactions. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 846–852.
- 72- Daumann J, Fischermann T, Hecker K et al. Memory-related hippocampal dysfunction in poly-drug ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) users. *Psychopharmacol* 2005; 180: 607–611.
- 73- Roberts GM, Nestor L, Garavan H. Learning and memory deficits in ecstasy users and their neural correlates during a face learning task. *Brain Res* 2009; 1292: 71–81.
- 74- Bauernfeind AL, Dietrich MS, Blackford JU et al. Human Ecstasy Use is Associated with Increased Cortical Excitability: An fMRI Study. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 1127–1141.
- 75- de Win MM, Jager G, Booij J et al. Neurotoxic effects of ecstasy on the thalamus. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 289–296.
- 76- Karageorgiou J, Dietrich MS, Charboneau EJ et al. Prior MDMA (Ecstasy) use is associated with increased basal ganglia-thalamocortical circuit activation during motor task performance in humans: an fMRI study. *Neuroimage* 2009; 46: 817–826.
- 77- Daumann J, Fimmb B, Willmes B et al. Cerebral activation in abstinent ecstasy (MDMA) users during a working memory task: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Cognitive Brain Research* 2003; 16: 479–487.
- 78- DEA. Drugs of abuse—Uses and effects.

- U.S. Department of Justice—Drug Enforcement Administration, 2004. <http://www.usdoj.gov/dea/pubs/abuse/chart.htm> (20 Ağustos 2015 de ulaşıldı).
- 79- NIDA. Commonly abused drugs. National Institute of Health—National Institute on Drug Abuse. <http://www.nida.nih.gov/DrugPages/DrugsofAbuse.html>(20Ağustos2015de ulaşıldı).
- 80- FuLP,BiG,ZouZetal.Impairedresponseinhibition function in abstinent heroin dependents: An fMRI study. *Neurosci Lett* 2008; 438: 322-326.
- 81- Forman SD, Dougherty GG, Casey BJ et al. Opiate addicts lack error-dependent activation of rostral anterior cingulate. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 531-537.
- 82- Ma N, Liu Y, Fu XM et al. Abnormal brain default-mode network functional connectivity in drug addicts. *PLoS ONE* 2011; 6 e16560.
- 83- Sell LA, Morris JS, Bearn J et al. Neural responses associated with cue evoked emotional states and heroin in opiate addicts. *Drug Alcohol Depend* 2000; 60: 207–216.
- 84- Kleinschmidt A, Bruhn H, Krüger G et al. Effects of sedation, stimulation, and placebo on cerebral blood oxygenation: A magnetic resonance neuroimaging study of psychotropic drug action. *NMR Biomed* 1999; 12: 286–292.
- 85- Ragnehed M, Håkansson I, Nilsson M et al. Influence of Diazepam on Clinically Designed fMRI. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2007; 19: 164–172
- 86- Kaya E. Madde Kullanım Bozuklukları. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2014; 30 (Ek sayı 2): 79-83.
- 87- Carhart-Harrisa RL, Erritzoea D, Williams T et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *PNAS* 2012; 109(6): 2138–2143.
- 88- Iaria G, Fox CJ, Scheel M et al. A case of persistent visual hallucinations of faces following LSD abuse: A functional Magnetic Resonance Imaging study. *Neurocase* 2010; 16 (2): 106–118.
- 89- Aydin K, Sencer S, Demir T et al. Cranial MR findings in chronic toluene abuse by inhalation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1173–1179.
- 90- Kamran S, Bakshi R. MRI in chronic toluene abuse: low signal in the cerebral cortex on T2-weighted images. *Neuroradiology* 1998; 40: 519– 521.
- 91- Tang CY, Carpenter DM, Eaves EL et al. Occupational Solvent Exposure and Brain Function: An fMRI Study. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 908–913.