

Yeni bir tedavi olanağı olarak nöromodülasyon

Dr. Serra Çelik



2001 yılında İstanbul'da doğdu. 2020 yılında Bezmialem Vakıf Üniversitesinde tıp eğitimine başladı. Hâlen stajyer doktor olarak 4. sınıf eğitimine devam etmektedir. 2021 yılından beri İstanbul Medipol Mega Bağcılar Hastanesinde, Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu'nun yanında araştırma stajı ve klinik staj yapmaktadır. 2023 haziran ayından beri Penn State Üniversitesi Risk and Resilience laboratuvarında uzaktan araştırma asistanı olarak çalışmaktadır.

Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu



1962'de Manisa'da doğdu. 1985'te Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Mecburi hizmetini 1985-88 yılları arasında pratisyen hekim olarak Mardin'in Silopi ilçesinde yaptı. 1988-92 arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinde Nöroloji ihtisası yaptı. 1993-2000 yılları arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 3. Nöroloji Kliniğinde başasistan olarak çalıştı. 1996'da Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi nöropsikoloji laboratuvarı ve davranış nörolojisi konsültasyon polikliniğini kurdu ve yönetti. 2000 yılından itibaren devlet hizmetinden ayrılarak özel sektörde çalışmaya başladı. Hanoğlu hâlen İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalında öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır.

Günümüzde sinir sistemindeki birçok bozukluğun tedavisinin temel olarak şu dört yaklaşım üzerine oturduğunu görüyoruz; ilaç tedavisi, cerrahi girişimler, fizik tedavi yaklaşımları ve psikoterapi yaklaşımları. Yeni gelişen nöromodülasyon tedavi alanı, nöral networklerin aktivitesini yeniden dengelemek ve semptomları yönetmek için bu networkler ve nöroplastisiteyi kullanmak gibi doğrudan sinir sisteminin aktivitesine etki etmeyi içeren yeni bir terapi sınıfıdır (<https://www.neuromodulation.com/>). Bu tedavide nöromodülasyon terimi, aksiyon potansiyellerini harekete geçirmek ve nöral ağlarda dağıtılmış sinirsel aktiviteyi modüle etmek için bir sinirsel yapının doğrudan uyarılmasını ve ayrıca yerel sinirsel aktiviteyi etkilemek için eşik altı uyarımı içerecek şekilde geniş anlamda kullanılmaktadır (Denison & Morrell, 2022). Yani nöromodülasyon terapileri alışıldık tedavi yaklaşımlarından farklı bir yaklaşım sunmaktadır; tedavide işlevsel olmayan bir beyin odağını, bölgesini veya ağını hedef almak ve tedaviye yöneltecek şekilde uyarım (aktivasyon), baskılama (inhibisyon), modifikasyon (değiştirme) ve/veya sinirsel aktivitenin regülasyonunu (düzenleme) sağlamak amaçlanır.

Nöromodülasyon tedavilerinin bu çerçevede en önemli avantajlarından biri hedefe yönelik bir yaklaşım olmasıdır. Sinir sistemi bozukluklarının farmakoterapi gibi daha sistemik (alındığında yaygın bir nörotransmitter ağını pekte seçici olmadan etkileyen) ve alındıktan sonra vücuttan atılana kadar neredeyse müdahale edilemeyen yada geri döndürülemeyen bir "yan" etki riskine sahip veya geri dönüşü olmayan tedavileriyle ilişkili yan etkilerden kaçınılabılır. Kolayca geri döndürülebilir olmaları nedeniyle hastalar ve doktorlar için olumsuz yan etkiler, tolerans veya toksisite gelişimi gibi klasik tedavi kullanımlarında ortaya çıkan sorunlarda önemli derecede alternatif terapötik yaklaşım sağlayabilirler. Sonuç olarak kullanılan tedavi yöntemlerini daha da geliştirmek, potansiyel kullanım alanlarını keşfetmek ve yeni teknolojiler geliştirmek için elimizde muazzam bir fırsat var (Denison & Morrell, 2022).

Bu Gün Yaygın Kullanılan Beyin Uyarımı Yöntemleri Nelerdir?

Sinir sistemi bozukluklarını tedavi etmek için "biyoelektrik" kullanmanın modern tarihi kalp pillerine ve daha sonra implante edilen omurilik ve beyin stimülasyon cihazlarına kadar

uzanmaktadır. "Beyin pilleri" yani Derin Beyin Stimülatörleri (DBS) 1980'lerde, patolojik nöron devrelerini değiştirecek uyarılar sağlayarak Parkinson hastalığı ve esansiyel tremor semptomlarını tedavi etmek için ortaya çıktı (Bari et al., 2018; Benabid et al., 1991; Opri et al., 2020). Daha sonra derin beyin stimülasyonunun distoni, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), ve fokal epilepsi için etkili olduğu bulundu (Bergfeld et al., 2021; M. C. H. Li & Cook, 2018). Vagus sinirinin doğrudan uyarılması, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 1997'de tıbbi olarak tedavisi mümkün olmayan fokal epilepsi ve daha sonra depresyon için onaylandı (Austelle et al., 2022; Toffa et al., 2020). Transkraniyal manyetik stimülasyon, 2008 yılında majör depresyon tedavisi ve 2013 yılında belirli migren baş ağrılarının tedavisi için onaylandı (Leung et al., 2020). Nihayet 2000'li yıllarda teknolojiye ilerlemeler, epilepsi tedavisi için gömülü amplifikatörler ve algoritmalar kullanan ilk duyarlı nörostimülatörü getirdi. Bu duyarlı nörostimülatör, implante edilmiş elektrotlardaki anormal biyoelektrik dalga biçimlerini algılayıp tespit ediyor ve ardından yanıt olarak hedeflenen beyin stimülasyonunu uyguluyor (Denison & Morrell, 2022; Skarpaas et



al., 2019). Bu alanın tıp ve teknolojinin bulunduğu bir tür son nokta olarak sürekli gelişmeler gösterdiğini söylemek gerekir. Bu yüzden her gün yeni yöntem ve teknikler bildirilmektedir.

Nöromodülasyon kendi içinde invaziv ve invaziv olmayan teknikler olarak ikiye ayrılmaktadır. Bunlar, transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) gibi invazif olmayan tekniklerden, sinir sisteminin farklı alanlarındaki aktiviteyi değiştirmek için cihazların cerrahi olarak sinir sistemine implantasyonunu içeren tekniklere mesela DBS'e kadar uzanır. Bu yazıda invaziv olmadan etki gösterip, elektriksel ve manyetik uyarım prensibiyle çalışan nöromodülasyon teknikleri ele alınmıştır. Bunlardan en fazla kullanılan ve üzerinde deneyim kazanılmış iki ana yöntem günümüzde öne çıkmaktadır; Transkraniyal elektrik stimülasyonu (tES) ve Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS). Girişimsel olmayan nöromodülasyon tekniklerinin iki ana kategorisi olan bu iki teknik yani TMS ve tES benzer yöntemler gibi gözüktense de aslında çalışma prensipleri birbirinden farklılık göstermektedir. Dolayısıyla etkileri de birbirinin tamamen aynısı değildir, farklı tıbbi kullanımları mevcuttur.

Transkraniyal Manyetik Uyarım

Araştırma ve klinik uygulama için kullanımı gün geçtikçe yaygınlaşan non-invaziv bir beyin uyarım tekniğidir.

Çalışma prensibi, Faraday tarafından tanımlanan "hızlı değişen bir manyetik alanın yakın bir iletkende elektrik akımını indüklemesi" ilkesine dayanır. 1985 yılında Barker ve meslektaşları tarafından insan motor korteksinin elektriksel olarak uyarılması için non-invaziv ve ağrısız bir yöntem olarak tanımlandı. TMS, nöronal aktiviteyi tetiklemek veya modüle etmek için kullanılır. Uygun önlemler alındığında ve belirli prensipler çerçevesinde uygulandığında oldukça güvenli bir uyarım tekniğidir (Farzan et al., 2016; Rossi et al., 2021). TMS uygulamasının gerçekleştirilmesi için, iki tesla birime kadar bir güce ulaşan anlık manyetik alan 1 milisaniyeden kısa sürede hızlı bir şekilde üretilir. Bu geçici manyetik alan kafa derisinin yüzeyine bir bobin ile odaklanılarak uygulanır. İletken dokularla (beyin gibi) temas halinde üretilen manyetik alan, ikincil bir elektrik alanını indükler (Hallett, 2007). Manyetik alan deriden, kemikten ve yağdan (elektrik iletkenliği düşük dokular) esas olarak direnç olmadan ve çok az sapmayla geçer, bu da indüklenen akımın nispeten odaklanmasını sağlar. Bununla birlikte, bobinin merkezinden uzaklaştıkça yoğunlukta bir azalma olur, bu da manyetik alanın (ve indüklenen akımın) nispeten kısa bir derinliğe (bir kaç cm) nüfuz etmesine neden olur. Bu şekilde ilk kullanımı Motor Evoked Potansiyeller (MEP) olarak tanınan daha çok teşhis amaçlı kullanım şeklinde olmuştur.

Daha sonra geliştirilen (tekrarlı/repetitif) rTMS cihazları, çok kısa (≤ 1 msn), yüksek yoğunluklu (1-2,5 Tesla) manyetik darbeler sağlar. Bu manyetik alan uyarımları saçlı deri ve kafatasından geçerek yaklaşık 2-5 cm derinliğe ulaşır ve altındaki beyin kabuğu hücrelerinde elektriksel ateşlenme (aksiyon potansiyeli) meydana getirebilir, ya da bunu engelleyebilir. Yüksek frekanslı rTMS darbeleri beyindeki uyarılabilirliği artırırken, düşük frekanslı rTMS'nin beyindeki uyarılabilirliği azalttığı gösterilmiştir. Son yıllarda teta-burst stimülasyonu (TBS) isimli yeni teknikler de kullanıma girmiştir. Genellikle, rTMS yüksek frekanslı protokoller (HF) (≥ 10 Hz) veya aralıklı teta-burst stimülasyonu (iTBS) kullanıldığında uyarıcı olarak kabul edilir ve düşük frekanslı (LF) (≤ 1 Hz) protokoller veya sürekli teta-burst stimülasyonu (cTBS) kullanıldığında inhibitör olarak kabul edilir. Ancak bu varsayımlar genel kurallardır ve bireysel farklılıklar olabilir. TMS çalışmalarında daha odaklanmış etki oluşturmak için özel sekiz şekilli yada kelebek bobin, yaygın etki için yuvarlak bobin kullanılır. TMS'nin kortikal aktivite üzerindeki etkisi birçok faktöre bağlıdır. Bunların belli başlı olanları; manyetik akımın yönü, uyarım bobininin şekli, uyarımın şekli ve süresi, bobin ile kortikal yüzey arası mesafe ve açı, indüklenen elektriksel akımların yönü ve uyarım dizisidir (Brunoni et al., 2019). rTMS'nin klinik etkileri aynı zamanda seans sayısından, seans uzun-



luğundan, atımların yoğunluğundan (deneğin motor eşliğine göre indekslenmiştir), atımlar ve diziler arasındaki aralıklardan, bobini konumlandırmak için kullanılan yöntemden, bobin şeklinden ve diğer faktörlerden de etkilenir (Brunoni et al., 2019; Rosa & Lisanby, 2012). rTMS'nin uyarıcı ve engelleyici etkilerinin, sinir ağlarında nöroplastisitenin temel mekanizmaları olan uzun vadeli güçlenme (LTP) ve uzun vadeli depresyon (LTD) ile benzeri etkilerinin sonucu olduğu varsayılmaktadır. LTP ve LTD, çeşitli biyolojik olayları içeren ve sonuçta sinaptik güçlenmeye (LTP) veya zayıflamaya (LTD) (yani sinaptik verimlilikte artış veya azalma) yol açan iki sinaptik plastisite mekanizmasıdır.

Güvenlik/Riskli durumlar açısından bakıldığında; TMS, kafatasındaki metal plakalar, anevrizma coilleri, implante edilmiş metalik cihazlar veya çıkarılmayan metalik nesnelere, Koklear implant bulunan hastalarda, kalp pilleri ve benzeri implantları olan hastalarda kullanılmamalıdır. Yan etki ve rahatsızlık verici durumlar genellikle ciddi sorun oluşturmazlar. Bunlar; ağrısız kas seğirmesi, göz veya yüzde boyunda ağrı veya rahatsızlık veya diş ağrısıdır. Nadiren senkop yani tansiyon düşmesi izlenebilir. Cihazın çalışırken çıkardığı ses rahatsız edici olabilir ve kulaklık kullanılması gerekebilir. En önemli olası yan etki, yatkinliği olan hastalarda epilepsi nöbetini uyarma ihtimalidir. Ancak özellikle son dönemde tanımlanan

güvenlik protokollerinin uygulanması ile teorik olarak TMS'nin en ciddi riski olan böyle bir riskin çok düşük olduğu büyük veri setlerinde ortaya konulmuştur (Taylor et al., 2018, Rossi 2021).

Transkraniyal Elektrik Stimülasyonu

Kullanımdaki en kolay ve ucuz beyin uyarımı cihazları arasında yer alan tES, kafatası üzerinden (transkraniyal) belirlenen bölgeye yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla iletilen zayıf bir elektrik akımının (1-2mA) o bölgedeki nöronların membran potansiyellerini değiştirmesine bağlı olarak etkinlik gösteren non-invaziv bir beyin uyarım tekniğidir. Akım deriden, deri altı dokudan, kafatasından ve beyin omurilik sıvısından (BOS) gri maddeye geçer. İlk üç katman yüksek empedans gösterdiğinden enjekte edilen akımın yalnızca yaklaşık %10'u beyne ulaşır. Ayrıca sünger elektrot seti büyük olduğundan (25 ila 35 cm²), stimülasyon odaklıdır (Brunoni et al., 2019; Woods et al., 2016). Elektrotlar aracılığıyla iletilen elektrik akımlarının türlerine göre tES de kendi içinde üçe ayrılmaktadır. Transkraniyal direkt akım uyarımı (tDCS) yönteminde doğru akım kullanılırken; transkraniyal alternatif akım uyarımı (tACS) ve transkraniyal random gürültü uyarımında ise (tRNS) alternatif akım kullanılmaktadır. tRNS'nin tACS'den farkıysa uygulanan akımın frekans ve genliğinin sabit değil değişken olmasıdır (Antal, 2017; Paulus, 2011).

En sık kullanılan tür olan tDCS'nin etkileri şu şekilde ortaya çıkmaktadır. Elektrik akımı, seanslar halinde, nispeten uzunca bir zaman boyunca (genellikle 5-30 dk.) saçlı deri üzerinden altındaki beyin kabuğu bölgelerini uyarmak ya da baskılamak üzere uygulanır. Depolarize olan nöronların uyarılabilirliği artarken, repolarize olan nöronların uyarılabilirliği azalmaktadır. Gönderilen elektriksel akım, aksiyon potansiyeli oluşturabilecek seviyenin oldukça altındadır ancak uyarılabilme eşliğini bir miktar düşürerek aksiyon potansiyeli oluşumuna katkı sağlayabilir. Bu yolla beyinde "nöroplastisite" denilen uzun süreli düzenleyici ve iyileştirici etkiler oluşturmaktadır. Etkileri elektrotun yerine, anodal ya da katodal uygulama yapılmasına, uyarı şiddetine ve tedavi süresinin uzunluğuna bağlıdır. rTMS'de olduğu gibi, tDCS'nin çeşitli mekanizmalarında bu etkilerini LTP veya LTD benzeri etkileri yolu ile göstermektedir (Brunoni et al., 2019). Bu tekniğin TMS'ye göre başlıca avantajları daha basit, ucuz ve kolay taşınabilir bir yöntem olmasıdır. En önemli sınırlılığı ise odaklılığının yani beyin sadece belirli bir bölgesine hedeflenebilmesinin TMS'den daha az olmasıdır. Uygulama sırasında elektrot altında iğnelenme ve uyarım sonrası kaşıntı, baş ağrısı, bulantı ve uykusuzluk çok az sıklıkta görülebilen hafif yan etkilere (Matsumoto & Ugawa, 2017; Antal 2017).

Beyin Uyarımı Hangi Hastalıklarda Kullanılıyor?

Öncelikle beyin uyarımı tedavisinin halen seçilmiş hastalar için, multidisipliner bir değerlendirme yoluyla, diğer yerleşik tedavilere ek olarak veya onlara yanıt alınmadığında uygulandığını belirtmek gerekir. Özellikle semptomlar geleneksel tedavi yöntemlerine yeterince yanıt vermediğinde, örneğin mevcut ilaçlar etkisiz olduğunda veya bağımlılık, olumsuz yan etkiler, tolerans veya toksisite gelişimi gibi nedenlerle uzun süreli kullanım için sorunlu hâle geldiğinde beyin uyarımı tedavisi düşünülmektedir. Ancak genel olarak nöropsikiyatrik hastalıklar kullanım alanlarını oluşturmak üzere beyin uyarımının uygulama alanları giderek genişlemektedir. TMS cihazının farklı nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanımıyla alakalı birçok çalışma yapılmıştır. Nörolojik hastalıklardan migren, kronik ağrılar, parkinson, alzheimer, epilepsi, ALS, MS, tinnitus gibi birçok hastalığın tedavisinde A sınıfı kanıtlara ulaşan potansiyel etkilerini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (Dougall et al., 2015; Lefaucheur et al., 2020; Pereira et al., 2016). Psikiyatrik hastalıklardan başta depresyon olmak üzere anksiyete bozukluğu, panik atak, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), travma sonrası stres bozukluğu, bağımlılık gibi birçok hastalıkta etkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Berlim et al., 2012; Fregni et al., 2021; Lefaucheur et al., 2014; H. Li et al., 2014). TMS'nin FDA tarafından 2008'de depresyon, 2013'te migren ağrıları ve 2018'de de OKB tedavisi için kullanımı onaylanmıştır (*FDA Permits Marketing of Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment of Obsessive Compulsive Disorder* / FDA, n.d.).

TMS'nin terapötik etkinliğine dair yayınlanan son kılavuzda, farklı hastalıklar için terapötik kullanımları kanıt düzeylerine göre Düzey A (kesin etkinlik), Düzey B (yüksek olasılıklı etkinlik) ve Düzey C (düşük olasılıklı etkinlik) olmak üzere üç sınıfa ayrıldı. Düzey A sınıfına giren terapötik kullanımlar şunlardır: 1) Ağrının kontralateralindeki primer motor korteksin (M1) yüksek frekanslı (HF) rTMS'sinin ağrı tedavisinde kullanımı, 2) Sol dorsolateral prefrontal korteksin (DLPFC) yüksek frekanslı (HF) rTMS'si dep-

resyon tedavisinde kullanımı, 3) Primer motor kortekste (M1) kontralezyonel bölgenin düşük frekanslı (LF) rTMS'sinin inme sonrası post-akut evrede el motor mecerilerin iyileşmesi için kullanımı. Düzey B sınıfına giren terapötik kullanımlar şunlardır: 1) Fibromiyaljide sırasıyla yaşam kalitesini ve ağrıyı iyileştirmek için sol M1'in ve DLPFC'nin HF-rTMS'si, 2) Parkinson hastalığında sırasıyla motor bozukluğu ve depresyonu iyileştirmek için iki taraflı M1 bölgelerinin ve sol DLPFC'nin HF-rTMS'si, 3) Felcin post-akut aşamasında motor iyileşmesini desteklemek için ipsilezyonel M1'in HF-rTMS'si, 4) Multipl sklerozda alt ekstremitte spastisitesi için bacak motor korteksinin hedef alan aralıklı teta-burst uyarımı, 5) Travma sonrası stres bozukluğunda sağ DLPFC'nin HF-rTMS'si, 6) Kronik felç sonrası akıcı olmayan afazide sağ alt frontal girusun LF-rTMS'si; 7) Depresyonda sağ DLPFC'nin LF-rTMS'si ve son olarak 8) Depresyonda sağ DLPFC'nin LF-rTMS'si (veya sürekli teta-burst uyarımı) ile sol DLPFC'nin HF-rTMS'sini (veya aralıklı teta-burst uyarımını) birleştiren bihemisferik uyarımı. Düzey C sınıfına giren terapötik kullanımları ise şöyledir: 1) Kulak çınlaması ve işitsel halüsinasyonlarda sol temporoparietal korteksin LF-rTMS'si (Lefaucheur et al., 2020). Tüm bunlardan sonra TMS protokollerinin ve tekniklerinin rutin klinik uygulamalarda geçerlilik kazandırmak amacıyla nasıl optimize edileceğinin belirlenmesi ana çalışma alanını oluşturmaktadır. Ayrıca, TMS protokollerini yürüten profesyonellerin, teknik gerçekleştirmenin kalitesini sağlamak, hastalara uygun bakımı garanti etmek ve başarı şansını en üst düzeye çıkarmak için sıkı bir eğitimden geçmesi çok önemlidir. Bu koşullar altında TMS'nin terapötik kullanımının önümüzdeki yıllarda gelişmesi ve yaygınlaşması beklenmektedir (Lefaucheur et al., 2020).

tES yöntemlerinin depresyon için etkili bir tedavi yöntemi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Brunoni et al., 2016; Moffa et al., 2020; Mutz et al., 2019). Şizofreni semptomlarına iyileştirici etkisi olduğunu destekleyen bazı çalışmalar var olsa da etkinliği henüz belirsizdir (Liu et al., 2021; Valiengo et al., 2020). Ancak son meta analiz çalışmaları A ve B sınıfı kanıt düzeyine

ulaşan endikasyonlar tanımlamışlardır (Fregni et al., 2021; Lefaucheur et al., 2014). Ağırlıklı olarak tDCS ile yapılan çalışmalara göre dorsolateral prefrontal korteksin uyarılması Parkinson ve Alzheimerda bilişsel semptomlar yönünden fayda sağlamaktadır (Brunyé et al., 2018; Majdi et al., 2022). Diğer medikal tedavilerde olduğu gibi, nöromodülasyon teknikleri de ancak semptomları hafifletebilmektedir. Alzheimer hastalığının neden olduğu nöron yıkımının engellenmesi elektriksel uyarım ile mümkün değildir. Ancak semptomların hafifletilmesi hastaların yaşam kalitesi yönünden son derece değerlidir ve fark yaratmaktadır. Ayrıca son yıllarda nörogörüntüleme ile birlikte uygulanmaları sayesinde bireyselleştirilme ve nörodejeneratif hastalıklarda erken evrede hastalığın seyrine olası müdahaleleri gündemdedir (Hanoğlu, 2020). Yine Parkinsonda görülen bilişsel semptomlar üzerinde iyileştirici etkisi bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Dubreuil-Vall et al., 2019). Motor işlevlerden sorumlu olan primer motor korteksin uyarılması ise Parkinsonda gözükken hareket bozuklukları üzerinde etkilidir (Mishra & Thrasher, 2022; Mosilhy et al., 2022) transcranial electrical stimulation (TES. Yinede etkinliği gösteren çalışmalar olsa da literatürde birbiriyle tutarsız sonuçlar da mevcut olduğundan daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (Liu et al., 2021).

TMS ve TES nöromodülasyon uygulamalarının girişimsel olmayışı, yan etki azlığı ve farklı tedavi süreçlerine kıyasla hızlı ve kolay bir tedavi süreci sağlanması sebebiyle son yıllarda nöromodülasyonun tedavi amaçlı kullanım sıklığı hızla artmaktadır (Mosilhy et al., 2022) transcranial electrical stimulation (TES. Tedavi amaçlı kullanımı son yıllarda ivme kazanmış ve ümit vadeden çalışmalar yapılmış olsa da birçok hastalık için etkinliği henüz tam ispat edilmiş değildir. Bu hastalıklar üzerindeki etkinliğinin gösterilmesi için daha geniş hasta popülasyonlarındaki etkinliğini ve uzun süreli sonuçlarını inceleyen klinik araştırmaların sayısının artması gerekmektedir. Ayrıca bu hastalıkların hâlihazırda uygulanan ve etkinliği bilinen rutin kullanımda tedavileri mevcut olduğundan ötürü, nöromodülasyonun bu tekniklerle kıyaslandığı klinik çalışmaların yapılması da büyük önem taşımaktadır.

Ufuktaki Nöromodülasyon

Yukarıda bahsedilen klinik kullanımlar, hakkında daha fazla araştırma yapılmış ve nispeten yaygın kullanılan tedavi yöntemleridir. Fakat nöromodülasyonun tedavi olanakları bunlarla sınırlı değildir. Nöromodülasyon, girişimsel olmayan uyarım teknikleriyle uyarılabilecek beyin bölgelerinde, aktivite artışı veya azalışına bağlı ortaya çıkan tüm hastalıklar için potansiyel bir tedavi yöntemi olabilir. Nöromodülasyon cihazları, genel tıbbi cihaz endüstrisinin en hızlı büyüyen segmentidir. FDA tarafından onaylanan yeni nöromodülasyon cihazlarının sayısı 2007'de %35 arttı (NeuroInsights Nöroteknoloji Endüstrisi Raporu'na göre). Gelecek vaat eden yeni nöromodülasyon tedavileri migren, obezite, obsesif kompulsif bozukluk ve depresyon gibi çeşitli bozuklukları ele alıyor. Ağrı ve tDCS ile ilgili makalelere bibliyometrik bir bakış açısı sağlamayı amaçlayan bir çalışma bu konudaki bilimsel üretimin yıllık %17,1 büyüme ile artmakta olduğunu ortaya koymuştur (Chiriac et al., 2023). Nöromodülasyon tedavilerindeki ilerlemeler gerçek anlamda multidisiplinerdir ve sonuca ulaşmak için sinir bilimcilerin, mühendislerin ve klinisyenlerin yakın iş birliğini gerektirir (*Treatment*, n.d.).

Nöromodülasyonun geleceği, uyarılabilir ağ nöromodülasyonunun, beyin ve harici sensörler tarafından otomatik olarak ayarlanan ve bulut tabanlı uygulamalar aracılığıyla kontrol edilen tahmine dayalı yapay zekâ ile entegrasyonunu içermektedir. Makine öğrenimini kullanan yapay zekâ, ağrı, kulak çınlaması, titreme ve depresyon gibi semptomlar için nesnel biobelirteç bulma peşindedir (De Ridder et al., 2021). Yapay zekâ ile entegrasyon, nöromodülasyon cihazlarının en etkili zamanda, en doğru lokalizasyona uyarı vermesini ve semptomları düzeltmesini sağlayacak umut vaat eden bir uygulamadır.

Denison ve ark. göre 2035 yılına gelindiğinde, nöroanatomik ağlara ilişkin anlayışımızdaki ve stimülasyonun etki mekanizmasındaki ilerlemeler, malzeme bilimi, minyatürleştirme, enerji depolama ve dağıtım alanındaki gelişmelerle birleştiğinde, nöromodülasyon cihazlarının kullanımı yaygınlaşacaktır. Stimülasyon, işlevi bozulmuş bir nö-

ron grubunu, beyin bölgesini veya ağını hedefleyebilir ve sürekli olarak veya fizyolojik değişikliklere yanıt olarak tek tedavi olarak uygulanabilir hale gelecektir. Tedavi klinik yanıtı veya fizyolojik biyobelirteçlere göre titre edilebilir ve değiştirilebilir olacaktır. Klinik ve teknolojik gelişmelere ayak uydurmanın yanı sıra, 2035 yılında nörologların, hızla genişleyen hasta popülasyonu için nöromodülasyon teknolojisine erişim sağlamak amacıyla karmaşık etik ve ekonomik hususları da gözden geçirmeleri gerekecektir (Denison & Morrell, 2022).

Nöromodülasyonun terapötik gücü, belirli bir ağı hedefleme ve modüle etme yeteneğinden gelir. Ancak belirli bir semptom için bile bu ağ hastadan hastaya aynı olmayabilir, belirli bir ağ içindeki işlev bozukluğu farklı semptomlara neden olabilir ve tek bir sendrom içinde birden fazla semptomu ifade eden birden fazla ağ bulunabilir. Nöroloğun rollerinden biri, her hasta için bozukluğun altında yatan işlevsiz ağı lokalize etmek için klinik değerlendirmeyi kullanmaktır. Nörolojik ve psikiyatrik bozukluklara yönelik daha rafine sinir ağı modellerinin geliştirilmesine, EEG, fMRI ve difüzyon tensör görüntüleme gibi elektrofizyoloji ve yapısal ve fonksiyonel görüntüleme ile ilerlemeler ve daha kesin ve daha az invazif beyin haritalama tekniklerinin geliştirilmesi ile nöroloğa, bir hastalığın klinik sonuçlarından önce gelen fizyolojik değişiklikleri gösteren, hatta bireysel değişiklikleri orantıya koyabilen biyobelirteçler sağlanmış olacaktır. Ancak bu cihazlar tarafından sağlanan verilerin hacmi ve karmaşıklığı, klinisyen ne kadar yetenekli olursa olsun, klinisyene bağlı olmayan yorumlama yöntemleri gerektirmektedir. Beyin verilerinin, özellikle de uzun süreli veya gerçek zamanlı olarak elde edilen verilerin yorumlanması, makine ve derin öğrenmeye dayanan ve yoğun hesaplama yetenekleri gerektiren ileri düzey analizler gerektirir. Nöromodülasyon gibi nörolojik tedaviler, ilerde en iyi sonuçları elde etmek için daha fazla veri bilimi ile iş birliğine ihtiyaç duymaktadır (Denison & Morrell, 2022).

Bu yolla nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların çoğu için spesifik, hedefe yönelik ve değiştirilebilir tedavi sağlayan bir dizi güvenli ve etkili nöromodülasyon cihazına erişilebileceği

öngörülmektedir. EEG, fMRI, difüzyon tensör görüntüleme ve TMS gibi invaziv olmayan testler beyin devre patolojisinin tanımlanmasına yardımcı olacak ve böylece nöromodülasyon müdahalesi için en iyi yer hedeflenebilecek ve en iyi prosedür belirlenebilecektir. Tedavi planında hastaların farmakoterapiden, rezektif veya ablatif prosedürlerden, noninvazif veya invaziv nöromodülasyondan veya bunların kombinasyonlarından hangisinden en çok fayda görüp görmeyeceği belirlenebilecektir. Felç sonrası fizik tedavi ve nöromodülasyon, Alzheimer hastalığı için monoklonal antikor tedavileri ile nöromodülasyon tedavileri sinerjistik olarak birleştirilecektir (Denison & Morrell, 2022).

Sonuç olarak birçok nöromodülasyon cihazı hastalık yönetimi platformu olarak kullanılacaktır. Cihaz programlamayı kişiselleştirmek ve yalnızca nöromodülasyona değil aynı zamanda davranış veya farmakolojik tedavilere verilen klinik yanıtı takip etmek için cihaz tarafından sağlanan objektif nöral biyobelirteç verilerinden faydalanılabilecek. Bu sayede daha iyi bir hastalık yönetimi sağlanması beklenmektedir (Denison & Morrell, 2022). Ama bu gelişmeler neticesinde, klinik ve teknolojik gelişmelere ayak uydurmanın yanı sıra, klinisyenin hızla genişleyen hasta popülasyonu için nöromodülasyon teknolojisine erişim sağlamak amacıyla karmaşık etik ve ekonomik hususları da gözden geçirmeleri gerekecektir.

Kaynaklar

- 1) Antal, A. (2017). *Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. Clinical Neurophysiology, 128(9), 1774–1809.*
- 2) Austelle, C. W., O'Leary, G. H., Thompson, S., Gruber, E., Kahn, A., Manett, A. J., Short, B., & Badran, B. W. (2022). *A Comprehensive Review of Vagus Nerve Stimulation for Depression. Neuromodulation, 25(3), 309–315.*
- 3) Bari, A. A., Thum, J., Babayan, D., & Lozano, A. M. (2018). *Current and Expected Advances in Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. Progress in Neurological Surgery, 33, 222–229.*
- 4) Benabid, A. L., Pollak, P., Hoffmann, D., Gervason, C., Hommel, M., Perret, J. E., de Rougemont, J., & Gao, D. M. (1991). *Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. Lancet (London, England), 337(8738), 403–406.*
- 5) Bergfeld, I. O., Dijkstra, E., Graat, I., de Koning, P., van den Boom, B. J. G., Arbab, T., Vulink, N., Denys, D., Willuhn, I., & Mocking, R. J. T. (2021). *Invasive and Non-invasive Neurostimulation for OCD. Current Topics in Behavioral Neurosciences, 49, 399–436.*

- 6) Berlim, M. T., Van Den Eynde, F., & Jeff Daskalakis, Z. (2012). Clinically Meaningful Efficacy and Acceptability of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Primary Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology* 2013 38:4, 38(4), 543–551.
- 7) Brunoni, A. R., Moffa, A. H., Fregni, F., Palm, U., Padberg, F., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Bennabi, D., Haffen, E., Alonzo, A., & Loo, C. K. (2016). Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: Meta-analysis of individual patient data. *The British Journal of Psychiatry*, 208(6), 522–531.
- 8) Brunoni, A. R., Sampaio-Junior, B., Moffa, A. H., Aparício, L. V., Gordon, P., Klein, I., Rios, R. M., Razza, L. B., Loo, C., Padberg, F., & Valiengo, L. (2019). Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: a primer. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 41(1), 70–81.
- 9) Brunyé, T. T., Hussey, E. K., Gardony, A. L., Holmes, A., & Taylor, H. A. (2018). Targeted Right Medial Temporal Lobe tDCS and Associative Spatial and Non-Spatial Memory. *Journal of Cognitive Enhancement*, 2(3), 287–297.
- 10) Chiriac, V. F., Leucuta, D. C., & Moşoiu, D. V. (2023). Pain and Transcranial Direct Current Stimulation: A Bibliometric Analysis. *Journal of Pain Research*, 16, 3655–3671.
- 11) De Ridder, D., Maciaczyk, J., & Vanneste, S. (2021). The future of neuromodulation: smart neuromodulation. *Expert Review of Medical Devices*, 18(4), 307–317.
- 12) Denison, T., & Morrell, M. J. (2022). Neuromodulation in 2035 The Neurology Future Forecasting Series. *Neurology*, 98(2), 65–72.
- 13) Dougall, N., Maayan, N., Soares-Weiser, K., McDermott, L. M., & McIntosh, A. (2015). Transcranial magnetic stimulation (TMS) for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015(8).
- 14) Dubreuil-Vall, L., Chau, P., Ruffini, G., Widge, A. S., & Camprodon, J. A. (2019). tDCS to the left DLPFC modulates cognitive and physiological correlates of executive function in a state-dependent manner. *Brain Stimulation*, 12(6), 1456–1463.
- 15) Farzan, F., Vernet, M., Shafi, M. M. D., Rotenberg, A., Daskalakis, Z. J., & Pascual-Leone, A. (2016). Characterizing and modulating brain circuitry through transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography. *Frontiers in Neural Circuits*, 10(SEP).
- 16) FDA permits marketing of transcranial magnetic stimulation for treatment of obsessive compulsive disorder | FDA. (n.d.). Retrieved July 3, 2022, from <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-transcranial-magnetic-stimulation-treatment-obsessive-compulsive-disorder>.
- 17) Fregni, F., El-Hagrassy, M. M., Pacheco-Barrios, K., Carvalho, S., Leite, J., Simis, M., Brunelin, J., Nakamura-Palacios, E. M., Marangolo, P., Venkatasubramanian, G., San-Juan, D., Caumo, W., Bikson, M., & Brunoni, A. R. (2021). Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 24(4), 256–313.
- 18) Hallett, M. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. *Neuron*, 55(2), 187–199.
- 19) Hanoğlu, L. (2020). Noninvasive neuromodulation and neuroimaging; personalizing the neuromodulation. *Anatomy: International Journal of Experimental & Clinical Anatomy*, 14.
- 20) Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipovic, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J. P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., ... Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528.
- 21) Lefaucheur, J. P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipovic, S. R., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150–2206.
- 22) Leung, A., Shirvalkar, P., Chen, R., Kuluva, J., Vaninetti, M., Bermudes, R., Poree, L., Wassermann, E. M., Kopell, B., Levy, R., Leung, A., Saitoh, Y., Lefaucheur, J. P., Khedr, E., de Andrade, D. C., Schuster, N. M., Salmasi, V., Leung, A., Adamson, M. M., ... Leung, A. (2020). Transcranial Magnetic Stimulation for Pain, Headache, and Comorbid Depression: INS-NANS Expert Consensus Panel Review and Recommendation. *Neuromodulation*, 23(3), 267–290.
- 23) Li, H., Wang, J., Li, C., & Xiao, Z. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(9).
- 24) Li, M. C. H., & Cook, M. J. (2018). Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 59(2), 273–290.
- 25) Liu, Y., Gu, N., Cao, X., Zhu, Y., Wang, J., Smith, R. C., & Li, C. (2021). Effects of transcranial electrical stimulation on working memory in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 296, 113656.
- 26) Majdi, A., van Boekholdt, L., Sadigh-Eteghad, S., & Mc Laughlin, M. (2022). A systematic review and meta-analysis of transcranial direct-current stimulation effects on cognitive function in patients with Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 27(4), 2000–2009.
- 27) Matsumoto, H., & Ugawa, Y. (2017). Adverse events of tDCS and tACS: A review. *Clinical Neurophysiology Practice*, 2, 19–25.
- 28) Mishra, R. K., & Thrasher, A. T. (2022). Effect of concurrent transcranial direct current stimulation on instrumented timed up and go task performance in people with Parkinson's disease: A double-blind and cross-over study. *Journal of Clinical Neuroscience*, 100(April), 184–191.
- 29) Moffa, A. H., Martin, D., Alonzo, A., Bennabi, D., Blumberger, D. M., Benseñor, I. M., Daskalakis, Z., Fregni, F., Haffen, E., Lisanby, S. H., Padberg, F., Palm, U., Razza, L. B., Sampaio-Jr, B., Loo, C., & Brunoni, A. R. (2020). Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation (tDCS) for major depressive disorder: An individual patient data meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 99, 109836.
- 30) Mosilhy, E. A., Alshial, E. E., Eltaras, M. M., Rahman, M. M. A., Helmy, H. I., Elazoul, A. H., Hamdy, O., & Mohammed, H. S. (2022). Non-invasive transcranial brain modulation for neurological disorders treatment: A narrative review. *Life Sciences*, 307(May), 120869.
- 31) Mutz, J., Vipulanathan, V., Carter, B., Hurlmann, R., Fu, C. H. Y., & Young, A. H. (2019). Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Online)*, 364.
- 32) Opri, E., Cernera, S., Molina, R., Eisinger, R. S., Cagle, J. N., Almeida, L., Denison, T., Okun, M. S., Foote, K. D., & Gunduz, A. (2020). Chronic embedded cortico-thalamic closed-loop deep brain stimulation for the treatment of essential tremor. *Science Translational Medicine*, 12(572), 1–12.
- 33) Paulus, W. (2011). Transcranial electrical stimulation (tES - tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychological Rehabilitation*, 21(5), 602–617.
- 34) Pereira, L. S., Müller, V. T., da Mota Gomes, M., Rotenberg, A., & Fregni, F. (2016). Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy and Behavior*, 57, 167–176.
- 35) Rosa, M. A., & Lisanby, S. H. (2012). Somatic treatments for mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 102–116.
- 36) Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmüller, J., Carpenter, L. L., Cincotta, M., Chen, R., Daskalakis, J. D., Di Lazzaro, V., Fox, M. D., George, M. S., Gilbert, D., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Ilmoniemi, R. J., Pascal Lefaucheur, J., Leocani, L., ... Hallett, M. (2021). Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology*, 132(1), 269–306.
- 37) Skarpaas, T. L., Jarosiewicz, B., & Morrell, M. J. (2019). Brain-responsive neurostimulation for epilepsy (RNS @ System). *Epilepsy Research*, 153(December 2018), 68–70.
- 38) Taylor, R., Galvez, V., & Loo, C. (2018). Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists. *Australasian Psychiatry*, 26(2), 189–192.
- 39) Toffa, D. H., Touma, L., El Meskine, T., Bouthillier, A., & Nguyen, D. K. (2020). Learnings from 30 years of reported efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) for epilepsy treatment: A critical review. *Seizure*, 83(May), 104–123.
- 40) Treatment. (n.d.). Retrieved February 21, 2024, from <https://www.neuromodulation.com/medical-therapy-overview>.
- 41) Valiengo, L. D. C. L., Goerigk, S., Gordon, P. C., Padberg, F., Serpa, M. H., Koebe, S., Santos, L. A. Dos, Lovera, R. A. M., Carvalho, J. B. De, Van De Bilt, M., Lacerda, A. L. T., Elkis, H., Gattaz, W. F., & Brunoni, A. R. (2020). Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation for Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 77(2), 121–129.
- 42) Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., Cohen, L. G., Fregni, F., Hermann, C. S., Kappenman, E. S., Knotkova, H., Liebetanz, D., Miniussi, C., Miranda, P. C., Paulus, W., Priori, A., Reato, D., Stagg, C., Wenderoth, N., ... Author, C. N. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools HHS Public Access Author manuscript. In *Clin Neurophysiol (Vol. 127, Issue 2)*.