

BÖLÜM 29

DAVRANIŞSAL BAĞIMLILIKLARIN NÖROBİYOLOJİSİ

Tarık SAĞLAM¹

Giriş

Davranışsal bağımlılıklar mı? Bağımlılık yapan davranışlar mı? Bu iki sorudan hangisi daha önce sorulmalı. Davranış; dış dünyaya karşı fiziksel, duygusal tepki olarak ortaya çıkabilen eylemlerimize verilen isimdir. Davranışın çeşitli örnekleri olmakla birlikte, bazı davranışlar mükerrer olabilmesi özelliği ile kendine has bir model kazanırlar. Bir kitabı okumak, otobüse binmek, yemek yemek amaca yönelik olarak yaptığımız davranışlardan bazılarıdır. Bu durumlar bizde bu davranışları yeniden yapma noktasında yoğun bir istek uyandırmaz, evet kitap okumak birçoğumuzun istediği, bazen özlediği bir eylem olsa da hiç kimse kitap okumadığı için bu bölümde bahsedeceğimiz yoksunluk, aşerme hali içerisine girmez. Bazı davranışlar eylemi tekrar yapmaya yönelik yoğun istek aşerme durumu ortaya çıkarabilir. Neden bazı davranışları tekrar etme arzusu çok daha fazladır ya da o davranış paterninden uzak kalmak bizde disforik bir duygudurumu, psikomotor ajitasyon, uykusuzluk, sinirlilik gibi durumların ortaya çıkmasına sebep olur.

Bağımlılık, tarihsel olarak, ahlaki veya davranışsal bir hastalık olarak görülmüş, bu da günümüzde devam eden madde kullanım bozukluğu

ve davranışsal bağımlılığı olan kişilerin damgalanmasına yol açmıştır. Ancak yapılan araştırmalar sonucunda anlaşılmıştır ki kronik uyuşturucu kullanımı beyinde fizyopatolojik bir takım değişikliklere yol açabilir. Bağımlılık günümüzde artık diyabet ve hipertansiyon gibi diğer kronik tıbbi hastalıklarla benzer nüks oranlarına sahip kronik ve tekrarlayan bir beyin hastalığı olarak tanımlanmaktadır.

Bağımlılığın birkaç tanımlayıcı bileşeni olduğu öne sürülmüştür: (a) olumsuz sonuçlara rağmen bir davranışa devamlı katılım gösterme, (b) davranışa katılım üzerinde azalan öz kontrol, (c) arzu uyandıran davranışa girişmeden önceki dürtü ya da aşerme durumu. Birçok insan kumar oynayabilir, alkol tüketebilir, çevrimiçi oyun oynayabilir; fakat herkes için bu davranışlar bağımlılık ve aşerme durumu oluşturmayabilir. Tıpkı aynı ilacın farklı kişilerde farklı etki-yan etki ortaya çıkarması gibi. Nörobiyoloji bu alanda sorularımıza cevap arayan bir bilim dalıdır. Giriş cümlesinde sorduğum soruya da cevap verme nörobiyolojinin ilgi alanında mündemiçtir. Neden bazı davranış paternlerinin bazı insanlarda daha çok görüldüğü, bu davranışların bazı insanlarda neden bağımlılık diyebileceğimiz kadar sık olduğu, yoksunluk dönemlerinde iradi mekanizmaların nasıl etkile-

¹ Uzm. Dr., Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, tariksglm@gmail.com

gesizlik olarak tanımlar (40). Reaktif sistem (RaS) olarak da adlandırılan Go(git) ağı, davranıştan anlık sonuçlara ulaşılmasına aracılık eder. Yansıtıcı (reflektif)sistem (RfS) olarak da adlandırılan Stop(durdurma) ağı, uzun vadeli tahminlere dayalı olarak engelleyici bir kontrol sağlar (41).

Go ağında yer alan kilit yapılar, aşağıdan yukarıya mezolimbik ve mezokortikal dopamin yolları (nükleus akumbens dahil), striatumun diğer bölümleri ve amigdaladır. Bu yolların tepesinde, Stop(durma) ağının kilit yapıları, ventromedial, dorsolateral ve anterior singulat, prefrontal korteksler gibi dürtü ve dikkat kontrolü ile ilişkili alanlar bulunur. Diğer hayati stop ağı yapıları, somatosensoryel korteks, insula ve hipokampus gibi hafıza ve duygulanım durumları ile ilişkilidir (42). “Go” ağı veya RaS, mezokortikolimbik dopaminerjik yollar boyunca dopamin salınımını içeren aşağıdan yukarıya bir network sürecidir. Ergen beyni, yetişkin beyniyle karşılaştırıldığında, git ve dur ağları arasında dengesizliğe sahiptir; bu, madde kullanım bozukluklarının ve internete oyun oynama bozukluğunun neden sıklıkla ergenlik döneminde ortaya çıktığını açıklamaya yardımcı olabilir (43). DEHB'nin yanı sıra madde kullanım bozuklukları olan hastalarda daha güçlü bir git ağı ve daha zayıf bir dur ağı bulunmuştur. Genellikle parkinson hastalığını tedavi etmek için kullanılan dopamin agonist ilaçları, go ağını uyurarak kumar, aşırı yemek yeme ve aşırı cinsellik gibi davranışsal bağımlılıklara neden olabilir (44).

Ödül merkezli bağımlılık modelleri, ödül işleme ve uyuşturucu kullanımının pekiştirici yönüne odaklanmıştır diyebiliriz. Bir model, duyarlı bireylerde bir uyarana tekrar tekrar maruz kalmanın veya haz odaklı davranışların bu sinir devrelerini tetikleyebileceğini ve hedonik ayar noktasını (allostazis) değiştirebileceğini öne sürer. Bu nedenle, zamanla, bağımlılık yapan davranışlar beynin doğal ödül sistemini «ele geçirebilir(hijack)», yani onu kötüye kullanılan birincil ilaca daha duyarlı ve diğer «doğal» pekiştiricilere/ödüllere daha az duyarlı hale getirebilir (45).

Bahsedilen teoriler ve modeller, ödül veya alışkanlık sistemlerinde artan veya azalan dopamin

salınımını artan arzu ve azalmış inhibisyon ile ilişkilendirerek genellikle dopamin sistemlerine odaklanmıştır. D1, D2 ve D3 reseptörleri dahil olmak üzere birçok dopamin reseptörünün, madde bağımlılıklarıyla ilgili olduğu açıklanmıştır. Bu dopamin reseptörleri, maddeyi aşırma ve davranış inhibisyonu ile değişken şekilde bağlantılı olarak çalışmalarda işaret edilmiştir (46). Bununla birlikte, D4 dopamin reseptörü, hayvan modelleri de dahil olmak üzere, dürtü kontrolü ve kumar davranışlarıyla da bağlantılı olarak bulunmuştur (47).

Sonuç

Bağımlılık bozuklukları; glutamat, GABA, serotonin, norepinefrin ve asetilkolin ve ayrıca kortikotropin salıcı faktörü, opioidler, kanabinoidler, oksitosin, vazopresin ve nöropeptid Y dahil olmak üzere çok çeşitli nörotransmitterler ve nöropeptidlerin ekspresyonu ve işlev bozukluğu ile ilişkilidir. Prefrontal korteks(orbitofrontal, medial prefrontal, anterior singulat), bazolateral amigdalar, insular ve hipokampal yapılar, aşırma durumlarıyla bağlantılıdır. Bağımlılık nörobiyolojisi, nörobilimin ilerlemesinden yararlanmak için önemli bir konuma sahiptir. İnsanlarda ve deney hayvanlarında nöronal aktiviteyi ve nörokimyası yansıtan gelişmiş görüntülemeler, bağımlılıklarla oldukça ilgili olan beyin değişiklikleri hakkında önemli bilgiler sağlar. Bu özelliklerin her birinin nörobiyolojide bir kökü vardır ve mekanizmalarını anlamak, bağımlılığı anlamamıza ve tedavi için potansiyel hedefleri görmemize yardımcı olur.

Kaynakça

1. Albayrak Ö., Wölflé S.M., Hebebrand J., Does food addiction exist? A phenomenological discussion based on the psychiatric classification of substance-related disorders and addiction, *Obes. Facts* 5 (2) (2012) 165–179
2. Beninger RJ, Miller R (1998) Dopamine D1-like receptors and reward-related incentive learning. *Neurosci Biobehav Rev* 22:335–345. 10.1016/S0149-7634(97)00019-5,
3. Cameron CM, Wightman RM, Carelli RM (2014) Dynamics of rapid dopamine release in the nucleus accumbens during goal-directed behaviors for cocaine versus natural rewards. *Neuropharmacology* 86:319–328.10.1016

- /j.neuropharm. 2014.08.006
4. Marche K, Martel A-C, Apicella P (2017) Differences between dorsal and ventral striatum in the sensitivity of Tonicly active neurons to rewarding events. *Front Syst Neurosci* 11:52. 10.3389/fnsys.2017.00052
 5. Lipton DM, Gonzales BJ, Citri A (2019) Dorsal striatal circuits for habits, compulsions and addictions. *Front Syst Neurosci* 13:28. 10.3389/fnsys.2019.00028
 6. Graveland GA, DiFiglia M (1985) The frequency and distribution of medium-sized neurons with indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. *Brain Res* 327:307–311. 10.1016/0006-8993(85)91524-0
 7. Oorschot DE (2013) The percentage of interneurons in the dorsal striatum of the rat, cat, monkey and human: a critique of the evidence. *Basal Ganglia* 3:19–24. 10.1016/j.baga.2012.11.001
 8. Gittis AH, Kreitzer AC (2012) Striatal microcircuitry and movement disorders. *Trends Neurosci* 35:557–564. 10.1016/j.tins.2012.06.008
 9. Weiss F. Neurobiology of craving, conditioned reward and relapse, *Curr Opin Pharmacol*. 2005 Feb;5(1):9-19. doi: 10.1016/.coph.2004.11.001.
 10. Power Y, Goodyear B, Crockford D. Neural correlates of pathological gamblers preference for immediate rewards during the iowa gambling task: an fMRI study. *J Gamb Stud*. 2011:1–14.
 11. Koob GE, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:217–38.
 12. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in parkinson disease: A cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010;67:589–95.
 13. Celik E, Ozkaya HM, Poyraz BC, Saglam T. Impulse control disorders in patients with prolactinoma receiving dopamine agonist therapy: a prospective study with 1 year follow-up. *Endocrine*. 2018 Dec;62(3):692-700. doi: 10.1007/s12020-018-1744-8. Epub 2018 Sep 11.
 14. McElroy SL, Nelson E, Welge J, Kaehler L, Keck P. Olanzapine in the treatment of pathological gambling: a negative randomized placebo-controlled trial. *Journal Clin Psychiatry*. 2008;69:433–40.
 15. Boileau I, Payer D, Chugani B, et al. In vivo evidence for greater amphetamine-induced dopamine release in pathological gambling: a positron emission tomography study with [¹¹C]-(+)-PHNO. *Mol Psychiatry*. 2014;19:1305–13.
 16. Nordin C, Eklundh T. Altered CSF 5-HIAA disposition in pathological male gamblers. *CNS Spectr*. 1999;4:25–33
 17. de Castro IP, Ibanez A, Saiz-Ruiz J, Fernandez-Piqueras J. Concurrent positive association between pathological gambling and functional DNA polymorphisms at the MAO-A and the 5-HT transporter genes. *Mol Psychiatry*. 2002;7:927–8.
 18. Potenza MN, Walderhaug E, Henry S, et al. Serotonin 1B receptor imaging in pathological gambling. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14:139–45.
 19. Power Y, Goodyear B, Crockford D. Neural correlates of pathological gamblers preference for immediate rewards during the iowa gambling task: an fMRI study. *J Gamb Stud*. 2011:1–14.
 20. Potenza MN, Steinberg MA, Skudlarski P, et al. Gambling urges in pathological gambling: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:828–36.
 21. Power Y, Goodyear B, Crockford D. Neural correlates of pathological gamblers preference for immediate rewards during the iowa gambling task: an fMRI study. *J Gamb Stud*. 2011:1–14.
 22. Balodis IM, Kober H, Worhunsky PD, Diminished frontostriatal activity during processing of monetary rewards and losses in pathological gambling. *Biol Psychiatry*. 2012;71:749–57
 23. de Greck M, Enzi B, Prösch U, Northoff G. Decreased neuronal activity in reward circuitry of pathological gamblers during processing of personal relevant stimuli. *Hum Brain Mapp*. 2010;31:1802–12.
 24. Reuter J, Raedler T, Rose M, Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci*. 2005;8:147–8.
 25. Ko C-H, Liu G-C, Hsiao S, et al. Brain activities associated with gaming urge of online gaming addiction. *J Psychiatr Res*. 2009;43:739–47.
 26. Weinstein AM. Computer and video game addiction—a comparison between game users and non-game users. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2010;36:268–76.
 27. Joutsa J, Saunavaara J, Parkkola R, Extensive abnormality of brain white matter integrity in pathological gambling. *Psychiatry Res*. 2011;194:340–6.
 28. Rahman AS, Xu J, Potenza MN. Hippocampal and amygdalar volumetric differences in pathological gambling: a preliminary study of the associations with the behavioral inhibition system. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39:738–45.
 29. Yip SW, Lacadie CM, Xu J, et al. Reduced genu corpus callosal white matter integrity in pathological gambling and its relationship to alcohol abuse or dependence. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14:129–38.
 30. Lin F, Zhou Y, Du Y, et al. Abnormal white matter integrity in adolescents with Internet addiction disorder: a tract-based spatial statistics study. *PLoS One*. 2012;7:e30253.
 31. Miner MH, Raymond N, Mueller BA, Lloyd M. Preliminary investigation of the impulsive and neuroanatomical characteristics of compulsive sexual behavior. *Psychiatry Res*. 2009;174:146–51.
 32. Paulus MP, Squeglia LM, Bagot K, et al Screen media activity and brain structure in youth: evidence for diverse structural correlation networks from the ABCD study. *Neuroimage*. 2019;185:140–153
 33. Slutske WS, Zhu G, Meier MH, Martin NG. Genetic and environmental influences on disordered gambling in men and women. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:624–30.
 34. Lobo DS, Kennedy JL. Genetic aspects of pathological gambling: a complex disorder with shared genetic vulnerabilities. *Addiction*. 2009;104:1454–65.
 35. Black DW, Monahan PO, Temkit MH, Shaw M. A family study of pathological gambling. *Psychiatry Res*. 2006;141:295–303.
 36. White MJ, Morris CP, Lawford BR Behavioral phenotypes of impulsivity related to the ANKK1 gene are independent of an acute stressor. *Behavioral and Brain Functions*. 4, Article number: 54 (2008)

37. Han DH, Lee YS, Yang KC, Kim EY, Lyoo IK, Renshaw PF. Dopamine genes and reward dependence in adolescents with excessive internet video game play. *J Addict Med.* 2007;1:133–8.
38. Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, et al. A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics.* 1996;6:223–34
39. Lee YS, Han D, Yang KC, et al. Depression like characteristics of 5HTTLPR polymorphism and temperament in excessive internet users. *J Affect Disord.* 2008;109:165–9
40. Adisetiyo V, and Gray K.M.: Neuroimaging the neural correlates of increased risk for substance use disorders in attention-deficit/hyperactivity disorder—a systematic review. *Am J Addict* 2017; 26: pp. 99-111
41. Noël X., Van der Linden M., and Bechara A.: The neurocognitive mechanisms and loss of willpower. *Psychiatry (Edgmont)* 2006; 3: pp. 30-41
42. Noël X., Van der Linden M., and Bechara A.: The neurocognitive mechanisms and loss of willpower. *Psychiatry (Edgmont)* 2006; 3: pp. 30-41
43. Adisetiyo V, and Gray K.M.: Neuroimaging the neural correlates of increased risk for substance use disorders in attention-deficit/hyperactivity disorder—a systematic review. *Am J Addict* 2017; 26: pp. 99-1
44. Weinstein A, Lejoyeux M. New developments on the neurobiological and pharmaco-genetic mechanisms underlying Internet and videogame addiction. *Am J Addict* 2015;24(2):117–25.
45. Yip SW, Desai RA, Steinberg MA, et al. Health/functioning characteristics, gambling behaviors and gambling related motivations in adolescents stratified by gambling severity: Findings from a high school risk survey. *Am J Addict.* 2011; 20:495–508.
46. Volkow ND., Wang GJ., Tomasi D., Unbalanced neuronal circuits in addiction. *Curr Opin Neurobiol.* 2013 Aug;23(4):639-48. doi: 10.1016/j.conb.2013.01.002. Epub 2013 Feb 21.
47. Worhunsky PD., Matuskey D., Gallezot JD., Regional and source-based patterns of [11C]-(+)-PHNO binding potential reveal concurrent alterations in dopamine D2 and D3 receptor availability in cocaine-use disorder. *Neuroimage* 2017; 148: pp. 343-351