

Nikotinik Reseptörler, Nükleus Akumbens ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

Koray Karabekiroğlu¹

ÖZET:

Nikotinik reseptörler, nükleus akumbens ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu

Nöronal nikotinik reseptörler (nACh) insan beyinde yaygın olarak bulunur ve özellikle dikkat, öğrenme ve bellek gibi işlevlerde kritik öneme sahiptir. Bu makalede, beyin nACh'lerinin anatomik ve gelişimsel olarak dağılımı ve özellikle nükleus akumbensteki işlevleri ile dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) patofizyolojisi arasındaki ilişkinin, nikotine erken dönemde yüksek düzeyde maruz kalmanın ve erişkin dönemde nikotinik reseptörlere etkili ajanların dikkat ve öğrenme becerileri üzerine etkilerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Öncelikli olarak "derleme" niteliğindeki makalelere ve temel olarak DEHB patofizyolojisi ve nikotinik reseptörler ya da nükleus akumbens arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalara, özellikle "ScienceDirect" ve "Mdconsult" arama motorları kullanılarak ulaşılmış ve elde edilen veriler bu derlemede özellenmiştir.

Özellikle çocukluk çağında çok sık olarak görülen ve bilişsel, davranışsal, sosyal, psikolojik ve akademik çok sayıda sorunun oluşması için önemli bir risk faktörü olan DEHB'nin oluşum mekanizması henüz tümüyle aydınlatılmamıştır. İçlerinde yetersiz dopamin (DA), glutamat, norepinefrin işlevlerinin de yer aldığı pek çok biyolojik model ileri sürülmüştür. Son yıllarda giderek artan hayvan modelleri ve klinik DEHB olgularıyla yapılan çalışmalar, heterojenik klinik görünümü tek model üzerinde bütüncül bir yaklaşımla toplayan yeni hipotezleri gündeme getirmektedir. Bu yaklaşımda özellikle nükleus akumbens, dopaminergic sisteme doğrudan etkili nikotinik reseptörler ve yetersiz çalışan "ödül" sistemi ön plana çıkarılmaktadır.

Birincil olarak uzun süreli tonik/fazik mezolimbik DA etkileşimi ve ikincil olarak da akumbens üzerindeki sinaptik kapılama modeli ile, ikili yolak modeli DEHB'ye eşlik eden bozuklukları açıklayabilmektedir. Etkilenmenin edinilmiş ya da doğuştan olmasının, süre ve şiddetinin ve farklı yaşlardaki klinik görünümünün ortaya çıkaracağı farklılıkların incelenmesi için daha ileri araştırmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: Nikotinik reseptörler, nükleus akumbens, DEHB, gebelik, sigara içmek

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:122-129

ABSTRACT:

Nicotinic receptors, nucleus accumbens and attention deficit hyperactivity disorder

Neuronal nicotinic receptors (nACh) are widely distributed in human brain and they have critical importance on cognitive functions such as attention, learning, and memory. We aimed to review anatomic and developmental distribution of nACh of the brain, particular functions of nACh in nucleus accumbens and on pathophysiology of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). In addition, we reviewed the outcome of prenatal and early childhood exposure to nicotine and effects of agonistic agents of nicotinic receptors in terms of attention and learning skills. Method: In this article we reviewed especially the review articles about the relationship between ADHD pathophysiology and nicotinic receptors and nucleus accumbens, using mostly "ScienceDirect" and "Mdconsult" medical search engines. Results: ADHD is a common childhood psychiatric disorder and it is assumed as a significant risk factor for severe cognitive, behavioral, social, psychological, and academical problems. However, its pathophysiological origins are yet to be elucidated. Several models including dopamine (DA), glutamate, and norepinephrine dysfunction are suggested. Recently, the research studies with clinical ADHD cases and animal models are increasing in number. These studies mostly propose a new hypothesis which integrates the heterogenic pathophysiology on a model. This model particularly involves nucleus accumbens, nicotinic receptors which directly effects the dopaminergic system and the impaired reward circuitry. Discussion: The "dual pathway hypothesis" could explain firstly the chronic tonic/ phasic mesolimbic interaction, and secondly the accompanying psychiatric problems by the synaptic gating model over the nucleus accumbens. In order to explore the differential outcome of the disturbance either innate or acquired, effects of the duration and severity and the differences in developmental stages, further studies are needed.

Key words: Nicotinic receptors, nucleus accumbens, ADHD, pregnancy, cigarette smoking

Klinik Psikofarmakoloji Bulteni 2008;18:122-129

GİRİŞ

Nöronal nikotinik reseptörler (nACh) insan beyinde yaygın olarak bulunur. En sık $\alpha 4\beta 2$ ve $\beta 7$ alt tipi bilinmektedir. nACh'ların aktivasyonu asetilkolin (ACh), dopamin, gaba-amino bütirik asit (GABA) ve glutamatı da içeren çeşitli nörotransmitterlerin salınımını düzenler (1,2). nACh'lar

özellikle dikkat, öğrenme ve bellek gibi işlevlerde kritik öneme sahiptir. Çeşitli davranışsal ve psikiyatrik belirtilerin oluşumu bu nACh değişimleri ile açıklanmaktadır. Ayrıca nACh'lar Alzheimer hastalığı, Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB), Parkinson hastalığı, şizofreni, epilepsi, anksiyete, depresyon ve nikotin bağımlılığı gibi çeşitli merkezi sinir sistemi (MSS) patolojileri ile ilişki-

Yrd. Doç. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi AD., Samsun-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Koray Karabekiroğlu, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi Çocuk Psikiyatrisi Polikliniği Çocuk Hastanesi 55139 Kurupelit, Samsun-Türkiye

Telefon / Phone: +90-362-312-1919/3696

Elektronik posta adresi / E-mail address: drkorayk@yahoo.com, korayk@omu.edu.tr

Kabul Tarihi / Date of acceptance: 12 Ekim 2006 / October 12, 2006

lendirilmektedir (1-3).

Nikotinin ana beyin ödül sistemi (reward) yollarına, örneğin mezolimbik dopamin sistemine etkileri nörofizyolojik çalışmaların ilgi odağı olmuştur. Nikotin sinir uçlarından dopamin salınımına (ör, nukleus akumbensdeki) ana kaynak olan ventral tegmental bölgedeki dopamin nöronlarını harekete geçirir (4). Nikotin yoksunluğunda gözlenen disforik, hatta depresif duygudurumun ana nedeni akumbal dopamin azalmasıdır (4). Nikotin yoksunluğu belirtileri kaygı, huzursuzluk, hayal kırıklığı (frustrasyon), öfkeli, konsantrasyon güçlüğü, disfori, depresyon, iştah artışı, yerinde durmama, sabırsızlık, baş ağrısı ve uykusuzluk olarak tanımlanabilir (5). Tanımlanan bu davranış örüntüsünün; DEHB ana belirtileri ve sıklıkla DEHB'ye komorbid bozukluk belirtileri ile örtüşmesi dikkat çekicidir.

Kendiliğinden hipertansif olan sıçanlar (KHS) genellikle DEHB için hayvan modeli olarak kullanılmaktadır. KHS'larda santral nACh sayısı daha düşük bulunmuştur (6). Bu sıçanların normal kontrollerle karşılaştırıldıklarında nACh sayısı artışına (upregulation) daha az hassas oldukları ve nikotinin daha yüksek dozlarına daha uzun süreler ihtiyaç duydukları gösterilmiştir (6). Öte yandan, gebelik döneminde sigara içimine bağlı olarak çocuklarda ileri yaşlarda dikkat eksikliği, dürtü kontrol bozuklukları, davranım bozukluğu ve suça eğilim gelişiminde artış gösterilmiştir (7-12).

Bu makalede, beyin nACh'lerinin anatomik ve gelişimsel olarak dağılımı ve özellikle nukleus akumbensdeki işlevleri ile DEHB patofizyolojisi gözden geçirilmiştir. Öte yandan, nikotine erken dönemde yüksek düzeyde maruz kalmanın ve erişkin dönemde nikotinik reseptörlere etkili ajanların dikkat ve öğrenme becerileri üzerine etkileri tartışılmıştır.

Bu yazıda nikotinik asetilkolin reseptörlerinin ve nukleus akumbensin işlevlerinin gözden geçirilmesi ve bu yapıların DEHB patofizyolojisi açısından öneminin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda nikotinik reseptörlere etki eden ajanların klinik etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

"Nicotinic receptors" (nikotinik reseptörler), "nucleus accumbens" (nukleus akumbens), "Attention deficit/Hyperactivity Disorder" (ADHD) (Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu: DEHB), "pregnancy" (gebelik) ve "cigarette smoking" (sigara içmek) anahtar kelime olarak kullanılarak internet üzerinden "PubMed" ve "Sci-

enceDirect" ve "MdConsult" tıbbi arama motorları kullanılarak ilgili makalelere ulaşılmıştır. "Nucleus accumbens" ve "ADHD" anahtar kelimeleri kullanıldığında "PubMed" arama motorundan 54 adet makaleye, "nicotinic" ve "ADHD" anahtar kelimeleri kullanıldığında ise 40 adet makaleye ulaşılmıştır (Ağustos, 2006). Öncelikli olarak "derleme" niteliğindeki makalelere ve temel olarak DEHB patofizyolojisi ve nikotinik reseptörler ya da nukleus akumbens arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalara, özellikle "ScienceDirect" ve "Mdconsult" arama motorları kullanılarak ulaşılmış ve elde edilen veriler bu derlemede özetlenmiştir.

Nikotinik reseptörlerin yapısı, dağılımları ve işlevleri

Kolinerjik sistem en önemli ve filogenetik olarak eski sinir yollarından biridir (2). Kolinerjik nöronlar tarafından sentezlenen, depolanan ve salınan nörotransmitter asetilkolindir (Ach) ve Ach'nin bağlandığı temel moleküller kolinerjik muskarinik ve nöronal nikotinik Ach reseptörleridir. Nöronal nikotinik reseptörler (nACh) sinir sisteminde yaygın bir şekilde bulunur. Merkezi sinir sisteminde (MSS), nACh'lar yoluyla iletilen kolinerjik innervasyon, uyanıklık, uyku, yorgunluk, anksiyete, ağrı duyusunun merkezi olarak işlenmesi, gıda alımı ve çok sayıda bilişsel işlev gibi fizyolojik işlevlerde kritik önemi bulunan nörotransmitter salınımı, hücre uyarılabilirliği ve nöronal entegrasyon gibi süreçleri düzenler (1,2).

Preklinik çalışmalar nikotinin, dopamin (DA), norepinefrin (NE), serotonin (5-HT), glutamat, γ -aminobutirik asit (GABA) ve endojen opioid peptidler gibi çok sayıda merkezi nörotransmitter sistemlerinin işlevlerini değiştirdiğini göstermişlerdir (13-15). Presinaptik nACh'ların nikotin ile stimülasyonu transmitter salınımını ve metabolizmasını artırır. Kronik uyarılmaya bağlı olarak reseptör azalmasının (downregulation) görüldüğü diğer pek çok agonistten farklı bir şekilde kronik nikotin uygulaması (7 gün boyunca tekrarlanan bir şekilde nikotine maruz kalma) nACh'ların desensitizasyonuna ve inaktivasyonuna, diğer bir deyişle paradoksik olarak nACh'ların artışına (upregulation) yol açar (16).

Temel kolinerjik alt sistemler şunlardır (2): (1) en belirgin kolinerjik nöron grubu olan magnoselüler bazal kompleks, (2) ikinci en belirgin kolinerjik nöron grubu olan ve nöronların pedunkulopontin tegmental çekirdekte konsantre olduğu ve talamik çekirdek ve ortabeyin DA nöronlarına projeksiyon yaptıkları pedünkü-

lopontin-laterodorsal tegmental kompleks, (3) striatum, (4) kolinerjik nöronların retiküler formasyon içinde yer aldığı beyin sapı alt bölgeleri, (5) limbik sistemin beyin sapı retiküler formasyonu innerve edebildiği habenula-interpedüncüler sistem, (6) sempatik ve parasempatik preganglionik nöronlarının kolinerjik olduğu otonom sinir sistemi.

Nikotinik reseptörler (nACh) ve DEHB

Nikotinin DEHB’de görülen dikkat sorunlarını azaltmadaki etki mekanizması, bu bozuklukta yaygın olarak kullanılan psikostimülanların etkilerine benzer olarak, muhtemelen santral DA ve NE işlevlerini artırarak gerçekleşir (17). Nöronal nACh beta-2 alt ünitesi çıkarılmış farelerin basit ve güvenilir bir DEHB hayvan modeli olduğu öne sürülmüştür (18). Nikotinin dikkat fonksiyonları üzerine olan etkilerini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır (17). DEHB tanılı erişkinlerde transdermal nikotin uygulamasının sürekli performans testi (CPT: continuous performance test) ile yapılan pek çok uygulamada reaksiyon sürelerini iyileştirdiği görülmüştür (17).

Gebelikte sigara kullanımının bebek üzerindeki psikiyatrik sonuçları

Çok sayıda çalışma, gebelik döneminde sigara içiminin doğum öncesi ve sonrası gelişimi olumsuz yönde etkilediğini, daha yüksek fetal mortalite, morbidite ve bilişsel gelişim geriliğine neden olduğunu ortaya koymuştur. Çocuk ve ergenlerde davranış sorunlarına da neden olabildiği belirlenmiştir. Beslenme sorunları, karbon monoksitle karşı karşıya kalma, adrenal bezlerden ve sinir hücrelerinden katekolamin salınımı ve plaseenta üzerine vazokonstriktif etkilerine bağlı azalan kan akımı gibi dolaylı etkilerin yanı sıra, nikotinik reseptörlerle (nACh) etkileşen nikotinin MSS üzerine doğrudan etkileri de bulunmuştur (19).

Hamilelik ortası dönem ve yeni doğan döneminde nACh’lar frontal korteks, hipokampus, serebellum ve beyin sapında yoğunlaşmaktadır. Neonatal dönemde nikotine maruz kalma, erişkin fare beyni nACh’larında ve fare davranışlarında kalıcı değişimlere neden olur (20). Ayrıca nikotine prenatal dönemde maruz kalan farelerde hipokampal kolinerjik reseptörlerde ve hipokampus kökenli davranışlarda değişim bildirilmiştir (21). Yeni doğan dönemindeki etkiler daha az kanıtlanabilir olanlardır. Ancak, bu dönemde daha düşük motor pu-

anlar (22), sözel anlama yetisi, duyuşsal puanlar ve daha az işitsel keskinlik (23) gösterirler. Anne karnında nikotine maruz kalmanın DEHB ile ilişkisini ortaya koyan çeşitli çalışmalar vardır (24-31). 6-17 yaşlar arasında 140 DEHB olgusu ve 120 kontrol ile yapılan bir çalışmada (27) DEHB olgularının %22’sinde gebelik döneminde sigara içme öyküsü saptanırken, kontrol grubunda bu oran %8 olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki bu fark sosyoekonomik düzey, ebeveynlerin IQ skorları ve ebeveynlerde DEHB öyküsü kontrol edildiğinde de anlamlı olarak bulunmuştur (27). Ayrıca gebelikte sigara içme ile çocukta davranım bozukluğu, suça eğilimli davranıştaki artış ilişkisi de oldukça belirgindir (7-12). Bu ilişki özellikle “dışa vuran” (externalizing) davranış problemlerinde gösterilmektedir. Karşı gelme davranışı, agresif davranışlar ve aşırı hareketlilik 1377 ikiz çifti ile yapılan çalışmada anne karnında nikotine maruz kalma ile anlamlı olarak artmış olarak bulunmuştur. Bu etki erkek çocukların yanı sıra kızlarda da gösterilmiştir (9). Anne karnında hipoksi gelişimi, adrenal bezlerden ve sinir hücrelerinden katekolamin salınımını artırır. Plaseenta üzerinde oluşturduğu vazokonstriktif etkilerle fetal kan akımını azaltır. Düşük doğum ağırlığı gelişir. Fakat büyüme ve hayatta kalma üzerine etkilerin gözlenmediği bireylerde bile anne karnında nikotine maruz kalmanın MSS’in gelişimini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (32). Prenatal dönemde nikotine maruz kalmanın neden olduğu davranışsal anormalliklerin çeşitli beyin bölgelerinde özellikle alfa (7) nikotinik reseptörlerin azalmasına bağlı olabileceği öngörülmektedir (33).

Öte yandan, DEHB varlığı ergenlik döneminde sigara kullanımının oldukça güçlü bir yordayıcısıdır (28). DEHB’si olan bireyler sigara kullanımına daha erken yaşta başlamaktadırlar ve sigara içmeleri ile davranım sorunları, depresyon ve anksiyete bozuklukları geliştirmeleri arasında anlamlı bir korelasyon görülmektedir (28).

Nükleus akumbensin işlevi ve nikotinik reseptörler (nACh) açısından önemi

Nükleus akumbensin kabuk kısmı çekirdek kısmından dopamin salınımını uyarır. Çekirdek kısmı santral striatumu, santral striatum da dorsolateral striatumda dopamin salınımını uyarır. Böylelikle işlevsel olarak birbirlerinden farklı kortiko-striato-talamo-kortikal devrelerde spiral bir döngü içinde bilgi entegrasyonu gerçekleşir. Nükleus akumbens bilgiyi limbik sistemden ala-

rak motor sisteme ulaştırır (34).

Mesolimbik DA (ödül yolu: reward pathway) nöronları, orta beyindeki ventral tegmental alandan (VTA) nükleus akumbens ve singulat korteks gibi anterior limbik önbeyin yapılarına projeksiyon yapmaları ve böylelikle nikotinin “ödül” verici etkisini düzenlemesi açısından önem taşır (17). Benzer şekilde, üzerlerinde presinaptik nACh'lar bulunan orta beyin DA nöronları VTA'dan prefrontal kortekse (PFK) projeksiyon yaparlar ve presinaptik nACh'ların nikotin tarafından aktive edilmesi ile DA salınımı ve metabolizması gerçekleşir (35). Nikotinin ve sigara içmenin, uzamsal işleyen bellek (spatial working memory) ve yürütücü işlevler gibi PFK'ya bağımlı bilişsel işlevleri bu nACh regülasyonu ile düzenlediği düşünülebilir (36).

Kendiliğinden hipertansif (spontaneously hypertensive) sıçanlar (KHS) DEHB'nin hiperaktivite, dürtüsellik, davranış ödevlerinde dikkati sürdürmemeye gibi temel belirtilerinin çoğunu göstermeleri nedeniyle DEHB için hayvan modeli olarak kullanılırlar. KHS'lerin, kontrol grubu olarak kullanılan Wistar-Kyoto (WKY) sıçanlarına göre PFK, nükleus akumbens ve kaudat-putamendeki sinir uçlarında elektriksel ya da potasyum ile uyarı sırasında anlamlı olarak daha düşük DA salınımı gösterdikleri saptanmıştır (37). Aynı zamanda KHS'lerde nükleus akumbens ve ventrolateral striatumda bazal DA düzeyleri de daha düşük olarak gösterilmiştir (Fujita ve ark. 2003). WKY'lerle karşılaştırıldıklarında, KHS'larda postsinaptik DA-1 ve DA-2 benzeri reseptörlerin hiposensitif ve özellikle nükleus akumbenste yer alan presinaptik DA-2 benzeri reseptörlerin ise hipersensitif oldukları düşünülmüştür (38).

Nükleus akumbens, ödül sistemi ve DEHB

Dopaminerjik ve opioiderjik ödül yolları yeme, aşk ve üreme gibi dürtüleri sağlaması açısından yaşamın devamı için kritik öneme sahiptirler (39). Bu yollar “doğal ödül yolları” olarak adlandırılırlar ve nükleus akumbenste ve frontal loblarda dopamin salınımı ile ilişkilidirler. Ancak alkol, kokain, nikotin gibi “doğal olmayan ödüller” ya da kumar, seks ve risk alma gibi davranışlar da benzer dopamin salınımına neden olabilirler. Bazı bireyler bu tür maddelere ve davranışlara daha fazla bağımlı olma eğilimi gösterirler. Bu tür doğal olmayan ödülleri kötüye kullanma riski daha yüksek olacak bir nörotransmitter alt yapısına yol açan gene-

tik yapılanmanın “Ödül Yetmezliği Sendromu” (Reward Deficiency Syndrome) olarak adlandırılması önerilmiştir (39). Dürtüsellik bir parçası olan dürtüsel seçimler, diğer bir deyişle küçük ama erken ödüllerin büyük ama geç gelecek ödüllere tercih edilmesi ergenlikte, DEHB'de, madde bağımlılığı ve diğer psikiyatrik bozukluklarda görülebilmektedir (40). Dürtüsellikte hem dopamin hem de serotonin nöromodülatör sistemleri rol alır ve bu sistemlerin değiştirildiği hayvan modellerinde dürtüsel seçimin engellenebildiği gösterilmiştir (40). Aynı zamanda limbik kortikal ve striatal yapılara projeksiyon yapan bu sistemlerin DEHB hayvan modellerinde anormal olduğu saptanmıştır. Nükleus akumbens çekirdeğine hasar verilen sıçanların dürtüsel seçim göstermeye başladıkları bildirilmiştir. Bu sıçanlar aynı zamanda hiperaktivite göstermişler, ancak görsel uzamsal dikkat becerileri normal olduğundan DEHB'nin hiperaktif-dürtüsel alttipini temsil edebilecek bir model olabileceği öne sürülmüştür (40).

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)- patofizyolojik modeller

DEHB çocuklarda sık görülen multifaktöryel ve heterojen bir bozukluktur ve dikkatsizlik, inhibe edici kontrolün yetersizliği ve hiperaktivite olmak üzere üç temel özelliğe sahiptir (41). DEHB patofizyolojisi üzerine pek çok çalışma yapılmış ve çok sayıda model öne sürülmüştür. Özellikle KHS'lerle gerçekleştirilen hayvan çalışmaları ve DEHB tanılı bireylerle yapılan çalışmalar, glutamat, DA ve NE işlevlerinde, ayrıca ödüle duyarlı öğrenme ve bellek oluşumu için gerekli nöronal devrelerde bozukluk olabileceğini öngörmektedir (42). Öte yandan, KHS'ler stimülasyon-bağımlı DA salınımında, NE salınımının düzenlenmesinde yetersizlik ve cAMP ve kalsiyum içeren ikincil mesajcı sistemlerde bozukluklar göstermişlerdir. Ayrıca KHS'lerde nükleus akumbenste selektif bir bozukluk olabileceğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (42).

Yetersiz dopamin işlevi hipotezi

DEHB'nin temel belirtilerinin beyindeki dopaminerjik projeksiyonların işlev bozukluğu sonucu oluştuğu hipotezini dört temel araştırma alanı desteklemektedir (43): (1) DEHB belirtilerini tedavi etmede etkili ilaçların farmakolojisi, (2) moleküler genetik çalışmaları, (3) DEHB olgularıyla yapılan beyin görüntüleme çalışmaları

rı, (4) hayvan modelleri.

Ortamdaki beklenmedik değişim mezolimbik uçlardan dopamin salınımını tetikler. DEHB'li bireylerde uyarıya bağımlı fazik dopamin salınımının yetersiz oluşu, nükleus akumbens ve dorsal striatumda yetersiz D1 reseptör modülasyonuna sebep olur. Sonuç olarak mezolimbik dopamin sisteminin yetersiz işlevi ilişkisel öğrenmeyi bozar ve uygun davranışın pekiştirilmesini engeller (44,45). Mezokortikal dopamin sisteminin yetersizliği bilişsel işlevleri (özellikle işleyen bellek) olumsuz etkiler ve nigrostriatal dopamin sisteminin yetersiz işlevi de karmaşık motor ödevlerin (alışkanlıkların öğrenilmesi: habit learning) öğrenilmesini bozar (42).

DEHB'de kullanılan en etkin ajan olan olan psikostimulanlar dopamin taşıyıcısını (DAT) inhibe eder ve böylelikle dopaminin hücre dışı konsantrasyonunu artırır. Bu nedenle DEHB'nin beyinde yetersiz dopamin sistemi işlevine bağlı olduğu öne sürülmüştür (46). Psikostimulanlara bağlı olarak tonik hücre dışı dopamin düzeylerinin artışı PFK'dan gelen girdiyi engelleyebilir, nükleus akumbens nöronlarındaki membran potansiyelinin osilasyon frekansını azaltarak eşzamanlı işlem için gerekli zamanın yaratılmasını sağlar. Böylelikle ilişkisel öğrenme kolaylaşır ve dış uyaranlara aşırı tepkiselik azalır (42).

Yetersiz glutamat/dopamin işlevi hipotezi

Yetersiz dopamin işlevi hipotezinin genişletilmiş bir modelinde, psikostimulanların uyarı ile ilişkili fazik dopamin salınımını artırmasının yanı sıra, striatumdaki (nükleus akumbens, kaudat nükleus ve putamen) kortikal aferentlerden glutamat salınımını inhibe eden D4 heteroreseptör aktivasyonu ile glutamat salınımını düzenleyen artmış tonik hücre dışı dopamin de gereklidir (47). Nükleus akumbens, ventromediyal PFK, hipokampusun subikulum bölgesi, amigdalanın bazolateral nükleusu, talamus ve mezolimbik dopamin sisteminde de üst üste örtüşen girdiler alır (45,48). PFK'nın hedefe yönelik davranışları düzenleyen çok sayıda motor planları ürettiği öne sürülmüştür (45). Dopaminin düzenleyici etkisi ve hipokampus ve amigdalanın kolaylaştırıcı etkileriyle en uygun motor plan nükleus akumbensinde seçilir (45). Hipokampustan gelen girdiler nükleus akumbensin ateşleme yapamayan hiperpolarize durumda ya da PFK aferentlerinin stimülasyonuna yanıt olarak nöronun aksiyon potansiyeli oluşturduğu

depolarize durumda olmasını düzenler (45). Bu nedenle hipokampus bir kapı görevi görür ve ancak nükleus akumbens hipokampus tarafından depolarize edildiğinde PFK'dan gelen sinyal nükleus akumbense ulaşır. Bu uyarı daha sonra ventral palliduma, talamusun mediyodorsal nükleusuna, oradan da kortekse ulaşarak devreyi tamamlar (45).

Öte yandan, DEHB belirtilerinin gelişimi madde bağımlılığı sürecine benzer ve prenatal dönemde maddeye maruz kalanlar ileriki dönemlerde DEHB-benzeri davranışlar gösterebilirler (49). Maddeye maruz kalma hücre dışı dopamin konsantrasyonunu artırır ve VTA'da D1 ve D2 benzeri reseptörleri aktive eder ve bu da dopamin içeren nöronlarda glutamatla tetiklenen aktiviteyi artırır (50). Glutamat tarafından artan aktivasyon ilk önce ventral tegmental dopamin nöronlarını sensitize eder ve sonrasında nükleus akumbensinde yeni bir adaptasyon durumu oluşur (51). Benzer şekilde, VTA'da ilk dönemlerde glutamatın uyarımına bağlı olarak artış gösteren hücre dışı dopamin düzeyleri bir süre sonra dopamin nöronlarının işlevlerinin bozulmasına ve DEHB belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (51).

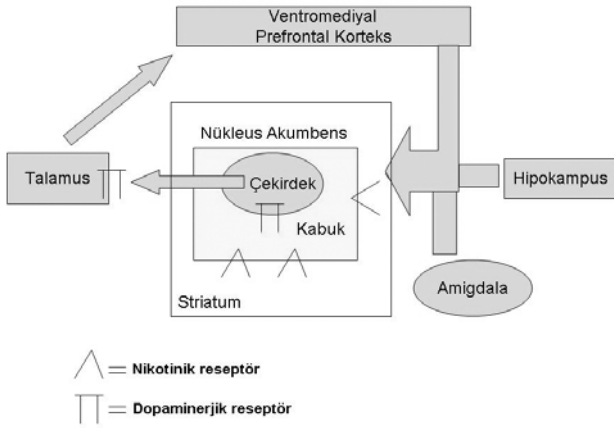
DEHB'de ikili yolak (dual pathway) modeli

Son yıllara kadar DEHB'nin oluşumu yürütücü işlevlerdeki bozukluk modeliyle açıklanıyordu. "Basit bilişsel işleme kusuru modeli" olarak da isimlendirilebilecek bu modele göre, frontodorsal striatal devrelerde ve ilişkili mezokortikal dopaminergic dallardaki bozukluğun yetersiz bir inhibe edici kontrole neden olduğu öne sürülüyordu. Daha sonra buna alternatif olarak "basit motivasyonel model" olarak adlandırılan bir modelde, özellikle nükleus akumbens olmak üzere ventral striatumda sonlanan mezolimbik dallar ve frontoventral striatal ödül devrelerindeki bozukluğa bağlı olarak, geciken ödülün yetersiz sinyal üretmesi DEHB için ön plana çıkmıştır (52).

Bu ikinci model, daha sonra "gecikmeden hoşnutsuzluk" (delay aversion) modeli olarak genişletilmiştir. Bu hipoteze göre, gecikmeden hoşnutsuzluk (gecikme, bekleme durumunda olumsuz bir duygusal tepki oluşumu) dürtüsel çocuğun gecikmelerin zengin bir şekilde bulunduğu bir ortama uyum gösterememesi olarak tanımlanır (52). En son olarak "ikili yolak hipotezinde" ise hem mezokortikal dopamin ile düzenlenen yürütücü devrelerde hem de mezolimbik dopamin ile düzenlenen

ödül devrelerinde farklılık olduğu öngörülmüştür. Buna göre hem yürütücü/inhibe edici işlevlerdeki sorun hem de "gecikmeden hoşnutsuzluk" açıklanabilmektedir (52,53).

DEHB'ye sıklıkla eşlik eden anksiyete belirtileri davranışsal inhibisyon modelinde bağımsız bir süreç olarak ele alınırken, mezolimbik DA sistemi modeli ile eşlik eden anksiyete daha iyi anlaşılabilir. PFK, hipokampus ve amigdaladan gelen ve nükleus akumbens monosinaptik olarak birleşen projeksiyonlar bir kapı görevi gördüğünden, PFK'den gelen inhibisyonun azalması nükleus akumbens üzerinde amigdaladan gelen girdilerin daha yüksek olmasına yol açar. Böylelikle ikili yolak modeli birincil olarak uzun süreli tonik/fazik mezolimbik DA etkileşimi ve ikincil olarak da akumbens üzerindeki sinaptik kapılama modeli ile DEHB'ye eşlik eden bozuklukları açıklayabilmektedir (54).



Şekil 1: Nükleus akumbens bölümleri ve reseptör dağılımlarının kortiko-striato-talamo-kortikal devrelerin üzerinde şematik olarak gösterimi

Psikofarmakolojik ajanlar-nikotinik reseptörler (nACh), nükleus akumbens ve DEHB

DEHB tedavisinde çok yaygın olarak kullanılan metilfenidatın (MPH) ana hedefi striatumdur. C-FOS immünoaktivitesi ile etkinin özellikle nükleus akumbens, singulat/frontal korteks, piriform korteks ve Calleja adacıklarında olduğu gösterilmiştir (55). Öte yandan alfa4-beta2 nikotinik reseptörlerini hedef alan nikotinik agonistler DEHB belirtilerini azaltabilmekte ve DEHB tedavisinde etkin bir alternatif olma olasılığı taşımaktadır (18). DEHB tanısı olan yetişkinlerle yapılan bir çalışmada (56), transdermal nikotin bandlarının sürekli performans testi, klinik global izlenim puanları ve depresif duygudurumda MPH'a benzer oranda iyileşme ortaya

koyduğu gösterilmiştir. Benzer düzelmeler çocuk ve ergenlerde de gösterilmiştir (57). Selektif olarak alfa4-beta2 reseptör agonisti olan bir nikotinik kolinerjik ajan olan ABT-418'in DEHB tanılı yetişkinlerde dürtüsellik, hiperaktivite ve dikkat sorunlarını azalttığı bildirilmiştir (58).

İleriye dönük çıkarımlar ve klinik önemi

Nikotinik reseptör sistemi çok sayıda davranışsal ve bilişsel işlevlerde rol almaktadır. Nikotinik ilaçlar Alzheimer hastalığı, şizofreni ve DEHB gibi bozukluklarda yarar gösterebilir (59). Öte yandan, nikotinik asetilkolin reseptörlerinin selektif antagonizmasına bağlı olarak kolinerjik tonusun normale dönmesinin otizmin temel belirtilerini iyileştirebileceğine ilişkin kanıtlar elde edilmiştir (60). Çeşitli bozukluklarda görülen dikkat sorunları da nikotinik stimülasyona yanıt verebilir. Ancak bu yanıt bozukluğun ne olduğuna, alta var olan nikotin bağımlılığı düzeyine ve reseptör alttıplerine göre belirgin farklar gösterebilir (61). Nikotinin etki mekanizmasının ve DEHB tedavisindeki etkinliğinin anlaşılması için daha çok klinik çalışmaya gereksinim bulunmaktadır (62). DEHB'nin oluşum mekanizması ve olası biyolojik alttıplerinin daha iyi anlaşılması tedavi yaklaşımlarını da kuvvetlendirecektir (52). Gebelik döneminde nikotinik reseptörlere etki eden ajanların uzun dönemdeki sonuçlarının incelenmesi de DEHB ve ilişkili bozuklukların oluşum mekanizmasını anlamak için önem taşır. Ayrıca, prenatal dönemde ya da erken çocukluk döneminde, aralarında nikotinik reseptörlerin bulunduğu çok sayıda reseptöre etki eden nöroaktif steroidlere yüksek düzeyde maruz kalmanın DEHB ve davranım bozuklukları oluşundaki ek etkileri incelenmelidir (63).

SONUÇ

Özellikle çocukluk çağında çok sık olarak görülen ve bilişsel, davranışsal, sosyal, psikolojik ve akademik çok sayıda sorunun oluşması için önemli bir risk faktörü olan DEHB'nin oluşum mekanizması henüz tümüyle aydınlatılmamıştır. İçlerinde yetersiz dopamin, glutamat, norepinefrin işlevlerinin yer aldığı pek çok biyolojik model ileri sürülmüştür. Son yıllarda giderek artan hayvan modelleri ve klinik DEHB olgularıyla yapılan çalışmalar DEHB'ye bir bütün olarak yaklaşan, heterojenik görünümünü bir model üzerinde toplamaya çalış

şan yeni hipotezleri gündeme getirmektedir. Bu yaklaşım özellikle nükleus akumbens, dopaminerjik sisteme doğrudan etkili nikotinik reseptörleri ve yetersiz çalışan "ödül" sisteminini ön plana çıkarmaktadır. Nikotinik ajanlarla ve halen sıkça kullanılan MPH gibi ajan-

larla yapılan farmakolojik çalışmalar bu modelleri desteklemektedir. Etkilenmenin edinilmiş ya da doğuştan olmasının, süre ve şiddetinin ve farklı yaşlardaki klinik görünümünün ortaya çıkaracağı farklılıkların incelenmesi için daha ileri araştırmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar:

1. Paterson D, Nordberg A. Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Prog Neurobiol* 2000; 61(1):75-111
2. Gotti C, Clementi F Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology. *Prog Neurobiol* 2004; 74:363-396
3. Nordberg A. The nicotinic receptors in the human brain. *Eur Neuropsychopharm* 2002; 8:585
4. Svensson TH. Effects of nicotine on the mesolimbic dopaminergic reward system in brain. *Eur Neuropsychopharm* 2002;12:586
5. Sachs DPL. Clinical symptomatology of nicotine withdrawal and its control in humans. *Eur Neuropsychopharm* 2002; 12: 587
6. Hohnadel EJ, Hernandez CM, Gearhart DA, Terry Jr. AV Effect of repeated nicotine exposure on high-affinity nicotinic acetylcholine receptor density in spontaneously hypertensive rats. *Neurosci Lett* 2005, 382:158-163
7. Brennan PA, Grekin ER, Mednick SA. Maternal smoking during pregnancy and adult male criminal outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:215-219
8. Orlebeke JF; Knol DL; Verhulst FC Increase in child behavior problems resulting from maternal smoking during pregnancy. *Arch Environ Health* 1997; 52(4): 317-321
9. Orlebeke JF, Knol DL, Verhulst FC. Child behavioral problems increased by maternal smoking during pregnancy. *Arch Environ Health* 1999; 54:15-19
10. Rasanen P, Hakko H, Isohanni M, Hodgkins S, Jarvelin MR, Tiihonen J. Maternal smoking during pregnancy and risk of criminal behavior among adult male offspring in the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Am J Psychiatry* 1999; 156:857-862
11. Wakschlag LS, Lahey BB, Loeber R, Gren SM, Gordon RA, Leventhal BL. Maternal smoking during pregnancy and the risk of conduct disorder in boys. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:670-676
12. Weitzman M, Gortmaker S, Sobol A. Maternal smoking and behavioral problems of children. *Pediatrics* 1992; 90:342-349
13. Picciotto MR, Caldarone BJ, King SL, Zachariou V. Nicotinic receptors in the brain: links between molecular biology and behavior. *Neuropsychopharmacol* 2000; 22:451-465
14. Mansvelder HD, McGehee D. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol* 2002;53:606-617
15. Picciotto M. Nicotine as a modulator of behavior: beyond the inverted U. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 23:494-499
16. Gentry CL, Lukas R. Regulation of nicotinic acetylcholine receptor numbers and function by chronic nicotine exposure. *Curr Drugs Targets CNS Neurol Dis* 2002; 1:359-385
17. Sacco KA, Bannon KL, George TP Nicotinic receptor mechanisms and cognition in normal states and neuropsychiatric disorders. *J Psychopharmacol* 2004, 18(4): 457-474
18. Granon S, Changeux JP Attention-deficit/hyperactivity disorder: A plausible mouse model *Acta Paediatr*. 2006; 95(6):645-659
19. Ernst M, Moolchan ET, Robinsin ML. Behavioral and Neural Consequences of Prenatal Exposure to Nicotine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(6):630-641
20. Nordberg A, Zhang XA, Fredericson A, Eriksson P. Neonatal nicotine exposure induces permanent changes in brain nicotinic receptors and behavior in adult mice. *Brain Res Dev* 1991; 63:201-207
21. Yanai J, Pick CG, Rogel-Fuchs Y, Zahalka EA. Alterations in hippocampal cholinergic receptors and hippocampal behaviors after early exposure to nicotine. *Brain Res Bull* 1992; 29:363-368
22. Gusella JL, Fried PA. Effects of maternal social drinking and smoking on offspring at 13 months. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984; 6:13-17
23. Saxton DW. The behavior of infants whose mother smoke in pregnancy. *Early Hum Dev* 1978; 2:363-369
24. Fung YK, Lau YS. Receptor mechanisms of nicotine-induced locomotor hyperactivity in chronic nicotine-treated rats. *Eur J Pharmacol* 1998; 152: 263-271
25. Fried PA, Watkinson B, Gray R. A follow-up study of attentional behavior in 6-year-old children exposed prenatally to marijuana, cigarettes, and alcohol. *Neurotoxicol Teratol* 1992; 14:299-311
26. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *Am J Psychiatry* 1996; 153:1138-1142
27. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J. ADHD is associated with early initiation of cigarette smoking in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:37-44
28. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J. Further evidence of an association between attention-deficit/hyperactivity disorder and cigarette smoking: findings from a high-risk sample of siblings. *Am J Addict* 1997; 6:205-217
29. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Jones J. Further evidence of an association between attention-deficit/hyperactivity disorder and cigarette smoking: findings from a high-risk sample of siblings. *J Clin Child Psychol* 1998, 27:352-358
30. Tizabi Y, Popke EJ, Rahman MA, Nespors SM, Grunberg NE. Hyperactivity induced by prenatal nicotine exposure is associated with an increase in cortical nicotine receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, 58:141-146

31. Schweitzer J, Anderson C, Ernst M. Attention deficit hyperactivity disorder: neuroimaging and behavioral/cognitive probes; *Functional Neuroimaging in Child Psychiatry* Cambridge University Press, 2000, pp.278-297
32. Navarro HA, Seidler FJ, Schwartz RD, Baker FE, Dobbins SS, Slotkin TA. Prenatal exposure to nicotine impairs nervous system development at a dose which dose not affect viability or growth. *Brain Res Bull* 1989, 23:187-192
33. Tizabi Y; Russell LT; Nespor SM; Perry DC; Grunberg NE. Prenatal nicotine exposure: effects on locomotor activity and central [125I]alpha-BT binding in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66(3): 495-500
34. Haber SN, Fudge JL, McFarland NR. Striatonigral pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsal striatum. *J Neurosci* 2000; 20:2369-2382
35. Marshall D. Presynaptic nicotinic modulation of dopamine release in the three ascending pathways studied by in vivo microdialysis: comparison of naive and chronic nicotine-treated animals. *J Neurochem* 1997; 68:1511-1519
36. George TP, Vessicchio JC, Termine A, Sahady DM, Head CA, Pepper WT, Kosten TR, Wexler B. Effects of smoking abstinence on visuospatial working memory function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 2002; 26:75-85
37. Russell V. In vitro glutamate-stimulated release of dopamine from nucleus accumbens core and shell of spontaneously hypertensive rats. *Metab Brain Dis* 2003; 18:161-168
38. Fujita S, Okutsu H, Yamaguchi H, Nakamura S, Adachi K, Saigusa T, Koshikawa N. Altered pre- and postsynaptic dopamine receptor functions in spontaneously hypertensive rat: an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Oral Sci* 2003; 45:75-83
39. Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000;126:325-341
40. Cardinal RN, Winstanley CA, Robbins TW, Everitt BJ. Limbic corticostriatal systems and delayed reinforcement. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1021:33-50
41. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994
42. Russell V. Dopamine hypofunction possibly results from a defect in glutamate-stimulated release of dopamine in the nucleus accumbens shell of a rat model for attention deficit hyperactivity disorder--the spontaneously hypertensive rat. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27:671-682
43. Kirley A, Hawi Z, Daly G, McCarron M, Mullins C, Millar N, Waldman I, Fitzgerald M, Gill M. Dopaminergic system genes in ADHD: toward a biological hypothesis. *Neuropsychopharmacol* 2002; 27:607-619
44. Papa M, Sergeant JA, Sadile AG. Differential expression of transcription factors in the accumbens of an animal model of ADHD. *Neuroreport* 1997; 8:1607-1612
45. Grace AA. Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Rev* 2000; 31:330-341
46. Sagvolden T, Sergeant JA. Attention deficit/hyperactivity disorder--from brain dysfunctions to behaviour. *Behav Brain Res* 1998; 94:1-10
47. Tarazi FI, Campbell A, Yeghiayan SK, Baldessarini RJ. Localization of dopamine receptor subtypes in corpus striatum and nucleus accumbens septi of rat brain: comparison of D1-, D2-, and D4-like receptors. *Neuroscience* 1998; 83:169-176
48. O'Donnell P, Grace AA. Phencyclidine interferes with the hippocampal gating of nucleus accumbens neuronal activity in vivo. *Neuroscience* 1998; 87:823-830
49. Mick E, Biederman J, Faraone SV, Sayer J, Kleinman S. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41:378-385
50. Bonci A, Bernardi G, Grillner P, Mercuri NB. The dopamine-containing neuron: maestro or simple musician in the orchestra of addiction? *TIPS* 24 2003:172-177
51. Carlezon WA, Nestler EJ. Elevated levels of GluR1 in the midbrain: a trigger for sensitization to drugs of abuse? *TINS* 25 2002: 610-615
52. Sonuga-Barke EJ. Causal models of attention-deficit/hyperactivity disorder: from common simple deficits to multiple developmental pathways *Biol Psychiatry* 2000; 57:1231-1238
53. Sonuga-Barke EJ. The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27:593-604
54. Levy F. Synaptic gating and ADHD: a biological theory of comorbidity of ADHD and anxiety. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29:1589-1596
55. Chase TD, Carrey N, Brown RE, Wilkinson M. Methylphenidate regulates c-fos and fosB expression in multiple regions of the immature rat brain. *Brain Res Dev Brain Res* 2005; 156:1-12
56. Levin ED, Mead T, Rezvani AH, Rose JE, Gallivan C, Gross R. The nicotinic antagonist mecamylamine preferentially inhibits cocaine vs. food self-administration in rats. *Physiol Behav* 2000; 71:565-570
57. Shytle RD, Silver AA, Wilkinson BJ, Sanberg P. A pilot controlled trial of transdermal nicotine in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002; 3:150-155
58. Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Bostic J, Prince J, Monuteaux MC, Soriano J, Fine C, Abrams A, Rater M, Pulisner D. A pilot controlled clinical trial of ABT-418, a cholinergic agonist, in the treatment of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1931-1937
59. Levin ED Nicotinic receptor subtypes and cognitive function. *J Neurobiol* 2002; 53:633-640
60. Lippello PM, Nicotinic cholinergic antagonists: A novel approach for the treatment of autism *Med Hypotheses* 2006; 66:985-990
61. Newhouse PA, Potter A, Singh A. Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4:36-46
62. Rezvani AH, Levin ED Nicotine mechanisms in Alzheimer's disease Cognitive effects of nicotine *Biol Psychiatry* 2001; 49:258-267
63. Dubrovsky BO. Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biol Psychiatry* 2005; 29: 169-192