

Ödül Eksikliği Sendromu

Reward Deficiency Syndrome

Musa Şahpolat¹, Mustafa Arı², Mehmet Hanifi Kokaçya³, Ümit Sertan Çöpoğlu³

ÖZET

Ödül eksikliği sendromu (ÖES), beynin ödüllendirme süreçlerinde meydana gelen kimyasal dengesizlikler sonucunda birçok davranışsal bozuklukların ortaya çıktığı bir tablo olarak tanımlanmıştır. Beyindeki ödül sistemi 1950'lerde tesadüfen Olds tarafından keşfedilmiştir. Beyindeki ödül sisteminin temelini limbik sistem oluşturmaktadır. ÖES'nin bazal ganglionlar, başta NAC olmak üzere mezolimbik beyin bölgeleri, prefrontal korteks, hipotalamus ve amigadala gibi limbik sistemin önemli parçalarını da kapsayan geniş bir beyin alanında meydana gelen çeşitli bozukluklarla ilişkili olduğu artık bilinmektedir. Limbik sistem, temel duyguları ve davranışları kontrol etmekte ve haz algısına temel oluşturmaktadır. Ayrıca hafıza ve öğrenme, cinsel davranış, motivasyon ve beslenme gibi önemli davranışları da kontrol etmektedir. Dopamin başta olmak üzere birçok nörotransmitterin ÖES patogenezinde rol aldığı belirtilmektedir. ÖES'nin alkol bağımlılığı, madde kötüye kullanımı, sigara kullanımı, kompulsif aşırı yeme, obezite, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, Tourette bozukluğu, kontrolsüz internet kullanımı ve patolojik kumar oynama gibi bozukluklar ile ilişkisi ve nörobiyolojik ortak yolları da çalışmalarla gösterilmiştir. Bu makalede, ÖES ile ilgili bilgilerin ve çalışmaların literatür eşliğinde tartışılması amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: Ödül eksikliği sendromu, ödül yolağı, bağımlılık.

Bağıntı beyanı: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

ABSTRACT

Reward deficiency syndrome (RDS) has been described as a statement resulted in many behavioral disorders due to chemical imbalances in the brain's reward system. This system has been incidentally discovered by Olds in 1950. Limbic system is the basis of that system. It is now known that RDS is associated with a variety of disorders occur in a wide area of the brain covering the important parts of the limbic-system as basal ganglia, including the mesolimbic regions of the brain; particularly NAC, the prefrontal cortex, hypothalamus and amygdala. The limbic system, the basis for the perception of pleasure, controls basic emotions and behaviors. It is stated that many neurotransmitters, especially dopamine play a role in the pathogenesis of RDS. Furthermore, it also controls important behaviors including memory and learning, sexual behavior, motivation and nutrition. It is reported that RDS has neurobiological common paths and relation with alcohol addiction, substance abuse, smoking, compulsive overeating, obesity, attention deficit and hyperactivity, Tourette's disorder, uncontrolled internet usage and pathological gambling. RDS-related information and studies discussed in the literature were evaluated in this article.

Key Words: Reward deficiency syndrome, reward cascade, dependence

Declaration of interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

¹Dr., Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi

²Doç. Dr., Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi

³Yrd. Doç. Dr., Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi

Address reprint requests to:
Dr. Musa Şahpolat, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Serinyol, Antakya, Hatay - TURKEY

E-mail address:
drms12@hotmail.com

Phone:
+90 (326) 229 10 00

Date of submission:
April 23, 2014

Date of acceptance:
Mayıs 27, 2014

GİRİŞ

Ödül eksikliği sendromu (ÖES), beyin ödüllendirme süreçlerinde meydana gelen kimyasal dengesizlikler sonucunda birçok davranışsal bozuklukların ortaya çıktığı bir tablo olarak tanımlanmıştır. (1) Bu bağlamda ödülü, zevk veya hedonik duygu üreten herhangi bir şey olarak tanımlamak mümkün olmakla birlikte ayrıca; öğrenme, beslenme, üreme, tehlikeli veya caydırıcı durumlarından kaçınmak, motivasyon durumu gibi birçok özellik ödül sistemi içerisinde yer almaktadır. (2) Ödül eksikliği olan bireylerde apati, anhedoni, huzursuzluk, anksiyete, depresyon, zihinsel karışıklığı, sinirlilik, motivasyon düşüklüğü, sosyal etkileşimlerde azalma, aşırı duyarlılık, keyifsizlik gibi şikayetler görülebilmektedir. (2-3) Bu belirtiler madde yoksunluk belirtileri ile oldukça birbirine benzemektedir.

Tüm organizmalar uyaran bombardımanı altındadır ve çok sayıdaki önemsiz uyaran arasından önemli olan birkaçını ayırmak zorundadır. Mezolimbik ve mezokortikal dopamin (DA) sistemlerinin sadece bağımlılık yapan bir madde ile değil aynı zamanda çikolata yeme, güzel bir müzik dinleme, bir oyunu kazanma ve hatta çekici bir yüze ya da arabaya bakarak da aktive olduğu gösterilmiştir. (4) DA sistemi, aynı zamanda ‘tasfiye’ işlevi de gerçekleştirir ve duyarlar aracılığıyla gelen bir dış uyarı, ‘çekici’ ya da ‘itici’ bir antiteye dönüştürülmesinde aracılık eder. (5) Mezolimbik DA sistemi, ‘önem atfetme’ nin en önemli unsuru olarak görülmektedir; bu süreçte, olaylar ve düşünceler ödül ya da cezalandırmayla amaca yönelik davranış etkiler. (5-6)

Beyindeki ödül sisteminin temelini oluşturan limbik sistem, temel duyguları ve davranışları kontrol etmekte ve haz algısına temel oluşturmakta, ayrıca cinsel davranış, motivasyon, hafıza ve öğrenmeye aracılık ve beslenme gibi önemli davranışları da kontrol etmektedir. (7) Arzu ve istek sistemi, insan ve hayvanların yaşamlarını sürdürmesi için zorunludur. Ventral tegmental alandan (VTA) başlayan, bir orta beyin yapısı olan nükleus akumbens (NAC) ve frontal kortekste yansımaları olan dopaminerjik nöronlar sayesinde; hem su, yiyecek, seks gibi gereksinimlerin gerçekleşmesi için istek ve arzunun ortaya çıkması hem de bağımlılık yapan maddelerin uzun süreli kullanımları meydana gelmektedir. (8) Yeme ve üreme gibi “doğal ödüller” ve bağımlılık yapıcı maddelerle oluşturulan “doğal olmayan ödüller” frontal lob ve NAC’den DA salınmasına neden olur. (3,6) Başlıca DA olmak üzere, DA nöronlarını modifiye eden serotonin, noradrena-

lin (NA), gamma-aminobutirik asit (GABA), opioid ve kannabinoid gibi aracı moleküllerde meydana gelen değişikliklerin ÖES’ye neden olduğu söylenmektedir. (3,5) Yapılan çalışmalar sonuçlarında, ÖES en çok alkol bağımlılığı ile ilişkilendirilmiş olup ayrıca madde kötüye kullanımı, sigara kullanımı, kompulsif aşırı yeme, obezite, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), Tourette bozukluğu ve patolojik kumar oynama gibi bozukluklar ile sık ilişki içerisinde olduğu belirtilmektedir. (9-10)

Bu makalede, ÖES ile ilgili bilgilerin ve çalışmaların literatüre ışığında tartışılması amaçlandı.

TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ

Beyindeki ödül sistemi 1950’lerde tesadüfen Olds tarafından keşfedilmiştir. Olds laboratuvar sıçanları kullanarak yaptığı deneyinde beyinin dikkat mekanizması üzerine çalışırken, limbik sisteme yerleştirdiği elektrotlara uyarı vermiş, daha sonra aynı uyarıyı sıçanların vermesi için basılı bir kol yapmış ve kendilerini teşvik etmek amacıyla sıçanlar saatte 5.000 kez bu kola basmışlar. (11) Bu deney sonucunda limbik bölgenin zevk, teşvik, haz ile ilgili olabileceği saptanmıştır. İlk zamanlarda limbik sistemin sadece hedonik davranış kontrol ettiğine inanılmasına rağmen, bu devrelerin yapıları yapılan çalışmalar sonucunda dikkat, işlevsellik, motivasyon, ödül beklentisi ve teşvik gibi çok daha karmaşık davranışlar üzerinde de etkinliğinin olduğu gösterilmiştir. (12)

Ödüllendirme sisteminin özgül bir duyarsızlaşması veya verimsizliği olarak da tanımlanabilecek olan bu tabloyu ilk kez Kenneth Blum öne sürmüştü ve bu durumu “ödül eksikliği sendromu” olarak adlandırmıştır. (1) ÖES’de en çok etkilenen beyin bölgesi mezolimbik sistemdir ve bu sistem dopaminerjik ileti ile ilişkili içerisinde olduğu belirtilmiştir. Ödül ve zevk duyguları bu dopaminerjik sisteminin aktivasyonu sonucu iken, azalmış aktivite (hipodopaminerjik süreç) ise madde arama davranışı, yoksunluk gibi süreçlerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. (13)

NÖROBİYOLOJİ

Ödül Yolağı

ÖES’nin bazal gangliyonlar, başta NAC olmak üzere mezolimbik beyin bölgeleri, prefrontal korteks, hipotalamus ve amigadala gibi limbik sistemin önemli parçalarını da kapsayan geniş bir beyin alanında meydana gelen çeşitli bozukluklarla ilişkili olduğu artık bilinmektedir. (14-15)

Ventral ön beyin ile ventral orta beyini birbirine bağlayan bir halkanın, ilaçların ödüllendirici etkileri ile yakın bir ilişkisi olduğu ileri sürülmektedir. (16) Mediyal ön beyin demeti olarak da adlandırılan bu yol VTA ve hipotalamus ile olfaktör tüberkül, septum ve NAC'yi birbirine bağlar ve büyük ölçüde miyelinli liflerden oluşmuştur. (16-17) Yine VTA'daki A10 grubu hücrelerden başlayan, NAC, olfaktör tüberkül, kaudat putamenin ventral striatal bölgeleri ve frontal kortekse projeksiyon yapan liflerden oluşan mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik yolların psikostimülan ödüllendirme ve pekiştiride önemli bir role sahip olduğu artık iyice netleşmiştir ve bu iki yolak birlikte mezokortikolimbik yolak olarak adlandırılmaktadır. (17) Alkol, afyon, psikostimülan, nikotin, glikoz, kumar, seks bağımlılığı, aşırı harcama ve hatta kontrolsüz internet kullanımı dahil olmak üzere çoğu bağımlılık, beynin mezokortikolimbik sistemi veya ödül yolundaki DA yolağı ile ilişkilidir. (18)

NAC limbik bilgiyi alan ve bunu ekstrapiramidal motor sistem bağlantıları yoluyla motivasyona dönüştüren bir anatomik yapıdır. Amigdala, frontal korteks ve hipokampus gibi limbik yapılar da NAC aktivitesinin modülasyonu aracılığı ile ödüllendirmede rol oynayabilmektedir. (16) Daha az güçlü ödül merkezleri septum, amigdala, talamusun bazı alanları ve bazal gangliyonlardadır. Özellikle hipotalamik lateral çekirdeklerin ödül alanı kapsamında olması şaşırtıcıdır, çünkü bu alanın güçlü uyarımı hiddete yol açarken, zayıf uyarılar ödüllendirme duyusuna daha güçlü uyarılar ise cezalandırma duygusunu uyatabilir. (16-17) Adı geçen tüm bu anatomik yapıların ve yolların alkol, opioidler, psikostimülanlar ve sigara başta olmak üzere tüm bağımlılık yapıcı maddelerin ödüllendirici (keyif verici) etkinliklerinde ve pozitif pekiştirici etkilerinde önemli bir role sahip olduğu artık kabul edilmektedir. (16-17)

Aracı Moleküller, Enzim ve Gen Analizleri

DA ve subjektif zevk arasındaki ilişki uzun yıllardır yoğun araştırma konusu olmuştur. Yapılan birçok deneysel çalışmada; DA'nın ödüllendirme ve pozitif pekiştirici olaylarına aracılık ettiğini düşündüren veriler elde edilmiştir. Alkol bağımlılarında, bromokriptin gibi dopaminerjik agonistlerin yoksunluk sendromu belirtilerinin bir kısmını iyileştirmesi bu görüşü doğrular niteliktedir. (19) Benzer sonuçların bir presinaptik $\alpha 2$ reseptör agonisti olan klonidin ile de gözlenmesi DA ve NA gibi katekolaminlerin alkol gibi bağımlılık yapıcı maddelerin yerine geçerek madde alımını inhibe

ettiği görüşünün ileri sürülmesine neden olmuştur. (20) Alkol bağımlı ödüllendirmede DA'nın yanı sıra GABA, glutamat ve serotoninin de katıldığı "ödül kaskadı"ndan da söz edilmektedir. (21-22)

Opioidlerin ödüllendirici etkileri, teşvik edici (incentive) ve tamamlayıcı (consummatory) olmak üzere iki faz olarak değerlendirilmektedir. Teşvik edici fazında DA'nın rolü net bir şekilde ortaya konmuştur. (20, 23) Kokain ve diğer psiko-stimülan özellikli bağımlılık yapıcı maddelerin ödüllendirici ve pozitif pekiştirici etkilerinde de mezokortikolimbik yolak ve DA'nın önemli bir rolü olduğunu gösteren bulgular vardır. (23)

Kannabinoid agonistleri ile ödül sistemi üzerine yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Kannabinoidlerin CB1 ve CB2 olmak üzere iki temel reseptörü bulunmaktadır, CB1 reseptörleri beyinde en yaygın reseptörler arasında yer almakta; VTA ve NAC'de önemli miktarlarda CB1 reseptörü bulunmaktadır. (24) Bununla birlikte, NAC'nin çevre alanlarında, merkez alanlarına göre anlamlı derecede daha fazla CB1 reseptörü bulunduğu saptanmıştır. Ayrıca bu bölgede CB1 reseptörlerinin dopaminerjik hücrelerin terminal ya da hücre gövdelerinde bulunmadığı da bilinmektedir. (24-25) THC ya da diğer kannabinoid agonistleri, NAC'de DA salınımını artırdığı bilinmektedir; ancak bu etkinin, NAC'nin yalnızca kabuk alanları ile sınırlı kaldığı belirtilmektedir. (26) Diğer alanları inceleyen bir çalışmada bu etkinin görülmediği bildirilmiştir. (24) Aynı zamanda, VTA'daki dopaminerjik nöronlarda GABA-A reseptör aktivasyonu ile meydana gelen inhibitör postsinaptik akımların, kannabinoid reseptör agonistleriyle azaltıldığı gösterilmiştir. (26-27) Bu verileri ve CB1 reseptörlerinin bu bölgedeki dağılımını göz önünde bulunduran araştırmacılar, bu etkinin, endokannabinoidlerle GABA arasındaki etkileşim sonucu meydana geldiğini söylemektedir. Tıpkı opiyatlar gibi, VTA'da bulunan GABA-erjik hücre terminallerindeki CB1 reseptörlerinin aktivasyonu, GABA salınımını azaltıp, NAC'de bulunan dopaminerjik nöronları aktive etmekte ve dolayısıyla DA salınımını artırmaktadır. (25-26)

ÖES üzerine yapılan gen çalışmaları arasında ilk sayılabilecek Blum ve arkadaşlarının çalışmasında, alkol bağımlılığı olan ve alkol bağımlılık öyküsü olmayan 35'er kadavranın frontal korteks gri cevherinde gen polimorfizmini değerlendirilmiştir. (28) Alkol bağımlılığı ile olası polimorfik ilişkiyi araştırmak için aldehid dehidrogenaz, monoamin oksidaz, tirozin hidroksilaz ve D2 reseptörleri incelendiğinde sadece D2 reseptör polimorfizmi (Taql) alkol bağımlılığı ile ilişkili bulunmuştur. (28-29) Özellikle TaqlA1 al-

leli alkol bağımlılarında %77 oranında saptanmış ve alkol bağımlısı olmayanlarda ise TaqIA1 allelinin yokluğu %72 oranında bulunmuştur. (28,30) TaqIA1 allelinin, santral sinir sisteminde dopaminerjik aktiviteyi azalttığı bu nedenle kişiyi pozitif pekiştirici etkiyi aramaya teşvik ettiği belirtilmektedir. (30)

Yapılan diğer gen çalışması sonuçlarına göre; bir dopaminerjik gen olan DRD2 geninin TaqIA1 allelinin, alkol ve madde bağımlılığı, sigara içme, obezite, kompulsif kumar ve birçok kişilik özellikleriyle (yenilik arama, ödülle ilişkili impulsivite, antisosyal özellikler) ilişkili olduğunu gösterilmiştir. (10) Çalışmalarda, DRD2 TaqIA1 allelinin beyinde azalmış DA reseptör sayısı ile ilişkili olduğu bildirilmiş; DRD2 TaqIA1 allele sahip bireylerin, beyindeki azalmış dopaminerjik eksikliği kompanse etmek için daha çok alkol tükettiği ve bu bireylerde alkol tüketimine bağlı problemlerin daha erken yaşta başladığı belirtilmiştir. (31) Ayrıca önemli bir diğer çalışmada, DRD2 TaqIA1 allele sahip alkol bağımlılarında bu genin direkt olarak mortalite riskini önemli ölçüde artırdığı belirtilmiştir. (32) Çoğul madde (sigara, alkol, eroin, kokain, esrar, amfetamin) bağımlılığında kontrollere göre daha yüksek TaqIA1 ve TaqIB1 allel prevalansı bildirilmektedir. (31-32)

Yapılan çalışmalarda, DAT gibi DA sistemi genleri ile DEHB arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna varılmış, ayrıca DRD4 ve DRD5 genleri ile ilişkinin yüksek olduğu belirtilmiştir. (33) DRD polimorfizmine ve DAT1 genlerine sahip DEHB tanısı olan çocuklarda zihinsel işleyişte varyasyon olduğuna dair kanıtlar sunulmuştur. Aynı yazarlar bu polimorfizme sahip DEHB olan çocukların yetişkinlikte daha ciddi sorunlarla karşı karşıya olduğunu belirtmişler ve bu polimorfizmi kötü prognoz için risk faktörü olarak tanımlamışlardır. (34)

ÖES ve bağımlılık patogenezinde rol oynadığı düşünülen bir diğer molekül de adenosindir. Jain ve arkadaşlarının hayvan deneyi çalışmalarında adenosin A1 ve A2 reseptörleri olmayan farelerde ciddi anksiyete belirtileri gösterdikleri saptanmıştır. (35) Anksiyete bağımlı insanlarda gözlenen önemli bir belirtidir. Ayrıca adenosin antagonisti olan kafeinin bağımlılık yaptığı bilinmektedir. (36)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Ödül yanıtının beyinde NAC ve VTA ile ilgili olduğu, bu iki bölge arasındaki bağlantının opioid reseptörleri ve DA tarafından düzenlendiği bilinmektedir. Beyin DA yolağının; alışkanlıklar, tercihler, öğrenme ve hafızanın hücrel modeller, si-

naptik plastisite dahil çok önemli işlevleri bu döngü ile düzenlediği bilinmektedir. (21) Tüm bağımlılık yapan maddeler bu döngüyü benzer şekilde etkilemektedir. (6) Bağımlılık yapan maddeler etki mekanizmaları farklı olmasına rağmen etkiledikleri yolak aynı olması dikkat çekicidir. DA'nın bağımlılık yapan maddenin etkisini güçlendirmesi üzerinde kritik rolü olduğu bilinmesine rağmen bu etkiyi nasıl oluşturduğu henüz tam açıklığa kavuşturulamamıştır.

Moleküler ve hücrel bir perspektiften bakıldığında ÖES'de, kararlı gen ifadesindeki değişiklikler, transkripsiyon sonrası modifikasyonlar, hücre içi sinyalizasyon ve ödül devresinin her yapısında sinaptik plastisite gibi değişikliklerin olduğu kabul edilmektedir. (37) Ayrıca, bağımlılık, sensitizasyon, tolerans, arayış, kompulsif madde alma ve nöksler gibi karmaşık davranışsal belirtilerde çeşitli yapılarda farklı moleküler ve hücrel mekanizmalar rol oynamaktadır. (38)

Çevresel ve genetik faktörler kişilerin bir kısmının bu maddelere bağımlı olmasına bir kısmının olmamasına neden olur. Uzun süreli bağımlılık yapıcı madde kullanımı, beyin fonksiyonlarında, birey maddeyi almayı bıraktıktan sonra da devam eden kalıcı değişikliklere yol açar. Bağımlı bireylerin beyni, beyin metabolik aktivitesi, reseptör mevcudiyeti, gen ifadesi (ekspresyonu) ve madde ile ilgili uyarılara verdiği yanıt gibi birçok konuda normal bireylere göre açık şekilde farklılıklar gösterir. (38-39) Bağımlılığın beyin ödül sistemi yapısındaki ve fonksiyonlarındaki değişikliklerle sonuçlanması bağımlılığı esas olarak beyin hastalığı yapar. Beyindeki metaforik şalter, uzamış alkol ya da madde kullanımından sonra atıyor gibi görünmektedir. Başlangıçta madde kullanımı istemli bir davranışken, bu şalter attığında, birey kompulsif alkol veya madde arayışı ve kullanımıyla karakterize bağımlılık durumuna geçer. (40) Hayvan deneyleri, ödül veya ceza ya neden olmayan duysal deneyimlerin tekrarlanırsa da çok güç hatırlandığını göstermektedir. Duysal deneyim ödül veya ceza duyusu ile sonuçlanmıyorsa hayvan özgün bu uyarılara alışmakta ve artık onu ihmal etmekte, alışkanlık oluşmaktadır. Bu bilgiler, ödül eksiklikleri olan insanların neden normal yaşantılarında bile zorluk çekerken sağlıklı bireylerin normal keyifli deneyimlerinden tatmin edici 'ödül' yaşadıklarını az da olsa açıklayabilmektedir.

Sonuç olarak; ÖES'yi, mezolimbik bölgede DA ve DA ile ilişkili genlerde bir düzensizlik ya da bozukluk nedeniyle bu sistemi içeren birçok aracı molekülün etkileşimi sonucu meydana gelen motivasyon azalması ya da yokluğu olarak tanımlamak

mümkündür. Nörobiyolojisinde artık DA'nın en önemli aracı molekül olduğu da bilinmektedir. ÖES'nin alkol bağımlılığı, madde kötüye kullanımı, sigara kullanımı, kompulsif aşırı yeme, obezite, DEHB, Tourette bozukluğu, kontrolsüz internet kullanımı ve patolojik kumar oynama gibi bozukluklar ile ilişkisi ve nörobiyolojik ortak yolları da kısmen de olsa çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca, opioidlerin ve kannabinoidlerin gibi bağımlılık yapan maddelerin ödüllendirici ve bağımlılık yapıcı etkileri arasında gözlenen sinerjik ilişki, madde bağımlılığının tedavisi açısından da araştırmacılar için büyük önem taşımaktadır. Son derece karmaşık olan ödül nörobiyolojik sisteminin ve diğer tıbbi durumlarla ilişkisinin daha iyi anlaşılabilmesi ve aydınlatılması için daha fazla biyokimya, genetik ve görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Noble EP. Polymorphisms of the D2 Dopamine Receptor Gene in Alcoholism, Cocaine and Nicotine Dependence and Obesity. *Handbook of Psychiatric Genetics* 1997; 331-351.
- 2- Blum K, Han D, Hauser M, et al. Neurogenetic impairments of brain reward circuitry links to Reward Deficiency Syndrome (RDS) as evidenced by Genetic Addiction Risk Score(GARS): A case study. *IIOABJ* 2013; 4: 4-9.
- 3- Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000; 126: 325-341.
- 4- Chen TJ, Blum K, Chen AL, et al. Neurogenetics and clinical evidence for the putative activation of the brain reward circuitry by a neuroadaptagen: proposing an addiction candidate gene panel map. *J Psychoactive Drugs* 2011; 43: 108-127.
- 5- Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 1998; 80: 1-27.
- 6- Hahn T, Heinzel S, Dresler T, et al. Association between reward-related activation in the ventral striatum and trait reward sensitivity is moderated by dopamine transporter genotype. *Hum Brain Mapp* 2011; 32: 1557-1565.
- 7- T. Suhara, F. Yasuno, Y. Sudo, et al. Dopamine D2 receptors in the insular cortex and the personality trait of novelty seeking. *Neuroimage* 2001; 13: 891-895.
- 8- Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D, Baler RD. Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *Obes Rev* 2013; 14: 2-18.
- 9- Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; 116: 103-125.
- 10- Schellekens AF, Franke B, Ellenbroek B, et al. Reduced dopamine receptor sensitivity as an intermediate phenotype in alcohol dependence and the role of the COMT Val158Met and DRD2 Taq1A genotypes. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 339-348.
- 11- Blum K, Braverman ER, Holder JM, et al. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs* 2000; 32: 1-112.
- 12- Bowirrat A, Oscar-Berman M. Relationship between dopaminergic neurotransmission, alcoholism, and reward deficiency syndrome. *Am J Med Genet* 2005; 132B: 29-37.
- 13- Eisenberg DT, Campbell B, Mackillop J, et al. Season of birth and dopamine receptor gene associations with impulsivity, sensation seeking and reproductive behaviors. *PLoSOne* 2007; 2: 12-16.
- 14- Blum K, Braverman ER, Holder JM, et al. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs* 2000; 1-112.
- 15- Blum K, Braverman ER. Reward deficiency syndrome: A biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J. Psychoactive Drugs* 2003; 32: 1-112.
- 16- Koob FG, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science* 1988; 242: 715-723.
- 17- Koob FG. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 177-184.
- 18- Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000; 126: 325-341.
- 19- Borg V, Weinholdt T. Bromocriptine in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 65: 101-110.
- 20- Parale MP, Kulkarni SK. Studies with a-2 adrenoceptor agonists and alcohol abstinence syndrome in rats. *Psychopharmacology* 1986; 88: 237-239.
- 21- Hall FS, Sora I, Uhl GR. Ethanol consumption and reward are decreased in mu-opiate receptor knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 154: 43-49.
- 22- Cheer JF, Wassum KM, Heien ML, et al. Can-

- nabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *J Neurosci* 2004; 24: 4393-4400.
- 23- O'Brien CP. Drug addiction and abuse. In: Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Rudon, R.W., Gilman, A.G. (Ed.) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, New York, McGraw-Hill 1996; 557-577.
- 24- Castaneda E, Moss DE, Oddie SD, Whishaw IQ. THC does not affect striatal dopamine release: microdialysis in freely moving rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40: 587-591.
- 25- Szabo B, Siemes S, Wallmichrath I. Inhibition of GABAergic neurotransmission in the ventral tegmental area by cannabinoids. *Eur J Neurosci* 2002; 15: 2057-2061.
- 26- Blum K, Cull JG, Braverman ER, Comings DE. Reward deficiency syndrome. *Am Sci* 1996; 84: 132-145.
- 27- Uhl G, Blum K, Noble E, Smith S. Substance abuse vulnerability and D2 receptor genes. *Trends Neurosci* 1993; 16: 83-88.
- 28- Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, et al. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 1990; 263: 2055-2060.
- 29- Noble EP, Syndulko K, Fitch RJ, et al. D2 dopamine receptor TaqI A alleles in medically ill alcoholic and nonalcoholic patients. *Alcohol Alcohol* 1994; 29: 729-744.
- 30- Noble EP, Blum K, Ritchie T, et al. Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 648-654.
- 31- Blomqvist O, Gelernter J, and Kranzler HR. Family-based study of DRD2 alleles in alcohol and drug dependence. *American Journal of Medical Genetics* 2000; 96: 659-664.
- 32- Smith SS, O'Hara BF, Persico AM, et al. Genetic vulnerability to drug abuse. The D2 dopamine receptor Taq I B1 restriction fragment length polymorphism appears more frequently in polysubstance abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 723-727.
- 33- Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2276-84.
- 34- Mill J, Caspi A, Williams BS, et al. Prediction of heterogeneity in intelligence and adult prognosis by genetic polymorphisms in the dopamine system among children with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from 2 birth cohorts. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 462-9.
- 35- Jain N, Kemp N, Adeyemo O ve ark. Anxiolytic activity of adenosine receptor activation in mice. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 2127-2133.
- 36- Saatcioglu Ö, Erim R, Çakmak D. A case of tianeptine abuse: a case report. *Türk Psikiyatri Derg* 2006; 17: 72-75.
- 37- Barr CL, Kidd KK. Population frequencies of the A1 allele at the dopamine D2 receptor locus. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 204-209.
- 38- Gardner EL. Addiction and brain reward and antireward pathways. *Adv Psychosom Med* 2011; 30: 22-60.
- 39- Blum K, Chen AL, Giordano J, et al. The addictive brain: all roads lead to dopamine. *J Psychoactive Drugs* 2012; 44: 134-143.
- 40- Leshner A.I. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science* 1997; 45: 278.