

Bağımlılık ve Dopamin

İlaç bağımlılığında beyin dopamini önemli bir rol oynar. Bütün bağımlılık yapıcı maddeler, beynin belli bir bölgesinde bir sinirsel iletim molekülü olan dopaminin artmasına neden olur. Bağımlılık yapan maddeler, büyük olasılıkla, beyinde dopamin sentezinin artışına ve dopamin kinetiğinin değişmesine yol açmaktadır.

Hırpani giyimli, gözleri bir tuhaf bakan genç bir insan, pis bir sokakta ya da dumanlı bir barda enjektörünü, tozunu ya da hapını arayıp duruyor. Bu basmakalıp görüntü, ilaç bağımlılığının ve buna eşlik eden ruhsal çöküntünün bir simgesi haline gelmiştir. Bugün Fransa'da ilaç bağımlılarının sayısı 200 000 dolaylarındadır. En sık görülen de eroin bağımlılığıdır; kokain, amfetamin ve diğer maddelerin bağımlılığına daha az rastlanır. Bu sayının içinde, tam anlamıyla ilaç bağımlısı olmayan, aldığı dozu kontrol edebilen ya da durdurabilen kişiler de bulunabilir; fakat bunların oranını bilmek olanaksızdır. Bu sayılarına göre daha önemsiz bir bağımlılık yapan kahve, sigara ve alkol konumuz dışında kalır. Tabii bir de bağımlılık yapıp yapmadığı tartışmalı olan esrar (cannabis, marihuana) vardır.

1981'de Dünya Sağlık Örgütü, ilaç bağımlılığını şöyle tanımlamıştır: *Bir ilacı ya da maddeyi tüketmek için duyulan isteğin, daha önce büyük önem taşıyan diğer bütün istek ve davranışların önüne geçmesi.* Kesin bir ayırım yapıp yapılamayacağı tartışmalıdır. Bununla birlikte, genellikle iki türlü ilaç bağımlılığı olduğu kabul edilmektedir: Bedensel (fiziksel) bağımlılık ve ruhsal (psişik) bağımlılık. Bedensel bağımlılıkta alınan maddenin alınamayışına bedensel bir tepki olur; bir başka deyişle ilaç alınamayınca bedensel (organik ya da fiziksel) bir hastalık tablosu ortaya çıkar; ruhsal alışkanlıktaysa, ilaç alınamayınca yalnızca ilaç için duyulan şiddetli bir özlemle birlikte keyifsiz-

lik ve sinirlilik olur, bedensel bir hastalık görülmez. Bedensel bağımlılıkta ilaçtan yoksun kalmaya bağlı belirtiler çok ağırsa da birkaç günde geçer; ruhsal bağımlılık ise ilacı kestikten sonra yıllarca sürebilir. Bağımlılık dozlar tekrarlandıkça yavaş yavaş yerleşir. Bağımlılık son derece ilerlemişse, hasta aldığı ilaca bir an önce kavuşmak için dayanılmaz bir istek duyar; ilaç bulmak için de ahlak ve yasadışı davranışlara zorlanabilir. Böyle davranmamak hastanın elinde değildir; bütün hayatı, aldığı ilacı bir an önce bulmaya indekslenmiştir. İngilizce literatürde buna "ilaç açlığıyla kıvrınma" (craving) denir. İngilizce'de ilaç alışkanlığı anlamına gelen "addiction"

sözcüğü eski Fransızca'dan alınmıştır; bu terim "borçlarını ödemek için kölelik yapmak" anlamına gelir; hasta ilacın kölesi olmuş gibidir.

Uyuşturucu tutkunluğunun (toksikoman) sınırlarını çizmek kolay bir iş değildir; bereket ki bu konuda araştırmacıların elinde önemli bir koz vardır: İlaç alışkanlığı olan insanlardaki davranışların birçoğu laboratuvar hayvanlarında da oluşturulabilmektedir. Şıçanda da, insanlarda olduğu gibi, bedensel ve ruhsal diye iki türlü ilaç alışkanlığı vardır; bu ikincisi şıçanlarda insanlarda olduğu gibi, ilaç kesildikten sonra aylarca devam eder.

1980'li yıllarda, ilaca alışmış olanların ilacı bulmak için önüne geçilemez bir istek duymaları ve dozu arttırma eğiliminde olmaları iki kuramla açıklanıyordu. İkinciye göre, ilaca alışan kimse, ilaç almadığı zaman acı çeker ve bu acıyı dindirmek için ilaç alır; ne var ki ilaca devam ettikçe ilaca duyduğu özlem ve dolayısıyla onun yokluğundan duyduğu acı da artar. Bu "negatif pekiştirme", yani olumsuz bir durumdan kaçınmak için ilaç alma kuramını 1948'de A. Wikler ortaya atmıştır. Bu kuram, 40 yıl sonra, Kaliforniya, La Jolla'daki Scripps Araştırma Enstitüsü'nden Georges Koeb ve Floyd Bloom tarafından yeniden canlandırılmıştır. Pennsylvania Üniversitesi'nden Richard Solomon, bu kuramın daha geliştirilmiş bir biçimini ortaya koydu: İlacın zevk verici etkisi yavaş yavaş silinirken onun yerini bir hoşnutsuzluk, bir sıkıntı alır. İlaç enjeksiyonları ne derece zevk vermişse, bu hoşnutsuzluk da o ölçüde fazla olur. Bu varsayımların ileri sürüldüğü yıllar-

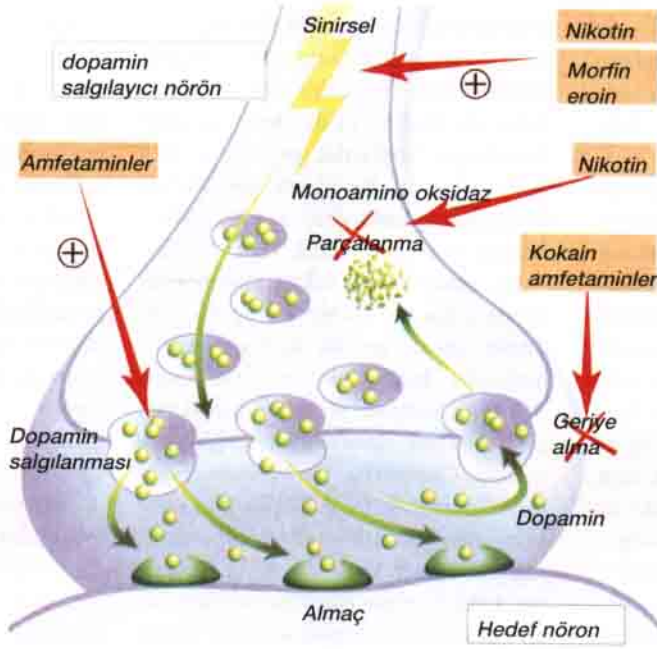


Salvador Dali'den Esrime Olayı (1933). Beyin duyulan zevki, biçimler, renkler...içeren bir anlamlar zinciriyle birleştirir; bu süreçte dopamin baş rolü oynar.

da, araştırmaların çoğu morfin ve eroin gibi afyon türevleriyle ilgiliydi; bu gibi ilaçların ani kesilişi, çok şiddetli bedensel tepkilere yol açar (titremeler, terlemeler, ishal, ağrılar). Fakat bu kuramın zayıf bir noktası vardır: Beyin uyarıcı (psiko-stimülan) ilaçlardan amfetamin türevleri ve kokain, bu gibi tepkiler doğurmaz; çünkü bunlar yalnız ruhsal bağımlılık yapar; ilaç kesilmesine bağlı bedensel tepkilerse ("abstinsans" ya da alışılan ilaçtan yoksun kalma durumu) yalnız bedensel (fiziksel) alışkanlık yapan ilaçlarda görülr. Ruhsal bağımlılıkta ilaç kesilince bedensel tepkiler oluşmazsa da hasta ilaca devam etmek için çok şiddetli bir istek duyar. Bu gibi ilaçlara

ruhsal bağımlılık en az afyon türevlerinde olduğu kadar şiddetlidir. Hasta bedeninde bir rahatsızlık hissetmemesine karşın, alıştığı ilaca erişebilmek için yanıp tutuşur; ilacı bedeni değil ruhu için istemektedir.

Bu bakımdan ilaç alışkanlığında temel nedenin, ilaçsız kalmaktan doğan acıları gidermek değil, ilaçtan duyulan zevk olduğu ileri sürülmüştür. Bu ikinci varsayıma "pozitif pekiştirme" denmektedir (ilaç pozitif bir amaca, zevke, yönelik olarak alındığı için). Bu görüş 1980'li yılların ortalarında doğmuştur. İlk varsayımın yetersiz olmasından dolayıdır ki Montreal'de Concordia Üniversitesi'nden Jane Stewart ve Roy Wise, 1950'lerde yapılmış öncü çalışmalara tekrar eğildiler. Bu tarihlerde Olds ve Milner şunu göstermişlerdi: Bir sı-



Dopamin yapıcı nöronla (salgılayıcı nöron) hedef nöronun kenetlenme yüzeyi (sinaps). Dopamin bu iki nöron arasındaki çok ince aralığa (sinaps yanęı) salgılanır. Dopamin, hedef nöronun almalarınıca yakalanır. Salgılanan dopaminin bir bölümü salgılayıcı nöronca geri alınır ve mono-amino oksidaz enziminin parçalanır (+işareti etkinin arttırıldığını gösterir)

anın beyninin belli bölgelerine bir elektrot sokulursa, hayvan bir pedala basarak bir elektrik devresini kapatmayı ve bu yolla kendi beynini uyarmayı öğrenir. Sıçan bunu bir kez öğrendikten sonra, hiç durmadan pedala basarak kendi kendini elektrikle uyarır. O derece ki ona bir seçim hakkı tanınsa, önüne yem boşaltan pedala değil de beynine elektrik gönderen pedala yeğler ve sonunda açlıktan ölr. Böylece Olds, beyinde bu tip uyarılmalara duyarlı bölgeleri de kapsayan bir "ödüllendirme devresi" tanımladı. Bu devrenin en aktif iki bölgesi, hipotalamus ve ön tegmentum bölgeleridir. Hipotalamus bölgesi, seks, açlık ve susuzluk gibi türün devamını sağlayan işlevlerde rol oynayan bir sinir merkezidir; tabii aynı zamanda bu sayılan gereksiz-

nimlerin karşılanmasından doğan zevklerle de ilgilidir. Ön tegmentum bölgesiye, beyinsel sinir iletim maddelerinden (nöro-medyatör) biri olan dopaminin başlıca kaynaklarından biridir. Ön tegmentum'daki sinir hücreleri (nöronlar) dopamin sentez ederek onu, duyguları denetleyen beyin alanlarına (septum, amigdala, nucleus accumbens) gönderir. Bu buluştan birak yıl sonra öteki araştırmacılar şunu buldular: Sıçanlar kendilerine damardan amfetamin ya da kokain enjekte ettirebilmek için bir pedala basmayı ya da burunlarını bir deliğe sokmayı öğrenbiliyorlardı.

Amfetamin ve kokain, ön tegmentumda dopamin artırıcı maddelerdir. Öyle anlaşılmaktadır ki amfetamin ve

kokain, ödüllendirme devresine dopamin pompalayarak zevk yaratmaktadır. Fakat ilaç alışkanlığı kavramı eroin, morfin ve öteki afyon türevleriyle doğmuştur. Birçok araştırmacı bunları, bağımlılık yapıcı ilaçların atası olarak kabul eder. Sıçanların kendilerine afyon türevlerini enjekte etmeyi öğrenebilmeleri, "pozitif pekiştirme" kuramına ivme kazandırdı. Nihayet 1988'de Sardunya Adası'nda Cagliari Üniversitesi'nden Gaetano Di Chiara ve Assunta Imperato, insanda bağımlılık yapan bütün maddelerin (amfetamin, kokain, nikotin, alkol, morfin, eroin vb.) beynin nucleus accumbens bölgesinde dopamin artışı yaptığını gösterdi. Buna göre, bütün bu maddeler ödüllendirme devresini uyarıyordu. Yalnız bu tabloya da düşen bir gölge vardı; pozitif pekiştirme kuramı, çikolata ya da güzel bir yemek gibi, bütün öteki hoşa gidici şeylerin neden alışkanlık yapmadığını açıklayamıyordu.

İlk anlaşılan şey, dopaminin bir zevk habercisi olmaktan öte bir rol oynamadığıydı. Dopamin, erişilebilir olmasa bile, herhangi bir ödülün varolmasıyla salgılanıyordu; örneğin İsviçre'deki Fribourg Fizyoloji Üniversitesi'nden Wolfram Schultz, maymunların bir elma parçasına değmelerinin bile beynin ön tegmentum alanını etkinleştirdiğini gösterdi.

Aşırı Doz ve Tolerans

Bağımlı olduğu maddeyi aşırı dozda alarak ölenler olduğunu duymuşsunuzdur. Aşırı dozda ilaç almanın nedeni, intihar olmayıp aynı zevki alabilmek için giderek daha yüksek dozlar kullanmak "zorunda" kalmalarıdır. Bu gibi ölümlerin birçoğu da bağımlılık yapıcı maddeleri (afyon türevleri, beyin uyarıcıları, alkol, benzodiazepinler-diazem vb-) bir arada kullanmaya bağlıdır (çoğul bağımlılık ya da politoksikoman). Ölümler, piyasadan satın alınan saf olmayan ilaçlar kullanılmasına ya da uzun bir aradan sonra bağımlı olunan ilaca yeniden dönmeye bağlı olabilir. Bu sonuncuda ölüm nedeni şudur: Vücut ilaca alışık-

a aynı zevki elde edebilmek için giderek daha yüksek dozlar kullanmak gerekir; buna "tolerans" denir; ilaca uzun bir süre ara verilince tolerans kaybolur ve kişi eskiden aldığı yüksek dozları kullanınca bunlara dayanamaz ve ölr.

İlaç bağımlılığının özelliklerinden biri olmakla birlikte, tolerans bağımlılık için ne gerekli, ne de yeterlidir. Tolerans yalnızca ilacın olumsuz etkilerini azaltarak ve en az riskle daha yüksek dozlar alınmasını sağlayarak ilaç bağımlılığını kolaylaştırır. Tolerans oluşturmasına rağmen bağımlılık yapmayan ilaçlar da vardır: Örneğin, tansiyon düşürücü ilaçlar. Bununla birlikte amfetaminlerin beyni uyarıcı etkilerine karşı tolerans oluşmaz.

Çevresine alışmış bir kedide aynı etki, besin sunulan kapının açılmasıyla meydana gelir. Dopamin salgılayıcı nöronların etkinleşmesiyle birlikte, hayvanın davranışları da değişir; öyle ki her bakımdan ödüle erişmeye yönelik denilebilecek bir hareketlilik başlar. Denilebilir ki dopamin salgılayıcı nöronlar, deneye deneye bir sinyalin kendisinden çok anlamına tepki göstermeyi öğrenirler. Benzer olarak insanların yıllar geçtikçe dopamin nöronları etrafında, zevklerin "rüzgâr gülü"ne benzer bir anlamlar zinciri oluşturduğunu düşünebiliriz. Örneğin bir dudak ruju, bir kadın ağzı anlamına geldiğinden erkeklere zevk verir... Dopamin salgılayıcı nöronlar çevredeki koku, biçim, kıvam vb. gibi uyarılarla etkinleşirler; bu çeşitli özellikler giderek çevrede bulunan bir ödüllendiricinin simgesi haline alır. Bir öğrenme evresinden sonra, yalnızca ödüllendiriciye (besin, cinsel eş, ilaç, vb.) ait sinyaller bile ödüllendirici şeyin kendisi kadar, dopamin nöronlarını etkinleştirir ve ödülle yönelik davranışlarını tetikler.

Bağımlılık bu anlamlar zincirinin yapay olarak etkinleştirilmesi biçiminde açıklanabilir. Gerçekten de sıçanlara afyon türevleri ya da beyin uyarıcılar enjekte edildiğinde, nucleus accumbensdeki dopamin düzeyinin artışıyla davranış değişikliği arasında tam bir bağıllık bulundu. Hayvan bu durumdayken sürekli olarak kafesini kolaçan eder; adeta bu şekilde davranmaktan kendisini alamaz. Hayvanın bu hareketleri duyarlı fotoelektrik devrelerle ölçülür. Acaba bu hareketlilik, sıklıkla varsayıldığı gibi ilacın hayvana verdiği zevkten mi kaynaklanmaktadır? Hayvan ilacın dopamin salgılatmasını "bir ödül var" olarak yorumlamıştır ve o ödülü aramaktadır. İlaç tekrar tekrar verildikçe bu etki pekişir. 1973'te East Lansing'deki Michigan Üniversitesi'nden iki araştırmacı, sıçanlara tekrar tekrar aynı dozda amfeta-

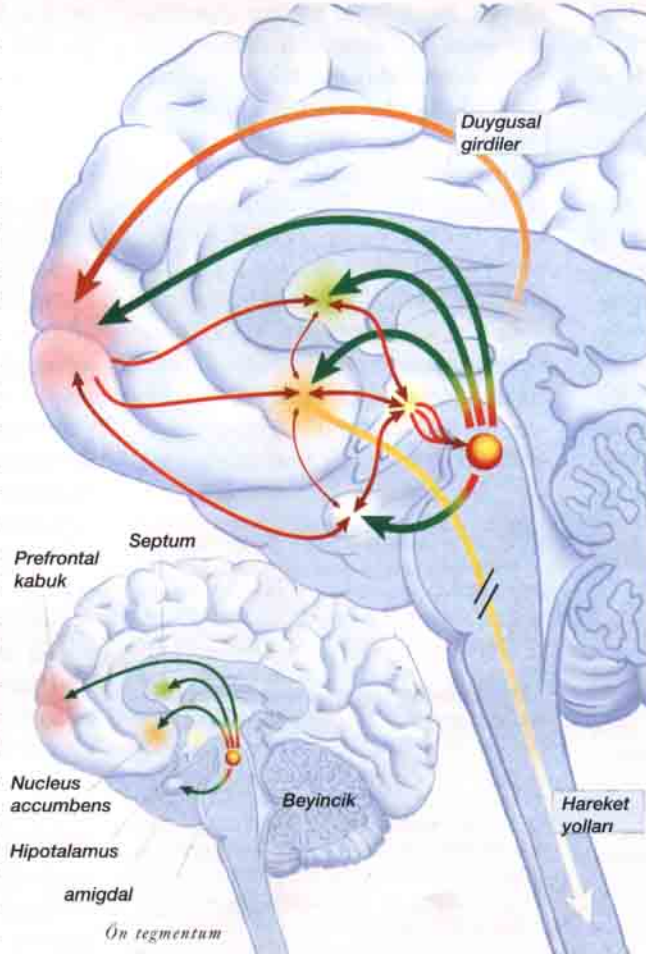
min enjekte ettiklerinde, kas aktivitesinin her enjeksiyonda daha arttığını görmüşlerdir. Böyle bir sıçan, "davranışsal duyarlılık" ya da "ters tolerans" halindedir. Alışkanlık yapmayan ilaçlarda tolerans, bir ilacın tekrarlayan dozlarının giderek daha az etki göstermesine denir; alışkanlık yapan ilaçlardaysa, ilacın tekrar tekrar alınması giderek artan bir etkiye yol açar; o nedenle buna "tersine tolerans" denmektedir (bkz. Çerçeve içinde Aşırı doz ve tolerans). Bu olay Maryland, Bethesda'dan Robert Past ve Montreal'deki Concordia Üniversitesi'nden Jane Stewart ve Paul Vézina gibi araştırmacıları çok etkilemiştir. Bu araştırmacılar "davranışsal duyarlılık" olayının kokain, afyon türevleri ve hatta nikotin enjeksiyonundan sonra da görül-

düğünü gösterdiler. Bu olay, nucleus accumbensde dopamin düzeyinin artmasına eşlik eder ve çok belirli kurallara uyar. Davranışsal duyarlılık, ancak ilacın hayvana hep aynı çevrede enjekte edilmesi durumunda görülür ve son enjeksiyondan sonra aylarca sürer. İlginçtir ki beyin uyarıcı ilaçlarla afyon türevleri arasında, çapraz duyarlılık bile vardır: Bir gruba ait ilaçların hayvana enjekte edilmesi, onda öteki grubun ilaçlarına karşı da davranışsal duyarlılık yaratır. Açıkça bellidir ki bağımlılık yapan ilaç, ödüle eşlik eden çevreyi de ön plana çıkarmaktadır.

Jane Stewart ve arkadaşları, bu bulguları ilaç bağımlısı insanlara uygulamakta gecikmediler. Gerçekten de ilaç bağımlısı bir insan için, enjeksiyonun nasıl bir çevrede yapıldığı son derece önemlidir. Kuşkusuz bunun en ünlü örneği, Vietnam'daki Amerikan askerlerinde görülen eroin bağımlılığıdır; askerler arasında eroin bağımlılığı o derece artmıştır ki ABD hükümeti özel bir "eroinden kurtarma programı" uygulamak zorunda kalmıştır. Bu askerler memleketlerine dönüp ailelerine kavuşur kavuşmaz eroini bırakmışlardır. Böylece ailesine kavuşmuş askerler arasında eroin bağımlılığının sıklığı, ABD'deki ortalamaya düşmüştür; bunun nedeni çevrenin değişmesidir. İlaç bağımlılığında çevrenin önemi birçok gözlemlerle doğrulanmıştır: Eroini bırakmışken bir enjektör ya da bir eczane vitrini görür görmez yeniden eroine başlayanlar ve hatta talk pudrası görünce (kokain de toz şeklinde alındığından) yeniden kokaine başlayan insanlar vardır.

Davranışsal duyarlılık, ilaçla çevrenin bazı belirgin özelliklerinin beyinde giderek daha fazla birbirlerine bağlanmaları demektir; bu olayın ilacın zevk vermesiyle hemen hemen hiç ilgisi yoktur. Bu usa vurumu sonuna değin götüren Michigan Üniversitesi'nden Terry Robinson ve Kent Berridge, dopaminle

Hayvanda beyinsel "ödül" devresi. Doğal durumdayken devre şöyle çalışır: Ödül bildiren sinyal, beyin kabuğunda his bakımından işlendikten sonra, ön tegmentumdaki bazı nöronların etkinliğini değiştirir. Bu nöronlar beyin bazı bölgelerinde (septum, nucleus accumbens, amigdal ve prefrontal kabuk) dopamin açığa çıkarır (yeşil oklar). Nucleus accumbens hayvanın hareketlerini etkiler. Prefrontal kabuk dikkat yoğunlaştırır. Bütün bu alanlar birbirine ve hipotalamusa bağlıdır (kırmızı oklar) ve beyni bir ödülün varlığından haberdar ederler. Beynin bu alanlarının hepsi hareket, duyu ve bilişle ilgili yanıtlarda etkindir.





Vietnam'daki bir Amerikan askeri. Vietnam'dan dönen Amerikan askerleri arasında binlerce eroin bağımlısı (eroınman) vardı. Korkuların aksine, ABD'ye döndükten sonra bu askerlere eroini bırakmak zor olmadı. Bu başarı, askeri ilaç kullanmaya iten nedenlerin ortadan kalkmasına bağlıydı. Bu örnek, çevrenin ilaç bağımlılığındaki rolünü açıkça göstermektedir. Askerler yurtlarına dönmekle olumsuz bir çevreden kurtulmuşlardı.

zevk alma arasında gerçekten bir ilişki olup olmadığını sorguladılar. Bu araştırmacılara göre, bağımlılık yapan ilaçlar üzerinde araştırma yaparken zevk ögesi bir yana bırakılmalıdır. İlaç bağımlısı bir insan ilk planda dayanılmaz bir şekilde ilaca kavuşmayı ister; ilaçtan aldığı zevk ikinci plandadır. Şu bir gerçektir ki ilaç bağımlısı insanların çoğu, ilacı sürekli almak gereksinimi duyduklarından dolayı acı çekerler; bundan yakınırlar; buna karşı ilacı aldıktan sonra duydukları zevk, ilk aldıkları zamanlardakinin aynı ya da çoğu zaman daha azdır. Robinson ve Berridge'ye göre, dopamin salgılayıcı nöronların kontrolü altında olan şey zevk değil ilaç için duyulan karşı konulmaz istekdir; bu, hayvanlarda görülen davranışsal duyarlılığa karşılıktır. Zevk ise başka sinir yollarıyla ilgilidir.

Bu kuram çekicidir; fakat ilaç bağımlısı insanda ilacın her şeye karşın zevk verici olmasını açıklayamamaktadır. Bu sorunun yanıtı Wolfram Schultz'un maymun deneyleriyle verilmiştir. Bu son deneyler bir ana kav-

ram oluşturdu: Dopamin nöronlarında normal etkinlik düzeyi. İlk deneyde maymun bir bardak elma suyu verilerek ödüllendirildi. Bu, nöronlarını etkinleştirmek içindi. İkinci deneyde maymun ödülün önce küçük bir ışık görmeye alıştırdı. Şimdi nöronlar ışık gösterilince etkinleşiyor, ödül verince normal hale dönüyordu. Üçüncü deneyde maymuna yalnızca ışık gösterildi; ödül verilmedi ve ödül beklerken nöron etkinliğinin azaldığı görüldü. Böylece "doğal" bir durumda önce ışık, sonra ödül verilirse dopamin nöronlarının etkinliği ışıkta artar ve ödülde normale döner; ödül verilmezse ışıkla artan bu etkinlik normalin altına iner. Sinirsel biyoloji alanında bu son olay ödül verilmezse dopamin nöronlarına veri girişinin durduğu anlamına gelir. Buna karşılık ödül verilirse, açlık ve susuzluk gibi olaylarda anahtar rolü oynayan hipotalamus, dopamin nöronlarını etkinleştirecek uyarılar çıkarır. Işıktan sonra ödül verilmezse, hipotalamustan dopamin nöronlarına veri girişi olmaz ve bu nöronların etkinliği

normalin altına düşer. Böylece ödülsüz (konumuz açısından ilaçsız) kalan canlının kendini kötü hissetmesinin nedeninin dopamin azalması olduğu düşünülebilir.

İlaç bu dengeyi altüst eder. Normal durumda dopamin nöronlarının etkinliğindeki azalış çoğalmalar bir iki saniye sürer. Doğal durumlar böyle bir kinetiğe sahiptir. Bağımlılık yapan maddelerse, doğrudan doğruya dopamin nöronlarını etkiler ve bu etki onlarca dakika sürer. İlaç dopamin nöronlarının kinetiğini altüst etmiştir. Dopamin düzeyinin yapay olarak yükseldiği geniş bir zaman penceresinde, çevrenin ve duyguların bütün öğeleri ödülle birleşir. Bağımlılık, ilaç bırakılsa bile, aylar ve hatta yıllarca sürer; çünkü bu birleşmeler belleğe geçmiştir.

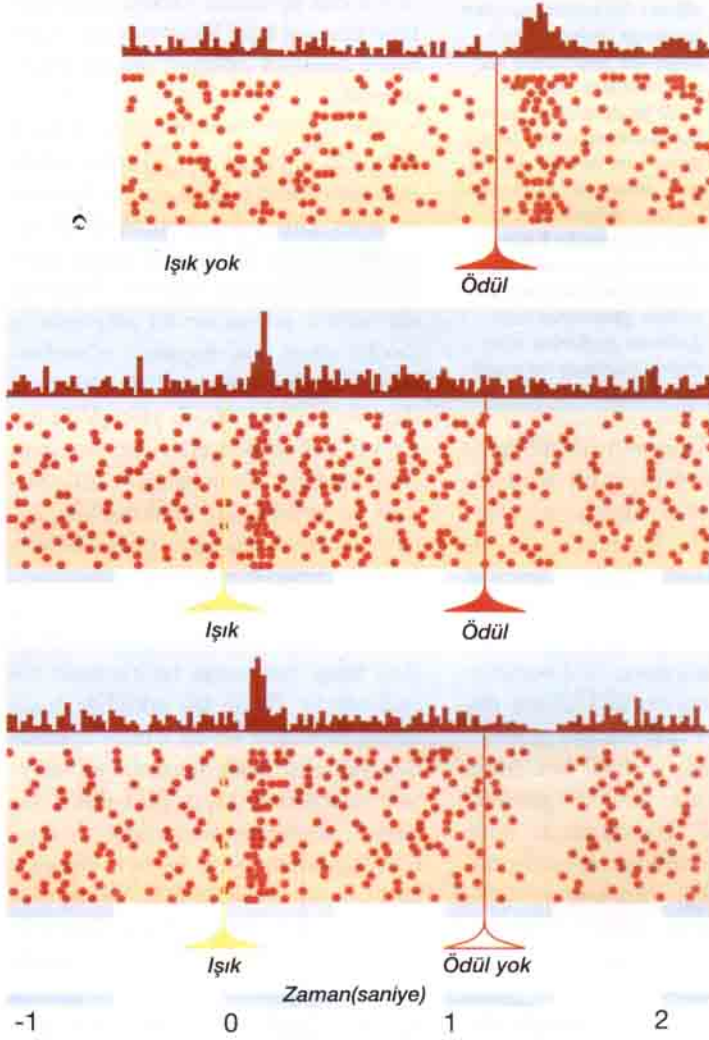
Bu yeni varsayımaya göre, dopamin nöronları etkinliğinin düzeyi hastanın ilaca karşı tutumunu belirlemede temel öğedir. Beyin bu etkinliğe bağlı olarak ödül arar ve bu düzey normalden yüksekse zevk, normalin altındaysa hoşnutsuzluk duyar. Bir bakıma dopamin nöronlarının etkinlik düzeyi, ruh doktorlarının bir insanın mizacını belirlemede kullandıkları "mizaç düzeyi"nin bir indeksi gibidir. Dopamin nöronlarının etkinlik düzeyini mutlak olarak belirlemek zordur. Bu bağlamda ağrıyla ilginç bir benzerlik vardır: Son zamanlarda Castres'deki Pierre Fabre Laboratuvarı'ndan Francis Colpaert, ağrı şiddetinin ancak ağrıdan hemen önceki duygusal durum temel alınarak belirlenebileceğini öne sürmüştür. Benzer olarak bir insanın mizaç durumu (neşeli ya da tasalı oluşu) ancak dopamin nöronlarının saatler, günler ve hatta yıllar önceki durumuna bağlıdır. Dopamin nöronlarının normal etkinlik düzeyi kişiden kişiye değişir; bu düzey hayatın ilk yıllarında belirlenir; fakat öyle kalmaz; kişinin yaşamındaki bütün iç ve dış değişkenler, dopamin nöronlarının etkinlik düzeyini sürekli azaltıp çoğaltır. Dopamin etkinliğini normalin altına düşüren her durum ve her bilinçli ya da bilinçaltı düşünce, iki sonuç doğurur: Kişinin kendini kötü hissetmesi ve dopamini kabul edilebilir bir düzeye yükseltecek ruh ve hareket etkinlikleri. Bu noktada daha önce negatif pekiştirme kuramında gördüğümüz ilaç bulamamaktan doğan acıların önemi ortaya çıkıyor; şu farkla ki,

İlaçlar, Zevk ve Ağrı

Kokain, ekstazi, tütün, alkol, morfin... Bağımlılık yapan bütün bu maddelerin ortak bir özelliği vardır: Beynin "ödül devresi"nde bulunan nucleus accumbensdeki dopamin miktarını artırır. Bağımlılık yapıcı birçok ilaç dopamin salgılayıcı nöronla hedef nöron arasındaki kenetlenme yüzeyi (sinaps) üzerinde etki yapar. Kokain ve amfetaminler, salgılanan dopaminin bir bölümünün dopamin salgılayıcı nöronca geri alınmasını engeller. Amfetaminler ve ekstazi gibi amfetamin türevleri iki düzeyde etki yaparlar: Dopaminin geri alınmasını önlerler ve aynı zamanda dopamin salgılanmasını artırır. Sigara dumanı iki şekilde etki yapar: Bir yandan dopamin salgılayıcı nöronlar üzerinde bulunan nikotin almaçlarına bağlanarak bu nöronların etkinliğini artırır; diğer yandan

mono-amino oksidaz enzimini bloke ederek dopaminin parçalanmasını önler. Alkol de bu enzimin etkinliğini azaltır. Esrar, henüz tartışmalı olan bir mekanizmayla dopamini hafifçe artırır. Afyon türevleri (morfin, eroin vb.) dopamin salgılayıcı nöronları baskılayan bir başka nöron sisteminin almaçlarına yapışarak bu nöronların etkisini azaltır; bu ise dopamin nöronlarının etkinliğinin artması demektir. Morfin ve eroin ayrıca ağrı gidericidir; bu çifte etki ağrıyla zevk arasında fizyolojik bir bağ olduğunu düşündürür. Aynı almaçlar (mü almaçları) omurilikde de bulunup ağrıyı uyarıları baskırlar. Afyon türevlerine bağımlı bir hastada ilaç kesilince (abstinans) görülen bedensel hastalık belirtileri, omurilikdeki ve omurilik soğanındaki bu almaçların uyanlamasına bağlıdır. Bu belirtilerin ilacın keyif verici etkisinin özlenmesiyle hiçbir ilgisi yoktur.

Dopamin Yapıcı Nöronların Etkinliği



Ön tegmentum alanının elektriksel etkinliği. Kayıtlar ardışık üç durumda maymunda yapılmıştır. En üstte, maymuna ödül (elma suyu) verilince ön tegmentumdan alınan akım artıyor. Ortada ödül önce hayvana ışık gösteriliyor; hayvan ışıktan sonra ödül verilmesine alıştıkça, akım artıyor ve ödül verilmeye alıştıkça eski durumuna dönüyor. En altta, ışık gösterilip ödül verilmiyor; akım ışıqla artıyor ve beklenen ödül gelmeyince normal altına düşüyor.

bu son varsayımda ilaç bulamamaya bağlı acıların bedensel değil, ruhsal olduğu kabul ediliyor. Bu ruhsal acılar dopamin salgılanmasının azlığına bağlı olduğundan, sinir biyolojisine dayanan yöntemlerle durdurulabilir; çünkü bu acılar beyinde dopamin azalışının sonucudur. Kişinin yeniden mutlu olması ya da en azından mutsuzluktan kurtulması için, beyin dopamin sistemi etkinliğini normale çıkarmalı ve giderek normalin üstüne çekmelidir. Ancak dopamin sisteminin etkinliği normalin çok üstüne çıkartılırsa, gelecekte önceki dopamin düzeyleri temel alınacağından, yeni mutluluklar eskilerine göre daha büyük çabalar gerektirecektir.

Dopaminin normal etkinlik düzeyinin, bir yandan daha önceki olaylara ve diğer yandan beyin o andaki çevreye gösterdiği tepkilere bağlı olarak göreliliği, ilaç bağımlılığının daha iyi anlaşılmasına izin vermiştir. Bağımlı olunan maddenin alınması hem mutluluk

düzeyini, hem de dopaminin göreliliği eşik değerini yükseltecek ve doğaldır ki dopaminin süregelen (kronik) yükselişi, onun normalin altına düşme olasılığını da artıracaktır. İşte hastayı yeniden ilaç aramaya iten neden budur.

Dopaminle ilgili ruh hastalıkları ve özellikle bazı depresyonlar dopamin eşiklerinin yükselmesinin nedeni ya da sonucudur. Bir defa depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların büyük çoğunluğu başlıca nucleus accumbensde ölçülen dopamin düzeyini dolaylı ya da dolaysız olarak etkiler. Bu nedenle ilaç bağımlılıklarının bir bölümü, bağımlılıktan önce var olan depresyonların sonucudur. Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar, büyük olasılıkla dopamin nöronlarını kontrol eden sinir devrelerini etkilemektedir.

Bir kere şu nokta iyice anlaşılmalıdır: Bağımlılık yapan ilaçlar her kullananda bağımlılık oluşturmamaktadır. Demek ki bağımlılığa yatkın bünyeler

ve bağımlılıktan koruyucu süreçler vardır. Bu değişebilirlik hayvanlarda da görülür. Amfetamin enjekte edilen sıçanların daima küçük bir bölümü, hiçbir davranış değişikliği göstermez; kalan sıçanlardaysa asla ters tolerans oluşmaz. İlaç bağımlılıklarının bir bölümünün daha doğuştan belirlendiği kesindir; dopamin nöronlarının ilaçlara duyarlılığı büyük olasılıkla bir bireyden ötekine değişmektedir. Fakat ilaç bağımlılığının oluşması, aynı zamanda kişinin geçmişine ve özellikle yaşamı boyunca rastladığı çatışmalara bağlıdır. Sözümlü ettiğimiz dopamin eşik değerini, kişinin geçmişi belirler. Stresler dopamin salgılanmasını artırır; süregelen stresler dopamin eşik değerini yükseltmektedir. Dahası, Bordeaux Üniversitesi'nden Pierre Vincenzo Piazza ve Hervé Simon'un gösterdiği üzere, stresle artan böbreküstü bezi hormonları (kortikosteroidler), dopamin nöronlarının bağımlılık yapan ilaçlara karşı duyarlılığını artırmaktadır.

Şurası da bellidir ki dopamin, ilaç bağımlılığında zincirin önemli halkalarından biri olsa da, tek etken değildir. Fransa'da Laurent Darracq ve Gérard Blanc, bu yazının sahibi Jean-Pol Tassin ile birlikte şunu gösterdi: Nucleus accumbens dopamin salgılanmasının etkili olabilmesi için alın lobu kabuğundaki (frontal korteks) bazı nöronların, bir başka sinir iletilici madde (nöromediyatör) olan noradrenalin tarafından uyarılması gerekmektedir. Bu araştırmacılara göre, noradrenalin yapıcı nöronlar, dopamin yapıcı nöronların eşzamanlı (senkron) etkinliğini sağlamaktadır. Dopaminin görev yapabilmesi için, aynı yapının farklı bölgelerinde eşzamanlı olarak salgılanması gerekmektedir.

Değişmeyen bir çevrede tekrar tekrar ilaç alındıkça, dopamin salgılanması giderek artar ve ilacın elde edilme koşullarıyla duyulan zevk arasındaki bağ kuvvetlenir. Bu şekilde ilaç ve ilacın alındığı koşullar, mutluluk düzeyinin kişinin geçmişiyile belirlenen belli bir eşik değer altına düşmesi halinde tek kurtuluş olur. Çözüm için ilaca başvurmanın bu kendine özgü karakteri, ilaç bağımlılığını doğurur. İlaç bağımlıların bütün diğer çözümlere kapılarını kapatırlar.

Tassin, J.-P., La Recherche, Şubat 1998
Çeviri: Selçuk Alsan