

Dopamin, Dopaminerjik Sistem, İşlevleri ve Psikiyatrik Bozukluklarla İlişkisi

Prof. Dr. Mesut ÇETİN
GATA Haydarpaşa - İstanbul

Bildirim

Aşağıdaki ilaç şirketleri ile
konsültan / konuşmacı olarak çalıştım:

*Abdi İbrahim, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly,
Janssen -Cilag, Sanofi Aventis, Pfizer, Sanovel, Sifar, Wyeth*

Konuşma Planı:

Dopaminin

- 1-Kognitif İşlevleri:Öğrenme, Ödüllendirme ve Bellek,
- 2-Bağımlılık ve Şizofreni Etiyolojisindeki Rolü,
- 3-D2 Reseptör Blokajının Antipsikotik Etkideki Yeri
- 4-Antipsikotik Tedavinin Güncel Sorunları

Monoaminler

- Katekolaminler

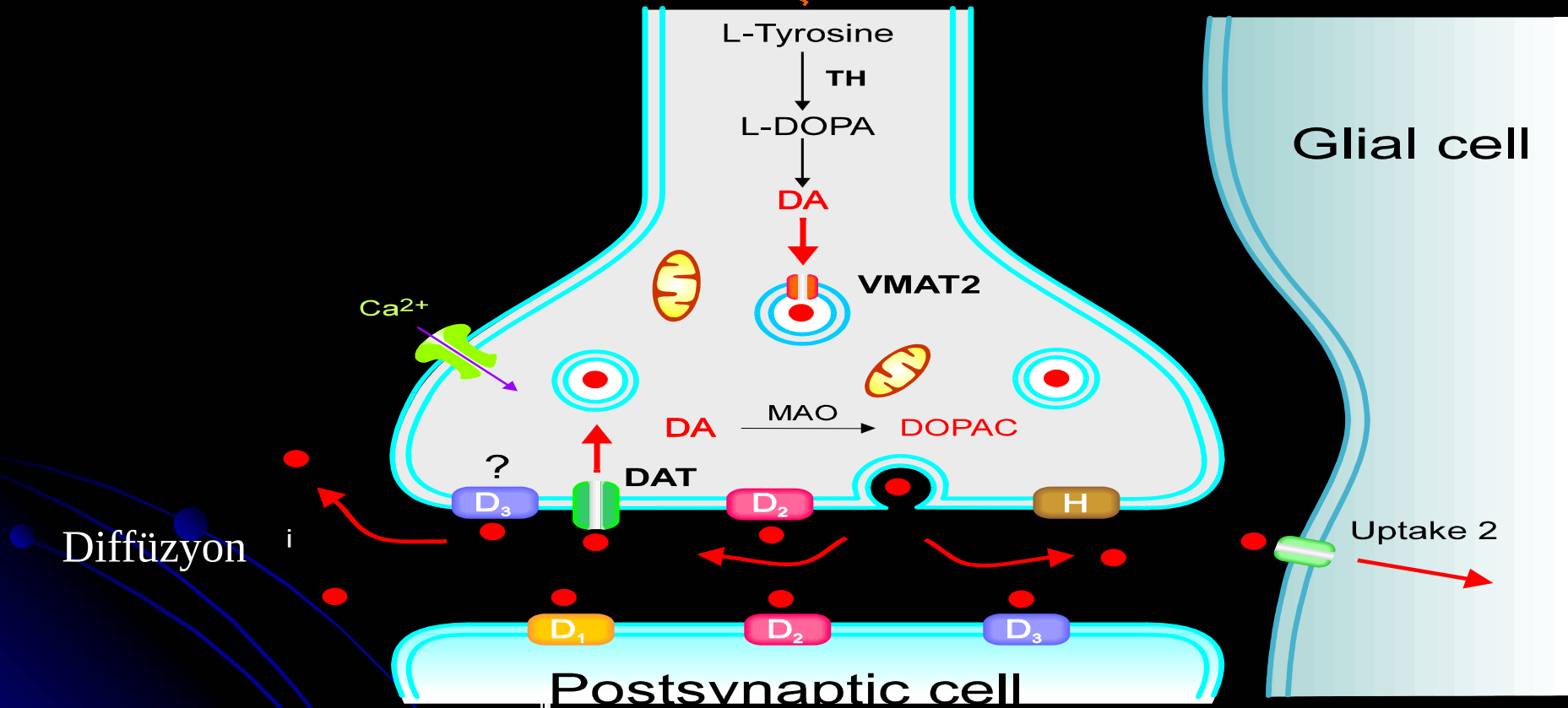
- Dopamin (DA); hareket, dikkat, öğrenme, bağımlılık
- Norepinefrin(NE); uyanıklık, enerji

- İndolaminler

- Serotonin(5-HT); mizaç, uyku, yeme, ağrı

Monoamin Taşıyıcıları (DAT ve VMAT2)

DA Sinir Terminali



Dopamin transportundan iki gen ailesi sorumlu :

Na⁺ / Cl⁻ -bağımlı plazma membran **dopamin transporter (DAT)**

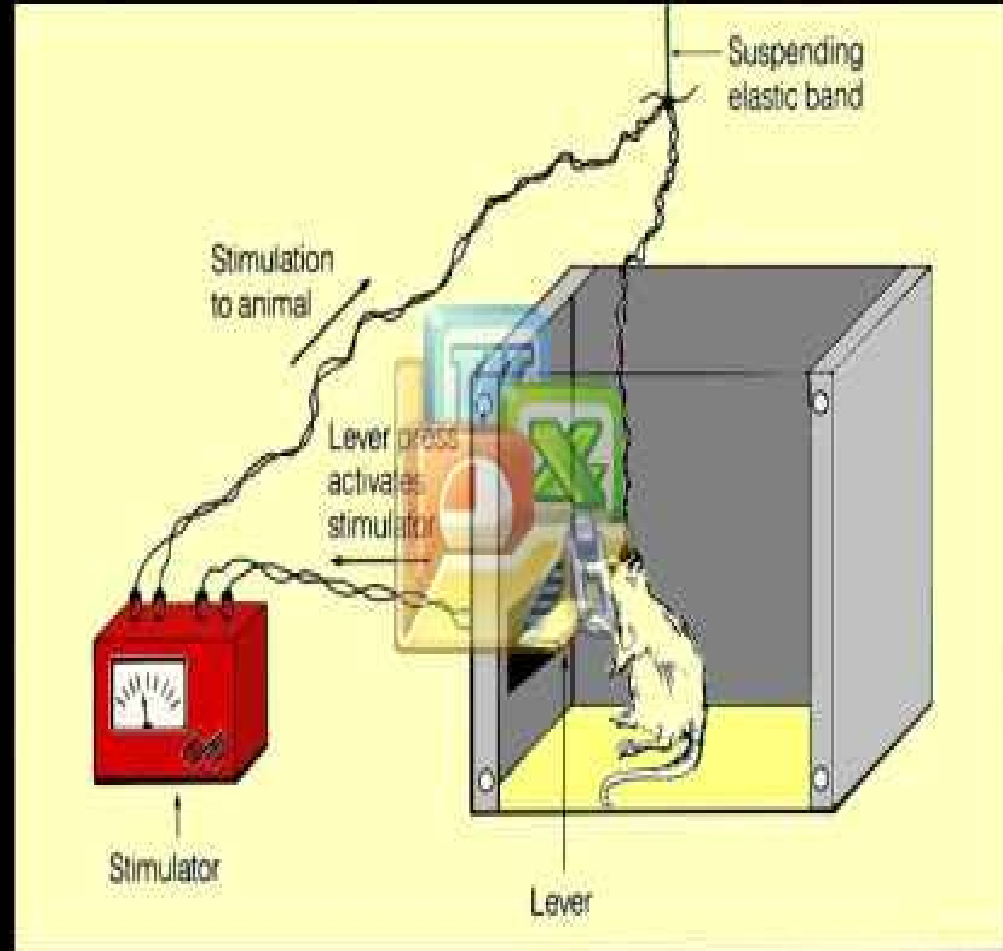
H⁺ -bağımlı **veziküler monoamin transporter 2 (VMAT2)**

Dopaminin Fizyolojik İşlevleri:

Öğrenme, Ödüllendirme ve Motivasyon

Öğrenme, Ödüllendirme ve Motivasyon

- Öğrenme davranışı ödüllendirme ve amfetamin, kokain, yiyecek, su ile başlar ve pekişir.
- Öğrenme: nöroleptiklerle bloke edilebilir!



DA, Ödül ve Önem Atfetme (=salience)-1

- Tüm organizmalar **uyaran bombardımanı** altındadır ve **çok sayıdaki önemsiz uyaran arasından önemli olan birkaçını ayırmak zorundadır.**
- **Pozitif bir uyaran olduğunda, beynin ödül sistemini oluşturan mezolimbik ve mezokortikal DA sistemleri aktive edilir.** *Bu, ilk olarak nörolojik görüntüleme çalışmalarında, uzun süre kokain almamış bağımlılara intravenöz kokain verilmesi gibi çok güçlü bir "pozitif uyaran" kullanılarak gösterilmiştir.*
- Normallerde de mezolimbik ve mezokortikal DA sistemlerinin *çikolata yeme, güzel bir müzik dinleme, bir oyunu kazanma ve hatta çekici bir yüze ya da arabaya bakarak* da aktive olduğu gösterilmiştir.

Spitzer M 2003

DA, Ödül ve Önem Atfetme (=salience)-2

- DA sistemi, aynı zamanda *'tasfiye'* işlevi de gerçekleştirir ve duyular aracılığıyla gelen bir dış uyarı, *'çekici'* ya da *'itici'* bir antiteye dönüştürülmesinde aracılık eder.
- **Mezolimbik DA sistemi, 'önem atfetme' nin en önemli unsuru olarak görülmektedir;** bu süreçte, **olaylar ve düşünceler ödül ya da cezalandırmayla amaca yönelik davranışı etkiler.**



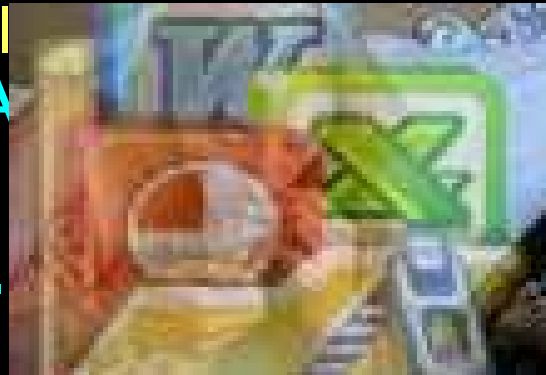
Dopamin ve Bağımlılık



Bağımlılığın Dopamin Hipotezi

Delil:

- 6-OH-DA ile N.Akkumbens'deki DA nöronları tahrip edilen ratlar kendiliğinden kokain ve amfetamin almaya başlar.
- Çoğu ilacın çekilmesi (psikostimulanlar, alkol, nikotin ve opiatlar) DA düzeyi azalması ile karakterizedir.

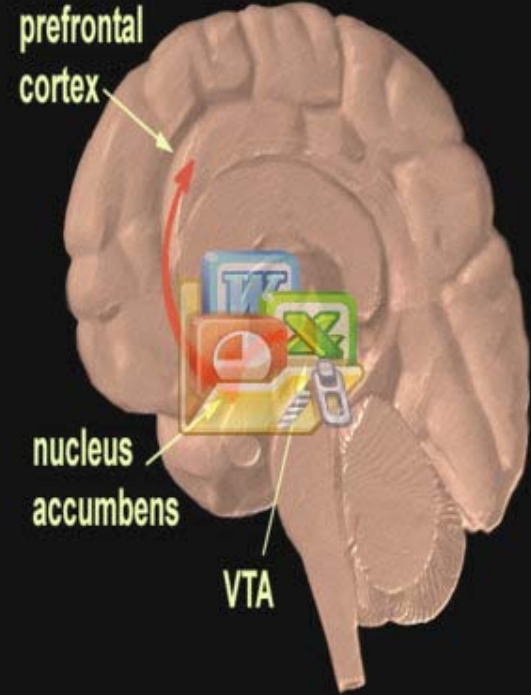


ÖDÜL EKSİKLİĞİ SENDROMU

Blum'un “ödül eksikliği sendromu” kuramına göre, beyin haz mekanizmalarındaki eksiklikler sonucu bazı bozukluklar (*bağımlılık, patolojik kumar, DEHB, vs*) ortaya çıkmaktadır. **En çok etkilenen beyin bölgesi mezokortikal ve mezolimbik (= mezokortikolimbik) DA yolağıdır..**

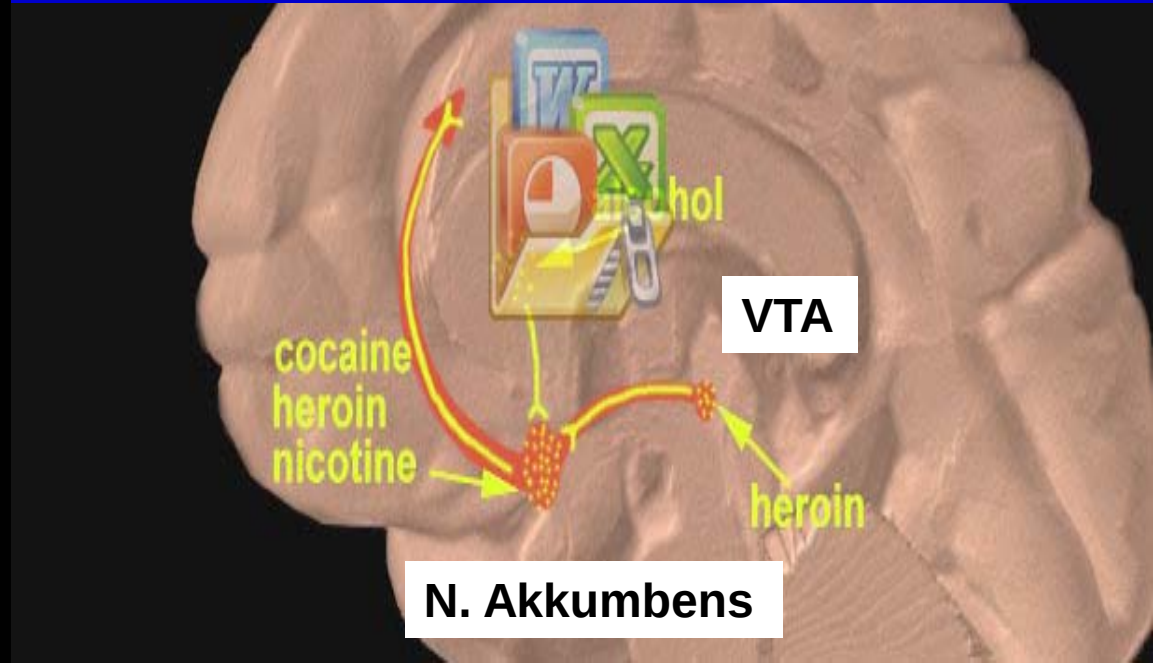
Blum’a göre: D2 reseptörlerinde dopamin bağlama yetersizliği bağımlılık ile ilişkilidir ve **bağımlılık beyin ödüllendirme sisteminin bir hastalığıdır.**

Reward pathway ÖDÜL YOLAĞI



Amfetamin ve kokain, **DAT'ı bloke ederek**, sinaptik

Opiyatlar, etanol ve nikotin ise, DAerjik nöronların ateşlenmesini artırarak ekstrasellüler DA'ı↑.



Şizofrenide dopamin hipotezi:

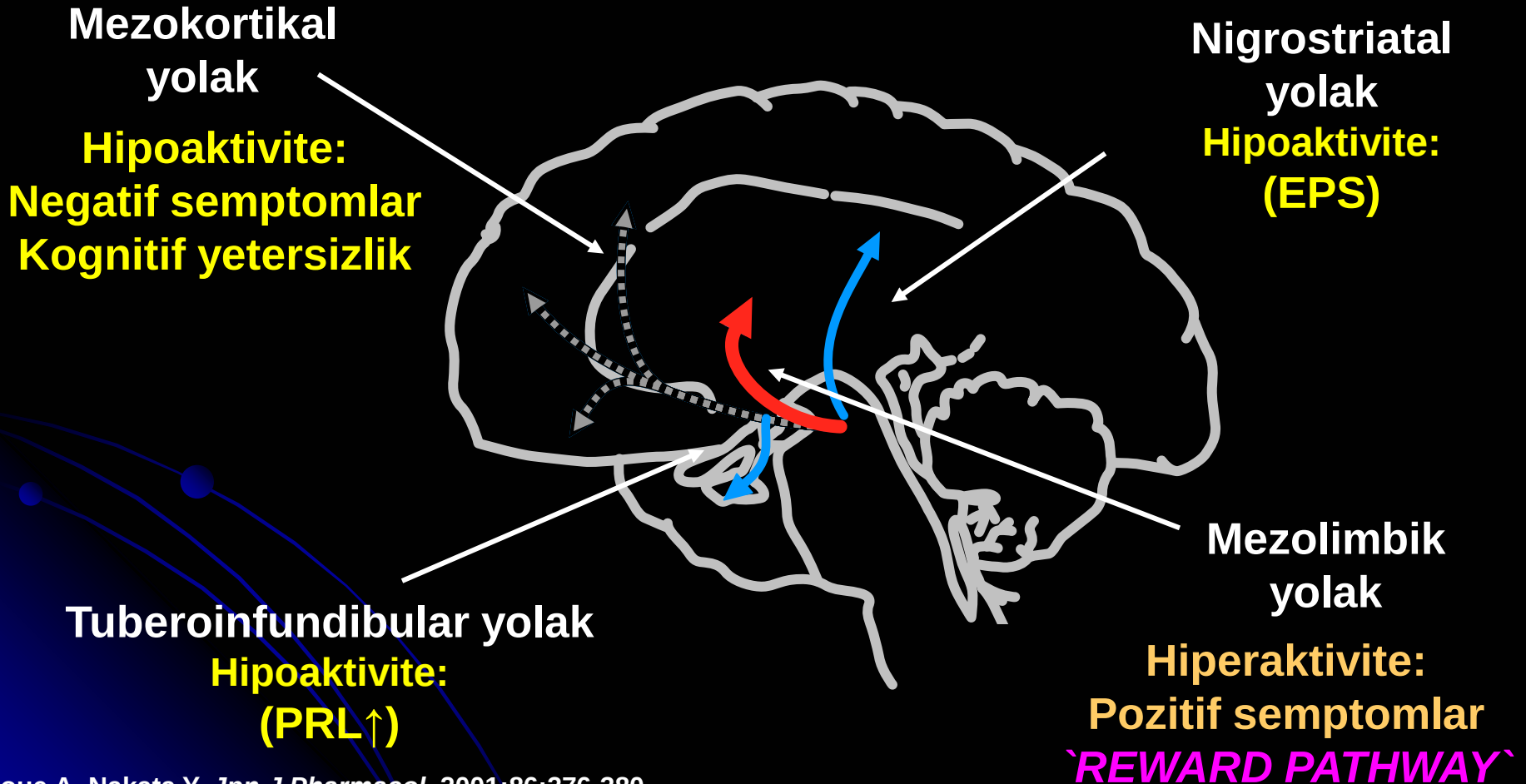
- **1959'lardan beri biliniyor:**
 1. **Amfetamin** gibi hiperdopaminerji yapan maddelerin
 - Normallerde **paranoid psikozlara**,
 - **Şizofrenlerde psikozun alevlenmesine yol açması**,
 2. **Antipsikotiklerin de D2 blokajı ile psikozu yatıştırdıklarının bilinmesine dayanmaktadır.**

DA hipotezi bir çok revizyondan geçmiştir.

Carlsson A,1959

Şizofreninin Dopamin Hipotezi

Arvid Carlsson Nobel Tıp Ödülü 2000 sahibi



Inoue A, Nakata Y. *Jpn J Pharmacol*. 2001;86:376-380.

Şizofreninin Pozitif Belirtilerinin Biyolojik Açıklaması ve DA'nın Rolü – Hatalı Önem Atfetme

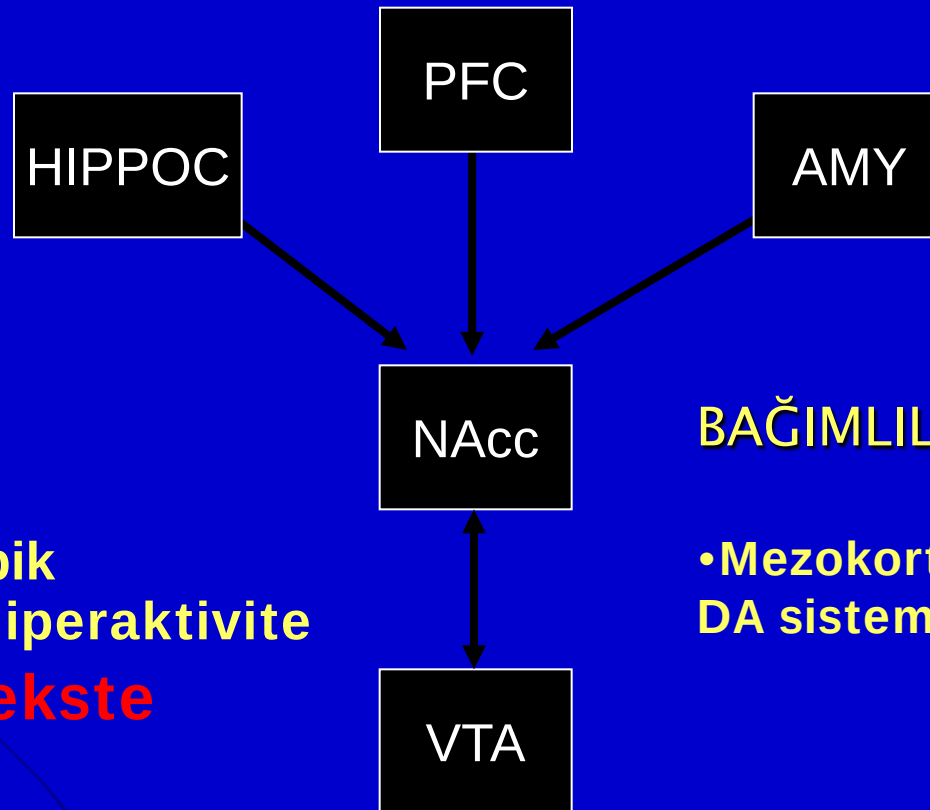
- Spitzer'e göre: Şizofrenlerde DA-jik disregülasyon nedeni ile önemli uyarılar önemsizlerden ayıklayamadığından, anlam çıkarma çabasıyla hatalı önem atfetme sonucu hezeyanlar ortaya çıkmaktadır.
- Hezeyanlar kişiyle ilişkili psikodinamik temalarla doludur ve kişinin kültürel ortamından kaynaklanır.
- Halüsinasyonlar ise, kavramsal olarak aynı, ancak çok daha doğrudan streslerden kaynaklanır: algı ve algıların içsel reprezentasyonlara hatalı önem atfedilmesidir. Kişi bu içsel reprezentasyonları canlı ve gerçekmiş gibi yaşaması, sonuçta bu deneyimi bir dış gerçeklik deneyimiyle karıştırır.

Şizofreninin Negatif Belirtilerinin Biyolojik Açıklaması ve DA'nin Rolü

- **DAerjik aktivitenin çok az olması durumunda ise: Hipoaktif bir dopamin sistemi artık fazla anlam ve deneyim üretemez.** Normalde, sosyal etkileşim gibi otomatik olarak anlamlı kabul edilen ve daha fazla dikkate almamaya değer görülen uyarılar bile, ilgisiz ve sıkıcı hale gelir ve bu yüzden ayrıntılı işlem için kognitif kaynakları harekete geçiremez. Bu süreç, şizofreninin, **duygusal küntlük ve sosyal çekilme** gibi belirli çekirdek negatif semptomlarının biyolojik karşılığı olabilir.

Spitzer M 2003

Dopaminerjik Sistem Yönünden Şizofreni ve Bağımlılık Benzerliği



ŞİZOFRENİ

- Mezokortikolimbik DA sisteminde hiperaktivite
- Frontal kortekste hipoaktivite

BAĞIMLILIK

- Mezokortikolimbik DA sisteminde hiperaktivite

Frontal Lob

Prefrontal korteks (PFK)
üst düzey bilişsel
işlevlerin bütünleştirildiği
ve eyleme geçirildiği
beyin bölgesidir.

3 bölgesi vardır:

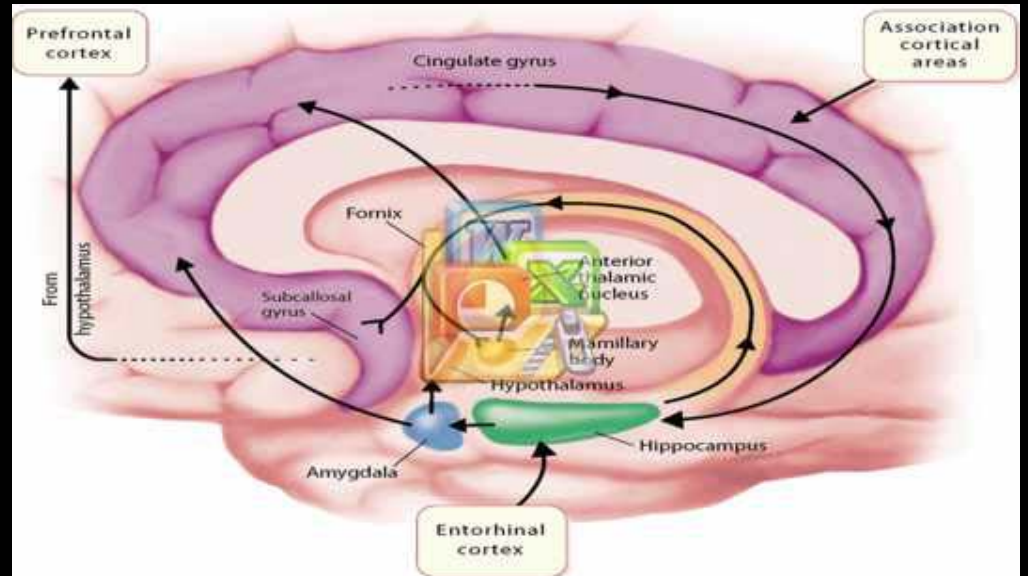
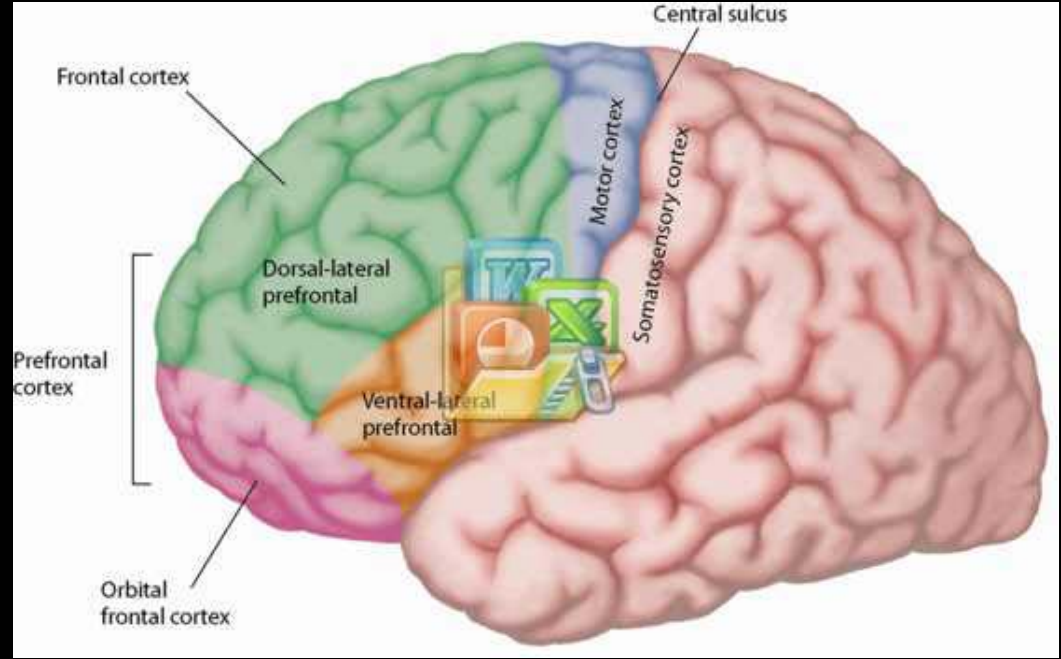
**1-DLPFK (dorsolateral
prefrontal korteks)**

Yürütücü işlevlerden
sorumludur

2-Orbitofrontal korteks

(OFK) : dürtü ve duyguların
düzenlenmesinde rol alır.

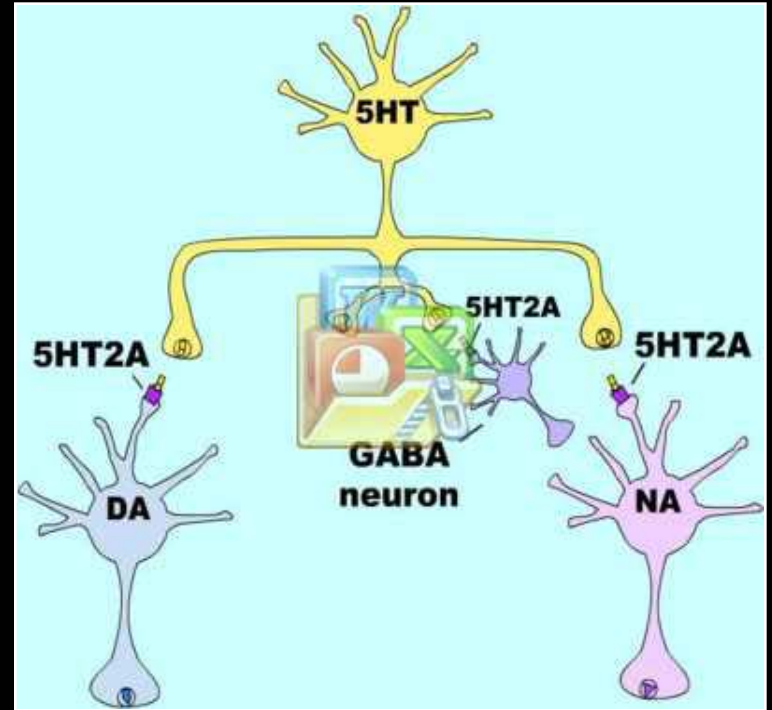
3-Anterior singulat: dikkat,
motivasyon, bellek gibi
süreçlerde rol alan
bölgelerden oluşmaktadır.



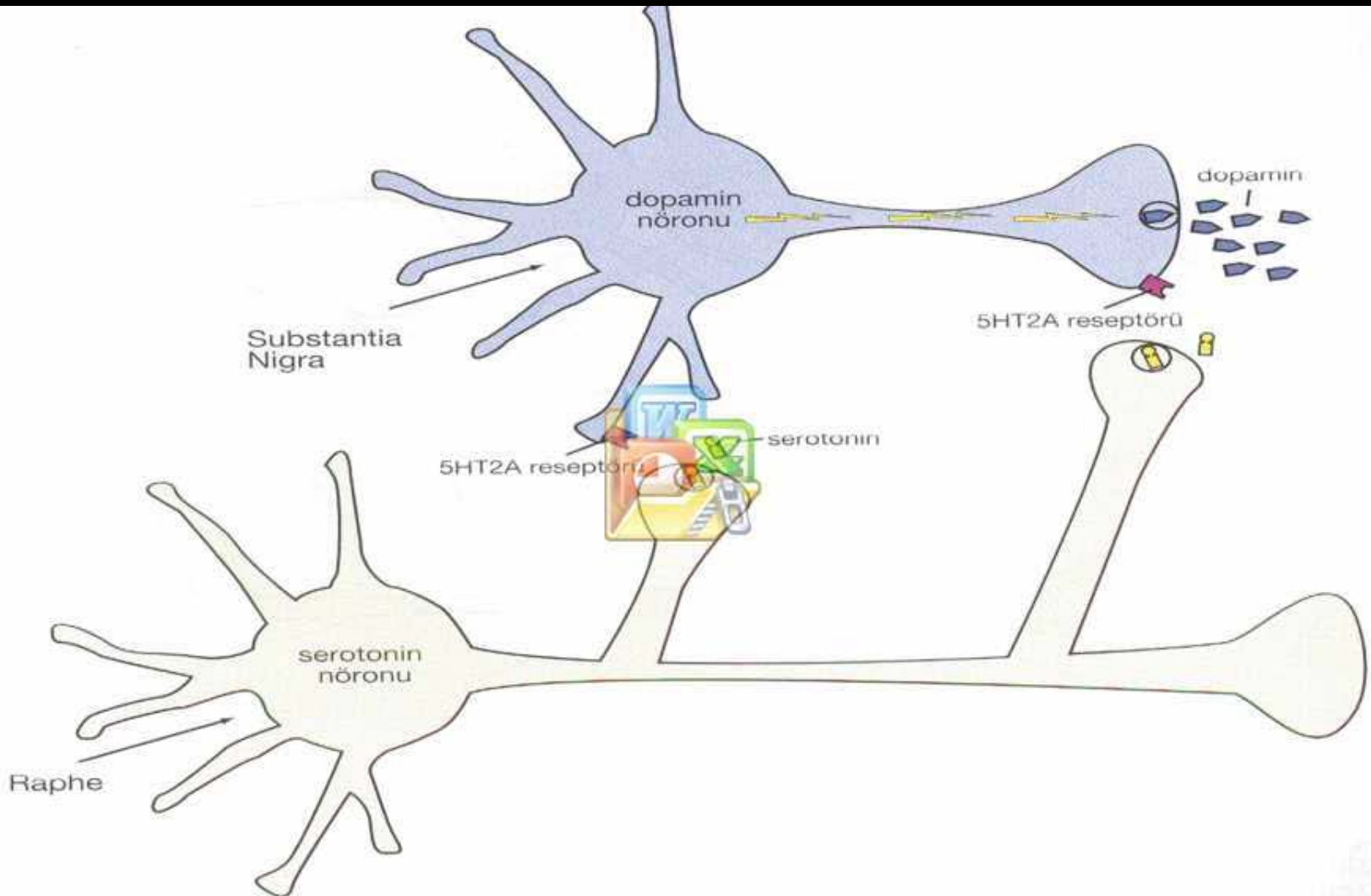
Bilişsel Defisitlerden ve Negatif Belirtilerden
Prefrontal Kortikal DA ↓ Sorumlu Olduğuna Göre
Prefrontal Kortikal DA'ı Artırma Çabaları-1
Serotonin Dopamin Antagonisti Antipsikotikler

5-HT_{2A} antagonizması :

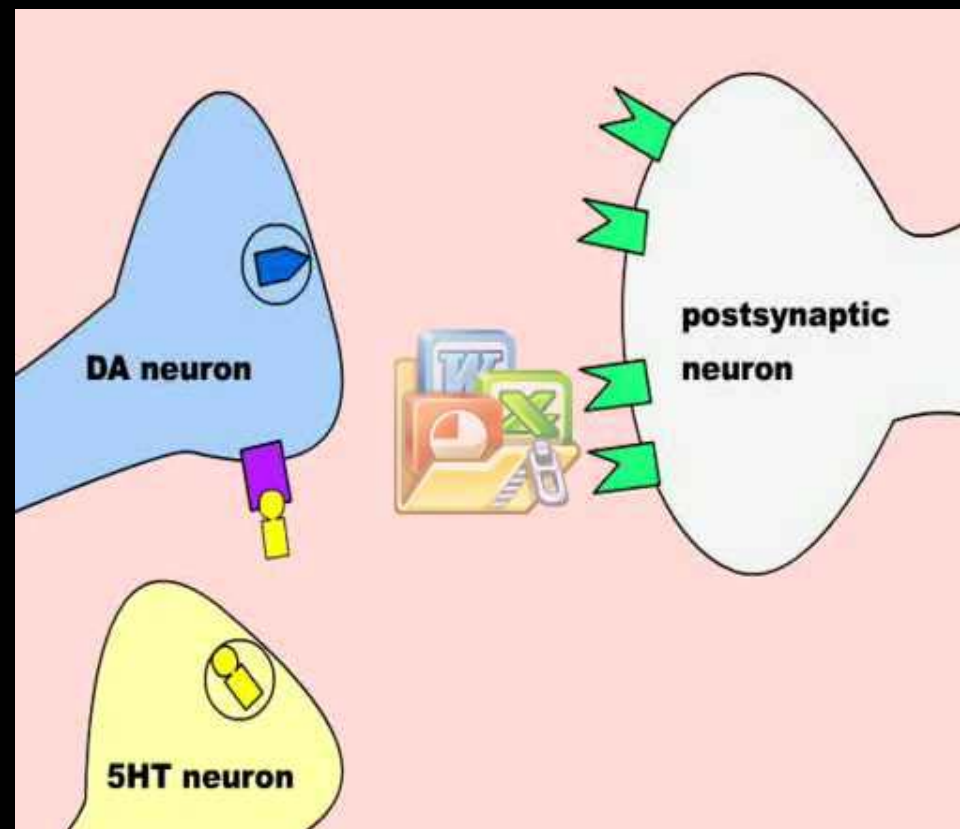
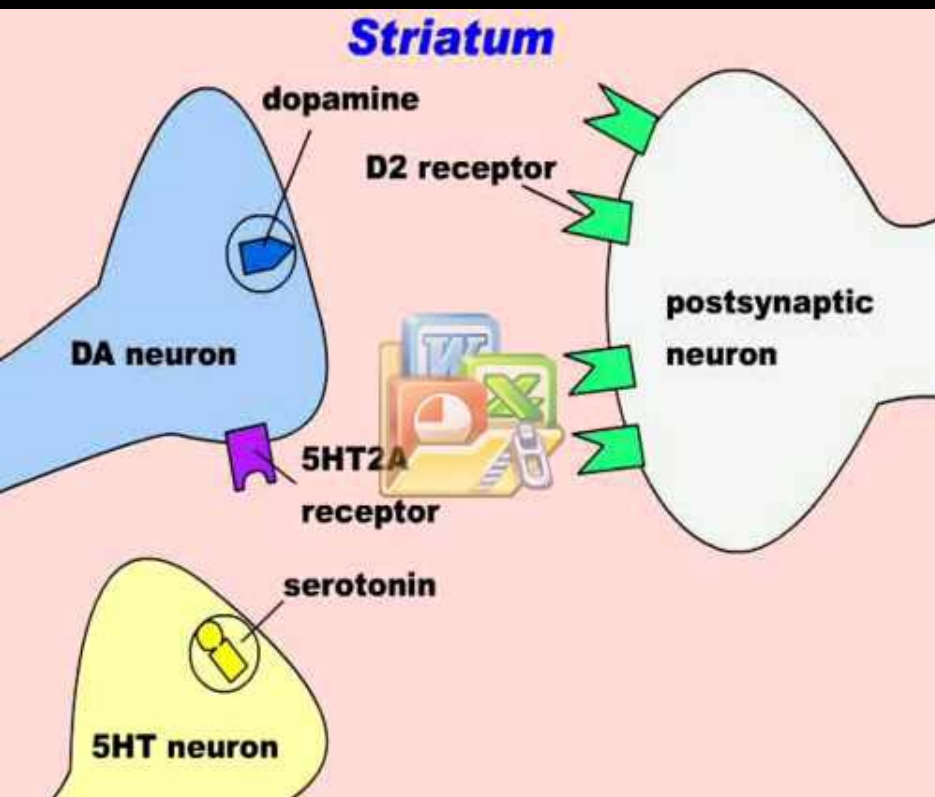
- 5-HT_{2A} antagonistleri
DA ve NE salımını frontal
bölgede ↑ ⇒ EPS
yapmadan:
negatif semptomlar ,
kognisyon ve
duygudurumu düzeltirler.



Nigrostriatal Dopamin Nöronlarının Serotonin Nöronları Tarafından Düzenlenmesi (Stahl SM2000)



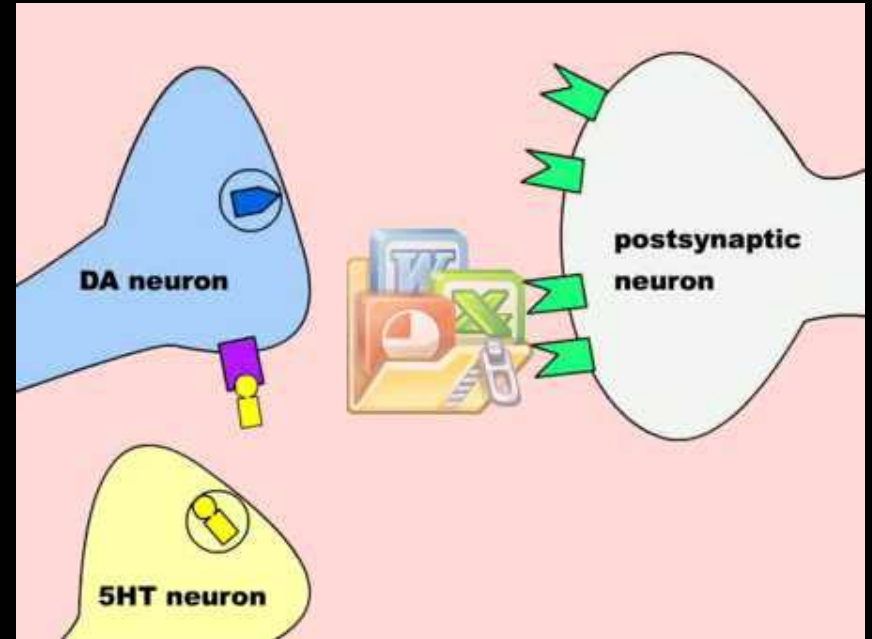
SDA'lerinin İlk etkisi: Postsynaptik D2 reseptörlerinin blokajıdır => Pozitif belirtiler düzelir.
SDA'lerinin 2. etkisi: 5HT_{2A} Blokajı =>



SDA'lerinin 5HT2A Blokajı Etkileri: Striatumda DA Salımı $\uparrow$ Striatumda $\Rightarrow$ Dopamin ve Serotonin Nöronlarının Karşılıklı Etkileşimi ve EPS $\downarrow$

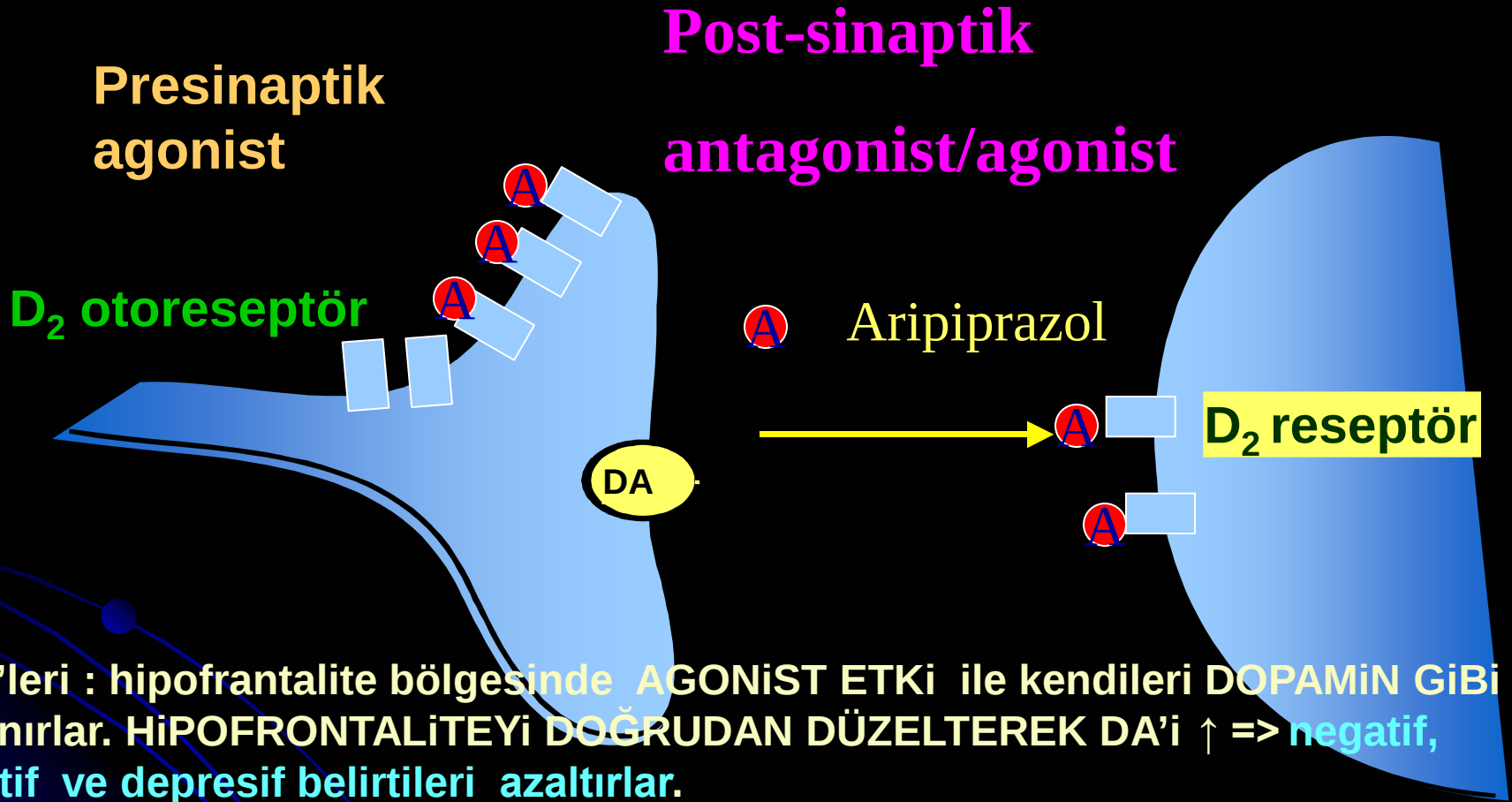


(Ancak biten diş macunu tüpünü
SIKMAK gibidir!)



(Stahl SM2000)

Prefrontal Kortikal DA'ı Artırma Çabaları-2: Parsiyel Dopamin Agonist (PDA)'leri=Dopamin Sistem Dengeleyicileri (DSD):



- PDA'leri : hipofrontalite bölgesinde AGONİST ETKİ ile kendileri DOPAMİN GİBİ davranırlar. HIPOFRONTALİTEYİ DOĞRUDAN DÜZELTEREK DA'ı ↑ => **negatif, kognitif ve depresif belirtileri azaltırlar.**
- PDA'leri aynı zamanda MLY de DA'e ANTAGONİSTİK etki ile D2 reseptörlerini %75-80 bloke ederek => **Pozitif Belirtiler + Hostilite'yi düzeltirler.**
- PDA'lerinin antagonistlerin yaptığına aksine **upgülasyona** yol açma eğilimleri çok düşüktür. Dolayısıyla tolerans gelişimi azdır.

5-HT_{2A/D2} Hipotezine Karşı Kapur ve Seeman'ın Hızlı Ayrılma Hipotezi (Hızlı K_{off} - $K_{off} < K_{on}$)

Atipik Antipsikotikler

Geleneksel Antipsikotikler

HIZLI AYRILMA

ORTA

YAVAŞ

Klozapin
Ketiapin
Amisülprid
Remoksiprid

Olanzapin

Sertindol

Haloperidol

Rakloprid

Klorpromazin

0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30

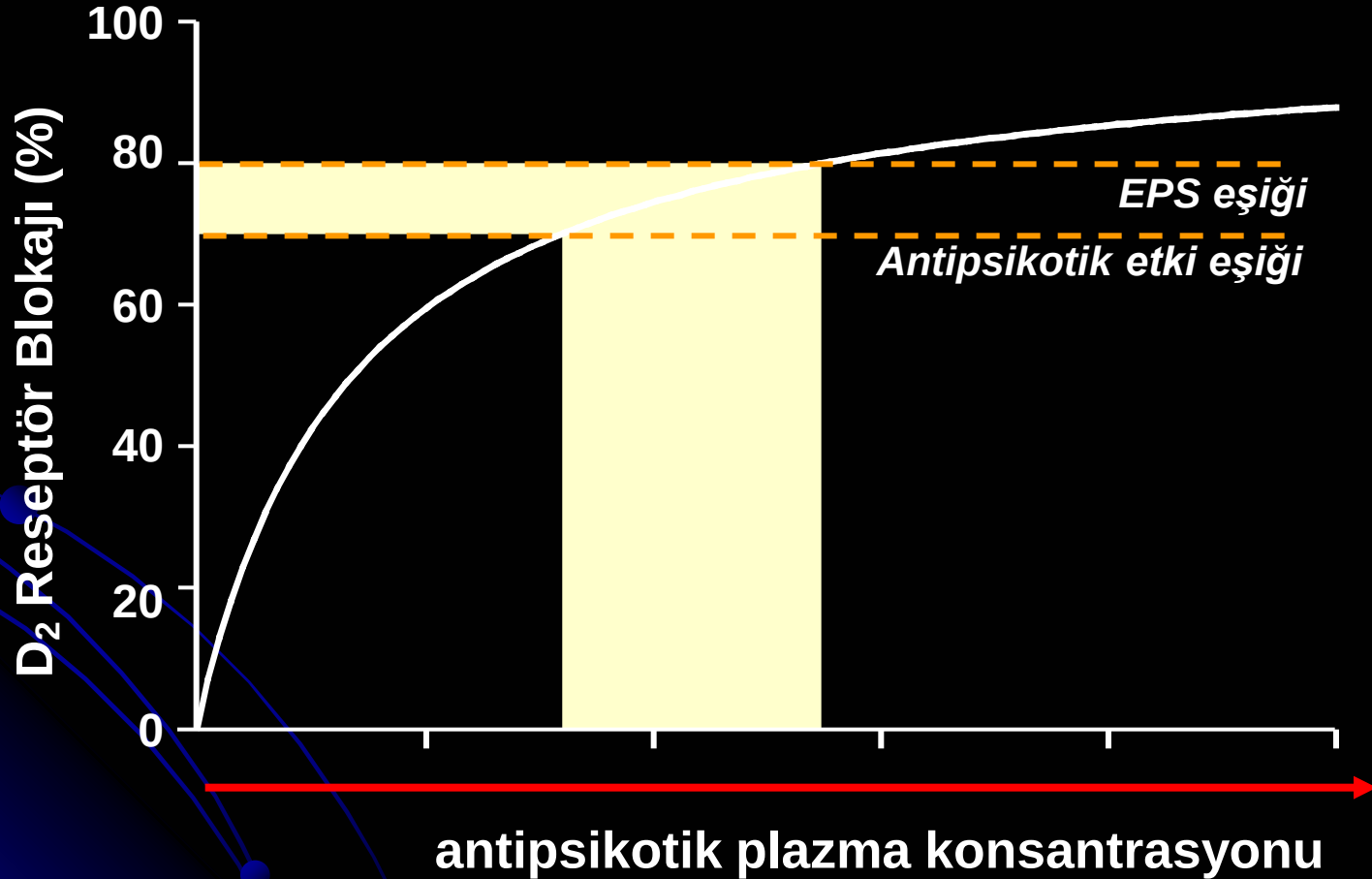
D₂ Reseptörlerinin % 50'sinden Ayrılma Süresi (dakika)

Kapur S & Seeman P 2002

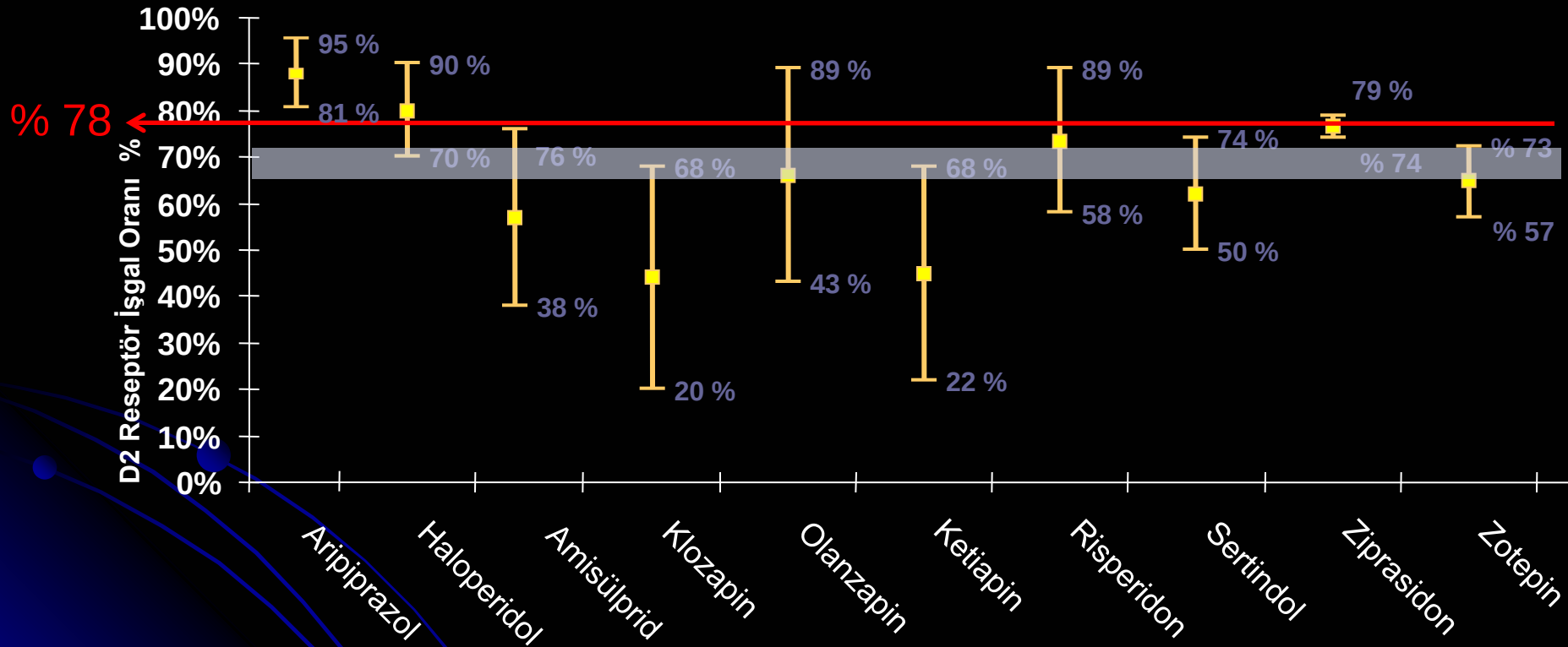
Antipsikotik İlaç Etkileri

$$\text{Blokaj} = \text{İşgal} - 0$$

% 78- 80 üzeri Blokaj EPS ile ilişkilidir



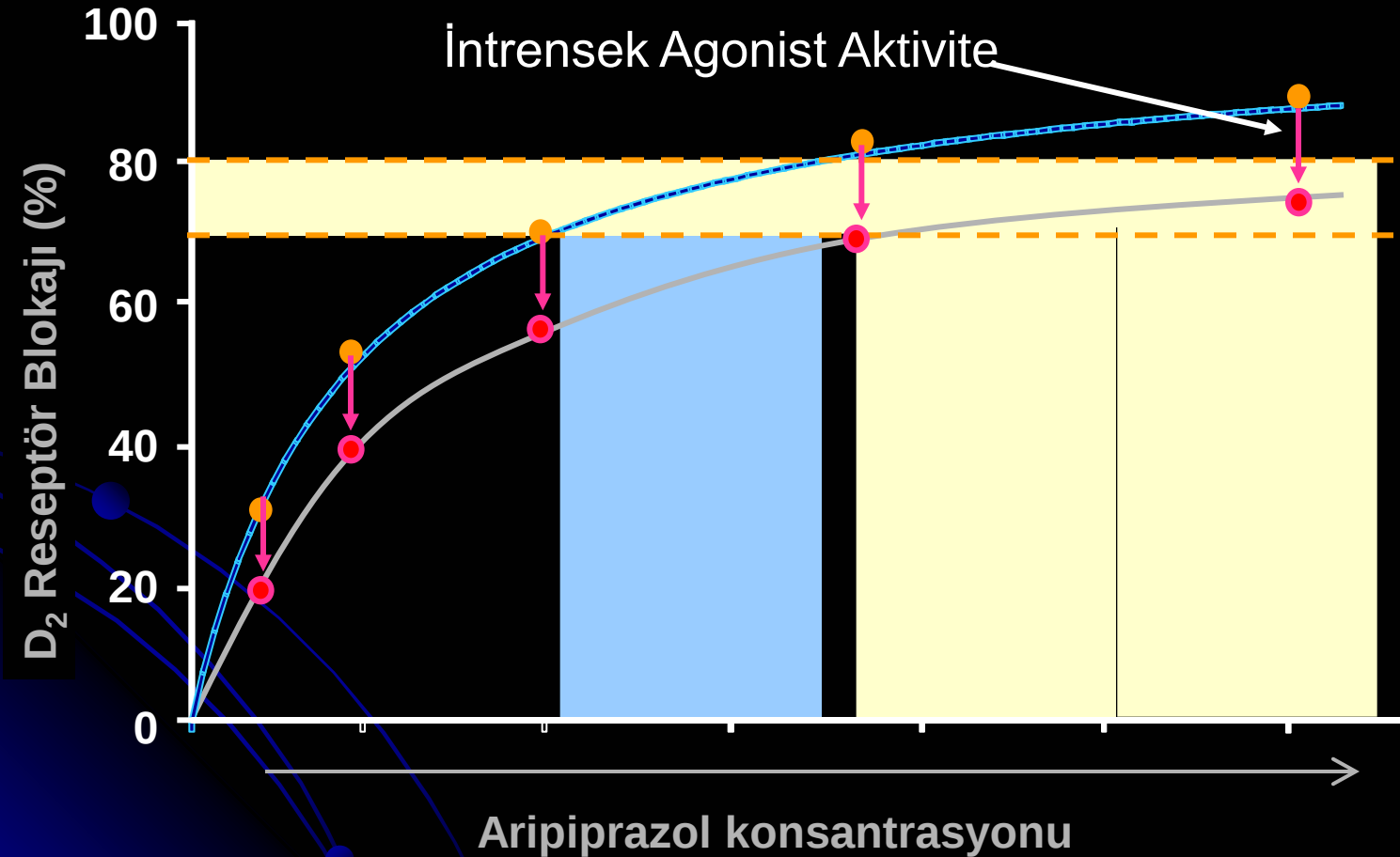
D₂ Reseptör İşgal Aralıkları



İntrensek Aktivite



Parsiyel Dopamin Agonizması(PDA) ve Dopamin Sistemi Dengeleyiciliği(DSD): Blokaj = İşgal - İntrensek Aktivite



Antipsikotik Tedavide Güncel Sorunlar

Yan Etkiler:

- EPS,
- Metabolik,
- Hormonal,
- Kardiyak

Newcomer JW

Atipik Antipsikotikler ve Metabolik Etkileri

Kapsamlı bir Literatür Taraması

CNS Drugs 2005;19 Suppl 1:1-93



Newcomer JW. CNS Drugs 2005;19(1):1-93

- **BEL ÇEVRESİ**

Erkeklerde ≥ 94 cm

Kadında ≥ 80 cm

TANI

**Metabolik
Sendrom**

+ Aşağıdakilerden en az ikisi

- **TA** $\geq 130/ \geq 85$ mmHg

- **AKŞ** ≥ 100 mg/dL

- **Tgliserit** ≥ 150 mg/dL

- **HDL Kolesterol**

Erkeklerde < 40 mg/dL

Kadında < 50 mg/dL

The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome

14 Nisan 2005 Berlin

Atipik antipsikotikler

- Klinik olarak anlamlı kilo artışı riski, glukoz ve lipid metabolizması bozuklukları, **metabolik sendrom oluşturma riski açısından sıralandığında;**

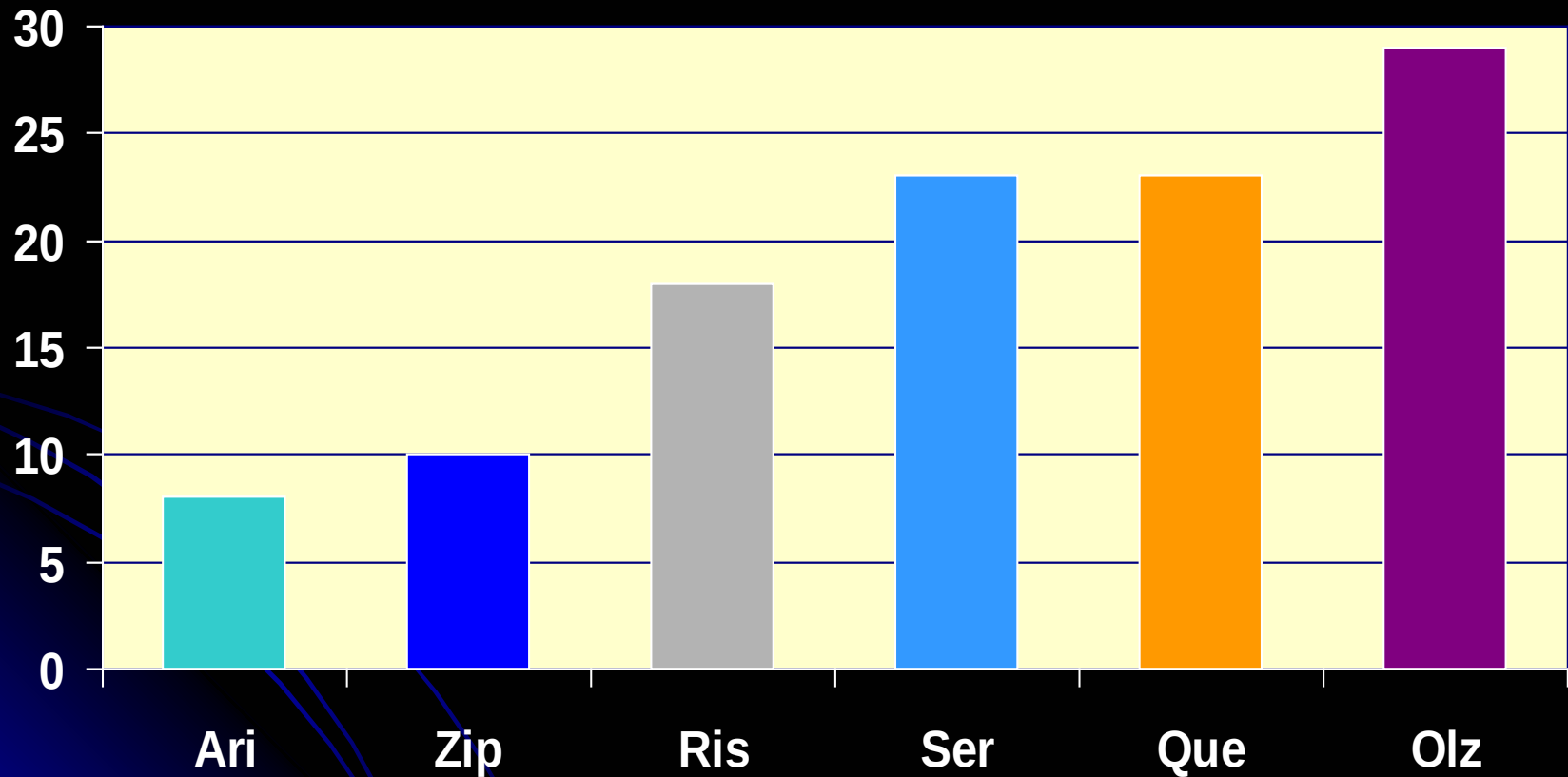
klozapin > olanzapin > risperidon >

• ketiapin > ziprasidon > aripiprazol

Newcomer JW. CNS Drugs 2005;19(1):1-93

Atipikler $\geq$ % 7 Kilo Alımı

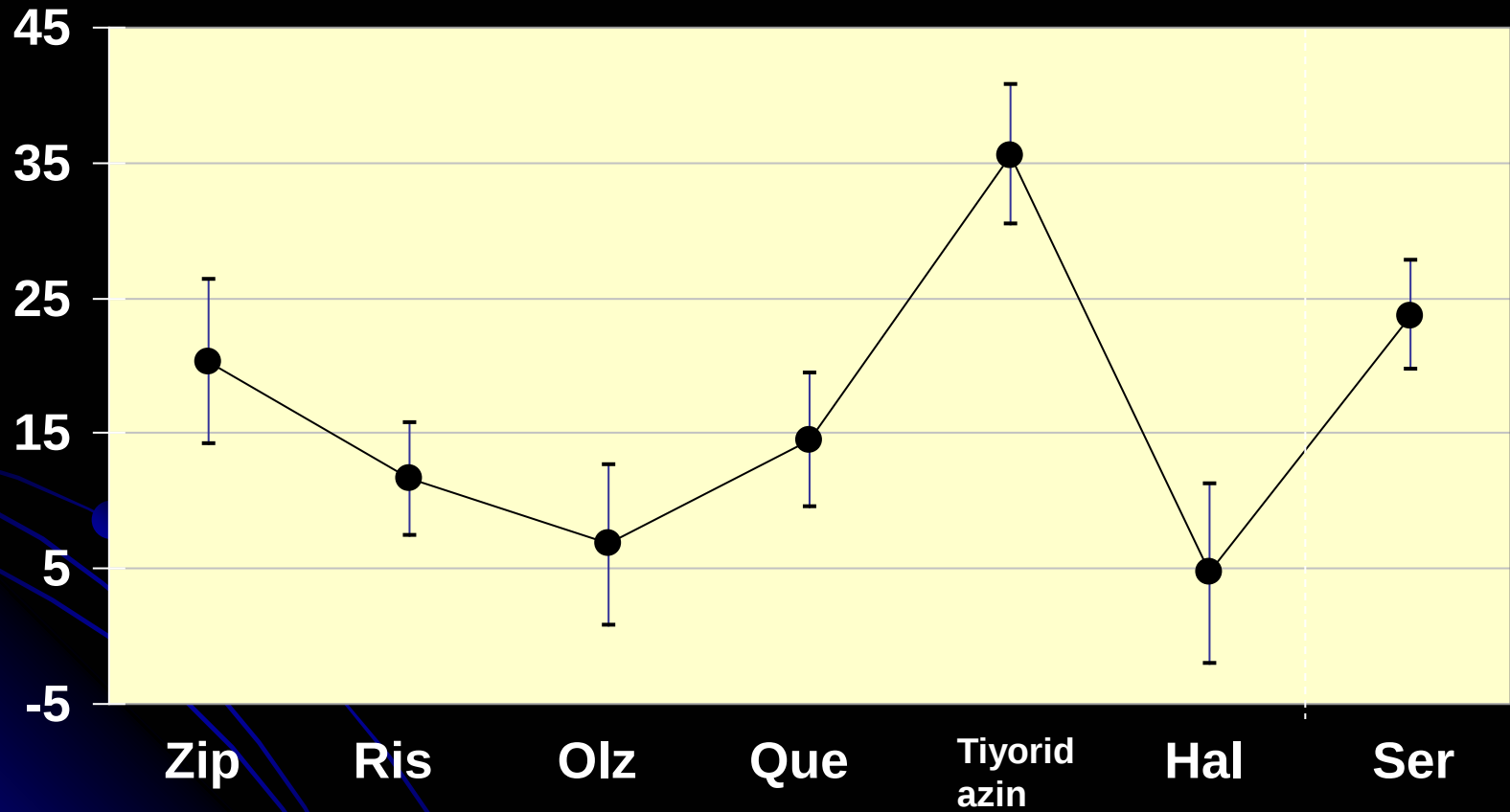
% hasta yüzdesi



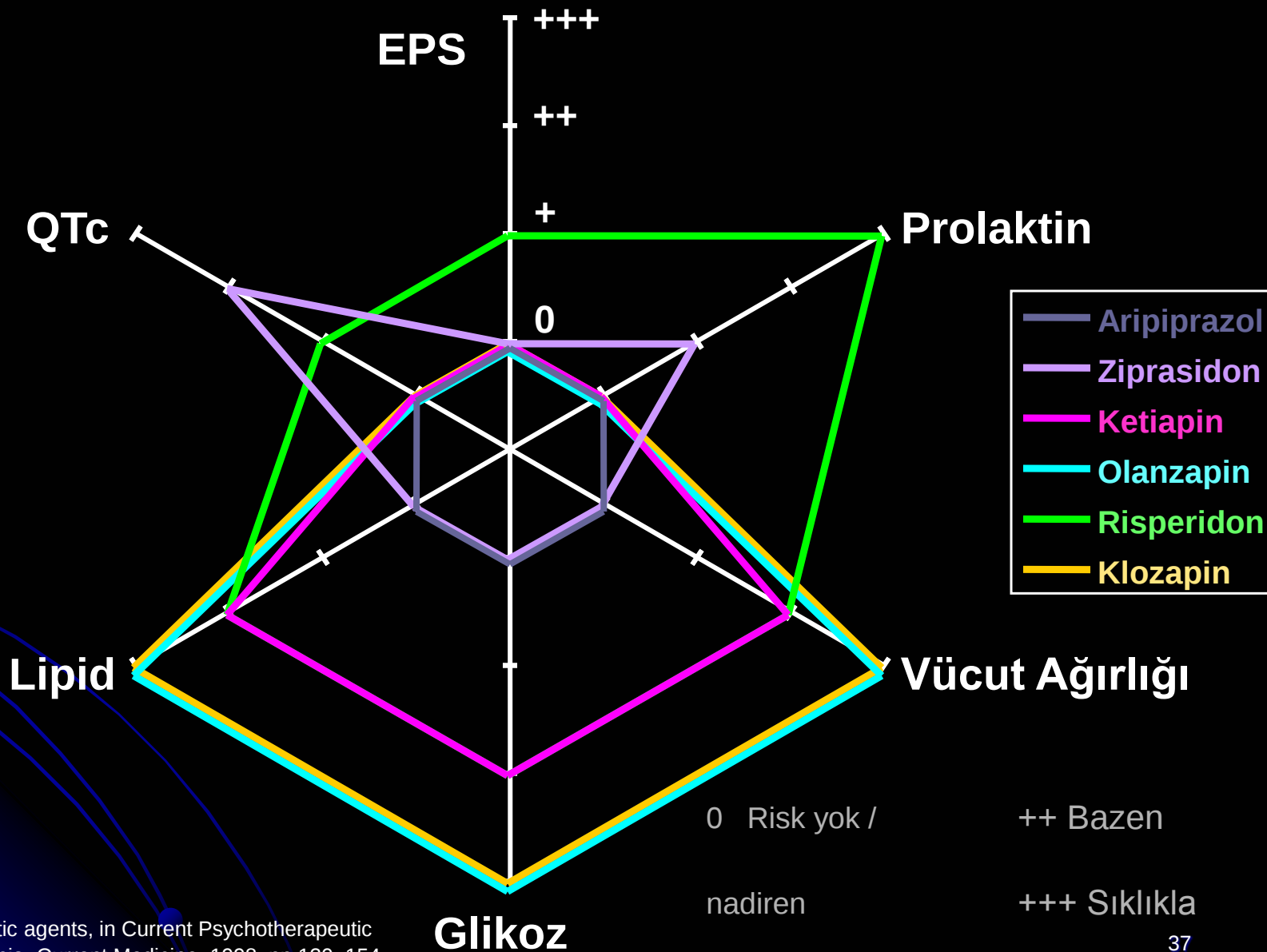
BKİ Artışı Kardiyovasküler Mortalite Riskini Artırmaktadır!



Atipikler ve QT_C uzaması(msaniye)



Atipiklerde Tolerabilite ve Yan Etkiler Sorunu

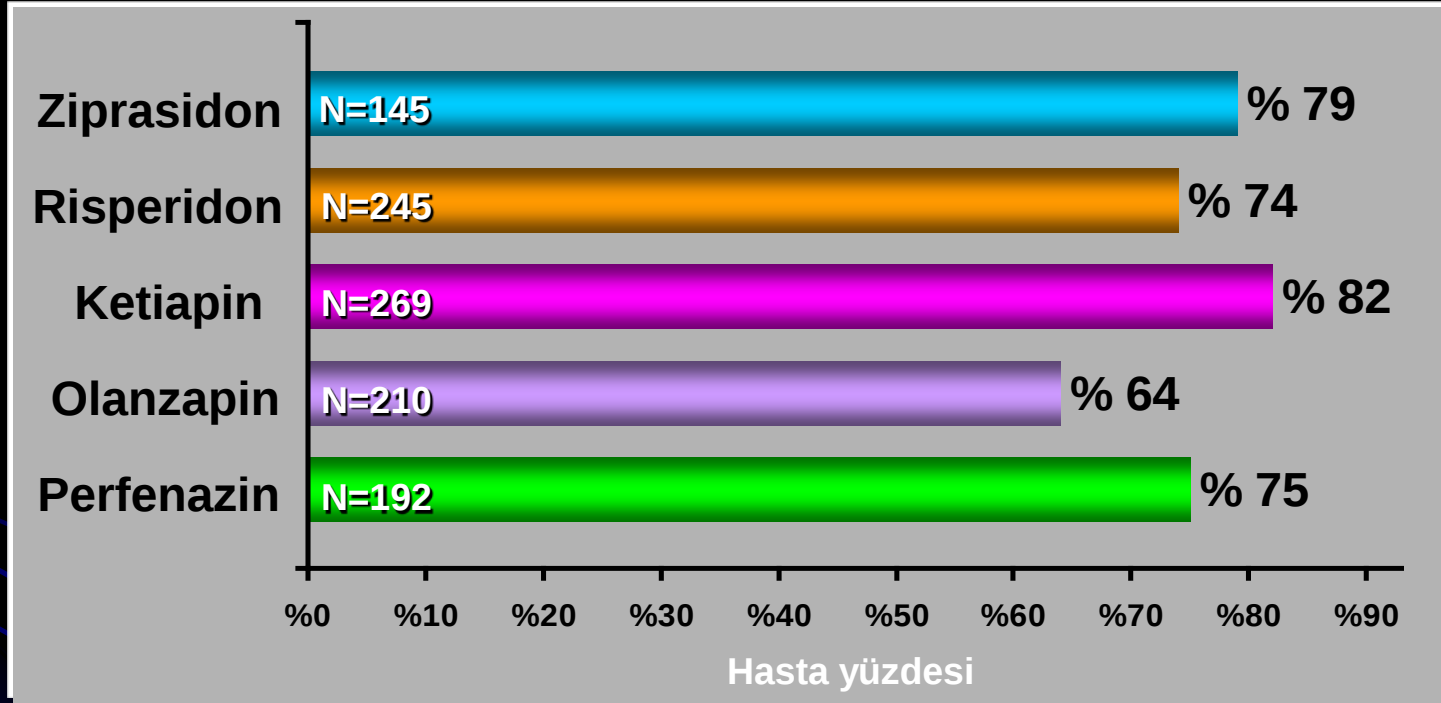


Tandon R: Antipsychotic agents, in *Current Psychotherapeutic Drugs*, 2nd Ed. Philadelphia, Current Medicine, 1998, pp 120–154

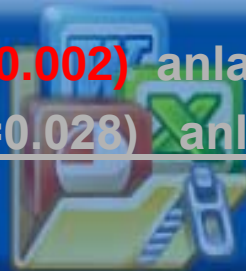
Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia—Second Edition 2004 APA

KOMPLİYANS :CATIE Çalışması Tedaviyi Bırakma: Tüm Nedenler

Hastaların % 74'ü 18 ay bitmeden tedaviyi yarım bırakmıştır (en az bir doz alan 1432 hastadan 1061'i):



- OLA>KET ($p<0.001$) , RiS ($p=0.002$) anlamlı
- OLA< PER ($p=0.021$) , ZİP ($p=0.028$) anlamlı değildi (istenen P değeri ≤ 0.013).



SONUÇLAR

- Dopamin öğrenmeden, motivasyona ve haz almaya kadar pek çok fizyolojik süreçte ve şizofreniden, bağımlılık, ADHD, Tik Bozuklukları ve depresyona kadar bir çok psikiyatrik bozukluk temelinde yer alan çok önemli bir nörotransmitterdir.
- Şizofreni fiyopatolojisinde en temel transmitter olarak yer alan DA'nin beynin özellikle frontal bölgelerde işlevinin azalması ve mezolimbik bölgelerde ise hiperaktivasyonu söz konusudur.
- O halde beyin dopamini antipsikotik tedavi sırasında öyle ayarlanmalıdır ki, işlev eksikliği olan frontal bölgelerde artırılın ve hiperaktivasyonunun olduğu mezolimbik bölgelerde de azaltılarak her iki bölgede normalize edilsin.
- İşte DSD antipsikotikler kanımca “*Şizofreni Tedavisinde İdeal Antipsikotik*” ütopyası yönünde atılmış önemli bir adımı temsil etmektedirler.

Daha Fazlası

2. Ulusal Psikofarmakoloji Kongresi'nde 21-24 Haziran 2007 – İstanbul **HEPİNİZ DAVETLİSİNİZ :-)**



2. Ulusal Psikofarmakoloji Kongresi

“KANITA DAYALI TIP : Kılavuzlardan İyi Klinik Uygulamaya”

**22 - 24 Haziran 2007
Polat Renaissance Hotel, İstanbul**



İlaç etkileşimleri sorunu ve polifarmasi
Proflaktik tedavi gerekli mi? Ne kadar süre?
Hayvan modelleri, hayvanlar üzerinde araştırmalar
Tedavilere direnç, dirençli olgularda tedavi stratejileri

• Psikofarmakolojide etik ilkeler
• Araştırma sonuçlarına ne denli güvenebiliriz?
• Psikiyatride ilaç araştırmalarında gelinen son nokta
• Ruhsatlandırma için yapılan araştırmalar yeterli mi?

**Davet Edilen
Uluslararası Konuşmacılar**

Jayne Bailey
Phil Cowen
Timothy Crow
Serdar Dursun

Guy Goodwin
David Nutt
Trevor Robbins

www.psikofarmakolojikongresi2007.org



Primum non nocere

Hippocrates MÖ 4.yy



Sabriniz ve dikkatiniz için teşekkür ederim