

Dürtüselliğin Nöroanatomik ve Nörokimyasal Temelleri

Neuroanatomical and Neurochemical Basis of Impulsivity

Kemal Yazıcı¹, Aylin Ertekin Yazıcı²

¹ Prof. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

² Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

ÖZET

Dürtüsellik ortama uygun olmayan veya aşırı riskli, olgunlaşmamış, iyi planlanmamış ve çoğunlukla istenmeyen sonuçlara yol açan çeşitli davranışları kapsar. Dürtüsellik sabırsızlık, dikkatsizlik, risk alma, heyecan arama, zevk arama, zarar görme ihtimalini düşük hesaplama ve dışadönüklük gibi özellikler ile kendini gösterir. Dürtüsellik çok sayıda psikiyatrik bozukluğun çekirdek belirtilerinden biridir. Dürtüsel davranışların farklı yönlerine odaklanarak, hem insanda hem de hayvanlarda dürtüselliği ölçmek için birtakım davranışsal modeller geliştirmek mümkün olmuştur. Bunlar dürtüsel eylemi (motor dürtüsellik) ölçenler ve dürtüsel seçim ya da dürtüsel karar vermeyi (bilişsel dürtüsellik) ölçenler şeklinde iki ana kategoriye ayrılabilirler. Dürtüsel eylem bir yanıt vermeye engel olamamak olarak tanımlanabilir. Davranış bilimleri açısından, dürtü kontrolü yiyecek, cinsellik ya da yüksek derecede arzulanmış diğer kazançlar için içsel veya dışsal olarak harekete geçirilen güçlü bir isteği modüle eden aktif bir inhibitör mekanizma şeklinde tarif edilir. Bu inhibitör kontrol mekanizması sayesinde hızlı koşullanmış yanıtlar ve refleksler geçici olarak baskılanır ve böylelikle daha yavaş bilişsel mekanizmalar davranışı yönlendirebilir. Bu sürece yanıt engellenmesi adı verilir. İnhibitör süreçleri incelemekte en yaygın kullanılan iki test go/no-go (yap/yapma) ve stop-signal reaction time (SSRT, dur işareti tepki süresi) testleridir. Dürtüsellik, dürtüsel eylemlerin yanı sıra, dürtüsel kararlar veya seçimlerde de kendini belli eder. Burada ortaya çıkan ve inhibe edilen motor bir yanıt değil, bir karar verme süreci sözkonusudur. Dürtüsel karar verme ya da dürtüsel seçim yapma eylemlerin diğer muhtemel seçenekleri veya sonuçları yeterince düşünmeden başlatılması olarak tanımlanır. Dürtüsel seçim yapmanın ölçülmesinde kullanılan testlerden biri "gecikme indirimi"dir (delay-discounting). Burada bir ödülün verilmesi geciktiğinde subjektif olarak değerini kaybetmesi sözkonusudur. Bu tür testlerde hemen verilen daha küçük bir ödülün mü yoksa daha sonra verilen daha büyük bir ödülün mü tercih edileceği belirlenmeye çalışılır. Dürtüsel seçim hemen verilen küçük ödülün seçimi olarak tanımlanır. Dürtüsellik farklı bileşenleri olan bir davranıştır. Nöroanatomik ve nörokimyasal olarak birbirinden farklı süreçlere bölünerek incelenebilir. Nöroanatomik veriler yanıt engellenmesi (dürtüsel eylem/motor dürtüsellik) ve ödül gecikmesinin tolere edilememesi (dürtüsel seçim/karar verme) süreçlerinin farklı frontostriatal döngüler tarafından düzenlendiği düşüncesini desteklemektedir. Dorsal prefrontal korteks ve anterior singulat korteks dürtüsel seçim yapma ile ilgili görünmemekte, ancak inhibitör süreçlerin düzenlenmesinde bir şekilde rol oynamaktadır. Buna karşılık, orbitofrontal korteks ve bazolateral amigdala dürtüsel karar verme süreçlerinde önemli rol oynamaktadır. Nukleus akumbens ve subtala-

mik çekirdek gibi diğer yapılar ise her iki sinir devresinde ortak yapılar olabilir. Biyokimyasal açıdan bakıldığında, dopamin sistemi ve dopamin-2 reseptörleri dürtüsel seçim yapma ile yakından ilgili görünmektedir. Noradrenalin sisteminin optimal işlememesi dürtüsellik artışına katkıda bulunabilir. Prefrontal korteks'te serotonin dürtüsel seçimleri azaltma yönünde etki ediyor olabilir. Serotonin ile dopamin sistemlerinin etkileşimi dürtüsellik davranışının düzenlenmesinde önemlidir. Serotonerjik sisteminin çeşitli reseptör alttıpleri dürtüsel davranış üzerinde farklı ve birbirine zıt etkiler gösterebilir.

Anahtar Sözcükler: Dürtüsellik, Nöroanatomî, Nörobiyoloji, Nörokimya

ABSTRACT

The term 'impulsivity' encompasses a multitude of behaviours that are poorly conceived, premature, inappropriate, and that frequently result in unwanted or deleterious outcomes. Impulsivity manifests as impatience carelessness, risk-taking, sensation-seeking and pleasure-seeking, an underestimated sense of harm, and extroversion. Impulsivity is a core symptom of a broad spectrum of psychiatric disorders. Through focusing on different aspects of impulsive behavior, it has proved possible to devise a variety of behavioral paradigms to measure impulsivity in both human and non-human subjects. These can be broadly divided into two categories: those measuring impulsive action or motoric impulsivity, and those measuring impulsive choice or impulsive decision-making. Impulsive action can be broadly defined as the inability to withhold from making a response. Within the framework of behavioral neuroscience and cognitive psychology, impulse control has been described as an active inhibitory mechanism which modulates the internally or externally driven pre-potent desire for primary reinforcers such as food, sex or other highly desirable rewards. This inhibitory control mechanism may provide the substrate by which rapid conditioned responses and reflexes are transiently suppressed, so that slower cognitive mechanisms can guide behavior. This process is referred to as response inhibition. Two of the most common tests used to study inhibitory processes are the go/no-go and stop-signal reaction time tasks. Impulsivity is also evident in the making of impulsive decisions or choices as well as in impulsive actions. Here, there is no "pre-potent" response that is primed and then forcibly inhibited, but a decision-making processes. Impulsive decision making or impulsive choice is defined as initiating actions without adequately considering other possible choices or consequences. Impulsive choice is typically measured in the delay discounting paradigm. In tis paradigm, the tendency to prefer small immediate rewards over larger, more delayed reinforcers is measured. Impulsive choice is defined by a greater tendency to value or choose smaller, more immediate reinforcers. Impulsivity is a multi-faceted behaviour. This behaviour may be studied by subdividing it into different processes neuroanatomically and neurochemically. Neuroanatomical data support the suggestion that behavioral disinhibition (impulsive action / motoric impulsivity) and delay-discounting (impulsive choice / decision making) differ in the degree to which various components of frontostriatal loops are implicated in their regulation. The dorsal prefrontal cortex does not appear to be involved in mediating impulsive choice, yet does have some role in regulating inhibitory processes. In contrast, there appears to be a pronounced role for the orbitofrontal cortex and basolateral amygdala in controlling impulsive choice. Other structures, however, such as the nucleus accumbens and subthalamic nucleus may be common to both circuits. From the neurochemical perspective, dopamine system and dopamine- 2 (D2) receptors in particular, seems to be closely involved in making impulsive choice. When the noradrenaline system does not function optimally, it might contribute to increased impulsivity. Serotonin might act upon prefrontal cortex to decrease impulsive choices. Interactions between the serotonin and the dopamine systems are important in the regulation of impulsive behaviour. It is possible that various receptor subtypes of the serotonin

system may exert differing and even contrasting effects on impulsive behaviour. Although it is very informative to study neurotransmitter systems separately, it should be kept in mind that there are very intimate interactions between the neurotransmitter systems mentioned above. Based on the fact that impulsivity is regulated through multiple neurotransmitters and even more receptors, one may suggest that pharmacotherapy of impulsivity requires a drug acting on more than one receptor. In addition, when considering improving impulsivity for the treatment of a psychiatric disorder, it is always necessary to know which type of impulsive behaviour exists in that particular disorder. Hence, improving impulsivity for the treatment of psychiatric disorders requires tailoring of pharmacological agents in a precise and perhaps in an individualized manner.

Keywords: Impulsivity, Neuroanatomy, Neurobiology, Neurochemistry

(Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2010; 2(2):254-280)

Çevrimiçi adresi/ Available online at: www.cappsy.org/archives/vol2/no2/

Çevrimiçi yayım tarihi / Online publication date: 05 Mart 2010 / March 05, 2010

Dürtüsellik ortama uygun olmayan veya aşırı riskli, olgunlaşmamış, iyi planlanmamış ve çoğunlukla istenmeyen sonuçlara yol açan çeşitli davranışları kapsar. Dürtüsellik sabırsızlık, dikkatsizlik, risk alma, heyecan arama, zevk arama, zarar görme ihtimalini düşük hesaplama ve dışadönüklük gibi özellikler ile kendini gösterir. Dürtüsellik çok sayıda psikiyatrik bozukluğun çekirdek belirtilerinden biridir.[1]

Dürtüsel davranışların üç boyutu olduğu kabul edilmektedir: 1) eylemlerin sonuçlarını düşünmek için eldeki bilgileri kullanamamak; 2) daha sonra elde edilecek daha büyük bir ödül için o an elde edilecek küçük bir ödülün vazgeçememek; 3) yerleşmiş güçlü motor tepkileri baskılamakta eksiklik.[2] Bu üç boyut birarada değerlendirildiğinde, dürtüsellüğün değişen çevresel koşullar altında, belirli bir amaç arayışında durumu değerlendirme ve bu duruma esnek olarak yanıt verme yeteneğindeki aksaklığı yansıttığı düşünülebilir.[3] Dürtüsel davranışların farklı yönlerine odaklanarak, hem insanda hem de hayvanlarda dürtüsellliği ölçmek için birtakım davranışsal modeller geliştirmek mümkün olmuştur. Bunlar dürtüsel eylemi (motor dürtüsellik) ölçenler ve dürtüsel seçim ya da dürtüsel karar vermeyi (bilişsel dürtüsellik) ölçenler şeklinde iki ana kategoriye ayrılabilir.

Bu yazıda dürtüsellik davranışının ortaya çıkmasında rol oynayan nöroanatomi ve nörokimyasal sistemlerle ilgili verilerin özetlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaca yönelik olarak Pubmed veri tabanına "impulsivity, neuroanatomy", "impulsivity, neurochemistry", "impulsivity, neurobiology" kelimeleri girilerek tarama yapılmış ve özetler incelenerek içeriği uygun olan ve İngilizce yazılmış makaleler değerlendirmeye alınmıştır.

Dürtüsel Eylemin Ölçülmesi

Dürtüsel eylem bir yanıt vermeye engel olamamak olarak tanımlanabilir. Davranış bilimleri açısından, dürtü kontrolü yiyecek, cinsellik ya da yüksek derecede arzulan diğer kazançlar için içsel veya dışsal olarak harekete geçirilen güçlü bir isteği modüle eden aktif bir inhibitör mekanizma şeklinde tarif edilir. Bu inhibitör kontrol mekanizması sayesinde hızlı koşullanmış yanıtlar ve refleksler geçici olarak baskılanır ve böylelikle daha yavaş bilişsel mekanizmalar davranışı yönlendirebilir.[4] Bu sürece yanıt engellenmesi (response inhibition) adı verilir.

İnhibitör süreçleri incelemekte en yaygın kullanılan iki test go/no-go (yap/yapma) ve stop-signal reaction time (SSRT, dur işareti tepki süresi) testleridir. Yap/yapma testinde denekten belli bir uyarana motor yanıt vermesi başka bir uyarana ise bu yanıtı vermemesi istenir (Örneğin; ekranda yatay çizgi görününce bir düğmeye basması, dikey çizgi görününce basmaması gibi). "Yap" uyarını oranı ne kadar yüksek olursa motor yanıt o kadar güçlü hale getirilmiş olur. Bu testte motor dürtüsellik yapma uyarılarına verilen motor yanıtların sayısı ile ölçülür.

SSRT uygulanırken yap/yapma testinden farklı olarak "yapma" uyarını ya da "dur işareti" "yap" uyarısından sonra verilir. Denekten ekranda görülen ok işaretlerine göre bir düğmeye basması istenir. Denemelerin bazılarında ok işaretinden sonra bir "dur işareti" (bip sesi gibi) verilir ve bu işaret verildiğinde motor yanıtın engellenmesi istenir. "Yap" uyarını ile "dur işareti" arasındaki zaman değiştirilerek yanıtı inhibe etmek için beynin ne kadar zaman ihtiyaç duyduğu hassas şekilde hesaplanabilir. Buna dur işareti tepki süresi adı verilir ve motor dürtüsellüğün ana ölçütlerinden biridir. Bu testte "dur işareti" zaman olarak yanıt anına ne kadar yakınsa, denneğin davranışı inhibe etmesi o kadar zor olur.[2]

Motor dürtüsellığı ölçmekte kullanılan bir başka test de beş seçenekli sıralı tepki zamanı (five-choice serial reaction time task, 5CSRT) testidir. İnsanlarda dikkat işlevlerini izlemekte kullanılan sürekli performans testi temel alınarak sıçanlarda sürekli ve bölünmüş dikkat testi olarak geliştirilmiştir. Bir yönüyle yanıt engellenmesi gerektirdiği için dürtüsellüğün ölçülmesinde de kullanılmaktadır.

5CSRT sırasında, hayvanın deney düzeneğindeki 5 oyuktan birine, sadece o yuva içindeki ışık yandığında burnunu sokması ve ödül olarak verilen yiyeceği alması gerekmektedir. Her denemenin başında ışığın yanmasından önce 5 saniyelik bir denemeler arası aralık (inter-trial interval) bırakılır ve bu süre boyunca hayvan oyuklara burnunu sokma yanıtını engellemek zorundadır. Bu aralık süresi içinde hayvan tarafından verilen yanıtlar erken

yanıt olarak tanımlanır ve cezalandırılır. Bu erken yanıtlar motor dürtüselliğın ölçülmesinde kullanılır. Erken yanıtların fazlalığının daha yüksek derecede dürtüselliğı yansıttığı düşünölmektedir.[2]

Dürtüsel Seçimin Ölçülmesi

Dürtüsellik, dürtüsel eylemlerin yanısıra, dürtüsel kararlar veya seçimlerde de kendini belli eder. Burada ortaya çıkan ve inhibe edilen motor bir yanıt değil, bir karar verme süreci sözkonusudur. Dürtüsel karar verme ya da dürtüsel seçim yapma eylemlerin diğeri muhtemel seçenekleri veya sonuçları yeterince düşünmeden başlatılması olarak tanımlanır.[2]

Dürtüsel seçim yapmanın ölçülmesinde kullanılan testlerden biri "gecikme indirimi"dir (delay-discounting). Burada bir ödölün verilmesi geciktiğinde subjektif olarak değerini kaybetmesi sözkonusudur. Bu tür testlerde hemen verilen daha küçük bir ödölün mü yoksa daha sonra verilen daha büyük bir ödölün mü tercih edileceğı belirlenmeye çalışılır. Dürtüsel seçim hemen verilen küçük ödölün seçimi olarak tanımlanır. Ödölün subjektif değerini, ödölün büyüklüğü ile bu ödölün verilmesindeki gecikme süresi arasındaki ilişki belirler. Öyle bir zaman noktası vardır ki, o noktada küçük ödöl geciken büyük ödölden daha çok tercih edilir, fakat bu dürtüsel seçeneğı seçme eğilimi daha büyük ödölün gecikme süresi kıaldıkça azalır. Diğeri bir deyişle, eğer gecikme yeterince kısa ise normal kişiler daha büyük ödölü seçer. Gecikme arttıkça, tercih hemen verilen küçük ödöle doğru kayar. Dürtüselliğı yüksek denekler küçük ödölü daha kolaylıkla seçer.[6]

Dürtüselliğın Nöroanatomik Temelleri

Frontal Korteks

Prefrontal korteks ve orbitofrontal korteks inhibitör kontrol, karar verme ve yanıt seçme süreçlerinde çok önemli rol oynar. Prefrontal korteksin davranışın inhibitör kontrolü üzerinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Frontal korteksin ve bazal ganglionların SSRT testindeki yanıt kontrolü ile ilgili bölgeler olduğu düşünölmektedir. Her iki bölgenin hasarlanması da bu testte bozulma yaratmaktadır.[7,8] Prefrontal korteksin bir bölgesi olan sağ inferior frontal girusun "dur işareti" testindeki hatalar ile ilgili bölge olduğu bildirilmiştir. Sağ inferior frontal girus hasarı ne kadar büyük ise yanıt engellenmesinin o kadar kötü olduğu (daha fazla dürtüsellik) ileri sürölmüştür [9]

Prefrontal korteks ve bazal ganglionların "dur" yanıtlarına ek olarak, davranış inhibisyonunun başka birçok yönü üzerinde de rolü vardır. Ancak, davranış inhibisyonunun alttıplerinin ortak sinirsel yollar üzerinden mi yoksa ayrı ayrı yollar ile mi kontrol edildiğı açık değildir. Örneğın, insanlarda

yapılan çalışmalarda, frontal korteks hasarı sonrası yap-yapma testlerinde yanıt engellenmesinde bozulmalar gözlenmiştir.[10,11] Bununla birlikte, beyin görüntüleme çalışmaları SSRT testi ve yap-yapma testi sırasında farklı beyin bölgelerinin aktive olduğunu göstermiştir ki bu, SSRT ve yap-yapma tipi yanıt engellenmesi süreçlerinin farklı mekanizmalar ile kontrol edildiğine işaret eder.[12-14] Benzer şekilde, hayvan çalışmalarında da davranışsal yanıt inhibisyonu kontrolünün farklı alttıplerinin kontrolünde prefrontal korteksin farklı bölgelerinin rolü olduğu ileri sürülmektedir. Örneğin, sıçanlarda medial prefrontal korteksin lezyonları basit yanıt engellenmesi süreçlerinde bozulmaya neden olmaktadır.[15] Ancak, daha karmaşık davranışsal baskılanma süreçleri ve bilişsel dürtüsellik üzerinde medial prefrontal korteks lezyonlarının çok önemli bir etkisi yok gibi görünmektedir.[16] Buna karşılık, sıçanlarda prefrontal korteks lezyonları 5CSRT düzenekleri ile yapılan testlerde dürtüsellik artışına neden olmaktadır. Anterior singulat lezyonları bu test ile ölçülen dürtüsellığı çok az etkilemekte, buna karşılık postgenual singulat ve infralimbik korteks lezyonları (insandaki medial prefrontal korteks karşılığı) dürtüsellığı arttırmaktadır.[17-19]

Yap-yapma testi ile fMRI kombine eden bir çalışmada, manik hastalarda sağ ventrolateral prefrontal korteks aktivasyonunda sağlıklı kontrollere göre azalma olduğu belirtilmiştir.[20] Sağlıklı kişilerde motor yanıt inhibisyonunu araştıran fMRI çalışmalarının çoğunluğunda bilateral ventrolateral prefrontal korteks aktivasyonu gözlenmiştir.[21-25] Motor yanıt inhibisyonu, disinhibisyon gözlenen diğer bozukluklarda da araştırılmıştır. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu,[26-27] şizofreni,[28] sınır ve antisosyal kişilik bozukluğu,[29] olan hastalarda fMRI ile ventrolateral prefrontal korteks aktivasyonunda bozulma gözlenmiştir. Bu bulgular ventrolateral prefrontal korteks'in motor yanıt inhibisyonunun kontrolünde önemli bir bölge olduğuna işaret etmektedir.

Davranışın bilişsel kontrolünün-düşünce, duygu ve motor yanıtları eşgüdümlü, amaca yönelik davranış olarak bütünleştirebilme- orbitofrontal kortekse bağlı olduğu düşünülmektedir.[30] Orbitofrontal korteks kişinin eylemlerinin sonuçları hakkındaki mevcut bilgiler temelinde davranışı yönlendirmede çok önemli görev alır. Orbitofrontal korteksi de kapsayan ventromedial frontal korteks hasarı olan kişilerin çoğunlukla dürtüsel olarak tarif edilen yanlış karar verme ve normalden sapmış sosyal davranışlar gösterdiği bildirilmiştir.[4]

Orbitofrontal korteks aynı zamanda uyarıların ne kadar ödül getirici olduğunun algılanmasında ve görsel uyarı ile ödüllendirici ya da cezalandırıcı sonuçlar arasındaki ilişkilerin öğrenilmesi ile de ilgilidir. Orbito-

frontal korteks işlevi bozuk hastalar belirgin kayıplar sonrasında bile çoğunlukla seçimlerini değiştirmez ve ödül beklentisi ile girilen riskli kararlar arasında doğru olanı belirleyemezler.[31] Bu bozulma cezalara doğru şekilde yanıt vermede güçlük ve dolayısıyla tecrübeden birşey öğrenme güçlüğü ile ilişkilidir.[32] Tecrübeden öğrenme güçlüğü ise dürtüsel ve sosyal açıdan uygun olmayan davranışlarla ilgili olabilir.

Yanıt engellenmesi sürecinde orbitofrontal korteks, süperior temporal girus, anterior singulat korteks, inferior parietal lob ve dorsolateral prefrontal korteks (özellikle sağ taraf) aktif hale gelir. Dürtüsel hastalar yanıt engellenmesi sırasında dürtüsel olmayanlara kıyasla daha az prefrontal korteks aktivasyonu gösterirler.[33-35]

Orbitofrontal korteks lezyonları ile ilişkili perseveratif yanıt verme hem yanıt engellenmesi hem de karar verme süreçleri ile ilgili testlerde saptanmış bir bulgudur ve bilişsel süreçlerdeki esnekliğin kaybolmasının bu bölge hasarı ile görülen dürtüsel tipte davranışları etkilediğini şeklinde yorumlanmaktadır.[4] Sıçanlarda, orbitofrontal korteks lezyonları ile SSRT testinde yanıtın durdurulmasında bozulma gözlenirken, insandaki medial prefrontal korteks karşılığı infralimbik korteks lezyonları ile böyle bir etki görülmemiştir.[36] Orbitofrontal korteks lezyonları 5CSRT testinde de hatalara neden olmaktadır. Orbitofrontal korteks lezyonu olan sıçanlar doğru bir yanıtı takiben daha fazla perseveratif yanıt vermişlerdir. Bunun aksine, infralimbik lezyonlar perseverasyona neden olmamış, ancak dürtüsel erken yanıtları arttırmıştır.[37]

Medial prefrontal korteks ve orbitofrontal korteks ile birlikte anterior singulat korteksi de içine alan ve ventromedial prefrontal korteks olarak adlandırılabilir bölgenin amigdala ile birlikte dürtüsellik ve agresyonun şekillendirilmesinde önemli rol oynadığına ilişkin beyin görüntüleme verileri bulunmaktadır. Ventromedial prefrontal korteks anatomik olarak bir iç kortiko-kortikal nöron ağına ve striatum, talamus, beyin sapı ve limbik yapılara ve bu arada amigdalaya giden bir dış bağlantıya sahiptir. Bu devrenin dürtüsellik kontrolünde etkisi olduğu düşünülmektedir.[38] Ventromedial prefrontal korteks hasarı olan kişiler yanıt engellenmesi düzeneklerinde sağlıklı kişilere göre daha yüksek dürtüsellik göstermektedir.[39] Frontal korteksin orbitofrontal korteks dışındaki bölgelerinde hasarı olan hastalara kıyasla, ventromedial prefrontal korteks hasarı olan hastaların daha yüksek düzeyde dürtüsellik ve agresyon gösterdikleri belirtilmiştir.[32, 40]

Sıçanlarda, anterior singulat korteks lezyonlarının 5CSRT testinde dürtüsel erken yanıtları arttırdığı bildirilmiştir.[19] Buna karşılık, büyük çaplı medial prefrontal korteks lezyonlarının sıçanlarda SSRT testi ile ilgili bir bozukluk yaratmadığı saptanmıştır.[41] Ayrıca, anterior singulat veya insan-

daki dorsal prefrontal korteks eşdeğeri olan prelibik korteks lezyonlarının da "gecikme indirimi" testi ile ölçülen dürtüsel karar verme süreçlerine etkisi olmadığı bildirilmiştir.[16]

Striatum

Prefrontal korteks ile yüksek derecede bağlantıları olan striatum dürtüsel davranışın değişik tiplerinde rol oynar. Birçok çalışma ödül ile ilişkili davranışın düzenlenmesinde nukleus akumbensin önemine işaret etmiştir. Nukleus akumbens limbik kortikostriatal döngüde anahtar bölgelerden biridir. Bu döngünün amaca yönelik davranışta ve duygusal uyarıların değerlendirilmesinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir.[42]

Nukleus akumbens çekirdek ve kabuk bölgesi olmak üzere, sinirsel bağlantıları ve işlevleri açısından birbirinden farklı iki anatomik bölüme ayrılır.[43,44] Nukleus akumbens çekirdeğinin iki-tarafli lezyonlarının erken verilen küçük ödülü tercih etme şeklinde dürtüsel seçim yapma eğilimini arttırdığı, birleşik nukleus akumbens çekirdek ve kabuk lezyonlarının ise geç verilen büyük ödülü tercih etme eğilimi yarattığı, yani dürtüsellığı azalttığı bildirilmiştir.[16,45] Bu ters yönde bulgular, çalışmalar arasındaki gecikme yaratılması ile ilgili yöntemsel farklara bağlanmaktadır. Örneğin, nukleus akumbens lezyonlarının gecikme süresi çok sık değiştirildiğinde hayvanların geç verilen ödülün zamanlamasını kestirme kabiliyetini bozduğu ileri sürülmüştür. Bunun ise nukleus akumbens'in gecikme indirimi testlerinde duruma uyum sağlayıcı bir rolüne işaret ettiği belirtilmektedir.[45] Bu fikir, nukleus akumbens çekirdek bölgesi lezyonlarının dürtüsellığı 5CSRT testlerinde denemeler arası bekleme süresinin umulmadık şekilde değiştirildiği düzeneklerde etkilemesi bulgusu ile uyumludur.[46]

Nukleus akumbens ile güçlü bağlantıları olan bazolateral amigdala lezyonlarının sıçanlarda dürtüsel seçim yapma eğilimini arttırdığı ve nukleus akumbens ile bazolateral amigdalanın dürtüsellığın kontrolünde etkileşim içinde oldukları ileri sürülmüştür.[47] Bazolateral amigdalanın orbitofrontal korteks'in işlevini bütünleyici bir rolü de olduğu ileri sürülmüştür. Bazolateral amigdala hasarının orbitofrontal korteks'in davranışın sonuçlarının kestirilmesi ile ilgili değerlendirmesinde bozulmalar yarattığı belirtilmiştir.[48]

Sıçanlarda, nukleus akumbens çekirdeğinin lezyonlarının SSRT testinde dürtüsellik üzerine bir etkisi görülmezken,[41] insandaki kaudat putamen eşdeğeri olan sıçan medial striatumu lezyonları bu tür testlerde dürtüsellik artışı ile ilişkili bulunmuştur.[49] İnsanlarda yapılan bir çalışmada, lezyonlar sadece kaudat çekirdeğe özgül olmasa da, bazal ganglionların lezyonlarında yanıt engelleme testlerinde bozulma olduğu, yani bu lezyonların dürtüsellığı arttırdığı bildirilmiştir.[8]

Anterior singulat ve nukleus akumbens arasındaki etkileşimdeki anormalliklerin motor dürtüsellik ile ilgili testlerde yüksek dürtüsellığe yol açtığı düşünülmektedir. Nukleus akumbens ile anterior singulat korteksi de kapsayan medial prefrontal korteks arasındaki bağlantıların kesilmesinin sıçanlarda dürtüsel yanıtların artmasına yol açtığı bildirilmiştir. Ancak bu dürtüsellik artışı 5CSRT düzeneklerinde saptanmış,[18,46] SSRT düzeneklerinde ise gözlenmemiştir.[41]

Bazal ganglion yapıları arasında dürtüsellikteki rolü araştırılmış olan diğer bir yapı da subtalamik çekirdektir. Subtalamik çekirdek bazal ganglionların çıktı sağlayan bir yapısı olarak düşünülür ve potansiyel olarak inhibitör olan kortiko-striato-talamik devrenin bir parçası olarak işlev görür. İnsanlarda, subtalamik çekirdek aktivasyonu daha hızlı dur işareti tepki süreleri ile bağıntılı bulunmuştur Bu test sırasındaki subtalamik çekirdek aktivasyonunun, daha önceki bir çalışmada "dur" yanıtı ile ilişkili bulunan sağ inferior frontal girus aktivasyonu ile de bağıntılı olduğu bildirilmiştir.[50] Subtalamik çekirdek lezyonlarının bir yanıtın durdurulması sürecinin doğru şekilde başlatılmasında arızaya yol açtığı ileri sürülmüştür.[36]

Subtalamik çekirdek lezyonları motor dürtüsellikte artışa neden olurken, dürtüsel seçim yapma ile ilgili "gecikme indirimi" testinde dürtüsellüğün azalmasına neden olmuştur.[51,52] İlk bakışta, subtalamik çekirdek lezyonlarının dürtüsellığı bir düzenekte arttırıp diğer bir düzenekte azaltıyor olması şaşırtıcı görünebilir. Ancak, literatüre yakından bakıldığında, çeşitli müdahalelerin dürtüsel eylem ve dürtüsel karar verme ile ilgili davranışlarda birbirine zıt etkiler yaratabildiği görülmektedir. Nukleus akumbens, orbito-frontal korteks ve singulat korteks lezyonları ile de dürtüsellüğün bu iki yönü üzerinde zıt etkiler bildirilmiştir.[46,47,53] Bu etkilerin nedenleri konusunda bazı açıklamalar getirilmekle birlikte, henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Dürtüsellüğün Nörokimyasal Temelleri

Serotonin

Serotoninin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) dürtü kontrolüyle yakından ilgili olduğu 20 yıldan fazla zaman önce dile getirilmiştir. Beyin 5-HT düzeylerindeki azalmanın davranışın inhibisyonunu azalttığı belirtilmiştir. [54] Beyin omurilik sıvısında 5-HT metaboliti 5-HIAA (5-hidroksi indol asetik asit) düzeyi düşüklüğü ile maymunlarda risk alma davranışı,[55] ve insanlarda dürtüsel saldırganlık, şiddet ve intihar davranışı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir.[56,57]

Beyinde 5-HT eksikliğinin çeşitli deneysel düzeneklerde dürtüsel seçimlerin artışına yol açtığı bildirilmiştir.[58,59] Bunun aksine, 5-HT agonisti fen-

fluramin ile 5-HT arttırılması dürtüsel seçim yapma davranışının azalmasına neden olmaktadır.[60] Hayvan deneylerinde 5-HT_{1A} agonisti ile sinaptik 5-HT'in azaltılması dürtüsel seçim davranışında artışa yol açarken, seçici 5-HT gerialım inhibitörü ile sinaptik 5-HT'in arttırılması dürtüsel davranışın azalması ile sonuçlanmıştır.[61,62]

Yanıt engellenmesi ile ilgili hayvan deneylerinde, beyindeki 5-HT aktivitesinin değiştirilmesinin hayvanların çeşitli deney düzeneklerinde yanıtı durdurma veya yanıt vermektan kaçınma kabiliyetlerini etkilediği gösterilmiştir.[63-65] 5CSRT test düzeneği kullanılan birkaç çalışmada, 5,7-dihidroksitriptamin ile yaratılan önbeyin 5-HT eksikliğinin dikkat işlevlerini etkilemeksizin, dürtüsel erken yanıtların artmasına neden olduğu bildirilmiştir.[64,66-68] Sıçanlarda, median rafe çekirdeğine GABA_A agonisti muskimol verilerek serotonerjik nöronların inhibe edilmesi, 5CSRT testinde dürtüsel erken yanıtların artmasına neden olmuştur.[69]

Genetik olarak 5-HT gerialım taşıyıcı proteini yokedilmiş sıçanlar ile yapılan bir çalışmada, bu sıçanların 5-HT taşıyıcı proteine sahip sıçanlara kıyasla daha az agresyon ve 5CSRT testinde daha iyi inhibitör kontrol, yani daha az motor dürtüsellik gösterdikleri bildirilmiştir. Bu sıçanların medial prefrontal korteks, orbitofrontal korteks, lateral hipotalamus ve rafe çekirdeğinde doku dopamin ve noradrenalin düzeylerinin normal, ama 5-HT düzeylerinin düşük olduğu ve bunun da gözlenen bulgulardan 5-HT sisteminin sorumlu olduğunu doğruladığı belirtilmiştir.[70]

Bu bulgular Soubrie'nin [54] ileri sürdüğü 5-HT eksikliğinin davranış inhibisyonunu azalttığı görüşü ile uyumludur. Ancak, son zamanlardaki farmakolojik çalışmalar 5-HT aktivitesi ile dürtüsel davranış arasındaki ilişkinin başlangıçta düşünüldüğünden daha karmaşık olduğunu göstermektedir.

Hayvan deneylerinde, dürtüsel seçimi arttırmak için beyinde 5-HT eksikliği yaratılmasının etkileri bazen geçici olmuş, bazen de böyle bir etki hiç görülmemiştir.[58,68] Seçici olmayan bir 5-HT antagonisti ile dürtüsellik azaldığı da bildirilmiştir.[71] Sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada, dürtüsel yanıt veren hayvanların prefrontal korteksinde 5-HT düzeyleri, beklenenin aksine, daha yüksek bulunmuştur.[72] Daha sonraki bir çalışmada ise bazal dürtüsellik düzeyi düşük olan sıçanların medial prefrontal korteksinde 5-HT kullanımı (5-HIAA/5-HT oranı) orta ve yüksek devede bazal dürtüsellik gösterenlerden daha yüksek bulunmuştur.[73]

İnsanda, triptofan kısıtlaması ile 5-HT eksikliği yaratılması sonucunda motor dürtüsellikte bir artış olabileceği, fakat yanıt engellenmesi sürecinin önemli bir göstergesi olan "dur işaret tepki süresi"nin 5-HT eksikliğinden etkilenmediği, 5-HT eksikliğinin insanda dürtüsel seçim yapmayı arttırmadığı bildirilmiştir.[74-76] Sağlıklı gönüllülerde, 5-HT_{1A} agonisti bus-

piron ve seçici 5-HT geri alım inhibitörü (SSRI) sitalopram ile yanıt engellenmesi deneylerinde dürtüsellikle ilgili belirgin bir etki gözlenmemiştir.[77,78]

Bu verileri değerlendirirken 5-HT sisteminin ileri derecede karmaşık olduğunu ve 14'ten fazla 5-HT reseptör tipi bulunduğunu akılda bulundurmak gerekir. Bu farklı reseptörlere seçici etki gösteren ilaçların dürtüsel davranışı farklı yönlerde etkileyebileceğine ilişkin veriler vardır. 5-HT_{2C} antagonizması dürtüsel yanıtları artırırken, 5-HT_{2A} antagonizması dürtüsel yanıtları azaltır.[79-82] 5-HT_{2A/2C} reseptör agonisti (\pm)-2,5-dimetoksi-4-iodoamfetamin de dürtüsel erken yanıtları arttırmış ve bu etki 5-HT_{2A} reseptör uyarımına bağlanmıştır.[83,84] Seçici 5-HT_{2C} agonisti WAY-163909 verilmesi ile sıçanlarda 5CSRT testinde dürtüsellikte azalma olduğu bildirilmiştir.[85] Çeşitli ligandlar ile 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} ve 5-HT_{2C} reseptörlerinin farelerde ve sıçanlarda dürtüsel davranışa etkisinin 5CSRT düzeneği ile araştırıldığı bir çalışmada, dürtüsel erken yanıtların 5-HT_{2A} antagonistleri ve 5-HT_{2C} agonisti ile azaldığı, 5-HT_{2A} agonisti ve 5-HT_{2C} antagonistleri ile arttığı bildirilmiştir. 5-HT_{2B} antagonisti ise dürtüsellik üzerinde etki göstermemiştir.[86] 5-HT_{1A} reseptörlerine etki eden ilaçların çoğunun deney hayvanlarında dürtüsellığı arttırdığı gözlenmiştir.[82,87-89] 5-HT_{1A} reseptörleri serotonerjik nöronlarda presinaptik yerleşimlidir ve bu reseptörlerin aktivasyonu 5-HT salınmasını engeller.[90] 5-HT_{1B} reseptör polimorfizmi ile dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun ilişkili olabileceği yönündeki gözlemlere rağmen seçici 5-HT_{1B} reseptör agonistleri ve antagonistleri dürtüsellik üzerinde etkili bulunmamıştır.[88,91] 5-HT_{2A} reseptörlerinin 5-HT_{1A} ve 5HT_{2C} gibi diğer 5-HT reseptör alttıpleri ile karmaşık birbirine ters yönde etkileşimleri bu etkilerde rol oynuyor olabilir.

Sonuç olarak, 5-HT'nin dürtüsellik ile ilgili olduğu açıkça bellidir, fakat mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bunun nedeni, 5-HT sisteminin karmaşıklığı, 5-HT reseptör alttıpleri için seçici ligandların olmaması ve diğer nörotransmitter sistemleriyle olan etkileşimleri olabilir. Kullanılan test düzeneği ve bazal dürtüsellik düzeyindeki kişisel farklara bağlı olarak, 5-HT dürtüsellighin değişik yönlerini birbirinden bağımsız şekilde etkiliyor olabilir.

Dopamin

Dürtüsel davranışta dopaminin önemli bir rolü olduğu, amfetamin ve metilfenidat gibi psikostimülan ilaçların dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğundaki tedavi edici etkilerinden yola çıkılarak düşünülmüştür. Bu ilaçların ana etki mekanizması monoaminerjik sinirsel iletimin artırılmasıdır. Amfetamin ve metilfenidat özellikle dopaminerjik ve noradrenerjik iletimin artmasına neden olmaktadır.[92-95]

Psikostimülan ilaçlar her tür dürtüsellığı azaltmayabilir. Amfetaminin 5CSRT testlerinde dürtüsel eylemi arttırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiş ve bu etkinin dopamin iletimindeki artışa bağlı olduğu düşünülmüştür.[96] Dopamin gerilim inhibitörü ile de 5CSRT testinde motor dürtüsellik artmış ve amfetaminin etkisi dopamin D₂ reseptör antagonisti etikloprid tarafından engellenmiştir.[97] Bunun aksine, düşük dozlarda dopamin reseptör agonisti apomorfin veya D₂ agonisti kuinpirol (presinaptik D₂ otoreseptörlerini uyararak dopamin iletimini azaltır) verilmesi, ya da dopamin reseptör antagonistleri ile tedavi 5CSRT düzeneklerinde motor dürtüsellikte azalmaya neden olmuştur.[97-100] 5CSRT test öncesinde verilen metilfenidatın, sıçanlarda dikkati arttırdığı ancak motor dürtüsellikte de artışa neden olduğu bildirilmiştir.[101]

Amfetaminin ve metilfenidatın 5CSRT testlerinde motor dürtüsellığı arttırıcı etkisinin striatum ve özellikle nukleus akumbens üzerinden gerçekleştiğini destekleyen kanıtlar bulunmaktadır. 6-hidroksidopamin ile yaratılan nukleus akumbens lezyonları amfetaminin etkisini engellemekte ve nukleus akumbens içine, özellikle çekirdek bölgesine, D₂ antagonisti etikloprid verilmesi amfetaminin 5CSRT testindeki etkisini ortadan kaldırmaktadır.[96,102] Ayrıca nukleus akumbense dopamin D₁ agonisti uygulanması ile 5CSRT testinde motor dürtüsellik artmaktadır.[103] Metilfenidatın da striatum ve nukleus akumbens'te dopamin artışına yol açtığı ve dorsal striatumda dopamin artışının 5CSRT testinde daha hızlı yanıt tepki süresine neden olduğu gösterilmiştir.[104,105] Pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleme çalışmalarında, metilfenidatın striatumda hücre dışı dopamin artışına neden olduğu ve dopamin artışı ile dikkatsizlik ve dürtüsellik derecesi arasında pozitif bağıntı olduğu bildirilmiştir.[106, 107] Başka bir PET çalışmasında da nukleus akumbensteki D_{2/3} reseptör sayısı ile dürtüsellik arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir.[108]

Özetle, nukleus akumbensteki dopamin iletimi dürtüsel davranışın çeşitli yönlerini kontrol eder gibi görünmektedir. Nukleus akumbens çekirdek bölgesindeki D₂ reseptörlerinin aktivasyonu motor dürtüsellik artışına neden olmaktadır. Öte yandan, nukleus akumbens'in hem çekirdek hem de kabuk bölgesindeki D₁ reseptörlerinin tonik aktivasyonu 5CSRT testinde yanıt engellenmesi sürecinin kontrolünde önemlidir.[102]

Psikostimülan ilaç tedavisinin sıçanlarda ve insanlarda SSRT düzeneklerindeki performansı arttırdığı bildirilmiştir. Bu ilaçlar SSRT testinde motor dürtüsellığı azaltmada bazal performansı düşük kişilerde özellikle etkilidir.[109-111] Metilfenidatın SSRT testindeki etkisi dopamin reseptör antagonisti alfa-flupentiksol ile engellenmemektedir, ki bu dopaminergic olmayan (büyük ihtimalle noradrenergik) bir etki mekanizmasının varlığını

düşündürmektedir.[110] Metilfenidatın prefrontal kortekste dopaminin yanısıra noradrenalin ve asetilkolini de arttırdığı bildirilmiştir.[96] Prefrontal korteksin ve sözü edilen nörokimyasal profilin dikkat işlevleri üzerindeki rolü gözönüne alındığında, yukarıdaki etkilerin bu mekanizma ile gerçekleşmesi muhtemeldir.

Dopamin dürtüsel karar verme süreçlerinde önemli rol oynar. Çalışmaların çoğunda, amfetamin, metilfenidat ve kokain insanlarda ve sıçanlarda gecikme indirimi türü düzeneklerde dürtüsel seçimlerin azalmasına neden olmuştur.[68,112-117] Bu etkilerin dopamin üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir, çünkü dopamin agonisti dürtüsel seçimleri azaltmış, dopamin antagonistleri ise arttırmıştır. [115,116,118]

Amfetamin ve metilfenidatın sıçanlarda dürtüsel karar verme süreçlerini azalttığına gösterildiği bir çalışmada, dopamin gerilimini engelleyen bir ilaçla da benzer etkinin görüldüğü, fakat noradrenalin gerilimini engelleyen ilaç ile dürtüsellik azalmadığı bildirilmiştir.[115] Aynı çalışmada, D₁ antagonisti ile dürtüsellik artışı ve D₂ antagonisti etiklopid ile amfetaminin dürtüsellik düzeltme etkisinde bir azalma gözlenmiştir. Bu nedenle, hem D₁ hem de D₂ reseptörlerinin dürtüsel karar verme süreçlerinde rol oynadığı düşünülebilir. Amfetaminin bu süreçlerdeki olumlu etkisi D₂ reseptörleri üzerinden gerçekleşiyor gibi görünmekle birlikte, D₁ reseptörlerinin amfetaminin bu etkisine katkıda bulunma olasılığı da tamamen dışlanamaz. Amfetaminin 5CSRT testindeki etkisinin aksine, amfetaminin gecikme indirimi düzeneklerindeki etkisi nukleus akumbenste dopamin blokajından etkilenmemiştir. Dürtüsel karar verme süreçlerinde daha çok orbitofrontal kortekste dopamin iletiminin rolü olduğu düşünülmektedir.[89,119]

Sonu olarak, dürtüsellikte dopaminin rolü oldukça sağlam verilerle desteklenmektedir. Nukleus akumbenste dopamin aktivitesinin artışı motor dürtüsellik artırırken, muhtemelen prefrontal kortekste veya onun bir parçası olan orbitofrontal kortekste dopamin artışının dürtüsel karar vermeyi azaltması ilginçtir. Bu nedenle, dopaminin dürtüsellikteki rolü dürtüsellik heterojen niteliğine çok iyi bir örnek oluşturmaktadır. Dopamin dürtüsellik iki farklı yönü üzerinde, farklı beyin bölgelerindeki etkileri yoluyla çift yönlü etki göstermektedir.

Serotonin ve Dopamin Sistemlerinin Etkileşimi

5-HT'in dopamin düzeylerini etkileyebileceği bilinmektedir. Amfetamin dopamin ve noradrenalinin yanısıra 5-HT düzeylerini de yükseltmektedir.[120] Bu nedenle, amfetamin ile gözlenen dürtüsellik azalması kısmen 5-HT sistemini ile de ilişkili olabilir. Bu etkileşim ile ilgili bulgular veren çalışmalar vardır. 5-HT sistemi lezyonları dürtüsel seçim davranışını etkile-

meseler de, amfetaminin dürtüsel seçimi azaltan etkilerini zayıflattığı bildirilmiştir.[68] Amfetamin dürtüsel seçim ve dürtüsel eylemde bulunma testlerinde zıt etkiler göstermektedir. 5-HT lezyonları amfetaminin her iki yöndeki davranışsal etkilerini de azaltmaktadır. Benzer şekilde 5-HT_{1A} antagonisti verilerek sinaptik 5-HT düzeyi artırıldığında, amfetaminin dürtüsel karar verme davranışını azaltıcı etkisinde bir artış olmaktadır.[89] Medial prefrontal kortekste 5-HT'in ve orbitofrontal kortekste dopaminin dürtüsel karar verme süreçlerini düzenlediği, medial prefrontal kortekste dopaminin ödül ve ödüle verilecek yanıt sürecinin düzenlenmesinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. 5-HT eksikliği yaratılması veya 5-HT antagonistleri verilmesi gibi girişimlerle yapılan serotonerjik müdahalelerin büyük oranda dopamin sistemi ile etkileşerek etki gösterdiğine inanılmaktadır.[5]

5-HT_{2C} agonistleri ile motor dürtüsellikte azalma sağlandığı gösterilmiştir.[85,86] 5-HT_{2C} reseptörünün bu etkisinin nukleus akumbens-teki dopamin üzerinden gerçekleşiyor olabileceğini düşündüren bazı bulgular vardır. Örneğin, anterior singulat korteks veya medial prefrontal korteks değil ama nukleus akumbens çekirdek bölgesi lezyonları sıçanlarda dürtüsel seçimlerde artışa neden olmaktadır.[16] Sıçanlara dopamin D₂/D₃ reseptör antagonisti falliprid verilerek yapılan bir PET görüntüleme çalışmasında, bazal dürtüsellik düzeyi ile nukleus akumbens D₂/D₃ reseptör bağlanması arasında ters bağıntı olduğu bulunmuştur.[108] Dürtüsellığı yüksek sıçanlarda nukleus akumbens D₂/D₃ reseptörlerine falliprid bağlanmasının dürtüsellığı yüksek olmayan sıçanlara kıyasla daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu, yüksek dürtüsellik gösteren sıçanlarda nukleus akumbens dopamin aktivitesinin daha yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Ayrıca, d-amfetaminle ortaya çıkarılan dürtüsellik nukleus akumbens dopamin azaltılması ile engellenebilmektedir.[121] Bu bulgulara dayanarak, 5-HT_{2C} agonistleri ile gözlenen dürtüsellik azalmasının, nukleus akumbens 5-HT_{2C} reseptör uyarımı ile ortaya çıkan dopamin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Noradrenalin

Noradrenalin iletimi, SSRT testleri uygulanan çalışmalarda gösterildiği kadarıyla, motor dürtüsellikte önemli rol oynar. Hem sıçanlarda hem de insanlarda, noradrenalin gerilim engelleyicileri olan desipramin ve atomoksetin SSRT testinde yanıtı bastırma kabiliyetini arttırmıştır.[78,122,123] Bu bulgular amfetamin ve metilfenidatin SSRT testindeki etkilerinin de noradrenalin iletiminde yarattıkları artışla ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Locus coeruleus'un 6-hidroksidopamin ile hasarlanması yoluyla önbeyin noradrenalin düzeyinin azaltılması veya prefrontal korteks ile sınırlı nora-

drenalin azalmaları 5CSRT testinde dürtüsel eylem üzerinde bir etki yaratmamıştır.[96,124] Buna karşılık, noradrenalin gerilim engelleyicileri desipramin ve atomoksetin 5CSRT testinde dürtüsellikte azalma sağlamıştır. [97,101,123,125,126] Atomoksetin striatum ve nukleus akumbensde 5-HT ve dopamini etkilemeksizin noradrenalin düzeylerini arttırmaktadır.[104] Bu etki, 5CSRT testindeki dürtüsel eylem ile ilgili olduğu gösterilmiş olan alfa-1 veya alfa-2 adreno reseptörler aracılığıyla gerçekleşiyor olabilir.[127]

Modafinil ve metilfenidat verilmesi ile de dürtüsellikte azalma bildirilmiş ve bu etkinin eşzamanlı dopamin reseptör antagonizması ile kaybolmadığı belirtilerek noradrenalin sisteminin rolüne dikkat çekilmiştir.[110] Modafinilin etki mekanizması açıkça anlaşılmış olmamakla birlikte, hayvanlardaki davranışsal etkilerinin alfa-1 noradrenerjik reseptör antagonizması ile tersine çevrilmesi, bu ilacın en azından bazı etkilerini noradrenalin sistemi üzerinden gösterdiğini düşündürmektedir.[128] Maymun prefrontal korteks'ine doğrudan alfa-2 adreno reseptör antagonisti yohimbin verilmesi yanıt engelleme testlerinde dürtüsellığı arttırmaktadır.[129]

Noradrenalin'in dürtüsel seçimle ilgili süreçlerde rolü olabileceğini destekleyen bazı kanıtlar da vardır. Desipramin ile gecikme indirimi testlerinde pek istikrarlı olmayan, doza ve deney düzeneğine bağlı birtakım etkiler görülmekle birlikte, daha seçici bir noradrenalin gerilim engelleyicisi olan atomoksetin dürtüsel seçimleri azaltmaktadır.[115,123] Bu etki, presinaptik alfa-2 reseptörlerindeki agonist etkisi ile noradrenalin salınımını azaltan klonidinin dürtüsel seçimleri arttırması gözlemi ile uyusmaktadır.[115] Bu bulgular sinaptik noradrenalin'in azaltılması ya da arttırılmasının dürtüsel seçim yapma üzerinde etkisi olabileceğine işaret etmektedir. Öte yandan, klonidin aynı zamanda post-sinaptik alfa-2 reseptörlerini de uyarabileceğinden, noradrenerjik iletimin gecikme indirimi testlerindeki rolü çeşitli adreno reseptör tipleri arasındaki karmaşık etkileşimlere bağlı olabilir ve bu düzeneklerde optimal performans gösterilebilmesi için noradrenerjik tonun belirli sınırlar arasında olması gerekiyor olabilir. Alfa-1 adreno reseptörler ise bu süreçlerle ilgili görünmemektedir, çünkü alfa-1 reseptör agonisti fenilefrin ile dürtüsel seçim üzerinde bir etki gözlenmemiştir.[115]

Sonuç olarak, noradrenalin iletiminin artması 5CSRT ve SSRT testlerinde motor dürtüsellığı azaltmanın yanısıra gecikme indirimi düzeneklerinde dürtüsel seçimleri de azaltmaktadır. Noradrenerjik iletimin hangi beyin bölgeleri ve reseptörleri aracılığıyla dürtüsellığı etkilediği henüz tam olarak bilinmemektedir. Yine de, dürtüsel davranışların tedavisinde noradrenalin iletimini hedeflemek ümit verici bir yol gibi görünmektedir.

Glutamat

Çeşitli bulgular dürtüselliğe glutamatın rolü olabileceğine işaret etmektedir. Seçici olmayan N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör antagonistlerinin sistemik olarak uygulanması ile 5CSRT testlerinde ve gecikme indirimi düzeneklerinde dürtüsel davranışların arttığı bildirilmiştir.[81,118,130] Ayrıca, NMDA 2B reseptör alt birimi antagonisti Ro 63-1908 (1-[2-(4-Hidroksi-fenoksil)-ethyl]-4-(4-metil-benzil)-piperidin-4-ol) 5CSRT testinde dürtüselliği belirgin şekilde arttırmıştır.[131]

NMDA reseptörlerine ek olarak, metabotropik glutamat reseptörlerinin (mGlu), özellikle mGlu1 ve mGlu5 reseptörlerinin dürtüselliği etkileyebildiği gösterilmiştir. Seçici mGlu1 antagonisti EMQMCM ((3-etil-2-metil-kuinolin-6-yl)-(4-metoksil-sikloheksil)-metanon metansülfonat) motor dürtüselliğe artışa, bilişsel dürtüselliğe azalmaya neden olmuştur. [132] mGlu5 reseptör antagonisti MPEP'in (2-metil-6-(feniletinil)-piridin) 5CSRT testinde dürtüselliği arttırdığı gözlenmiş, ancak sedatif etkilere de yol açması nedeniyle bu bulguların geçerliliği yüksek bulunmamıştır. Aynı çalışmada, mGlu2 ve mGlu3 reseptör antagonisti ile dürtüsellik üzerinde bir etki görülmemiştir.[133]

Nöroanatomik açıdan bakıldığında, sıçanlarda medial prefrontal kortekte ve özellikle prefrontal korteksin infralimbik bölgesinde glutamat iletimindeki azalmalar motor dürtüsellik artışı ile ilişkili bulunmuştur.[130,134]

Topluca değerlendirildiğinde, bu bulgular glutamat iletimindeki bozuklukların dürtüsel davranışlara neden olabileceğine işaret etmekte ve medial prefrontal korteksin önemini vurgulamaktadır.

Kanabinoidler

Merkezi endokanabinoid sistemin çok çeşitli davranışların düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında yiyecek alımı, nozisepsiyon, madde kötüye kullanımının pekiştirici süreçleri ve belleğe kayıt ve geri çağırma gibi işlevler sayılabilir.[135] Kanabinoid CB1 reseptör yoğunluğu hipokampal formasyonda ve frontal kortikal ve striatal bölgelerde yüksektir.[136,137] Bu bulgu endokanabinoid sistemin yürütücü işlevlerdeki etkilerinin frontal kortikostriatal sistemler tarafından kontrol edildiğini düşündürmektedir.

Prelinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, kanabinoid sistemin ve özellikle kanabinoid CB1 reseptörlerinin dikkat, davranış esnekliği, zaman tahmini ve çalışma belleği gibi bilişsel işlevlerde rolü olduğuna işaret etmektedir.[138] Sağlıklı gönüllülerde, delta-9-tetrahidrokanabinol risk alma

davranışının ortaya çıkmasını arttırmış, ve SSRT testinde motor dürtüselliğe artış yaratırken, gecikme indirimi testinde etki göstermemiştir.[139-141] Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, CB1 reseptör agonisti WIN55,212-2 SSRT testinde yanıt engellenmesinde hafif derecede bozulmaya neden olurken, CB1 antagonisti rimonabant 5CSRT testinde motor dürtüselliği azaltmış, gecikme indirimi testinde ise etkisi olmamıştır.[135]

Endokanabinoid sistem kolinerjik, GABAerjik, glutamaterjik ve opioid sistemler gibi birçok sistemle etkileşim halindedir.[142,143] Ayrıca, kanabimimetik ajanların kortikostriatal bölgelerde, en belirgin olarak da nukleus akumbenste dopamin ve glutamat salınmasını dolaylı olarak etkilediği gösterilmiş ve bu mekanizmanın kanabinoid sistemin bağımlılıktaki rolü ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür.[144-147] CB1 reseptörlerinin yanıt engellenmesi ile ilgili süreçler üzerindeki etkisinin de nukleus akumbenste dopamin reseptör aktivasyonu yoluyla ortaya çıkıyor olabileceği iddia edilmiştir.[135]

Sonuç

Dürtüsellik farklı bileşenleri olan bir davranıştır. Nöroanatomik ve nöroki-myasal olarak birbirinden farklı süreçlere bölünerek incelenebilir. Nöroanatomik veriler yanıt engellenmesi (dürtüsel eylem/motor dürtüsellik) ve ödül gecikmesinin tolere edilememesi (dürtüsel seçim/karar verme) süreçlerinin farklı frontostriatal döngüler tarafından düzenlendiği düşüncesini desteklemektedir. Dorsal prefrontal korteks ve anterior singulat korteks dürtüsel seçim yapma ile ilgili görünmemekte, ancak inhibitör süreçlerin düzenlenmesinde bir şekilde rol oynamaktadır. Buna karşılık, orbitofrontal korteks ve bazolateral amigdala dürtüsel karar verme süreçlerinde önemli rol oynamaktadır. Nukleus akumbens ve subtalamik çekirdek gibi diğer yapılar ise her iki sinir devresinde ortak yapılar olabilir.

Biyokimyasal açıdan bakıldığında, dopamin sistemi ve D₂ reseptörleri dürtüsel seçim yapma ile yakından ilgili görünmektedir. Noradrenalin sisteminin optimal işlememesi dürtüsellik artışına katkıda bulunabilir. Prefrontal korteks'te 5-HT dürtüsel seçimleri azaltma yönünde etki ediyor olabilir. 5-HT ile dopamin sistemlerinin etkileşimi dürtüsellik davranışının düzenlenmesinde önemlidir. 5-HT sisteminin çeşitli reseptör alttıpleri dürtüsel davranış üzerinde farklı ve birbirine zıt etkiler gösterebilir.

Son yıllarda, dürtüsellüğün sinirsel temellerinin anlaşılması konusunda önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Bu yöndeki çalışmalar aynı zamanda dürtüsellüğün tek parçalı bir görüngü değil, farklı ama bazen örtüşebilen sinirsel altyapılara sahip çeşitli davranışsal birimlerden oluştuğu görüşünü pekiştirmiştir.

Monoamin sistemleri açısından, dürtüselliğe dopamin iletiminin yeri nispeten iyi anlaşılmıştır. Kısaca belirtmek gerekirse, dopamin iletiminin artması motor dürtüselliği arttırırken, dürtüsel karar vermeyi azaltmaktadır. Noradrenalin iletimi ile ilgili çok fazla çalışma olmamasına rağmen, noradrenalin gerilim engelleyicisi atomoksetinin dürtüsel davranışları azaltığının gözlenmesi, noradrenalin sistemini dürtüsellik tedavisi için önemli bir ilaç hedefi haline getirmiştir. Her ne kadar 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C} reseptörlerinin dürtüselliğe rolü oldukça açık olsa da, dürtüselliğe ile 5-HT ilişkisi ise neredeyse bir muamma olarak kalmaya devam etmektedir. Daha reseptör-seçici ajanlarla yapılacak çalışmalar 5-HT sisteminin rolünü ortaya çıkarmaya katkıda bulunacaktır. Glutamat ve kanabinoidlerin dürtüsel davranışa etkileri ile ilgili çalışmalarda umut verici bulgular elde edilmiştir.

İlk başta nörotransmitter sistemlerini ayrı ayrı araştırmak önemli derecede bilgi sağlayıcı olsa da, yukarıda sözü edilen farklı nörotransmitter sistemleri arasında çok yakın etkileşimler vardır. Örneğin, amfetaminin dürtüsel seçim yapma üzerindeki olumlu etkisinin altında 5-HT ve dopamin etkileşimi bulunmaktadır. Benzer şekilde, 5CSRT testinde dürtüsel eylem 5-HT_{2A} ile alfa-1 ve alfa-2 adrenoreseptörlerin etkileşimi ile düzenlenmektedir.

Dürtüselliğin çok sayıda nörotransmitter ve daha da çok sayıda reseptör aracılığıyla düzenlenmesinden hareketle, dürtüselliğin farmakoterapisinin birçok reseptöre etki eden bir ilaç gerektirdiği söylenebilir. Buna ek olarak, bir psikiyatrik bozukluğun tedavisi için dürtüselliği düzeltmeyi düşünürken, her zaman için o bozuklukta dürtüsel davranışın hangi tipinin var olduğunu belirlemek gerekir. Bu nedenle, psikiyatrik bozuklukları tedavi etmek için dürtüselliği azaltmak farmakolojik ajanların incelik ve belki de kişisel temelde biçimlendirilmesini gerektirir.

Kaynaklar

1. Hollander E, Evers M. New developments in impulsivity. *Lancet* 2001; 358:949-950.
2. Chamberlain SR, Sahakian BJ. The neuropsychiatry of impulsivity. *Curr Opin Psychiatr* 2007; 20:255-261.
3. Torregrossa MM, Quinn JJ, Taylor JR. Impulsivity, compulsivity, and habit: the role of orbitofrontal cortex revisited. *Biol Psychiatry* 2008; 63:253-255.
4. Winstanley CA, Eagle DM, Robbins TW. Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: Translation between clinical and preclinical studies. *Clin Psychol Rev* 2006; 26:379-395.
5. Dalley JW, Mar AC, Economidou D, Robbins TW. Neurobehavioral mechanisms of impulsivity: Fronto-striatal systems and functional neurochemistry. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 90:250-260.
6. Reynolds B. A review of delay-discounting research with humans: Relations to drug use and gambling. *Behav Pharmacol* 2006; 17:651-667.

7. Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci* 2004; 8:170-177.
8. Rieger M, Gauggel S, Burmeister K. Inhibition of ongoing responses following frontal, nonfrontal, and basal ganglia lesions. *Neuropsychology* 2003; 17:272-282.
9. Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neurosci* 2003; 6:115-116.
10. Decary A, Richer F. Response selection deficits in frontal excisions. *Neuropsychologia* 1995; 33:1243-1253.
11. Godefroy O, Rousseaux M. Divided and focused attention in patients with lesion of the prefrontal cortex. *Brain Cogn* 1996; 30:155-174.
12. Band GPH, van Boxtel GJM. Inhibitory motor control in stop paradigms: review and reinterpretation of neural mechanisms. *Acta Psychol* 1999; 101:179-211.
13. Rubia K, Russell T, Overmeyer S, Brammer MJ, Bullmore ET, Sharma T et al. Mapping motor inhibition: conjunctive brain activations across different versions of go/no-go and stop tasks. *Neuroimage* 2001; 13:250-261.
14. Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Taylor E et al. Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *Neuroimage* 2003; 20:351-358.
15. Dalley JW, Thomas KL, Howes SR, Tsai TH, Aparicio-Legarza MI, Reynolds GP et al. Effects of excitotoxic lesions of the rat prefrontal cortex on CREB regulation and presynaptic markers of dopamine and amino acid function in the nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 1999; 11:1265-1274.
16. Cardinal RN, Pennicott DR, Sugathapala CL, Robbins TW, Everitt BJ. Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. *Science* 2001; 292:2499-2501.
17. Christakou A, Robbins TW, Everitt BJ. Functional disconnection of a prefrontal cortical–dorsal striatal system disrupts choice reaction time performance: implications for attentional function. *Behav Neurosci* 2001; 115:812-825.
18. Chudasama Y, Passetti F, Rhodes SE, Lopian D, Desai A, Robbins TW. Dissociable aspects of performance on the 5-choice serial reaction time task following lesions of the dorsal anterior cingulate, infralimbic and orbitofrontal cortex in the rat: differential effects on selectivity, impulsivity and compulsivity. *Behav Brain Res* 2003; 146:105-119.
19. Muir JL, Everitt BJ, Robbins TW. The cerebral cortex of the rat and visual attentional function: dissociable effects of mediofrontal, cingulate, anterior dorsolateral, and parietal cortex lesions on a five-choice serial reaction time task. *Cereb Cortex* 1996; 6:470-481.
20. Mazzola-Pomietto P, Kaladjian A, Azorin JM, Anton JL, Jeanningros R. Bilateral decrease in ventrolateral prefrontal cortex activation during motor response inhibition in mania. *J Psychiatr Res* 2008; 43:432-441.
21. Evers EA, van der Veen FM, van Deursen JA, Schmitt JA, Deutz NE, Jolles J. The effect of acute tryptophan depletion on the BOLD response during performance monitoring and response inhibition in healthy male volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 187:200-208.
22. Leung HC, Cai W. Common and differential ventrolateral prefrontal activity during inhibition of hand and eye movements. *J Neurosci* 2007; 27:9893-9900.

23. Liddle PF, Kiehl KA, Smith AM. Event-related fMRI study of response inhibition. *Hum Brain Mapp* 2001; 12:100-109.
24. Matthews SC, Simmons AN, Arce E, Paulus MP. Dissociation of inhibition from error processing using a parametric inhibitory task during functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport* 2005; 16:755-760.
25. Rubia K, Smith AB, Taylor E, Brammer M. Linear age-correlated functional development of right inferior fronto-striato-cerebellar networks during response inhibition and anterior cingulate during error-related processes. *Hum Brain Mapp* 2007; 28:1163-1177.
26. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE metaanalysis. *J Child Psychol Psychiatr* 2006; 47:1051-1062.
27. Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Toone B, Taylor E. Abnormal brain activation during inhibition and error detection in medication-naïve adolescents with ADHD. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1067-1075.
28. Kaladjian A, Jeanningros R, Azorin JM, Grimault S, Anton JL, Mazzola-Pomietto P. Blunted activation in right ventrolateral prefrontal cortex during motor response inhibition in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 97:184-193.
29. Vollm B, Richardson P, Stirling J, Elliott R, Dolan M, Chaudhry I et al. Neurobiological substrates of antisocial and borderline personality disorder: preliminary results of a functional fMRI study. *Crim Behav Ment Health* 2004; 14:39-54.
30. Holland PC, Gallagher M. Amygdala-frontal interactions and reward expectancy. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14:148-155.
31. Hornak J, O'Doherty J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, Bullock PR, et al. Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *J Cogn Neurosci* 2004; 16:463-478.
32. Berlin HA, Rolls ET, Kischka U. Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Brain* 2004; 127:1108-1126.
33. Asahi S, Okamoto Y, Okada G, Yamawaki S, Yokota N. Negative correlation between right prefrontal activity during response inhibition and impulsiveness: A fMRI study. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 2004, 254:245-251.
34. Goethals I, Audenaert K, Jacobs F, Van den Eynde F, Bernagie K, Kolindou A, et al. Brain perfusion SPECT in impulsivity related personality disorders. *Behav Brain Res* 2005; 157:187-192.
35. Horn NR, Dolan M, Elliott R, Deakin JF, Woodruff PW. Response inhibition and impulsivity: A fMRI study. *Neuropsychologia* 2003; 41:1959-1966.
36. Eagle DM, Baunez C, Hutcheson DM, Lehmann O, Shah AP, Robbins TW. Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cereb Cortex* 2008; 18:178-188.
37. Chudasama Y, Robbins TW. Dissociable contributions of the orbitofrontal and infralimbic cortex to pavlovian autoshaping and discrimination reversal learning: Further evidence for the functional heterogeneity of the rodent frontal cortex. *J Neurosci* 2003; 23:8771-8780.
38. Ongur D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2000; 10:206-219.

39. Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP. Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J Neurosci* 1999; 19:5473-5481.
40. Grafman J, Schwab K, Warden D, Pridgen A, Brown HR, Salazar AM. Frontal lobe injuries, violence, and aggression: A report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1996; 46:1231-1238.
41. Eagle DM, Robbins TW. Lesions of the medial prefrontal cortex or nucleus accumbens core do not impair inhibitory control in rats performing a stop-signal reaction time task. *Behav Brain Res* 2003; 146:131-144.
42. Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY. From motivation to action: Functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog Neurobiol* 1980; 14:69-97.
43. Berendse HW, Galisdegraaf Y, Groenewegen HJ. Topographical organisation and relationship with ventral striatal compartments of prefrontal corticostriatal projections in the rat. *J Comp Neurol* 1992; 316:314-347.
44. Sellings LHL, Clarke PBS. Segregation of amphetamine reward and locomotor stimulation between nucleus accumbens medial shell and core. *J Neurosci* 2003; 23:6295-6303.
45. Acheson A, Farrar AM, Patak M, Hausknecht KA, Kieres AK, Choi S, et al. Nucleus accumbens lesions decrease sensitivity to rapid changes in the delay to reinforcement. *Behav Brain Res* 2006; 173:217-228.
46. Christakou A, Robbins TW, Everitt BJ. Prefrontal cortical-ventral striatal interactions involved in affective modulation of attentional performance: implications for corticostriatal circuit function. *J Neurosci* 2004; 24:773-780.
47. Winstanley CA, Theobald DE, Cardinal RN, Robbins TW. Contrasting roles for basolateral amygdala and orbitofrontal cortex in impulsive choice. *J Neurosci* 2004; 24:4718-4722.
48. Schoenbaum G, Setlow B, Saddoris MP, Gallagher M. Encoding predicted outcome and acquired value in orbitofrontal cortex during cue sampling depends upon input from basolateral amygdala. *Neuron* 2003; 39:855-867.
49. Eagle DM, Robbins TW. Inhibitory control in rats performing a stop-signal reaction-time task: Effects of lesions of the medial striatum and D-amphetamine. *Behav Neurosci* 2003; 117:1302-1317.
50. Aron AR, Poldrack RA. Cortical and subcortical contributions to stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 2006; 26:2424-2433.
51. Winstanley CA, Baunez C, Theobald DE, Robbins TW. Lesions to the subthalamic nucleus decrease impulsive choice but impair autoshaping in rats: The importance of the basal ganglia in Pavlovian conditioning and impulse control. *Eur J Neurosci* 2005; 21:3107-3116.
52. Uslaner JM, Robinson TE. Subthalamic nucleus lesions increase impulsive action and decrease impulsive choice-mediation by enhanced incentive motivation. *Eur J Neurosci* 2006; 24:2345-2354.
53. Cardinal RN, Parkinson JA, Lachenal G, Halkerston KM, Rudarakanchana N, Hall J, et al. Effects of selective excitotoxic lesions of the nucleus accumbens core, anterior cingulate cortex, and central nucleus of the amygdala on autoshaping performance in rats. *Behav Neurosci* 2002; 116:553-567.
54. Soubrie P. Reconciling the role of central serotonin neurons in human and animal behavior. *Behav Brain Sci* 1986; 9:319-364.

55. Mehlman PT, Higley JD, Faucher I, Lilly AA, Taub DM, Vickers J, et al. Low CSF 5-HIAA concentrations and severe aggression and impaired impulse control in nonhuman primates. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1485-1491.
56. Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M. Low cerebrospinal-fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci* 1983; 33:2609-2614.
57. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:819-828.
58. Bizot J, Le Bihan C, Puech AJ, Hamon M, Thiébot M. Serotonin and tolerance to delay of reward in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146:400-412.
59. Mobini S, Chiang TJ, Ho MY, Bradshaw CM, Szabadi E. Effects of central 5-hydroxytryptamine depletion on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 152:390-397.
60. Poulos CX, Parker JL, Le AD. Dexfenfluramine and 8-OH-DPAT modulate impulsivity in a delay-of-reward paradigm: Implications for a correspondence with alcohol consumption. *Behav Pharmacol* 1996; 7:395-399.
61. Liu YP, Wilkinson LS, Robbins TW. Effects of acute and chronic bupropion on impulsive choice and efflux of 5-HT and dopamine in hippocampus, nucleus accumbens and prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 173:175-185.
62. Wolff MC, Leander JD. Selective serotonin reuptake inhibitors decrease impulsive behaviour as measured by an adjusting delay procedure in the pigeon. *Neuropsychopharmacol* 2002; 27: 421-429.
63. Fletcher PJ. Effects of combined or separate 5,7-dihydroxytryptamine lesions of the dorsal and median raphe nuclei on responding maintained by a DRL 20 s schedule of food reinforcement. *Brain Res* 1995; 675:45-54.
64. Harrison AA, Everitt BJ, Robbins TW. Central 5-HT depletion enhances impulsive responding without affecting the accuracy of attentional performance: interactions with dopaminergic mechanisms. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 133:329-342.
65. Wogar MA, Bradshaw CM, Szabadi E. Evidence for an involvement of 5-hydroxytryptaminergic neurones in the maintenance of operant behaviour by positive reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 105:119-124.
66. Carli M, Samanin R. The 5-HT_{1A} receptor agonist 8-OH-DPAT reduces rats' accuracy of attentional performance and enhances impulsive responding in a five-choice serial reaction time task: role of presynaptic 5-HT_{1A} receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 149:259-268.
67. Harrison AA, Everitt BJ, Robbins TW. Doubly dissociable effects of median- and dorsal-raphé lesions on the performance of the five-choice serial reaction time test of attention in rats. *Behav Brain Res* 1997, 89:135-149.
68. Winstanley CA, Dalley JW, Theobald DE, Robbins TW. Global 5-HT depletion attenuates the ability of amphetamine to decrease impulsive choice on a delay-discounting task in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170:320-331.
69. Dzung Lê A, Funk D, Harding S, Juzytch W, Fletcher PJ. Intra-median raphe nucleus (MRN) infusions of muscimol, a GABA-A receptor agonist, reinstate alcohol seeking in rats: role of impulsivity and reward. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 195:605-615.
70. Homberg JR, Pattij T, Janssen MC, Ronken E, De Boer SF, Schoffelmeer AN et al. Serotonin transporter deficiency in rats improves inhibitory control but not behavioural flexibility. *Eur J Neurosci* 2007; 26:2066-2073.

71. Evenden JL, Ryan CN. The pharmacology of impulsive behaviour in rats: The effects of drugs on response choice with varying delays of reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 128:161-170.
72. Dalley JW, Theobald DE, Eagle DM, Passetti F, Robbins TW. Deficits in impulse control associated with tonically elevated serotonergic function in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26:716-728.
73. Barbelivien A, Billy E, Lazarus C, Kelche C, Majchrzak M. Rats with different profiles of impulsive choice behavior exhibit differences in responses to caffeine and d-amphetamine and in medial prefrontal cortex 5-HT utilization. *Behav Brain Res* 2008; 187:273-283.
74. Walderhaug E, Lunde H, Nordvik JEv, Landrø NI, Refsum H, Magnusson A. Lowering of serotonin by rapid tryptophan depletion increases impulsiveness in normal individuals. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 164:385-391.
75. Clark L, Roiser JP, Cools R, Rubinsztein DC, Sahakian BJ, Robbins TW. Stop signal response inhibition is not modulated by tryptophan depletion or the serotonin transporter polymorphism in healthy volunteers: Implications for the 5-HT theory of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 182:570-578.
76. Crean J, Richards JB, deWit H. Effect of tryptophan depletion on impulsive behavior in men with or without a family history of alcoholism. *Behav Brain Res* 2002; 136:349-357.
77. Chamberlain SR, Muller U, Deakin JB, Corlett PR, Dowson J, Cardinal RN, et al. Lack of deleterious effects of buspirone on cognition in healthy male volunteers. *J Psychopharmacol* 2007; 21:210-215.
78. Chamberlain SR, Muller U, Blackwell AD, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ. Neurochemical modulation of response inhibition and probabilistic learning in humans. *Science* 2006; 311:861-863.
79. Evenden JL, Ryan CN. The pharmacology of impulsive behaviour in rats VI: The effects of ethanol and selective serotonergic drugs on response choice with varying delays of reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146:413-421.
80. Winstanley CA, Theobald DE, Dalley JW, Glennon JC, Robbins TW. 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists have opposing effects on a measure of impulsivity: interactions with global 5-HT depletion. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 176:376-385.
81. Higgins GA, Enderlin M, Haman M, Fletcher PJ. The 5-HT_{2A} receptor antagonist M100,907 attenuates motor and "impulsive-like" behaviours produced by NMDA receptor antagonism. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170:309-319.
82. Winstanley CA, Chudasama Y, Dalley JW, Theobald DE, Glennon JC, Robbins TW. Intra-prefrontal 8-OH-DPAT and M100907 improve visuospatial attention and decrease impulsivity on the five-choice serial reaction time task in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 167:304-314.
83. Koskinen T, Ruotsalainen S, Puumala T, Lappalainen R, Koivisto E, Männistö PT, et al. Activation of 5-HT_{2A} receptors impairs response control of rats in a five-choice serial reaction time task. *Neuropharmacology* 2000; 39:471-481.
84. Koskinen T, Ruotsalainen S, Sirvio J. The 5-HT₂ receptor activation enhances impulsive responding without increasing motor activity in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 66:729-738.

85. Navarra R, Comery TA, Graf R, Rosenzweig-Lipson S, Day M. The 5-HT_{2C} receptor agonist WAY-163909 decreases impulsivity in the 5-choice serial reaction time test. *Behav Brain Res* 2008; 188:412-415.
86. Fletcher PJ, Tampakeras M, Sinyard J, Higgins GA. Opposing effects of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists in the rat and mouse on premature responding in the five-choice serial reaction time test. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 195:223-234.
87. Carli M, Baviera M, Invernizzi RW, Balducci C. Dissociable contribution of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in the medial prefrontal cortex to different aspects of executive control such as impulsivity and compulsive perseveration in rats. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:757-767.
88. van den Bergh FS, Bloemarts E, Groenink L, Olivier B, Oosting RS. Delay aversion: effects of 7-OH-DPAT, 5-HT_{1A/1B}-receptor stimulation and D-cycloserine. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; 85:736-743.
89. Winstanley CA, Theobald DE, Dalley JW, Robbins TW. Interactions between serotonin and dopamine in the control of impulsive choice in rats: therapeutic implications for impulse control disorders. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:669-682.
90. Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT_{1A} agonists in the treatment of depression? *Biol Psychiatry* 2003; 53:193-203.
91. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57:1313-1323.
92. Ritz MC, Kuhar MJ. Relationship between self-administration of amphetamine and monoamine receptors in brain: comparison with cocaine. *J Pharmacol Exper Ther* 1989; 248:1010-1017.
93. Rothman RB, Baumann MH, Dersch CM, Romero DV, Rice KC, Carroll FI et al. Amphetamine-type central nervous system stimulants release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. *Synapse* 2001; 39:32-41.
94. Seiden LS, Sabol KE, Ricaurte GA. Amphetamine: Effects on catecholamine systems and behavior. *Ann Rev Pharm Toxicol* 1993; 32:639-677.
95. Sulzer D, Chen TK, Lau YY, Kristensen H, Rayport S, Ewing A. Amphetamine redistributes dopamine from synaptic vesicles to the cytosol and promotes reverse transport. *J Neurosci* 1995; 15:4102-4108.
96. Robbins TW. The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 163:362-380.
97. van Gaalen MM, Brueggeman RJ, Bronius PF, Schoffelmeer AN, Vanderschuren LJ. Behavioral disinhibition requires dopamine receptor activation. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 187:73-85.
98. Koskinen T, Sirvio J. Studies on the involvement of the dopaminergic system in the 5-HT₂ agonist (DOI)-induced premature responding in a five-choice serial reaction time task. *Brain Res Bull* 2001; 54:65-75.
99. Lecourtier L, Kelly PH. Bilateral lesions of the habenula induce attentional disturbances in rats. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:484-496.
100. Passetti F, Levita L, Robbins TW. Sulpiride alleviates the attentional impairments of rats with medial prefrontal cortex lesions. *Behav Brain Res* 2003; 138:59-69.
101. Navarra R, Graf R, Huang Y, Logue S, Comery T, Hughes Z et al. Effects of atomoxetine and methylphenidate on attention and impulsivity in the 5-choice serial reaction time test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:34-41.

102. Pattij T, Janssen MC, Vanderschuren LJ, Schoffelmeer AN, van Gaalen MM. Involvement of dopamine D (1) and D (2) receptors in the nucleus accumbens core and shell in inhibitory response control. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 191:587-598.
103. Pezze MA, Dalley JW, Robbins TW. Differential roles of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens in attentional performance on the five-choice serial reaction time task. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:273-283.
104. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH et al. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27:699-711.
105. Baunez C, Robbins TW. Effects of dopamine depletion of the dorsal striatum and further interaction with subthalamic nucleus lesions in an attentional task in the rat. *Neuroscience* 1999; 92:1343-1356.
106. Rosa-Neto P, Lou HC, Cumming P, Pryds O, Karrebaek H, Lunding J et al. Methylphenidate-evoked changes in striatal dopamine correlate with inattention and impulsivity in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroimage* 2005; 25:868-876.
107. Volkow ND, Wang G, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci* 2001; 21:RC121.
108. Dalley JW, Fryer TD, Brichard L, Robinson ES, Theobald DE, Lääne K et al. Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science* 2007; 315:1267-1270.
109. deWit H, Enggasser JL, Richards JB. Acute administration of d-amphetamine decreases impulsivity in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27:813-825.
110. Eagle DM, Tufft MR, Goodchild HL. Differential effects of modafinil and methylphenidate on stop-signal reaction time task performance in the rat, and interactions with the dopamine receptor antagonist cisflupenthixol. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 192:193-206.
111. Feola TW, de Wit H, Richards JB. Effects of d-amphetamine and alcohol on a measure of behavioral inhibition in rats. *Behav Neurosci* 2000; 114:838-848.
112. Bizot JC, Chenault N, Houzé B, Herpin A, David S, Pothion S et al. Methylphenidate reduces impulsive behaviour in juvenile Wistar rats, but not in adult Wistar, SHR and WKY rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 193:215-223.
113. Isles AR, Humby T, Wilkinson LS. Measuring impulsivity in mice using a novel operant delayed reinforcement task: effects of behavioural manipulations and d-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170:376-382.
114. Richards JB, Sabol KE, de Wit H. Effects of methamphetamine on the adjusting amount procedure, a model of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146:432-439.
115. van Gaalen MM, van Koten R, Schoffelmeer AN. Critical involvement of dopaminergic neurotransmission in impulsive decision making. *Biol Psychiatry* 2006; 60:66-73.
116. Wade TR, de Wit H, Richards JB. Effects of dopaminergic drugs on delayed reward as a measure of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 150:90-101.

117. Winstanley CA, LaPlant Q, Theobald DE. DeltaFosB induction in orbitofrontal cortex mediates tolerance to cocaine-induced cognitive dysfunction. *J Neurosci* 2007; 27:10497-10507.
118. Floresco SB, Tse MT, Ghods-Sharifi S. Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort- and delay-based decision making. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:1966-1979.
119. Kheramin S, Body S, Mobini S. Effects of quinolinic acid-induced lesions of the orbital prefrontal cortex on inter-temporal choice: a quantitative analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 165:9-17.
120. Balcıoğlu A, Zhang K, Tarazi FI. Dopamine depletion abolishes apomorphine- and amphetamine-induced increases in extracellular serotonin levels in the striatum of conscious rats: A microdialysis study. *Neuroscience* 2003; 119:1045-1053.
121. Cole BJ, Robbins TW. Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi on performance of a 5-choice serial reaction time task in rats: implications for theories of selective attention and arousal. *Behav Brain Res* 1989; 33:165-179.
122. Overtoom CC, Verbaten MN, Kemner C, Kenemans JL, van Engeland H, Buitelaar JK et al. Effects of methylphenidate, desipramine, and L-dopa on attention and inhibition in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res* 2003; 145:7-15.
123. Robinson ES, Eagle DM, Mar AC, Bari A, Banerjee G, Jiang X et al. Similar effects of the selective noradrenaline reuptake inhibitor atomoxetine on three distinct forms of impulsivity in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:1028-1037.
124. Milstein JA, Lehmann O, Theobald DE. Selective depletion of cortical noradrenaline by anti-dopamine beta-hydroxylase-saporin impairs attentional function and enhances the effects of guanfacine in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 190:51-63.
125. Blondeau C, Dellu-Hagedorn F. Dimensional analysis of ADHD subtypes in rats. *Biol Psychiatry* 2007; 61:1340-1350.
126. Paine TA, Tomasiewicz HC, Zhang K, Carlezon WA. Sensitivity of the five-choice serial reaction time task to the effects of various psychotropic drugs in sprague-dawley rats. *Biol Psychiatry* 2007; 62:687-693.
127. Koskinen T, Haapalinna A, Sirviö J. Alpha-adrenoceptor-mediated modulation of 5-HT₂ receptor agonist induced impulsive responding in a 5-choice serial reaction time task. *Pharmacol Toxicol* 2003; 92:214-225.
128. Lin JS, Roussel B, Akaoka H, Fort P, Debilly G, Jouvet M. Role of catecholamines in the modafinil and amphetamine induced wakefulness, a comparative pharmacological study in the cat. *Brain Res* 1992; 591:319-326.
129. Ma CL, Qi XL, Peng JY, Li BM. Selective deficit in no-go performance induced by blockade of prefrontal cortical alpha 2-adrenoceptors in monkeys. *Neuroreport* 2003; 14:1013-1016.
130. Mirjana C, Baviera M, Invernizzi RW, Balducci C. The serotonin 5-HT_{2A} receptors antagonist M100907 prevents impairment in attentional performance by NMDA receptor blockade in the rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:1637-1647.

131. Higgins GA, Ballard TM, Huwyler J. Evaluation of the NR2B-selective NMDA receptor antagonist Ro 63-1908 on rodent behaviour: evidence for an involvement of NR2B NMDA receptors in response inhibition. *Neuropharmacology* 2003; 44:324-341.
132. Sukhotina IA, Dravolina OA, Novitskaya Y, Zvartau EE, Danysz W, Bespalov AY. Effects of mGlu1 receptor blockade on working memory, time estimation, and impulsivity in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 196:211-220.
133. Semenova S, Markou A. The effects of the mGluR5 antagonist MPEP and the mGluR2/3 antagonist LY341495 on rats' performance in the 5-choice serial reaction time task. *Neuropharmacology* 2007; 52:863-872.
134. Murphy ER, Dalley JW, Robbins TW. Local glutamate receptor antagonism in the rat prefrontal cortex disrupts response inhibition in a visuospatial attentional task. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 179:99-107.
135. Pattij T, Janssen MC, Schepers I, González-Cuevas G, de Vries TJ, Schoffelmeer AN. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant on distinct measures of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 193:85-96.
136. Egertova M, Elphick MR. Localisation of cannabinoid receptors in the rat brain using antibodies to the intracellular C terminal tail of CB1. *J Comp Neurol* 2000; 422:159-171.
137. Tsou K, Brown S, Sanudo-Pena MC, Mackie K, Walker JM. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience* 1998; 83:393-411.
138. Egerton A, Allison C, Brett RR. Cannabinoids and prefrontal cortical function: insights from preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30:680-695.
139. Lane SD, Cherek DR, Tcheremissine OV, Liewing LM, Pietras CJ. Acute marijuana effects on human risk taking. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:800-809.
140. McDonald J, Schleifer L, Richards JB, de Wit H. Effects of THC on behavioral measures of impulsivity in humans. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1356-1365.
141. Ramaekers JG, Kauert G, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E, Moeller MR. High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:2296-2303.
142. Schlicker E, Kathmann M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22:565-572.
143. Schoffelmeer ANM, Hogenboom F, Wardeh G, De Vries TJ. Interactions between CB1 cannabinoid and μ opioid receptors mediating inhibition of neurotransmitter release in rat nucleus accumbens core. *Neuropharmacology* 2006; 51:773-781.
144. Cheer JF, Wassum KM, Heien ML, Phillips PE, Wightman RM. Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats. *J Neurosci* 2004; 24:4393-4400.
145. Szabo B, Muller T, Koch H. Effects of cannabinoids on dopamine release in the corpus striatum and the nucleus accumbens in vitro. *J Neurochem* 1999; 73:1084-1089.
146. Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common μ 1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997; 276:2048-2050.
147. Xi ZX, Gilbert JG, Peng XQ, Pak AC, Li X, Gardner EL. Cannabinoid CB1 receptor antagonist AM251 inhibits cocaine-primed relapse in rats: role of glutamate in the nucleus accumbens. *J Neurosci* 2006; 26:8531-8536.