T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DENEYSEL ŞİZOFRENİ MODELİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA ÜRİDİN'İN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. İbrahim MAKİNECİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2021

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DENEYSEL ŞİZOFRENİ MODELİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA ÜRİDİN'İN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. İbrahim MAKİNECİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Şafak ERAY

BURSA-2021

İÇİNDEKİLER

Özet. ..... **ii**

İngilizce Özet… ..... **iii**

Giriş **1**

Psikotik hastalıklar ve şizofreni. **3**

Şizofreni **6**

Şizofreniyi açıklamaya yönelik modeller **18**

Şizofreniyi açıklamaya yönelik hipotezler **22**

Endofenotipler **49**

Üridin **57**

Gereç ve Yöntem **66**

Bulgular. **71**

Tartışma ve Sonuç **79**

Kaynaklar **82**

Ekler **105**

Teşekkür. **106**

Özgeçmiş **107**

ÖZET

Şizofreni, temelleri prenatal dönemde atılan; nörogelişimsel bir probleme genetik, çevresel ve sosyal faktörlerin de katkıda bulunduğu, pozitif, negatif ve kognitif semptom kategorileri içeren komplike bir sendromdur. Sıklıkla geç adölesan ve erken erişkinlik dönemlerinde ortaya çıkmaktadır.

Sinaptik budanma hipotezi hastalığın özellikle neden karakteristik olarak geç adölesan dönemde başlangıç gösterdiğini açıklamaya çalışmaktadır.Şizofreni hastalığında bozuk olduğu bilinen ve deneysel bir belirteç olduğu kabul edilen irkilme refleksininin ön uyaran ile inhibisyonu (ÖUAİ) modeli deneysel şizofreni modeli oluşturmak için en ideal yöntemlerden birisidir. Başta şizofreni olmak üzere birçok psikiyatrik hastalıkta bozulan ÖUAİ, irkilme refleksi oluşturacak kadar kuvvetli bir sesli, görsel ya da dokunsal uyaran öncesinde verilen daha düşük şiddette ve kısa sürede bir ön uyaranın (prepulse) irkilme refleksinde azalmaya neden olmasıdır.

Endojen bir molekül olan üridinin beyin fosfolipid metabolizması açısından önemli etkileri vardır ve dışarıdan verildiğinde kan beyin bariyerinden geçtiği ve beyinde fosfolipid prekürsörlerini arttırdığı gösterilmiştir. Planladığımız çalışma ile ÖUAİ'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde ayrılmış deneysel popülasyonlarda üridinin tek başına ÖUAİ üzerine etkisi ve konvansiyonel bir antipsikotik olan klozapin ile etkisi karşılaştırıldı ve kronik kullanımı ile yüksek ve düşük ÖUAİ'li deneysel popülasyonlarda etkinlik açısından incelendi.

Bu çalışma deneysel şizofreni modeli üzerinde üridinin tek başına ve nöroleptiklerle karşılaştırılmalı olarak şizofreni tedavisindeki yeri açısından planlanmış bir çalışmadır. Tedavide zorlanılan şizofreni hastalığının prodrom döneminde endojen bir molekül olup düşük yan etki profili ile kullanılabilmesi açısından umut vadetmektedir.

Anahtar Kelimeler: Üridin, Şizofreni, Ön uyaran aracılı inhibisyon, Duyusal kapılama.

SUMMARY

INVESTIGATION EFFECTS OF URINDINE ON RATS WITH EXPERIMENTAL SCHIZOPHRENIA

Schizophrenia is a complex syndrome that includes positive, negative and cognitive symptom categories, it's a neurodevelopmental problem genetic, environmental and social factors contribute to, which begins in prenatal period. It often occurs in late adolescence and early adulthood.

The synaptic pruning hypothesis attempts to explain why the disease is characteristicly begins in the late adolescent period.

Prepulse inhibition of the startle reflex response refers to the ability of a weak prestimulus to transiently inhibit the response to a closely following strong sensory stimulus. This effect represents an operational index of sensorimotor gating and is found to be deficient in schizophrenia.

Uridine, an endogenous molecule, has significant effects on brain phospholipid metabolism, and when given externally, it has been shown sufficiently passes through the blood-brain barrier and increases phospholipid precursors in the brain.

The aim of this study is to investigate the effect of üridine in experimental populations that are not statistically significant according to OSAI. alone and the effect with haloperidol, a conventional antipsychotic, and Chronic use will be compared in terms of efficacy in experimental populations with low and high OSAI. study is a planned study on the role of uridine treatment of schizophrenia on the experimental schizophrenia model. It is an endogenous molecule in the prodrome period of schizophrenia, which is difficult to treat, and promising in terms of its use with a low side-effect profile.

Key Words: Uridine, Schizophrenia, Pre Pulse İnhibition, Sensory Gating.

GİRİŞ

Şizofreni dünya nüfusunun %1'ini etkileyen kronik nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Erken dönem başlangıçlı şizofreni ise daha nadir görülen ancak daha ağır bir klinik tablodur (1).

Çocukluk dönemi tahmini prevalansları <1/10,000 iken adölesan döneme doğru görülme sıklığı artmaktadır ve 13-18 yaş arası prevalansı %0.23 lerde olduğu tahmin edilmektedir (2). Tipik olarak başlangıç dönemi geç ergenlik ve erken erişkinlik dönemidir ancak hastalığa bağlı ortaya çıkan işlev bozuklukları daha erken dönem prodromal aşamalar göstermektedir. Kronik bir seyre sahip olan hastalık alevlenme dönemleri, remisyonlar rezidü semptomlar ve fonksiyon bozuklukları ile seyretmektedir. Bu sebeple şizofreni halk sağlığı üzerinde büyük bir etkiye sahiptir ve dünya çapında engelliliğin önde gelen beş sebebi arasında gösterilmektedir (3).

Şizofreni üç ana semptom kümesine sahiptir: Pozitif, negatif ve kognitif semptomlar.

Pozitif semptomlar; anormal algı patolojileri (görme işitsel koku, tat değişiklikleri gibi) anormal düşünme davranışlar, gerçeklik duygusunun kaybı varsanılar ve sanrılar gibi semptomlar, negatif semptomlar; motivasyonsuzluk, keyifsizlik ilgisizlik, sosyal geri çekilme, duygularını göstermede güçlük gibi semptomları içermektedir. Kognitif semptomlar dikkat, konsantrasyon ve hafıza problemlerini içerir.

Şizofreni ve ilişkili psikotik bozukluklar, semptomatoloji, seyir sonuç, olası etyoloji ve patofizyoloji açısından oldukça heterojen klinik sendromlar kümeleridir ve bu heterojenite klinik değerlendirme ve tedaviyi zorlaştırmaktadır. Yoğun çalışmalara rağmen patofizyolojisi tam olarak anlaşılabilmiş değildir ancak son birkaç on yılda genetik ve epidemiyolojik çalışmalardan biriken kanıtlar şizofreninin nörogelişimsel kökenini

desteklemektedir ve hastalığın ortaya çıkışında önemli olabilecek beyin gelişim bozuklukları tanımlanmaya başlanmıştır (4).

Son yüzyılda şizofreniyi açıklamaya yönelik çok sayıda model ve hipotezin ortaya çıkışına şahit olunmuştur. Dopamin hipotezi, nörogelişimsel hipotez, membran lipid hipotezi gibi hipotezler bunların başlıcalarıdır (5-7).

Son dönemde ortaya çıkan endofenotip kavramı ise gen ve ortaya çıkan fenotip arasındaki bilgi boşluğunu doldurarak hastalığa dair anlayışımızı ilerletmede önemli bir rol oynamıştır. Günümüzde endofenotipler giderek artan bir sıklıkta kullanılmaktadırlar. Endofenotipler gözlemlenerek farkedilemeyen kantitatif laboratuvar ölçümleridir. Sağlıklı kontroller ile hastalar arasında yapılan çalışmalarda hasta popülasyonda endofenotip eksiklikleri gözlenir. Hastaların yakın akrabaları ise ara değerler göstermektedirler. Şizofreni için aday endofenotipler 3 ana başlıkta kategorize edilebilir.

Nörofizyolojik endofenotipler (elektrodermal sapma, ön uyaran aracılı inhibisyon, p50 dalgası, göz hareket disfonksiyonu gibi), Nörogörüntüleme endofenotipleri (frontotalamik serebellar gri madde açığı, hipofrontalilte gibi), bilişsel endofenotipler (sözel hafıza eksikliği, generalize bilişsel eksiklik), diğer endofenotip ve belirteçler ise; nörolojik yumuşak belirtiler, minör fiziksel anormallikler olmak üzere kategorize edilebilir (8).

Ön uyaran aracılı inhibisyon işlenen duyusal bilgi miktarını düzenleme becerisini ve ilgili ilgisiz duyusal bilgilerin filtrelenmesinde anahtar rol oynamaktadır.

Ön uyaran aracılı inhibisyon sağlıklı kişilere göre hasta popülasyonda azalmış olarak bulunmuştur ve bu hastalığın bir özelliği olan duyusal aşırı yüklenmenin bir göstergesi olabilir ve bu bakımdan hastalık biyobelirteci olarak kullanımı söz konusu olmuştur. Sadece hastalarda değil kalıtımsal olarak şizofreni yatkınlığı yüksek ailelerde de ön uyaran aracılı inhibisyon eksiklikleri göze çarpmıştır bunun yanında hastaların birinci derece akrabalarında, şizotipal kişilik bozukluğu tanısı almış bireylerde ve şizofreni risk belirlenmesi ölçeklerinde yüksek puan alan sağlıklı kişilerde de bu ön uyaran aracılı inhibisyon düşüklüğü saptanmıştır (9).

Sonraki dönemde yapılan çalışmalarda omega-3 yağ asidinden fakir beslenen farelerde ön uyaran aracılı inhibisyon eksiklikleri saptanmıştır, omega-3'ün hafıza ve öğrenme gibi kognitif fonksiyonlara etkisi üzerine çok miktarda kanıt literatürde yer almaktadır. Bu özellikleriyle yağ asitleri, şizofrenide odak noktası olmuşlardır ve hastalarda çok sayıda yeni bulgular saptanmıştır (hücre zarı DHA düzeylerinde eksiklik, hastaların kalsiyumdan bağımsız Fosfolipaz A2 düzeyleri) açıklayıcı çeşitli hipotezler geliştirilmiştir (10).

İnsanda sinaps yapımı yaşamı boyunca devam etmektedir bu yapım süreci nöronal depolarizasyon ile başlatılır bu şekilde yapılan sinapsların miktarını üç temel besinin beyin düzeyleri belirlemektedir bunlar üridin, omega 3 yağ asitleri ve kolindir. Bu fosfatid öncüllerinin deney hayvanlarına oral yoldan verilmesi beyindeki ve beyin hücresi başına fosfatid ve protein seviyelerini ve ayrıca hipokampal nöronlar üzerindeki dentritik dikenlerin sayısını arttırır (11). İnsanlarda üridin, fosfolipid sentezinde rol alan CDP-kolinin bir öncülüdür, sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada 7 gün boyunca üridin uygulaması sonrasında beyin fosfatmonoester miktarında önemli düzeyde artış saptanmıştır (12).

1. Psikotik Bozukluklar ve Şizofreni

Psikoz, DSM ya da ICD gibi hastalıkları tanımlamak amaçlı kullanılan listelerde ayrı bir hastalık olarak yer almayan ancak çok sayıda farklı psikiyatrik hastalıkla ilişkili olarak ortaya çıkabilen bir sendromdur. Psikoz kısıtlı tanımlamasıyla sanrı ve varsanılardan oluşur ancak bunların yanında dezorganize konuşma ve davranış ile gerçeklik algısında bozulma gibi belirtileri de içermektedir.

Psikotik hastalarda psikoz tanımlayıcı özelliktir, psikotik belirtilerin olduğu ancak tanı için gerekli olmadığı durumlar olduğu gibi psikozun bulunmasının gerekli olduğu şizofreni, maddeye bağlı psikotik bozukluklar, şizofreniform bozukluk, şizoaffektif bozukluk, sanrısal bozukluk ve genel tıbbi duruma bağlı psikoz gibi tanılar mevcuttur (13).

Şizofreni ise psikoz ile aynı anlama gelmese de en sık görülen ve en iyi bilinen psikotik hastalıktır.

Şizofreni tanısının koyulması için gerekli DSM-5 tanı kriterleri;

A. Karakteristik belirtiler: 1 aylık dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) bu sürenin önemli bir bölümünde aşağıdakilerden en az ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması ve bu belirtilerden en az birinin ilk üç belirtiden biri olması:

1.Hezeyanlar

2.Halüsinasyonlar

3.Dezorganize konuşma

4.İleri derecede dezorganize ya da katatonik davranış

5.Negatif belirtiler (duygusal ifadelerde azalma ve avolüsyon)

B. Toplumsal/mesleki işlev bozukluğu: İş, kişiler arası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır. başlangıcı çocukluk ya da ergenlik dönemine uzanıyorsa ,kişiler arası ilişkilerde, eğitimle ilgili ya da mesleki başarıda beklenen düzeye erişememiştir.

C. Süre: Bu bozukluğun süre giden belirtileri en az altı ay süreyle kalıcı olur. Bu altı aylık süre en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A tanı kriterlerini karşılayan belirtileri kapsamalıdır. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif belirtilerle ya da A tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla belirtinin daha hafif biçimleriyle (Acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar gibi) kendilerini gösterebilir.

D. Şizoaffektif bozukluk ve duygudurum bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) aktif evre belirtileri ile birlikte aynı zamanda majör depresif , manik ya da mikst epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif evre belirtileri sırasında duygudurum atakları ortaya çıkmışsa bile bunlarında toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E. Madde kullanımının/genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (Kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi amaçlı kullanılan bir ilaç gibi) doğruda fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Otizm spektrum bozukluğu ya da çocukluk başlangıçlı iletişim bozukluğu öyküsü varlığında, ancak en az 1 ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da halüsinasyonlar da varsa şizofreni ek tanısı da koyulabilir (14).

1.1 Dsm 4-TR den Dsm-5'e geçişte Tanı Ölçütlerinde Yapılan Değişiklikler

En belirgin değişiklikleri A tanı kriterlerinde olmuştur.

- DSM-5'teki A tanı ölçütlerindeki 5 belirtinin , en az 2'sinin karşılanması gerekmektedir. Bunlardan en az birinin sanrı, varsanı ve dezorganize konuşma olması gerekmektedir.
- DSM-5'te bizar sanrı Schneider'ın birinci sıra belirtilerinden olan varsanılara tanınan ayrıcalığa son verilmiştir. DSM-4 TR'De bu belirtilerden birinin bulunması yeterli sayılmıştır.
- DSM-5'te negatif belirtiler, duygusal katılımda kısıtlılık ya da isteksizlik olarak netleştirilmiştir.
- DSM-5'te F kriterinde minör değişiklik olarak, çocuklukta başlayan iletişim bozukluklarında da şizofreni ek tanısı koyabilmek için en az 1 ay süreyle sanrı ya da varsanıların bulunması koşulu getirilmiştir.
- Şizofreninin klasik alt tipleri olarak bilinen DSM-4 TR'de yer alan hebefrenik, paranoid, katatonik ve farklılaşmamış ile rezidüel tipleri kaldırılmıştır.
- DSM-5'te boylamsal gidişatın takibi açısından sekiz sınıflama getirilmiştir (15): İlk epizod akut dönem, ilk epizod kısmi remisyon, ilk epizod tam remisyon, çoğul epizod akut dönem, çoğul epizod kısmi remisyon, çoğul epizod tam remisyon, sürekli ve belirlenmemiş.

2. Şizofreni

2.1 Tanım

En büyük halk sağlığı problemlerinden birisi olan şizofreni Dünya Sağlık Örgütü'nün küresel hastalık yükü oluşturan hastalıklar sıralamasında 10. sırada yer almaktadır (16). Hastalığın erken dönemli başlangıcı, işlevselliği yüksek derecede bozması ve kronik gidişi, hastalar ve aileleri açısından büyük problemlere yol açmaktadır. Rakamlar çalışmalar arasında değişiklik gösterse de genel olarak dünya popülasyonunun %0.5-1'ini etkilenmektedir (17). Düzgün şekilde düşünme, duyguları deneyimleme ve yansıtma, sosyal durumları anlayarak normal kişilerarası ilişki oluşturma, geçmiş deneyimlerden öğrenme ve geleceğe yönelik planlama gibi beynin en kompleks ve hayati fonksiyonlarında bozukluğa neden olmaktadır. Sanrı ve varsanı gibi semptomları ile yoğun psikolojik yük oluşturmasının yanında intihara yol açabilmesiyle ölümcül seyredebilen bir hastalıktır (18). Semptomlar geniş bir spektrumda görülebildiğinden ötürü klinik tanı konulması zorlayıcı bir tablodur.

2.2 Tarihçe

En erken psikotik semptom tanımlamalarından biri eski ahit Samuel kitabında Davut'un öyküsünde göze çarpmaktadır, Davut'un kazandığı çok sayıda savaşın ardından Kral Saul'un Davut'un askeri gücü karşısında paranoyası giderek artmış ve sürekli Davut'u öldürme planları yapmaya başlamıştır. Klasik çağda yunan medeniyeti ve Roma'da ise sıklıkla paranoid şizofreni tanımlamaları göze çarpmaktadır, Bacche'de Agave oğlu Pentheusu onun bir aslan olduğuna yönelik delüzyonel inanışları olması sebebiyle kendi elleriyle öldürmüştür. 16-17. yüzyılda Elizabeth ve Jacobian dönemi dramaların da çok miktarda şizofreni ve benzeri psikotik durumlara ait betimlemeler yapıldığı göze çarpmaktadır. Shakespeare'in en bilinen karakterlerinden Hamlet, Lear, Othello, ve Lady Macbeth gibi karakterlerin tümü psikotik semptomlar yaşamaktadır. Bu tarihi ve edebiyat tanımlamaları ile birlikte erken dönemde medikal kayıtlarda şizofreni ve benzeri psikotik

durumların önemli bir hastalık olarak görüldüğüne yönelik kanıtlar bulunmaktadır. Hipokrat, Galen, Efesli Soranus'un erken dönem medikal yazılarında modern sınıflamayı tam olarak karşılamayacak şekilde anlatılsa da büyük benzerlikler taşımakta olan tablolar mevcuttur (19).

Modern şizofreni konsepti ise Kraepelin (1919)'in tanımlamalarında çizdiği çerçeve çevresinde şekillenmiştir. Kraepelin hastalığı prognoz ve sürecine göre 2 alt tipe ayırmıştır, İlk grup hasta psikotik semptomları olan epizodik seyreden tam remisyonun görülebildiği hastalar, ikinci grup hasta ise kronik seyreden ve bu kronik gidiş esnasında sürekli bir yıkımın olduğu hastalardır ve bu 2 grubu manik depresyon ve dementia precox olarak adlandırmıştır. Temelde bahsettiği semptomlar günümüzde negatif semptomlar tanımlamasına uymaktadır. Negatif semptomlar kognisyon ve emosyonel anormallikler olarak tanımlanır ve aloji, avulasyon, anhedoni, afektif küntleşme ve dikkatte bozulmayı içerir. Kraepelin'in Dementia precox tanımına göre, precox tanımlamasıyla, erken dönemde başlangıç yaptığını anlatmak amacıyla kullanılmıştır Alois Alzheimer'ın tanımladığı demanstan farklılığını vurgulamaktadır, demans terimini seçmesi ise hastalığın ilerleyici ve yıkıcı seyrini anlatmaya yönelik bir tanımlamadır (20).

Sonraki dönemde Bleuler (1950) şizofreni hastalarını semptomlara göre temel ve aksesuar semptomları olanlar olarak 2 geniş gruba ayırmıştır. Bleuler'e göre ilişki sürekliliğinin kaybı, duygusal cevap oluşumunun kaybı, dikkat ve irade kaybı, kararsızlık ve otizm temel semptomlardır, bu semptomlar temel bilişsel ve duygusal süreçlerde anormalliklere yol açmaktadır ve hastalıkta ortaya çıkan diğer semptomlar için bir temel oluşturmaktadırlar. Aksesuar semptomlar ise sanrı ve varsanılar gibi fenomenleri içermektedir. Eugen Bleuler Kraepelin 'in fikirlerinden farklı olarak kronik ve yıkıcı hastalık seyrinin kaçınılmaz olmadığı, düşünce parçalanması durumunun hastalıkta en önemli durum olduğunu anlatan yeni bir isimlendirme kullanarak hastalığa ilk olarak şizofreni adını vermiştir (21).

Kurt Schneiderın etkisiyle sanrı ve varsanı gibi psikotik semptomlara ilerleyen dönemde çok daha fazla önem verilmiştir. Bleuler gibi Schneider da temel semptomları tanımlamak istemiştir, benlik ve benlik dışı arasındaki

sınırların kaybı ve kişisel özerklik duygusunun kaybının hastalıkta kritik öneme sahip olduğunu bu nedenle düşünce eklenmesi veya dış güçler tarafından kontrol edilme sanrıları gibi semptomları birinci derece semptomlar olarak ortaya koymuştur (22).

Klinik olarak negatif semptomların tanımlamada pozitif semptomlar kadar önemli görülmeye başlanması ile tüm bu semptom spektrumunun tedavisine yönelik çabalar sonucunda eski tipik antipsikotiklere göre daha geniş semptom skalasına etkili atipik antipsikotikler geliştirilmeye başlanmıştır, negatif belirtilere giderek artan bu ilgi hastalığın bilişsel yönlerine ilginin artmasıyla sonuçlanmıştır çünkü doğası gereği negatif semptomlar aynı zamanda bilişsel semptomlardır ve bilişsel modeller semptom çeşitliliği ile tutarlı bir hastalık teorisi sağlamaktadır. Bilişsel yapının ilgi noktası olmasıyla araştırmalar hastalığının altında yatan temel bilişsel mekanizmaları araştırmaya yönelmiştir (23).

2.3 Semptomatoloji

Heterojenite şizofreninin önemli bir özelliği olduğundan dolayı vakalar arasında önemli semptomatik farklılıklar bulunmaktadır, vakalar da zihinsel işlevlerin tüm alanlarından geniş bir skalada semptomlar saptanabileceği gibi genel popülasyonda da psikoz benzeri semptomların varlığını gösteren çalışmalar yapılmıştır (24).

Hastalarda sanrı ve varsanı gibi pozitif semptomlar ön planda göze çarpmış olsa da bu semptomlara ek olarak düşünce bozuklukları duygulanım patolojileri, motor bozukluklar ve temel bilişsel işlev bozuklukları geniş semptom skalasının diğer kritik parçalarıdır (25).

Şizofreni; Pozitif semptomlar (varsanı ve sanrılar), Negatif semptomlar (motivasyonsuzluk, ilgi yokluğu, içe kapanma, keyif alamama), Kognitif semptomlar (dikkat, konsantrasyon ve hafıza bozuklukları) olarak semptom kümelerine bölünmüştür (26).

Sanrı; mantığa uygun olmayan değiştirilemez kesin ve yanlış inançtır, birincil ve ikincil sanrılar olarak 2'ye ayrılmıştır, birincil sanrılar şizofreni için daha karakteristiktir ve diğer psikopatolojilere sekonder olarak ortaya

çıkmazlar, ikincil sanrılar kişinin kültürü ve duygusal durumu ile açıklanabilirler (27).

Sanrılar içerik bakımında son derece değişkenlik gösterseler de hastalıkta en sık karşılaşılan sanrı çeşidi zarar görme sanrılarıdır. Sanrılar içerik olarak hastanın olgunlaşma, duygusal, sosyal eğitimsel ve kültürel geçmişine göre farklılık gösterirler. En sık görülen sanrı çeşitleri, zarar görme, etkilenme, düşünce kontrolü, düşünce sokulması, düşünce yayınlanması, kıskançlık, erotomani, grandiyöz sanrılar ve dini sanrılar olarak kategorize edilebilirler.

Hastalar gerçek nesnelerin çarpıtılmış olarak algılandığı duyusal bir çarpıklık ya da eksternal bir uyarana yanıt olarak anormal algılar yaşarlar. Bu anormal algılar Esquirol tarafından yanılsamalar ve halüsinasyonlar şeklinde tanımlanmıştır (28).

Yanılsamalar varolan bir nesneye karşı anormal algıların gerçek algılar ile karışmasıyla ortaya çıkar, Halüsinasyonlar ise nesnesiz bir anormal algı biçimidir. Halüsinasyonlar herhangi bir duyusal modalite olarak ortaya çıkabilmektedirler (işitsel, görsel, koku, tat, dokunma, somatik ve kinestetik), Şizofrenide en sık halüsinasyonlar işitsel halüsinasyonlardır. Şizofreni hastalarının %50'si işitsel halüsinasyonlar yaşamaktadır, %15'i görsel %5'inde ise dokunsal halüsinasyonlar görülür (29). Kandinsky tarafından tanımlanan sahte halüsinasyonlar ise diğer halüsinasyonlardan farkları dışsal bir bağıntıya sahip olmamalarıdır (30). Diğer bir algı bozukluğu otoskopi ise kişinin kendini görmesi ve bunun kendisi olduğunu bilmesidir. En yaygın halüsinasyon deneyimi hastayla ve kendi aralarında konuşan seslerdir erkek ya da kadın sesi olarak tanımlanabilen ses hastalar tarafından tanıdıkları kimseyle ilişkilendirilemez. Ses net ve dışarıdan geliyormuş gibi deneyimlenir. Bu sesler bazen hastalara keyif verebilmektedir, güven verici yorumlar duyulması ile kendilerini rahat hissettirebilmektedir zaman zaman ise hastalar itaat etmedikleri komut verici halüsinasyonlar yaşamaktadırlar. Şizofreninin karakteristik özelliği hastanın düşüncelerini yüksek sesle tekrarlayan, hastanın eylemleri ve düşünceleri hakkında yorum yapan ya da birbiriyleriyle tartışan, hastayla konuşan seslerdir. İşitsel halüsinasyonların nöral korelasyonlarını

aydınlatmak adına yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında normal duyma esnasında aktifleşen kortikal ve subkortikal alanlarda işitsel halüsinasyonlar sırasında da benzer aktivasyonlar gösterilmiştir (31).

Şizofreni hastalarının çoğu düşünce süreçlerinde farklı derecelerde bozulmaya sahiptir. Biçimsel düşünce bozukluklarının en sık tipleri gerilik, tegetsellik, raydan çıkma, koşullanma, düşünce engellenmesi ve perseverasyonlardır. Gerilikte hasta sorulan soruları cevaplamadan önce uzun bir zaman harcar veya herhangi bir konuşma yapmadan önce uzun bir süre harcar, mutizm bu geriliğin en uç şekline verilen isimdir. Çevresel konuşmada hasta konuya gelmeden önce cevapları belirsizleştirir, süsleyerek gereksiz ayrıntılar verir ancak soru sonunda yanıtlanabilir, teğetsellikte ise asla bir noktaya varamaz ve soru yanıtlanamaz, raydan çıkmada düşünce zincirinde bütünlük bozulmuştur mantıksal bağlantı kopmuştur ve hasta fikir akışını bağlayamaz. Düşünce engellenmesinde hasta düşünce zincirinde ani bir kırılma yaşar. Mantıksızlık durumlar hakkında tuhaf açıklamalar sunma eğilimidir, düşüncelerde iç çelişkiler ve hatalı sonuçlar vardır. Neolojizm yeni kelimelerin yaratılması ve bazı kelimelerin çarpıtılması gerçek kelimelerin hastaya göre anlamlandırılmış kullanılması ise parafazi olarak adlandırılır, neolojizm ve parafazinin önemli özelliği hastalar dinleyici için ortaya çıkan anlam eksikliğinin farkında olmamalarıdır. Perseverasyon da uygunsuz olarak bir fikir ve cevap tekrarı mevcuttur. Anormal düşünce süreçleri somut düşünme ile sonuçlanır, soyut düşünme bozulmuştur ve benzetmeler ve atasözlerinin yorumlanmasıyla test edilebilir.

Negatif semptomlar ihmal bozuklukları ve hastaların yapmadığı şeyler olarak genellenebilirler. Pozitif ve negatif semptomlar arasında ayrım ilk olarak Reynolds ve Jackson tarafından yapılmıştır. Jackson pozitif semptomları normal beyin süreçlerinin abartılı bir hali olarak tanımlarken negatif semptomları normal süreçlerin azalması ve olumsuzlaşması olarak tanımlamıştır. Jackson'a göre beyinde hiyerarşik organizasyona bağlı olarak negatif semptomlar doku hasarına sekonder ortaya çıkmaktadır, pozitif semptomları ise bu hasarın etkilerini azaltabilmek için ortaya çıkmış abartılmış cevaplar olduğu şeklinde açıklamaktadır (32). Klinik süreç göz önüne

alındığında negatif semptomların pozitif semptomların başlangıcından daha önce mevcut oldukları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ancak pozitif semptomların canlılığıyla gizlenirler ve pozitif semptomlar ortadan kalktıktan sonra değişen düzeylerde devam ederler (33). Negatif semptomlar aloji, afektif düzleşme, küntleşmiş affekt, anhedoni, asosyallik, avolusyon ve apati olarak sıralanabilir, hastalığın prognozunda pozitif semptomlara göre daha önemlidirler (34). Negatif semptomlar birincil ve ikincil olarak 2'ye ayrılır, ikincil negatif semptomlar pozitif semptomlara, ilaçlara, komorbid depresyona ek olarak ortaya çıkabilmektedirler (35).

Şizofreninin bir diğer semptom kümesi ise kognitif semptomlardır, psikotik semptomların başlangıcında, prodrom dönemde ve henüz herhangi bir semptomu olmayan kişilerde dahi gösterilmişlerdir, yapılan çalışmalara göre hastalık sürecinde var olan bozukluğa ek olarak daha fazla kognitif kayıp ortaya çıkmaz, hastalık süresi ile kognitif düzeyler arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (36,37). Şizofrenide kognitif bozukluk gelişimsel bir duraklama ya da bozulma neticesinde çocukluk çağı ve ergenlikte ortaya çıkmaktadır (38). Kognitif bozukluğun derecesi kötü prognoz ve işlevsellikte daha çok bozulma ile ilişkilidir (39).

Şizofrenide görülebilen motor ve nörolojik semptomlardan ilki katatonidir, katatoni ajite heyecanlı bir hareketlilik ile gidebileceği gibi sersemlemiş hareketsiz bir formda da olabilir, diğer görülen motor ve nörolojik bulgular postür alma, mutizm, stupor, olumsuzluk, dik dik bakma, rigidite ve ekofenomenidir, DSM tanı sistemine göre iki bulgunun varlığı tanı açısından yeterlidir (40). Şizofrenide en yaygın olarak görülen hareket bozuklukları mannerizm ve stereotipidir, Mannerizm bir amacı varmış gibi görünen tuhaf ve alay konusu olan kendine özgü hareketlerdir örneğin yüz buruşturma hastalarda sıklıkla gözlenen bir davranıştır. Stereotipi anlamsız, bir amaca yönelik olmayan jestlerin veya hareketlerin sürekli olarak tekrarıdır. Postür uzun süre korunabilen bir duruş halidir, hasta tamamen bilinçli halde olsa dahi bir hareket ve konuşma yokluğu içerisindedir. Bazı hastalar hareketlerin yürütülmesinde anormallikler yaşadıkları için bu durum kliniklerine negativizm, hastanın otomatik olarak itaati şeklinde yansıyabilmektedir. Diğer anormal

hareketler ise mithegen (basınca direnmeleri söylenmesine rağmen uzuvlarını ufak bir basınçla hareket ettirme), ekopraksi (başkalarının hareketlerini taklit etme) ve mum katılığıdır (manipüle edilen bir duruş halinin bozulmadan devam ettirilmesi).

Hastaların sağlıklı akrabaları ve şizofreni açısından riskli kişiler de nörolojik yumuşak belirtiler gösterebilmektedirler, nörolojik yumuşak belirtiler belirli bir beyin bölgesinin bozulmasıyla ilişkili olmayacak lokal olmayan nörolojik anormalliklerdir (41). Nörolojik bulgular (grafestezi, go/no go testi, ilkel refleksler, stereoagnosi), negatif semptomlar ve kognitif bozukluklar ile yakın ilişki içerisinde oldukları gösterilmiştir ve bazı çalışmalarda prognostik faktör olarak kullanılabilecekleri öne sürülmüştür (42).

2.4 Fenotip Kavramı ve Prognostik Faktörler

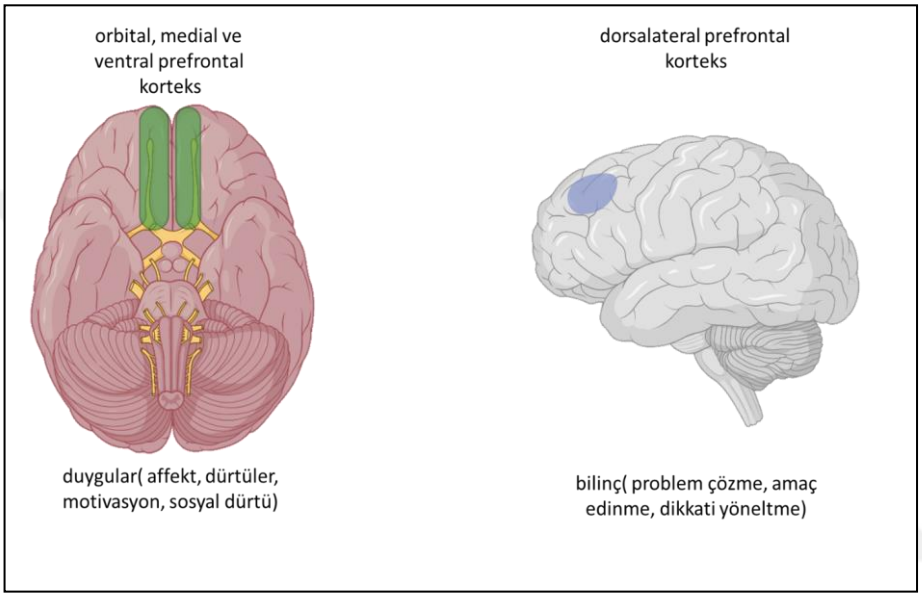
Şizofreni hastaları ve normal kontrol gruplarının karşılaştırıldığı kohort çalışmalarında semptomlara ek olarak hastalar birçok bilgi işleme farklılığı ve nöroanatomik değişiklikler ile normal kontrol gruplarından ayrışırlar. Bu farklılıklar duyusal kapılama fenomeni gibi elektrofizyolojik ölçümler (P50 dalgası, PPİ) uyarılmış yanıt potansiyellerinin erken ve geç bileşenleri, görev esnasında nörogörüntüleme teknikleriyle ölçülen fonksiyonel anatomik farklılıkları içermektedir (43).

Endofenotiplerin kullanımı karmaşık kalıtsal özelliklerin ve bunlara yol açan duyarlılık genlerinin tespitini kolaylaştırılarak fenotipik varyasyonların saptanmasını sağlamaktadır. Endofenotipler son yıllarda ilaç geliştirme çalışmalarında ana hedef haline gelmesinin yanında hastalık prognozu açısından önem teşkil eden erken tanınması ve erken müdahale imkanı sağlamasından dolayı kritik önem taşımaktadır (44).

Hastalık başlangıcı öncesindeki işlevselliğin iyi olması gidiş için iyi bir faktörken hastalık öncesi dönemde uyum bozukluklarının olması daha fazla negatif semptom ve kötü gidişle ilişkilidir. Erkek cinsiyet, erken hastalık başlangıcı, negatif semptomların yoğunluğu tedaviye daha kötü yanıt ve daha kötü gidiş ile ilişkili diğer faktörlerdir (45).

Emosyon, duygu, mood ve affekti içeren bir terimdir, duygu bir deneyime verilen olumlu ya da olumsuz tepkiyi tanımlamak için kullanılır,

affekt; anlık duygusal süreci tanımlar mood ise çevresi ilişkili olarak benliğin durumunu tanımlamaktadır. Şizofreni de dezorganize uygunsuz duygulanım, künt affekt, apati ve motivasyon kaybı gibi emosyonel bozukluklar gözlenebilmektedir. Emosyonel bozukluklar şizofreninin birincil belirtilerine bağlı ortaya çıkan stress kaynaklı olarak da ortaya çıkabilmektedirler (46).(Şekil-1)



Şekil-1: Duygusal ve bilişsel semptomlar ve kortikal ilişkili alanlar

Eşlik eden majör depresif bozukluk sıklığı hastalar arasında değişiklik göstermekle beraber özellikle kadın hastalarda ve ilk atak psikozda daha sık olarak karşılaşılmaktadır (47). Depresif bozukluk varlığında hastalarda daha kötü ilaç yanıtı ve daha kötü prognoz saptanmıştır (48). Emosyonel bozukluklar, şizofreni de intiharın önemli bir ölüm sebebi olmasına neden olmaktadırlar, suisid daha çok erkek hastalarda görülmekte ve girişimlerin sonucunda %5-13 hasta yaşamını yitirmektedir (49).

Şizofrenide komorbid olarak madde kullanımı sık görülmektedir, madde kullanımı prognozu kötüleştiren ve intihar riskini arttıran diğer bir faktördür (50).

Şizofreni hastalarında beklenen ömür süresi kısalır, genel popülasyona göre tüm sebeplere bağlı ölüm oranları artmıştır. Bu yüksek ölüm

oranlarının başlıca sebepleri arasında, yaşam tarzı, suisidal risk, kardiyovasküler hastalık gelişimi, metabolik sendrom, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında ortaya çıkan bozukluklar yer almaktadır. Hastalarda tütün kullanımı artmıştır bu nikotinin hastalık nörobiyolojisinde rolüyle açıklanmaktadır (51). Hastalarda akciğer fonksiyonları daha düşük ve pulmoner hastalıklar genel popülasyona göre daha sık görülmektedir (52). Antipsikotik tedavi alan hastalarda ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler hastalık riski artmıştır, obeziteye yatkınlıkları artmıştır, obezite sadece metabolik gidişi etkilemekle kalmamaktadır ve sosyal uyum, ilaç devamlılığı ile hastanın duygudurumuyla ilişkili sonuçlara yol açmaktadır (53).

Hastalarda artmış hepatit, diş sorunları cinsel işlev bozuklukları mevcut olduğu saptanmıştır ve bu yaygın fiziksel hastalıklara rağmen tıbbi tedaviye ulaşamama riski taşımaktadırlar (54). Uyku bozuklukları diğer bir yaygın bozukluktur yapılan çalışmalarda uykuya dalma güçlüğü, sık uyanma, yavaş dalga uyku miktarında azalma, REM uykusu miktarında azalma saptanmıştır. Uyku problemleri kötü prognoz, kötü tedavi yanıtı ve artmış intihar riski ile ilişkilidir (55).

2.5 Çocuk ve Ergenlik döneminde Şizofreni

Şizofreni çocuk ve ergen psikiyatrisinde en yıkıcı hastalıklardan biri olarak ön plana çıkmaktadır, 10 yaşından önce sıklığı düşük olsa da ergenlik dönemi sonrasında sıklığı giderek artmaktadır ve geç ergenlik, erken yetişkinlik döneminde zirve yapmaktadır (56). Çocuk ve ergen başlangıçlı şizofreninin kötü prognozu ve klinik olarak daha şiddetli seyretmesi sebebiyle, bu hastaların erken ve hızlı teşhisi ile erken dönemde etkin tedavisi çok önem arzetmektedir (57). 1970'lere kadar çocukluk çağı şizofreni tanısı günümüzde otizm tanısı alan çocuklar için kullanılmaktaydı. Kolvin'in dönüm noktası niteliğindeki çalışmasıyla birlikte erken başlangıçlı (otisik) vakalar nispeten geç başlangıçlı şizofreni vakaları birbirinden ayrılmıştır (58). DSM-3 ve ICD-9 itibariyle çocukluk çağı şizofrenisinin ayrı kategorisi kaldırılmıştır ve erişkin dönem şizofreni tanı kriterlerinin kullanımına geçilmiştir. DSM-3R'de çocuk ve ergenlikte şizofreni tanısı diğer şizofreni olmayan psikotik bozukluklara göre

daha kötü gidiş gösterdiği gösterilmiştir ve tanı alan hastalarının %80'i erişkin dönemde aynı tanıya sahip olduğu gösterilmiştir (59).

Çocuk ve ergenlik başlangıçlı şizofreni, hastalık başlangıcı öncesinde daha kötü işlevsellik ve erken dönemde gelişimsel bozukluk ile ilişkili hastalık, özellikle ergenlik öncesi dönemde başlayan hastalık durumun da tablo çok dramatik olarak saptanmıştır (60). Erişkin dönemde tanı alan hastalarda yapılan çalışmalarda ise çocukluk döneminde benzer bozukluklara sahip oldukları gösterilmiştir (61). Çocuk ve ergen başlangıçlı hastalarda bu bozukluklar çok daha yaygın ve şiddetli olarak görülmektedir, öne çıkan bozukluklar dil (%20), okuma (%30) ve mesane kontrolü (%36) olarak tespit edilmiştir (62). Ergenlik dönemi hastalarında %20 dolaylarında dil ve motor gerilik saptanırken erişkin dönem hastalarında bu oran %10 civarında saptanmıştır, aynı çalışmanın bulgularına göre erken başlangıçlı şizofreni hastalarında, erişkin dönem başlangıçlı hastalığı olan gruba göre IQ skorlarının belirgin düşük olduğu saptanmıştır (63). Premorbid dönemde ortaya çıkan bu bozukluklar bir nöropatolojik sürecin bir belirteci olabilir, premorbid dönem bozukluklarının gelecekte ki şizofreni hastalığı gelişme riski ile bu tarz nedensel bir ilişki içerisinde olması, erken dönemdeki bilişsel ve sosyal bozulukların tedavisinin hastalık gelişim sürecinde iyileşmelere neden olma ihtimalini doğurmaktadır. Hastalar aktif psikotik semptomlardan önce sosyal ve akademik işlevsellikte kademeli olarak bir yıkım süreci olan prodromal döneme girerler. Çocuk ve ergenlik dönemi hastalığının tipik özelliği hastalık başlamadan önce ortaya çıkan bu sinsi yıkım sürecidir (64). Psikotik semptomların başlangıcından ortalama bir sene kadar önce sosyal içe çekilme tuhaf davranışlar, okul performansında düşüş yaşama gibi semptomlar görülmeye başlamaktadır. Spesifik olmayan bu davranışsal semptomlar erken negatif belirtilerdir ve pozitif semptomlardan önce görülmeye başlanırlar (65). Premorbid bilişsel ve sosyal semptomlar yavaş yavaş prodromal hastalığa dönüşür ancak pozitif semptomların yokluğu tanı konulmasını zorlaştırır. Prodromal semptomlar tuhaf düşünceler, eksantrik davranışlar, duygulanım değişiklikleri, olağandışı deneyimler ve tuhaf algısal deneyimleri içerir.

Erişkin dönemle kıyaslandığında çocuk ve ergenlik dönemi hastalığı daha sinsi bir başlangıç, daha sık negatif semptomlar, farklı halüsinasyon yapıları ile karşımıza çıkmaktadır erişkin dönemde zarar görme sanrıları daha ön planda yer almakta iken erken dönem başlangıçlı hastalıkta dezorganizasyon ve negatif semptomlar daha yoğun olarak görülmektedir (66). Hastalık başlangıç sürecinde çeşitli anormal algısal bozuklukların meydana gelmesi tam bir sanrısal duruma yol açan korku ve kaygının yoğun bir şekilde yaşanmasına yol açar. Özetle şizofrenide ki bu klinik fenomen bağlamsallıştırmanın kaybı ve bilişsel duygusal işlem koordinasyonunda bozukluk olarak değerlendirilebilir. Çocuk ve ergen başlangıçlı şizofreni kronik bir seyre sahip bir tablo olup, ilk atak sonrasında çok düşük bir kısım tam semptomatik iyileşme yaşamaktadır. Afektif psikozda bu oran %50'lerde iken yapılan çalışmalarda şizofreni için sadece %12 olarak bulunmuştur (67). Bu bilgiler ışığında erken başlangıçlı hastalığın erişkin ilk atak psikoz dönemine göre daha kötü gidişe ve daha düşük remisyon oranlarına sahip olduğu gözlenmektedir. Erken başlangıçlı vakalarda daha kronik uzun ve aralıksız bir seyir ile daha bozuk bir işlevsellik saptanmıştır (68). Erken gelişim döneminde ortaya çıkan bozulukta ise sonraki dönemde artarak devam eden bir kötüleşme olmadığı gösterilmiştir (69). Erken başlangıçlı afektif psikozlarda kötü sonlanımı düşündürtecek bulgular, hastalık öncesi dönemde sosyal ve bilişsel bozuklukların varlığı, uzun bir ilk psikotik dönem, hastalığın uzunluğu tedavisiz geçen uzun dönem negatif belirtilerin yoğunluğu olarak saptanmıştır (70).

Gebelik ve doğum komplikasyonlarının hastalık gelişiminde ki rolüne yönelik kanıtlar karışıktır ancak bir risk faktörü oldukları değerlendirilmektedir. Gebelik döneminde beslenme özellikleri ve viral hastalıklar gibi risk faktörleri nörogelişimsel bozukluklara yol açarak hastalık oluşumda rol oynadığı değerlendirilmektedir. Yetersiz beslenme durumunda kalan gebelerin çocuklarında şizofreni riski iki kat artmış olarak bulunmuştur (71). Esrar, halüsinojenler ve diğer maddeler psikotik tablolara yol açmaktadır ve altta yatan şizofreni ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır. Ergenlik döneminde gelişmekte olan beyin bu türlü maddelerin nörotoksik etkilerine karşı daha hassastır ve erken dönemde madde kullanımı hastalığın ortaya çıkışını

arttırmaktadır. Esrarın iki kat artış yaptığı ve aynı zamanda erişkin dönemde hastalığın başlangıç yaşını öne çektikleri gösterilmiştir (72).

2.5.1 Çok Yüksek Riskli Durumlar ve Prodromal Psikoz

Psikoz başlamadan silik belirtiler ortaya çıkmaktadır, bu belirtileri olan bireylerin yaklaşık üçte biri ilerleyen süreçte psikotik bir bozukluğa yakalandığı saptanmıştır (73). Bu silik belirtilerin olduğu döneme çok yüksek riskli durum ya da riskli mental durum adlandırılması yapılmıştır. Bu tanımlamanın yapılabilmesi için vakaların 15-25 yaş aralığında olması ve bu belirtilere yönelik yardım araması, erken ya da geç prodrom olarak adlandırılan üç klinik durumdan (BLIPS, APS ve TVC) birine ait kriterleri karşılaması gerekmektedir (74).

A. BLIPS (kısa sınırlı kesintili psikotik belirtiler)-Geç Prodrom

Kısa, aralıklı psikotik belirtiler görülmektedir, psikotik düzeyde referans düşünceler, büyüsel düşünceler, algısal bozulmalar, tuhaf düşünceler ve konuşma gibi belirtilerden en az biri bulunmalıdır. Bu belirti ya da belirtiler bir haftadan daha kısa sürmelidir ve belirtiler kendiliğinden düzelmelidir.

B. APS (atenüe psikotik belirtiler)-Geç Prodrom

Referans düşünceler, tuhaf inançlar ve büyüsel düşünce algısal bozulma, paranoid düşünce tuhaf düşünce ile birlikte tuhaf konuşma ve görünüm belirtilerinden en az birini taşımakta olan; bir hafta boyunca en az birkaç kez olan 5 yıldan uzun sürmeyen ve son bir yılda başlayan klinik duruma denilmektedir.

C. Trait incinebilirlik ölçütleri(TVC)-Erken Prodrom

Şizotipal kişilik bozukluğu veya birinci derece akrabalarında psikotik bozukluk öyküsü olmalıdır. En az bir ay boyunca mental durum ve işlevselliğinde belirgin düşüş ve bu işlevsellik düşüşü son 1 yıl içerisinde başlamış olmalıdır.

Bu klinik tablolardan psikotik hastalık açısından en yüksek riskli olan BLIPS en düşük riskli olan tablo ise TVC olarak saptanmıştır (75-78).

3. Şizofreniyi Açıklamaya Yönelik Modeller

3.1 Nörogelişimsel Model

Son 20 yılda en çok kullanılan ve yararlanılan hastalığı açıklayıcı model nörogelişimsel model olmuştur hem erken dönemde hem de geç dönemde ergenlik sırasında, beyin gelişimi esnasında etkili faktörlerin hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir (79). Erken nörogelişimsel model, şizofreninin nedenini fetal beyin gelişimi esnasında ortaya çıkan, nörogenetik veya çevresel kaynaklı bir statik lezyon olarak açıklanmaktadır. Bu açıklamayı destekleyen çalışmalar iki ana başlıkta ele alınabilmektedir, ilk olarak Roberts ve arkadaşları nörodejenerasyondan ziyade anormal nörogelişimsel bir süreci düşündürecek gliozis yokluğuna dikkat çekmişlerdir, ikinci olarak şizofreni hastalığı öncesi sosyal ve bilişsel bozukluklar minör fiziksel anormallikler gebelik ve doğum komplikasyonları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (80,81). Erken modele göre var olan lezyon genellikle sessiz bir şekilde ilerler sadece hafif bilişsel ve sosyal bozukluklara yol açar, ancak ergenlik dönemi ve erken yetişkinlik döneminde lezyon normal beyin olgunlaşma süreciyle (devrelerin myelinizasyonu, sinaptik budanma süreçleri) ile ilişkiye girerek psikotik semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Geç nörogelişimsel model ise; önemli psikopatolojilerin ergenlik dönemi beyin gelişimi esnasında ortaya çıktığını söylemektedir. Geç modele göre ergenlik dönemi esnasında meydana gelen aşırı sinaptik ve dentritik yıkım anormal sinirsel bağlantılara yol açmaktadır. Geç modele göre şizofreni ilerleyici geç başlangıçlı nörogelişimsel bir hastalıktır, yapısal beyin anormallikleri ve bilişssel bozukluklar ilerleyen dönemde ortaya çıkmaktadır (82). Aşırı budanma normalde çocuklukta başlayan ve ergenliğe kadar uzayan normal bir süreç olan sinaptik budanmanın artmış bir şeklidir. Bu konuda ortaya atılmış üçüncü bakış açısı ise nörogelişimsel risk modelidir, erken veya geç beyin patolojisinin bir risk faktörü olarak davrandığını hastalığın tek başına sebebi olmadığını

söylemektedir. Bu bakış açısıyla sürecin ilerleyişini bireyin maruz kaldığı diğer risk faktörleri ve koruyucu faktörler belirlemektedir (83).

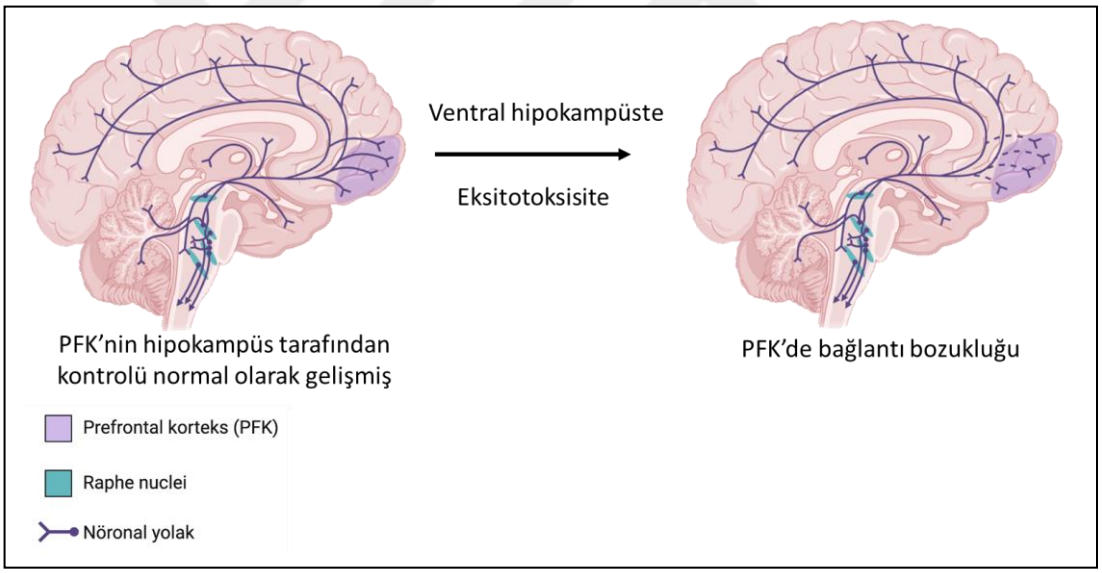
3.1.1 Yapısal Beyin Anormallikleri

Erişkin ve çocukluk döneminde saptanan yapısal beyin değişiklikleri birbiriyle tutarlı bulunmuştur, bu bulgu hastalığın nörobiyolojik sürekliliği fikrini desteklemektedir (84). Çocukluk çağı şizofreni tanısı almış kişiler kontrol gruplarıyla karşılaştırıldıklarında normal gruba göre artmış ventriküler volüm, beyin hacminde azalma ve prefrontal lob hacminde azalmaya sahip oldukları saptanmıştır (85). Çocukluk çağı başlangıçlı şizofrenide serebral hacimdeki azalma daha çok gri cevherde gözlenmektedir beyaz cevher ise rölatif olarak korunmuştur olarak bulunmuştur (86). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda azalmış serebral hacim daha fazla negatif semptom ile ilişkili bulunmuştur (87). Hastalarda vermis ve lob hacimlerinde değişiklikler gibi serebellar anormalliklerde saptanmıştır, ayrıca Midsagittal talamik alanda azalma, korpus kallozum orta sagittal alanında artış saptanmıştır (88). Kortekste kalınlık azalması, giruslarda anormallikler hastalığın nörogelişimsel kökeni ile tutarlı ve bu modeli destekleyen diğer bulgulardır. Hastalığın ileri dönemlerinde ise 2 ilerleyici beyin değişikliği saptanmıştır (89):

- Tedavinin klozapine çevrilmesi ile gerileyen, kullanılan antipsikotiklere sekonder olarak bazal ganglionlarda ilerleyici genişleme görülmesi
- Hastalığın başlangıcından sonraki 2-3 seneye kadar temporal ve frontal lob da hacim azalışının sürmesi

Yapılan çalışmalarda frontal (%11) parietal (%8.5) ve temporal (%7) loblarda hacim azalması saptanmıştır (90). Bu kayıplar normal gelişim gösteren ergenlere göre dört kat daha fazladır. Serebellar hacimler de bu şekilde bir azalma göstermektedir (91). Bir diğer önemli bulgu ise gri cevher kaybı dağılımının karakteristik olarak normal süreç kayıpları ile eş olmasıdır. Bu bulgu normal gelişimsel süreçlerde bazı fonksiyonların anormal artışını düşündürmektedir (92).

Çocukluk çağı başlangıçlı şizofreni PET çalışmalarında orta-üst frontal gyrusta aktivasyon artışı, inferior frontal supramarginal gyrus ve insulada artmış aktivasyon mevcuttur (93). MR spektroskopi ile erişkinlerde yapılan çalışmalarda hipokampal alanlarda ve dorsolateral prefrontal kortekste NAA düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Çocukluk çağı başlangıçlı hastalarda da erişkin bulgularına benzer şekilde frontal gri cevherde azalmış NAA düzeyleri saptanmıştır. Bu bulgular bu alanlarda işlev bozukluğu ve nöronal hasarı düşündürmektedir (94). Prefrontal kortekste azalmış fosfomonoester rezonansı ve artmış fosfodiester rezonansı diğer bir MR spektroskopi çalışmalarında saptanmış bulgulardır, bu sonuçlar sentez süreçlerinde azalma ve prefrontal kortikal bağlantıların artmış yıkımını destekleyen bulgulardır (95). Otizmli erişkin bireylerde de prefrontal kortekste aynı bulgular saptanmıştır farklı olarak ise metabolik aktivite artışı vardır.



Şizofreni yüksek risk grubu çocuklarda yapılan MR spektroskopi çalışmaları da benzer şekilde azalmış fosfomonoesterler bildirmiştir. Tüm bu bilgiler ışığında anormal sinaptik yapı ve prefrontal kortex fonksiyon bozukluklarının şizofreni açısından risk oluşturduğu gösterilmiştir (96).(Şekil-2)

Şekil-2: Şizofrenide Nörogelişimsel hipotez

Beyin görüntüleme çalışmaları aşırı sinaptik eliminasyon da dahil olmak üzere beyinde var olan nörogelişimsel değişiklikler ile hastalık oluştuğu

modellerini desteklemektedir. Ergenlikte beyin hacminde ilerleyici azalma ve bu azalmanın intrakranial hacim azalışı ile beraber olmaması sadece gebelik ve doğum komplikasyonları döneminde erken modelde açıklanan hastalığın gelişimine yeterli olmadığı görülmüştür. Fetal gelişimde karşılaşılan hipoksi, viral enfeksiyonlar gibi durumlar sinaptik yoğunluğu değiştirebilse dahi geç modelin temelini oluşturan genetik olarak kontrol edilen aşırı sinaptik yıkım (normal gelişimin sola kayması) şizofreni spektrumu hastalığın altta yatan nörobiyolojik sebebi olabilir.

İkiz çalışmalarında şizofreni ailesel kalıtımı %83'ler gibi yüksek düzeylerde gösterilmiştir, bu veriler çok faktörlü eşik modelini desteklemiştir, bu modele göre çok sayıda ufak etkilere sahip genlerin birleşik etkisi şizofrenik fenotipe duyarlılık kazandırmaktadır. Bu sebeple hastalığa neden olan tek bir gen arayışından uzaklaşılıp yatkınlık oluşturan çoklu risk genlerinin saptanması ön plana çıkmıştır.

DAOA gen polimorfizmi çocukluk çağı şizofrenisi ile ve NIMH çalışmasında otizm ile ilişkilendirilmiştir. Daha geç başlangıç ve daha kötü gidiş ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. NIMH çalışmasında saptanan diğer bir gen disbindin olup kötü sosyal ve akademik başarı ile ilişkilendirilmiştir (97). Ek olarak GAD1 polimorfizmleri hem çocukluk çağı şizofrenisi ve hem de anormal gri cevher gelişimi ile ilişkilidir, NRG-1 duyarlılık haplotipleri hem gri hem de beyaz cevher anormal gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Velokardiyofasiyal sendrom mikrodelesyonu erişkin dönem şizofrenisi için 100 kat artmış risk ile ilişkilidir. 22q11 delesyonu psikoz olmayan çocuk ve ergenlerde ilerleyici kortikal yıkım ile ilişkilidir ve yüksek riskli bir fenotipten sorumludur (98).

Şizofrenide bilişsel bozuklukların hastalığın ana semptomlardan olduğu ve psikotik semptomlara ikincil sonuçlar olarak geçiştirilemeyeceği farkındalığı giderek artarken yapılan çalışmalarda çocuk ve ergen başlangıçlı hastalık formlarında bilişsel bozuklukların daha ağır seyrettiği saptanmıştır. Bu çocuklar kısa vadeli, işleyen bellek, seçici ve sürekli dikkat ve işleme hızı talep eden bilişssel görevlerde sorunlar yaşamaktadırlar. Son çalışmalarda ergenlerde uzun süreli bellek problemleri de saptanmıştır (99). Hastalarda artmış bazal otonomik aktivite ve azalmış otonom yanıt gözlenir, zayıf olarak

cilt iletkenliği artışı saptanmıştır. Erişkinlerde olduğu gibi reaksiyon sürelerinde uzama göstermektedirler (100). Eye tracking disfonksiyonu (ETD), frontal kortikal disfonksiyonla ilişkilidir ve çocukluk çağı şizofrenisinde bozulmuş olarak saptanmıştır. ETD ayrıca şizofreni için potansiyel genetik bir endofenotip olarak ön plana çıkmaktadır şizofrenili bireylerin sağlıklı kardeşlerinde ve erişkin dönem hastaların ebeveynlerinde de saptanmıştır. Hastaların akrabaları da hafif ETD göstermektedir (101).

Şizofreni de frontal lob yürütücü fonksiyonlarının göstermesinde kullanılan Wisconsin kart eşleme testinde erişkin ve çocuk popülasyonda bozuktur. Bu veriler prefrontal işlevlerde bozukluğun şizofreniye genetik yatkınlığın bir göstergesi olarak değerlendirilir (102).

Çocukluk çağı şizofreni hastalarında bozukluk özellikle odaklanmış ve sürekli dikkat, bilişsel esneklikte azalma, yüksek bilgi işleme problemleri ve baskın yanıtların baskılanması noktasında olur temel motor ve duysal beceriler, ilişkisel bellek, basit dil becerileri rölatif olarak korunmuş vaziyettedir. Genetik olarak yüksek riskli çocuklarda ve hasta bireylerin psikotik olmayan akrabalarında benzer bozukluklar saptanmıştır (103). Aday genlerden disbindin ve COMT bozulmuş çalışma belleği ile ilişkilidir ve bu endofenotipten sorumlu moleküler mekanizma olabilirler. Yürütücü işlev bozuklukları DEHB ve otizm gibi hastalıklarda da görülebilmektedir ve şizofreniye spesifik bulgular değillerdir.

Çocukluk çağı şizofrenisinde psikoz başlangıcını takiben ufak bir miktar IQ düşüşü olur kortikal gri cevher kaybı artarak sürmesine rağmen kognitif fonksiyonlar stabil seyretmektedirler. İlerleyici bir demans tablosuyla karşı karşıya olmadığımız gelişim döneminde gelişimin erken bir duraklaması ya da yavaşlaması söz konusu olduğu göze çarpmaktadır (104).

4. Şizofreniyi Açıklamaya Yönelik Hipotezler

1960’larda ortaya çıkan biyokimyasal hipotezler özellikle dopamin hipotezi, psikozu açıklamaya yarayan modellere oldukça uyuşmaktaydı. 1980’lerden itibaren anormal beyin gelişimi yeniden ön planda araştırılmaya

başlanmıştır. Şizofreni nörogelişimsel hipotezi nörotransmitter hipotezlerine alternatif olarak ortaya çıkmıştır çünkü hastalık fenomenolojisini daha kapsamlı olarak ele alabilimekteydi. Antipsikotik ilaçların farmakolojik mekanizmasına dayanan dopamin hipotezinin aksine nörogelişimsel hipotez kortikal fizyolojik ve bilişsel eksiklikleri daha fazla ele alıp şizofreni riskini arttırabilecek obstetrik komplikasyonların epidemiyolojik kanıtlarına, şizofreni gelişimi ile alakalı gelişimsel gecikmelere odaklanmıştır, ayrıca sendromun erken erişkinlik döneminde yaptığı başlangıca bir açıklama sunabilmektedir. Nörogelişimsel hipotez ile tedavide dopaminin sağladığı rol açıklanabilmiştir ve neredeyse bir asırdır olan nöropatolojik post mortem çalışmalarda beyinde nörotoksik ve nörodejeneratif kanıtları bulamayan çalışmaların başarısızlığı ortadan kaldırılmıştır. Temel olarak tek bir nörogelişimsel hipotez yoktur, çünkü farklı nörogelişimsel hipotezler farklı beyin gelişimi süreçlerine odaklanmıştır. Ancak tümü hastalığın patogenezinin temelinde beyin gelişiminde ortaya çıkan bozukluklar olduğu noktasına odaklanmıştır, bir kısmı erken dönem gelişimsel faktörleri vurgularken diğer kısmı ergenlik dönemi gelişimsel olaylarına odaklanmaktadır.

1987 yılında Murray ve Lewis hastalığın obstetrik komplikasyonlar ve viral epidemilerle ilişkili intrauterin mikro çevre bozuklukların sonucu olarak ortaya çıktığını söylemişlerdir (105).

1982 yılında Feinberg ise ergenlik dönemin ortaya çıkan sinaptik budanmaya odaklanmış, hastalığın temel patolojisinin fazla ya da eksik budanma neticesinde ortaya çıktığını söylemiştir (106).

Weinberger ise kortikal patofizyoloji, hastalıkta dopamin rolü ve gelişimsel nörobiyolojinin farklı klinik yansımalara nasıl yol açtığını açıklamaya çalışmıştır. Şizofrenide bozulmuş emosyonel ve bilişsel işlevlere aracılık eden nöronal devrenin oluşumu hiyerarşik bir sürece sahiptir bu sebeple beyinde kritik yapıların gelişimini sağlayan, özellikle prefrontal korteks, limbik korteks ve beyin sapı dopamin sisteminin prefrontal korteks ile etkileşim süreçlerinin düzenlenmesini etkileyen birden fazla histojenik olay olabileceğini öne sürmüştür. Ayrıca ergenlik döneminde ortaya çıkan patolojinin o döneme ait yeni bir patolojinin sonucu olmadığını, erken dönemde oluşan anormal

gelişimin ergenlik döneminde ortaya çıkan değişimler ile etkileşmesi sonucunda hastalığın geliştiği fikrini savunmuştur (107).

Thompson ve Lewitt 2010'da bu konsepti gelişimsel allostasis kavramı ile daha da geliştirmişlerdir. Gelişimsel allostasis'e göre erken dönemde ortaya çıkan bu anormal erken beyin ontogenezi sonucunda, uyumsal değişimler ve değişik gelişimsel yolaklar ortaya çıkmaktadır, baskı altında da olsa bu sistemlerin normal fonksiyon göstermesini sağlar. Bu baskı altında sürdürülen normal fonksiyon zamanla ve diğer risk faktörlerinin de duruma dahil olmasıyla daha fazla sürdürülemez hale gelmektedir ve nöronal devrelerin çalışmasında bozulmalar ortaya çıkar ve klinik tablo şekillenir (108). Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre değişen popülasyonlarda obstetrik komplikasyonlar şizofreni gelişimi açısından rölatif riski %1.5 olarak saptanmıştır ve hafif düzeyde bir risk artışı yaratmaktadır, obstetrik komplikasyonlardan fetal hipoksi en sık gözlenen komplikasyon olarak gösterilse de anahtar olarak öne çıkan bir obstetrik komplikasyon yoktur (109). Meta analizlere göre genel olarak obstetrik komplikasyonların hastalık riskini 1.3'lerden 2'lere çıkardığı saptanmıştır (110). Obstetrik komplikasyonlar da tek bir genetik lokusla açıklanan hastalar gibi sınırlı sayıda hastayı tanımlayabilmektedir. Obstetrik komplikasyonların yaptığı bu hafif artış gözardı edilemez muhtemelen intrauterin anormal koşullar şizofreni gelişimine devam edecek hatalı gelişimsel yolakların aktivasyonuna yol açabilirler, obstetrik komplikasyonlar muhtemelen şizofreni, otizm ve diğer gelişimsel nörolojik bozukluklara göre daha az olsa da bipolar bozukluk ile de ilişkili olarak gösterilmişlerdir (111).

Canon ve arkadaşlarını yaptığı bir kohort çalışmasında obstetrik hipoksi ile kordon kanı BDNF düzeyleri arasındaki ilişki araştırmıştır bu çalışmadan ortaya çıkan bulgulara göre hipoksi artmış BDNF düzeyleriyle ilişkili olarak saptanmıştır, erişkinlik döneminde şizofreni geliştiren hastalarda ise bu durum gözlenmez, BDNF seviyeleri düşük olarak saptanmıştır. Büyük epidemiyolojik çalışmalara göre özellikle nöronal oluşum ve göçün gerçekleştiği ilk iki trimestr da intrauterin anormalliklerin erişkin dönem başlangıçlı hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İntrauterin anormalliklerden virüs maruziyeti, RH uyumsuzluğu, AB0 uyumsuzluğu, yüksek maternal

homosistein düzeyleri, gebelikte yoğun şiddetli stres, ve malnütrisyon ön plana çıkmaktadır (112). Çin ve Hollanda da yapılan kıtlığın etkilerini inceleyen epidemiyolojik çalışmalara göre kıtlık dönemlerinde doğan bireylerde hastalık geliştirme riski 2 kat artmış olarak bulunmuştur (113).

Weinberger ve Marenco'nun yaptığı meta analizlere göre ilerleyen yaşlarda şizofreni geliştiren bireylerin yaşamın ilk 6 ayı gibi erken dönemlerinde dahi gözlenen motor ve bilişsel kilometre taşlarında duraklama ve gecikmeleri vardır (114). Kopenhag Perinatal projesinde incelenen başka bir popülasyonda yine birden fazla erken motor dönüm noktası gecikmesinin (ayakta durma, desteksiz yürüme) şizofreni riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (115). Bu veriler beyin gelişiminde ortaya çıkan bu sorunların şizofreni geliştirme riski yüksek olan bireylerin klinik öncesi belirtileri olduğu ve daha erken bir dönemde ortaya çıkan patojenik bir sürecin yansımaları olduğunu ortaya koymuştur. Bu verileri destekleyen bir diğer bulgu hastalık geliştiren bireylerde enürezis sıklığının normal popülasyona göre 3 kat artmış olarak bulumuş olmasıdır. Enürezis kortikal gelişimsel gecikmenin iyi belgelenmiş bir nörolojik kanıtı olduğundan dolayı bu veri şizofrenide gelişimsel anormallik açısından önemlidir (116).

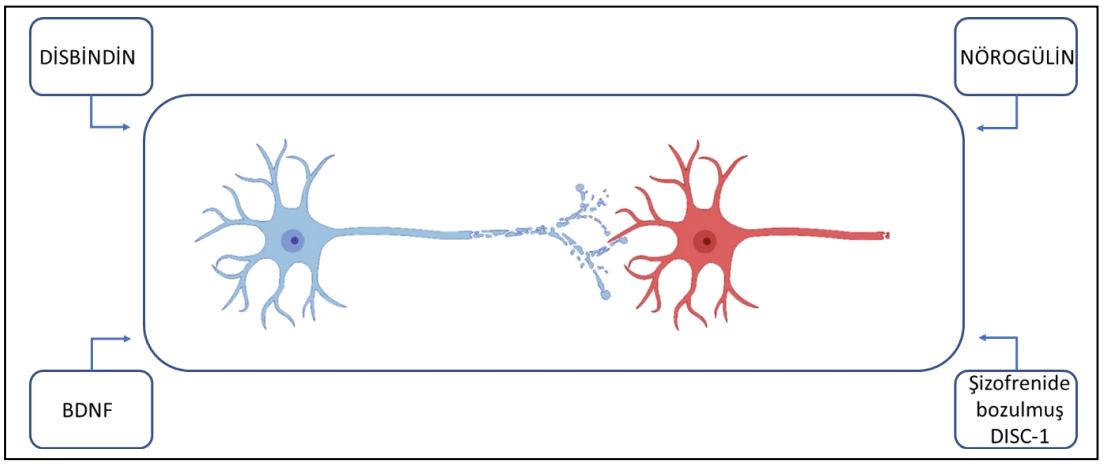
2008 yılında Hyde şizofreni hastalarından pozitif enürezis öyküsü olanlarda yaptıkları MR çalışmasında kortikal kalınlığı inceleyerek çocukluk çağı enürezisinin kortikal gelişimsel anormalliğe yol açıp açmadığını değerlendirmiştir. Bu çalışmaının sonucunda pozitif enürezis saptanan çocukluk çağı popülasyonun da medial prefrontal kortekste hacim azalması saptanmıştır. Şizofreni hastalarının sağlıklı kardeşlerinde yapılan çalışmalarda enürezis sıklığının artışının saptanmış olması enürezis oluşumuna yol açan gelişimsel anormalliğin şizofreni genetiği ile ilişkili olduğu saptanmıştır (117).

Hastaların IQ skorlarının saptanması amacıyla yapılan çalışmalarda henüz hastalık ortaya çıkmadan skorlarında 1.5 standart sapma düşüş olduğu gözlenmiştir. Premorbid dönem IQ değerlendirmesi çalışmaları incelendiğinde IQ da ki azalmanın süreklilik göstermediği düşüş sonrası stabil seyrettiği devam eden bir patolojik sürecin bir yansıması olmadığı gözlenmiştir (118). Eriksen ve ark.'larının (119) yapmış olduğu çalışmada 1969-70 İnfluenza

pandemisine doğum öncesi dönemde maruziyetin düşük IQ skorlarıyla ilişkili olduğu saptanmıştır.

Bu bulgular ışında günümüzde şizofreni erken erişkinlik dönemi hastalığı olarak tanımlanmış olsa da bu hastalığa ait bilişsel, nörolojik ve psikolojik bozukluklar daha erken dönemde ortaya çıkmakta olan bir sendromun parçalarıdır, erken dönemde ortaya çıkan nöronal gelişimsel anormallikler bu tabloya yol açmaktadır.

NRG1-ERBB4 sinyal yolakları, şizofreni gelişiminde kritik kortikal devre fonksiyonu ve nöronal plastisite ile ilişkili birçok gelişimsel süreçte rol oynadığı gösterilmiştir. Bu süreçler hücre proliferasyonu, radyal glial farklılaşma, nöronal göç, nörit büyümesi, sinaptik olgunlaşma, dendrit gelişimi ve GABA dopamin ve glutamat gibi çeşitli nörotransmitter sinyal fonksiyonları ile ilişkilidir. NRG1-ERBB4 ayrıca myelin formasyonu oluşturulmasında da önemli olduğu gösterilmiştir. NRG1 fetal beyinde erişkine göre çok fazla miktarda eksprese edilir, yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere şizofreni gelişimi risk teşkil eden bir NRG1 gen bölgesinin özellikle fetal yaşamda ifade edilen bir NRG1 izoformu ile ilişkisi saptanmıştır (120). DISC1 şizofreni patogenezi ile ilişkili potansiyel gelişimsel süreçlerde rol oynamaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında neokortikal gelişimi bozduğu ve postpubertal davranış problemlerinin ortaya çıkmasına neden olduğu gösterilmiştir. DISC1 ekspresyonu da NRG1 gibi fetal beyinde erişkinden daha fazla ekspresse edilir. NRG1 de olduğu gibi spesifik fetal formları hastalığı öngörücü olarak görülebilmektedir (121). Disbindin NRG1 ve DISC1 gibi bağlantıya dayalı şizofreni gelişimi ile ilişkilendirilen ilk genlerden biridir ve yine fetal beyinde daha yüksek düzeydedir, sinaps oluşumu ve plastisite de rol oynamaktadır ve özellikle dopamin ve glutamat sinapsları ilişkilidir (122). Şizofreni ile ilişkili olduğu gösterilen bu genlerin etyolojideki rolleri beyin devre gelişiminde kritik basamaklara yaptıkları etkilerdir, beyinde devre gelişimi hücre çoğalması, hücrenin yıkılıp yıkılmayacağının belirlenmesi, göçü, myelinizasyonu dendritik büyümesi ve arborizasyonu sinaps oluşumu gibi kompleks süreçleri içerir.(Şekil-3)



Şekil-3: Şizofrenide nöronal bağlantı ve sinaptogenezi düzenleyen anahtar genler

Çalışmalarda ne NRG1 ne de ERBB4 tek başlarına riski önemli derecede yükseltmemiştir ancak AKT1 ile bu 2 genin etkileşimi hastalık riskini 27 kata kadar arttırmıştır (123). Bu bağlamda şizofreni, otizm, zeka geriliği, epilepsi gibi bozukluklarda olduğu gibi gelişimsel bir devamlılık halinde ortaya çıkar ancak diğer tablolara göre şizofrenide tablo daha az gürültülü seyretmektedir. Erken dönemde klinik yansımalar yine bu hastalık grubuna kıyasla kortikal gelişim noktasında daha az kesinti olduğunu göstermektedir. Serebral palsi ya da zeka geriliği gibi tablolarda gözlenen kliniği statik süreci şizofreni de gözlenmez, çocukluk döneminde bilişsel ve sosyal semptomlar gelişimi ve erken erişkin dönemde ortaya çıkan algısal anormallikler ve düşünce bozuklukları ile seyreden daha dramatik kogntif ve sosyal eksiklikler ile seyreder. Psikotik semptomlar ve düşünce bozuklukları çocukluk dönemi öncül semptomlarından çok sonra ortaya çıkar. Hastalığın ilerleyen sürecinde ise bu yıkım daha belirgin hale gelip hastaların kayıpları artış göstermektedir. MR çalışmalarında hastalığın sürecinde kortikal hacimde kaybın sürekliliği bir çeşit atrofik sürecin varlığını düşündürmektedir (124).

Tüm diğer kayıpların yanında bilişsel fonksiyonu inceleyen çalışmalarda erişkinlik dönemin de tanısal semptomların başlangıcından sonra bilişsel işlevin gidişinin stabil seyrettiği gözlenmiştir (125).

Weinberger'e göre erken kortikal anormal gelişim ve sonraki dönemlerde ortaya çıkan normal gelişimsel süreçlerin etkileşimi ile semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple ortaya çıkacak klinik yansıma, beyin olgunlaşma durumuna göre farklılık gösterir ve bu sistemlerdeki kusurlar normal gelişimsel olgunlaşma zamanlarına kadar farkedilememektedir. Diğer bir deyişle bu yanlış gelişen sistemler kritik gelişimsel bir döneme kadar klinik olarak önemli miktarda bozulmazlar ya da bu bozukluk diğer sistemler tarafında bir seviyeye kadar tolere edilebilmektedir. Genç ve gelişmekte olan bir beyin gelişimini tamamlamış bir beyne göre daha büyük bir kompansasyon kapasitesine sahiptir, muhtemelen henüz olgunlaşmamış yollar ve bağlantıların varlığı geçici olarak varlığını sürdüren yolakların varlığı sebebiyle hasarlı devrelerin ortaya çıkartacağı işlev kayıplarını kompanse etmek için kullanılabilmektedirler. Pediatrik nörolojinin temel bir prensibi olarak, nörolojik hasarın bulguları ilgili sinir sistemi bölgelerinin gelişimi ve durumuna bağlı olarak farklı şekilde ve gecikmiş semptomlarla ortaya çıkabilmektedir. Örneğin; perinatal dönemde ortaya çıkan bir enfarktüs ile ilişkili atetoz bazal ganglionlar olgunlaşmasını tamamlayana, doğumdan sonra birkaç seneye kadar belirgin olarak semptom yaratmaz.

Gelişimsel epilepsiler, zeka gerilikleri gibi kortikal gelişim bozuklukları ile seyreden tablolarda psikoz sıkça görülebilmektedir. Değişen etyoloji ve patolojiye rağmen bu durumlarda ortaya çıkan psikoz ve şizofrenideki psikoz ile aynı yaşta yani geç ergenlik ve erken erişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır. Metakromatik lökodistrofi hastalık yaş ilişkisine güzel bir örnek oluşturmaktadır. Aril sülfataz eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan bu hastalık Hyde ve arkadaşlarının 1992 yılında yapmış oldukları çalışmaya göre 13-25 yaş aralığında başladığında bir şizofreni gibi düşünce bozuklukları ve schneiderian bulgular, tuhaf davranışlar ve sanrılar ile seyreder, beyaz cevher ile ilişkili temelde bir bağlantı bozukluğu hastalığıdır. Bu kritik yaş aralığından önce ortaya çıkarsa, kognitif ve sosyal eksiklikler ve ardından motor bozukluklar ile kendini göstermektedir ve nöropatoloji yaştan bağımsız olsa dahi neredeyse hiçbir zaman psikoz ile ortaya çıkmaz (126). Başka bir deyişle kritik bir sinir sistemi bölgesinin patolojiye dahil olması tek başına hastalık

gelişimi manasına gelmemektedir hastalıktan bağımsız olarak yaş ile ilişkili bir faktörün gerekliliği de gerekmektedir. Beyindeki değişiklikler doğumda açık bir şekilde bulunsa da psikotik belirtiler ergenliğe kadar ortaya çıkmayabilmektedir, ortaya çıktığında şizofreni hastalarında görüldüğü gibi IQ düşüklüğüne sebep vererek ortaya çıkmaktadır. Birçok gelişimsel ve nörolojik sendromun erken çocukluk döneminde ki bilişsel ve sosyal eksiklikleri açısından aynı kronolojik örüntüye sahip olması ve takip eden dönemde yıllar sonra psikozun ortaya çıkması, psikozun klinik yansımasına yol açan durumların genel olduğu ve belirli bir klinik tabloya spesifik olmadığını ortaya koymaktadır.

Feinberg, 1982 şizofreni gelişimini açıklayabilmek için hastalığın başlangıç yaşına odaklandı, şizofreninin ergenlik döneminde sinaptik yeniden organizasyon esnasında ortaya çıkan bir kusurdan kaynaklandığını çok az, çok fazla ya da yanlış sinaptik bağlantıların elimine edilmiş olmasının hastalığa yol açtığını savundu.

Feinberg'e göre ergenlik döneminde ortaya çıkan bu sinaptik eliminasyon bozukluğu illaki hayatın erken döneminde olası bir gelişmemişlikle ilişkili olmak durumunda değildir (127). Son 10 yılda bu sinaptik budanma hipotezi kortikal kayıp ve psikotik psikopatoloji gibi klinik fenomenlerin açıklanmasında popüler bir açıklama olarak literatüre yerleşmiştir. Nöronal bağlantıların myelinizasyon dahil olmak üzere oluşumu ve sürdürülmesiyle ilgili budama veya diğer süreçlerdeki anormalliklerin ikinci vuruş hipotezine dahil olmadan kendi başına ortaya çıkması mümkündür. Erken gelişimsel süreçte ortaya çıkan bozukluklar klinik etkiye sahip ikincil sinaptik düzenlenmelere zemin hazırlayabilmektedir.

Primatlarda sinaptik budanma, uyarıcı ve glutamaterjik bir nöronal alt popülasyona sınırlı bir süreçtir gabaerjik nöronlar bu dönemde budanmazlar ve hatta artış gösterirler (128). Dahası erken erişkinlik döneminde uyarıcı ve glutamaterjik girdilerin post sinaptik markerları olan piramidal nöronların dendritlerinin ve dendritik dikenlerinin genel olarak büyümesi ve yoğunluk artışları belirgindir. Ergenlik döneminde oluşan budanma sonucunda sinaptik genel durumu daha olgun verimli ve çevreye daha uyarlanmış bir hale

getirmektedir. Bu sayede korteksin fonksiyonel olgunlaşması verimli ağ fonksiyonu ve stabilizasyonu sağlanmış olur. Dendritik bu değişimlere ek olarak geç adelösan dönemde subkortikal nöronal projeksiyonlardan gelen kortikal girdilerde de progresif değişiklikler meydana gelir. Primat prefrontal korteksinde dopamin girdileri erken erişkinlik döneminde doruk noktasına erişen gelişimsel bir değişim gösterir. Serotonerjik girdiler çok daha erken dönemde olgunlaşır ve doruk noktasına ulaşır bu şekilde bir gelişimsel süreç göstermemektedirler.

Kortikal dopamin metabolizmasından sorumlu COMT enzim miktarı ve aktivitesi de dopamine benzer şekilde doğum sonrası dönemde benzer bir yörünge izleyerek geç adölesan döneme doğru giderek artar (129).

Şizofreni sinaptik plastisite biyolojisini etkileyen genetik varyasyonlar gösterebilmektedir, oraya çıkan gelişimsel anormallikler normal kortikal devrelerin oluşumunu bozabilir. Risk faktörlerinin geç adölesan dönemde kortikal bağlantı kurulması süreçlerine olan etkileri hastalığın ortaya çıkışına sebep olan son ortak yol olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Nöronal deneyimleme düzeyinde, anormal nöronal devreler, çevresel uyaranları anormal bir şekilde tecrübe ederler (algı ve işlem) ve bu anormal tecrübeler sonucunda hücresel ve moleküler mekanizmalar açısından her ne kadar normal olsalar dahi çevresel uyaranların anormal algılanması ve işlenmesine yol açan devreler geliştirirler, bozuk devreler ile normal devreler arasındaki etkileşim çekirdek semptomların fenotipik çeşitliliğine yol açmaktadır (130).

Meyer-Linderberg 2007'de yaptığı çalışmada DARRP-32'yi kodlayan gen PPP1R1B ile şizofreni ilişkisini saptamışlardır, DARRP-32 korteks ve striatum da dopamin ve glutamat sinyallerinin modülasyonunu sağlayan bir protein fosfataztır. Bu çalışmaya göre ortak risk ile ilişkili DARRP-32 varyasyonu normal deneklerde prefrontal -striatal bilgi işlenmesini daha verimli hale getirdiği gösterilmiştir. Striatal bilgi akışının davranışsal ve bilişsel rutinleri otomatikleştirdiği düşünülmektedir, normal bir beyin, işlevsel durumda artan esnekliği çalışma belleği kapasitesini ve bilişsel kontrol yeteneklerini sınırlayabilmektedir. Öte yandan şizofrenide bu bilgi işleme süreci düzensiz

kortikal bilginin kalıcılığını ve esnekliğini kolaylaştırarak çevresel uygunsuz rutinlere ve algılara yol açmaktadır (131).

Bilişsel bilgi kortikal ve kortiko-striatal tanımlanmış devrelerde işlenirken, psikotik semptomların ifadesine aracılık eden nöral sistemler tam olarak tanımlanamamıştır.

Hayvan modelleri bazal gangliyonlarda anormal dopamin fonksiyonunu vurgulamaktadır, ancak insanlar çalışmalarında temporo-limbik ve prefrontal korteksler vurgulanmaktadır (132). Şizofreni semptomlarının ortaya çıkışından sorumlu bozukluk, kortikal mikro devrelerin ayarlanması için gerekli uyarıcı ve inhibe edici denge bozukluğuna odaklanarak, glutamat ve dopamin ile gaba aktivitesinin düzenlenmesiyle ilişkili olduğu görülmüştür, Gabaerjik ara nöronların gelişimi ve fonksiyonelliği, kortikal fonksiyon ince ayarı için kritik gelişimsel dönemlerde kortikal plastisiteden sorumludur (133-134).

Şizofreni gelişimine dahil olan genlerin çoğu GABA nöronlarının oluşumunda (DISC1, NRG1) göçlerinde ve yerleşmelerinde (DISC1, NRG1, ERBB4) sinaps oluşumunda (NRNX1, DISC1, NRG1, ERBB4, TGF4, NRGN1) nörotransmitter sentezinde GAD1 ve gabanın inhibitör bir nöron haline gelmesinde (CHRMA7) etkilidir. Bu genlerin herhangi birinin bozukluğunun varlığında gabaerjik devre bozukluğuna yol açar (135). Bu etki aşağı yönde diğer olgunlaşan kortikal devrelerde değişikliklere sebep olur. Örneğin şizofreni ilişkili genlerin gaba sinaptik gelişimi ve plastisiteye etkisi olduğu gibi glutamatın özellikle NMDA reseptörlerine de etkilidir (136).

Erken erişkinlik döneminde kortikal düzenlenme dinamiklerinde ortaya çıkan değişiklikler veya fonksiyonları bozuk olarak gelişmiş nöronal sistemlerin üzerine binen yükün karşılanamamasıyla ilişkili olarak psikozun ortaya çıkma riski yükselmiş olarak saptanmıştır (137).

Gaba ekspresyon modeline göre, gaba sinyal yolaklarında erişkin dönemde dramatik değişimler ortaya çıkmaktadır, bu durum yolaklarda yaşa bağlı değişiklikler olduğunu düşündürmektedir (138). Kortekste gama ossilasyonlardan sorumlu olan parvalbumin içeren gaba nöronları geç dönemde ortaya çıkar ve erken erişkinlik dönemine kadar sıçanlar da belirgin

değildirler. Gama ossilasyonları beyinde bilgi işleme ile alakalıdır ve şizofrenide bozuk olduğu düşünülmektedir. Ergenlik döneminde nöronal yapıların davranışlarında bu değişiklikler potasyum kanal genleri gibi uyarılabilirliklerini düzenleyen gen ekspresyonlarındaki dramatik değişiklikler sonucunda oluşur (139).

Dopamin, Gaba nöronlarının uyarılabilirliğinin ayarlanmasında önemlidir ve bu etki erken erişkinlik dönemi öncesinde sıçanlarda gözlenmez. COMT enzim seviyeleri sinaptik dopamin düzeyleri ile ilişkilidir ve en yüksek ekspresyon ve aktivitesi erken erişkinlik döneminde gözlenmektedir (140).

Doğum sonrası nöronal gelişimde bu değişen gidişat şizofreni gelişimi ile ilişkili glutamat nöronal gelişimi, dopaminerjik sistem olgunlaşması gibi ilişkili başka alanlarda değişen fenotipik etkilere sahip olarak bulunmuştur (141). Gelişimsel ve moleküler süreçler şizofreni ile ilişkili kortikal devrelerin gelişiminde oluşturdukları etkiler ile duyarlılık yaratırlar. Ergenlik bu devrelerin en büyük değişime uğradığı zaman dilimi olup gelişimin başında anormal gelişim gösterseler dahi çevresel olarak en zorlandıkları durumlarda işlev problemleri doğurmaktadırlar (142). Dopamin regülasyon bozukluğu süreçlerin tümünde rol oynamaktadır, aşırı striatal dopamin hastalığın pozitif semptomları ve antipsikotik tedaviye yanıt ile doğrudan ilişkilidir. Kogntif ve negatif semptomların nörobiyolojisi ise sadece bununla sınırlı olmayıp daha kompleks süreçleri içerse de prefrontal dopaminerjik eksikliklerinde tabloda rolü mevcuttur (143). Dopamin salınımı tonik ve fazik olarak ikiye ayrılmaktadır.

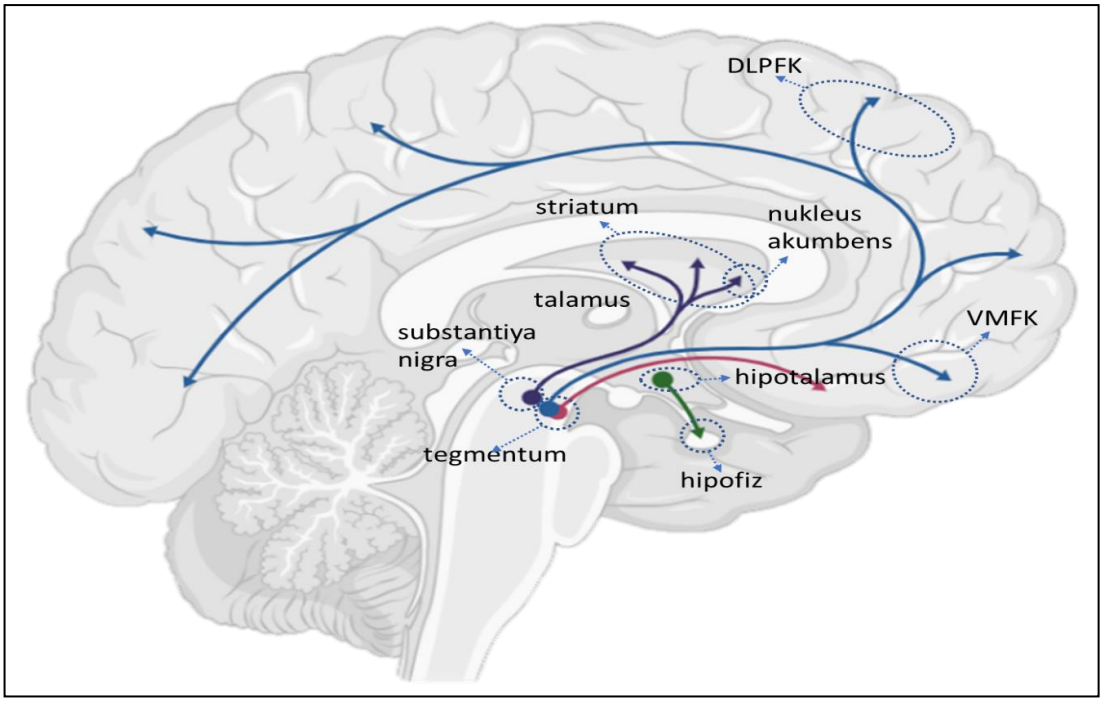
Şizofrenide dopamin hipotezi ilk olarak 1966'da Rossum tarafından antipsikotiklerin DA reseptörlerini bloke ettiği gözlemine dayanarak formüle edilmiştir (144). Dopamin reseptörlerinin psikostimulanlar tarafından aktive edildiği, nöroleptiklerin DA antagonistleri olduğu, antipsikotik ilaçların klinik dozları ile dopamin D2 blokaj güçlerinin keşfedilmesi, dopamin arttırıcı ilaçların psikojenik etkilerinin keşfi bu hipotezi destekleyen ek bulgular olmuştur ve aşırı dopaminerjik aktivitenin şizofrenide olan rolü ile ilişkili fikirleri desteklemiştir. Ancak negatif ve kognitif semptomların devamlılığı ve bunların D2 antagonizması ile oluşturulan tedaviye yanıtsızlığı bu hipotezin yeniden formüle edilmesi gerekliliğini doğurmuştur (145).

Şizofrenide dopamin sistemleri, subkortikal ve kortikal DA sistemleri arasındaki bir dengesizlikle ilişkilendirilmektedir. Subkortikal DA, mezolimbik DA projeksiyonları hiperaktif olabilir (D2 reseptör hiperstimülasyonu ve pozitif semptomlar ile sonuçlanır) prefrontal kortekse mezo kortikal DA projeksiyonları hipoaktif olmaktadır (D1 reseptörlerinin hipostimülasyonu negatif semptomlar ve kognitif bozukluklar ile ilişkilidir) (146). Pycock ve ark.'ları (147), kortikal ve subkortikal DA sistemleri arasında karşılıklı ve zıt düzenlenmeler olduğunu tanımlanmıştır buna göre prefrontal DA aktivitesinin subkortikal DA aktivitesi üzerinde inhibe edici bir etki yarattığını göstermişlerdir. Şizofreni hastalarında yapılan postmortem 3H spiperon çalışmalarında striatal D2 reseptörlerinin artmış yoğunluğu gösterilmiştir. Kronik nöroleptik uygulama D2 reseptörlerini upregüle etmektedir ve hastalarda intrasinaptik dopaminerjik salınım artmış olarak bulunmuştur (148). Prefrontal DA işlevi bilişsel süreçler için önemlidir. Amfetamin kaynaklı DA artışı remisyondaki hastalara göre hastalık döneminde olan kişilerde daha fazla olarak saptanmıştır. Düşük DA aktivitesi şizofrenide çalışan bellekle ilişkili görevlerde düşük performansa sebep olmaktadır (149). Preklinik çalışmalara göre NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonu düzensiz prefrontal DA sistem işleviyle ilişkili olarak saptanmıştır. Primatlarda yapılan çalışmalarda NMDA antagonisti olan MK-801'e kronik ve aralıklı maruziyet prefrontal görevlerde performans azalmasına, DLPFC de DA'nın hücre dışı seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır. Bu verilere göre NMDA disfonksiyonu prefrontal dopaminerjik aktivite azalmasına ve D1 reseptör yoğunluğunda artışa sebep olmaktadır, bu disfonksiyonlar işleyen bellek işlevlerinde bozukluğa sebep olmaktadır (150).

PFC kortekste DA nöronlarının lezyonları artmış striatal DA salınım ile ilişkilidir. PFC'de artmış GABAerjik ve Dopaminerjik aktivite ise striatal DA salınımını inhibe ettiği saptanmıştır. D1 hipofonksiyonu hipotezine göre D1 hipofonksiyonu ve çalışma belleğinde zayıf performans ilişkili negatif semptomların şiddetiyle ilişkilidir (Abi-Dargham, yayınlanmamış gözlemleri). Negatif semptomlar ve bir seviyeye kadar kognitif eksiklikler D1 stimülasyon eksikliğinden kaynaklandığı gözlenmektedir (151).

4.1 Dopamin Sistemleri

Dopamin sistemi diğer monoamin sistemlerinden farklı olarak noradrenerjik, serotonerjik nöronlar gibi çok sayıda hedefe ve geniş lateralizasyonlara sahip değillerdir (152). Orta beyinde mezolimbik DA sisteminin, VM limbik striatum, amigdala ve hipokampus dahil olmak üzere duygusal düzenleme ve ödül ile ilişkili birçok subkortikal bölgeye projeksiyonları vardır. Mezokortikal sistem, orta beyinden neokortikal alanlara doğru gider ve en yüksek konsantrasyonları frontal bölgede saptanmıştır (152). Nigrostriatal sistem, Parkinson hastalığındaki rolünden de dolayı daha çok motor fonksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir, yeni yapılan çalışmalar ile bu sistemin aynı zamanda alışkanlık oluşumu ve ilişkisel öğrenme süreçlerinde güçlü bir oynadığı da gösterilmiştir (153). Son olarak tuberoinfundilular DA sistemi prolaktin salınımın düzenlenmesinde rol oynamaktadır ve antipsikotik ilaçların endokrin yan etkilerinden sorumludur (Şekil-5).



Şekil-4: Beyinde ana dopamin yolakları

Çok sayıda çalışmada DA nöronlarının kendiliğinden ateşlenmediği gösterilmiştir DA nöronları hiperpolarize vaziyette tutulmaktadırlar. Bu durumda ki nöronlar genellikle sabit ve yüksek amplitüdlü GABAerjik inhibe edici postsinaptik potansiyeller sergiler. Kendiliğinden aktiflenebilen DA nöronları sıkı bir şekilde düzenlenirler, nöronların ateşlenme miktarını değiştiren ilaçların L-Dopa ve antipsikotik ilaçların motor semptomlarla giden patolojilere yol açtığı bilinmektedir. DA sistemi aktif nöronların sayısının kontrolü ile baseline DA seviyeleri yerine davranışsal gereksinim zamanlarında daha önceden sessiz olan nöronların aktiflenmesi ile dinamik bir tepki aralığı oluşturmaktadır (154). Bu inhibe edici kontrol sürecinden pallidumun GABAerjik inhibe edici etkisinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Başka çalışmalarda gösterildiği üzere DA nöronlarının GABAerjik inhibitör potansiyeller ile sürekli olan uyarımı ile ventral pallidal nöronların ateşlenme hızlarıyla tutarlıdır. Ventral pallidum inaktivasyonunda kendiliğinden aktiflenen DA nöronlarının artışa geçtiği gösterilmiştir (155). Ateşlenen nöronların sayısını en etkili şekilde düzenleyen bölge hipokampal komplekstir ve özellikle ventral subiculumdur olarak saptanmıştır. Ventral subiculum içerisindeki aktivite GABAerjik nöronları aktivasyonu ventral pallidumu inhibe eder ve DA nöronları inhibe olur bu inhibe edici etki ortadan kaldırıldığında DA nöronlarının spontan deşarjları başlar (156).

DA nöronlarının aktivite durumu striatal dopamin salınım dinamiklerini belirler. Tonik dopamin ateşlenmesi ekstrasinaptik boşlukta DA nın tonik konsantrasyonlarından sorumludur. DA nöronlarında ortaya çıkan ateşlenmeler, sinaps içinde DA nın hızlı ve yüksek amplitüdlü fazik salınımı meydana gelir. Fazik salınım, amplitüd olarak çok yüksek amplitüde sahiptir ancak DAT ile sinaps içinden hemen uzaklaştırılır ve uzağa yayılamaz (157). Fazik DA salınım artışları D1 reseptörü bağımlı post sinaptik bir mekanizmayla ventral hipokampal aktiviteyi arttırr. Tonik ve fazik DA salınımı farklı afferent süreçler ile kontrol edilir.

Bu iki salınım paterni birbirine uyumlu şekilde çalışmaktadırlar, bu nedenle tonik ve fazik DA salınım artışı prefrontal ve limbik sistem arasındaki

dengeyi limbik sistem lehine değiştirmektedir. Fazik DA cevabı tonik DA nöronların ateşlenme amplitüdüne bağlıdır.

DA nöron ateşlenmesinin pedunculopontin tegmental glutamaterjik hareketi DA nöronunun aktif durumda olmasını gerektirir, aksi halde NMDA aracılı patlayıcı ateşlenmeyi önleyen hiperpolarize DA nöronlarında bir magnezyum blokajı mevcuttur (158). Prefrontal kortikal fonksiyona olan etkiler, subkortikal DA dinamiklerde tonik ve fazik DA salınımında değişimlere yol açmaktadır. Prefrontal korteks işlevinde ki bozulmalar subkortikal sistemlerde de bozulmalara yol açar bozukluğun oluştuğu bu alanlardan biri de hipokampustur (159). Hipokampal ve prefrontal kortekste ortaya çıkan aksaklıklar DA sisteminin düzenlenme dengesini şizofreni başlangıcına katkıda bulunabilecek şekilde bozabilmektedirler (160).

Şizofreni hastalarında hipokampus hiperaktivite göstermektedir. Psikozda hipokampal hiperaktivite rolü çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Hipokampal aktiviteye sebep veren temporal lob epilepsisi şizofreni hastalarından farklı olmayan bir psikozla ilişkili olarak saptanmıştır (161).

Sıçanlar şizofreni hastalarında gözlendiği gibi azalmış gama salınımları ile ilişkili olan ventral hipokampus ve prefrontal korteks içinde parvalbumin içeren ara nöron kayıpları sergilemektedirler. Bu sıçanlardaki VST nöronları tipik hipokampal gating göstermezler, sürekli olarak depolarize durumda görünmektedirler (162). MAM ile tedavi edilen sıçanlarda şizofrenide olduğu gibi ventral hipokampal hiperaktivite mevcuttur. Tüm bu sonuçlar ventral hipokampal hiperaktivitenin, tonik dopamin nöronal aktivitesinde anormal artışa yol açılan bir model tanımlamaktadır. MAM ile tedavi edilen sıçanlar kontrol sıçan grubuna göre tonik olarak ateşlenen DA nöronlarının iki katını sergilemektedirler. Bu artış hipokampusun inaktivasyonu ile normalleştirilmektedir ve son olarak ventral hipokampusun inaktivasyonu MAM ile tedavi edilmiş sıçanlarda gözlemlenen amfetaminle arttırılmış davranışsal tepkileri normalleştirmektedir (163). Bu veriler ventral hipokampal aşırı aktivitenin DA sisteminde anormal şekilde arttırılmış tonik aktivite göstermesine neden olan modelle uyumludur. Böylece fazik aktivasyona aşırı

duyarlı hale gelinmektedir. Normal uyaranlar, fazik DA yanıtının hiperaktivasyonuna neden olarak psikozla sonuçlanmaktadırlar

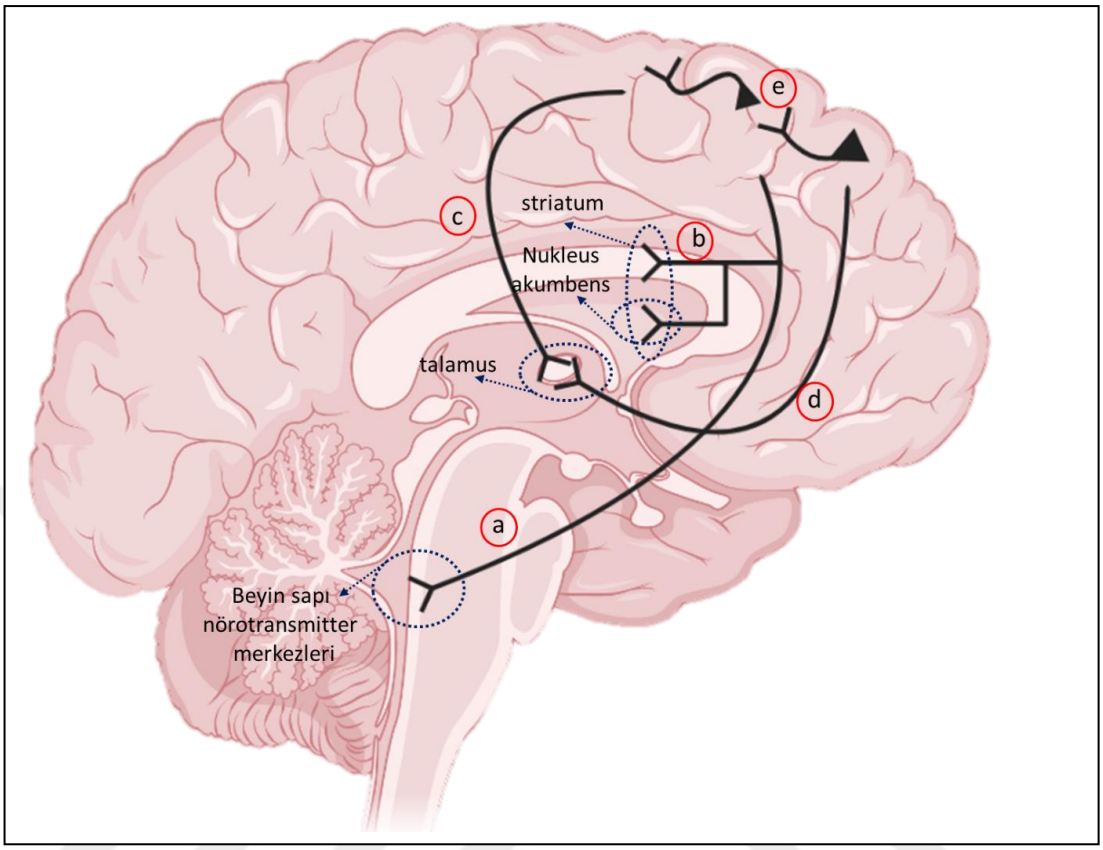
Yapılan çalışmalar prefrontal korteks bozukluğunun bu bozukluğun patofizyolojinde önemli rol oynadığını göstermektedir. PFC önemli bir dopamin inervasyon bölgesi olup aynı zamanda şizofrenide gözlemlenen işleyen bellek işlevleri gibi birçok bilişsel işlev bozukluğuna aracılık ettiği düşünülmektedir. Özellikle görsel işleyen bellek süreçleri prefrontal kortikal sağlam DA inervasyonu ile güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur ve bu inervasyonda bozukluk olması durumunda working memory ve diğer yürütücü işlevlerde bozukluğa sebep olduğu gösterilmiştir (164).

PFC'de dopamin sistemlerindeki bozukluklar subkortikal DA sistemlerinde de bozulmalara yol açmaktadır. PFC ve subkortikal alanlar düzenlenme dinamikleri açısından farklılıklar göstermektedir, striatal alandaki DA hızla geri alınarak etkisiz hale getirilirken PFC'de durum daha farklıdır, çünkü terminallerinde bu kadar yoğun geri alım alanları bulunmamaktadır (165).

4.2 Glutamaterjik Sistemler

Şizofrenide nörotransmitterleri glutamat olan kortikal piramidal nöronların bütünlüğü bozulmuş olarak saptanmıştır (166).

Şizofreni semptomlarının genişliği ve ciddiyeti ile hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda büyük doku patolojisi saptanmaması ile çelişmektedir yapılan postmortem çalışmalar ve görüntüleme çalışmaları kortikal beyaz ve gri cevher hacminde özellikle frontal ve temporal kortekslerde, artmış ventriküler volümün eşlik ettiği yaygın bir azalma saptamıştır (167). Bu yapısal bozukluklar kortikal gri ve beyaz cevher gelişimi ve budanması sırasında ortaya çıkmaktadır ve hastalarda normal popülasyona göre ortaya çıkan bu farklılık yetişkinlik boyunca devam etmektedir. Postmortem çalışmalarda bulunan dendritik alanlarda küçülme, daha küçük nöronal boyutlar ve artmış nöronal paketlenme ortaya çıkmaktadır. Hastalarda özellikle basiller dendritik boyutlarda ve karmaşıklığında azalma postmortem frontal alanlarda dentritik dikenlerin yoğunluğunda azalma bulunmuştur (168) (Şekil-5).

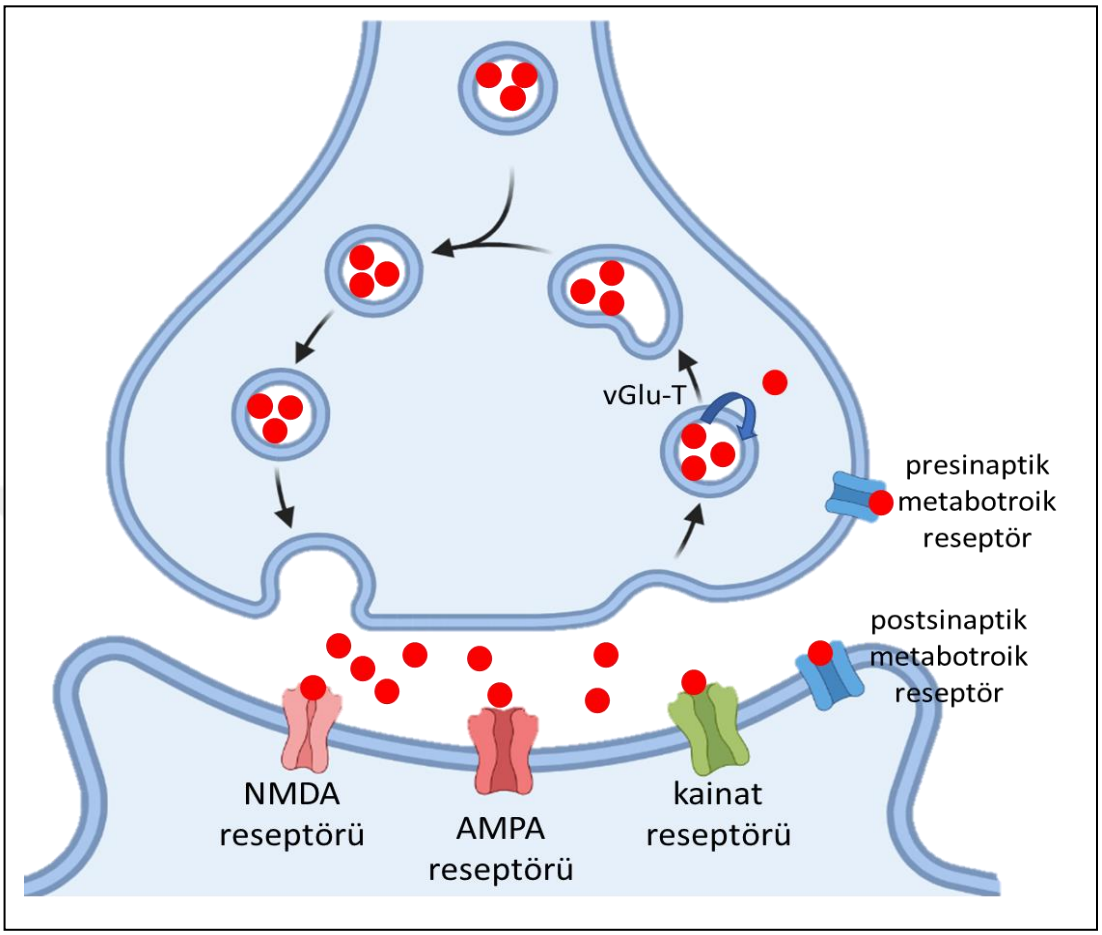


Şekil-5: Beyindeki ana glutamat yolakları

DTI çalışmaları ise hastalarda beyaz cevher izlerinde organizasyonunda, uzun aksonal yollarda azalma olduğunu göstermiştir (169).

Hipokampus sinaps sayısında azalma ve sinaptik bir işaret olan sinaptofizin ekspresyonunda azalma ile ilişkilendirilmiştir. Sinaptofizin gen ekspresyonu normal bulunmuş ancak immunreaktivite seviyeleri azalmış olarak saptanmıştır (170).

Glutamat sisteminin 2 ana reseptörü vardır. Glutamat tarafından uyarıldığında katyonların girişine izin veren iyonotropik reseptörler ve G protein kenetli metabotropik reseptörler bu reseptör çeşitleridir. İyonotropik resptörler üçe ayrılır, bu reseptörler NMDA, AMPA ve kainat reseptörleridir (Şekil-6).



Şekil-6: Glutamat reseptörleri

NMDA reseptörü katyon kanalından bağlı magnezyumu uzaklaştıran bir depolarizasyon ile aktive edilen glutamat ve glisin bağlanmasıyla uyarılır. NMDA reseptörleri membran potansyeli ve gutamat ile ikili bir düzenlenme halindedir. Bu reseptörler nöronal plastisitenin indüksiyonu için özel öneme sahip uyarıları ayırt edici bir rol oynamaktadır. NMDA reseptörleri farklı genler tarafından kodlanan 2NR1-2 NR2 adlı 2 alt üniteden oluşan bir tetramerik bir yapıdadır. İntrauterin dönemde NR2 reseptör alt ünitlerinden NR2B yaygın olan formdur ve gelişme ile beraber yerini NR2a ya bırakmaktadır. NR2C serebellumda yoğun olarak bulunan tiptir, NR2D altbirimi diğer türlere göre kendisini taşıyan NMDA reseptörlerinin glutamata olan duyarlılığını arttırır ve daha kısa açılış süresine sahip olma özelliği ile ön plana çıkmaktadır. Tüm alt birimlerin bir arada bulunduğu sinaps sisteminde eş düzeyli nöronal uyarı

NR2D taşıyan reseptörlerde iki kat daha fazla uyarıma sebep olduğu bullunmuştur. NR1 alt birimleri in utero dönemde oldukça yaygındır, gelişimsel süreçte yerini NR3A ve 3B ye bırakmaktadır. Bu altbirimleri diğer tiplerden ayıran özellik ise glutamat tarafından uyarıldığında katyon geçişine sebebiyet vermemesidir glisin tarafından uyarılabilmektedir. Farelerde NR3B geninin silinmesi sonucunda NMDA reseptör blokerine maruziyet benzeri tanıdık ortamda sosyal davranış artışı ve yeniliğe artmış reaktivite saptanmıştır (171).

Prefronal kortekste, NMDA reseptör miktarında azalma, dentritik dikenlerde azalma ve PSD-95 protein gen ekspresyonunda azalma temelde bulgulardır. NMDA reseptörleri dentritik dikenler üzerinde bulunmaktadır ve nörona PSD-95 aracılıgıyla tutunmaktadırlar. Bu nedenle dentritik dikenlerde ve PSD-95'te ki azalma NMDA reseptörlerindeki azalmayı yansıtıyor olarak değerlendirilir. Dentritik dikenlerde belirgin azalma durumunda NMDA reseptörlerinde bu denli belirgin bir azalma olmayışı NMDA reseptörlerinin ekstrasinaptik kompansasyon amaçlı artışı olduğunu düşündürmektedir. Şizofrenide NMDA reseptör eksiklikleri görüntüleme çalışmalarıyla gösterilmiştir, bu görüntüleme çalışmalarından ortaya çıkan verilere göre özellikle hipokampusta bağlanmanın azaldığı ve klozapin tedavisi ile bunun geri çevrildiği gösterilmiştir (172).

AMPA reseptörleri, NMDA reseptöründen farklı olarak depolarizasyon durumuna ihtiyaç duymaz ve doğrudan glutamat tarafından aktive edilmektedirler. Bu özelliği sebebiyle glutamat bağımlı nöronal eksitasyon oluşumunda rol almaktadırlar. NMDA reseptör uyarımı ile gerçekleşen uyarıcı sinaptik fonksiyonun long term potansiyelizasyon ve depresyonu post sinaptik membrana AMPA reseptörlerinin sunulması ya da çıkarılması ile oluşmaktadır. AMPA reseptörleri her biri farklı gen tarafından kodlanan GLUR1-GLUR4 alt birimlerinden oluşan tetramerlerdir. AMPA reseptörleri arasında kritik bir ayrım GLUR2 alt tipi içeren reseptörlerde Ca^{+2} geçirgenliği olmaması dolayısıyla nörotoksisteye ve nöroplastisiteye etkisinin sınırlı olmasıdır (173). Kainat reseptörleri en az anlaşılan reseptörlerdir kainat rspleri GLUR5, GLUR7, KA1, KA2 alt birimleri içeren tetramerlerdir. Kainat reseptörleri iyonotropik reseptörlerdir, AMPA reseptörleri ile paralel rollerde hipokampal yosunsu

liflerde uzun dönem potansiyelizasyona katkı sunmaktadırlar. Bunun yanında KA2 altbirimine sahip tipler metabotropik reseptörler olup inhibe edici reseptörlerdir. Kainat reseptörleri gaba ve glutamat salınımı engelleyen önemli roller oynamaktadırlar (174).

Metabotropik glutamat reseptörleri, tipik G protein bağlı reseptörlerdir, nöronlar glial yapılar presinaptik postsinaptik alanlar ve uyarıcı inhibe edici nöronlarda geniş bir dağılım gösterir. Bu grup her biri başka genlerce kodlanan 8 reseptör alt tipi içermektedir: Grup 1 (MGLUR1, MGLUR5), Grup 2 (MGLUR2, MGLUR 3) ve Grup 3 (MGLUR4, MGLUR6, MGLUR7, MGLUR8)

Grup 1'de yer alan reseptörler uyarıcıdır. Fosfolipaz C'yi uyararak fosfoinositol iletim yolunu aktiflerler. Grup 2 ve 3'te yer alan reseptörler adenilat siklaz aktivasyonunun inhibisyonu ile inhibe edici etkilere sahiptirler. Postmortem çalışmalarda şizofrenide prefrontal kortekste MGLUR1a MGLUR 2/3 protein düzeylerinde artış tespit edilmiştir (175). GRM3 gen polimorfizmi şizofreni riski ile ilişkilendirilmiştir. GRM3'te ki bu varyasyon sağlıklı deneklerde prefrontal kortekste bozulmuş kortikal aktivasyon ve daha düşük NAA seviyeleri ve hastalarda olanzapin tedavisine daha az yanıt veren negatif semptomlar ile ilişkilidir. GRM3 polimorfizmi MGLUR3 reseptör fonksiyonunu değiştirmektedir (176).

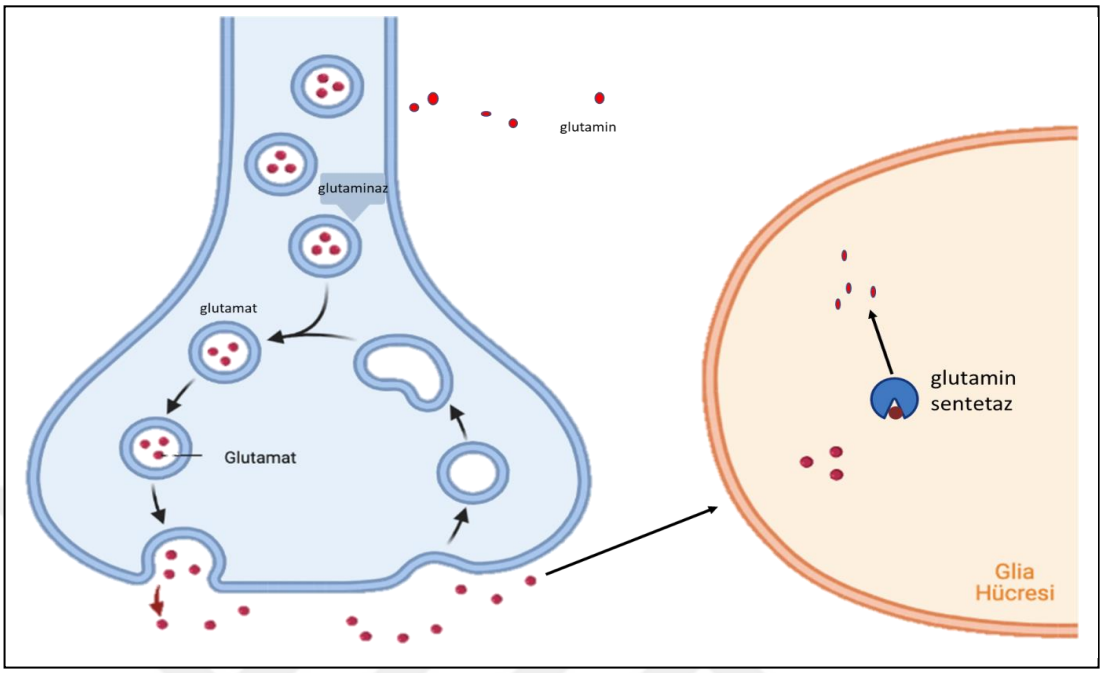
Şizofreni ayrıca beyinde artmış NAAG düzeyleri ile ilişkilidir. NAAG zayıf NMDA antagonisti ve MGLUR3 agonisti olarak görev yapar. Şizofrenide artan NAAG seviyeleri fonksiyonunda azalmadan kaynaklı ortaya çıkar. Grup 3 alttiplerinden MGLUR7 ve MGLUR8'de ki polimorfizmlerde şizofreni ile ilişkilendirilmiştir (177).

Neurogulin 1 glutamaterjik nöral ve glial gelişimin ve fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rollere sahiptir. Nrg1 geni şizofreni için kalıtsal risk ile ilişkilidir. Postmortem çalışmalar şizofreni de erbb3 ekspresyonunda azalma, spesifik neurogulin 1 ve erbb4 düzeylerinde artış göstermiştir. Bu değişiklikler neurogulin seviyelerini ve fonksiyonunu azaltabilir bunun sonucunda NMDA reseptör ekspresyonu ve fonksiyonu bozabilmektedir. Şizofreni de NMDA fonksiyon azalması ile erbb4 ve neurogulin seviye bozukluğu arasında artmış ilişki vardır (178). DISC1 şizofreni, bipolar bozukluk

otizm için kalıtsal risk ile ilişkilendirilmiştir. Şizofreni hastalarında DISC1 ile iletişime giren gelişimsel proteinlerde azalma saptanmıştır. DISC1 ile NMDA glutamat reseptörleri arasındaki etkileşim AKAP9 aracılığıyla olmaktadır. DISC1 ayrıca fosfodiesteraz 4b ile etkileşerek bu mekanizma aracılığıyla cAMP ye bağlı sinyal transdüksiyonunu da etkileyebilir (179). D-amino oksidaz, serin rasemaz ve d amino asit oksidaz aktivatörü genleri NMDA reseptörü için kotransmitter olan D-serin düzeyini belirleyen genlerdir (180). DAOA, D-serini inaktive eder, bu genler yapılan çalışmalarda şizofreniye kalıtsal riski hafif olarak arttırmaktadır. Beyinde yüksek DAOA ekspresyonu ve aktivitesi şizofreni de bildirilen azalmış bos ve plazma D-serin düzeyiyle ilişkilidir (181). Serin rasemazın fonksiyonu, insanlarda baskın form olan L-serini NMDA reseptör fonksiyonunu kolaylaştıran D-serine çevirir. Serin rasemaz ilişkili gen polimorfizminin şizofreni kalıtsal riski arasında bir ilişki olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (182). Şizofreni hastalarında postmortem olarak d/l serinnin azalmış oranları saptanmıştır bu bulgu düşük serin rasemaz düzeyleri ile tutarlıdır (183). D-serin rasemaz ayrıca şizofreni ile ilişkilendirilmiş bir gen olan Pick1'i de bağlar, Pick1 fonksiyonunda ki azalmalar serin reasemaz fonksiyonunu bozar ve NMDA reseptör fonksiyonunu bozmaktadır (184). Disbindin ve distrofin proteinleri glutamat veziküllerinin hareketinden ve glutamat nöronlarının dentritik dallanmasında rol oynar. Disbindin geni ile şizofrenin ilişkisi yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir. Postmortem çalışmalarda şizofreni de disbindin düzeylerinde azalma gösterilmiştir (185).

4.2.1 Glial sistem ve Glutamaterjik Sistem

Glia, glutamaterjik ve gabaerjik nörotransmisyondaki nöronlarla eş olarak çalışır. Astrositler ve oligodendroglialar glutamatın uzaklaştırılmasından sorumlu glutamat taşıyıcılarına sahiptirler. Glutamatı glutamine çeviren glutamin sentaz içermektedirler ve hücre dışı boşluğa glutamin salgılamaktadırlar (186). Glutamaterjik nöronlar glutamini alır ve onu sinaptik glutamat salınımı açısından birinci kaynak olarak kullanmaktadırlar bu fonksiyonun bozulması, sinaptik glutamat reseptörlerini aşırı uyarabilir ve nörotrofik faktörlerin salınımını azaltarak, nöral atrofi ve AMPA reseptörleri duyarsızlaşmasına neden olmaktadır (187).(Şekil-7)



Şekil-7: Glutamat sentez ve salınımı

Nörotrofik faktörlerin azalması, MGLUR2 reseptörlerinin aşırı uyarımı sinaptik glutamat salınımında azalmaya neden olur.

Şizofrenide bir dizi kortikal bölgede astrosit ve oligodendroglia yoğunluğunda azalma, boyut ve işlevselliğinde azalmalar gösterilmiştir (188). Hastalarda prefrontal kortekste azalmış glutamin sentaz immunreaktivitesi saptanmıştır. Buna eşlik eden artmış glutamat dehidrojenaz seviyeleri eşlik eder (189). Glutamat dehidrogenaz a-ketoglutaratı glutamata çevirmekten sorumludur. Bu model nörotransmisyonda salınan glutamatta kaynak olarak geri alımdan yeni sentezlenen glutamata geçiş olduğu düşünülmüştür. Oligodendrositlerde olan anormallikler astrositlerden daha belirgindir. Şizofrenide ki oligodendrositik anormallikler glutamat nöronal yapısını ve fonksiyonunu etkileyebilecek miyelinizasyon anormalliklerine neden olmaktadır (190). Gelişme sırasında glutamaterjik projeksiyonların miyelinizasyonu, yetişkin bilişsel kapasitesinin gelişmesinde özellikle yüksek dereceli muhakeme ve gelişmiş çalışan hafıza kapasitesinin oluşmasına neden olur.

Postmortem çalışmalar şizofrenide PFC'de azalmış miyelinizasyon, myelinli aksonlarda daha yüksek atrofi saptanmıştır (191). Şizofreni hastalarında oligodendrositler gelişimi ve bunların myelinizasyonu ile ilişkili çok sayıda gende azalmış ekspresyon saptanmaktadır (192).

4.3 Gabaerjik Sistemler

Calretinin içeren nöronlardaki artışlar parvalbumin içeren nöronlardaki azalma sonucunda ortaya çıkmaktadır. GABA nöronal popülasyondaki bu azalma şizofreni ile birlikte görülen klinik durumların yansıması olması da mümkündür. Örneğin, şizoaffektif bozukluk bipolar ve major depresif bozukluklarda GABA nöronal popülasyonu azalmış olarak bulunmuştur. Şizofreni hastalarında hastalıkla ilişkili GABA nöronlarının kortikal tabakalar ve subkortikal alanlarda anormal dağılımları gösterilmiştir (193).

Şizofrenide en çok etkilenen GABA popülasyonları parvalbumin ve somatostatin içeren gaba nöronlarıdır. Parvalbumin içeren nöronlar ventralmedial ganglionik oluşumdan ortaya çıkarken somatostatin içeren nöronlar dorsomedial ve kaudal ganglionik oluşumdan gelişmektedirler. Şizofrenide korunan kalretinin içeren gaba nöronları dorsolateral ganglıonik oluşumdan köken alır (194). Parvalbumin ve somatostatin içeren GABA nöronlarının migrasyonundan sorumlu genler şizofreniye bağlı göç anormalliklerinde belirgin rol oynamaktadırlar. Reelin kortikal gaba nöronlarınını nöronal göç ve kortikal gelişimnden sorumlu bir lipoprotein olup GABA nöron gelişim dağılım ve işlevlerinde bozukluklar reelin gen ekspresyonundaki azalmayla ilişkili olabilir. Hayvan modellerinde reelin eksiklikleri, GABA nöronal göç eksiklikleri, azalmış glutamik asid karboksilaz ekspresyonu ve dentritik diken yoğunluğunda azalma gibi şizofreniye ait birçok özelliği ortaya çıkartmaktadır (195). Reelin ve reseptörleri için azalmış ekspresyon gösteren hayvanlarda bozulmuş duyusal kapılama ve kognitif semptomlar saptanmıştır. Şizofreni hastalarında postmortem olarak yapılmış çalışmalara göre korteks ve cerebellumda GABA ile ilişkili anormallikler ile bağlantılı olarak reelin ekspresyonunda azalma saptamışlardır (196).

GABA nöronlarının göçünü etkileyen bir dizi başka sebepler de vardır, NMDA reseptörleri nöronların yüzeysel kortikal tabakalara radyal göçünde rol

oynamaktadır. D1 reseptör aktivasyonu gabaerjik nöronların göçünü destekler, D2 nöronların aktivasyonu ise bu göçü inhibe etmektedir. NMDA ve D1 reseptörleri fonksiyonlarında azalma ve D2 reseptörleri aktivitesinde artış GABAerjik nöronal göçü bozabilir. Yapılan postmortem çalışmalarda en tutarlı sonuçlardan biri GAD ekspresyonunda azalmanın saptanmasıdır. GAD vücutta GAD 65-67 olarak 2 formda bulunmaktadır sırasıyla bunları kodlayan genler GAD1 ve GAD2 dir. Şizofreni ve bipolar bozukluğu olan hastalardan alınan PFC ve hipokampal doku örneklerinde GAD 67 ve GAD67 MRNA düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur bununla tutarlı olarak GAD ekspresyonunda azalmalar şizofreni hastalarında azalmış kortikal GABA düzeyleri ile ilişkilidir (197). Çocukluk çağı şizofrenisinde GAD1 polimorfizmi aynı zamanda azalmış frontal kortikal gri cevher hacmi ile ilişkilidir. Şizofreni ile ilişkili GAD ekspresyon azalması NMDA reseptör fonksiyonunu azaltan glutamat sinaptik fonksiyon anormallikleriyle ilişkili olabilir bu hipotez primatlarda glutamat sinapslarında dentritik kayıp ve aksonal atrofinin gösterilmesiyle destek bulmuştur (198). Hayvanlarda ve invitro sistemlerde NMDA reseptör blokajı özellikle NADPH oksidaz ve parvalbumin içeren nöronlarda GAD ekspresyonunu azaltır. Ara nöronlardan parvalbumin içeren nöronlar ve somatostatin içeren nöronlarda GABA nöronal defisitleri saptanmıştır. Şizofrenide parvalbumin ve kalbindin içeren nöronlarda anormallik saptanmıştır calretinin içerenlerde ise bu bulgu saptanmamıştır (199).

Avize hücreleri kortikal piramidal nöronların ilk aksonal segmentinde sinaps yaparlar, bu hücreler şizofrenide atrofi göstermektedirler, parvalbumin ve kalbindin ekspresyonunda azalma, azalmış GAD ekspresyonu ve bu nöronolarda GABA taşıyıcı GAT1 için azalmış immunreaktivite saptanmıştır atrofiye avize hücrelerinde a2 subüniti taşıyan GABA-A reseptörlerinde artış mevcut olarak bulunmuştur (200). Diğer disfonksiyonel parvalbumin içeren nöron grubu kortikal piramidal nöronların perisomatik bölgesinde sinaps yapan sepet hücreleridir. Bu hücrelerde ki anormallikler postmortem çalışmalarda gösterilen kortikal ve hipokampal dokularda kolesistokinin gen ekspresyonunda azalma kolesistokinin reseptör ligand bağlanmasının

azalmasının en olası açıklamalarıdır. Sepet hücreleri akson terminallerinde kannabinoid1 reseptörlerine (CB1) sahiptirler. Esrar kullanımının şizofreni riskine katkıda bulunan etkileri CB1 reseptörleri genetik varyasyonlarının şizofreni duyarlılığını arttırması gibi verilerle beraber ele alındığında ilgi çekmektedir (201). Somatostatin ve nöropeptid Y içeren başka bir nöron grubu da şizofreni ile ilişkili peptidler için azalmış gen ekspresyonu gösterir (202).

GABA reseptör ailesi 3 çeşit reseptörden oluşur:

- GABA-A (klor kanalı içeren)
- GABA-B (G protein aracılı)
- GABA-C (bikukulin tarafından bloke edilemeyen ve baklofen tarafından uyarılamayan)

GABA-A reseptörü tipik olarak GABA nöron sinapslarında, benzodiazepin benzeri ilaçlara yanıt veren sinaptik reseptörlerde bulunur. GABA-A reseptörleri GABA sinapsı etrafında bulunan reseptör alttiplerinden ekstrasinaptik reseptörler daha düşük gaba affinitesine sahiptirler. Sinaptik reseptörler fazik yüksek klorür iletkenliğine aracılık ederler. Aksine ekstrasinaptik reseptörler nörosteroidlere ve benzodiazepin ters agonistlerine yanıt vermelerine rağmen tipik olarak benzodiazepin agonist uyarımına yanıt vermezler.

1950'lerde daha henüz beyinde yaptıkları bağlanmalar saptanmadan önce araştırmacılar fensiklidin ve ketaminin sağlıklı kişilerde psikoz, retardasyon ve bilişsel bozukluklar ile giden ve şizofreni semptomlarına benzer yanıtlar oluşturdukları bildirilmeye başlanmıştır. NMDA reseptör antagonistlerinden ketamin en çok çalışılan ilaç olup doz ile ilişkili şizofreni benzeri semptomlara sebebiyet vermektedir. Çok düşük dozlarında 1-2 etanol içeceği benzeri öforik bir hal yaratırken, doz yükseldikçe bilişsel ve algısal anormallikler ortaya çıkmaktadır. Çoğu grupla 100-200 ng/ml dozlarında çalışılmış olup bu dozlarda paranoya gibi psikotik semptomlar oluşmaya başlamaktadır. Algısal çarpıtmalar ortaya çıkar ve halüsinasyonlar görülebilir, ortaya çıkan algısal değişiklikler testin gerçekleştiği çevrenin duyusal karakteristiğinden etkilenmektedir. Sessiz ve iyi aydınlatılmış test ortamlarında denekler daha ziyade kendileri ile ilgili deneyimlerde, gerçek olmama

vücutlarında değişme deneyimleri zaman ve test ortamındaki değişiklikleri tanımlamaktadırlar. Sıklıkla test esnasında denekler duvarların hareket ettiğini, tünel görüşünün ortaya çıktığını, duyusal uyaranların canlılığı ve biçiminde değişiklikler tecrübe ederler (203). Ayrıca ketamin dikkatin yürütücü kontrolü, çalışma belleği, bildirimsel belleğin kodlanması ve geri çağrılması, planlama ve soyut akıl yürütme dahil olmak üzere birçok bilişsel özelliği bozmaktadır. Ketamin uygulaması Wisconsin kart eşleme testinin nasıl uygulanacağını öğrenmeyi engeller ancak öğrenildikten daha önceden öğrenilmiş problem çözme stratejilerinin kullanılmasında bir bozulmaya neden olmamaktadır (204). Amfetamin paranoya, grandiyozite, psikomotor aktivasyon ve irritabilite ortaya çıkartmaktadır. Amfetamine kıyasla ketamin daha belirgin negatif semptomlar bilişsel semptomlar ve algısal çarpıklıklar türetmektedir. LSD, meskalin, psilosibin ve DMT gibi serotonerjik halüsinojenler psikomotor aktivasyon, ego difüzyonu (evrenle birleşme duygusu), canlı psikodelik halüsinasyonlar üretme eğilimlerinin yüksekliği ile ketamin ve fensiklidinden ayrışmaktadır.

NMDA reseptör antagonistleri, hayvanlarda kortikal ve limbik hücre dışı dopamin düzeylerini yükseltir, insanlarda amfetamin duyarlılığını arttırarak dopamin salınımını arttırır. Dopamin D1 reseptörü ve NMDA etkileşimi şizofreni de ortaya çıkan bilişsel bozuklukların oluşumu ve tedavisi için önemlidir.

Prefrontal kortekste D1 reseptörleri, NMDA reseptörlerine sahip olan dentritik dikenler üzerinde ekstrasinaptik olarak bulunurlar ve yüksek dopamin salınımına maruz kalırlar. Moleküler düzeyde baktığımız da ise bu 2 reseptör grubu arasında protein protein ve sinyal iletim yolakları aracılığıyla bir etkileşim mevcuttur. Bu etkileşimin en çok incelendiği yer çalışan hafıza nörobiyolojisi bağlamındadır.

Beyin dokusu örneklerinde ve primatlarda hem NMDA hem de D1 reseptörleri çalışma belleğindeki bilgilerin korunması için gerekli kalıcı nöronal aktivitenin korunmasında rol almaktadırlar (205). NMDA antagonistleri anestezik dozlarda kullanıldığında bu ilaçlar PFC ve hipokampusta GABA nöronal aktivasyonunu azaltır, GABA salınımını azaltır ve ileri besleme yolağı

ile sonraki nörondan glutamat salınımınının engellenmesini disinhibe eder. Sonuçta ortaya glutamat salınımında artış çıkar, bu glutamat artışı ortaya artan uyarıcı potansiyeller ve artmış ekstrasellüler glutamat seviyelerine yol açmaktadır (206).

İnsanlarda ketamin birçok beyin bölgesinde istirahat kortikal metabolizması ve perfüyonunda artışa sebep olur. Bu sebeple NMDA antagonistleri her ne kadar uyarıcı bir reseptörü inhibe etseler de bu ilaçlara bağlı ortaya çıkan psikoz uyarıcı hiperglutamaterjik bir durumdur. Bu görüşten temel alarak GABA reseptörünü inhibe eden ilaçlar psikoz riskini arttırmalı ve aktive eden ilaçlar antipsikotik etkinlik göstermelidir. Güncel anesteziyoloji literatürüne göre benzodiazepinlerin hipnotik dozları, anestezik ketamin dozlarının algısal etkilerini inhibe etmektedir. Yapılan çalışmalarda subhipnotik dozda lorazepam subanestezik dozda ketaminin algısal etkilerini hafifletme eğilimindedir ancak bu etki psikotik etkilerden ziyade disosiyatif etkilere karşı daha kuvvetli olarak gösterilmiştir (207).

Parvalbumin içeren nöronlar, NMDA antagonistlerine duyarlı nöronlar ve şizofrenide işlev bozukluğu olduğu düşünülen hücre popülasyonları teta ve gama frekanslarında kortikal salınımlara sebep olur. Şizofreni hastalarında bilişssel ve duyusal işlevler gerçekleştirilirken bu frekanslarda ortaya çıkan eksiklikler altta yatan gabaerjik patolojiyi yansıtmaktadır (208).

GABA eksikliklerinin psikoza duyarlılığa yol açtığı hipotezi benzodiazepin ters agonistleri ile alakalı yapılmış çalışmalarda da desteklenmiştir (209).

Bir GABA-A ters agonisti olan iomazenil uygulanmasının şizofreni hastalarında parsiyel serotonin agonisti olan MPCT ile oluşturulan psikoza duyarlılık ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Sağlıklı bireylerde ise bu etki ortaya çıkmamıştır. Bu veriler ışığında gaba eksikliklerinin sağlıklı bireylerde tipik olarak psikoz oluşturmadığı ancak şizofreni hastalarında psikozu monoerjik aktivasyon ile kötüleştirebildiği saptanmıştır (210).

Bu açıdan bakıldığında Gaba işlevini kolaylaştıran ilaçlar stres veya başka çevresel sebepler ile ilişkili ortaya çıkan monoaminerjik aktivasyon

sonucu ortaya çıkan şizofreni semptomlarının kötüleşmesinin azaltılmasında ve profilaktik koruyucu olarak bir role sahip olabilme ihtimaline sahiptirler.

Glisin B reseptör agonistleri veya glisin, D-serin ve D-alanin ve bunların agonistleri özellikle negatif semptomlar ve bilişssel bozukluklar alanında antipsikotik tedavinin etkinliğini arttırmaktadır. Parsiyel agonist D-sikloserin ise glisin bölgesinde tam agonistlerden daha az etkilidir ve yüksek dozlarında psikotik alevlenmeyi arttırabilmektedir (211).

5. Endofenotipler

Endofenotip kavramı, İlk olarak Shields ve Gotesman tarafından tanımlanmış olan şizofreni ile ilişkili genetik riske sahip klinik ve biyolojik ölçümleri ifade etmektedir. Temelde endofenotipler hakkında ortaya konan görüşlerin ortak noktası şizofreniye göre daha basit bir genetik yapıya sahip olan kalıtsal ve biyolojik anormallikler oldukları yönündedir. Genetik yapı ve klinik semptomlar arasında bir pozisyonda yer almaktadır ve bu konumlarından dolayı hastalık genlerinin tespitinde güçlü bir dayanak teşkil etmektedirler (212). Öncelikli olarak şizofrenide tespit edilen biyolojik anormallikler sonraki çalışmalarda ailede ve birinci dereceden akrabalarda da saptanmışlardır (213). Bunun gösterilmesi ile ilerleyen çalışmalar nöroleptiklere yanıtın değerlendirilmesi, zaman içerisinde anormalliğin stabilitesi ve ölçümlerin genetik temelinin saptanmasına yönelik yapılmıştır. Elektrofizyolojik endofenotiplerin şizofrenide ilk kullanımları bilgi işleme eksikliklerinin saptanması amacıyla 1970 lerde olmuştur. EEG temelli türetilen ERP'ler ve irkilme refleksinin kapılanması (PPİ) ölçümleri hastalarda ve akrabalarında anormallikler saptamıştır (214). İrkilme refleksinde ön uyaran varlığı irkilme reaksiyonunu engelleyebilir. Şizofreni, ön uyaran aracılı inhibisyon eksiklikleri duysal motor kapılama fonksiyonlarındaki bozukluğunu göstermektedir. Genel olarak bu elektrofizyolojik ve sensorimotor kapılama ölçümleri beynin gizli bilgi işleme adımlarını temsil eden beyin fenotipleri olarak görünmektedir. Ön uyaran aracılı inhibisyon ve P50 duysal girdilerin inhibisyonu ve kapılanması ile ilişkili ölçümlerdir. Yüksek ses gibi ani ve yoğun bir duyusal uyaran tüm

vücutta irkilme gibi bir tepkiye yol açmaktadır. Bu yanıt yoğun uyarandan 30-300 ms önce daha hafif bir uyaranın gelmesi ile azalır (215). İrkilme tepkisi insanda elektromiyelografik olarak göz kırpmanın ölçümüyle değerlendirilir. Hayvan çalışmaları ön uyaran aracılı inhibisyonun farmakolojisini ve nörobiyolojisini tanımlamıştır. Ön uyaran aracılı inhibisyon bozuklukları D2 agonistleri ve NMDA antagonistleri ile oluşturulabilir ve antipsikotik ilaçlar ile tersine çevrilebilmektedir (216). Bu özelliklerinden ötürü ön uyaran aracılı inhibisyon yeni antipsikotik ilaç geliştirilmesinde yaygın bir tarama testine dönüşmüştür. Ön uyaran aracılı inhibisyon ön uyaran ile irkilme uyaranı arasındaki süreye bağlıdır, yaş cinsiyet sağ sol göz arasında farklılıklar bildirilmiştir. Şizofreni hastalarında ön uyaran aracılı inhibisyon bozukluğu gösterilmiştir, bozukluk uyaranlar arasında özellikle 60 ms süre olduğu durumda ortaya çıkmaktadır. Ön uyaran aracılı inhibisyon sağlıklı ve hasta kişilerde stabil bir seyir izlemektedir, hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi insanlarda da antipsikotik ilaçlar ön uyaran aracılı inhibisyon bozukluğunu normalleştirmektedir (217). Bu bozukluk bilişsel bozukluklar ve düşünce bozuklukları gibi çeşitli klinik tablolarda da gözlenmiştir. Sağlıklı akrabalarda da hastalara benzer şekilde ön uyaran aracılı inhibisyon bozukluğu gösterilmiş ve hastalığın genetik temelini gösteren kanıtlardan biri olduğu öner sürülmüştür. Ön uyaran aracılı inhibisyon bozukluğu kalıtsallığı 0.32-0.38 olarak değerlendirilmiştir (218).

Şizofreni nöropatolojisini açıklamaya yönelik çalışmalarda beyin hacmi %4 oranında azalmış bulunmuştur, beyin ağırlığında ise buna paralel %3 lük bir azalış mevcuttur (219). Bu bulgular şizofreni nöropatolojisinin moleküler ve histolojik temeli ile ilgili sorular doğurmaktadır. Beyin hastalığı temel şekilde ele alınacak olursa hastalığın oluşumu en basit şekilde iki başlık ile açıklanabilir. Nörogelişimsel anormallikler ve nörodejeneratif bozukluklar, Dejeneratif süreçler hipoksi, travma enfeksiyonlar ve demansiyel durumların temel olarak altında yatan patolojidir, dejeneratif bulguların yokluğunda ise normal beyin gelişimin süreçlerinde bir terslik sonucunda ortaya çıkan nörogelişimsel bozukluklardan bahsedilebilmektedir. Şizofreni vakalarının %70'inde astrositoz saptanmıştır. Gliozis genellikle diensefalonun

periventriküler ve subepandimal bölgelerinde veya bazal ön beyin yapılarında saptanmıştır (220).

En çarpıcı ilk bulguların tespit edildiği alan medial temporal lob hipokampüs bölgesi olmuştur. Hipokampal ölçümlere göre ilk epizod ve kronik hastalarda volüm kaybı saptanmıştır. Monozigotik ikizler karşılaştırıldığında ise hipokampal volüm etkilenen ve sağlıklı bireyler arasında ayrımı sağlamaktadır (221). Spektroskopik çalışmalarda hipokampüs düzeylerinde nöronal patolojiyi düşündüren azalmış N-asetil aspartat sinyali gösterilmiştir (222). Normal koşullarda hipokampal piramidal nöronlar apikal dentritlerin stratum radiatuma doğru yönelmesiyle hizalanır. Kovelman ve Scheibel (1984) şizofrenide bu yönelimin değiştiğini ve terse dönebildiğini göstererek nöronal kargaşaya yol açan gelişimsel bir göç bozukluğunun oluştuğundan bahsetmişlerdir (223). Hipokampal oluşumda en sık saptanan ikinci anormallik Jacob ve Beckmann tarafından gösterilen entorhinal kortekste lamina 2 ve 3 seviyelerinde anormal olarak kümelenmiş nöronlardır (224). Anormal göç süreçleri neticesinde oluşan bu bulgular hastalığın oluşumunda sorumlu nörogelişimsel süreçlere kanıt teşkil etmektedir.

Şizofrenide sinaptik araştırmalar temel olarak presinaptik terminalde protein yapıların araştırılması ve bu proteinlerin hastalık tanınmasın da marker olarak kullanılabilirliği olup olmadığı yönünde olmuştur. İlk olarak Alzheimer'da sinaptofizin ile uygulanan bu yaklaşım, çeşiti nöropatolojik ve deneysel çalışmalar ile doğrulanmıştır (225).

Dentritlerin değerlendirilmesinde post sinaptik protein moleküllerideki kullanılabilir, özellikle Map-2 ve Spinofilin öne çıkan proteinler olmuşlardır, Hipokampal formasyonda temel sinaptik ve dentritik bulgular; sinaptofizin, SNAP-25 ve kompleksinlerin azalmış presinaptik ekspresyonu olarak bulunmuştur ve azalmış düşük sinaps yoğunluğunun bir göstergesi olarak ele alınabilmektedir (226).

Çalışmalar DLPFC'nin şizofreni için olası bir patoloji bölgesi olarak tanımlanmasına yol açmıştır. Metabolizmasında değişiklik ve devre bütünlüğünü gösteren bilişsel fonksiyonlarda bozukluk bulguları ile desteklenmiştir (227). İşlev bozukluğunun yapısal anormalliklerle ilişkili

olabileceği düşünceleri MR çalışmalarında dorso lateral prefrontal korteks'de gri madde hacminde azalmaların tespit edilmesiyle destek bulmuştur ve postmortem çalışmalara göre hastalarda DLPFC de gri cevher hacminde %5-10'luk azalma saptanmıştır. Spektroskopik çalışmalarda şizofreni hastalarında daha düşük DLPFC NAA düzeylerinin olduğunu göstermiştir. NAA miktarının azalma şiddeti, çalışan bellek görevleri sırasında diğer beyin bölgelerinde bozulmuş aktivasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (228).

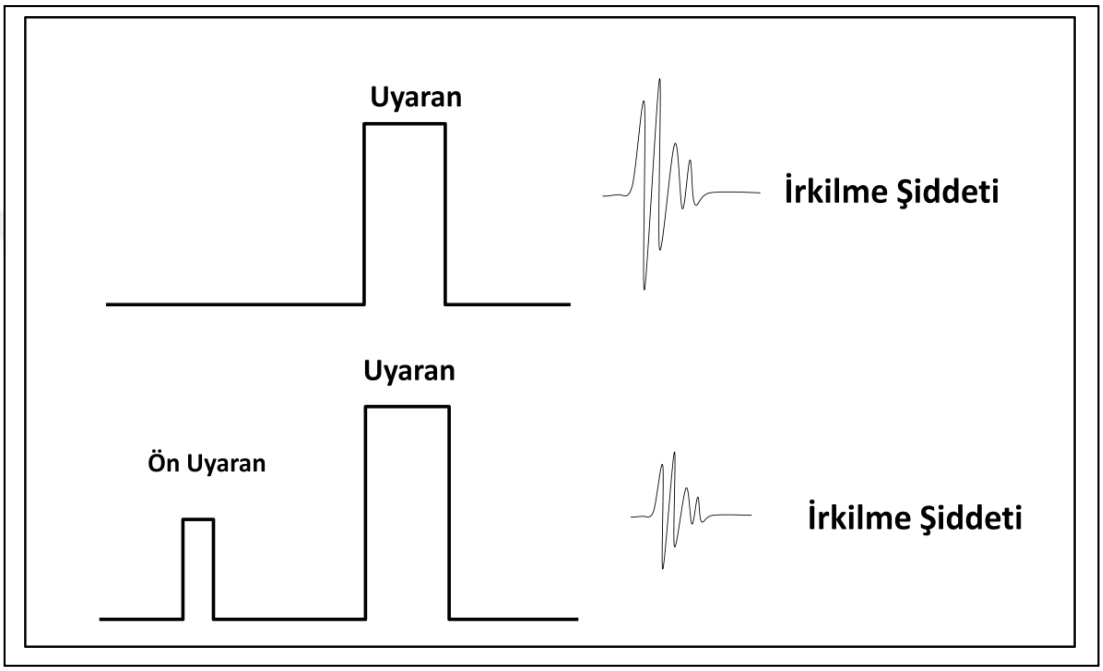
Genel olarak kanıtlar görünür nöronal kayıp olmaksızın DLPFC'nin sinaptik bağlantı yapısında bir azalma olduğunu düşündürmektedir (229). Şizofreni hastalarında DLPFC işlev bozukluğu, sinaptik fonksiyonla ilişkili olabileceği gibi nöronal metabolik kapasite değişikliklerini de yansıtabilir. Metabolik fonksiyonları inceleyen çalışmalarda özellikle TCA siklusu, mitokondriyal malat mekik sistemi, aspartat ve alanin metabolizması ve ubikuitin metabolizmasının azalmış ekspresyonları saptanmıştır (230).

DLPFC'de bazı alt tip GABA nöronlarında GABA sentez ve yeniden alımının düşük olduğu saptanmıştır. Kortikal GABA nöronlarını immunreaktivite özelliklerine göre parvalbumin, kalbindin ve kalretinin nöronları olarak üçe ayrılır ve bu nöronlardan en çok etkilenen parvalbumin içeren GABA nöronlarıdır, etkilenme hücre yoğunluğu ve sayısı üzerinden değil daha çok parvabumin GABA nöronlarının moleküler ve sinaptik profilinin etkilenmesi şeklinde olmaktadır. Hastalarda parvalbumin mRna seviyeleri azalmıştır ve bu nöronların yarısında GAD seviyeleri düşmüş bulunmuştur (231).

Çocukluk çağı şizofrenisi 1947 yılında Bender tarafından gelişimsel bir ensefalopati olarak tanımlanmıştır, 1972 yılında Fish ve Hagin şizofrenili annelerin çocuklarında nörolojik gelişimde şizofreni spektrum semptomlarının ortaya çıkmasını yordayıcı belirgin aksama ve gecikmeler saptamışlardır (232). Erişkin dönem şizofreni hastalarında yapılan çalışmalarda da çocukluk dönemi sosyal anormallikleri olduğu saptanmıştır.

5.1 Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon Testi

Ön uyaran aracılı inhibisyon, irkilme refleksi oluşturacak kadar kuvvetli sesli, görsel ya da dokunsal uyaran öncesinde verilen daha düşük şiddette ve kısa sürede bir ön uyaranın (prepulse) irkilme refleksinde azalmaya yol açmasının ifadesidir (233) (Şekil-8).

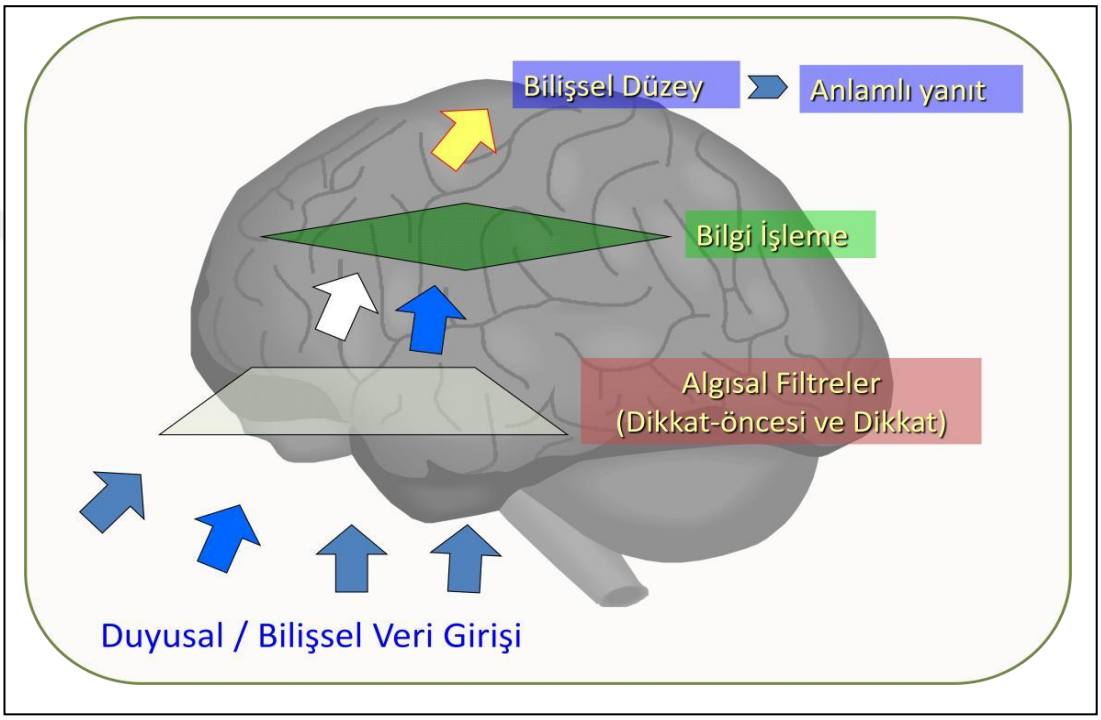


Şekil-8: Ön uyaran aracılı inhibisyonun şekilsel anlatımı. Ön uyaran varken irkilme şiddetinin azalmaktadır.

ÖUAİ, beynin normal bir fizyolojik fonksiyonu olan, kortikal ve limbik yapıların birlikte görev aldığı, dış uyaranların işlenerek cevaba dönüştürülmesiyle ilişkili duyusal, motor ve kognitif süzme fonksiyonunu gösteren bir belirteçtir (234) (Şekil-9).

Şizofreni, bipolar bozukluk, Tourette Sendromu ve obsesif-kompulsif bozukluk gibi çok sayıda psikiyatrik tabloda ÖUAİ'nin bozulduğu gösterilmiştir (235). Duyusal motor süzme fonksiyonunda meydana gelen bu bozulmanın beynin limbik korteks, striatum ve retikuler formasyonu içine alan beyin devrelerini ve monoaminerjik sistemi kapsadığı düşünülmektedir. Bu nedenle monoaminerjik ve diğer beyin yolaklarının fonksiyonlarının bir göstergesi olarak ÖUAİ testinin kullanılması, bu testi şizofreninin biyolojik sebeplerinin

araştırılmasında kullanılan en temel metotlardan birisi haline getirmiştir (236). ÖUAİ'de bozulma modelinin kullanılmasındaki amaç, şizofrenide meydana gelen muhtemel monoaminerjik ve diğer beyin yolakların bozukluğunu değerlendirmek ve bu yolaklar üzerinden etki eden ilaçların hastalığa olan etkilerini araştırmaktır (237).



Şekil-9: Duyusal motor süzme fonksiyonunun şekilsel gösterimi

5.2 Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon Bozukluğu ve Şizofreni Modellemesi

ÖUAİ'deki bozulma şizofrenide rolü olduğu düşünülen nörotransmitter sistemlere etkili farmakolojik ajanlarla yapılabilmektedir. Şizofreni ve dopaminerjik sistem ilişkisi göz önüne alındığında, modellemede en sık kullanılan yöntem dopaminerjik hiperaktivasyon sonucu ÖUAİ'nun bozulmasıdır. Mezolimbik dopaminerjik sistem üzerinden ÖUAİ'daki bozulma ilk olarak Swerdlow tarafından gösterilmiştir (238). Dopamin agonisti apomorfin veya dopamin salınımını arttıran amfetamin verilmesi ÖUAİ'de bozulmaya neden olur ve direk ya da indirek dopaminerjik agonistlerle

meydana getirilen ÖUAİ'deki bozulma bir antipsikotik olan haloperidol ile önlenebilmektedir (239).

Serotonerjik sistemdeki disfonksiyon bir başka önemli nörobiyolojik kuramdır. Mansbach (1989) ilk olarak serotonin salınımını arttıran 3,4-metilenedioksi-N-metilamfetamin (MDMA)'in ÖUAİ'de bozulma meydana getirdiğini saptamıştır (240). Benzer şekilde 5-HT1A reseptör agonisti maddelerin de ÖUAİ'nu bozduğu bulunmuştur (241).

Bir başka modelleme çeşidi ise non-kompetatif N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör antagonisti ilaçlarla ön uyaran aracılı inhibisyonda bozulma meydana getirmektir. Yapılan çalışmalarda fensiklidin (PCP), dizosilpin (MK-801), ketamin gibi non-kompetatif NMDA reseptör antagonistleri kullanılarak ÖUAİ'nin bozulduğu gösterilmiştir (242).

Ön uyaran aracılı inhibisyon fenomeninin önemli bir kazanımı beyine giren duyusal uyaranların aşırı yüklenmesini engelleyerek kognitif parçalanmayı da engellemesi varsayımıdır (243). Antikolinerjik ilaçların, bazal değerler dikkate alınmadan seçilen gruplar üzerinde ÖUAİ değerlerinde bozucu etki gösterdiği daha önce gösterilmiştir (244). Bu antikolinerjik ilaçlardan en yaygın kullanılanı skopolamindir. Ayrıca diğer muskarinik kolinerjik reseptör antagonisti olan triheksifenidil ve benztropinin de ÖUAİ'yi bozduğu ortaya konmuştur (245).

5.3 Bazal Ön Uyaran Aracılı İnhibisyona Göre Gruplandırma Yapılması ve Hastalığın Bireyselleştirilmesi

Ön uyaran aracılı inhibisyonu bozarak oluşturulan şizofreni modellemesi psikofarmakolojide en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Bu şekilde oluşturulan modelleme genel olarak farmakolojik ajanlarla yapılmaktadır. Oysa ki ÖUAİ testinin şizofreninin biyolojik bir göstergesi olarak kullanılması göz önüne alındığında, herhangi bir farmakolojik ajan kullanılmadan bazal ÖUAİ değerlerine göre denekler gruplara ayrılabilecektir. Literatürde ÖUAİ değerlerine göre 'düşük inhibisyonlu' ve 'yüksek inhibisyonlu' diye gruplara ayrılarak yapılan çok fazla çalışma yer almamaktadır. Farmakolojik ajanlar kullanılmadan oluşturulan modellerin çoğu genellikle gen delesyonu yapılarak elde edilen transgenik hayvan modelleridir (246).

Bazal değerlerine göre düşük ÖUAİ değerleri gösteren bireyler, diğer yöntemlerle şizofreni modeli oluşturmuş deneklere benzer özellikler sergileyeceği düşünülebilir.

Sağlıklı olduğu düşünülen bireylerin oluşturduğu bir popülasyon grubunda yapılan çalışmalar, ÖUAİ değerlerinin bireyler arasında farklılık oluşturduğunu göstermektedir. Popülasyonu belirleyen bireylerin sayısı arttıkça bu bireysel farklılık artmakta ve bu popülasyon içerisinde ÖUAİ değerlerine göre gruplar oluşturulabilmektedir (247). Gruplar, genel olarak "düşük inhibisyonlu" ve 'yüksek inhibisyonlu" olarak oluşturulur ve çalışmalar bu gruplar üzerinden yürütülebilmektedir. Yapılan çalışmalar her iki grup arasında gerek ilaçlara verilen yanıtların, gerek ise davranışsal yanıtların farklı olduğununa yönelik ip uçları ortaya koymaktadır. Bu çalışmalardan çıkan genel kanı düşük grupların şizofreniye yatkınlık oluşturabildiğini ve her iki grubun nörokimyasal olarak birbirinden ayrılabileceği şeklindedir (248).

Feifel, dopaminerjik sistemin şizofreni üzerine etkilerini göz önüne alarak yaptığı çalışmasında bazal ÖUAİ değerlerine göre sıçanları 'yüksek inhibisyonlu' ve 'düşük inhibisyonlu' olarak gruplara ayırmış ve grupların dopaminerjik sistem üzerinden etki gösteren apomorfin ve haloperidole farklı yanıtlar verdiğini göstermiştir (249). Bir başka çalışmada Peleg-Raibstein ve arkadaşları, dopaminerjik sistem üzerinden etki gösteren amfetaminin, ÖUAİ değerlerine göre gruplama yaparak şizofreni hastalığındaki etkisini araştırmıştır. Ayrıca yaptığı çalışmasında beyin dokusunda 'düşük inhibisyonlu' ve 'yüksek inhibisyonlu' gruplar arasında nörokimyasal farklılıkların bulunduğunu saptamıştır (250).

Bazal ÖUAİ değerlerinin bireyselliği gösterdiğini vurgulayan bir başka çalışma, 'düşük inhibisyonlu' grup ile 'yüksek inhibisyonlu' grubun şizofreni hipotezlerindeki etkinlikleri gösterilen ilaçlar olan haloperidol, amfetamin ve MK-801'in yanıt farklılıklarının olduğunu göstermiştir (251).

Kayır ve ark.'ları (252), bazal ÖUAİ değerlerine göre gruplama yaptıkları çalışmalarında düşük inhibisyonlu grubun alkol yoksunluğu belirtilerini daha şiddetli geçirdiğini, nikotine daha güçlü duyarlılaşma geliştirdiğini ve sosyal etkileşim testinde diğer sıçanlarla daha az etkileşimde

bulunduğunu göstermişlerdir (253,254). Bu bulguların şizofrenide de benzer şekilde gözlenmesi ÖUAİ testinde “düşük inhibisyonlu” olarak ayrılan grubun şizofreniye yatkınlığın modeli olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

6. Üridin

Üridin RNA ve glikojen sentezinde önemli bir rol oynayan bir urasil nükleozididir ve aynı zamanda primidin-lipid bileşimleri ile biyomembranların oluşumunda önemli rol almaktadır.

İnsanlarda beyin omurilik sıvısında ve kanda bulunur ve seminal sıvı da aktif konsantrasyonlarda bulunur gereklilik durumunda kurtarılarak kullanılabilir, kan konsantrasyonlarının diğer pürin ve pirimidinlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir, plazmadan hücrelere ve beyine geçişi nükleozid taşıyıcı sistemler ile gerçekleşir (255).

Memelilerde pürin ve pirimidin metabolizması arasında temel farklardan biri pirimidinlerin nükleozidler özellikle üridin üzerinden yeniden üretilebilmesidir, pürinler ise kendi bazlarından geri dönüştürülmektedir, pirimidinlerde ise urasil gibi bazların kurtarılıp yeniden kullanılabildiğine yönelik bir bulgu bulunmamaktadır. Genetik olarak pirimidin sentez bozukluğu olan hastalar her iki kimyasalda barsaklar emilse dahi oral üridin tedavisine yanıt oluştururken urasile cevap vermemektedirler (256). Diyetle alınan pürinler pirimidinlerden farklı olarak kullanılamaz ürik aside dönüştürülerek atılır.

6.1 Sentez ve Metabolizma

Pirimidinler memelilerde de novo olarak sentez edilebilmektedir, orotik asitten üridin monofosfataz enzimiyle UMP oluşur anabolik yol UMP üzerinden devam eder ve pirimidinler oluşur. Diğer bir yolak ise kurtar-kullan yolağı olarak adlandırılır hücre dönüşümü esnasında yıkılan nükleotidler DNA ve RNA dan açığa çıkan pirimidinler yeniden kullanıma girerler. İnsanlarda dolaşımda bulunun esas primidin üridindir (257).

De novo sentez yolağı ve kurtar kullan yolaklarından hangisinin ön planda kullanılacağı hücre tipine ve fizyolojik durumuna göre farklılık gösterir.

Üridin yapısında uracil ve riboz bulunan bir primidin nükleozididir. Çeşitli hücre sitoplazmalarında primidin sentezi yapılmaktadır bu anabolik süreç karbomoil fosfat sentezlenmesi ile başlar, karbomoil fosfat CAD proteinince amonyak, karbondioksit ve fosfat (ATP) den sentezlenir, yine CAD proteini aspartat ekleyerek orotik asiti oluşturur, orotik asitten üridin monofosfat sentetaz ile OMP oluşturulur sonraki adımda aynı enzim UMP yi oluşturur. UMP pürin 5-nükleotidaz aracılığıyla üridini oluşturur. Üridin ayrıca sitidinden sitidin deaminaz aracılığıyla, urasilden ise uradin fosforilaz ile sentezlenebilmektedir.

Üridin'in urasile parçalanması üridin fosforilaz ile olur, uracil ise sonraki adımda N-karbomoil B-alanine parçalanır sonrasında B-üreidopropionaz ile B-alanine dönüşür, oluşan B-alanin atılmazsa anserin ve Karnozin in yapısına katılır.

Üridinin biyoyararlanımı nükleotid-lipid bileşimleri yoluyla RNA üretimi ve biyomembranların üretiminde bu nedenle hücrenin fonksiyonunun devamlılığı ve sentezlenmesinde önemlidir. Şeker ve lipid metabolizmasında üridin ve UDP-glukoz gibi bileşimlerin metabolik rolleri gösterilmiştir (258). Üridin nükleozidlerinin hücresel fonksiyonları değerlendirilirken UDP ve UTP gibi farklı üridin nükleotidlerine ait bu gibi primidino reseptörler plasenta, böbrekler gibi dokularda gösterilmiştir (259).

Bu reseptörlerin varlığı pirimidinlerin hücre içi depolardan salındığı ve hücre dışında yıkıma uğradığını desteklemektedir. (260). Meme kanseri hücrelerinin mekanik stimülasyonu P2U reseptörlerinin uyarımına yol açan UTP ve UDP salınımına yol açmakta, astrositomaların mekanik uyarımı ise P2Y4 reseptörleri uyarımına yol açan UTP salınımına yol açtığı gösterilmiştir (261,262). Salınan bu üridin nükleotidleri çeşitli dokularda yer alan ektonükletidazlar ile yıkılırlar. Fare süperior servikal gangliasında bulunan ektonükletidaz aracılığı ile UTP UDP, UMP ve üridine yıkılır (263). Fare astrositomasında bulunan ektonükleotid difosfokinaz aracılığıyla UDP'nin UTP'ye dönüşümü sağlanmaktadır (264).

Üridin ve nükleotidleri solunum, dolaşım, üreme ve sinir sistemleri üzerinde önemli biyolojik etkilere sahiptir. İnsan, sıçan ve fare plazmasında, kemik iliği, beyin omurilik sıvısında yapılan ölçümlerde üridin

konsantrasyonları benzer 3-8 mM arasında değerlerde bulunmuştur (265). İv infüzyonla yüksek doz üridin verilmesi durumunda dengeleyici taşınma sistemlerinin aktivasyonu ve hücre içi mekanizmalar ile üridin konsantrasyonu hızla eski durumuna döndürülür, aynı zamanda sirkadiyen ritim ve yemek sonrası üridin miktarlarında dalgalanma gözlenmektedir (266).

Üridinin plazma düzeyini arttıran diğer faktörler, etanol alımı, fruktoz alımı subkutan okterotid uygulanması, egzersiz, inozin infüzyonu bu faktörlere bağlı konsantrasyon artışının artmış ATP ihtiyacı, glikojenez neticesinde UDP-glukoz ihtiyacında artışa bağlı olduğu önerilmiştir (267).

Plazma düzeyini azaltan faktörler ise amino asit alınımı, glukagon infüzyonu ile olduğu gösterilmiştir (268).

Periferik dolaşımda üridin esas olarak karaciğerde sentezlenir ve salınır karaciğerin bu fonksiyonu plazma üridin konsantrasyonunun esas düzenleyicisidir sonrasında dolaşımdaki üridin beyin omurilik sıvısı ve diğer dokulara dağılır. Eritrositler bu düzenlemede kritik öneme sahiptir, orotik asidi alarak hızla UDP-glukoza çevirirler ve çekirdekli hücrelerden farklı olarak UTP olarak depolamazlar, de novo primidin sentezi yapamazlar (269). Eritrositlerin bu taşıyıcı ve düzenleyici aktivitesi bir pürin olan hypoksantin üzerinde gösterilen taşıyıcı ve düzenleyici aktivitesi ile paralellik göstermektedir (270). Dolaşımdan alınan primidin bileşikleri santral sistemin için ana primidin kaynağıdır ancak düşük düzeyde de novo sentezde gösterilmiş ve yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere normal elektrofizyolojik aktivitenin sürdürülmesinde fosfolipid ve karbonhidrat sağlanmasında dolaşımda bulunan üridin ve sitidin gibi primidinler kritik öneme sahiptir (271,272).

Dolaşımdan primidinlerin alınmasını sağlayan taşıyıcılardan dengeliyicileri kodlayan 4 gen (ENT-1-4) ve Na bağımlı konsantrasyon sağlayıcı (CNT-1-3) 3 gen bulunur (273). Beyin endotelyal hücreleri ENT1, ENT2 ve CNT2'ye sahiptir koroid pleksusta farklı olarak CNT3'te eksprese edilir, insan koroid pleksus hücrelerinde baskın olarak ENT2 ve CNT3 bulunur. (274) Bu taşıyıcıların tümü üridini taşıyabilir ve üridinin beyin dokusuna giriş ve çıkışından sorumludurlar (275). Taşıyıcılar beyinde farklı lokalizasyonlarda

farklı dağılımlara sahiptir ve bu beyinde farklı lokalizasyonlarda farklı üridin konsantrasyonlarıda bulunmasına yol açmaktadır (276).

CNT2'nin afinitesi sitidine göre üridin için çok daha yüksektir bu sebeple beynin ana primidin kaynağı, sitidin plazma düzeylerinin yüksek olduğu sıçanlar da dahil olmak üzere üridindir (277).

Beyinde UTP salvage sentez yolağının ilk enzimi üridin kinaz enzimidir, beyne üridin sağlanması beyinde UTP miktarında artışa yol açar. UTP, CTP ve primidin salvage sentez yolağının son ürünleri üridin kinaz enzimini feedback mekanizmasıyla inhibe eder, bunun sonucunda düşük UTP ve CTP seviyelerinde üridin nükleotidlerine metabolize olur yüksek konsantrasyonlarında ise enzim inhibisyonu sebebiyle fosforilize edilmeye yönlendirilir (278).

İnsanlarda dolaşımdaki sitidin miktarı düşük olsa dahi kenedy yolağında kullanılması için gereken CTP, UTP üzerinden CTP sentetaz ile aminlenerek elde edilir (279). RNA sentezinde ise UTP ve CTP kullanılmasının yanında membran formasyonunda kullanılmak üzere CTP den CDP-kolin ve CDP-etonolamin üretimi diğer önemli yolaklardır (280). Üridinin kullanıldığı diğer bir önemli yol dUTP üzerinden DNA sentezinde kullanılmak üzere dTTP'ye dönüşümüdür. dUTP pirofosfotaz bu dönüşümde anahtar enzim olarak görev alır (281).

Üridinin diğer yolağı UDP-glikoz ve galaktoz gibi UDP şekerlerin oluşturulması glikojen sentezinde kullanılması ya da protein ve lipid glikolizasyonu için endoplazmik retikuluma alınmasıdır. Son çalışmalarda gösterildiği üzere bu UDP-şekerler ekstrasellüler alana salınarak burada çeşitli plasmamembran reseptörleri üzerinde etkiler gösterirler (282). Beyin metabolizmasında bu önemli fonksiyonları gerçekleştiren üridin ve türevlerinin bozukluklarının vücutta önemli nörolojik sonuçlar doğuracağı düşüncesi ortaya atılmış ve sonrasında yapılan çalışmalarla bu hipotezi destekleyen bulgular elde edilmiştir.

Üridinin etkin olduğu diğer önemli bir anabolik yolak glikojen sentezidir, beyin kendi glukojenini kendisi sentezler, beyinde glikojen sentaz varlığı astrositlerde ve nöronlarda gösterilmiştir (283-284).

Glikojen, UDP glukoz pirofosforilaz aracılığıyla UTP ve glukoz 1-P'tan sentezlenir. Glikojen zincir yapısının uzaması UDP-UTP arasında ki siklus ile yönetilir zincir uzamasını sağlayan enzim glikojen sentaz olarak adlandırılır ve her bir glukozil kalıntısı eklendiğinde bir UDP molekülü salınır, bu salınan UDP molekülü daha sonra nükleosit difosfat kinaz aracılığıyla yeniden UDP'ye dönüştürülür ve zincirin uzaması sürdükçe bu siklus sürdürülür

6.2 Pirimidin Reseptörleri

P2Y reseptörlerinin 8 alttipi bulunmaktadır bunlar ; P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11, P2Y12, P2Y13, P2Y14 olarak adlandırılırlar ancak bu reseptörlerden primidinleri ligand olarak kabul eden reseptörler P2Y2, P2Y4 ve P2Y6 reseptörleridir.

Sıçan P2Y4 reseptörleri ATP, UTP, CTP, GTP ve ITP ile eş kuvvette uyarılır, insan P2Y4 ve P2Y6 reseptörleri öncelikle primidinler tarafından özellikle üridin tarafından uyarılırlar (285).

İnsan ve fare P2Y2 reseptörleri ATP ve UTP tarafından uyarılırlar (286). UDP-glukozun ise P2Y14 üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (287).

P2Y reseptörlerinin nörotropik etkileri Rathbone ve arkadaşları tarafından gösterilmiş ve bu çalışmayı izleyen üridin ve UTP nin PC12 hücrelerinde nörit büyümesini arttırıcı etkileri doz bağımlı olarak nörofilament M ve nörofilament 70 artışıyla gösterilmiştir, sonraki çalışmalarda DEHA ile diyet takviyesi ile sinaptik dallanmalarda artış, gerbillerde üridin uygulanmasıyla sinaptik proteinlerde artış saptanmıştır (288-289). Yeni doğmuş sıçanlarda UMP takviyesi sonrasında dentritik yapılarda ve pre post sinaptik protein miktarında artışa yol açtığı gösterilmiştir (290). Sinaptogenezi arttırıcı etkisi nöronal plastisite açısıdan önemini gösteren çalışmalar olmuş, fosfoinositol döngüsünde artış gösterilmiştir bu etkiler apiraz gibi ve P2Y antagonistleri gibi zıt etkili ajanlarla ortadan kaldırılmış ve bu nöronal büyüme etkisinin P2Y üzerinden düzenlendiği bulunmuştur (291-292).

P2Y reseptörleri alt tiplerinden P2Y2'nin UTP, UDP, CTP ve CDP aracılığıyla ağrı iletiminde rol aldığı, P2Y6 alt tipinin ise protein kinaz C aktivasyonu aracılığı ile servikal ganglionlardan noradrenalin salgısını düzenlediği gösterilmiştir (293,294).

6.3 Üridin ve klinik tablolar

Yapılan klinik çalışmalarda pirimidin bozukluklarında ve çeşitli nörolojik hastalıklarda üridin ve yıkım ürünlerinin BOS ve kan da anormal düzeyleri saptanmıştır, çocuklarda ağır metallere bağlı gelişen nörotoksisite ve gelişimsel gecikme primidin nükleotidaz aktivitesini inhibe ettiği bunun artan üridin nükleotidlerini arttırdığı ve primidinoreseptör aktivitesini etkilediği öne sürülmüştür (295).

Page ve arkadaşlarının (296) yaptığı bir çalışmada pürin 59 nükleatidaz süperaktivitesi ve üridin kurtar kullan yolağının aktivitesinde bozulma olması nöbetlerle seyreden bir otizm tablosuna sebep olduğu gösterilmiştir, etkilenen çocukların deri fibroblastlarında üridin salvage aktivitesinde azalma gösterilmiş üridin tedavisi ile davranışsal ve konuşma alanında iyileşmeler ile nöbet miktarında azalma sağlanmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında plasebo grubunda önceki klinik duruma hızlı bir dönüş olmuştur. UMP sentetaz eksikliği, dihidroprimidin dehidrojenaz , dihidroprimidin anihidrolaz ve beta- üreidopropiyonaz eksikiği santral sinir sistemi bozukluğu gösterilen diğer eksikliklerdir (297).

Primidinler SSS düzenlenmesinde kritik bir öneme sahiptir ve bozukluklarında konvulsiyonlar, otizm, motor koordinasyon bozuklukları, zeka geriliği gibi geniş yelpazede semptomlara yol açmaktadır.

Yapılan hayvan çalışmalarıyla üridin ve türevlerinin GABA, dopamin ve nöropeptidler üzerinde modülatör etkileri gösterilmiştir (298).

Dopamin üzerine etkileri D2 reseptörleri üzerinden ve kolesistokinin üzerinden olduğu ve kronik düşük doz üridin uygulaması dopaminerjik iletimi düzenlediği, dopamin miktarını arttırmaya yönelik homeostatik etkileri engellediği ve ilaca bağlı dopaminerjik aktiviteyi değiştirebildiği gösterilmiştir. Nigrostriatal dopaminerjik aktivitenin azaldığı Parkinson ve limbik sistemde artmış dopaminerjik aktivitenin olduğu şizofreni gibi hastalıklarda üridinin potansiyel terapötik etkileri olduğu gösterilmiştir (299). Şizofreni tedavisi haloperidol ve diğer antipsikotiklerin kullanımıyla yapılmaktadır ancak dopamin reseptörlerinin yaygın olarak baskılanması sebebiyle Parkinson benzeri yan etkiler görülmektedir, parkinson da ise tedavi L-dopa gibi dopamin

öncülleriyle yapılmaktadır. Kronik üridin uygulanması haloperidol ile uyarılan dopamin salınımını azalttığı ve şizofreni tedavisinde kullanılabilirliği klinik çalışmalarda gösterilmiştir (300). Yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlara göre kronik üridin uygulanması sonucu haloperidolün, etkisinin ortaya çıkış süresinin kısalması ve idame dozunun azaltılması mümkün olmuştur ayrıca akinetik depresyonu ve ekstrapramidal yan etkileri azalttığı gösterilmiştir, amin seviyeleri azaldığında ise muhtemel mekanizmalar üzerinden dopamin salınımını arttırdığı ve parkinson benzeri durumlarda faydalı olabileceği düşünülmüştür (301). Antipsikotikler sıçanlarda koşullanmış kaçınma davranışı ortaya çıkartır üridin antipsikotiklerle beraber verildiğinde bu davranışı ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (302). Aktivite testlerinde ise amfetamin duyarlılığını arttırmaktadır (303).

Kronik üridin tedavisi tek taraflı dopaminerjik lezyonları olan sıçanlarda amfetamin ve kokaine bağlı rotasyon hareketini potansiyalize ettiği, dopamin reseptör konsantrasyonlarında azalmaya yol açtığı ve dopamin reseptörlerinin turnoverında artışa yol açtığı gözlenmiştir, dopamine bağlı prolaktin salgısını da etkilediği bulunmuştur (304).

Tüm bu etkilerinin yanında artmış üridin alınımı çeşitli hafıza fonksiyonlarında iyileşmelere sebep olduğu gösterilmiştir, kronik olarak diyetle CDP-kolin takviyesi yapılması sonucunda yaşlı sıçanlarda ve fakirleştirilmiş çevresel koşullarda yetiştirilmiş genç farelerde hipokampus bağımlı hafıza kayıplarında fayda sağlamış ancak striatal öğrenme ve hafızayı etkilememiştir (305). Diyetle alınan CDP-kolin hemen metabolize olarak sitidin ve koline dönüşür sonrasında sitidin üridine dönüştürülerek beyne geçmektedir (306). Dışarıdan verilen üridin de CDP-kolin gibi hafıza ve öğrenme üzerinde aynı etkilere yol açmaktadır (307). Yapılan insan çalışmalarında artmış üridin yaşlılarda sözel hafızada iyileşmelere yol açtığı gösterilmiştir (308).

Hayvan çalışmalarında ise antikonvulsan ve anksiyolitik etkileri Guarneri ve arkadaşlarının yapmış olduğu GABA reseptörleri ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada üridinin [3H] GABAnın serebellum, prefrontal korteks ve talamusta reseptörlerine bağlanmasını yarışmalı bir şekilde engellediği gösterilmiştir (309).

Sıçanlarda Triton X-100 ile yapılan ön tedavisi sorasında üridinin GABA ile yarışması artmış bu etkiyi hem yüksek affiniteli hem de düşük afiniteli GABA reseptörlerinde yapabilmiş, bikukuline bağlı nöbetlerde azalma sağlanmış, bu etkileri yaparken reseptör yoğunluğunda değişiklik yapmadığı gözlemlenmiştir (310). Bu bulgulardan yola çıkılarak üridin ve türevlerinin GABA reseptörleri endojen ligandı olabileceği ve yeni antikonvulzan ve anksiyolitik ilaç geliştirme çalışmalarında kullanılabileceği düşünceleri ortaya çıkmıştır (311). Barbituratların etkisini potansiyelize edici ve GABA-A reseptörleri benzodiazepin bağlanma alanlarına etkileşime girme kabiliyeti sedatif etkileriyle uyum gözükmektedir, uykudan yoksun bırakılan sıçanlarda endojen bir uyku indükleyici olarak izole edilmiştir, üridin fosforilazın sirkadiyen ritmik hareketi neticesinde karanlıkta artmış miktarda aydınlık durumda ise azalmış olarak bulunmuştur (312). Üridin uykuyu indükleyici etkisi preoptik nükleus üzerinden yavaş dalga uykuyu arttırarak ortaya çıkmaktadır (313). Yüksek doz üridin verilen farelerde hipotermik etkisi ise uyku esnasında vücut ısısı azalması ve bunun uykuyu başlatıcı etkisiyle tutarlı bulunmuştur (314). İnsan ve tavşan uygulamalarında ise hipertermik etki göstermiş, bu etki üridin fosforilaz ‘ın inhibisyonu ile kısmen engellenebilmiştir (315,316).

Tüm bu bulgulardan yola çıkılarak üridinin olası fizyolojik etkisinin hiperterminin metabolizma açısından yüksek maliyetinin beyin ve diğer dokularda talebi azaltarak engellemesi olabileceği düşünülmüştür (317).

Üridinin iskemi ve ağır hipoglisemi de beyin metabolizması sürdürülmesi, diabetik nöropati nöronal dejenerasyonu dramatik şekilde iyileştirmesi gibi başka etkileri gösterilmiştir (318). Bu verilerle üridinin bazı nörodejeneratif bozuklukların tedavisinde yer alabileceği değerlendirilmektedir.

Üridinin ve nükleotidler önemli görevler üstlenmektedir bu görevlerden önemli bir tanesi membran fosfolipidlerinin sentezidir, beyinde en çok bulunan fosfatid olan fosfotidilkolinin kenedy yolağı aracılığıyla sentezinde fosfokolin ve sitidin (CTP) ye gereksinim duymaktadır. CTP yi endojen olarak CDP-koline çeviren enzim fizyolojik düzeylerde doymamış halde bulunur, dolayısıyla

eksojen olarak verilen sitidin ve üridin membran fosfatidlerin yapımını arttırabilmektedir (319).

Bu verileri destekleyen çalışmalarda, sitidin uygulamasını takiben artan beyin sitidin ve üridin seviyeleri, üridin uygulmasını takiben artan beyin üridin seviyeleri, nöronal üridin ve sitidin artışı CTP seviyelerini in vitro ve in vivo olarak arttırdığı gösterilmiştir (320-323). Yüksek CTP seviyeleri membran fosfolipidleri özellikle fosfotidilkolin sentez miktarını arttırmakta, nörit miktarında artış, hücre kültürlerine eklenen üridin ve diyetle verilen üridinin nörotransmitter salınımını düzenlediği gösterilmiştir (324-326). Bu verilerden yola çıkarak üridin ve sitidinin her ikisininde nöral membranların yapımını CTP üzerinden arttırdığı bulunmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Deney hayvanları

Deney hayvanı olarak ergenlik döneminde (6-8 haftalık), 100-200 gr ağırlığında erkek Wistar türü sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanları Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden 61 hayvan temin edildi. Çalışma öncesinde Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) onayı alındı (tarih:03.04.2019, numara:2019-04/05).

Deneyler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Deneysel Psikofarmakoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi. Deney hayvanları en az 1 hafta öncesinde yetiştirme merkezinden alınıp, 12 saat aydınlık-karanlık periyodunun sağlandığı, sıcaklığın 22-25 oC, bağıl nemin %60 civarında, yem ve su alımlarının serbest olduğu bir ortamda tutuldu. Sıçanların sosyal etkileşimlerinin bozulmasının çalışmaların sonuçları açısından önemli olduğu tesbit edildiğinden, deney hayvanları merkezinden alındığı şekilde üçerli gruplar halinde aynı kafeslerde tutulmaları sağlandı.

2. Kullanılan İlaçlar ve Uygulama Yöntemleri

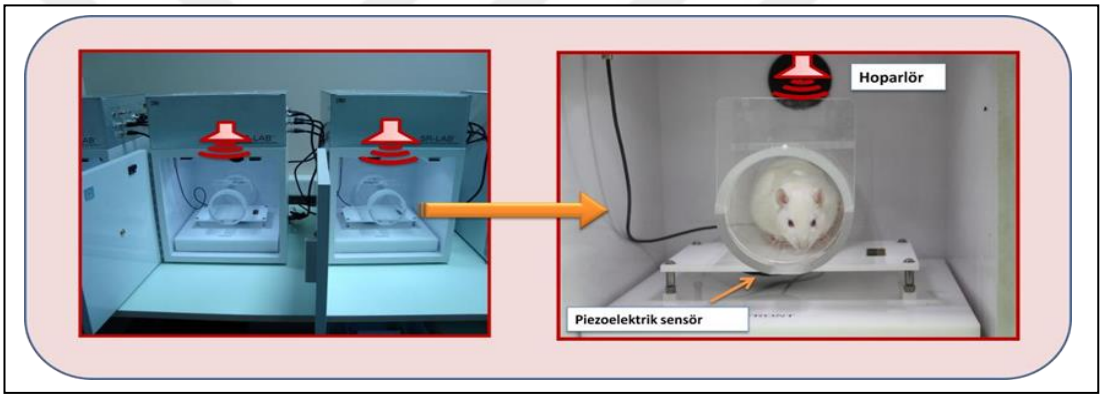
Çalışmada MK-801, haloperidol, klozapin ve üridin kullanıldı. NMDA reseptör antagonisti olan MK-801 (Sigma,St. Louise, MO, USA) % 0,9'luk tuzlu su içinde çözülüp, cilt altına 0,15 mg/kg dozunda enjekte edilecek şekilde kullanıldı.

Üridin (Sigma,St. Louise, MO, USA) 500 mg/kg dozunda % 0,9'luk tuzlu su içinde çözülüp, intraperitoneal olarak enjekte edildi.

Klozapin (Sigma,St. Louise, MO, USA) 7,5 mg/kg ile 15 mg/kg dozlarında asetik asit(%1) içeren tuzlu su içerisinde çözdürülerek cilt altına enjekte ederek uygulandı.

3. Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon Ölçümü

Ölçümler 4 adet irkilme refleksi ölçüm cihazıyla (SR-LAB, Startle Response System, San Diego Instruments) yapıldı. Bu cihaz dışarıdan gelen seslere karşı yalıtımlı olan düzenek içinde, hayvanın irkilme şiddetini ölçen algılayıcılar ve bu algılayıcılar üzerinde deneğin hareketini kısıtlayan bir kafes, sesli uyaranın verildiği hoparlör ve sabit ışık kaynağından oluşmaktadır. Bu sistem bir bilgisayara bağlanmıştır ve kendisine ait olan bir yazılım ile kontrol edilmektedir. Piyezoelektrik algılayıcılar ve hoparlör sistemi çalışmalardan önce ses ölçüm cihazı ve titreşim üreten bir kalibrasyon cihazı ile kalibre edilmiştir (Şekil-10).



Şekil-10: İrkilme refleksi ölçüm cihazı.

4. Ön Uyaran Aracılı İnhibisyon Ölçüm Prosedürü

Birinci basamak olarak, sıçanların deneyden beş gün önce deneyin yapılacağı psikofarmakoloji laboratuvarına getirilerek laboratuvara ve deneyi yapacak kişiye alışması sağlandı (handling). İkinci basamak olarak deneyden bir gün önce 15 dakika süren alıştırma periyodu yapıldı. Son basamakta sıçanların bazal irkilme değerleri ve ÖUAİ değerleri ölçüldü.

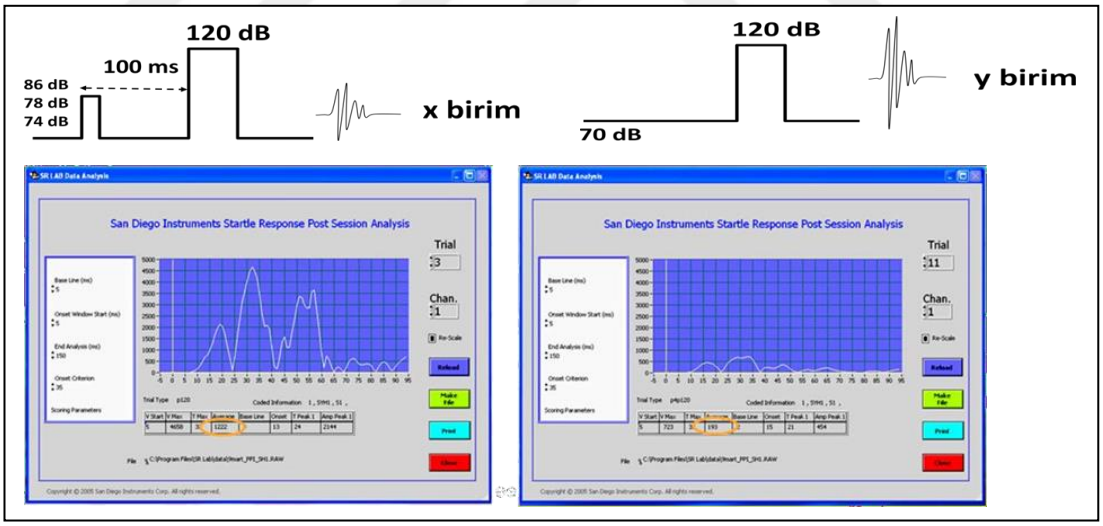
Uyaran verilmesi ve irkilme refleksinin ölçüm basamakları tamamen bilgisayar yazılımı tarafından kontrol edilen prosedüre uygun şekilde yapıldı. Kafeslerin içindeki bazal gürültü 70 dB olacak şekilde ayarlandı. Sıçanlar düzenek içindeki kafeslere yerleştirildikten sonra 5 dakika süresince ortama

alışmaları için beklendi. Daha sonra peş peşe beş kez 120 dB'lik uyarı verildi. Deney sırasında sıçanlara gelişigüzel on blok halinde sesli uyaranlar verildi ve irkilme yanıtları SR-LAB destekli programla kayıt alındı. Her bir blokta;

- 40 ms süreli 120 dB şiddetinde uyarı
- 20 ms süreli 74 dB şiddetinde ön uyaranı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyaran
- 20 ms süreli 78 dB şiddetinde ön uyaranı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyaran
- 20 ms süreli 86 dB şiddetinde ön uyaranı takiben 100 ms sonra 40 ms süren 120 dB şiddetinde uyaran olacak şekilde uyarılar verildi (Şekil-11).

Bloklar bittikten sonra beş kez 120 dB'lik uyarı verildi ve deney sonlandırıldı. Her bir uyaranın arası rastgele olarak değiştirildi. İki uyaran arasındaki ortalama süre 15 sn olarak ayarlandı.

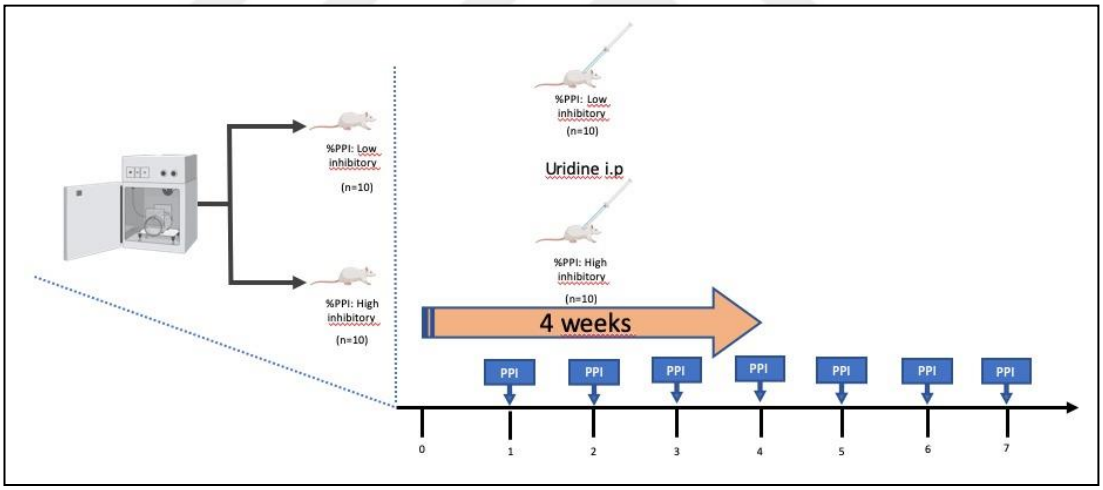
ÖUAİ hesaplaması her 3 ön uyaran için ayrı ayrı hesaplandı.



Şekil-11: İrkilme şiddeti ölçümünün bilgisayar görüntüsü. A) 120 dB sesli uyarana verilen irkilme cevabı B) 74 dB ön uyaran varken irkilme cevabı.

5. Deney Çalışma Planı

Deney akut ve kronik olmak üzere iki basamaktan oluşmaktaydı. Akut kısım için 28 Hayvan alındı. Kronik kısım popülasyonu 33 hayvandan oluşturuldu. Deneylere handling ile başlandı, sıçanlar deneyden bir hafta önce deneyin yapılacağı psikofarmakoloji laboratuvarına getirilerek deneyin yapılacağı laboratuvar ortamına ve deneyin yapacak olan kişiye alışması sağlandı. Ardından deneyden bir gün önce 15 dakika süren alıştırma periyodu uygulandı. Test günü hayvanların bazal ölçüm testleri yapıldı. Bazal ölçüm testi sonunda ÖUAİ değerleri hesaplanan deney hayvanlarından akut deneyler için istatiksel olarak anlamlı olmayan homojen gruplar oluşturuldu. Kronik deneyler için ise istatiksel olarak anlamlı farklılık olan düşük inhibisyonlu ve yüksek inhibisyonlu hayvan grupları oluşturuldu.



Şekil-12: Kronik deney ilerleyiş

Çalışmanın akut döneminde, üridinin ÖUAİ üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi ve diğer konvansiyonel antipsikotikler olan haloperidol ve klozapin ile karşılaştırılması deneyleri yapıldı. Önceden homojen olarak gruplandırılan sıçan gruplarından ilkine MK-801 0.5 mg/kg test cihazına konulmadan 10 dakika önce cilt altına enjekte edildi. Aynı şekilde diğer gruba testten 10 dakika öncesinde tuzlu su uygulanarak kontrol grubu oluşturuldu. Uygulanan NMDA reseptör antagonisti olan MK-801 ile şizofreni modeli

oluşturuldu. Daha sonra ÖUAİ değerleri üzerinde MK-801'in yapmış olduğu bozulmaya üridin ve diğer antipsikotiklerin etkisi araştırıldı. Üridin 500 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak enjekte edildi. Bu çalışmada üridinin MK-801 ile oluşturulmuş bozukluk üzerindeki etkisi araştırıldı. Klozapin 7.5 mg/kg dozunda ciltaltı enjekte edilerek pozitif kontrol grubu oluşturuldu ve üridinin oluşturduğu etki ile karşılaştırıldı. Çalışmanın kronik kısımda ise ÖUAİ değerlerine göre yüksek inhibisyonlu ve düşük inhibisyonlu istatiksel olarak ayrıştırılmış gruplarda üridin 500 mg/kg dozunda günlük olarak uygulandı. Üridin uygulaması 4 hafta devam ettirildi. Her hafta grupların ÖUAİ değerleri ve kiloları ölçülerek takip edildi. 5. ve 6. haftada günlük üridin uygulaması olmadan yine haftalık olarak ÖUAİ değerleri ve hayvanların ağırlıkları ölçülerek çalışmaya devam edildi. 7. haftada hayvanların ÖUAİ değerleri ölçüm gününde testten 10 dakika önce MK-801 0.5 mg/kg ciltaltına enjekte edilerek test edildi. Çalışmanın son haftasında hayvanların ÖUAİ değerleri ilaçsız bir biçimde son defa ölçüldü (Şekil-12).

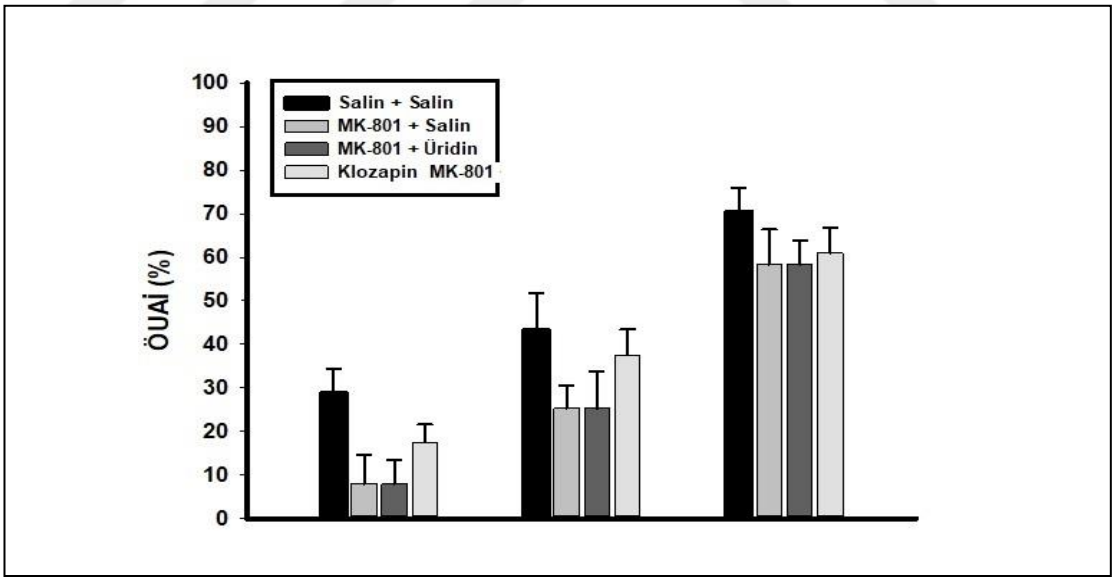
6. İstatistiksel analiz

Çalışmada istatiksel analizler için SigmaPlot® (versiyon 11.0) programı kullanıldı. İstatiksel değerlendirmeler tek yönlü veya iki yönlü ANOVA kullanılarak yapıldı. Post-hoc analizi için Tukey testi kullanıldı. İkili grup karşılaştırılmalarında Student's T-testi kullanıldı. Çalışmadaki tüm istatiksel analizlerde p değerinin 0.05'ten küçük olduğu değerler istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

1. ÖUAİ Verilerine Göre Homojen Olarak Gruplandırılmış Sıçanların Klozapin ve Üridin'in Akut Uygulanmasına Verdikleri Yanıtlar

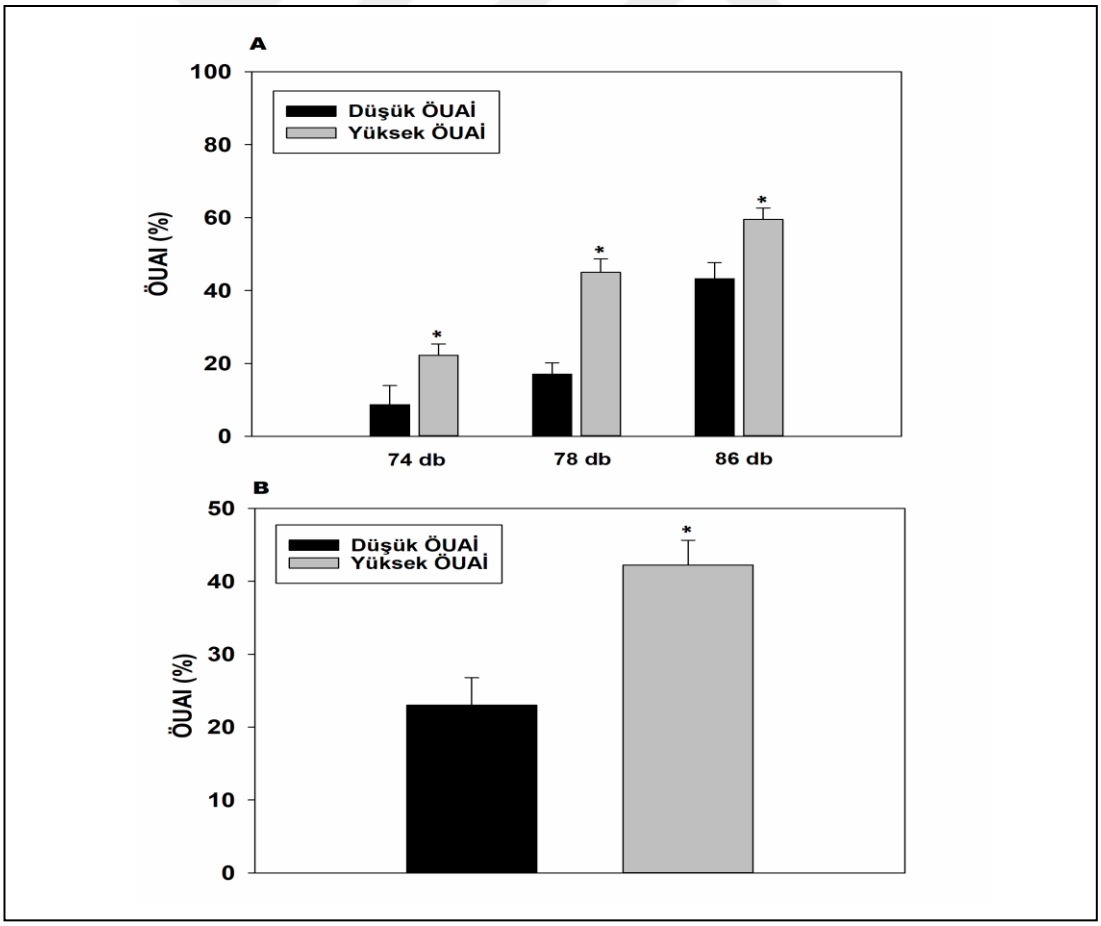
Toplam 28 adet sıçan irkilme refleksi ölçüm cihazına sokularak bazal teste tabi tutuldular ve her bir sıçan için ÖUAİ değeri hesaplandı. ÖUAİ hesaplanmasından sonra +8 dB şiddetindeki ön uyaran aracılı inhibisyon değerlerine göre istatistiksel anlamlı farklılık göstermeyen 4 eşit homojen gruba ayrıldı. Bu gruplardan ilkine salin+ salin, 2. Grup MK-801+salin 3.gruba MK-801+ üridin ve 4.gruba MK-801+ klozapin enjekte edilerek ÖUAİ deneyleri yapıldı ve bu uygulamaların ÖUAİ üzerindeki etkileri karşılaştırıldı. Deney sonuçlarına göre üridinin akut uygulanması istatiksel anlamlı bir yanıt oluşturmadığı gözlendi (Şekil-13).



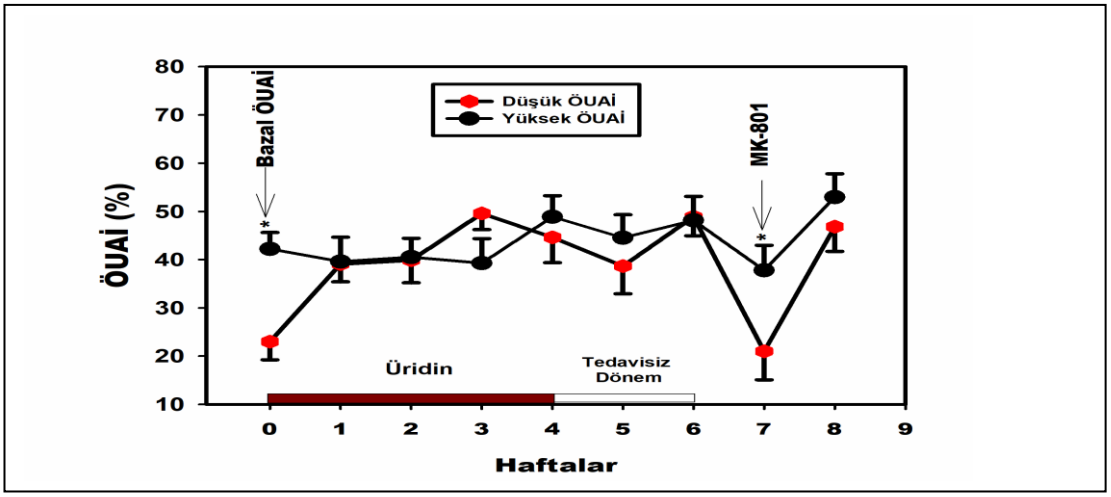
Şekil-13: Akut üridin tedavisi sonrasında ÖUAİ ölçümleri

2. **ÖUAİ verilerine göre yüksek inhibisyonlu ve düşük inhibisyonlu olarak ayrıştırılmış sıçanlarda kronik Üridin uygulamasının oluşturduğu yanıtlar**

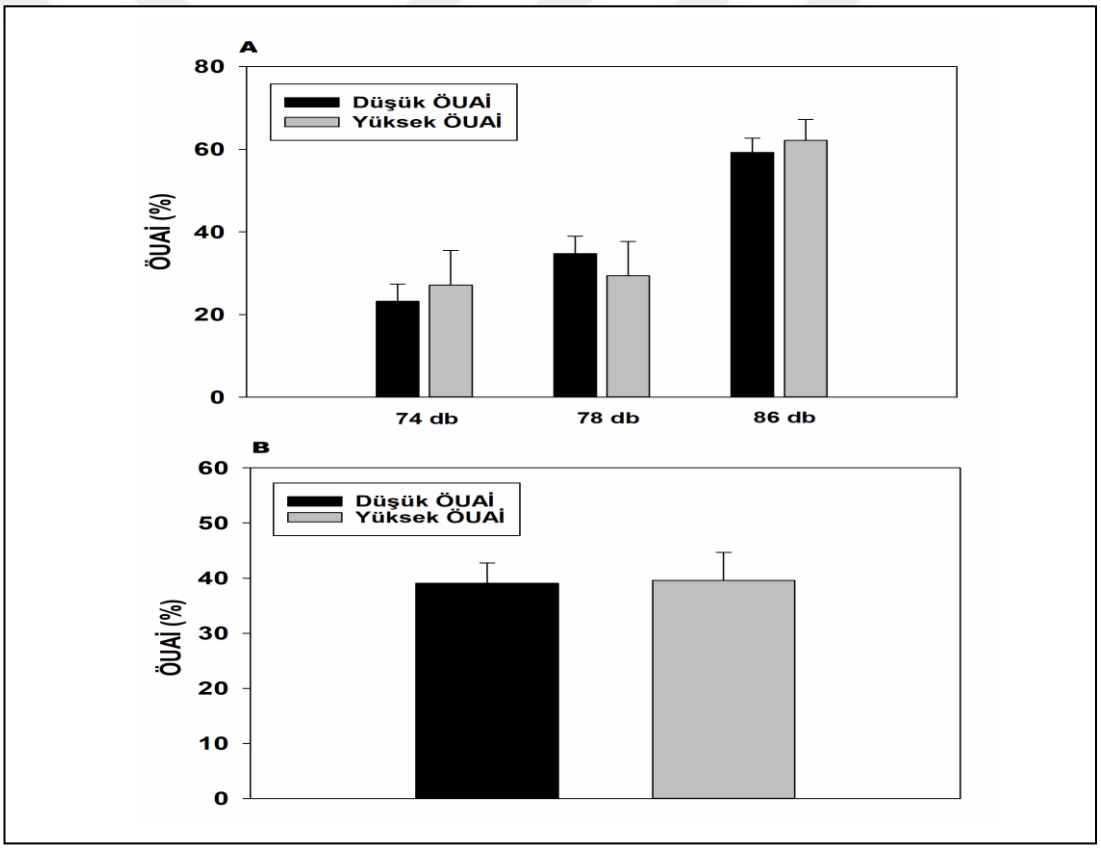
33 adet sıçan irkilme refleksi ölçüm cihazına sokularak bazal teste tabi tutuldular ve her bir sıçan için ÖUAİ değeri hesaplandı. ÖUAİ hesaplanmasından sonra +8 dB şiddetindeki ön uyaran aracılı inhibisyon değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren düşük ve yüksek inhibisyonlu olarak 2 grup oluşturuldu (Şekil-14). Deney 8 haftadan oluşmaktaydı 4 haftalık Üridin tedavisi içeren kısmı takip eden 2 haftalık ilaçsız izlem ve sonrasında MK-801 enjeksiyonu ile ÖUAİ ölçümü ardından 1 haftalık ilaçsız izlem sonrasında ÖUAİ değerlerinin ölçümü ile deney tamamlanmıştır (Şekil-15).



Şekil-14: Yüksek ve düşük inhibisyonlu grupların oluşturulduğu bazal ÖUAİ değerleri



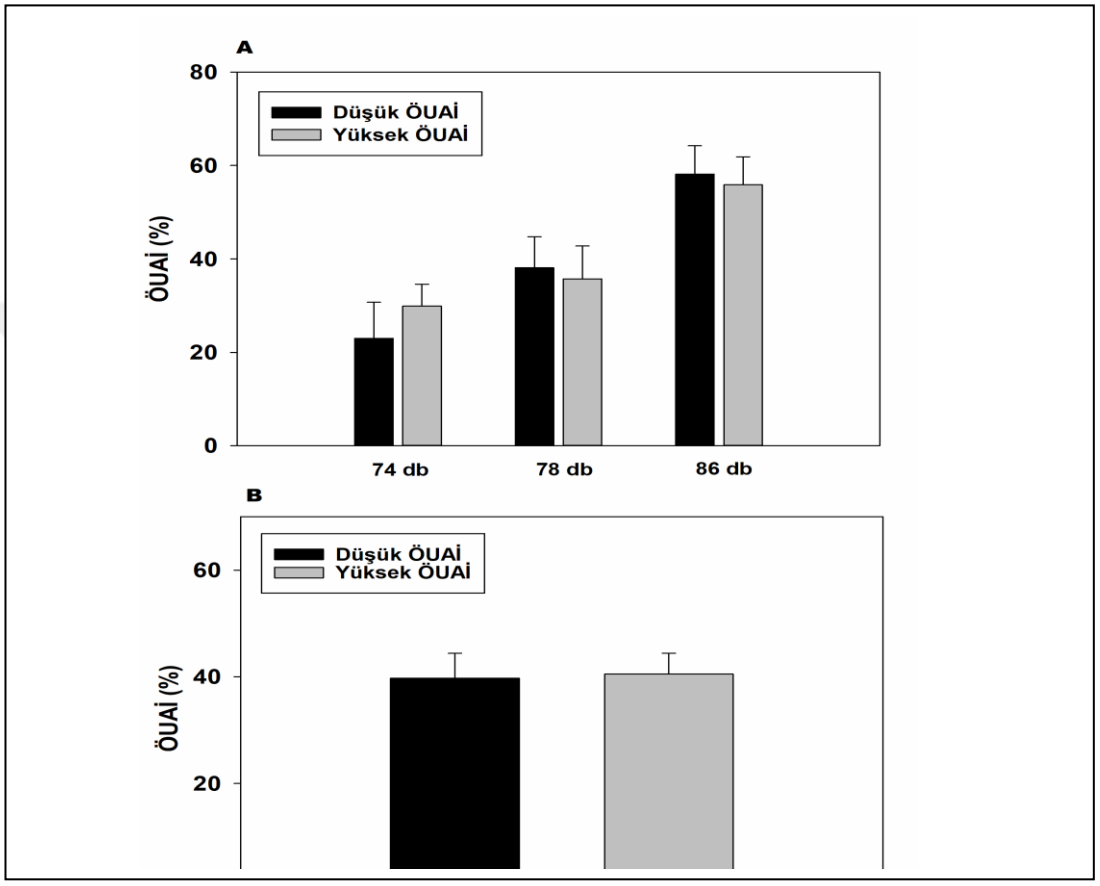
Şekil-15: Kronik üridin tedavisi deneyi



Şekil-16: Kronik üridin tedavisi 1.hafta ÖUAİ değerleri

Oluşturulan yüksek ve düşük inhibisyonlu grupların 1 hafta boyunca kronik üridin (500 mg/kg) i.p tedavisi sonrasında ÖUAİ değerleri yeniden ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Şekil-16).

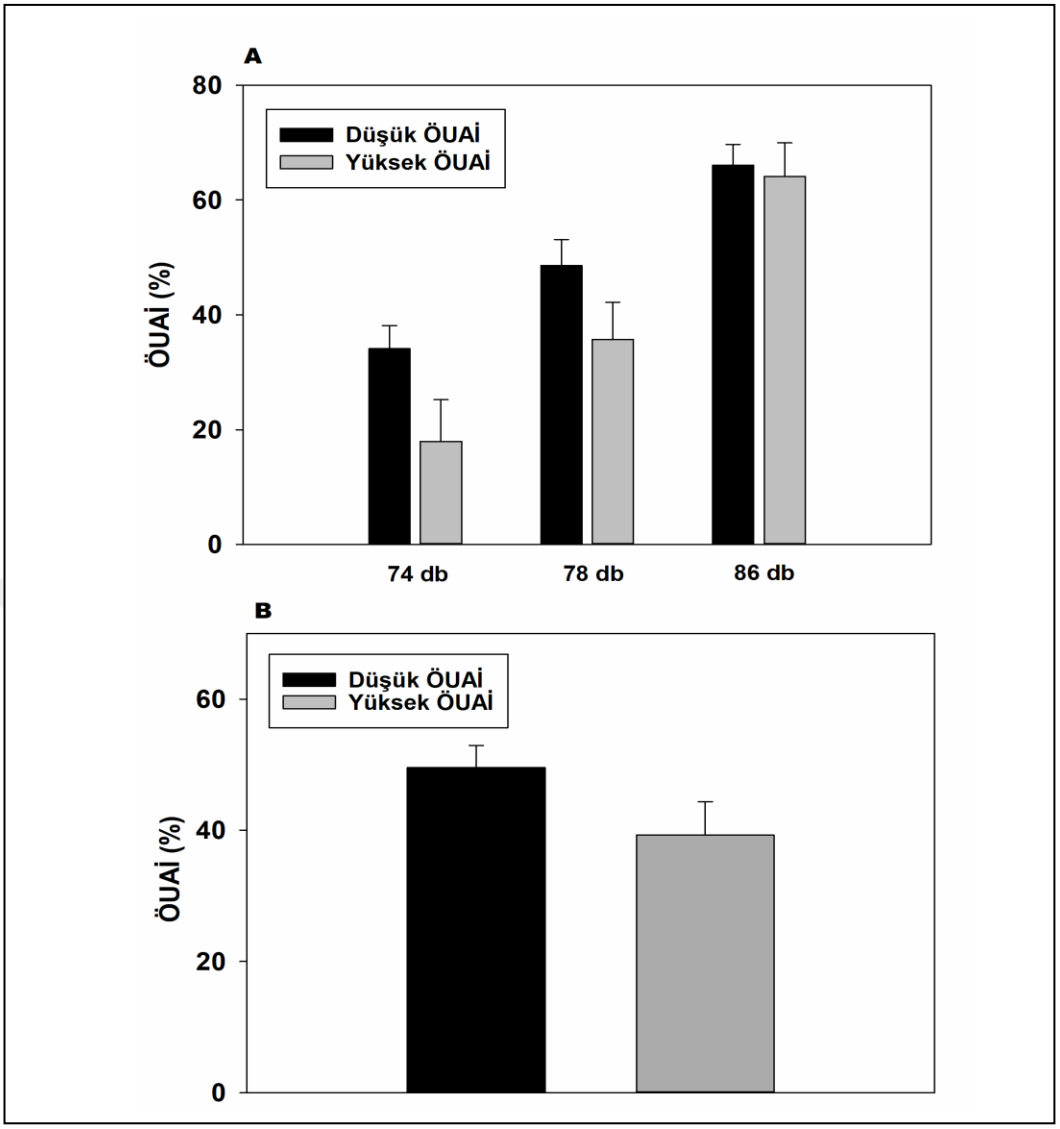
Yüksek ve düşük inhibisyonlu gruplar 2.hafta devam eden kronik üridin (500 mg/kg) i.p tedavisi sonrasında ÖUAİ değerleri yeniden ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Şekil-17).



Şekil-17: Kronik üridin tedavisi 2.hafta ÖUAİ değerleri

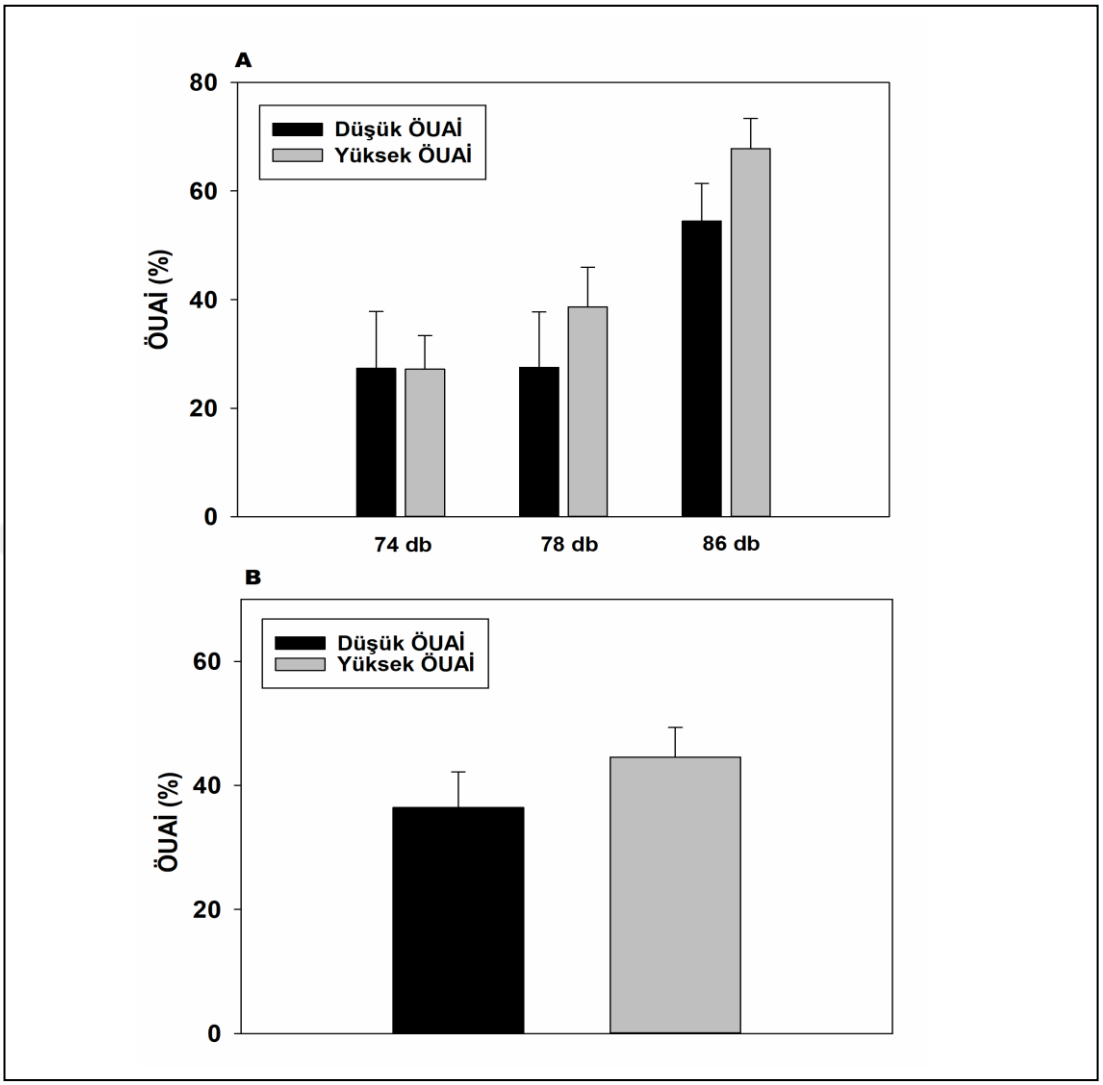
Uygulanan Üridin tedavisinin 3.haftasında ölçülen istatistiksel anlamlı grup dağılımı oluşmayan ölçümler ile deney protokolü devam ettirildi.

Uygulanan tedavinin 4. Haftasında istatiksel olarak anlamsız ÖUAİ değerleri ölçüldü (Şekil-18).



Şekil-18: Kronik üridin tedavisi 3.hafta ÖUAİ değerleri

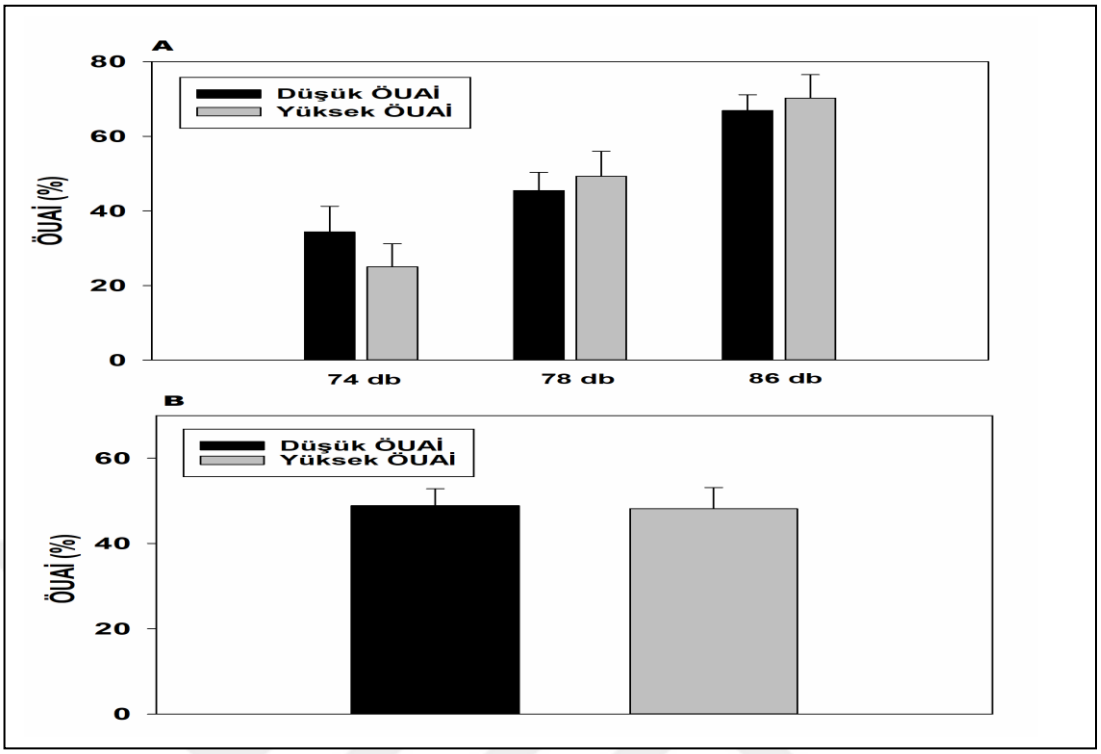
Deney protokolüne uygun olarak kesilen ilaç tedavisi sonrasında 5. Haftada 1. İlaçsız takip haftasına ait ÖUAİ değerleri yeniden ölçüldü ve tedavi kesildikten 1 hafta sonraki bu ölçümlerde düşük ve yüksek inhibisyonlu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Şekil-19).



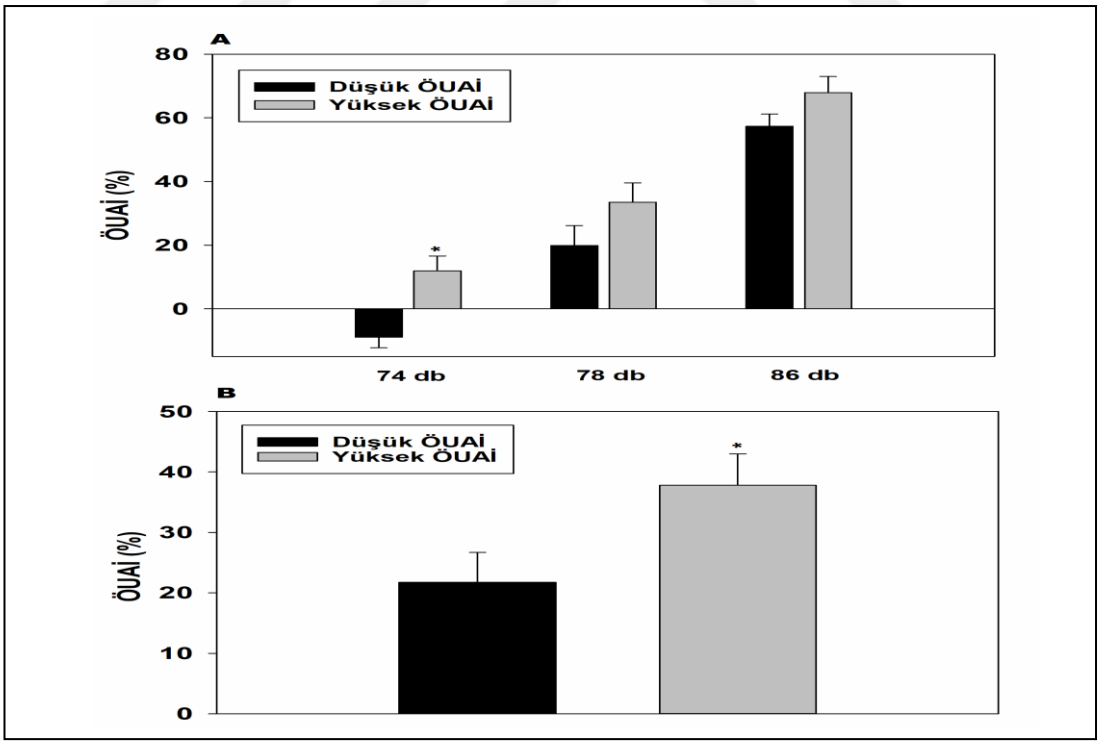
Şekil-19: Kronik üridin tedavisi 5.hafta ÖUAİ değerleri

Deneyin 6.haftasında ilaçsız takip sürdürülmüş ve ilaçsız takibin 2. haftasına ait ÖUAİ değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (Şekil-20).

Deney protokolüne göre deneyin 7.haftasında yüksek ve düşük ÖUAİ'lu gruplara bir NMDA antagonisti olan MK-801 s.c uygulaması sonrasında ölçülen ÖUAİ değerlerine göre gruplar deney başlangıcı konumuna istatistiksel olarak anlamlı iki gruba ayrılmışlardır (Şekil-21).

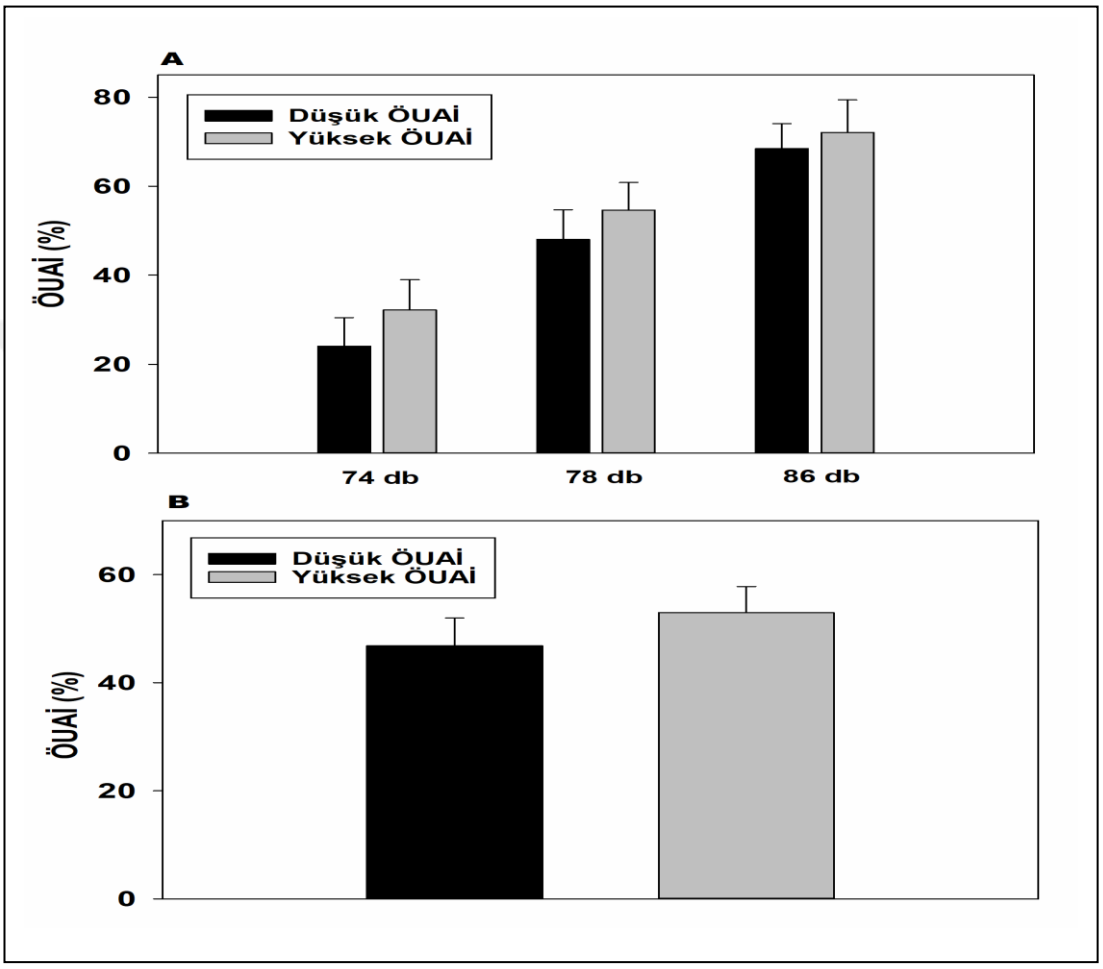


Şekil-20: Kronik üridin tedavisi 6.hafta ÖUAİ değerleri, ilaçsız takip



Şekil-21: Kronik üridin tedavisi 7.hafta ÖUAİ değerleri, MK-801 uygulanması sonrasında

Deneyin 8. haftasında yeniden ilaçsız takip edilen istatistiksel olarak anlamlı ayrılmış yüksek ve düşük inhibisyonlu grupların ÖUAİ değerleri yeniden ölçüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Şekil-22).



Şekil-22: Kronik üridin tedavisi 8.hafta ÖUAİ değerleri, ilaçsız takip

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmanın ilk basamağı MK-801 ile oluşturulmuş olan ön uyaran aracılı inhibisyon bozukluğu üzerine üridinin akut etkilerinin gösterilmesi, ikinci basamakta ise yüksek ve düşük inhibisyonlu olarak ayrılmış hayvan gruplarında üridinin kronik etkilerinin gösterilmesi deneylerinden oluşmaktaydı. Kronik üridin tedavisi düşük inhibisyonlu grubun ÖUAİ değerlerinde yükselme sağlanmış ve yüksek grupla benzer ÖUAİ değerleri sergilemişlerdir ve tedavisiz izlem döneminde de bu düzelme hali sürdüğü saptanmıştır.

Ön uyaran aracılı inhibisyon değerlerinde farmakolojik ajanlar ile oluşturulan düşüşler ön uyaran aracılı inhibisyon bozukluğu olarak ele alınmakta ve deneysel şizofreni modeli olarak kabul edilmektedir (327). Deneylerde denekler düşük ve yüksek ön uyaran aracılı inhibisyon grupları olarak ayrılarak, düşük inhibisyonlu gruplar bozulmuş sensorimotor kapılama gösteren şizofreni hastası grup olarak ele alınabilir (328). Literatürde bozuk sensorimotor kapılama fenomeni insan ve hayvan çalışmalarında hasta popülasyonda gösterilmiştir. Yüksek inhibisyonlu grup ise normal fonksiyon gösteren grup olarak ele alınmaktadır.

Gruplar arasında farklılara yönelik yapılan çalışmalarda dopaminerjik ilaçlara olan farklı yanıtlar (329,330) glutamerjik ve kolinerjik ilaçlara farklı yanıtlar (331) antipsikotik tedavilere değişen düzeylerde ortaya çıkan yanıtlar ve ön uyaran aracılı inhibisyon değerlerine göre gruplar arasında davranışsal farklılıklar saptanmıştır (332-334). Ön uyaran aracılı inhibisyon değerleri ve bu değerlere göre gruplanmış denekler ilaçsız bir hastalık modellemesi olarak kullanılabilir ve oldukça heterojen bir hastalık olarak şizofreni spektrumunu klinik olarak yansıtabileceği görülmektedir.

Çalışmamızın akut döneminde tüm hayvanların bazal ön uyaran aracılı inhibisyon değerleri ölçülerek aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmayan iki homojen grup oluşturararak, normal bir popülasyon modeli oluşturarak bu homojen gruplara MK-801 vererek literatür ışığında gruplarımızda ön uyaran aracılı inhibisyon değerlerinde bozukluk ortaya

çıkartılmıştır (335). Bu ortaya çıkan bozukluğun literatüre paralel olarak klozapin ile düzeldiği (336) Ancak üridin tedavisine yanıt vermediği gösterilmiştir.

Kronik üridin tedavisinin etkisinin değerlendirilmesi çalışmalarında yüksek ve düşük inhibisyonlu gruplar ayrılarak yapımıştır (337). Güncel literatürde kronik üridin tedavisinin genç sıçanların striatumunda spiperon bağlama bölgelerinin seviyesini ve D2 dopamin reseptörlerinin turnoverını arttırdığı (338) katalepsi ve keşif amaçlı lokomotor aktivite, sırasıyla dopamin reseptörlerinin blokajı ve aktivasyonu ile ilişkili iki davranıştır, genç sıçanlarda yetişkin hayvanlara göre daha fazla etkilenmiştir, bu da üridinin genç hayvanlarda striatal D2 dopamin reseptörlerinin kararlı durumunu ve devir hızını modüle ettiğini düşündürmektedir.

Tek başına veya haloperidol ile kronik üridin tedavisi, bir akut haloperidol tarafından indüklenen dopamin salınımını belirgin şekilde azaltmıştır ve haloperidol ile indüklenen katalepsi veya apomorfin ile indüklenen stereotipleri azalttığı gösterilmiştir. Kronik haloperidol tedavisini takiben striatal dopamin salınımının azalmasını güçlendirdiği gösterilmiştir. Üridinin bu etkilerinin ortaya çıkış süreci, tedavinin 7 ila 14. günleri arasında maksimuma ulaştığı gösterilmiş ve uygulamaya devam edildiğinde bir platoda kaldığı saptanmıştır. Üridinin etkinliği hızlı olduğu, ancak hemen olmadığı ve akut yüksek doz uygulaması (30 mg/kg) etkisiz olduğu literatürde gösterilmiştir ve bizim çalışmamız da literatür ile paralel olarak akut uygulanan üridin ile ön uyaran aracılı inhibisyon üzerine etki saptamamıştır ancak kronik tedavinin 7. gününde maksimuma ulaşan yanıt tedavinin geri kalanında bir plato izlemiştir. Literatüre paralel olarak yanıt düşük inhibisyonlu grupta alınmış olup yüksek inhibisyonlu grubun ön uyaran aracılı inhibisyon değerleri üzerinde istatistiksel bir fark ortaya çıkmadığı saptanmıştır. Akut tedavinin saptanan bu etkisizliği ve kronik tedavi ile ortaya çıkan etkiler muhtemelen nigrostriatal Dopamin sistem düzenleyici mekanizmalarında adaptasyona yönelik değişimler ile alakalı olarak ortaya çıkmaktadır (339).

Üridinin dopamin nörotransmisyonu ile etkileşimi için diğer kanıtlar, üridinin, 6-hidroksidopamin lezyonlu sıçanlarda dopamin reseptör agonisti, L-

dopa (l-hidroksidihidrofenilalanin) veya metamfetamin tarafından indüklenen rotasyonel davranışı azaltma kabiliyeti ile gösterilmiştir (340). Literatürde tek taraflı striatal lezyonnu olan hayvanlarda üridin tedavisi rotasyon davranışını ve L-dopa ile oluşturulan rotasyon davranışını azalttığı gösterilmiştir. Kontrol hayvanlara göre üridin tedavisi alan hayvanlarda metamfetamin enjeksiyonlarını takiben kontrol grubunda giderek artan miktarda rotasyon hareketi saptanırken üridin tedavisi alan hayvanlarda düşük rotasyon miktarı saptanmıştır.

Tüm bu veriler ışığın kronik üridin tedavisinin D2 dopamin reseptörleri üzerinden ya da kolesistokinin gibi nöromodülatörler üzerinden santral sinir sistemi dopaminerjik iletiminin regülasyonunda rol aldığı gösterilmiştir. Üridin tedavisi ile dopaminerjik iletimi arttırmaya yönelik homeostatik tepkilerin etkileri azaltılabileceği ve ilaçlara bağlı ortaya çıkacak dopaminerjik etkilerde değişim sağlanabileceği gösterilmiştir.

Santral sinir siteminde bozuk dopaminerjik sistem aktivitesiyle ilişkili ön planda yer alan iki hastalıktan biri olan şizofrenide limbik sistemde artmış dopaminerjik aktivite mevcuttur. Şizofreni tedavisinde haloperidol gibi antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır ve yan etki olarak Parkinson benzeri etkiler ortaya çıkmaktadır. Literatürde gösterildiği üzere kronik üridin tedavisi haloperidole bağlı ortaya çıkan dopamin salınımını azaltması, etkisinin ortaya çıkması için gerekli süreyi azaltması ve idame dozunu azaltıcı etkisi ile şizofreni de yararlı bir tedavi olabilecektir (341).

Çalışmamız tedavide zorlanılan şizofreni hastalığının prodrom döneminde endojen bir molekül olup düşük yan etki profili ile kullanılabilmesi açısından umut vadetmektedir. Şizofreninin heterojen yapısından dolayı hastalar arasında bireysel farklılıklar klinikte sıklıkla karşılaştığımız bir durum olup ön uyaran aracılı inhibisyon değerlerine göre sınıflandırma bireysel farklılıkları ön plana alarak hastalığın değerlendirilmesinde hastalığın heterojenitesinin azaltılmasında yardımcı olabilir. Çalışmamız sınırlı sayıda hayvan popülasyonu üzerinde yapılmış olup klinik pratiğe uygulanabilmesi açısından daha ileri ve insan üzerinde yapılmış klinik çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Insel TR. Rethinking schizophrenia. Nature. 2010;468(7321):187-93.
2. Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Rodríguez-Quiroga A, et al. Predictors of outcome in early-onset psychosis: a systematic review. NPJ Schizophrenia. 2015;1(1):1-10.
3. Rössler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. European Neuropsychopharmacology. 2005;15(4):399-409.
4. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. Schizophrenia bulletin 2009;35(3):528-48.
5. Madras BK, History of the discovery of the antipsychotic dopamine D2 receptor: a basis for the dopamine hypothesis of schizophrenia. Journal of the History of the Neurosciences. 2013;22(1):62-78.
6. Altamura AC, Pozzoli S, Fiorentini A, Dell'Osso B. Neurodevelopment and inflammatory patterns in schizophrenia in relation to pathophysiology. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.2013;42: 63-70.
7. Horrobin DF, Glen AI, Vaddadi K. The membrane hypothesis of schizophrenia. Schizophrenia research. 1994;13(3):195-207.
8. Allen AJ, Griss ME, Folley BS, Hawkins KA, Pearlson GD. Endophenotypes in schizophrenia: a selective review. Schizophrenia research. 2009;109(1-3):24-37.
9. Kumari V, Antonova E, Geyer MA. Prepulse inhibition and “psychosis-proneness” in healthy individuals: an fMRI study. European Psychiatry. 2008;23(4): 274-280.
10. Fedorova I, Alvheim AR, Hussein N, Salem JrN. Deficit in prepulse inhibition in mice caused by dietary n-3 fatty acid deficiency. Behavioral neuroscience. 2009;123(6):1218.
11. Wurtman RJ. Synapse formation and cognitive brain development: effect of docosahexaenoic acid and other dietary constituents. Metabolism. 2008;57:S6-S10.
12. Sakamoto T, Cansev M, Wurtman RJ. Oral supplementation with docosahexaenoic acid and uridine-5′-monophosphate increases dendritic spine density in adult gerbil hippocampus. Brain research. 2007;1182:50-9.
13. Kendler KS, Walsh D. Schizophreniform disorder, delusional disorder and psychotic disorder not otherwise specified: clinical features, outcome and familial psychopathology. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1995;91(6):370-78.
14. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association. DSM 5. American Psychiatric Association. 2013;70.
15. Tandon R, Gaebel W, Barch DM, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. Schizophrenia research. 2013;150(1):3-10.

16. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. The Lancet Psychiatry. 2016;3(2):171-78.
17. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med. 2005;2(5):e141.
18. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. The British journal of psychiatry. 2000;177(3):212-17.
19. Thumiger C, Singer P. Mental illness in ancient medicine: from Celsus to Paul of Aegina. Brill. 2018;
20. Kendler KS. The development of Kraepelin's mature diagnostic concepts of paranoia (Die Verrücktheit) and paranoid dementia praecox (Dementia Paranoides): a close reading of his textbooks from 1887 to 1899. JAMA psychiatry. 2018;75(12):1280-88.
21. Hoenig J. The Concept of Schizophrenia Kraepelin–Bleuler–Schneider. The British Journal of Psychiatry, 1983;142(6):547-56.
22. Mellor CS. First rank symptoms of schizophrenia: I. the frequency in schizophrenics on admission to hospital II. Differences between individual first rank symptoms. The British Journal of Psychiatry. 1970; 117(536):15-23.
23. Williamson P. Mind, brain, and schizophrenia. Oxford University Press. 2006;
24. Van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Ravelli A. Psychosis continuum in the general population?. Schizophrenia research. 2000;45(1-2):11-20.
25. Andreasen NC, Flaum M. Schizophrenia: the characteristic symptoms. Schizophrenia bulletin. 1991;17(1):27-49.
26. Rector NA, Stolar N, Grant P. Schizophrenia: Cognitive theory, research, and therapy. Guilford Press 2011.
27. Kiran C, Chaudhury S. Understanding delusions. Industrial psychiatry journal. 2009;18(1):3.
28. Montes JM, Lemus G, Cangas AJ, Lorenzo JJO. Social and personality variables related to the origin of auditory hallucinations. International Journal of Psychology and Psychological Therapy. 2003;3(2):195-208.
29. McCarthy-Jones S, Smailes D, Corvin A, et al. Occurrence and co-occurrence of hallucinations by modality in schizophrenia-spectrum disorders. Psychiatry research. 2017;252:154-160.
30. Telles-Correia D, Moreira AL, Gonçalves JS. Hallucinations and related concepts—their conceptual background. Frontiers in psychology. 2015;6:991.
31. Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. American Journal of Psychiatry. 2011;168(1):73-81.
32. Berrios GE. Positive and negative symptoms and Jackson: a conceptual history. Archives of general psychiatry. 1985;42(1):95-97.
33. Fenton WS, McGlashan TH. Natural history of schizophrenia subtypes: II. Positive and negative symptoms and long-term course. Archives of general psychiatry. 1991;48(11):978-86.
34. Miller DD, Arndt S, Andreasen NC. Alogia, attentional impairment, and inappropriate affect: their status in the dimensions of schizophrenia. Comprehensive Psychiatry. 1993;34(4): 221-226.

35. Kirkpatrick B. Developing concepts in negative symptoms: primary vs secondary and apathy vs expression. The Journal of clinical psychiatry. 2014;75(suppl 1):3-7.
36. Simpson EH, Kellendonk C, Kandel E. A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. Neuron. 2010;65(5):585-96.
37. Nuechterlein KH, Subotnik KL, Ventura J, et al. The puzzle of schizophrenia: tracking the core role of cognitive deficits. Development and Psychopathology. 2012;4(2):529-36.
38. O'Donnell BF. Cognitive impairment in schizophrenia: a life span perspective. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias. 2007;22(5):398-405.
39. Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. Journal of Clinical Psychiatry. 2006;67:3.
40. Walther S, Strik W. Motor symptoms and schizophrenia. Neuropsychobiology. 2012;66(2):77-92.
41. Schröder J, Niethammer R, Geider FJ, et al. Neurological soft signs in schizophrenia. Schizophrenia Research. 1991;6(1):25-30.
42. Johnstone EC, Macmillan JF, Frith CD, et al. Further investigation of the predictors of outcome following first schizophrenic episodes. The British Journal of Psychiatry. 1990;157(2):182-89.
43. Braff DL, Grillon C, Geyer MA. Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. Archives of general psychiatry. 1992; 49(3):206-15.
44. Thaker GK. Schizophrenia endophenotypes as treatment targets. Expert opinion on therapeutic targets. 2007;11(9):1189-206.
45. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Riecher-Rössler A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. The British journal of psychiatry. 1993;162(1):80-6.
46. Myin-Germeys I, Peeters FP, Havermans R, et al. Emotional reactivity to daily life stress in psychosis and affective disorder: an experience sampling study. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2003;107(2):124-31.
47. Dai J, Du X, Yin G, et al. Prevalence, demographic and clinical features of comorbid depressive symptoms in drug naive patients with schizophrenia presenting with first episode psychosis. Schizophrenia research. 2018;193:182-87.
48. Bartels SJ, Drake RE. Depressive symptoms in schizophrenia: comprehensive differential diagnosis. Comprehensive Psychiatry. 1988;29(5):467-83.
49. Pompili M, Amador XF, Girardi P, et al. Suicide risk in schizophrenia: learning from the past to change the future. Annals of general psychiatry. 2007;6(1):1-22.
50. Forest EL. Schizophrenia and comorbid substance use disorder: effects of antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2005;66(6):21-6.
51. Kelly DL, McMahon RP, Wehring H, et al. Cigarette smoking and mortality risk in people with schizophrenia. Schizophrenia bulletin. 2011;37(4):832-8.

52. Partti K, Vasankari T, Kanervisto M, et al. Lung function and respiratory diseases in people with psychosis: population-based study. The British Journal of Psychiatry. 2015;207(1):37-45.
53. Bobes J, Arango C, Aranda P, et al. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: results of the CLAMORS Study. Schizophrenia research. 2007;90(1-3):162-173.
54. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: a review of the literature. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2007;116(5):317-33.
55. Cohrs S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia. CNS drugs. 2008;22(11):939-62.
56. Thomsen PH. Schizophrenia with childhood and adolescent onset—a nationwide register-based study. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1996;94(3):187-93.
57. Clemmensen L, Vernal DL, Steinhausen HC. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. BMC psychiatry. 2012;12(1):1-16.
58. Beitchman JH. Childhood schizophrenia: a review and comparison with adult-onset schizophrenia. Psychiatric Clinics of North America. 1985;8(4):793-814.
59. Hollis C. Adult outcomes of child-and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. American Journal of Psychiatry. 2000;157(10):1652-59.
60. Jarbin H, Ott Y, Von Knorring AL. Adult outcome of social function in adolescent-onset schizophrenia and affective psychosis. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2003;42(2):176-83.
61. Robins LN, Price RK. Adult disorders predicted by childhood conduct problems: results from the NIMH Epidemiologic Catchment Area project. Psychiatry. 1991;54(2):116-32.
62. Jones P,Murray R, Rodgers B, Marmot M. Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. The Lancet. 1994;344(8934):1398-402.
63. Hooper SR, Giuliano AJ, Youngstrom EA, et al. Neurocognition in early-onset schizophrenia and schizoaffective disorders. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2010;49(1):52-60.
64. Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. Archives of general psychiatry. 2001;58(2):158-64.
65. Yung AR, McGorry PD. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.1996;30(5):587-99.
66. Russell AT. The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. Schizophrenia bulletin. 1994;20(4):631-46.
67. Vaillant GE. Prospective prediction of schizophrenic remission. Archives of general psychiatry. 1964;11(5):509-18.

68. Post RM, Leverich GS, Kupka RW, et al. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. The Journal of clinical psychiatry. 2010;71(7):864-72.
69. Frangou S, Hadjulis M, Vourdas A. The Maudsley early onset schizophrenia study: cognitive function over a 4-year follow-up period. Schizophrenia bulletin. 2008;34(1):52-9.
70. Jarbin H, Ott Y, Von Knorring AL. Adult outcome of social function in adolescent-onset schizophrenia and affective psychosis. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2003;42(2):176-83.
71. Xu MQ, Sun WS, Liu BX, et al. Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. Schizophrenia bulletin. 2009;35(3):568-76.
72. De Hert M, Wampers M, Jendricko T, et al. Effects of cannabis use on age at onset in schizophrenia and bipolar disorder. Schizophrenia research. 2011;126(1-3):270-6.
73. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, Maier W, Klosterkötter J. Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: symptom development in the initial prodromal state. Schizophrenia bulletin. 2010;36(1):182-91.
74. Özyurt G, Baykara B, Erken başlangıçlı şizofreni. Pekcanlar Akay A, Ercan ES, editör. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları. 1. baskı. Ankara: Türkiye Çocuk ve Genç Psikiyatrisi Derneği Yayınları; 2016. p.192- 209
75. Nelson B, Yuen K, Yung AR. Ultra high risk (UHR) for psychosis criteria: are there different levels of risk for transition to psychosis?. Schizophrenia research. 2011;25(1):62-8.
76. Van Os J, Guloksuz S. A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. World Psychiatry. 2017;16(2):200-6.
77. Yung AR, Nelson B. The ultra-high risk concept—a review. The Canadian Journal of Psychiatry. 2013;58(1):5-12.
78. McGorry PD, Nelson B, Amminger GP, et al. Intervention in individuals at ultra high risk for psychosis: a review and future directions. The Journal of clinical psychiatry. 2009;70(9):1206-12.
79. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. Molecular psychiatry. 2012;7(12):1228-38.
80. Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. Annual review of neuroscience. 2002;25(1):409-32.
81. McNeil TF, Cantor-Graae E, Ismail B. Obstetric complications and congenital malformation in schizophrenia. Brain Research Reviews. 2000;31(2-3):166-78.
82. Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, McGorry PD, Velakoulis D. Early and late neurodevelopmental disturbances in schizophrenia and their functional consequences. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 2003;37(4):399-406.
83. Maynard TM, Sikich L, Lieberman JA, LaMantia AS. Neural development, cell-cell signaling, and the “two-hit” hypothesis of schizophrenia. Schizophrenia bulletin. 2001;27(3):457-76.

84. Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, et al. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. Biological psychiatry. 2011;70(1):88-96.
85. Giedd JN, Jeffries NO, Blumenthal J, et al. Childhood-onset schizophrenia: progressive brain changes during adolescence. Biological Psychiatry. 1999;46(7):892-8.
86. Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, et al. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. Archives of General Psychiatry. 1999;56(7):649-54.
87. Wible CG, Anderson J, Shenton ME, et al. Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: an MRI study. Psychiatry Research: Neuroimaging. 2001;108(2):65-78.
88. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. Schizophrenia research. 2001;49(1-2):1-52.
89. Dietsche B, Kircher T, Falkenberg I. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: a selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2017;51(5):500-08.
90. Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J, et al. Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. Schizophrenia research. 2008;106(2-3):108-14.
91. Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001;98(20):11650-55.
92. Gogtay N, Greenstein D, Lenane M, et al. Cortical brain development in nonpsychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. Archives of general psychiatry. 2007;64(7):772-80.
93. Jacobsen LK, Hamburger SD, Van Horn JD, et al. Cerebral glucose metabolism in childhood onset schizophrenia. Psychiatry Research: Neuroimaging. 1997;75(3):131-44.
94. Bertolino A, Callicott JH, Elman I, et al. Regionally specific neuronal pathology in untreated patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. Biological psychiatry. 1998;43(9):641-8.
95. Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K, et al. Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naive schizophrenics: A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. Archives of general psychiatry. 1991;48(6):563-8.
96. Lawrie SM, McIntosh AM, Hall J, et al. Brain structure and function changes during the development of schizophrenia: the evidence from studies of subjects at increased genetic risk. Schizophrenia bulletin. 2008;34(2):330-40.
97. Gornick MC, Addington AM, Sporn A, et al. Dysbindin (DTNBP1, 6p22. 3) is associated with childhood-onset psychosis and endophenotypes

measured by the Premorbid Adjustment Scale (PAS). Journal of autism and developmental disorders. 2005;35(6):831-8.
98. Arnold PD, Siegel-Bartelt J, Cytrynbaum, C, Teshima I, Schachar R. Velo-cardio-facial syndrome: Implications of microdeletion 22q11 for schizophrenia and mood disorders. American journal of medical genetics. 2001;105(4):354-62.
99. Breier A. Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis. The British Journal of Psychiatry. 1999;174(S37):16-18.
100. Gordon CT, Frazier JA, McKenna K, et al. Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress. Schizophrenia bulletin. 1994;20(4):697-712.
101. Sporn A, Greenstein D, Gogtay N, et al. Childhood-onset schizophrenia: smooth pursuit eye-tracking dysfunction in family members. Schizophrenia research. 2005;73(2-3):243-52.
102. Asarnow RF, Asamen J, Granholm E, et al. Cognitive/neuropsychological studies of children with a schizophrenic disorder. Schizophrenia bulletin. 1994;20(4):647-69.
103. Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA, et al. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. American Journal of Psychiatry. 2000;157(9):1416-22.
104. Gochman PA, Greenstein D, Sporn A, et al. IQ stabilization in childhood-onset schizophrenia. Schizophrenia research. 2005;77(2-3): 271-7.
105. Lewis SW, Murray RM. Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. Journal of psychiatric research, 1987;21(4):413-21.
106. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence?. Journal of psychiatric research. 1982;17(4):319-34.
107. Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. Regional cerebral blood flow evidence. Archives of general psychiatry. 1986;43(2):114-24.
108. Thompson BL, Levitt P. Now you see it, now you don't—closing in on allostasis and developmental basis of psychiatric disorders. Neuron. 2010;65(4):437-9.
109. Cannon TD, Yolken R, Buka S, Torrey EF, Collaborative Study Group on the Perinatal Origins of Severe Psychiatric Disorders. Decreased neurotrophic response to birth hypoxia in the etiology of schizophrenia. Biological psychiatry. 2008;64(9):797-802.
110. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. American Journal of Psychiatry. 2002;159(7):1080-92.
111. Bain M, Juszczak E, McInneny K, Kendell RE. Obstetric complications and affective psychoses: two case–control studies based on structured obstetric records. The British Journal of Psychiatry. 2000;176(6):523-6.

112. Brown AS. The environment and susceptibility to schizophrenia. Progress in neurobiology. 2011;93(1):23-58.
113. Susser ES, Lin SP. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. Archives of general psychiatry. 1992; 49(12):983-8.
114. Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, et al. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. American Journal of Psychiatry. 2003;160(12):2209-15.
115. Sørensen HJ, Mortensen EL, Schiffman J, et al. Early developmental milestones and risk of schizophrenia: a 45-year follow-up of the Copenhagen Perinatal Cohort. Schizophrenia research. 2010;118(1-3): 41-7.
116. Hyde TM, Deep-Soboslay A, Iglesias B, et al. Enuresis as a premorbid developmental marker of schizophrenia. Brain. 2008;131(9):2489-98.
117. Hollis C. Developmental precursors of child-and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions. The British Journal of Psychiatry. 2003;182(1):37-44.
118. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. American journal of psychiatry. 2008;165(5):579-87.
119. Eriksen W, Sundet JM, Tambs K. Register data suggest lower intelligence in men born the year after flu pandemic. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 2009;66(3):284-9.
120. Tan W, Wang Y, Gold B, et al. Molecular cloning of a brain-specific, developmentally regulated neuregulin 1 (NRG1) isoform and identification of a functional promoter variant associated with schizophrenia. Journal of Biological Chemistry, 2007;282(33):24343-24351.
121. Jaaro-Peled H, Hayashi-Takagi A, Seshadri S, et al. Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1–ErbB4 and DISC1. Trends in neurosciences, 2009;32(9):485-495.
122. Talbot K, Louneva N, Cohen JW, et al. (2011). Synaptic dysbindin-1 reductions in schizophrenia occur in an isoform-specific manner indicating their subsynaptic location. PloS one, 6(3), e16886.
123. Nicodemus KK, Law AJ, Radulescu E, et al. Biological validation of increased schizophrenia risk with NRG1, ERBB4, and AKT1 epistasis via functional neuroimaging in healthy controls. Archives of general psychiatry, 2010;67(10), 991-1001.
124. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. Neuropsychology, 2009;23(3), 315.
125. Meier MH, Caspi A, Reichenberg A, et al. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. American Journal of Psychiatry, 2014;171(1), 91-101.

126. Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy: insights into the neurobiology of psychosis. Archives of neurology, 1992;49(4), 401-406.
127. Feinberg I. Cortical pruning and the development of schizophrenia. 1990.
128. Hashimoto T, Nguyen QL, Rotaru D, et al.. Protracted developmental trajectories of GABAA receptor α1 and α2 subunit expression in primate prefrontal cortex. Biological psychiatry. 2009;65(12):1015-23.
129. Tunbridge EM, Weickert CS, Kleinman JE, et al. Catechol-o-methyltransferase enzyme activity and protein expression in human prefrontal cortex across the postnatal lifespan. Cerebral Cortex. 2007; 17(5):1206-12.
130. Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. Schizophrenia bulletin. 2009;35(3):509-27.
131. Stein JL, Wiedholz LM, Bassett DS, et al. A validated network of effective amygdala connectivity. Neuroimage. 2007;36(3):736-45.
132. Joyal CC, Laakso MP, Tiihonen J, et al. The amygdala and schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study in first-episode, neuroleptic-naive patients. Biological Psychiatry 2003;54(11): 1302-04.
133. Le Magueresse C, Monyer H. GABAergic interneurons shape the functional maturation of the cortex. Neuron. 2013;77(3):388-405.
134. Lewis DA, González-Burgos G. Neuroplasticity of neocortical circuits in schizophrenia. Neuropsychopharmacology, 2008;33(1):141-65.
135. Fazzari P, Paternain AV, Valiente M, et al. Control of cortical GABA circuitry development by Nrg1 and ErbB4 signalling. Nature. 2010; 464(7293):1376-80.
136. Waddington JL, Cross AJ. Denervation supersensitivity in the striatonigral GABA pathway. Nature.1978;276(5688):618-20.
137. Gonzalez-Burgos G, Hashimoto T, Lewis DA. Alterations of cortical GABA neurons and network oscillations in schizophrenia. Current psychiatry reports. 2010;12(4):335-44.
138. Okaty BW, Miller MN, Sugino K, Hempel CM, Nelson SB. Transcriptional and electrophysiological maturation of neocortical fast-spiking GABAergic interneurons. Journal of Neuroscience. 2009; 29(21):7040-52.
139. Okaty BW, Miller MN, Sugino K, Hempel CM, Nelson SB. Transcriptional and electrophysiological maturation of neocortical fast-spiking GABAergic interneurons. Journal of Neuroscience, 2009;29(21):7040-52.
140. Tseng KY, O'Donnell P. Dopamine modulation of prefrontal cortical interneurons changes during adolescence. Cerebral Cortex. 2007; 17(5):1235-40.
141. Jaaro-Peled H, Hayashi-Takagi A, Seshadri S, et al. Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1–ErbB4 and DISC1. Trends in neurosciences. 2009;32(9):485-95.

142. Schmidt CW. Environmental connections: a deeper look into mental illness. 2007.
143. Blanchard JJ, Cohen AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. Schizophrenia bulletin. 2006;32(2):238-45.
144. Van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie. 1966;160(2): 492-4.
145. Lieberman JA, Bymaster FP, Meltzer HY, et al. Antipsychotic drugs: comparison in animal models of efficacy, neurotransmitter regulation, and neuroprotection. Pharmacological reviews. 2008;60(3):358-403.
146. Novick AM, Forster GL, Hassell JE, et al. Increased dopamine transporter function as a mechanism for dopamine hypoactivity in the adult infralimbic medial prefrontal cortex following adolescent social stress. Neuropharmacology. 2015;97:194-200.
147. Pycock CJ, Kerwin RW, Carter CJ. Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. Nature. 1980;286(5768):74-7.
148. Karreman M, Moghaddam B. The prefrontal cortex regulates the basal release of dopamine in the limbic striatum: an effect mediated by ventral tegmental area. Journal of neurochemistry.1996;66(2):589-98.
149. Jansma JM, Ramsey NF, Van Der Wee NJA, Kahn RS. Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. Schizophrenia research. 2004;68(2-3):159-71.
150. Jentsch JD, Roth RH.. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. Neuropsychopharmacology. 1999;20(3): 201-25.
151. Crow TJ. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. The British Journal of Psychiatry. 1980;37(4):383-6.
152. Bernheimer H, Hornykiewicz O. Monoaminoxydase-Hemmer und Dopamin-, Noradrenalin-und 5-Hydroxytryptamin-Stoffwechsel im Gehirn Parkinson-kranker Menschen. Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1962;245(1):52-52.
153. Wise RA. Roles for nigrostriatal—not just mesocorticolimbic—dopamine in reward and addiction. Trends in neurosciences. 2009;32(10):517-24.
154. Onn SP, West AR, Grace AA. Dopamine-mediated regulation of striatal neuronal and network interactions. Trends in neurosciences. 2000;23: S48-S56.
155. Floresco SB, West AR, Ash B, Moore H, Grace AA. Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. Nature neuroscience. 2003;6(9):968-73.
156. Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. Neuroscience. 1991;41(1):1-24.

157. Floresco SB, West AR, Ash B, Moore H, Grace AA. Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. Nature neuroscience 2003;6(9):968-73.
158. Overton P, Clark D. Iontophoretically administered drugs acting at the N-methyl-D-aspartate receptor modulate burst firing in A9 dopamine neurons in the rat. Synapse. 1992;10(2):131-40.
159. Swerdlow NR, Braff DL, Geyer MA, et al. Increased sensitivity to the sensorimotor gating-disruptive effects of apomorphine after lesions of medial prefrontal cortex or ventral hippocampus in adult rats. Psychopharmacology. 1995;22(1):27-34.
160. Schobel SA, Kelly MA, Corcoran CM, et al. Anterior hippocampal and orbitofrontal cortical structural brain abnormalities in association with cognitive deficits in schizophrenia. Schizophrenia research. 2009;114(1-3):110-8.
161. Tregellas JR, Smucny J, Harris JG, et al. Intrinsic hippocampal activity as a biomarker for cognition and symptoms in schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2014;171(5):549-56.
162. Moore H, Jentsch JD, Ghajarnia M, Geyer MA, Grace AA. A neurobehavioral systems analysis of adult rats exposed to methylazoxymethanol acetate on E17: implications for the neuropathology of schizophrenia. Biological psychiatry. (2006);60(3): 253-64.
163. Lodge DJ, Grace AA. Aberrant hippocampal activity underlies the dopamine dysregulation in an animal model of schizophrenia. Journal of Neuroscience. 2007;27(42):11424-30.
164. Grace AA. Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. Journal of Neural Transmission/General Section JNT. 1993;91(2-3):111-34.
165. Sesack NS, Hawrylak VA, Melchitzky DS, Lewis DA. Dopamine innervation of a subclass of local circuit neurons in monkey prefrontal cortex: ultrastructural analysis of tyrosine hydroxylase and parvalbumin immunoreactive structures. Cerebral cortex. (1998);8(7):614-22.
166. Damadzic R, Bigelow LB, Krimer LS, et al. A quantitative immunohistochemical study of astrocytes in the entorhinal cortex in schizophrenia, bipolar disorder and major depression: absence of significant astrocytosis. Brain research bulletin. 2001;55(5):611-18.
167. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation. Brain. 1999;122(4):593-624.
168. Kalus P, Muller TJ, Zuschratter W, Senitz D. The dendritic architecture of prefrontal pyramidal neurons in schizophrenic patients. Neuroreport. 2000;11(16):3621-25.
169. Ashtari M, Cervellione KL, Hasan KM, et al. White matter development during late adolescence in healthy males: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. Neuroimage. 2007;35(2):501-10.
170. Eastwood SL, Burnet PWJ, Harrison PJ. Altered synaptophysin expression as a marker of synaptic pathology in schizophrenia. Neuroscience. 1995;66(2):309-19.

171. Niemann S, Kanki H, Fukui Y, et al. Genetic ablation of NMDA receptor subunit NR3B in mouse reveals motoneuronal and nonmotoneuronal phenotypes. European Journal of Neuroscience. 2007;26(6):1407-20.
172. Bressan RA, Erlandsson K, Stone JM, et al. Impact of schizophrenia and chronic antipsychotic treatment on [123I] CNS-1261 binding to N-methyl-D-aspartate receptors in vivo. Biological psychiatry. 2005; 58(1):41-6.
173. Liu SJ, Zukin RS. Ca2+-permeable AMPA receptors in synaptic plasticity and neuronal death. Trends in neurosciences 2007;30(3): 126-34.
174. Fisahn A. Kainate receptors and rhythmic activity in neuronal networks: hippocampal gamma oscillations as a tool. The Journal of physiology 2005;562(1):65-72.
175. Gupta DS, McCullumsmith RE, Beneyto M, et al. Metabotropic glutamate receptor protein expression in the prefrontal cortex and striatum in schizophrenia. Synapse. 2005;57(3):123-31.
176. Bishop JR, Ellingrod VL, Moline J, Miller D. Association between the polymorphic GRM3 gene and negative symptom improvement during olanzapine treatment. Schizophrenia research. 2005;77(2-3):253-60.
177. Bergeron R, T Coyle J. NAAG, NMDA receptor and psychosis. Current medicinal chemistry. 2012;19(9):1360-4.
178. Munafo MR, Thiselton DL, Clark TG, Flint J. Association of the NRG1 gene and schizophrenia: a meta-analysis. Molecular psychiatry. 2006; 11(6):539-46.
179. Millar JK, Mackie S, Clapcote SJ, et al. Disrupted in schizophrenia 1 and phosphodiesterase 4B: towards an understanding of psychiatric illness. The Journal of physiology. 2007;584(2):401-5.
180. Verrall L, Burnet PWJ, Betts JF, Harrison PJ. The neurobiology of D-amino acid oxidase and its involvement in schizophrenia. Molecular psychiatry. 2010;15(2):122-37.
181. Bendikov I, Nadri C, Amar S, et al. A CSF and postmortem brain study of D-serine metabolic parameters in schizophrenia. Schizophrenia research.2009;90(1-3), 41-51.
182. Labrie V, Fukumura R, Rastogi A, et al. Serine racemase is associated with schizophrenia susceptibility in humans and in a mouse model. Human molecular genetics. 2009;18(17): 3227-43.
183. Bendikov I, Nadri C, Amar S, et al. A CSF and postmortem brain study of D-serine metabolic parameters in schizophrenia. Schizophrenia research.2007;90(1-3):41-51.
184. Ishiguro H, Koga M, Horiuchi Y, et al. PICK1 is not a susceptibility gene for schizophrenia in a Japanese population: Association study in a large case–control population. Neuroscience research. 2007;58(2):145-8.
185. Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, et al. Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. Human molecular genetics. 2004;13(21):2699-708.
186. Niciu MJ, Kelmendi B, Sanacora G. Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2012;100(4):656-64.

187. Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, et al. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients. Psychiatry research. 2002;110(3):249-57.
188. Vostrikov VM, Uranova NA, Orlovskaya DD. Deficit of perineuronal oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders. Schizophrenia research. 2007;94(1-3):273-80.
189. Uranova NA, Vostrikov VM, Vikhreva OV, et al.. The role of oligodendrocyte pathology in schizophrenia. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2007;10(4):537-45.
190. Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, et al. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. Archives of general psychiatry. 2003;60(5):443-56.
191. Regenold WT, Phatak P, Marano CM, et al. Myelin staining of deep white matter in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar major depression. Psychiatry research. 2007;151(3):179-88.
192. Tkachev D, Mimmack ML, Huffaker SJ, Ryan M, Bahn S. Further evidence for altered myelin biosynthesis and glutamatergic dysfunction in schizophrenia. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2007;10(4):557-63.
193. Daviss SR, Lewis DA. Local circuit neurons of the prefrontal cortex in schizophrenia: selective increase in the density of calbindin-immunoreactive neurons. Psychiatry research. 1995;59(1-2):81-96.
194. Wonders CP, Anderson SA. The origin and specification of cortical interneurons. Nature Reviews Neuroscience. 2006;7(9):687-96.
195. Eastwood SL, Harrison PJ. Interstitial white matter neurons express less reelin and are abnormally distributed in schizophrenia: towards an integration of molecular and morphologic aspects of the neurodevelopmental hypothesis. Molecular psychiatry. 2003;8(9):821-31.
196. Fatemi SH, Pearce DA, Brooks AI, Sidwell RW. Prenatal viral infection in mouse causes differential expression of genes in brains of mouse progeny: a potential animal model for schizophrenia and autism. Synapse. 2005;57(2):91-9.
197. Meldrum B. GABA and acute psychoses1. Psychological medicine. 1982;12(1):1-5.
198. Gandal MJ, Anderson RL, Billingslea EN, et al. Mice with reduced NMDA receptor expression: more consistent with autism than schizophrenia?. Genes, Brain and Behavior. 2012;11(6):740-50.
199. Beasley CL, Zhang ZJ, Patten I, Reynolds GP. Selective deficits in prefrontal cortical GABAergic neurons in schizophrenia defined by the presence of calcium-binding proteins. Biological psychiatry. 2002; 52(7):708-15.
200. Volk DW, Pierri JN, Fritschy JM, et al. Reciprocal alterations in pre-and postsynaptic inhibitory markers at chandelier cell inputs to pyramidal neurons in schizophrenia. Cerebral Cortex. 2002;12(10):1063-70.

201. Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M. Cannabis, the mind and society: the hash realities. Nature Reviews Neuroscience. 2007;8(11): 885-95.
202. Kuromitsu J, Yokoi A, Kawai T, et al. Reduced neuropeptide Y mRNA levels in the frontal cortex of people with schizophrenia and bipolar disorder. Gene expression patterns. 2001;1(1):17-21.
203. Pomarol-Clotet E, Honey GD, Murray GK, et al. Psychological effects of ketamine in healthy volunteers: phenomenological study. The British Journal of Psychiatry. 2006;189(2):173-9.
204. Krystal JH, Bennett A, Abi-Saab D, et al. Dissociation of ketamine effects on rule acquisition and rule implementation: possible relevance to NMDA receptor contributions to executive cognitive functions. Biological psychiatry. 2000;47(2):137-43.
205. Abi-Dargham A, Moore H. Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. The Neuroscientist. 2003;9(5): 404-16.
206. Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. Journal of Neuroscience. 2007; 27(43):11496-500.
207. Krystal JH, Karper LP, Bennett A, et al. Interactive effects of subanesthetic ketamine and subhypnotic lorazepam in humans. Psychopharmacology. 1998;135(3):213-29.
208. Chen CMA, Stanford AD, Mao X, et al. GABA level, gamma oscillation, and working memory performance in schizophrenia. NeuroImage: Clinical. 2014;4:531-9.
209. Ahn K, Gil R, Seibyl J, Sewell RA, D'souza DC. Probing GABA receptor function in schizophrenia with iomazenil. Neuropsychopharmacology, 2011;36(3):677-83.
210. Taylor SF, Tso IF. GABA abnormalities in schizophrenia: a methodological review of in vivo studies. Schizophrenia research, 2015;167(1-3):84-90.
211. Javitt DC, Silipo G, Cienfuegos A, et al. Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2001;4(4):385-91.
212. Allen AJ, Griss ME, Folley BS, Hawkins KA, Pearlson GD. Endophenotypes in schizophrenia: a selective review. Schizophrenia research. 2009;109(1-3):24-37.
213. Greenwood TA, Braff DL, Light GA, et al. Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. Archives of general psychiatry. 2007; 64(11): 1242-50.
214. Snitz BE, MacDonald III AW, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. (2006).
215. Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. Psychopharmacology. 2001;156(2):117-54.

216. Ralph RJ, Paulus MP, Fumagalli F, Caron MG, Geyer MA. Prepulse inhibition deficits and perseverative motor patterns in dopamine transporter knock-out mice: differential effects of D1 and D2 receptor antagonists. Journal of Neuroscience. 2001;21(1):305-13.
217. Kumari V, Sharma T.. Effects of typical and atypical antipsychotics on prepulse inhibition in schizophrenia: a critical evaluation of current evidence and directions for future research. Psychopharmacology. 2002;162(2):97-101.
218. Wright IC, Sham P, Murray RM, Weinberger DR, Bullmore ET. Genetic contributions to regional variability in human brain structure: methods and preliminary results. Neuroimage. 2002;17(1). 256-71.
219. Stevens CD, Altshuler LL, Bogerts B, Falkai P. Quantitative study of gliosis in schizophrenia and Huntington's chorea. Biological psychiatry. 1988;24(6):697-700.
220. Tamminga CA. Psychosis is emerging as a learning and memory disorder. Neuropsychopharmacology. 2013;38(1):247.
221. Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR. (1990). Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. New England Journal of Medicine.322(12);789-94.
222. Fannon D, Simmons A, Tennakoon L, et al. Selective deficit of hippocampal N-acetylaspartate in antipsychotic-naive patients with schizophrenia. Biological Psychiatry. 2003;54(6):587-98.
223. Altshuler LL, Conrad A, Kovelman JA, Scheibel A. Hippocampal pyramidal cell orientation in schizophrenia: a controlled neurohistologic study of the Yakovlev Collection. Archives of General Psychiatry. 1987;44(12):1094-8.
224. Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EW, Honer WG, Bassett AS. Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. Science. 2000;288(5466):678-82.
225. Masliah E, Terry RD, DeTeresa RM, Hansen LA. Immunohistochemical quantification of the synapse-related protein synaptophysin in Alzheimer disease. Neuroscience letters.1989;103(2):234-9.
226. Kolomeets NS, Orlovskaya DD, Uranova NA. Decreased numerical density of CA3 hippocampal mossy fiber synapses in schizophrenia. Synapse. 2007;61(8):615-21.
227. Glantz LA, Lewis DA. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. Archives of general psychiatry. 2000;57(1):65-73.
228. Howells FM, Uhlmann A, Temmingh H, et al. 1H-magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) in methamphetamine dependence and methamphetamine induced psychosis. Schizophrenia research. 2014; 153(1-3):122-8.
229. Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. Archives of general psychiatry. 1991;48(11):996-1001.

230. Middleton FA, Mirnics K, Pierri JN, Lewis DA, Levitt P. Gene expression profiling reveals alterations of specific metabolic pathways in schizophrenia. Journal of Neuroscience. 2002;22(7):2718-29.
231. Beasley CL, Reynolds GP. Parvalbumin-immunoreactive neurons are reduced in the prefrontal cortex of schizophrenics. Schizophrenia research. 1997; 24(3): 349-55.
232. Fish B, Hagin R.. Visual-motor disorders in infants at risk for schizophrenia. Archives of General Psychiatry. 1973;28(6):900-4.
233. Larrauri J, Schmajuk N. Prepulse inhibition mechanisms and cognitive processes: a review and model. Neurotransmitter interactions and cognitive function. 2006;245-78.
234. Li L, Du Y, Li N, Wu X, Wu Y. Top–down modulation of prepulse inhibition of the startle reflex in humans and rats. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2009;33(8):1157-67.
235. Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. Psychopharmacology. 2001;156(2):234-58.
236. Parwani A, Duncan EJ, Bartlett E, et al. Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in schizophrenia. Biological psychiatry. 2000;47(7): 662-9.
237. Kumari V, Sharma T. Effects of typical and atypical antipsychotics on prepulse inhibition in schizophrenia: a critical evaluation of current evidence and directions for future research. Psychopharmacology. 2002;162(2):97-101.
238. Swerdlow NR, Weber M, Qu Y, Light GA, Braff DL. Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. Psychopharmacology. 2008;199(3):331-88.
239. Csomor PA, Stadler RR, Feldon J, et al. Haloperidol differentially modulates prepulse inhibition and p50 suppression in healthy humans stratified for low and high gating levels. Neuropsychopharmacology. 2008;33(3):497-512.
240. Quednow BB, Kühn KU, Hoenig K, Maier W, Wagner M. Prepulse inhibition and habituation of acoustic startle response in male MDMA (‘ecstasy’) users, cannabis users, and healthy controls. Neuropsychopharmacology. 2004;29(5):982-90.
241. Krebs-Thomson K, Ruiz EM, Masten V, Buell M, Geyer MA. The roles of 5-HT 1A and 5-HT 2 receptors in the effects of 5-MeO-DMT on locomotor activity and prepulse inhibition in rats. Psychopharmacology. 2006;189(3):319-29.
242. Kanahara N, Shimizu E, Ohgake S, et al. Glycine and D-serine, but not D-cycloserine, attenuate prepulse inhibition deficits induced by NMDA receptor antagonist MK-801. Psychopharmacology. 2008;198(3):363-74.
243. Scholes KE, Martin-Iverson MT. Relationships between prepulse inhibition and cognition are mediated by attentional processes. Behavioural brain research. 2009;205(2):456-67.

244. Ukai M, Okuda A, Mamiya T. Effects of anticholinergic drugs selective for muscarinic receptor subtypes on prepulse inhibition in mice. European journal of pharmacology. 2004;492(2-3):183-7.
245. Jones CK, Shannon HE. Muscarinic cholinergic modulation of prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2000;294(3):1017-23.
246. Pletnikov MV. Inducible and conditional transgenic mouse models of schizophrenia. Progress in brain research. 2009;179:35-47.
247. Vollenweider FX, Barro M, Csomor PA, Feldon J. Clozapine enhances prepulse inhibition in healthy humans with low but not with high prepulse inhibition levels. Biological psychiatry. 2006;60(6):597-603.
248. Oral S, Göktalay G. Prepulse Inhibition Based Grouping of Rats and Assessing Differences in Response to Pharmacological Agents. Neuroscience Letters. 2021;135913.
249. Feifel D. Individual differences in prepulse inhibition of startle as a measure of individual dopamine function. Behavioral neuroscience. 1999;113(5):1020.
250. Peleg-Raibstein D, Hauser J, Lopez LHL, et al. Baseline prepulse inhibition expression predicts the propensity of developing sensitization to the motor stimulant effects of amphetamine in C57BL/6 mice. Psychopharmacology. 2013;225(2):341-52.
251. Hawk LW, Kowmas AD. Affective modulation and prepulse inhibition of startle among undergraduates high and low in behavioral inhibition and approach. Psychophysiology. 2003;40(1):131-8.
252. Powers MS, Chester JA. Effects of stress, acute alcohol treatment, or both on pre-pulse inhibition in high-and low-alcohol preferring mice. Alcohol. 2014;48(2):113-22.
253. Kayir H, Goktalay G, Yavuz O, Uzbay TI. Impact of baseline prepulse inhibition on nicotine-induced locomotor sensitization in rats. Behavioural brain research. 2011;216(1):275-80.
254. Goktalay G, Kayir H, Ulusoy GK, Uzbay T. Social interaction of rats is related with baseline prepulse inhibition level. Neuroscience letters. 2014;582:125-9.
255. Cansev M, Watkins CJ, van der Beek EM, Wurtman RJ. Oral uridine-5′-monophosphate (UMP) increases brain CDP-choline levels in gerbils. Brain research. 2005;1058(1-2):101-8.
256. Cansev M. Uridine and cytidine in the brain: their transport and utilization. Brain research reviews. 2006;52(2):389-97.
257. Wurtman RJ, Regan M, Ulus I, Yu L. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans. Biochemical pharmacology. 2000;60(7):989-92.
258. Connolly GP, Duley JA. Uridine and its nucleotides: biological actions, therapeutic potentials. Trends in pharmacological sciences. 1999;20(5):218-25.
259. Linden J, Jacobson KA. Pharmacology of purine and pyrimidine receptors. Academic Press. 2011
260. Cohen A, Barankiewicz J, Lederman HM, Gelfand EW. Purine and pyrimidine metabolism in human T lymphocytes. Regulation of

deoxyribonucleotide metabolism. Journal of Biological Chemistry. 1983;258(20):12334-40.
261. Jin H, Eun SY, Lee JS, et al. P2Y 2 receptor activation by nucleotides released from highly metastatic breast cancer cells increases tumor growth and invasion via crosstalk with endothelial cells. Breast Cancer Research. 2014;16(5):1-14.
262. Communi D, Motte S, Boeynaems JM, Pirotton S. Pharmacological characterization of the human P2Y4 receptor. European journal of pharmacology. 1996;317(2-3):383-9.
263. Calvert JA, Atterbury-Thomas AE, Leon C, et al. Evidence for P2Y1, P2Y2, P2Y6 and atypical UTP-sensitive receptors coupled to rises in intracellular calcium in mouse cultured superior cervical ganglion neurons and glia. British journal of pharmacology. 2004;143(5):525-32.
264. Nicholas RA, Watt WC, Lazarowski ER, Li Q, Harden K. Uridine nucleotide selectivity of three phospholipase C-activating P2 receptors: identification of a UDP-selective, a UTP-selective, and an ATP-and UTP-specific receptor. Molecular Pharmacology. 1996;50(2):224-9.
265. Harkness RA, Lund RJ. Cerebrospinal fluid concentrations of hypoxanthine, xanthine, uridine and inosine: high concentrations of the ATP metabolite, hypoxanthine, after hypoxia. Journal of clinical pathology. 1983;36(1):1-8.
266. Leyva A, van Groeningen CJ, Kraal I, et al. Phase I and pharmacokinetic studies of high-dose uridine intended for rescue from 5-fluorouracil toxicity. Cancer research. 1984;44(12):5928-33.
267. Yamamoto T, Koyama H, Kurajoh M, et al. Biochemistry of uridine in plasma. Clinica Chimica Acta. 2011;412(19-20):1712-24.
268. Pizzorno G, Cao D, Leffert JJ, et al. Homeostatic control of uridine and the role of uridine phosphorylase: a biological and clinical update. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2002;1587(2-3):133-44.
269. Jarvis SM, Hammond JR, Paterson ARP, Clanachan AS. Species differences in nucleoside transport. A study of uridine transport and nitrobenzylthioinosine binding by mammalian erythrocytes. Biochemical Journal. 1982;208(1):83-8.
270. Boulieu R, Bory C, Baltassat P, Gonnet C. Hypoxanthine and xanthine levels determined by high-performance liquid chromatography in plasma, erythrocyte, and urine samples from healthy subjects: the problem of hypoxanthine level evolution as a function of time. Analytical biochemistry. 1983;129(2):398-404.
271. Eells JT, Spector R. Purine and pyrimidine base and nucleoside concentrations in human cerebrospinal fluid and plasma. Neurochemical research. 1983;8(11):1451-7.
272. Cansev M. Uridine and cytidine in the brain: their transport and utilization. Brain research reviews. 2006;52(2):389-97.
273. Li B, Gu L, Hertz L, Peng L. Expression of nucleoside transporter in freshly isolated neurons and astrocytes from mouse brain. Neurochemical research. 2013;38(11):2351-8.

274. Redzic ZB, Biringer J, Barnes K, et al. Polarized distribution of nucleoside transporters in rat brain endothelial and choroid plexus epithelial cells. Journal of neurochemistry. 2005;94(5):1420-26.
275. Balestri F, Barsotti C, Lutzemberger L, Camici M, Ipata PL. Key role of uridine kinase and uridine phosphorylase in the homeostatic regulation of purine and pyrimidine salvage in brain. Neurochemistry international. 2007;51(8):517-23.
276. Bocharova LS, RYa G, Arkhipov VI. Uridine uptake and RNA synthesis in the brain of torpid and awakened ground squirrels. Comparative biochemistry and physiology. B, Comparative biochemistry. 1992;101(1-2):189-92.
277. Wurtman RJ, Regan M, Ulus I, Yu L. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans. Biochemical pharmacology. 2000;60(7):989-92.
278. Zhang Y, Guo S, Xie C, Fang J. Uridine Metabolism and Its Role in Glucose, Lipid, and Amino Acid Homeostasis. BioMed research international. 2020.
279. Wild JR, Loughrey-Chen SJ, Corder TS. In the presence of CTP, UTP becomes an allosteric inhibitor of aspartate transcarbamoylase. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1989;86(1):46-50.
280. Adibhatla RM, Hatcher JF, Larsen EC,et al. CDP-choline significantly restores phosphatidylcholine levels by differentially affecting phospholipase A2 and CTP: phosphocholine cytidylyltransferase after stroke. 2006.
281. Pizzorno G, Cao D, Leffert JJ, et al. Homeostatic control of uridine and the role of uridine phosphorylase: a biological and clinical update. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2002;1587(2-3):133-44.
282. Ban Y, Kondo S, Ubi BE, et al. UDP-sugar biosynthetic pathway: contribution to cyanidin 3-galactoside biosynthesis in apple skin. Planta. 2009;230(5):871-81.
283. Robbins PW, Traut RR, Lipmann F. Glycogen synthesis from glucose, glucose-6-phosphate, and uridine diphosphate glucose in muscle preparations. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1959;6-12..
284. Nelson SR, Schulz DW, Passonneau JV, Lowry OH. CONTROL OF GLYCOGEN LEVELS IN BRAIN 1. Journal of neurochemistry. 1968;15(11):1271-9.
285. Burnstock G. Purine and pyrimidine receptors. Cellular and molecular life sciences. 2007;64(12):1471-83.
286. Chorna NE, Santiago-Pérez LI, Erb L, et al. P2Y2 receptors activate neuroprotective mechanisms in astrocytic cells. Journal of neurochemistry. 2004;91(1):119-32.
287. Abbas ZS, Latif ML, Dovlatova N, et al. UDP-sugars activate P2Y14 receptors to mediate vasoconstriction of the porcine coronary artery. Vascular pharmacology. 2018;103:36-46.

288. Rathbone MP, Middlemiss PJ, Gysbers JW, et al. Trophic effects of purines in neurons and glial cells. Progress in neurobiology. 1999;59(6):663-90.
289. Wurtman RJ, Ulus IH, Cansev M, et al. Synaptic proteins and phospholipids are increased in gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally. Brain research. 2006;1088(1):83-92.
290. Sakamoto T, Cansev M, Wurtman RJ. Oral supplementation with docosahexaenoic acid and uridine-5′-monophosphate increases dendritic spine density in adult gerbil hippocampus. Brain research. 2007;1182:50-9.
291. Wurtman RJ, Cansev M, Sakamoto T, Ulus IH. Use of phosphatide precursors to promote synaptogenesis. Annual review of nutrition. 2009;29:59-87.
292. Cansev M. Involvement of uridine-nucleotide-stimulated P2Y receptors in neuronal growth and function. Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents). 2007;7(4):223-9.
293. Gerevich Z, Illes, P. P2Y receptors and pain transmission. Purinergic Signalling. 2004;1(1):3-10.
294. Vartian N, Moskvina E, Scholze T, et al. UTP evokes noradrenaline release from rat sympathetic neurons by activation of protein kinase C. Journal of neurochemistry. 2001;77(3):876-85.
295. Paglia DE, Valentine WN. Characteristics of a pyrimidine-specific 5'-nucleotidase in human erythrocytes. Journal of Biological Chemistry. 1975;250(20):7973-9.
296. Zhao Q, Shatskikh T, Marolewski A, Rusche JR, Holmes GL. Effects of uridine on kindling. Epilepsy & Behavior. 2008;13(1):47-51.
297. Micheli V, Camici M, G Tozzi M, et al. Neurological disorders of purine and pyrimidine metabolism. Current topics in medicinal chemistry. 2011;11(8):923-47.
298. Kovács Z, A Kekesi K, Juhász G, et al. Non-adenosine nucleoside inosine, guanosine and uridine as promising antiepileptic drugs: a summary of current literature. Mini reviews in medicinal chemistry. 2014;14(13):1033-42.
299. Cansev M, Ulus IH, Wang L, Maher TJ, Wurtman RJ. Restorative effects of uridine plus docosahexaenoic acid in a rat model of Parkinson's disease. Neuroscience research. 2008;62(3):206-9.
300. Myers CS, Fisher H, Wagner GC. Uridine potentiates haloperidol's disruption of conditioned avoidance responding. Brain research. 1994;651(1-2):194-8.
301. Myers CS, Napolitano M, Fisher H, Wagner GC. Uridine and stimulant-induced motor activity. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1993;204(1):49-53.
302. Myers CS. Behavioral and neurochemical comparison of uridine coadministration with traditional and atypical antipsychotics. Rutgers The State University of New Jersey-New Brunswick. 1997.

303. Myers CS, Fisher H, Wagner GC. Uridine reduces rotation induced by L-dopa and methamphetamine in 6-OHDA-treated rats. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 1995;52(4):749-53.
304. Bernardini R, De Luca G, Marino D. Effect of glutamine and nucleosides on prolactin secretion in the rat. Acta europaea fertilitatis. 1983;14(5):341-4.
305. Holguin S, Martinez J, Chow C, Wurtman R. Dietary uridine enhances the improvement in learning and memory produced by administering DHA to gerbils. The FASEB Journal. 2008;22(11):3938-46.
306. Wurtman RJ, Regan M, Ulus I, Yu L. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans. Biochemical pharmacology. 2000;60(7):989-92.
307. Secades JJ, Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review. Methods and findings in experimental and clinical pharmacology. 1995;17:1-54.
308. Baumel BS, Doraiswamy PM, Sabbagh M, Wurtman R. Potential Neuroregenerative and Neuroprotective Effects of Uridine/Choline-Enriched Multinutrient Dietary Intervention for Mild Cognitive Impairment: A Narrative Review. Neurology and Therapy. 2020;1-18.
309. Guarneri P, Guarneri R, Bella VL, Piccoli F. Interaction Between Uridine and GABA-Mediated Inhibitory Transmission: Studies In Vivo and In Vitro. Epilepsia. 1985;26(6):666-71.
310. Kovács Z, Kékesi KA, Dobolyi Á, Lakatos R, Juhász G. Absence epileptic activity changing effects of non-adenosine nucleoside inosine, guanosine and uridine in Wistar Albino Glaxo Rijswijk rats. Neuroscience. 2015;300:593-608.
311. Karkishchenko NN, Khaĭtin MI, IuN S. A pharmacological analysis of the anxiolytic activity of uridine. Farmakologiia i toksikologiia. 1991;54(1):16-8.
312. el Kouni MH, Naguib FN, Sun PK, et al. Circadian rhythm of hepatic uridine phosphorylase activity and plasma concentration of uridine in mice. Biochemical pharmacology. 1990;40(11):2479-85.
313. Kimura-Takeuchi M, Inoué S. Lateral preoptic lesions void slow-wave sleep enhanced by uridine but not by muramyl dipeptide in rats. Neuroscience letters. 1993;157(1):17-20.
314. Peters GJ, Van Groeningen CJ, Laurensse EJ, et al. Uridine-induced hypothermia in mice and rats in relation to plasma and tissue levels of uridine and its metabolites. Cancer chemotherapy and pharmacology. 1987;20(2):101-8.
315. Cradock JC, Vishnuvajjala BR, Chin TF, Hochstein HD, Ackerman SK. Uridine-induced hyperthermia in the rabbit. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 1986;38(3):226-9.
316. Cao D, Pizzorno G. Urıdıne Phosphorylase. Drugs of today. 2004;40(5):431-43.
317. Souliman S, Chapman IV. Diffusion kinetics of tritiated uridine into HeLa cells previously exposed to hyperthermia. International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine. 1981;39(1):31-8.

318. Gallai V, Mazzotta G, Montesi S, Sarchielli P, Del Gatto F. Effects of uridine in the treatment of diabetic neuropathy: an electrophysiological study. Acta neurologica scandinavica. 1992;6(1):3-7.
319. Agarwal N, Sung YH, Jensen JE, et al. Short-term administration of uridine increases brain membrane phospholipid precursors in healthy adults: a 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy study at 4T. Bipolar disorders. 2010;12(8):825-33.
320. Agut J, G-Coviella IL, Ortiz JA, Wurtman RJ. Oral cytidine 5′-diphosphate choline administration to rats increases brain phospholipid levels. Annals of the New York Academy of Sciences. 1993;695(1):318-20.
321. Anderson EP, Brockman RW. Feedback onhibition of uridine kinase by cytidine triphosphate and uridine triphosphate. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Specialized Section on Nucleic Acids and Related Subjects. 1964;91(3):380-6.
322. Pooler AM, Guez DH, Benedictus R, Wurtman RJ. Uridine enhances neurite outgrowth in nerve growth factor-differentiated pheochromocytoma cells. Neuroscience, (2005);134(1):207-14.
323. Cansev M, Watkins CJ, van der Beek EM, Wurtman RJ. Oral uridine-5′-monophosphate (UMP) increases brain CDP-choline levels in gerbils. Brain research. 2005;1058(1-2):101-8.
324. Ohvo-Rekilä H, Ramstedt B, Leppimäki P, Slotte JP. Cholesterol interactions with phospholipids in membranes. Progress in lipid research. 2002;41(1):66-97.
325. Carter JM, Demizieux L, Campenot RB, Vance DE, Vance JE. Phosphatidylcholine Biosynthesis via CTP: Phosphocholine Cytidylyltransferase β2 Facilitates Neurite Outgrowth and Branching. Journal of Biological Chemistry. 2008;283(1):202-12.
326. Guarneri, P, Guarneri R, Bella VL, Piccoli F. Interaction Between Uridine and GABA-Mediated Inhibitory Transmission: Studies In Vivo and In Vitro. Epilepsia. 1985;26(6):666-71.
327. Mena A, Ruiz-Salas JC, Puentes A, et al. Reduced prepulse inhibition as a biomarker of schizophrenia. Frontiers in behavioral neuroscience. 2016;10:202.
328. Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA. Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. American Journal of Psychiatry. 1999;156(4):596-602.
329. Peleg-Raibstein D, Hauser J, Lopez LHL, et al. Baseline prepulse inhibition expression predicts the propensity of developing sensitization to the motor stimulant effects of amphetamine in C57BL/6 mice. Psychopharmacology. 2013;225(2):341-52.
330. Kayir H, Yavuz O, Goktalay G, Yildirim M, Uzbay T. The relationship between baseline prepulse inhibition levels and ethanol withdrawal severity in rats. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2010;34(8):1507-14.
331. Goktalay T, Buyukuysal S, Uslu G, et al. Varenicline disrupts prepulse inhibition only in high-inhibitory rats. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2014;53;54-60.

332. Swerdlow NR, Talledo J, Sutherland AN, Nagy D, Shoemaker JM. Antipsychotic effects on prepulse inhibition in normal 'low gating'humans and rats. Neuropsychopharmacology. 2006;31(9):2011-21.
333. Goktalay G, Kayir H, Ulusoy GK, Uzbay T. Social interaction of rats is related with baseline prepulse inhibition level. Neuroscience letters. 2014;582:125-9.
334. Arenas MC, Blanco-Gandía MC, Miñarro J, Manzanedo C. Prepulse inhibition of the startle reflex as a predictor of vulnerability to develop locomotor sensitization to cocaine. Frontiers in behavioral neuroscience. 2020;13:296.
335. Bakshi VP, Swerdlow NR, Geyer MA. Clozapine antagonizes phencyclidine-induced deficits in sensorimotor gating of the startle response. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1994;271(2):787-94.
336. Vollenweider FX, Barro M, Csomor PA, Feldon J. Clozapine enhances prepulse inhibition in healthy humans with low but not with high prepulse inhibition levels. Biological psychiatry. 2006;60(6):597-603.
337. Oral S, Göktalay G. Prepulse inhibition based grouping of rats and assessing differences in response to pharmacological agents. Neuroscience Letters. 2021;755:135913.
338. Karkishchenko NN, IuS M, Stradomskiĭ BV. Pyrimidine derivatives: their psychotropic properties and the molecular mechanisms of their central action. Farmakologiia i toksikologiia. 1990;53(4):67-72
339. Agnati LF, Fuxe K, Ruggeri M, et al. Effects of chronic treatment with uridine on striatal dopamine release and dopamine related behaviours in the absence or the presence of chronic treatment with haloperidol. Neurochemistry international. 1989;15(1):107-13.
340. Myers CS, Napolitano M, Fisher H, Wagner GC. Uridine and stimulant-induced motor activity. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1993;204(1):49-53.
341. Parenti, F. Uridine associated with haloperidol in the treatment of schizophrenia: preliminary results. Clin Neuropharm. 1992;15:369.

EKLER

EK-1: Kısaltmalar

APS: Atenüe psikotik belirtiler

BDNF: Beyin-türevli nörotrofik faktör

BLIPS: Kısa sınırlı kesintili psikotik süreçler

COMT: Katekol-O-metiltransferaz

DA: Dopamin

DAOA: D-aminoacid oksidaz aktivatörü

DEHB: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu

DLPFC: Dorsolateral prefrontal korteks

DMT: Dimetiltriptamin

DSM: Mental bozuklukların tanısal ve sayımsal el kitabı

ETD: Bozulmuş göz takibi

GAD1: Glutamat dekarboksilaz1

GRM3: Glutamat metabotropik reseptör 3

ICD: Hastalıkların uluslararası sınıflaması

IQ: Zeka katsayısı

LSD: Liserjikasit dietilamid

MAM: Metil azoksimetanol asetat

MR: Manyetik rezonans

NAA: N- Asetil Aspartat

NIMH: Ulusal Ruh Sağlığı enstitüsü

NRG1: Nörogulin 1

ÖUAİ: Ön uyaran aracılı inhibisyon

PET: Pozitron emisyon tomografi

PFC: Prefrontal korteks

TCA: Trikarboksilik asit

TVC: Trait duyarlılık ölçütleri

TEŞEKKÜR

Tüm asistanlık sürecimde yanımda olan ailem ve saygıdeğer eşime, eğitim süresince destek ve bilgisini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Ayşe Pınar VURAL ve her daim bir yol gösterici olarak desteğini hissettiğim tez danışmanım sayın Dr. Ögr. Üyesi Şafak ERAY'a , Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY ve Prof. Dr. Mehmet CANSEV'e beraber çalışmış olduğum çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları ile tıbbi farmakoloji anabilimdallarının tüm araştırma görevlileri, doktora ve yüksek lisans öğrencilerine teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

[redacted] yılında [redacted]'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi İstanbul'da tamamladım. 2015 yılında Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olarak mesleki yaşantıma başladım. 2017 yılından beri halen hizmet vermekte olduğum Bursa Uludağ Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları anabilimdalında çalışmalarıma devam etmekteyim.