



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KETAMİNLE İNDÜKLENEN ŞİZOFRENİ MODELİNİN
DAVRANIŞSAL, NÖROKİMYASAL ve
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. NURDAN TEKİN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. MEHMET ZAFER GÖREN

2020 - İSTANBUL

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Nurdan Tekin

İmza

TEŞEKKÜR

İlk olarak, uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, öğrencisi olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum danışmanım Prof. Dr. M. Zafer Gören'e,

bu süreçte desteğini benden esirgemeyen başta Prof. Dr. Filiz Onat olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Rezzan Gülhan, Prof. Dr. Atila Karaalp, Prof. Dr. Ahmet Akıcı, Doç. Dr. Hasan Raci Yananlı ve Doç. Dr. Medine Gülçebi İdriz Oğlu'na,

birlikte çalıştığımız süre oldukça kısıtlı olsa da sevgisini ve desteğini hep hissettiğim Yüksek Kimya Müh. Ece İskender'e, birlikte yol aldığımız Dr. Tuğba Karamahmutoğlu, Dr. Nesrin Çağlayan Duman, Dr. Songül Özkula, Dr. Zehra Nur Turgan ve diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak benden umudunu hiç kesmeyip, bana yeni bir başlangıç veren çok değerli hocam Prof. Dr. Harzem Özger'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezi sevgili ablalarım, çok değerli babam ve bana hayatı, güçlü olmayı, mutlu olmayı öğreten anneme ithaf ediyorum.

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SAG-A-111017-0576 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Şizofreni	6
2.1.1. Tarihçe	6
2.1.2. Klinik ve Tanı	10
2.1.3. Tanı	12
2.1.4. Etiyoloji	14
2.1.5. Patofizyoloji	18
2.1.5.1. Nörotransmitter düzeylerindeki farklılıklar	18
2.1.5.2. Etkilenen beyin bölgeleri	20
2.1.6. Şizofreni oluşum hipotezleri	22
2.1.6.1. Dopamin hipotezi	22
2.1.6.1.1. Dopamin hipotezi tarihçesi	22
2.1.6.1.2. Dopamin	25
2.1.6.1.3. SSS’de bulunan dopaminerjik yollar	27
2.1.6.1.4. Dopamin Hipotezini destekleyen kanıtlar	29
2.1.6.2. Glutamat hipotezi	30
2.1.7. Tedavi	34
2.1.7.1. Güncel antipsikotikler	35
2.1.7.1.1. Birinci kuşak antipsikotikler	36
2.1.7.1.2. İkinci kuşak antipsikotikler	37
2.1.7.2. Şizofreni tedavisinde ilaç hedefleri	39

2.1.7.2.1. Serotonin reseptörlerini hedef alan yaklaşımlar	39
2.1.7.2.2. İyonotropik ve metabotropik glutamat reseptörlerini hedef alan yaklaşımlar	40
2.1.7.2.3. GABA reseptörlerini hedef alan yaklaşımlar	41
2.1.7.2.4. Kannabinoid sistemi hedef alan yaklaşımlar	41
2.2. Alfa adrenoseptörler	42
2.2.1. Dopamin ve α_{2C} -adrenoseptör	44
2.2.2. GABA ve α_{2C} -adrenoseptör	45
2.2.3. Glutamat ve α_{2C} -adrenoseptör	45
2.2.4. Selektif α_{2C} -adrenoseptör (JP-1302)	46
2.3. Şizofrenide hayvan modelleri	47
2.3.1. Farmakolojik modeller	47
2.3.2. Genetik modeller	50
2.3.3. Nörogelişimsel modeller	52
2.4. Ketamin	54
2.4.1. Etki mekanizması	56
2.4.2. Farmakokinetik özellikleri	57
2.4.3. Ketaminin nörotransmitter sistemlere etkisi	58
3. GEREÇ ve YÖNTEM	59
3.1. Deney hayvanlarının özellikleri ve izolasyon koşulları	59
3.2. Kimyasallar ve ilaçlar	59
3.3. Deney protokolü	59
3.4. Davranış deneyleri	61
3.4.1. Açık alan testi	61
3.4.2. Sosyal etkileşim testi	61
3.4.3. Yeni obje tanıma testi	62
3.5. Perfüzyon ve beyin dondurma	63
3.6. İmmunohistokimyasal inceleme	64
3.6.1. Beyin kesme	64
3.6.2. İmmunohistokimya yöntemi	64
3.6.3. Tirozin hidroksilaz immunoreaktivitesinin değerlendirilmesi	66
3.7. Kromatografik analiz	66

3.7.1. Doku homojenizasyonu	66
3.7.2. Yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) prosedürü	67
3.8. Verilerin analizi	68
4. BULGULAR	69
4.1. Davranış deneylerinin değerlendirilmesi	69
4.1.1. Lokomotor aktivite kayıtları	69
4.1.2. Sosyal etkileşim testi	72
4.1.3. Yeni obje tanıma testi	73
4.2. İmmunohistokimyasal analiz sonuçları	74
4.2.1. Striatumda TH immunoreaktivitesi	74
4.2.2. Nükleus akkumbenste TH immunoreaktivitesi	76
4.2.3. Substantia nigra'da TH immunoreaktivitesi	77
4.2.4. Ventral tegmental alanda TH immunoreaktivitesi	78
4.3. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Glutamat, Glutamin, GABA düzeylerinin ölçümü	79
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	84
6. KAYNAKLAR	92

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Dopaminerjik yollar

Şekil 2. Şizofrenide dopaminerjik yollarla gözlenen aktivite bozuklukları

Şekil 3. Kortiko-beyin sapı glutamaterjik yollar ve mezolimbik dopaminerjik yollar ilişkisi

Şekil 4. Kortiko-beyin sapı glutamaterjik yollar ve mezokortikal dopaminerjik yollar ilişkisi

Şekil 5. Çalışma tasarımı

Şekil 6. Kromotogram

Şekil 7. Subkronik ketamin uygulaması ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda uygulanan tedavilerin (a) dişi sıçanlarda, (b) erkek sıçanlarda kat edilen toplam mesafeye etkisi.

Şekil 8: Subkronik ketamin uygulamasının ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda uygulanan tedavinin dinlenme yüzdesi üzerine etkisi

Şekil 9: Subkronik ketamin uygulamasının ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda uygulanan tedavinin stereotipik davranış yüzdesi üzerine etkisi.

Şekil 10: Subkronik ketamin uygulamasının ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda uygulanan tedavinin sosyal etkileşim süresi üzerine etkisi.

Şekil 11: Subkronik ketamin uygulamasının ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda tedavinin tanıma indeksi üzerine etkisi.

Şekil 12: Subkronik ketamin uygulamasının ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda tedavinin striatumdaki TH-IR'ye etkisi.

Şekil 13: Subkronik ketamin uygulamasının ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda tedavinin nükleus akümbeşte TH-IR'ye etkisi.

Şekil 14. Subkronik ketamin uygulamasının ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda tedavinin, SN'deki TH-IR'ye etkisi.

Şekil 15: Subkronik ketamin uygulamasının ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda tedavinin, VTA'daki TH-IR'ye etkisi.

Şekil 16: Prefrontal kortekste glutamat düzeyleri (ng/mg doku).

Şekil 17: Striatumda glutamat düzeyleri (ng/mg doku).

Şekil 18: Hipokampüste glutamat düzeyleri (ng/mg doku).

Şekil 19: Prefrontal kortekste GABA düzeyleri (ng/mg doku).

Şekil 20: Striatumda GABA düzeyleri (ng/mg doku).

Şekil 21: Hipokampüste GABA düzeyleri (ng/mg doku).

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Emil Kraepelin'in tanımladığı klinik formlar.

Tablo 2. DSM-V Tanı Kriterleri.

Tablo 3. Dopamin reseptör tipleri

Tablo 4. Antipsikotikler.

Tablo 5: Prefrontal kortekste glutamat, glutamin düzeyleri (ng/mg doku) ve Gln/Glt oranı.

Tablo 6: Striatumda glutamat, glutamin düzeyleri (ng/mg doku) ve Gln/Glt oranı.

Tablo 7: Hipokampüste glutamat, glutamin düzeyleri (ng/mg doku) ve Gln/Glt oranı.

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

5-HTP:	5-Hidroksitriptofan
AC:	Adenilil siklaz
AEA:	N-araşidonoil-etanolamin (Anandamid)
AMPA:	amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asid
AP:	Antipsikotik
AR:	Adrenoseptör
BDNF:	Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
BKAP:	Birinci kuşak antipsikotik
cAMP:	siklik adenozin monofosfat
CBD:	Kannabidiol
CNV:	Kopya sayısı farklılıkları çalışmaları
COMT:	Katekolamin-O-metil transferaz
CPZ:	Klorpromazin
DA:	Dopamin
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DSM:	Mental bozuklukların tanısall ve sayımsal elkitabı
EEG:	Elektroensefalografi
EPS:	Ekstrapiramidal semptom
FDA:	A.B.D. Gıda ve İlaç Dairesi
FST:	Zorlu yüzme testi
GABA:	Gama-aminobütirik asid
GLAST:	Glutamat-aspartat
GLU:	Glutamat
GPCR:	G protein bağı reseptör
GWAS:	Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
HPLC:	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
HVA:	Homovanilik asit
İKAP:	İkinci kuşak antipsikotik
KA:	Kainat
KBB:	Kan beyin bariyeri

KET: Ketamin
KO: knockout
KİP: Ketaminle indüklenen şizofreni
LPS: Lipopolisakkarit
LSD: Liserjik asid dietilamidin:
MAM: Metilazoksimetanol asetat
mPFC: Medial prefrontal korteks
mRNA: mesajcı ribonükleik asit
MRI: Manyetik rezonans görüntüleme
NAcc: Nükleus akümbens
NMDA: N-metil-d-aspartat
OE: Overekspresyon
PAM: pozitif allosterik modülatör
PANSS: Pozitif ve Negatif Semptom Skalası
PCP: Fensiklidin
PET: Pozitron emisyon tomografi
PFC: Prefrontal korteks
PPI: Prepulse inhibisyon
RNA: Ribonükleik asid
SF: Serum fizyolojik
SN: Substansia nigra
SNc: Substantia nigra pars kompakta
SSS: Santral sinir sistemi
TH: Tirozin hidroksilaz
TH-IR: Tirozin hidroksilaz immunoreaktivite
THC: Tetrahidrokannabinol
TSSB: Travma sonrası stres bozukluğu
VTA: Ventral tegmental alan
YOT: Yeni obje tanıma

1. ÖZET

Ketaminle indüklenen şizofreni modelinin davranışsal, nörokimyasal ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi

Öğrenci Adı: Nurdan TEKİN

Danışman Adı: Prof. Dr. M. Zafer GÖREN

Giriş ve Amaç: Şizofreni en yaygın ve kompleks nöropsikiyatrik hastalıklardan birisidir. Hastalığı etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ve güncel tedavi planlarında tam iyileşme (kür) mümkün değildir. Patofizyolojiyi anlama ve tedavi geliştirme konusundaki klinik öncesi çalışmalar büyük öneme sahiptir. Klinik öncesi çalışmalarda kullanılan hayvan modellerinde yöntemsel farklılıklar bulunmaktadır. Bu çalışmada ketamin ile oluşturulan şizofreni modelinin doğrulaması amaçlanmıştır. Aynı zamanda bu modelde selektif α_2C -antagonisti JP-1302'nin tedavi edici etkisi değerlendirilmiştir.

Gereç ve yöntem: Ketaminle indüklenen psikoz (KİP) modelini oluşturmak için erişkin Wistar sıçanlara sekiz gün boyunca sub-anestezik dozda (25 mg/kg) intraperitoneal ketamin uygulanmıştır. Model oluşturulmuş sıçanlara tedavi amacıyla yedinci ve sekizinci günlerde JP-1302, klorpromazin veya serum fizyolojik uygulaması yapılmıştır. Yedinci ve sekizinci gün lokomotor aktivite, sosyal etkileşim ve yeni obje tanıma (YOT) testi yapılmıştır. Davranışsal testlerin ardından uygulanacak yöntemle uygun olarak sıçanlar kurban edilmiştir. Farklı beyin bölgelerinde HPLC yöntemi ile glutamat, glutamin ve GABA düzeyi ölçülmüştür. İmmünohistokimyasal yöntemle striatum, nükleus akübens (NAcc), ventral tegmental alan (VTA), substantia nigra (SN) tirozin hidroksilaz immunoreaktivitesi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmanın sonuçlarında KİP grubunda lokomasyonda, stereotipide artış gözlenirken, sosyal etkileşim ve YOT skorları düşmüştür. Tedavi olarak 10 μ mol/kg JP-1302 uygulaması sonrası sosyal etkileşim süresinde ve YOT skorunda artış gözlenmiştir. Striatum, SN ve VTA'da KİP grubunda TH immunoreaktivitesinde artış gösterilmiştir. Tedavi gruplarında 3 ve 10 μ mol/kg JP-1302 sonrası striatum ve NAcc'de TH immunoreaktivitesinde azalma gözlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızdan elde edilen bu veriler; subkronik sub-anestezik dozda ketamin uygulamasının uygun bir şizofreni modeli olabileceğini ve α_2 -adrenoseptörlerini hedef alan ilaçların şizofreninin tedavisinde umut verici ajanlar olabileceklerini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: dopamin, glutamat, HPLC, tirozin hidroksilaz



2. SUMMARY

Behavioral, neurochemical and histopathological evaluation of ketamine-induced schizophrenia model

Student Name: Nurdan TEKİN

Name of Supervisor: Prof. Dr. M. Zafer GÖREN

Objective: Schizophrenia is a common and complex neuropsychiatric disorder. The etiology of schizophrenia is still elusive and the available treatments remain insufficient. The preclinical studies are crucial for this purpose. There are methodological differences between the animal models of schizophrenia. The aim of this study is to validate the ketamine-induced schizophrenia model. The efficacy of selective α_{2C} adrenoceptor antagonist was also evaluated.

Material and methods: We first administered a sub-anesthetic dose of ketamine (25 mg/kg, i.p.) daily for eight consecutive days to adult male and female Wistar rats. The rats in the ketamine group received acute intraperitoneal injections of either JP-1302, chlorpromazine, or saline on test days. On the 7th and 8th days, the locomotor activity, social interaction, and novel object recognition tests were assessed. After the behavioral tests, the rats were sacrificed for analysis. Glutamate, glutamine, and GABA were measured by fluorometric HPLC analysis. The tyrosine hydroxylase immunoreactivity (TH-ir) in the striatum, nucleus accumbens (NAcc), ventral tegmental area (VTA), substantia nigra (SN) were measured by immunohistochemical method.

Results: The locomotor activity and stereotypic behavior were increased and social interaction and the object recognition scores were decreased in the ketamine-induced psychosis (KIP) rats. Also, 10 μ mol JP-1302 administration increased the social interaction time and object recognition scores. The TH-IR in the KIP rats was increased in the striatum, SN and VTA. The TH-IR was decreased after 3 and 10 μ mol/kg JP-1302 treatments in the striatum and NAcc.

Conclusion: The results of this study imply that the subchronic administration of ketamine can induce schizophrenia-like alterations in rats and therefore this animal model may be beneficial in the research of schizophrenia. Furthermore, the α_{2C} -adrenoceptor may be a promising drug target for the treatment of schizophrenia.

Key words: dopamine, glutamate, HPLC, tyrosine hydroxylase

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Şizofreni dünya genelinde yaklaşık yirmi milyon insanı etkileyen, kronik ve ağır bir psikiyatrik hastalıktır (GBD Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017). Hastalığın toplum sağlığı üzerindeki derin olumsuz etkilerine rağmen, patofizyolojisini anlamadaki ilerleme son derece yavaş olmuştur (Kanyuch ve Anderson, 2017). Şizofreni oldukça kompleks bir bozukluktur ve hastalık semptomları üç ana kategoride sınıflanır; pozitif, negatif ve kognitif semptomlar. Güncel tedaviler pozitif semptomlarda etki gösterirken, özellikle negatif ve kognitif semptomlarda etkisiz kalmaktadır. Yüz yılı aşkın çalışmalara rağmen yeterli etkinlikte tedavi olmamasının sebeplerinden biri, prelinik çalışmalarda hastalık modellemesinin güçlüğüdür.

Deney hayvanı modellerinin kullanıldığı pre-klinik / klinik öncesi çalışmalar, ilaç geliştirme ve araştırmada önemli rol oynarlar. Bu çalışmalarda ilaç adaylarının biyolojik etkileri, klinik çalışmalar öncesi güvenlik ve etkililikleri değerlendirilir (Honek, 2017). Deney hayvanı modelleri, modellenen klinik bozukluğa uygun görünüm geçerliliği (symptom homolojisi), kurgusal geçerlilik (hastalık patofizyolojisine uygun) ve öngörüsül (klinik tedaviye yanıt veren) sahip olmalıdır. Ne yazık ki özellikle nöropsikiyatrik hastalıklarda deney hayvanlarında semptom homolojisini oluşturma, ilacın insanda etkinliği için zayıf tahmin gücü gibi önemli sınırlamalar vardır (Jones ve ark., 2011).

Şizofreni, hayvan modellerinin kullanımını sınırlayan insana özgü bir bozukluk olarak görünmektedir (Taylor ve ark., 2009). Bu sebeple hastalığı bütün yönleriyle laboratuvar hayvanlarında modellemek mümkün olmamaktadır (Nestler ve Hyman, 2010). En yaygın modeller şizofreni oluşumundaki moleküler hipotezlere dayanmaktadır. Şizofreninin patofizyolojisinde farklı nörotransmitter sistemlerinin rol oynadığı bilinmektedir. En yaygın hipotezler dopamin ve glutamat hipotezidir. Dopamin hipotezinde bu bozuklukta dopaminerjik hiperfonksiyon olduğunu varsaymaktadır. Fakat bu hipotez hastalığın negatif ve kognitif semptomlarını açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Pozitif semptomlar subkortikal alanlarda dopamin

hiperfonksiyonu ile açıklanırken, negatif ve kognitif fonksiyonların kortikal alanlarda hipodopaminerjik durumla ilişkili olduğu gözlenmiştir (Davis ve ark., 1991). Dopamin hipotezinin yerini zamanla glutamat hipotezi almıştır. Bu hipotez glutamat reseptör antagonistlerinin (fensiklidin, ketamin) insanlarda şizofreni benzeri klinik oluşturmalarının gözlenmesinin ardından şekillenmiştir (Bakker ve ark., 1961, Krystal, 1994). Çok sayıda kanıt, şizofrenide glutamaterjik reseptör ekspresyonunda, alt birim kompozisyonunda ve fonksiyonunda anormallikler olduğunu göstermektedir. Hipoglutamaterjik durumun subkortikal alanlarda dopamin hiperfonksiyonuna, kortikal alanlarda dopamin hipofonksiyonuna neden olabileceği düşünülmektedir.

Şizofreni hastalığını modellemede en yaygın olarak kullanılan farmakolojik modellerden biri glutamaterjik sistemi hedef alan ketaminle indüklenen şizofreni modelidir. Ketaminin yanı sıra fensiklidin, MK-801 gibi NMDA antagonistleri deney hayvanlarında hastalığı modellemek için kullanılmaktadır (Jones ve ark., 2011). Bununla birlikte çalışmalarda kullanılan ilaç dozları, uygulama süreleri ve arınma periyotları farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda sıçanlarda subkronik, subanestezik dozda ketaminle indüklenen şizofreni modelinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Belirlediğimiz tedavi şemasında uygulanan ketaminin sıçanlarda oluşturduğu davranışsal, nörokimyasal ve immunohistokimyasal değişimler araştırılmıştır. Ayrıca dopaminerjik ve adrenerjik sistemin ilişkisi göz önüne alınarak adrenerjik sisteme farmakolojik müdahalenin bu modeldeki etkisi değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni

Şizofreni, hem etkilenen birey hem de toplum üzerinde derin etkileri olan ciddi bir psikiyatrik bozukluktur. Erken başlangıcı, şiddetli ve sıklıkla kalıcı semptomları nedeniyle önemli sosyal, mesleki ve ekonomik yükleri vardır (Amerikan Psikiyatri Birliği, 2013). Düşünce, algılama, duygulanım, dil, öz-bilinçte bozuklarla karakterize bu hastalıkta, bireyin iş, okul, aile, öz-bakım ve sosyal yaşamı etkilenir (Mueser and McGurk, 2004). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2013 yılı verilerine göre yıllık maliyeti 150 milyar doların üzerindedir (Cloutier ve ark., 2016). Dünya genelinde psikiyatri kliniklerine başvurularının %25'ini, psikiyatri servis yatışlarının %50'sini şizofreni tanılı hastalar oluşturmaktadır. Şizofreninin yaşam boyu yaygınlığının yaklaşık %0,7 olduğu tahmin edilmektedir (McGrath ve ark., 2008; van der Werf ve ark., 2014). Bu oran bölgenin demografik özelliklerine, olguyu tespit etme yaklaşımına, tanı doğrulamasında kullanılan yöntem ve kullanılan tanı ölçütlerine bağlı olarak ülkeden ülkeye değişebilmektedir. Şizofreni ayrıca artmış mortalite riski ile ilişkilidir (Oakley ve ark., 2018). Şizofreni tanılı hastalarda erken yaşta ölüm genel popülasyona göre 2-3 kat daha fazladır (Laursen ve ark., 2014). Hastaların yaklaşık %4-10'u intihar nedeniyle ölmektedir (Tanskanen ve ark., 2018). Şizofreni dünya çapında engelliliğin en önemli yirmi nedeninden biridir (Hastalık ve Yaralanma İnsidansı ve Yaygınlığı İşbirliği Yapanlar, 2018).

2.1.1. Tarihçe:

Şizofreni benzeri psikiyatrik hastalıklar tarih boyunca tanımlanmıştır. Şizofreni ile ilişkili olabilecek kaydedilen en eski tanımlama, MÖ 1550'de yazılmış olan Papirus Ebers'de yer alır (Bou Khalil ve Richa, 2014). Birçok psikiyatrik bozukluğun tanımlandığı “Book of Hearts” bölümünde şizofreniyi andıran duygulanım bozukluğundan bahsedilmektedir. “*Kalbi acı çektiğinde ve üzüntü tadıyorsa, kalbini yiyen öfke yüzünden kalbinin kapalı olduğunu ve karanlığın vücudunda olduğunu görün.*”¹ Halüsinasyonlar, tuhaf ve asi davranışları içeren

¹ Papirus Ebers, Books of Hearts, MÖ 1550.

‘delilik’ olaylarının tanımları ise literatürde 17. yüzyıldan itibaren ortaya çıkmaya başlar. İngiliz rahip George Trosse’nin otobiyografisinde ilk gençlik yıllarına ait bölümler, bugün şizofreni hastalarının ifadelerine benzemektedir (Frith ve Johnstone, 2003).

*I was haunted with a great many terrifying and disquieting Visions and Voices; which tho’ (I believe) they had no Reality in themselves, yet they seem’d to be such to me, and had the same Effect upon me, as if they had been really what they appear’d to be.*²

“Çok sayıda korkunç ve rahatsız edici Görüş ve Ses ile ele geçirildim; kendi içlerinde hiçbir gerçekliğe sahip olmasalar da (sanırım), bana öyle görünüyordular, sanki gerçekte göründükleri gibi olmuşlardı.”

Günümüzde şizofreni, organik bir beyin hastalığı olarak kabul edilmektedir (Balıkçı ve ark., 2018). Antik çağlarda ise mani ve “delilik” gibi insan davranışları ilahi cezalandırma veya ‘iblislerin’ kişinin ruhunu ele geçirmesi olarak görülüyordu. Bu görüşe ilk karşı çıkan Hipokrat (M.Ö. 460-377) olmuştur. Hipokrat, ‘delilik’ davranışını anormal beyin işlevine atfetmiş ve aynı zamanda tedavi edilebilir bir durum olduğunu dile getirmiştir. “...Zevklerimiz, mutluluk hislerimiz, kahkahalarımız ve şakalarımız, acımız, kederimiz ve gözyaşlarımız sadece beynimizden yayılmaktadır... Bizi çıldırtan ve şaşırtan aynı organ, bize korku ve endişeyle ilham verir...” (Hipokrat, Kutsal Hastalık). Diyet, kan alımı ve müshil yoluyla bağırsakları yeniden dengelemenin, hastalığı iyileştirebileceğini belirtmiştir. Ne yazık ki bu vizyoner bakış açısı, farmakolojik tedavinin literatüre girdiği 1950’li yıllara kadar göz ardı edilmiştir. Tedavi edilebilir bir hastalık olarak görülmeyen psikiyatrik hastalıklara sahip sayısız insan Orta Çağ’da heretik veya cadı adlandırmasıyla, Nazi Almanyası’nda öjenik teori gerekçesiyle katledilmiştir (Sontheimer, 2015).

² The Life of the Reverend Mr. Geo. Trosse Late Minister of the Gospel in the City of Exon, 1714.

Şizofreni hastalığının tıp literatürlerine girişi 19. yüzyılın ortalarında, Avrupalı psikiyatristler tarafından, tipik olarak gençlerde gözlenen ve kronik bozulmayla ilerleyen vakaların bildirilmesiyle başlamıştır. Fransa'da Morel “*démence précoce*” gibi vakalara değinirken, İskoçya'da Clouston “ergenlik deliliği” terimini ortaya atmıştır (Morel ve ark., 1860; Clouston ve ark., 1906). Almanya'da Kahlbaum, katatonik sendromu, öğrencisi Hecker ise hefefreniyi tanımlamıştır (Berrios ve ark., 1988). Ortak bir örüntü gösteren bu çeşitli klinik tabloları erken bunama olarak tanımlayan ve “*dementia præcox*” adı altında birleştirmeyi öneren Emil Kraepelin olmuştur (Kraepelin, 1899). Kraepelin hazırladığı ders kitaplarında klinik tablonun çeşitliliğini dokuz farklı klinik form başlığında toplamıştır (Tablo 1). Kraepelin, ilerleyen yıllarda oluşturduğu klinik formların adlandırılmasında düzenlemeler yapsa da orijinal konsepti önemli ölçüde değiştiren İsveçli psikiyatrit Eugen Bleuler olmuştur. Bleuler, *dementia præcox* yerine yunanca bölünmüş zihin anlamına gelen “şizofreni” terimini önermiştir (Bleuler, 1908).

Tablo 1. Emil Kraepelin’in tanımladığı klinik formlar (Kraepelin, 1899; 1919).

Demans prekoks simpleks
(“Sezilemez bir şekilde tüm ruhsal yaşamın güçsüzleşmesi ve yıkımı”)
Hefefreni
(Sığ değişken duygulanım, anlamsız ve tutarsız davranış, düşünce yoksulluğu, nadiren halüsinasyonlar ve parçalanmış sanrılar ile derin demansa doğru ilerleyen kişilik değişikliği)
Depresif demans prekoks (basit ve sanrılı form)
(Depresyon ile başlayan, bilişsel gerileme ve avölüsyonun takip ettiği tablo, hipokondriyal veya persekütör sanrıları olan veya olmayan)
Dairesel demans prekoks
(Prodromal depresyon, ardından yavaş yavaş işitsel halüsinasyonlar, sanrılar, belirgin ruh hali dalgalanmaları ve amaçsız dürtüsellik)
Tedirgin demans prekoks
(Akut başlangıç, kafa karışıklığı veya coşkunluk, multimodal halüsinasyonlar, fantastik sanrılar)
Periyodik demans prekoks
(Tekrarlayan akut, remisyonların gözlemlendiği kısa dönemli <i>confused excitement</i>)
Katatonya
(“Klinik tabloya katatonik stupor ile tuhaf heyecan birleşimi hakim”, ancak katatonik fenomenler demans prekoksun tamamen farklı sunumlarında sıklıkla görülür)
Paranoid demans (hafif ve şiddetli form)
(Esas belirtiler sanrılar ve halüsinasyonlardır. Şiddetli form, özellikle duygusal ve istemli bozuklukları içeren “ruhsal yaşamın tuhaf bir şekilde parçalanması” ile sonuçlanır. Hafif form çok yavaş gelişen bir “paranoid veya halüsinasyon zayıf görüşlülük”dür ve bu da hastanın görünüşte sağlıklı bir birey olarak uzun süre yaşamasını mümkün kılar)
Şizofazi (kafa karıştırıcı konuşma demansı prekoks)
(Demans prekoksun genel tanımını karşılayan ancak “konuşmada alışılmadık derecede çarpıcı bir ifade bozukluğu ve kalan ruhsal aktivitelerde nispeten az bozulma” ile sonuçlanan vakalar)

Yirminci yüzyılın ilk yarısında hastalık tanımlansa da etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktaydı. Sigmund Freud'un psikanalitik teorilerinden etkilenen psikiyatristler, şizofreni hastalığının zayıf egodan ve çocuğun karşı cinsten ebeveynle güçlü bir bağ kuramamasından kaynaklandığını iddia etmişlerdi. Bu temele dayanarak önerilen tedavi, ebeveyn-çocuk ilişkisinin yeniden yapılandırılması gibi psikanalize dayanan yöntemler olmuştur (Lysaker, 2010). Psikotik davranışlar sergileyen şizofreni hastaları çoğunlukla devlet tarafından işletilen kapalı psikiyatri servislerinde yaşamlarını sürdürüyordu.

Yirminci yüzyılın ikinci yarısında klorpromazin ve haloperidolün antipsikotik etkileri, ardından bu etkilere beyindeki dopamin reseptörlerinin aracılık ettiği keşfedildi. Böylece şizofreni hastalığının bir "dopamin bozukluğu" olduğu kabul edildi. Devam eden çalışmalarda serotonin, glutamat, GABA gibi diğer nörotransmitter sistemlerin de hastalık gelişiminde rolü olduğu gösterildi. Nörokimyasal dengesizliğin şizofreni oluşumunda majör etken olduğu düşüncesi günümüzde hala geçerliliğini korumaktadır.

2.1.2. Klinik

Şizofreni fonksiyonel psikotik bozukluktur ve birçok farklı semptomla ortaya çıkabilir. Hastalığın medyadaki anlatımının aksine şizofreni, "bölünmüş bir kişilik" içermez. Çoğunlukla hastanın gerçeklik algısı ve duygulanımı bozulmuştur. Hastalık genellikle etkilenen bireyin sosyal ilişkilere katılımını ve anlamlı ilişki geliştirme yeteneğine bozar (Crismon ve ark., 2016). Psikozun egemen olduğu klinik semptomlar bütünü üç farklı kategoride gruplandırılabilir: pozitif semptomlar, negatif semptomlar ve kognitif semptomlar (National Institute of Mental Health, 2020).

Pozitif semptomlara algının değişmesi (görüş, işitme, koku, dokunma ve tatta değişimler), anormal düşünce ve garip davranışlar dahildir. Pozitif semptomları olan kişiler gerçeklik hissini kaybedebilir ve kendilerini ve dünyayı çarpık bir şekilde deneyimleyebilir. Hastalarda tipik olarak şunlar gözlenir:

- Halüsinasyon; sesler duyma ve olmayan şeyleri görme
- Delüzyon; nesnel gerçekler tarafından desteklenmeyen inanışlara bağlı olan sanrılar (örneğin; birileri tarafından gözlenme, tutsak edilecek olma gibi gerçek dışı korkular veya televizyon, radyo veya internetten kendilerine özel mesaj yayınlandığına, takip edildiğine inanma)
- Sıra dışı düşünme veya düzensiz konuşma içeren düşünce bozuklukları

Negatif semptomlara motivasyon kaybı, günlük aktivitelere ilgi duymama, keyif almama, sosyal çekilme, duyguları göstermede zorluk dahildir. Hastalarda tipik olarak şunlar gözlenir:

- Motivasyon azlığı, aktiviteleri planlama, başlatma ve sürdürmede zorluk
- Günlük yaşamdan keyif almama
- Düz duygulanım veya duyguların yüz ifadeleri ve ses tonuyla gösteriminin azalması
- Konuşmada azalma

Kognitif semptomlara dikkat, odaklanma ve hafızada azalma dahildir. Konuşmaları takip etmek, yeni şeyler öğrenmek veya randevuları hatırlamak zorlaşır. Bazı hastalarda, kognitif semptomlar belirsizdir. Hastalarda tipik olarak şunlar gözlenir:

- Karar verme için gerekli bilgileri işlemede zorluk
- Bilgiyi öğrendikten hemen sonra kullanmada sorunlar
- Odaklanma veya dikkat etmede zorluk

Birçok hasta hem pozitif hem de negatif semptomlar gösterir. Negatif semptomları olan hastalar sıklıkla daha fazla kognitif işlev bozukluğuna, düşük eğitim başarısına ve daha kötü prognoza sahiptir (Castle ve ark., 2008).

Hastalığın seyri değişkenlik göstermesine rağmen, birçok hasta için uzun süreli prognoz kötüdür. Pozitif semptomlar çoğu zaman ataklar halinde gözlenirken, negatif ve kognitif semptomlar kroniktir ve hastanın sosyal işlevleri üzerinde uzun süreleri etkileri vardır (Owen ve ark., 2016). Hastaların yaklaşık %5-15'inde ise

psikotik semptomlar neredeyse sürekli ve antipsikotiklere yanıt zayıftır (Castle ve ark., 2008).

2.1.3. Tanı

Şizofreni tipik olarak yaşamın geç ergenlik-erken yetişkinlik döneminde ortaya çıkar. Erkeklerde (yirmili yaşların başında) kadınlardan (otuzlu yaşların başında) daha erken ortaya çıkma eğilimindedir. Geç ergenlikten önce ortaya çıkması nadirdir (Patel ve ark., 2014). Tanı çoğunlukla ilk psikotik atak sonrası konur. Psikotik atak hastanın zihninde oluşturduğu “sahte gerçekliği” yansıtan, hastaya özgü belirti ve semptomlarla karakterizedir. Düşünme, ruh hali ve sosyal işlevlerdeki kademeli değişiklikler genellikle ergenliğin ortasında başlar. Sosyal geri çekilme, çoğu hastada ilk psikotik ataktan önce gözlenir. Ancak, bazı kişiler atak öncesi hiçbir belirti göstermeyebilir.

Hastalık tanısı için uygun bir biyobelirteçler bulunmamaktadır. Bu sebeple tanı ancak Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı’nda (DSM, 5. Edisyon) yer alan kriterlere göre hastanın semptomlarının değerlendirilmesi sonucu konulmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2. DSM-V Tanı Kriterleri

A. Aşağıdakilerden ikisi (veya daha fazlası), her biri 1 aylık bir süre boyunca (veya başarılı bir şekilde tedavi edilirse daha az), bu sürenin önemli bir kısmında mevcut. Bunlardan en az biri (1), (2) veya (3) olmalıdır: 1. Hezeyanlar (varsanı) 2. Halüsinasyonlar (sanrı) 3. Dezorganize konuşma (örn. raydan çıkma veya tutarsızlık) 4. Ağır dezorganize veya katatonik davranış 5. Negatif semptomlar (duygulanımda azalma, avolisyon)
B. Bozukluğun başlangıcından bu yana geçen sürenin önemli bir kısmı için; iş, kişiler arası ilişkiler veya kişisel bakım gibi bir veya daha fazla ana alanda işlevsellik, semptomların başlangıcından önce elde edilen seviyenin belirgin şekilde altındadır (veya başlangıç çocukluk veya ergenlik döneminde olduğunda, beklenen düzeyde kişilerarası, akademik veya mesleki işlevsellik elde edilememektedir).
C. Sürekli rahatsızlık belirtileri en az 6 ay devam eder. Bu 6 aylık sürenin en az 1 ayında (veya başarılı bir şekilde tedavi edilirse daha az) semptomlar A kriterini karşılamaktadır (yani, aktif faz semptomları) ve prodromal veya rezidüel semptom dönemlerini içerebilir. Bu prodromal ve rezidüel periyotlarda rahatsızlık belirtileri sadece negatif belirtilerle veya A Kriteri'nde listelenen iki veya daha fazla belirtinin zayıflatılmış formu olarak ortaya çıkabilir (örn. garip inançlar, olağandışı algısal deneyimler).
D. Şizoafektif bozukluk ve psikotik özellikleri olan depresif veya bipolar bozukluk tanıları dışlanmıştır, çünkü ya 1) majör depresif veya manik epizodlar aktif faz semptomlarıyla beraber ortaya çıkmıştır, ya da 2) aktif faz semptomları sırasında duygudurum atakları oluşmuşsa bile hastalığın aktif ve artık dönemlerinin toplam süresinin az bir kısmında mevcuttur.
E. Bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılan ilaç, tedavi için kullanılan ilaç) veya başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine dayandırılmaz.
F. Otizm spektrum bozukluğu veya çocukluk çağıının başlangıcında bir iletişim bozukluğu öyküsü varsa, şizofreni ek tanısı ancak belirgin hezeyan veya halüsinasyonlara ek olarak şizofreninin gerekli diğer semptomları en az 1 aydır (veya başarılı bir şekilde tedavi edilirse daha az) mevcutsa konulur.

Birçok çalışmada glutamaterjik amino asid seviyesinin veya NMDA ilişkili genlerin tanısal, terapötik veya semptomatik biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir (Ohnuma ve Arai, 2011). Bu bulgular 50 şizofreni hastası ve 50 yaş ve cinsiyet eş kontrollerinin değerlendirildiği bir vaka kontrol çalışmasıyla desteklenmiştir (Hons ve ark., 2010). Bu çalışmada glisin serum seviyesi ölçülmüş ve Pozitif ve Negatif Semptom Skalası (PANSS) ve Negatif semptomların değerlendirildiği skala (SANS) kullanılarak, glisin seviyesi ile negatif semptomlar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ön görüldüğü gibi ortalama glisin seviyesi şizofreni hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Düşük glisin seviyesi yüksek PANSS skoru ile ilişkili bulunmuştur.

2.1.4. Etiyoloji

Yüzyılı aşkın süredir devam eden araştırmalara rağmen, şizofreninin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte hastalığın çeşitli fenotiplerinin, genetik duyarlılık ve çevresel etkiler dahil olmak üzere birçok faktörden etkilendiği kabul edilmektedir (Siever ve ark., 2004). Şizofreninin nedeni muhtemelen çok faktörlüdür, yani çoklu patofizyolojik anormallikler klinik fenotiplerin oluşumunda rol oynar. Şizofreninin etiyolojisi belirsiz olsa da araştırmalar şizofreni hastalarında çeşitli beyin yapısal ve fonksiyonel anormallikler olduğunu göstermiştir (Weinberger ve ark., 2011). Bununla birlikte, bu değişiklikler tüm şizofreni hastaları arasında tutarlı değildir.

Şizofreninin etiyolojisi için en yaygın hipotez nörogelişimsel modeldir (Murray ve Lewis, 1987). Çoklu genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerin normal beyin gelişimini, özellikle sinaptik oluşumları ve bağlantıları etkileyebileceği varsayılmaktadır (Weinberger, 1987). Bu değişiklikler anormal bilgi işlemeye ve şizofreniye karşı artan bir duyarlılığa neden olabilmektedir (Howes ve Murray., 2014; Insel, 2010). Postmortem çalışmalar, şizofreni hastalarında kortikal nöronlar üzerindeki dendritik diken yoğunluğunun azaldığını göstermiştir. Bu bulgunun, şizofreninin klinik başlangıcı olan geç çocukluk ve ergenlik döneminde aşırı dendritik budama kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (Glantz ve Lewis, 2000;

Glausier ve Lewis, 2013). Maternal enfeksiyon, yetersiz beslenme ve obstetrik komplikasyonlar gibi gebelikte ilişkili komplikasyonlar (Brown ve ark., 2010), çocukluk çağı enfeksiyonları (Khandaker ve ark., 2012) ve psikososyal sıkıntılar (Van ve ark., 2010; Cantor ve Selten, 2005) gibi erken yaşta olumsuz deneyimlerin şizofreni riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Şizofreni ile ilişkili diğer çevresel risk faktörleri arasında esrar kullanımı, kentsel çevre, azınlık etnik köken ve göçmen statüsü bulunmaktadır (Van ve ark., 2010).

Şizofreninin gelişimi için bir açıklama, bozukluğun *in utero* başlamasıdır. Gebelik sırasında kanama, gebelik diyabeti, acil sezaryen, asfiksi ve düşük doğum ağırlığı gibi çeşitli obstetrik komplikasyonlar, yaşamın ilerleyen dönemlerinde şizofreni oluşumu riski ile ilişkilendirilmiştir (Crismon ve ark., 2014). Fetal nöro gelişimde en önemli aşama ikinci üç aylık dönemdir. Bu dönemde enfeksiyon ve aşırı stres seviyeleri, doğan çocukta şizofreni gelişme riskinin ikiye katlanması ile ilişkilidir (Beck ve ark., 2009). Şizofreni hastalarının doğumlarının spesifik dönemlerde kümelenmesi (özellikle kış ve erken bahar) prenatal enfeksiyonun şizofreni gelişiminde rol oynayabileceğini düşündüren ilk kanıttır (Bradbury ve Miller, 1985). Şizofreni hastaların arasında bu dönemde doğanların sayısı, yılın diğer mevsimlerinde doğanlardan yaklaşık yüzde on daha yüksektir (Eaton ve ark., 1988). Fetal beyin hasarının nedenlerinin bir virüs veya annenin viral enfeksiyon sebebiyle kullandığı ilaçlar olabileceği düşünülmektedir (Beiser ve Iacono, 1990). Danimarka, Amerika Birleşik Devletleri, Finlandiya ve İngiltere gibi hastalığın yaygın dağılımı olan ülkelerde yapılan çalışmalar, kış ve ilkbahar aylarında doğan şizofreni hastalarının oranlarının grip, kızamık ve su çiçeği gibi viral hastalık salgınlarından sonra arttığını göstermiştir (Watson ve ark., 1984; Torrey ve ark., 1988; Mednick ve ark., 1987; O'Callaghan ve ark., 1991; Barr ve ark., 1990). Daha az sayıdaki çalışmada viral enfeksiyon ile şizofreni gelişim riski arasında ilişki bulunamamıştır (Kendell ve Kemp, 1989; Bowler ve Torrey, 1990). Birleşik Krallık'taki bir rapor, gebeliğin üçüncü ve yedinci ayında gelişen maternal influenza enfeksiyonunu, doğan çocukta erişkin yaşamda artmış şizofreni riski ile ilişkilendirmiştir (Sham ve ark., 1992). İtalya'da yapılan bir araştırmada, aralık ve nisan ayları arasında doğan şizofreni hastaları değerlendirilmiş, bu grupta ventriküler genişleme görülme

olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Sacchetti ve ark., 1992). Kanıtlar göstermektedir ki; kalıtım veya erken beyin hasarı (bu durumda *intrauterin* enfeksiyon) şizofreni gelişim riskini arttırabilir.

On dokuzuncu yüzyılın sonunda, Emil Kraepelin *dementia præcox*'u (daha sonra şizofreni olarak anılacaktır) tanımlamakla kalmayıp, ailelerde *dementia præcox* vakalarının toplanmasını da tarif etmişti (Kraepelin ve ark., 1919). Kanıtlar şizofreni oluşumunda genetik faktörlerin önemli rol oynadığını desteklemektedir. Hastalık riskinin birinci derece akraba için yaklaşık %10 ve ikinci derece akraba için %3 olduğu gösterilmiştir. Monozigotik ikizlerde, bir ikizde şizofreni varsa diğer ikizin şizofreni olma riski %48'dir. Dizigotik ikizlerde ise bu oran %12 ila %14'dür. Her iki ebeveyinde şizofreni varsa, doğan çocuğun şizofreni olma riski yaklaşık %40'tır (McDonald ve Murphy, 2003).

İkiz çalışmalarının verilerinin bir meta-analizi, şizofreni gelişim riskinde kalıtımın rolünün %81, çevresel faktörlere maruz kalmanın rolünün ise %11 olduğunu tahmin etmektedir (Sullivan PF ve ark., 2003). Danimarka'da yapılan bir ikiz çalışmasında psikiyatrik tanı 31.524 çift ikiz incelenmiş, şizofreni oluşumu riskinde kalıtımın rolü %79 olarak bildirmiştir. Bu araştırmacılar, ilgili psikotik bozuklukları içeren daha geniş bir şizofreni tanımı uyguladığında, kalıtımın rolü biraz daha düşük olduğunu (%73) belirtmiştir (Hilker ve ark., 2018). Dokuz milyondan fazla kişiden oluşan İsveç kayıt verilerinin nüfus temelli çalışmasında şizofreni kriterlerini karşılayan 35.985 kişi değerlendirilmiş, şizofreni hastalarının birinci derece akrabalarında şizofreni riskinin normal popülasyona göre yaklaşık on kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Lichtenstein ve ark., 2009).

Evlat edinilmiş çocuklarda yapılan çalışmalarda, şizofreni riskinde biyolojik ebeveynlerin ve çocuğun yetiştiği ortamın etkileri değerlendirilmiştir. Bu araştırmalar, çevresel faktörlerin, hastalığı olan biyolojik ebeveynlerden doğan çocuklarda şizofreni gelişme riskini etkilemediğini göstermiştir (Higgins, 1976; Tienari ve ark., 2004). Hastalık oluşumunun, evlat edinen ebeveynlerde değil, biyolojik ebeveynlerde hastalığın varlığı ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Şizofreni hastalığında genetiğin rolünü değerlendirmek için Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), kopya sayısı farklılıkları çalışmaları (CNV) ve aday gen çalışmaları dahil olmak üzere çok sayıda genetik yöntem kullanılmıştır. Bu çalışmalarda Nörogelin 1 (NRG1) (Howes ve Kapur, 2009), DISC1 (Karlsodt ve ark., 2010), distobrevin bağlayıcı protein 1 (DTNBP1; Karlsodt 2011) gibi aday genler tanımlanmıştır. Bu genler tarafından kodlanan proteinler sinir sisteminde birçok farklı role ve birçok başka molekülle karmaşık ilişkilere sahiptir (McGlashan ve Hoffman, 2000; Wellman, 2001).

DISC1 geni ile şizofreni ilişkisi, psikiyatrik hastalıkların yoğun olarak görüldüğü bir İskoç ailesinde dengeli bir translokasyonun t(1; 11)(q42; q14.3) keşfedilmesiyle tanımlanmıştır ve bu ilişki daha sonra yüksek şizofreni oranlarına sahip bir Kuzey Amerika ailesinde de gösterilmiştir (St Clair ve ark., 1990; Millar ve ark., 2000; Sachs ve ark., 2005).

GWAS'de, genom çapında anlamlı yaklaşık 20 genetik lokus tanımlamıştır ($p=5 \times 10^{-8}$, Lee ve ark., 2012). Kromozom 6'da şizofreni için duyarlı genler ve psikozla ilişkili olası ortak genler arasında yer alan, çinko parmak proteini 804A (ZNF804A; O'Donovan ve ark., 2008), voltaja bağlı Ca kanalı (CACN1A2; Moskvin ve ark., 2009), nörogranin (NRGN; Stefansson ve ark., 2009) ve polibromo 1 (PBRM1; McMahon ve ark., 2010) geni tanımlamıştır.

CNV çalışmalarında kromozom 1, 15 ve 22 üzerindeki delesyonlarla şizofreni riski arasında ilişki gösterilmiştir (Grayton ve ark., 2012). Katekolamin-O-metil transferaz (COMT) geninin alleli olan 158 valin / metiyonin (158Val / Met) genindeki polimorfizm, şizofreni hastalarının bir alt kümesindeki frontal lob fonksiyonel bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (Wonodi ve ark., 2003; Howes, 2014). Son çalışmalarda nörogelişimsel ve trofik faktörleri kodlayan birçok gende anomaliler gösterilmiştir (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Örneğin kromozom 6'da bulunan nörogelişimsel bir protein olan

disbindin geni, NMDA ile ilişkili şizofreni duyarlılık geni olarak adlandırılmıştır (Papaleo ve ark., 2012). Şizofreni hastalarında ve ailelerinde dorsolateral prefrontal kortekste azalmış disbindin ribonükleik asid (RNA) ile ilişkili aleller bildirilmiştir (Kantrowitz ve ark., 2012).

Bazı çalışmalarda çevresel ve genetik faktörler arasındaki etkileşimlerin şizofreni gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Örneğin, kortekste dopamin kullanılabilirliğini etkileyen COMT enzimini kodlayan gendeki yapısal bir polimorfizmin, kannabis kullanan adolesanlarda psikoz riskini arttırdığı gözlenmiştir (Walter ve ark., 2012).

2.1.5. Patofizyoloji

Nörotransmisyondaki anormallikler, şizofreni patofizyolojisi teorilerinin temelini oluşturmuştur. Bu teorilerin çoğu, dopamin, serotonin ve glutamat gibi nörotransmitterlerin fazlalığı veya eksikliğine odaklanır (Lavretsky, 2008).

2.1.5.1. Nörotransmitter düzeylerindeki farklılıklar

Dopamin sisteminin şizofrenide aşırı duyarlı olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. Günümüzde kullanılan tüm antipsikotik ilaçlar, klinik olarak etkili dozlarda dopamin D₂ reseptörlerini bloke etmektedir (Kapur ve Remington, 2001). Dahası, amfetamin ve L-DOPA gibi dopamin salımını tetikleyen veya dopamin iletimini artıran ilaçlar şizofreni hastalarında psikozu şiddetlendirir ve tekrarlayan yüksek dozlarda uygulama kontrol bireylerinde şizofreni benzeri semptomları tetiklemektedir (Janowsky ve ark., 1973; Angrist ve ark., 1974). Şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere göre amfetamin ve stres ile indüklenen striatal dopamin salınımı daha fazladır (Mizrahi ve ark., 2012) ve artmış striatal dopamin salınımı direkt olarak artmış psikotik semptomlar ile ilişkilidir (Laruelle ve ark., 1999). Moleküler görüntüleme çalışmalarında şizofreni hastalarında striatuma sinaptik dopamin seviyelerinde artış gözlenmiştir (Howes ve ark., 2012; Slifstein ve ark., 2010). Striatumdaki bulguların aksine, moleküler görüntüleme çalışmalarında

şizofreni hastalarında kontrollere göre kortikal bölgelerde dopamin salınımında azalma gözlenmiştir (Rao ve ark., 2018; Slifstein ve ark., 2015). Azalmış dopamin salınımı şizofreni hastalarında kognitif görevlerde azalmış performansla ilişkilidir (Cassidy ve ark., 2016).

NMDA (N-metil-D-aspartat) glutamat reseptör hipofonksiyonunun şizofreni patolojisinde rol aldığı varsayılmaktadır (Javitt ve Zukin, 1991). Glutamatın şizofrenideki rolünü gösteren kanıtlar birçok farklı çalışma yöntemlerinden elde edilmiştir; fensiklidin (bir NMDA reseptör antagonisti) kötüye kullanıma ile ilişkili klinik gözlemler, ketamin (NMDA reseptör antagonisti) çalışmaları (Lahti ve ark., 2001; Newcomer ve ark., 1999; Krystal ve ark., 1994), genetik bulgular (Javitt ve Zukin, 1991), postmortem çalışmalar (Geddes ve ark., 2011), şizofreni hastalarında santral sinir sisteminde (SSS) endojen NMDA reseptör antagonistlerinin düzeyini ölçen çalışmalar (Schwarcz ve ark., 2001; Erhardt ve ark., 2007). Postmortem beyinler üzerine yapılan çalışmalarında, prefrontal korteks ve hipokampüste NMDA reseptör yoğunluğunda azalma olduğunu bildirilmiştir (Harrison ve ark., 2003). Şizofrenide gözlenen glutamaterjik sinapsları içeren dendritik dikenlerin yoğunluğundaki azalmanın, yetersiz glutamat nörotransmisyonunu yansıtabildiği düşünülmektedir (Glausier ve Lewis, 2013).

GABA (Gama-amino-bütirik asit), SSS'nin ana inhibe edici nörotransmitteridir. GABAerjik internöronlar, glutamaterjik piramidal hücrelerin modülasyonu yoluyla prefrontal kortikal fonksiyonun düzenlenmesinde rol alırlar. Çalışmalarda şizofreni hastalarında bu internöronlarda işlev bozukluğu olduğu gösterilmiştir (Hashimoto ve ark., 2003; Guidotti ve ark. 2000; Pierri ve ark., 1999). Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalarda, prefrontal kortekste glutamik asit dekarboksilaz (GAD67) mRNA ekspresyonu düşük bulmuştur (Kinon ve ark., 2011)

Şizofrenide rolü olduğu düşünülen bir diğer nörotransmitter serotonindir. 5-HT_{2A} reseptörüne bağlanan liserjik asid dietilamidin (LSD) halüsinojenik etkisi ve postmortem çalışmalarda şizofrenili beyinde 5-HT_{2A} ve 5-HT_{1A} reseptör seviyelerinde değişim gözlenmesi, serotonin reseptörlerinin şizofrenide rolü

olabileceğine işaret etmektedir (Shaw ve Woolley, 1956; Selvaraj ve ark., 2014). Serotonin ve şizofreni arasında ilişki saptanması, yalnızca dopamin reseptörlerini etkileyen eski ilaçların aksine, hem dopamin hem de serotonin reseptörlerini bloke eden yeni bileşiklerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Yeni bileşiklerin şizofreninin hem pozitif hem de negatif semptomlarını hafifletmede etkili olduğu bulunmuştur.

Adrenerjik, kolinerjik ve histaminerjik sistemlerin şizofreninin patofizyolojisinde rol aldığına dair sınırlı sayıda kanıt bulunmaktadır. Postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarında kontrollere göre serebrospinal sıvıda noradrenalin seviyesinin arttığı, artmış noradrenalin seviyesinin pozitif semptomlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Crow ve ark., 1979; Yamamoto ve Hornykiewicz, 2004). Radyoligand bağlama çalışmalarında postmortem dokularda histamin 3 reseptörleri ölçülmüş, şizofreni hastalarında prefrontal kortekste upregülasyon gösterilmiştir (Jin ve ark., 2009). Başka bir çalışmada şizofreni hastalarında pozitif semptomlarla korele olarak serebrospinal sıvılarda histamin metabolitlerinde artış gösterilmiştir (Prell ve ark., 1995).

2.1.5.2. Etkilenen beyin bölgeleri

Şizofreni hastaların beyinlerindeki yapısal değişimler birçok çalışmada bildirilmiştir. Bunların arasında kortikal hacim kaybı, ventriküler genişleme, miyelinli liflerde hasar ve glial hücre anormallikleri yer almaktadır. Bütün bu yapısal ve nöronal değişiklikler farklı beyin bölgeleri arasındaki iletişimde bozukluklara yol açmaktadır (Lieberman ve ark., 2008). Hacimsel değişiklikler özellikle şizofrenide bozulmuş kognitif işlevlerle ilişkili olan prefrontal kortikal alanlarda, hipokampus ve amigdalada tespit edilmiştir. Ayrıca birçok çalışmada parietal lob, bazal ganglia, korpus kallozum ve talamus gibi subkortikal alanlarda değişimler bildirilmiştir (Heinze ve ark., 2014). Bu yapısal anormallikler dopaminerjik ve glutamaterjik nörotransmitter sistemleriyle ilişkilidir (Ross ve ark., 2006). Son yirmi yılda yapılan çalışmaların incelendiği bir meta-analizde şizofrenide frontal korteks, singulat girus ve medial temporal bölgeler dahil birçok beyin bölgesinde gri maddenin azaldığı sonucuna varılmıştır. Ventriküler boyutta buna karşılık gelen bir artış ve korpus

kallozumda azalmış beyaz madde gözlenmiştir (Shepherd ve ark., 2012). Etkilenen beyin bölgelerinde nöron sayısında azalmadan ziyade, hücreler arası aksonal ve dendritik iletişimde azalma gözlenmiştir. Bu değişiklikler şizofrenide anormal nöronal budama kanıtlarıyla tutarlıdır (Boksa, 2012). Birçok pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmasında kaudat nükleusta glukoz metabolizmasında artış ve frontal ve sol temporal lobda kan akımında ve glukoz metabolizmasında azalma gösterilmiştir (Weinberger ve ark., 2011). Bu durum kaudat nükleusta dopaminerjik aktivitenin arttığını, frontotemporal bölgede dopaminerjik aktivitenin azaldığını işaret ediyor olabilir.

Prefrontal korteks (PFC), kompleks bir fonksiyonel organizasyona sahip olan limbik sistemin anahtar bileşenidir ve seçici dikkat, viseromotor kontrol, karar verme, hedefe yönelik davranışlar, çalışma belleği, dikkat, biliş, duygu ve yürütücü fonksiyonların devamlılığında rol alır (Erickson ve ark., 2015). Postmortem çalışmalarda şizofreni hastalarında PFC Tabaka 3 ve 5’de yer alan piramidal nöronlarda diken ve bazal dendrit sayılarında azalma gösterilmiştir (Broadbelt ve ark., 2002).

Hipokampus nöral devrelerin önemli bir bileşenidir ve ön singulat korteks, NAcc, amigdala ve orta beyin rafe çekirdeği ile bağlantıları vardır. Hipokampus özellikle bellek ve duygusal süreçlerde rol alan kognitif bir yapıdır. Hipokampus hacmindeki azalma travma sonrası stres bozukluğu, depresyon ve şizofreni gibi farklı bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Bonne ve ark., 2008). NAcc, PFC ve amigdala ile efferent bağlantıları, ventral hipokampusün ödül ve duygusal davranış devresini, stres tepkisini modüle edebileceğini gösterir (Fanselow ve Dong, 2010). Bu nedenle, hipokampusün katılımı şizofrenide önemlidir, çünkü afferent ve efferent yolları öğrenme, hafıza ve stres, bağımlılık, uyanıklık durumu ve sinaptik plastisite ile ilgili süreçlerde önemli bir rol oynar (Morgane ve Mokler, 2006).

NAcc ventral striatumun bir parçasıdır ve limbik-motor arayüzü olarak bilinen motivasyon ve motor hareket arasındaki entegrasyona katılmaktadır (Voorn ve ark., 2005). NAcc, hipokampus, amigdala PFC'den glutamaterjik limbik girdi, VTA ve

substantia nigra pars kompakta'dan (SNc) dopaminerjik girdi alır (Voorn ve ark., 2005). Dopaminerjik terminaller ve mPFC'nin NAcc'de ortak hedeflerde birleşmesi, dopaminerjik afferentlerin kortiko-akümbens iletimini düzenleyebileceğini gösterir. Bu nedenle kortiko-akümbens nöronlarına olası bir dopaminerjik sinaptik girdi kaybı, dopaminerjik diğer mezolimbik yapılarda ikincil değişiklikler üretebilir (O'Donnell ve Grace, 1995; Goto ve O'Donell, 2004).

2.1.6. Şizofreni oluşum hipotezleri

2.1.6.1. Dopamin Hipotezi

Ventral tegmental alandan (VTA) limbik alanlara uzanan mezolimbik yolakta dopamin hiperaktivitesinin şizofreninin pozitif semptomlarında rol oynadığı düşünülmektedir. VTA'dan kortekse uzanan mezokortikal yolakta dopamin hipoaktivitesinin şizofreninin negatif ve kognitif semptomlara neden olduğu düşünülmektedir (Goldman-Rakic ve ark., 2004).

2.1.6.1.1. Dopamin Hipotezi Tarihçesi

Mental bozuklukların nörokimyasal temeliyle ilişkili ortaya atılan ilk ve en kalıcı hipotezlerden birisi şizofrenideki dopamin hipotezidir. Şizofrenide dopaminin rolü, 1950'lerde ana sakinleştiricilerin dopamin seviyesini düşürerek şizofreni semptomlarını azalttığının keşfiyle gündeme gelmiştir (Carlsson, 1959). Beyindeki dopamin sistemlerinin aşırı aktivasyonunun şizofreni patogenezinde temel etken olduğunu kabul eden bu hipotez, yıllar içerisinde birbirini takip eden birçok keşfin birleşimiyle oluşmuştur (Baumeister ve Francis, 2002). Rezerpinin psikiyatriye girişinin ardından etki mekanizması üzerine yapılan araştırmalar, dopaminin ekstrapiramidal motor fonksiyonlardaki rolünün keşfedilmesine kadar giden bir keşifler zincirini başlatmıştır. Bu keşfin şizofreninin dopamin hipotezinin entelektüel öncüsü olduğu düşünülmektedir.

Rauwolfia serpentina (yılan kökü) bitkisi Hint tıpında yüzyıllarca diyare, yılan ısırması, gecikmiş doğum gibi birçok farklı patolojiye müdehale etmek için

kullanılmıştır (Chopra ve ark., 1933). Buna ek olarak batı tıpına görmeden önce bitkinin sedatif hipnotik etkisi çocukları uyutmak, mental hastaları yatıştırmak ve meditasyon amacıyla kullanılmaktaydı. Hintli araştırmacıların bitkinin çeşitli alkaloidlerini elde etmelerinin ardından, 1930'ların başında *R.serpentina* üzerine bilimsel araştırmalar hız kazandı (Siddiqui ve Siddiqui, 1931). Kan basıncını düşürme gibi fizyolojik etkileri ve "şiddetli manik belirtileri olan delilik" lerin tedavisinde etkili olduğu gösterildi (Sen ve Bose, 1931). Yapılan klinik çalışmalarla sedatif ve hipnotik etkisinin onaylanmasının ardından batı tıpının *R.serpentina* 'ya ilgisi arttı (Vakil, 1949; Wilkins, 1952). Devam eden yıllarda sedatif etkisinden sorumlu olan kısmı tanımlandı ve rezerpin adı verildi. Rezerpin, *Serpasil* adıyla sakinleştirici-antihipertansif olarak klinik kullanımda yerini aldı (Müller ve ark., 1954; Fouks ve ark., 1954). Klinik çalışmalarda rezerpinin etkili bir sedatif olduğu ve klinik profilinin klorpromazinle yakınlık gösterdiği gözlemlendi (Kline, 1954; Bleuler & Stoll, 1955; Kinross-Wright, 1955). Bu ilaçların benzersiz özellikleri ajite mental hastalarda yatıştırıcı etki gösterirken, barbitürat gibi diğer sedatif ajanlarda olduğu gibi bilinç bulanıklığı veya hipnotik etkilere sebep olmamasıydı (Gordon, 1958). Trankilizan (anksiyolitik) terimi ilk olarak 1953'te rezerpinin bu eşsiz etkisini tanımlamak için üretildi (Bein, 1970) ve 1955'te klorpromazini tanıtan psikiyatristler, bu ilaçların nöroleptikler olarak adlandırılmasını önerdi (Deniker, 1983).

Rezerpin ve serotonin arasındaki farmakolojik ve kimyasal benzerlik bulunmaktaydı. Bu benzerlik araştırmacılara rezerpinin serotonin etkisini arttırarak etki gösterdiğini düşündürdü (Brodie ve ark., 1956). Ardından hayvan çalışmalarında rezerpinin serotonin hücre içi depolarından uzaklaştırdığı gösterildi (Shore ve ark., 1955). Bu çalışmalar beyinde belirli biyokimyasal değişimler ve davranış paternleri arasında ilişki olduğunun ilk somut kanıtıydı. Böylece psikiyatri ve biyokimya arasında köprü kuruldu (Healy, 1996).

Rezerpinin serotonin hücre içi depolardan uzaklaştırması ve serotonin ve katekolaminlerinin depolanma mekanizmalarının benzerliğine dayanarak rezerpinin katekolaminler üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar başladı (Bertler ve ark., 1956). Katekolamin prekürsörü olan L-DOPA'nın farelerde rezerpinle indüklenen

hipoaktiviteyi tersine çevirdiği, fakat 5-hidroksitriptofanın (serotonin prekürsörü) bu etkisinin olmadığı gösterildi (Carlsson ve ark., 1957). Bu, katekolaminlerin rezerpinin motor etkilerinde serotoninden daha önemli olduğunu düşündürdü. Ek deneyler kısa bir süre sonra rezerpinin etki mekanizmasında dopaminin rolünü işaret etti.

Dopamin 1910'da semptomimetik bir ajan olarak sentezlenmişti. Başlangıçta yalnızca noradrenalin öncüsü olduğu düşünülüyordu. Fakat çalışmalarda beyinde dopamin dağılımının noradrenalin dağılımından farklı olduğu gösterildi. Yüksek noradrenalin içeren bölgeler (medulla, mezensefalon ve diensefalon) daha az dopamin, yüksek dopamin içeren bölgelerde (striatum) daha az noradrenalin içeriyordu (Bertler ve ark., 1959). Striatumda dopamin seviyesinin yüksek olması dopaminin ekstrapiramidal motor sistemde rol alabileceğini gösteriyordu. Dopaminin bazal gangliyonlarda tercihen yüksek konsantrasyonlarda bulunmasının keşfi Parkinson hastalığının tedavisinde büyük ilerlemelere yol açtı. Bir süredir Parkinson hastalığının bazal gangliyonlardaki patolojik değişikliklerle ilişkili olduğu bilinmekteydi (Freeman, 1925). Bertler ve arkadaşlarının raporundan sonra, postmortem çalışmalarda parkinson hastalarının striatumunda dopaminin eksik olduğu gösterildi (Ehringer ve Hornykiewicz, 1960) ve araştırmacılar Parkinson hastalığında L-DOPA tedavisinin kullanımı konusunda öncü çalışmalar başlattı (Barbeau ve ark., 1962; Birkmayer ve Hornykiewicz, 1961).

Rezerpin ve klorpromazinin nöroleptik olarak kullanılmaya başlanmasının ardından bu ilaçları kullanan hastaların bazılarında Parkinson hastalığına benzer hareket bozuklukları gözlemlendiği bildirildi (Valenstein, 1998). Dopamin ve Parkinson hastalığı arasında kurulan ilişki sonucu nöroleptik ilaçların bir şekilde beyindeki dopamin fonksiyonlarını etkiledikleri hipoteze edildi. Rezerpinin dopamin üzerinde etkisi biliniyor olsa da diğer nöroleptiklerin etkileri hala belirsizdi. Devam eden yıllarda non-rezerpin nöroleptiklerin beyinde dopamin metabolitlerinin konsantrasyonlarını arttırdığı (AndeÂn ve ark., 1964; Laverty ve Sharman, 1965) ve bu etkinin antipsikotik etki gücüyle ilişkili olduğu keşfedildi (AndeÂn ve ark., 1970; Nybäck ve Sedvall, 1970). Bu ilaçların antipsikotik etkilerinin dopamin reseptör

antagonizması olduğu 1970'lerin ortasına kadar genel olarak kabul edilen kanı olmadı.

Bu çalışmaların devamında dopamin hipotezini resmi olarak ilk açıklayan kişi farmakolog Jacques van Rossum oldu. Van Rossum'un hipotezinin merkezi dayanağı, rezerpin dışı nöroleptiklerin dopamin reseptör antagonistleri olduğuydu. Bu hipotezi destekleyen gözlemleri; amfetaminin psikomotor stimulant etkilerini dopamin reseptörünün direkt aktivasyonu ile gösterdiği, non-rezerpin nöroleptiklerin potent birer amfetamin antagonisti olduğuydu (Janssen ve ark., 1965; Rossum, 1965)

“Nöroleptik ajanlar tarafından dopamin blokajı hipotezi kanıtlandığında, şizofreninin patofizyolojisi için uzun vadeli sonuçları olabilir. Dopamin reseptörlerinin aşırı uyarılması etiyolojinin bir parçası olabilir. Böyle bir aşırı uyarılma, dopaminin aşırı üretimi, dopamin etkisi olan maddelerin üretimi (metoksi türevleri), reseptörlerin anormal duyarlılığının, vb. sonucu olabilir.”³

2.1.6.1.2. Dopamin

Dopamin bir monoamin katekolamin nörotransmitterdir. Motor fonksiyonların, biliş, duygu ve nöroendokrin sekresyon gibi motor olmayan fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Carlsson, 2001). Dopamin, 7 transmembran G protein-bağlı reseptörler (GPCRs) grubuna ait dopamin reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Dopamin reseptörlerinin varlığı 1972'de ortaya çıkarılmış ve dopaminin adenilil siklaz (AC) aktivitesini uyardığı bildirilmiştir (Brown ve ark., 1972; Kebabian ve ark., 1972). Farmakolojik ve biyokimyasal çalışmalarda iki farklı dopaminin birçok farklı bağlanma yeri olduğu gösterildi (Cools ve Van Rossum, 1976). İki farklı dopamin reseptör popülasyonu olabileceği önerildi: biri AC ile pozitif eşlenikçi ve diğeri AC'den bağımsız (Spano ve ark., 1978). Ardından farmakolojik özellikleri ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) oluşumunu düzenleme özelliklerine göre dopamin reseptörleri D₁-benzeri reseptörler ve D₂-benzeri reseptörler olarak sınıflandırıldı. İnsan SSS'de dopamin reseptörlerinin

³ Rossum, 1966, p. 327

göreceli yoğunlukları $D_1 > D_2 > D_3 > D_5 > D_4$ şeklindedir (Jaber ve ark., 1996). Bu reseptörlerin beyinde bölgesel ekspresyonları, etki mekanizmaları, davranışsal etkileri, selektif agonist ve antagonistleri farklılık göstermektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Dopamin reseptör alt tipleri

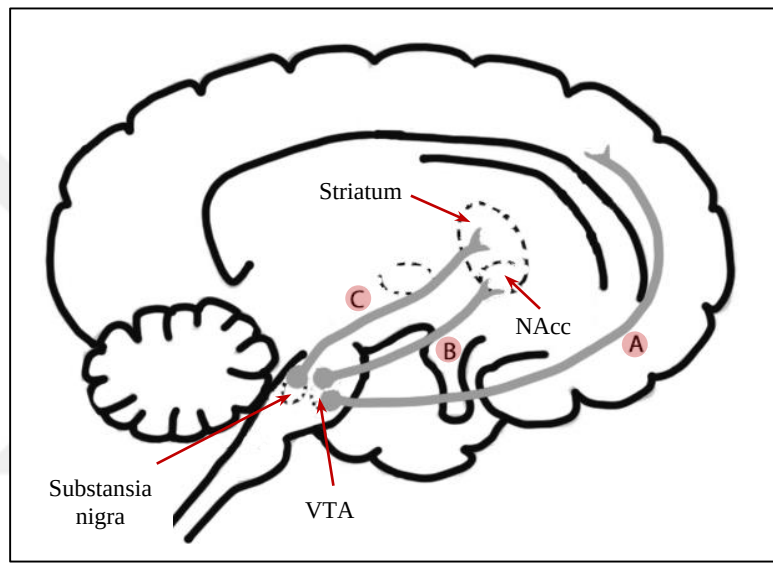
Reseptörler	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅
Bölge	Striatum, NAcc, olfaktör bulb, amigdala, HPC, SN, hipotalamus, FC	Striatum, VTA, olfaktör bulb, serebral korteks	Striatum, Calleja adacıkları, korteks	FC, amigdala, hipotalamus, NAcc	Korteks, SN, hipotalamus
Tip	Gs-	Gi-	Gi-	Gi-	Gs
Etki mekanizması	AC aktivasyonu ile hücre içi cAMP düzeyini artırır	AC ↓	AC ↓	AC ↓	AC ↑
Fonksiyon	Lokomasyon, öğrenme ve hafıza, dikkat, dürtü kontrolü, uyku, böbrek fonksiyonu regülasyonu	Lokomasyon, öğrenme ve hafıza, dikkat, uyku, üreme davranışı	Lokomasyon, kognisyon, dikkat, dürtü kontrolü, uygu ve yemek alımının kontrolü	Kognisyon, dürtü kontrolü, uyku, üreme davranışı	Kognisyon, dikkat, karar verme, motor öğrenme, renin salgısı
Selektif agonist	-SKF-38393 -SKF-81297 -Fenoldopam (SKF-82526)	-Bromokriptin -Pergolid -Kabergolin -Ropinirol	-7-OH-DPAT -Pramipeksol -Rotigotin -PD-128907	A-412997 ABT-670 PD-168077	-
Selektif antagonist	-SCH-23390 -SCH-39166 -SKF-83566	-Haloperidol -Rakloprid -Sulpirid -Spiperon -Risperidon	-Nafadotrid -GR-103691 -GR-218231 -SB-277011A -NGB-2904 -PG-01037 -ABT-127	- A-381393 - FAUC213 - L-745870 - L-750667	-

Dopaminerjik sistem nöromodülasyonda önemli rol oynar. Hareket ve motor kontrol (Paus, 2011), mekansal hafıza fonksiyonu (Luciana ve ark., 1998), motivasyon (Depue ve Collins, 1999), uyarılma (Andreatic ve ark., 2005), ödül ve duygulanım (Berridge ve Kringelbach, 2008), uyku düzenlemesi (Grossman ve ark., 2000), dikkat (Aston-Jones, 2005), kognitif fonksiyon (Paus, 2001), beslenme, koku, hormon regülasyonu (Li ve ark., 1999) ve immun regülasyon (Basu ve Dasgupta, 2000), kardiyovasküler (Goldberg ve ark., 1978; Contreras ve ark., 2002), gastrointestinal (Willems ve ark., 1985), ve renal sistemler (Aperia, 2000). Bunun

yanı sıra dopamin ayrıca bulantı (Nakagawa ve ark., 2008), maternal ve üretime davranışları (Krüger ve ark., 2006) ve laktasyonda (Demarest ve ark., 1984) rol alır.

2.1.6.1.3. SSS’de bulunan dopaminerjik yollar

Beyinde tanımlanmış dört dopamin yolağı bulunmaktadır: mezolimbik, mezokortikal, nigrostriatal ve tuberoinfundibular dopamin yolları (Şekil 1).



Şekil 1: Dopaminerjik yollar. a) mezokortikal yolak, VTA’dan çıkan dopaminerjik nöronlar kortekse uzanır, b) mezolimbik yolak, VTA’dan çıkan dopaminerjik nöronlar nükleus akümbense uzanır, c) nigrostriatal yolak, substansia nigradan çıkan dopaminerjik nöronlar striatuma uzanır. Şekilde tuberoinfundibular yol gösterilmemiştir. VTA: ventral tegmental alan, NAcc: nükleus akümbens. (Stahl, 2008’den alınarak basitleştirilmiştir).

VTA’dan PFC’ye uzanan dopaminerjik nöronlar mezokortikal yolları, VTA’dan NAcc’ye uzanan nöronlar mezolimbik yolağı oluşturur (Horvitz, 2000; Wise, 2009). VTA bölgesinden ayrıca amigdala, hipokampus, singulat girus ve OB’ye dopaminerjik projeksiyonlar bulunur (Fallon ve Moore, 1978; Loughlin ve Fallon, 1983; Gasbarri ve ark., 1997; Hasue ve Shammah-Lagnado, 2002; Otmakhova ve ark., 2013). Lokalize beyin stimülasyonları ile yapılan elektrofizyoloji çalışmaları mezolimbik dopaminerjik sistemi olumlu ödül ve iştahı motive eden davranışlarla ilişkilendirmiştir (Carlezon Jr ve Thomas 2009). Mezolimbik sistem,

yenilik (Otmakhova ve ark., 2013), dışadönüklük (Depue ve Collins, 1999) ve dürtüsellik de dahil olmak üzere kişilik özelliklerinin belirlenmesindeki rolü ile tanınmıştır. (Buckholtz ve ark., 2010). Hayvan çalışmalarında NAcc'ye dopamin mikroenjeksiyonu lokomotor aktivite artışı (Pijnenburg ve Van Rossum, 1973), keşfetme davranışları (Mogenson ve Nielsen, 1984), koşullu yaklaşım yanıtlarını (Parkinson ve ark., 1999) arttırmıştır.

SN'den striatuma projekte olan dopamin nöronları nigrostriatal yolağı oluşturur. Bu yolak motor fonksiyonların ve öğrenme kapasitesinin kontrolünde rol alır (Hikosaka ve ark., 2002). Nigrostriatal dopaminerjik sistem, D₁ benzeri reseptörlerin katılımı olmadan D₂ reseptörlerinin inhibisyonu tarafından modüle edildiği merkezi ağrı modülasyonunda da rol oynar (Michael-Titus ve ark., 1990; Magnusson ve Fisher, 2000). Dopamin vücut hareketlerini iki ana yolak ile kontrol eder (Graybiel, 2000; Cenci, 2007). Direkt yolun modülasyonu, nigrostriatal yolun dopaminerjik nöronlarını aktive edebilen subtalamik çekirdeğin aktivasyonunu içerir (Horvitz, 2000). Striatumda, D₁ reseptör ekspresyonu olan internöronların dopamin ile aktivasyonu, globus pallidus inhibisyonunu ve böylece talamokortikal sinyalleşmenin inhibisyonunu sağlar (Surmeier ve ark., 2007; Gerfen and Surmeier, 2011). İndirekt yolun aktivasyonu ise striatumda D₂ reseptörlerini eksprese eden nöronların inhibisyonu ile sonuçlanır. Bunun sonucunda globus pallidus ekstrena ve talamokortikal sinyalleşme disinhibisyonu gerçekleşir (Kravitz ve ark., 2010; Cachepe ve Cheer 2014). Direkt ve indirekt yol birlikte motor kontrolün düzenlenmesini sağlar.

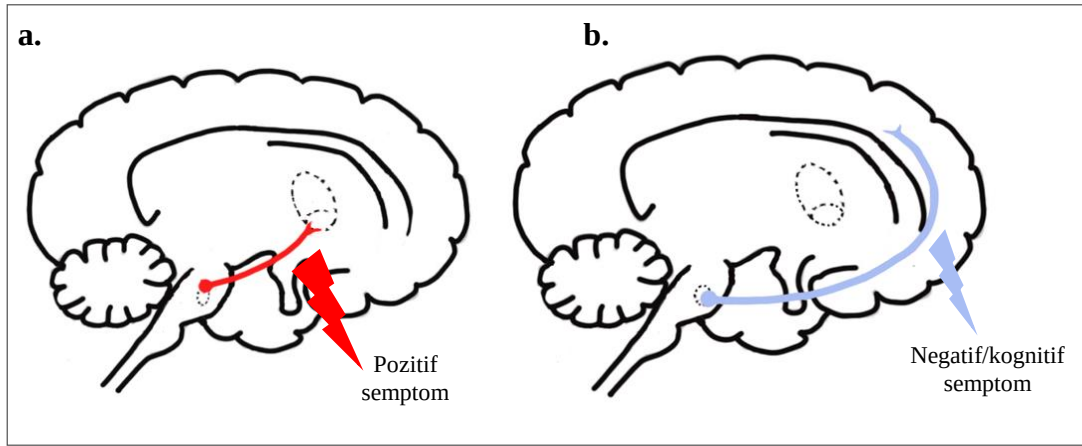
Tuberoinfundibular dopaminerjik yol, arkuat nükleus ve hipotalamusun hipofizin periventriküler nükleusundan hipofiz bezine projeksiyonlardan oluşur ve prolaktinin ön hipofiz bezinden salgılanmasını düzenler (Demarest ve ark., 1984). Laktasyon döneminde, dopamin tarafından prolaktinin inhibitör kontrolündeki değişiklikler uygun fizyolojik yanıtı sağlar (Ben-Jonathan ve Hnasko, 2001).

Bu dört ana yolağın dışında hipotalamusun A11 bölgesi denilen dorsal posterior alanında kümelenmiş dopaminerjik nöronlar bulunur (Skagerberg ve ark.,

1982; Lindvall ve ark., 1983; Qu ve ark., 2006; Barraud ve ark., 2010). Bu nöronlar, inen duyusal bilgiye aracılık eden neokortekse (Manger ve ark., 2004; Clemens ve ark., 2006); kardiyovasküler ve sempatik aktiviteyi destekleyen serotonerjik dorsal rafeye (Peyron ve ark., 1995) uzanır.

2.1.6.1.4. Dopamin hipotezini destekleyen kanıtlar

Mevcut verilerle ortaya koyulan hipotezin ilk versiyonunda hastalık bir bütün olarak değerlendirilmiş ve farklı tür semptomlarına (pozitif, negatif semptomlar) dair bir açıklama getirilmemişti. Şizofrenili hastaların serumlarında ve serebrospinal sıvılarında dopamin metabolitleri yaygın olarak yükselmemişti. Diğer antipsikotiklere dirençli hastalarda yüksek etkisi olan klozapin D₂'ye düşük afinitesi vardı ve D₂ reseptörlerini daha az işgal ediyordu. Dahası bazı şizofreni hastalarında semptom ağırlığı ve antipsikotik ilaçlara cevap arasında korelasyon olsa da dopamin metabolitlerinin seviyelerinin düşük olduğu gözlemlendi. Dopamin fonksiyonlarındaki bozuklukların beyin bölgeleri arasında değişkenlik gösterebileceği sonucuna varıldı (Davis ve ark., 1991). Fakat en iyi kanıt PET çalışmalarından elde edildi. Frontal kortekste azalmış serebral kan akımı şizofrenide bölgesel beyin disfonksiyonlarının kanıtı oldu. Bu çalışmalardaki “hipofrontalite” direkt olarak düşük dopamin metabolit seviyesiyle korele bulundu ve bu ilişkinin düşük frontal dopamin seviyelerini gösterdiği sonucuna varıldı. Postmortem çalışmalar, görüntüleme verileri, kortikal-subkortikal etkileşimlerine dair yapılan hayvan çalışmaları sonrası dopamin hipotezi tekrar değerlendirildi ve “modifiye dopamin hipotezi” ortaya çıkarıldı (Davis ve ark., 1991). Böylece dopamin hipotezi tümünden bir dopamin artışı yerine prefrontal hipodopaminerjik, subkortikal hiperdopaminerjik durum olarak güncellendi. Negatif semptomların frontal hipodopaminerjik durumdan, pozitif semptomların da striatal hiperdopaminerjik seviyeden kaynaklandığı hipotize edildi (Şekil 2).



Şekil 2. Şizofrenide dopaminerjik yollarda gözlenen aktivite bozuklukları. a) mezolimbik yolda hiperdopaminerjik aktivite pozitif semptomlara yol açar. B) mezokortikal yolda hipodopaminerjik aktivite negatif ve kognitif semptomlara yol açar (Stahl, 2008'den alınarak basitleştirilmiştir).

2.1.6.2. Glutamat hipotezi

Şizofrenide glutamat hipotezi, PCP ve ketaminin psikojenik etkilerinin keşfi ile gündeme gelmiştir (Davies ve ark., 1960; Bakker ve ark., 1961, Krystal, 1994). Sağlıklı gönüllülerde PCP uygulamasının şizofreninin pozitif semptomlarını taklit ettiğinin gösterilmesi (Luby ve ark., 1962), ardından PCP reseptörünün keşfi (Zukin ve Zukin, 1979) ve son olarak bu bileşiklerin NMDA kanalını bloke ederek etki gösterdiğinin keşfi glutamat hipotezini şekillendirmiştir (Javitt ve Zukin, 1991).

PCP'nin spesifik bir bağlanma yeri olduğu yapılan ilk çalışmalarda gösterilmiş (Vincent ve ark., 1979), ardından bu ajanların glutamat reseptör alt tiplerinden NMDA'nın antagonisti olduğu bildirilmiştir (Anis ve ark., 1983). PCP ve ketamin intoksikasyonu olan hastaların klinik gözlemlerine ve sağlıklı gönüllülerde subanestetik dozlarda ketamin infüzyonunun etkilerine dair çalışmalar sonucu, şizofreninin NMDA hipofonksiyonundan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Coyle ve ark., 1996, Javitt ve ark., 1991). PCP psikozunun şizofreniye benzediğine dair en etkileyici klinik kanıt, madde kullanım öyküsü sorgulanmayan PCP kullanıcılarına deneyimli psikiyatristler tarafından şizofreni tanısı konulmasıdır. Bu tablo 1973 sonbaharında Washington, DC'de dramatik bir örnekle ortaya çıkmıştır. Alışılmadık

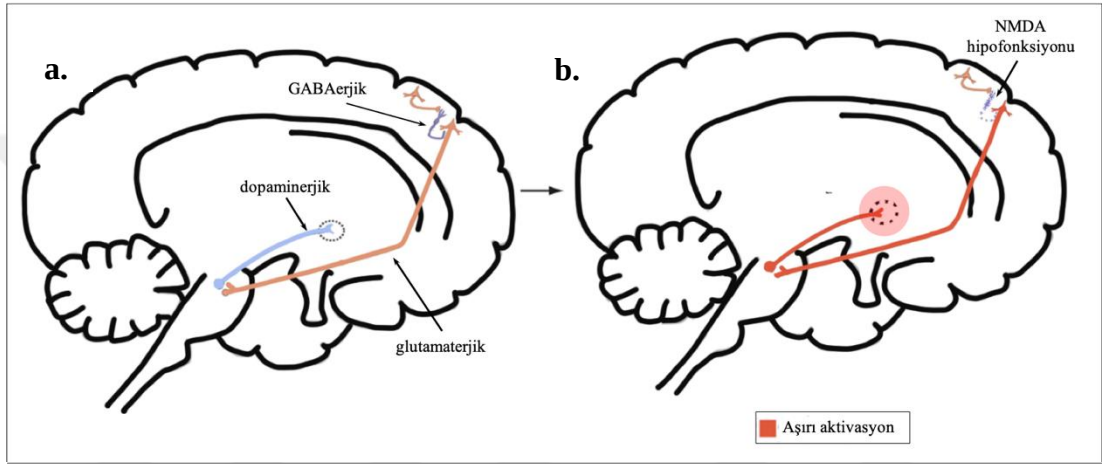
derecede uzun, şiddetli ve tedaviye dirençli şizofrenik psikozların bir toplum ruh sağlığı merkezine başvuruları aniden üçe katlanmıştı (Luisada, 1978). Bu hastaların hepsi psikotik hale gelmeden önce PCP kullanmıştı ve başvuru tabloları şizofreni atağıydı (Snyder, 1980).

Glutamat hipotezi için bir diğer klinik kanıt şizofreni benzeri semptomları olan ensefalit tablolarının tanımlanmasından elde edildi. Hastalar ajitasyon ve saldırganlık, anormal konuşma, katatoni, nöbetler, psikoz (sanrılar ve halüsinasyonlar dahil) ve kognitif bozukluklar gibi anormal davranışlar göstermekteydi (Warren ve ark., 2018). NMDA reseptörüne karşı otoantikorların neden olduğu Anti-NMDAR ensefaliti, bir otoimmün bozukluk olarak tanımlanmıştır (Dalmau ve ark., 2007). Antikorların, postsinaptik NMDA reseptör kümelerini internalize ederek NMDA reseptör downregülasyonuna yol açtığı düşünülmektedir.

İkiz ve aile çalışmaları şizofreninin gelişiminde genetik faktörlerin rol aldığını göstermişti (Hilker ve ark., 2018). GWAS'lerde şizofreni ile ilişkili olduğu düşünülen 108 genom bölgesi tanımlanmıştır. Birçoğu glutamaterjik nörotransmisyon ve downstream mediyatörleri ile ilişkili gen bölgeleridir. Bunlardan bazıları: mGlu₃ (GRM3), GluN2A (GRIN2A), ve AMPA reseptör (GRIA1) genidir (Sullivan ve ark., 2012; Horwitz ve ark., 2019).

Glutamatın şizofreninin etiolojisindeki rolünü açıklayan teorilerden biri dopamin hiperaktivitesinin PFC'de glutamat düzensizliğinin aşağı yönlü bir sonucu olduğu fikridir (Gordon, 2010). PFC'deki GABAerjik internöronlarda bulunan NMDA reseptörlerinin fonksiyonunun azalması (anormal nörogelişimden dolayı) glutamat sinjalleşmesinde artışa neden olmaktadır. Glutamat artışı, mezolimbik dopaminerjik yolak aktivitesinin artışından sorumlu olabilir. MRI çalışmalarında antipsikotik kullanmayan şizofreni hastalarında ilk psikotik epizodlarında PFC'de glutamat seviyelerinin arttığı gözlenmiştir (Dempster ve ark., 2015). Bu patern piramidal hücrelerde NMDA hipofonksiyonundan kaynaklanan disinhibisyon ile uyumlu, Ayrıca kronik şizofreni hastalarında ve etkilenmemiş ikizlerinde PFC'de azalmış glutamat/glutamin seviyeleri gözlenmiştir (Lutkenhoff ve ark., 2010).

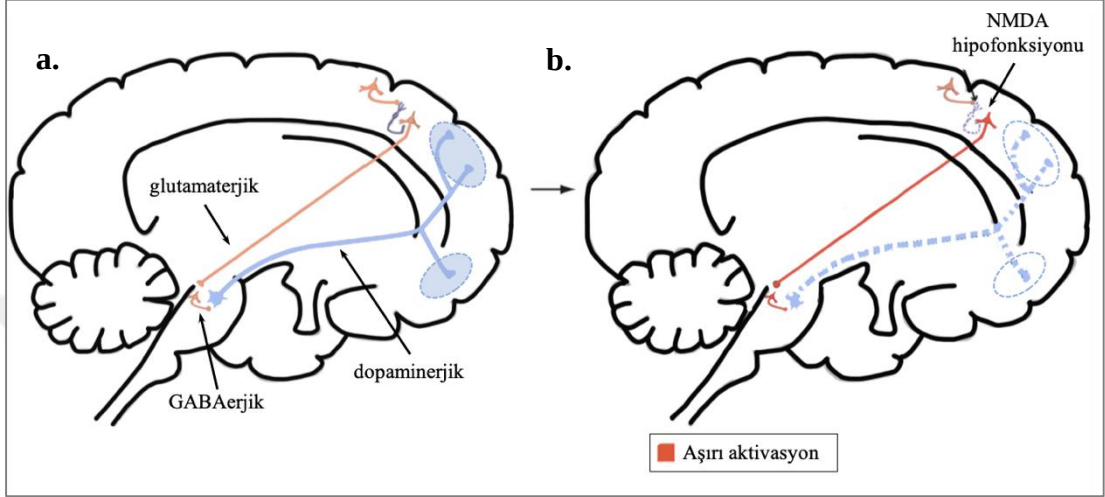
Glutamat ile şizofreni arasındaki ilişkiyi açıklayan bir diğer teori de korteksten beyin sapına uzanan glutamaterjik nöronlardaki NMDA reseptörleri ile ilişkilidir. Kortiko-beyin sapı glutamat yolu mezokortikal dopamin yolu uyarır. Kortikal bölgedeki GABAerjik nöronlarda NMDA hipofonksiyonu disinhibisyona yol açarak, kortikal glutamaterjik yolakta aktivite artışına neden olur. Bu durum mezolimbik dopamin yolunun overaktivasyona ve sonucunda pozitif semptomlara neden olur (Şekil 3).



Şekil 3: Kortiko-beyin sapı glutamaterjik yolak ve mezolimbik dopaminerjik yolak ilişkisi. a) Normal GLU-GABA-GLU-DA nöronal döngüsü. b) Anormal GLU-GABA-GLU-DA nöronal döngüsü ve NMDA reseptör hipofonksiyonu teorisi. GABAerjik internöronlarda disinhibisyon sonucu korteksten VTA'ya uzanan glutamaterjik nöronlarda aktivite artışı mezolimbik yolakta dopaminerjik aktivitede artışa yol açar (Stahl, 2008'den alınarak basitleştirilmiştir).

Pozitif semptomların oluşumu mezolimbik dopamin aşırı aktivasyonu ile açıklanabilirken negatif ve kognitif semptomları bu teoriyle açıklamak mümkün değildir. Fizyolojik şartlarda inen kortiko-beyin sapı glutamat nöronları mezokortikal dopamin nöronlarında inhibisyon sağlar. Bu durumun glutamaterjik nöronların mezokortikal yolaktaki dopaminerjik nöronlarla GABAerjik internöron aracılığıyla etkileşim halinde olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Mezokortikal dopamin nöronlarını tonik olarak inhibe ederler. Kortikal bölgedeki GABAerjik nöronlarda NMDA hipofonksiyonu disinhibisyona yol açarak, kortikal glutamaterjik yolakta aktivite artışına neden olur. Artmış glutamaterjik aktivite VTA'da artmış

GABAerjik aktiviteye ve mezokortikal yolakta azalmış dopamin aktivitesine yol açar. Bu, durum, mezokortikal dopamin nöronlarının neden hipoaktif olduğunu ve şizofreninin kognitif ve negatif semptomlarıyla olan bağlantılarını varsayımsal olarak açıklayabilir (Şekil 4).



Şekil 4: Kortiko-beyin sapı glutamaterjik yolak ve mezokortikal dopaminerjik yolak ilişkisi. a) Normal GLU-GABA-GLU-GABA-DA nöronal döngüsü. b) Anormal GLU-GABA-GLU-GABA-DA nöronal döngüsü ve NMDA reseptör hipofonksiyonu teorisi. GABAerjik internöronlarda disinhibisyon sonucu korteksten VTA'ya uzanan glutamaterjik nöronlarda aktivite artışı mezokortikal yolakta dopaminerjik aktivitede inhibisyona yol açar (Stahl, 2008'den alınarak basitleştirilmiştir).

Glutamat SSS'nin temel uyarıcı nörotransmitteridir. Beyinde yüksek konsantrasyonda bulunur ve SSS'nin neredeyse her bölgesinde nöronlar üzerinde güçlü uyarıcı etkilere sahiptir. Etkilerini iyonotropik (ligand kapılı iyon kanalları) ve metabotropik glutamat reseptörlerine bağlanarak gösterir. İyonotropik reseptörler sentetik ligandlarına göre üçe ayrılır: N-metil-D-aspartat (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asid (AMPA) ve kainat (KA).

NMDA reseptörleri çoklu alt-birim konbinasyonlarından (GluNx olarak adlandırılır) oluşan heteromerik yapıda bir reseptördür. Reseptör üç farklı alt-birimden oluşur; GluN1 (GRIN1), GluN2 (GRIN2A ve GRIN2B) ve GluN3 (GRIN3). GluN1 glisin ve D-serin için bağlanma yeri, GluN2 glutamat için agonist

bağlanma yeridir (Johnson ve Ascher, 1987). GluN3A alt-birimi NMDA reseptör akımlarında baskın negatif düzenleyici gibi davranır, kalsiyum geçirgenliğini ve magnezyum duyarlılığını değiştirir (Gallinat ve ark., 2007). NMDA reseptörlerinin hepsinde GluN1 alt-birimi bulunur. Bunun yanı sıra GluN2A, GluN2D gibi farklı alt-birim komplekslerinden oluşan NMDA reseptörleri de bulunmaktadır. NMDAR'ın biyofiziksel özellikleri alt birim bileşimlerine bağlıdır. NMDA reseptörleri kalsiyuma yüksek geçirgenliğe sahiptir. Kanal voltaj bağımlı olarak magnezyum tarafından bloke edilmektedir. Hücrede depolarizasyon gerçekleştiğinde magnezyum kanaldan kovulur ve kanal geçirgen hale gelir. NMDA reseptörleri, iki farklı agonistin eşzamanlı bağlanmasını sonucu aktive edilebildikleri için benzersizdir; glutamata ek olarak, aktivasyon için glisin bağlanması gerekir. NMDA reseptörleri normal sinaptik iletimde yer alırken, aktivasyonları hızlı noktadan noktaya sinyallemeden ziyade çeşitli sinaptik plastisite formlarının indüksiyonu ile daha yakından ilişkilidir (Katzung, 2018).

AMPA reseptörleri iyonotropik glutamat reseptörleridir ve NMDA reseptörleriyle benzer yapıdadır. NMDA reseptörlerinde yer alan GluN1 yerine GluA1-GluA4, GluN2A-GluN2D yerine GluN3A ve GluN3B altbirimlerinin birleşimlerinden oluşur (Herguedas ve ark., 2016). Glutamata yanıt olarak postsinaptik AMPA reseptörleri hızlı depolarizasyona ve sinaptik plastisite ve öğrenme için kritik olduğu düşünülen uzun döneli potansiasyon ve gen ekspresyon değişikliklerine katılır (Bliss ve Collingridge, 1993; Anggono ve Huganir, 2012).

2.1.7. Tedavi

Farmakoterapi şizofrenide esas olan tedavi yöntemidir. Hastaların büyük bir çoğunluğunda antipsikotik tedavi olmaksızın psikososyal rehabilitasyon programlarını etkili bir şekilde uygulamak imkansızdır (Castle ve Buckley, 2008). Hastanın psikososyal işlevselliğindeki bozulmaların çoğu ilk psikotik ataktan sonraki ilk 5 yıl içinde gerçekleşir ve tedavi bu dönemde özellikle önem arz etmektedir. Tedavide temel amaç psikotik atak oluşumunu engellemek ve olumsuz düşünce, apatiyi iyileştirmektir (Sontheimer ve ark., 2015).

Şizofreninin oluşum mekanizmaları tam olarak aydınlatılamadığı için tedavide kür sağlamak mümkün değildir. Güncel antipsikotik tedavi yaklaşımları esas olarak hastalığın semptomlarını azaltmaya yöneliktir. Halüsinasyonlar ve delüzyonlar dahil olmak üzere psikotik davranışları oldukça etkili bir şekilde kontrol eden çok sayıda antipsikotik ilaç vardır. Bir antipsikotik ilaç kullanarak ilk psikotik atağın tedavisinde genel başarı elde etme oranı %70'tir (Stepnicki ve ark., 2018). Birkaç hafta içinde iyileşme ve tam remisyona girilir. Ne yazık ki, tüm bu antipsikotik ilaçların kilo alımı, hareket yavaşlığı ve libido kaybı gibi istenmeyen yan etkileri vardır ve hastaların %80'i sürekli tedaviye uymaz, ilaçlarını almayı keser ve atakları nüks eder (Liu-Seifert ve ark., 2005).

2.1.7.1. Güncel Antipsikotikler

Antipsikotik ilaç tanımı -nöroleptikler, majör sakinleştiriciler veya anti-şizofrenik ilaçlar olarak da bilinir- geleneksel olarak şizofreniyi tedavi etmek için kullanılan ilaçları ifade eder. Aynı ilaçlar beyin hasarı, mani, toksik deliryum, ajite depresyon ve diğer akut davranış bozukluklarını tedavi etmek için de kullanılmaktadır (Lally ve MacCabe, 2015)

Antipsikotikler iki gruba ayrılmıştır: orijinal olarak geliştirilen (klorpromazin ve birçok benzer bileşik), birinci nesil, tipik veya konvansiyonel antipsikotik olarak adlandırılan ilaçlar ve daha sonra geliştirilen ikinci nesil, atipik ilaçlar (Tablo 4; Rang & Dale, 2016). Günümüzde hem birinci kuşak antipsikotikler (BKAP) hem ikinci kuşak antipsikotikler (İKAP) şizofreni tedavisinde kullanılmaktadır (Buchanan ve ark., 2010; Osse ve ark., 2013).

Tablo 4. Antipsikotikler

Birinci Kuşak Antipsikotikler	İkinci Kuşak Antipsikotikler
Klorpromazin	Aripiprazol
Droperidol*	Asenapin
Flupentiksol	Brekspiprazol*
Flufenazine	Kariprazin*
Haloperidol	Klozapin
Levomepromazin*	İloperidon*
Loksapin	Lumateperon*
Molindon*	Lurasidon*
Perikazin*	Olanzapin
Perfenazin*	Paliperidon
Pimozid	Pimavanserin*
Tioridazin*	Ketiapin
Tiotiksen*	Risperidon
Trifluoperazin	Ziprasidon
Zuklopentiksol	

*Türkiye’de bulunmayan ilaçlar.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Erişim tarihi: 07.08.2020. Available from: <http://www.titck.gov.tr/kubkt/>

Antipsikotikler arasında yan etkiler ve mevcut formülasyonlar gibi etkinlik dışındaki alanlarda önemli farklılıklar vardır. Tedavi için uygun antipsikotik seçimi genellikle bu hususlara dayanır. Son zamanlarda yapılan klinik araştırmalar, birinci ve ikinci kuşak antipsikotikler arasındaki ayrımın tartışmalı bir geçerliliğe sahip olduğunu ve kafa karıştırıcı olduğunu şiddetle ileri sürmüştür (Leucht ve ark., 2009).

2.1.7.1.1. Birinci kuşak Antipsikotikler

Antipsikotikler için prototip ilaç olan klorpromazinin terapötik aktivitesi, 1947’de bir Fransız cerrah Laborit’in akut gözlemleri sonucu keşfedilmiştir. Laborit, operasyon geçiren hastalarda stres belirtilerini hafifletmek amacıyla prometazin dahil

çeşitli maddeleri test etmiş ve prometazinin sedasyondan farklı sakinleştirici bir etkisi olduğu sonucuna varmıştır (Laborit ve ark., 1952). Klorpromazinin antipsikotik etkinliğe sahip olduğu 1953'te Delay ve Deniker tarafından klinik çalışmalarda gösterilmiştir (Delay ve ark., 1952).

Kimyasal yapılarına göre tipik antipsikotikler birçok gruba ayrılmaktadır. Esas olarak beyindeki dopamin D₂ reseptörlerini bloke ederek etki ederler. Mezolimbik yolaktaki D₂ reseptör blokajının pozitif semptomları iyileştirdiği düşünülmektedir. Fakat antipsikotikler SSS'deki dopamin yolları arasında seçicilik göstermezler. Bu nedenle, istenmeyen motor bozukluklar (nigrostriyal yolağın baskılanması sebebiyle), prolaktin sekresyonunda artış (tuberoinfundibular yolağın baskılanması sebebiyle), keyif almada azalma (mezokortikal yolağın baskılanması sebebiyle) gibi birçok sistemik yan etkilere sebep olurlar. Mezokortikal yolağın baskılanmasının aynı zamanda negatif ve kognitif semptomları kötüleştirebileceği bilinmektedir (Rang & Dale, 2016).

2.1.7.1.2. İkinci kuşak antipsikotikler

Tipik antipsikotiklerin selektif olmayan D₂ reseptör blokajı istenmeyen etkileri oluşturmaktadır. Bu yan etkileri azaltmak için 1990'lerden bu yana ek farmakolojik aktivitelere sahip (örn; Ach reseptör antagonizması, 5-HT_{2A} reseptör antagonizması) yeni antipsikotikler geliştirilmiştir. Klozapin önemli ölçüde daha az ekstrapiramidal semptoma (EPS) neden olan yeni nesil atipik antipsikotik ilaçların ilkidir. Klinik kullanıma girmesinin ardından bazı hastalarda ölüme yol açan agranülositoz bildirilmiştir (Idanpaan-Heikkilä ve ark., 1975). Bu nedenle, klozapin uzun bir süre piyasadan kaybolmuş, ancak bilim adamlarının ilaç üzerinde çalışmaya olan ilgisi azalmamıştır. Daha ileri çalışmalar, şizofreninin tedaviye dirençli formlarında klozapinin yüksek etkinliğini kanıtlamıştır ve ilacın FDA onayı ile sonuçlandı (Crilly, 2007).

İKAP'ler BKAP'lerden farmakolojik olarak farklıdır. Serotonin 5-HT₂ reseptörüne afinitesi dopamin D₂ reseptörlerine olan fazladır. Büyük ölçüde bu

nedenle, 5-HT₂ aktivitesi, BKAP kıyasla İKAP'lerde EPS riskinin daha düşük olması ile ilişkilendirilmiştir (Meltzer, 2004). İKAP farmakolojisinin azalmış EPS riski ile ilişkili olan diğer özellikleri arasında, hızlı ayrılma oranları (*fast-off*) ile "gevşek" D₂ reseptörü bağlanması (Seeman, 2002) ve striatal bölgeler yerine limbik ve kortikal beyin bölgelerindeki reseptörlere seçici bağlanma (Strange, 2001) yer alır.

Antipsikotiklerin çoğu, özellikle İKAP'ler, dopamin D₂ reseptörlerini bloke etmelerinin yanı sıra diğer birçok reseptörü tipini de etkilemektedir. Bunların arasında D₁, D₃ ve D₄ gibi dopamin reseptörleri, serotonin reseptörleri (özellikle 5-HT_{2A} ve 5-HT_{2C}), histamin reseptörleri (özellikle H₁) ve α_1 -adrenerjik reseptörler yer alır. Antipsikotiklerin bu reseptörlerle etkileşimi esas olarak sedasyon ve uyuşukluk (H₁ reseptörleri), kilo alımı (H₁ ve 5-HT_{2C}), cinsel işlev bozukluğu (5-HT₂) veya ortostatik hipotansiyon (α_1 -adrenerjik) gibi yan etkilerin ortaya çıkması ile ilişkilidir. Öte yandan, serotonin 5-HT_{2A} reseptör antagonizmasının şizofreninin negatif ve kognitif semptomlarının ve EPS yan etkilerinin azaltılması konusunda faydalı etkilere sahip olabileceği hipotezleri de vardır (Orsolini ve ark., 2016).

Birçok kanıt, antipsikotiklerin D₂ reseptörlerine bağlanması ile klinik potens arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermektedir (Seeman, 1987). Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinde antipsikotik etkinlik için %65 D₂ reseptör doluluk oranının olması gerektiği bildirilmiştir (Kapur ve ark., 2000). D₂ reseptörleri ile ilişkileri değerlendirildiğinde; Çoğu İKAP'nin etki mekanizması BKAP olduğu gibi D₂ reseptör blokajıdır. Dört istina bulunmaktadır, aripiprazol ve breksipiprazol D₂ parsiyel agonisti, kariprazin D₃/D₂ reseptör parsiyel agonistidir. Dördüncü istisna pimavanserin, serotonin 5-HT_{2A} ters agonisti ve antagonisti olup D₂ reseptör afinitesi bulunmamaktadır (Vanover ve ark., 2006).

Son on yılda, BKAP'lerin yerini, daha iyi tolere edilmesi ve daha kabul edilebilir yan etki profiline sahip olması, özellikle daha düşük EPS oluşturma riski nedeniyle İKAP'ler almıştır. Bununla birlikte, bir meta-analiz incelenen İKAP'lerin sadece bazılarının daha iyi bir genel etkinlik gösterdiği sonucuna varmıştır (Leucht

ve ark., 2009). Bununla birlikte, İKAP'lerin ciddi obezite ve diyabet gibi metabolik yan etkileri vardır (Hirsch ve ark., 2017).

Özetle, şizofreni tedavisinde son yüz yılda lobotomi operasyonlarından, klorpromazinin keşfi sonrası mevcut antipsikotiklerin geliştirilmesine kadar önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Hastalık mekanizmalarındaki yeni yaklaşımlar da yeni nesil ilaçların geliştirilmesini sağlayacaktır (Stepnick, 2018).

2.1.7.2. Şizofreni tedavisinde ilaç hedefleri:

2.1.7.2.1. Serotonin reseptörlerini hedef alan yaklaşımlar

Klozapin, olanzapin, ketiyapin, risperidon ve ziprasidon gibi İKAP'lerin etkinliğinin ve tolere edilebilirliğinin, kısmen çeşitli serotonin reseptörleri ile etkileşimlerinden kaynaklanabileceğine dair kanıtlar vardır. Özellikle 5-HT_{2A} and 5-HT_{1A} reseptörleriyle olan bu etkileşim şizofreni tedavisinde serotonin reseptörlerini hedef alan yeni yaklaşımları gündeme getirmiştir. Yeni antipsikotik ajanlar için hedef olarak işlev görebilen serotonin 5-HT reseptörlerinin alt tipleri; 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆ ve 5-HT₇ reseptörleridir (Kusumi ve ark., 2015).

Birçok çalışmada parsiyel veya tam 5-HT_{1A} reseptör agonistlerinin antipsikotik ile indüklenmiş katalepsiye azaltabileceği gösterilmiştir (Prinssen ve ark., 2002). Ayrıca brekspiprazol gibi düşük EPS potansiyeli olan ilaçların, bu etkilerinin presinaptik 5-HT_{1A} reseptörlerine agonist bağlanma özelliklerinden kaynaklanıyor olabileceği belirtilmiştir (Mombereau ve ark., 2017). Serotonin 5-HT₇ reseptörlerine yüksek afinitesi olan amisülpirid, sıçan modellerinde ketamin kaynaklı sosyal çekilmeyi tersine çevirmiştir (Holuj ve ark., 2015). Yapılan çalışmalar, 5-HT₇ reseptör antagonizmasının, amisülpiridin pro-kognitif etkisine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Nikiforuk ve Popik, 2013). 5-HT_{2A} reseptör ters agonisti pimavanserin çalışmalarında potansiyel yararını destekleyen umut verici yeni kanıtlar vardır (Meltzer ve ark., 2012). Pimavanserin son zamanlarda Parkinson hastalığı ile ilişkili psikoz tedavisinde ruhsatlandırılmıştır (Schneider, 2018).

2.1.7.2.2. İyonotropik ve metabotropik glutamat reseptörlerini hedef alan yaklaşımlar

NMDA reseptör kanalının açılmasını uyararak reseptör fonksiyonunu arttıran serin ve D-sikloserin gibi ko-agonistlerin şizofrenide etkili olduğu konusunda birçok kanıt vardır (Goff ve ark, 2015; Singh ve Singh, 2011). Bununla birlikte, klinik çalışmaların sonuçları tutarsız olmuştur ve bu eş-agonistlerin etkili olması için yeterince yüksek beyin seviyelerine ulaşmanın zor olacağı düşünülmektedir. Glisin, NMDA reseptöründe endojen bir ko-agonisttir ve NMDA iletimini arttırmak için alternatif bir strateji olarak glisin taşıyıcı inhibitörleri geliştirilmiştir (Goff ve ark, 2015). Ne yazık ki, bugüne kadar glisin taşıyıcı inhibitörlerin klinik çalışmalarının sonuçları hayal kırıklığı yaratmaktadır (Bugarski-Kirola ve ark., 2016). Güçlü bir antiepileptik ajan olan Evenamid (NW3509A), voltaj kapılı sodyum kanallarının seçici bir inhibitörüdür ve *in vivo* mikrodializde glutamatın uyarılmış salımını azalttığı gösterilmiştir. Evenamidin psikoz, duygu-durum bozuklukları, saldırganlık, negatif ve kognitif semptomlarda hayvan modellerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Anand ve ark., 2017).

Şizofrenide NMDA reseptörlerinin hipoaktivitesi hakkındaki raporlar sonrası bu reseptörü uyaran ligandlarla klinik çalışmalar yapılmıştır (Yang ve Tsai, 2017). Klasik NMDA reseptör agonistleri, aşırı NMDA reseptör stimülasyonundan kaynaklanan eksitotoksisite ve nöron hasarı nedeniyle ilaç olarak düşünülemez. Bu bağlamda, NMDA reseptörü üzerindeki glisin modülatör bağlayıcı cep çekici bir ilaç hedefi olabilir (Hashimoto ve ark. 2013). AMPA reseptörlerinin (Menniti ve ark., 2013; Ward ve ark., 2015) pozitif allosterik modülatörlerinin (PAM) yanı sıra ortosterik ligandlar ve metabotropik glutamaterjik reseptör modülatörleri (Herman ve ark., 2012), özellikle mGlu_{2/3} reseptörleri (Li ve ark., 2015) üzerinde etkili ligandlar, şizofreni tedavisinde umut vaat eden ilaçlar olarak düşünülebilir. mGlu₅ reseptörleri ile NMDA arasındaki yapısal ve fonksiyonel bağlantı, NMDAR aracılı akımları fizyolojik seviyelere geri döndürmek için mGlu₅ reseptörlerini aktive etmenin faydalı olabileceğini düşündürmüştür. mGlu₅ PAM'lerin farmakolojik (Rook ve ark., 2015)

ve genetik (Balu ve ark., 2016) hayvan modellerindeki eksikliklerin tersine çevrilmesinde etkili olduğu gösterilmiş fakat bazı spesifik mGlu₅ PAM'leri nöral hücre ölümü ve nöbet gibi advers etkilerle ilişkilendirilmiştir (Parmentier-Batteur ve ark., 2014).

Buna ek olarak, şizofreninin tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak mGlu_{2/3} agonistlerinin ve seçici mGlu₂ PAM'leri geliştirilmiştir (Conn ve Jones, 2009a; Conn ve Jones, 2009b). mGlu_{2/3} agonistleri ve mGlu₂ PAM'leri ile yapılan klinik çalışmalar hayal kırıklığı yaratırsa da (Li ve ark., 2015; Litman, 2016), bu yaklaşımlar potansiyel tedavi hedefleri olarak umut vaat etmektedir.

2.1.7.2.3. GABA reseptörleri

Glutamat disfonksiyonuna ek olarak GABA_A reseptörünün hipofonksiyonunun da şizofrenideki dopamin regülasyonunda rol aldığı düşünülmektedir (Lewis, 2000). Son çalışmalar hipokampüste yüksek ekspresyon gösteren ve tonik inhibitör akımlardan sorumlu olan GABA_A reseptörünün alfa5 alt tipine odaklanmıştır (Stefanits ve ark., 2018). Alfa5 GABA_A reseptörü eksik olan fareler hipokampus hipereksitabilitesine neden olan azalmış tonik inhibisyon gösterir ve bu bulgu şizofreni hastalarından elde edilen bulgularla tutarlıdır (Glykys ve ark. 2008; Glykys ve Mody, 2006; Bossong ve ark., 2018). Bu durum, alfa5 alt tip seçici GABA agonistlerinin şizofrenide etkili olabileceğini düşündürmektedir. GABA reseptörünün alfa5 alt tiplerinde etki eden PAM'ler, şizofreninin nörolojik gelişimsel modelinde test edilmiştir. Alfa5 PAM'lerin, MAM hayvanlarında dopamin aktivitesini kontrol seviyelerine düşürdüğü gösterilmiştir (Gill ve ark., 2011). Seçici olarak parvalbümin içeren internöronlarda eksprese potasyum kanallarının modülasyonu ise GABA reseptörlerini hedef alan bir diğer yaklaşımdır (Boddum ve ark., 2017; Rosato-Siri ve ark., 2015).

2.1.7.2.4. Kannabinoid sistem

Kannabinoid sistemin psikoaktif komponenti olan tetrahidrokannabinol (THC), psikoz gelişim riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Lowe ve ark., 2019; Murray ve ark., 2007). Anandamid (N-araşidonoil-etanolamin; AEA) ve 2 araşidonoilgliserol (2-AG) gibi endokannabinoidler postsinaptik nöronlardan salınır ve presinaptik CB₁ reseptörlere bağlanarak retrograd sinyalleşme sağlar. CB₁ reseptör aktivasyonu dopamin dahil birçok nörotransmitterin presinaptik salınımını inhibe eder (Chevaleyre ve ark., 2006). Cannabidiol (CBD), AEA'nın enzimatik yıkılımını inhibe eder, bu sayede AEA'nın CB₁ aracılı dopamin salınımını azaltan etkisini arttırabilir (Leweke ve ark., 2012). CB₁'in antipsikotik etkinliğinin değerlendirildiği meta-analizde, umut verici bir ajan olabileceği belirtilmiştir. (McGuire ve ark., 2018).

2.2. Alfa Adrenoseptörler

α_2 -AR'ler GPCR süperailesinde, rodopsin benzeri (Sınıf A) reseptörlerdir (Dunn ve ark., 2005). Endojen agonistleriyle aktive edildiğinde heterotrimerik G_{i/o} proteinleriyle etkileşerek AC ve voltaj-kapılı kalsiyum kanalı inhibisyonu ve mitojenle aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) sinyal kaskadı aktivasyonu oluşur (Cottingham ve Wang, 2012). SSS'de GPCR'ler ve iyon kanalları, çeşitli iskelet proteinleri ile etkileşim yoluyla postsinaptik yoğunluk içindeki ve çevresindeki dendritik postsinaptik terminallerinde etki gösterir (Dunn ve ark., 2005). Presinaptik α_2 -AR otoreseptörleri noradrenalin sentezini ve salınımını inhibe ederek negatif geri beslemede önemli rol alırken, presinaptik α_2 -AR heteroreseptörlerde dopaminerjik, serotonerjik, glutamaterjik nörotransmitter salınımını düzenler. α_2 -AR'lerin postsinaptik aktivasyonu içe akımlı potasyum kanallarının direkt modülasyonu ve hiperpolarizasyonla aktive olan kanalların indirekt inhibisyonu aracılığıyla nöronal uyarılabilirliği düzenler (Cottingham ve Wang, 2012).

Presinaptik α_2 -AR'ler 3 alt tip içerir $\alpha_{2A/D}$, α_{2B} ve α_{2C} . Kemirgenlerdeki α_{2D} 'nin insanlardaki α_{2A} ile aynı farmakolojik özellikleri yansıttığı düşünülmektedir. (Starke, 2001; Macdonald ve ark., 1997). Vücutta yaygın dağılımları sonucu

sedasyon, anksiyete, ağrı/analjezi ve kardiyovasküler fonksiyonlar gibi birçok farklı fizyolojik süreçte rol alırlar (Ruffolo, 1988; Starke, 2001).

α_{2A} -AR en çok bulunan alt tipidir ve bütün vücutta yaygın olarak bulunur. Aksine α_{2C} -AR'lerin ekspresyonu daha sınırlıdır, SSS'de en yüksek oranda olfaktör tuberkül, striatum ve hipokampüste bulunur (Scheinin ve ark., 1994; Rosin ve ark., 1996). α_{2C} -AR, nörotransmisyonunda ve potansiyel olarak nöropsikiyatrik hastalıklarda gözlenen düzensizlikte önemli rol oynamaktadır. α_{2C} -AR'ler insanlarda (Fagerholm ve ark., 2008), maymunlarda ve kemirgenlerde (Finnema ve ark., 2015) ventral ve dorsal striatumu ve hipokampüste yoğun olarak bulunur. α_{2C} -AR için spesifik dağıtım modeli, şizofreni ve majör depresif bozukluk gibi hipokampal ve striatal disfonksiyonu içeren hastalıklarda ve bu kortiko-limbik yapıları içeren kognitif bozukluk (örn. Alzheimer hastalığı) tedavilerinde etkili olabileceğini işaret etmektedir (Holmberg ve ark., 2003). Dahası α_{2C} -AR dağılımı insanlarda, maymunlarda ve kemirgenlerde benzerlik göstermesi, transgenik fare ve sıçan modellerinden elde edilen verilerin insana uyarlanabileceğini düşündürür (Letho ve ark., 2015).

α_{2C} -AR ekspresyonu değiştirilmiş genetik hayvan modellerinde reseptörün antipsikotik ve antidepresan etkileri gösterilmiş ve özellikle stres durumlarında monoamin transmisyonunu düzenlediği düşünülmektedir (Scheinin ve ark., 2001). Bunun yanı sıra α_{2C} -AR antagonizmasının klozapin gibi bazı antipsikotik ajanların terapötik etkisinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (Kalkman ve Loetscher, 2003; Arnsten, 2004). Bir çalışmada, majör depresif bozukluktan muzdarip hastalarda α_{2C} -AR polimorfizm ve anormal nöropsikolojik yanıt arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Neumeister ve ark., 2006).

α_{2C} -AR *knockout* (KO) farelerde zorlu yüzme testinde antidepresan benzeri etki görülürken (Petit-Demouliere ve ark., 2005), *overekspresyon* (OE) ters etki gözlenmiştir (Sallinen ve ark., 1999). Duyusal motor kapılanma fenomeninin test edildiği prepulse inhibisyon (PPI) antipsikotik benzeri SSS ajanlarının prelinik taramalarında çokça kullanılan bir testtir (Swerdlow ve ark., 1994). Farelerde α_{2C} -

KO ve α_2 C-OE mutasyonları sırasıyla düşük ve yüksek PPI ile ilişkilendirilmiştir (Sallinen ve ark., 1998a). Ek olarak, α_2 A-AR-KO mutasyonu yüksek PPI seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir, PPI düzenlemesinde α_2 -AR alt-tiplerinin farklı rolleri olduğu düşünülmektedir (Lahdesmaki ve ark., 2004). Bu sonuçlar α_2 C-AR spesifik bileşiklerin şizofreni ve depresyonda terapötik etkilerinin olabileceğini göstermektedir.

α_2 C-AR *in situ* hibridizasyonu, reseptör otoradyografisi ve *in vitro* reseptör bağlanma sonuçlarının tümü, α_2 C-AR gen delesyonlarının kronik α_2 C-AR adrenoseptör uygulamasını taklit edebileceğini göstermektedir (Scheinin ve ark., 2001). Bu amaçla yüksek α_2 C —selektif ve spesifik ligandı JP-1302'nin (akridin-9-il-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-fenil)amin) farmakolojik özellikleri ve SSS etkileri değerlendirilmiştir. JP-1302, 1-10 μ mol/kg'da FST'de 10-30 μ mol/kg desipramin benzer şekilde hareketsizlik zamanını azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgu KO fare bulgularıyla benzerdir. Fakat PPI çalışmalarında belirgin bir farklılık gözlenmiştir. Bu bileşik KO farede olduğu gibi PPI'da bozulmaya yol açmamış, aksine 30 μ mol/kg dozda PPI'da iyileşme sağlamıştır. Dahası JP-1302, sıçanlarında PCP tarafından indüklenen PPI'daki bozulmayı tamamen tersine çevirmiştir (Sallinen ve ark., 2007). Bu farklılık transgenik hayvanlarda gelişim sırasında fizyolojik kompanzasyon mekanizmalarıyla açıklanabilir (Tricklebank, 2007).

2.2.1. Dopamin ve α_2 C-adrenoseptör

Dopamin ve noradrenalin iki ayrı nörotransmitter sistemi olarak değerlendirilse de ortak biyosentez yolu, hücre içi sinyal yolları noradrenerjik terminallerden birlikte salınım, benzer alanlara uyarma özellikleri bulunmaktadır (Ranjbar-Slamloo ve Fazlali, 2020). Noradrenalin ve dopamin sentezinde tirozin hidroksilaz (TH) hız sınırlayıcı enzimdir. α_2 C-AR'ler ayrıca TH enziminin feedback inhibisyonu aracılığıyla hipokampal ve kortikal noradrenalin ve dopamin sentezini düzenlemektedir (Esteban ve ark., 1996). Striatumdaki α_2 C-AR'nin yüksek ekspresyonu presinaptik dopamin salınımı ve dopamin aracılı davranışların düzenlenmesinde rol almasını sağlar (Bucheler ve ark., 2002). *In vitro* çalışmalarda

dopamin agonist olarak kullanıldığında α_2C -AR selektif antagonistinin seçiciliğinin ve potensinin arttığı gözlenmiştir (Sallinen ve ark., 2013a). Aynı çalışmada ORM-10921'in kemirgenlerde PFC'de dopamin seviyesini arttırdığı gösterilmiştir. Daha önceki çalışmalarda α_2C -KO ve α_2C -OE farelerde dopamin metabolizmasında değişiklik gösterilmesi α_2C -AR ile dopamin aktivitesi arasındaki korelasyonu desteklemektedir. α_2C -OE farelerde yabancıla göre homovanilik asit (HVA; dopamin metaboliti) seviyesinin frontal kortekste arttığı fakat striatumda artmadığı, α_2C -KO farelerde ise HVA konsantrasyonunun striatumda wild-tip e göre azaldığı fakat PFC'de azalmadığı gösterilmiştir (Sallinen ve ark., 1997). Bu çalışmalar göstermiştir ki striatal dopamin *turnover*'ı α_2C -AR deaktivasyonu ile azalmakta, α_2C -AR stimülasyonu ile artmaktadır. Bu özellik de mezolimbik-kortikal dopamin dengesizliğinin olduğu şizofreni gibi hastalıklarda hedef olma potansiyellerine sahip olduklarını gösterir (Uys ve ark., 2016).

2.2.2. GABA ve α_2C -adrenoseptör

α_2C heteroreseptörleri striatumda –hipokampüste değil- GABA salınımının önemli mediatörlerindendir (Zhang ve Ordway, 2003). α_2C -AR antagonisti (RX821002) ile striatal GABA salınımının inhibisyonu α_2C -KO farelerde tamamen ortadan kalkmıştır (Zhang ve Ordway, 2003) ve α_2C -OE ve agonist de ise durum tam tersidir. Bu bulgular selektif α_2C -AR blokajının yoğun dopaminerjik innervasyonu ve düşük noradrenerjik innervasyonu olan beyin bölgelerinde GABA salınımının disinhibisyonuna aracılık edebileceğini göstermektedir (Kalkman ve ark., 2003). α_2C -AR'lerin striatumda (özellikle ödül merkezlerinde) varlığı ve mani ve mood düzenleyicilerinin etki mekanizmalarında GABAerjik transmisyonun rolü düşünüldüğünde, α_2C -AR antagonizması şizofreni gibi GABAerjik transmisyon bozukluğu olan hastalıklarda önemli olabilir (Reynolds, 2008).

2.2.3. Glutamat ve α_2C -adrenoseptör

α_2A -AR'nin glutamaterjik nöronlarda heteroreseptör aracılı glutamat salınımını düzenlediği bilinmesine rağmen (Millan, 2003; Harvey ve Slabbert, 2014),

α_{2C} -AR'nin merkezi glutamaterjik nörotransmisyon üzerindeki spesifik rolü hakkında çok az bilgi mevcuttur. Non-selektif α_2 -AR antagonizması kemirgenlerde NMDA antagonistle indüklenen kognitif bozukluklarda etkili olmadığı, agonistlerin ise bu bozukluğu düzeltebileceği gösterilmiştir (Bardgett ve ark., 2007; Marrs ve ark., 2005). α_{2C} -AR selektif antagonistleri JP-1302, ORM-10921 ve ORM-1274, NMDA indüklü sosyal disfonksiyonu ve kognitif bozuklukları geri çevirmiş (Sallinen ve ark., 2007; Sallinen ve ark., 2013a/b) olması α_{2C} -AR antagonizmasının (agonistinin değil) hipoglutamaterjik durumla indüklenen semptomlarda etkili olabileceğini gösterir ama etki mekanizması kesin değil.

Şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçlardan bazıları, glutamat salımının disinhibisyonunu kolaylaştıracak α_2 -AR antagonisti özelliğine sahiptir (Kalkman ve ark., 2003). D_2 blokerine α_2 -AR antagonisti eklendiğinde kemirgenlerde klozapine benzer frontal kortikal glutamaterjik transmisyon artmış, aynı zamanda kognitif ve negatif semptomlar iyileşmiştir (Marcus ve ark., 2010, Marcus ve ark., 2005). Klozapin α_{2C} -AR ye α_{2A} -AR ya oranla 3-4 kat daha fazla afinite göstermekte ve α_{2C} -AR D_2 selektivite oranı en yüksek olan antipsikotiklerden biri. Yeni antipsikotiklerden olan asenapin de pozitif ve negatif semptoma etkili bir antipsikotik olur ve α_{2C} -AR'ye artmış afinitesi bulunur (Shahid ve ark., 2009), Frontal kortekste glutamat transmisyonunu D_1 reseptörlerinin dopamin ile aktivasyonu aracılığıyla artırır (Jardemark ve ark., 2010). α_{2C} -AR'lerin striatal GABA salınımlarını inhibe etmesi ayrıca bu reseptörlerin glutamat salınımına indirekt etkisi olabilir çünkü glutamat salınımı aynı zamanda tonik olarak GABAerjik internöronlarla düzenlenmektedir (Schwartz ve ark., 2012).

2.2.4. Selektif α_{2C} -adrenoseptör antagonisti (JP-1302)

Selektif α_{2C} -AR antagonistidir. JP-1302 insanlarda α_{2C} -AR için K_i 16 nM'dir (α_{2A} ve α_{2B} den yaklaşık 100 kat daha yüksek afinite; Tricklebank, 2007). *In vivo* çalışmalarda beyne geçişi değerlendirilmiş ve intravenöz enjeksiyon sonrası [11C]JP-1302 radyoaktivite seviyesinin kana oranla beyinde daha fazla olduğu gözlenmiştir. Enjeksiyondan 30 dakika sonra beyin ve plazmada değişmemiş,

[11C]JP-1302 yüzdesi sırasıyla $88,4 \pm 1,8$ ve $17,4 \pm 5,9$ bulunmuş ($n = 4$). Bu durum JP-1302'nin periferik organlarda hızla metabolize olduğunu düşündürmektedir (Kawamura ve ark., 2010).

2.3. Şizofrenide hayvan modelleri

Şizofreni hastalığının prelinik çalışmalarında yirminin üzerinde farklı hayvan modeli kullanılmaktadır (Carpenter ve Koenig, 2008). Kullanılan metodolojilerde birçoğunda önemli bir örtüşme olsa da bu modeller dört farklı kategoride değerlendirilmektedir: gelişimsel, farmakolojik, lezyon ve genetik manipülasyon. Başlangıçta kullanılan hayvan modelleri dopamin hipotezini temel olarak oluşturulmuştu. Zamanla hastalığın genetik temellerinin daha fazla anlaşılması ve dopamin hipotezinin yerini glutamat hipotezinin almasıyla farklı hayvan modelleri geliştirildi (Jones ve ark., 2011).

2.3.1. Farmakolojik Modeller:

Farmakolojik modeller dopaminerjik veya glutamaterjik sistemleri hedef alan iki ana kategoriye ayrılmaktadır (Koszla, 2020). Mezolimbik dopamin sisteminin düzensizliği, şizofreninin temelini oluşturan orijinal teoriydi. İlk hayvan modelleri bu özelliği taklit etmek için yapılan farmakolojik manipülasyonlarla geliştirildi. Amfetamin indüklü psikoz ilk olarak 1950'lerde tanımlandı (Ruiz, 1954). Kemirgenlerde tek doz amfetamin uygulamasının spontan lokomotor aktivite ve stereotipik davranışı arttırdığı gözlemlendi. Kronik amfetamin uygulaması akut amfetamin uygulaması sonrası gözlenen hiperaktiviteyi abartarak kalıcı bir duyarlılığa sebep olmuştu (Hamilton, 1960). Amfetamin öncesi uygulanan düşük doz haloperidol ve klozapin ise bu sensitizasyonun gelişmesini önlemekteydi (Meng ve ark., 1998). Spontan lokomotor aktivite artışında, NAcc ve dorsal striatumdan dopamin akışında artış gözlenmiştir (Robinson ve Becker, 1986). Mezolimbik yolda gözlenen bu hiperdopaminerjik aktivite şizofreninin pozitif semptomları ile ilişkilendirilir. Bununla birlikte, kronik amfetamin uygulamasının sıçanlarda sosyal etkileşimde defisit oluşturmadığı bildirmiştir (Sams-Dodd ve ark., 1995). Sosyal

tanımayı değerlendirilen bu test, aynı zamanda şizofreninin negatif semptomlarını modellemek için de kullanılmaktadır. Tekrarlayan amfetamin uygulamasının sıçanlarda *attentional set shifting* gibi PFC aracılı kognitif görevlerde bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (Fletcher ve ark., 2007). Fakat amfetaminin mekansal görsel öğrenme ve hafızada üzerinde (hipokampus bağımlı tanıma) etkisi olmadığı düşünülmektedir (Featherstone ve ark., 2008). Kronik amfetamin uygulamasıyla indüklenen kognitif bozukluk, PFC'ye bağlı görevlerle sınırlıdır; hipokampal fonksiyon değişmemiştir. Genel olarak, kronik amfetamin psikotik benzeri değişiklikleri indükler, ancak şizofrenide görülen negatif veya kognitif semptomları taklit edemez.

Son yıllarda artan kanıtlar, glutamaterjik sistemin bozukluğunun şizofrenide görülen birincil patofizyolojik değişiklik olduğu fikrini desteklemektedir (Meador-Woodruff ve ark., 2000; Goff ve Coyle 2001). Şizofrenide glutamatın rolüne yönelik ilk farmakolojik kanıtlar, PCP ve ketamin gibi NMDA reseptör antagonistlerinin sağlıklı bireylerde, sanrı ve halüsinasyonlara yol açmasının gözlenmesinin ardından şekillenmiştir (Cohen ve ark., 1962).

İnsanlarda şizofreni benzeri bir klinik oluşturan PCP, kemirgenlerde model oluşturmak için denenmiştir. Akut PCP uygulaması, kemirgenlerde hiperlokomosyon (Kalinichev ve ark., 2007), sosyal geri çekilme (Sams-Dodd, 1995), ve hem PPI'de (Mansbach ve Geyer, 1989) hem de bilişte (Egerton ve ark., 2005) bozulmaya neden olur. Kronik PCP uygulaması şizofreni semptomlarını taklit etmek için akut uygulamadan daha uygundur. Fakat kronik tedavi uygulamalarında çalışmalarda uygulanan PCP dozu, cinsiyet, cins, uygulanma periyodu, arınma süresi farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar beyinde ölçülen pik konsantrasyonlarda ve davranışsal bulgularda varyasyonlara neden olabilmektedir.

Kronik PCP uygulaması (4-10 gün veya aralıklı dozlarla) spontan hiperaktiviteye neden olmazken, tekrarlayan uygulamalarda doz uygulamasından sonrası gözlenen hiperlokomosyonda artış gözlenmiştir (Abekawa ve ark., 2002; Tenn ve ark., 2005; McLean ve ark., 2009). Bu durum normal hastalarda PCP uygulaması sonrası

gözlenen pozitif semptomları yansıtmaktadır (Luby ve ark., 1959). PCP'ye duyarlılaşma haloperidol ve klozapin gibi hem tipik hem de atipik antipsikotiklerle hafifletilebilmektedir, bu durum pozitif semptomların modellemesinin doğrulamasını sağlamaktadır (Phillips ve ark., 2001). Amfetaminden farklı olarak, PCP şizofreni hastalarında gözlenen negatif semptomlara benzer davranışları da indüklemektedir (Jentsch ve Roth, 1999). Benzer şekilde sıçanlarda kronik PCP ve ketamin uygulaması sosyal etkileşimi azaltmaktadır (Savolainen ve ark., 2019; Seillier ve ark., 2020). Sıçanlarda azalmış sosyal davranış akut haloperidol ve klozapin enjeksiyonu ile geri çevrilmiştir (Sams-Dodd, 1998). Ek olarak 14 gün kronik PCP sıçanlarda (Lee ve ark., 2005) ve farelerde (Qiao ve ark., 2001) sosyal davranış azalmıştır ve bu defisit farelerde klozapin ile geri çevrilirken haloperidolun etkisi olmamıştır.

Aksine bazı çalışmalarda da sosyal etkileşimin azalmadığı ama kronik PCP uygulamasından sonra temas içermeyen davranışlarda artış gözlendiği bildirilmiştir (Lee ve ark., 2005). Bu çalışmalarda sıçanların cinsleri, uygulanan dozlar veya tedavi ile sosyal etkileşim ölçümü arasında geçen süreler farklılık göstermektedir. Şizofreni hastalarında gözlenen bir diğer önemli negatif semptom ödüllendirme anhedonisidir (Correll ve Schooler, 2020). Kemirgenlerde subkronik PCP, şizofrenide görülen anhedoni ile ilişkili olduğu düşünülen sükröz alımında önemli bir farka neden olmaz (Jenkins ve ark., 2010). Şizofrenide yedi kognitif alan da bozukluk tanımlanmıştır: işlem hızı, dikkat / uyanıklık, çalışma belleği, sözel öğrenme ve bellek, görsel öğrenme ve bellek, akıl yürütme ve problem çözme ve sosyal biliş (Nuechterlein ve ark., 2004). NMDA antagonistleri sağlıklı gönüllerde yürütücü işlevsellikle (Krystal ve ark., 2000), dikkat ve uyanıklıkta (Oranje ve ark., 2000; Passie ve ark., 2005), sözel akıcılık (Radant ve ark., 1998; Adler ve ark., 1998) görsel ve sözel çalışma belleğinde (Anand ve ark., 2000; Ahn ve ark., 2003; Hetem ve ark., 2000) bozulma gibi, şizofrenideki ana nöropsikolojik anormallikleri ortaya çıkarmıştır. Şizofrenide etkilendiği düşünülen yedi kognitif alanın değerlendirildiği birçok hayvan çalışması yapılmıştır. Kronik PCP çalışma belleğini *delayed alternation task* (Marquis ve ark., 2007; Seillier ve Giuffrida, 2009), dikkat / uyanıklık ve işlem hızını (beş seçimli seri tepki süresi task; Amitai ve Markou, 2009), görsel öğrenme bellek (obje tanıma;

McKibben ve ark., 2010; Spano ve ark., 2010) ve problem çözme *attentional set-shifting*; Pedersen ve ark., 2009; Idris ve ark., 2010). Fakat bazı çalışmalarda kognisyonla ilgili bozukluklar PCP uygulamasının ardından yalnızca kısa bir süre gözlenmiş ve arınma periyodundan sonra bu bozulmaların düzeldiği gözlenmiştir. Yine de tekrarlayan uygulama tek bir uygulamadan daha etkili bozulma oluşturmaktadır (Amitai ve ark., 2007). Akut haloperidol uygulaması, yeni obje tanıma testi, *reversal learning*, *attentional set shifting* ve mekansal öğrenme testlerindeki bozuklukları geri çevirmede etkisiz olmuştur (Snigdha ve ark., 2010). Aksine PCP ile indüklenen birçok kognitif bozuklukta birçok atipik antipsikotik etkili olmuştur (Grayson ve ark., 2007). Ketamin uygulaması psikotik davranışların yanı sıra negatif ve kognitif defisitler gibi şizofreni benzeri bozuklukları da indüklemektedir. Subkronik ketamin uygulamasının *attentional set-shifting task* da antipsikotik ilaç uygulamalarıyla hafifletilebilen bozukluk oluşturmıştır (Nikiforuk ve Popik., 2012). PCP, MK-801 ve ketamin YOT testinde defisitlere neden olmuştur.

Kronik PCP uygulaması şizofrenide gözlenenlere benzer nörokimyasal değişikliklere neden olmaktadır. Sıçanlarda tekrarlayan PCP maruziyetinin prefrontal kortikal dopaminerjik hipoaktiviteye ve subkortikal dopaminerjik hiperaktiviteye neden olduğu gösterilmiştir (Jentsch ve ark., 1998). Kronik PCP uygulaması sıçan ve farelerde bazal PFC glutamat salınımını azaltmış (Fattorini ve ark., 2008), PFC glutamat-aspartat (GLAST) düzeyini arttırmıştır (Murai ve ark., 2007). Bu bulgular şizofrenide gözlenen kortikal glutamaterjik hipoaktivite bulguları ile uyumludur. Şizofreni hastalarında yapılan postmortem çalışmalarda prefrontal kortekste ve hipokampüste GABAerjik nörotransmisyonun bozulduğu gösterilmiştir (Benes ve ark., 2001; Zhang ve ark., 2002). Tekrarlayan PCP uygulamaları sonrası sıçanlarda kortikal hipokampal parvalbümin-immunoreaktif nöronlarda azalma gözlenmiştir (Reynolds ve Neill, 2016; Gigg ve ark., 2020). Frontal kortikal nöronların sinaptik dikenlerde gözlenen azalma (Elsworth ve ark., 2011), şizofrenik hastalarda bildirilmiş kortikal nöron patolojileriyle uyum göstermektedir (Black ve ark., 2004; Kolluri ve ark., 2005). Sıçanlarda PCP uygulaması sonrası gözlenen parvalbümin mRNA'sındaki azalma kronik klozapin ile tersine çevrilmiştir (Cochran ve ark., 2003).

2.3.2. Genetik Modeller

Rekombinant DNA teknolojilerinin ortaya çıkmasından bu yana, genetik olarak modifiye edilmiş kemirgen modelleri, psikiyatrik bozuklukların genetik ve moleküler temelini anlaşılmaya önemli ölçüde katkıda bulunmuştur (Baker ve ark., 2020). Hastalıklarla ilişkilendirilmiş genlerin silinmesi veya aşırı ekspresyon ile üretilen hayvan suşları birçok hastalık modellemesi için kullanılmaktadır.

Şizofreni hastalığında insan ve hayvan modellerindeki gen ekspresyon çalışmalarının birleşimleri sonucunda DISC1, NRG1, RELN hastalıklı ilişkili aday genler olarak tanımlanmıştır (Ayalew ve ark., 2012). Şizofreni için en sık kullanılan genetik fare modelleri; DISC1 ve nöroregulin-1 fare modelleridir (Leung ve ark.; 2016). DISC1-eksik (eksik) fareler, özellikle mekansal çalışma belleğinde kognitif işlev bozukluğu sergilemiştir (Koike ve ark., 2006). Mossy lifleri/CA3 sinaplarında kısa süreli plastisite değişikliklerinin eşlik ettiği aksonal hedeflemeye ve dendritik büyümede hatalar oluşmuştur (Kvajo ve ark., 2011). Dahası DISC1-eksik farelerde çalışma hafızası bozukları ve medial Pfc'de piramidal nöronlarda morfolojik değişiklikler saptanmıştır (Juan ve ark., 2014). Bu gözlemler şizofreni hastalarındaki postmortem çalışmalardan elde edilen verilerle uyumludur (Garey, 2010). Mutant DISC1 transgenik farelerde spontan hiperaktivitede artış, sosyal etkileşimde değişimler ve mekansal hafızada bozulma gözlenmiştir (Pletnikov ve ark., 2008).

İkinci önemli genetik şizofreni modeli Neuregulin-1 (NRG1) modelidir. Neurogulinler, ErbB reseptör tirozin kinazı aktive eden epidermal büyüme faktörüdür ve normal gelişim aşamalarında, plastisitede ve onkogeneze rol alır (Burden ve ark., 1997). Beyinde NRG1, nöronal göçü, glial gelişimi ve farklılaşmayı, sinaptik iletimi ve plastisiteyi modüle eder (Harrison ve Law, 2006). NRG1'in şizofreni ile ilişkisi İzlanda'daki şizofreni ailelerinin genom çapında taramalarında şizofrenin 8p kromozomuna eşlik ettiğinin gösterilmesiyle tanımlanmıştır (Stefansson ve ark., 2002). NRG1 merkezi sinir sistemi sinapslarında eksprese edilir ve glutamat reseptörleri dahil olmak üzere nörotransmitter

reseptörlerinin ekspresyonu ve aktivasyonunda önemli bir role sahiptir (Ozaki ve ark., 1997; İbrahim ve ark., 2000). Davranışsal olarak, NRG1 transgenik farelerde, lokomotor aktivite arttı, içeriğe bağlı korku koşullanması azaldığı ve sosyal etkileşimin bozulduğu gösterilmiştir (O'Tuathaigh ve ark., 2006; Kato ve ark., 2010).

Bu modellerin dışında disbindin (Papaleo ve ark., 2012), reelin (Tueting ve ark., 2006) ve hipomorfik GLUN1 mutasyonu (Duncan ve ark., 2002) modifikasyonlarına dayanan genetik hayvan modelleri de bulunmaktadır.

2.3.3. Nörogelişimsel Modeller:

İnsan epidemiyolojik çalışmalarda fetüste enfeksiyon, yetersiz beslenme veya hipoksi gibi faktörlerle şizofreni gelişimi riski arasında ilişki gösterilmiştir. Yaşamın erken evresinde zararlı olaylara maruz kalmanın beyinde nörogelişimsel değişiklikleri tetiklediği ve genç yetişkinlikte şizofreni benzeri kliniklerin ifadesiyle sonuçlandığı düşünülmektedir (Meyer ve ark., 2010a).

Şizofreninin nörogelişimsel hayvan modelleri, prenatal dönemde zararlı bir maddeye veya çevresel duruma maruziyeti kontrol ederek beyin gelişiminde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin yapılmasıyla üretilir. Prenatal veya maternal bağışıklık aktivasyonu, gestasyonel dönemde nörogenezin bozulması, yenidoğanda ventral hipokampüste lezyon veya süttten kesilme sonrası sosyal izolasyon, şizofreni ile ilişkili bazı davranışsal değişikliklerin ortaya çıkmasına neden olmuştur (Koenig ve ark., 2005).

Modellemede kullanılan maddelerden biri Polil:C'dir. Polil:C bir çift zincirli RNA sentetik analogudur (Wang ve ark., 2004). Gebe kemirgenlere Polil:C enjeksiyonu sonrası doğan yavruların ergenlik dönemlerinde şizofreni benzeri davranış bozuklukları gelişmiştir. Bu değişiklikler arasında, spontan hiperlokomosyon olmaksızın psikostimülana karşı lokomotor duyarlılıkta artma (Ozawa ve ark., 2006) ve işitsel irkilme cevaplarında PPI'da bozulma (Shi LM 2003), yeni obje tanımada bozulma (Ito ve ark., 2010), sosyal geriçekilme ve

anhedoni (Bitanirwe ve ark., 2010) bulunmaktadır. Bu davranışsal değişikliklerin yanı sıra bu yavrularda PFC’de dopamin ve glutamat seviyelerinde azalma gibi nörokimyasal değişimler de gözlenmiştir (Bitanirwe ve ark., 2010). Antipsikotik ve antidepresan ilaçlarda yapılan ön tedavi pozitif ve kognitif semptomları azaltmıştır (Meyer ve ark. 2010b). Polil:C enjeksiyonundan iki hafta önce uygulanan klozapin tedavisi kognitif defisitleri geri çevirirken, haloperidol tedavisi anlamlı bir farklılığa yol açmamıştır (Ozawa ve ark., 2006).

Sikad bitkilerin tohumlarında bulunan metilazoksimetanol asetat (MAM), DNA’yı metilleyen antimitotik bir ajandır (Matsumoto ve Higa, 1966). Periferik organlarda teratojenik etkilere neden olmadan ve özellikle nöroblastların çoğalmasını inhibe eder (Cattabeni ve DiLuca, 1997). Gebe sıçanlara belirli bir gestasyonel zamanda MAM uygulaması, yavrularının boyutunu ve vücut ağırlığını etkilemeksizin ve yavrularında davranışsal fenotipleri değiştirir (Flagstad ve ark., 2004). MAM uygulaması sonrası doğan yavrularda sosyal etkileşimin azalması ve PPI’da, kognitif fonksiyonlarda bozulma gibi davranış bozuklukları gözlenmiştir (Moore ve ark., 2006). Mikrodiyaliz çalışmasında nükleus akübenste dopamin artışı gösterilmiş, PFC’de farklılık görülmemiştir (Flagstad ve ark., 2004). Bir elektrofizyolojik çalışmada prenatal MAM uygulaması sonrası yavrularda VTA’daki dopaminerjik nöronlarda spontan ateşleme hızında artış gösterilmiştir. VTA’dan çıkan dopaminerjik nöronların nükleus akübenste uzandığı düşünüldüğünde bu bulgu şizofrenide gözlenen mezolimbik sistem dopaminerjik aktivite artışını desteklemektedir (Lodge ve ark., 2007).

Çok sayıda retrospektif epidemiyolojik çalışma, gebeliğin erken ila orta dönemlerinde viral veya bakteriyel enfeksiyonu olan annelerden doğan yavrularda şizofreni riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (Bradbury ve Miller, 1985; Lewis ve ark., 1992; Mortensen ve ark., 1999). Bu ilişkisinden yola çıkarak prenatal lipopolisakkarit (LPS) modeli geliştirilmiştir. Bakteriyel bir endotoksin olan LPS bağışıklık hücrelerinde TLR₄ (toll-like reseptör 4)’e bağlanır ve Polil:C ye benzeyen sistemik immun yanıtı indükler (Takeda ve ark., 2005). LPS’li farelerde özellikle

dopaminerjik sistemde birçok anatomik ve hücrel anomaliler gösterir (Wischhof ve ark., 2015).

Postmortem görüntüleme çalışmalarında şizofreni hastalarında hipokampus yapı ve fonksiyonlarında belirgin farklılıklar gösterilmiştir (Miyamoto ve ark., 2014). Bu bağlamda ventral hipokampal lezyon modelleri önerilmiştir. İbotenik asidin (uyarıcı toksin) mikroenjeksiyonu ile kemirgenlerde ventral hipokampusun neonatal lezyonu, ergenlikten sonra pozitif, kognitif ve negatif semptomlar da dahil olmak üzere anormal davranışsal fenotipleri indüklemektedir (Lipska ve ark., 1993). Kemirgenlerdeki neonatal ventral hipokampal lezyonun ilerleyici gelişim ile bazı davranış değişikliklerine neden olduğu görülmektedir. Örneğin, mekansal öğrenme ve çalışma belleğindeki bozukluklar doğum sonrası 25. günde ortaya çıkmaktadır (Chambers ve ark., 1996) ve doğumdan sonraki 35. günde sosyal geri çekilme ve artan saldırganlık meydana gelmektedir (Sams-Dodd ve ark., 1997). İlginç bir şekilde bu fareler daha yüksek bir şeker tüketimi sergilemektedir (Lipska, 2004).

2.4. Ketamin

On dokuzuncu yüzyılda anestezinin keşfedilmesinin ardından güvenilir, etkili ve kısa etki süreli anestezi madde arayışı başlamıştır. Bu amaçla sikloheksilaminlerin araştırılması sonucunda PCP sentezlenmiş, ve Sernyl adıyla piyasaya sürülmüştür (Chen, 1958). İlk klinik deneyimler 1959'da *British Anesthesia Journal*'da yayınlamış ve Sernyl'in klinik tıpta kullanılan en güçlü genel anestezi ajan olduğu ifade edilmiştir (Johnstone ve ark., 1959). PCP, kardiyovasküler ve solunum fonksiyonlarının depresyonuna veya faringeal ve laringeal reflekslerin depresyonuna neden olmadığı için diğer yatıştırıcılara ve anesteziğe göre benzersiz bir avantaja sahipti. Bununla birlikte, PCP bazen tek bir dozdan sonra bile 12 saatten fazla devam eden eksitasyona ve psikotik reaksiyona neden oluyordu. Bu yan etkiler sonrası insanlarda kullanılması için uygun bir anestezi madde olmadığını kabul edilmiştir (Greifenstein ve ark., 1958). Yan etkileri daha az olacak PCP türevleri üzerine çalışmalar sonucu 1962'de ketamin olarak da bilinen CI-581 sentezlenmiştir (McCarthy ve ark., 1965). Ketamin ilk kez 1964 yılında, Güney

Michigan Eyalet Hapishanesi'nde 20 gönüllü mahkuma uygulanmıştır. İlacın doza bağımlı olarak, hem tam anestezi hem de derin analjezi oluşturduğu ve klinik olarak anlamlı solunum depresyonu olmadan kan basıncını arttırdığı gözlenmiştir. Karaciğer veya böbrek fonksiyonu ve kan sayımı üzerinde etkisi yoktu (Domino ve ark., 1965). Etkisinin hızlı başlaması ve solunum depresyonu oluşturmaması nedeniyle nispeten güvenli olarak kabul edildi. Daha hafif olmakla birlikte PCP kullanımı sonrasında gözlenen psikotik semptomlara benzer yan etkileri bulunmaktaydı. Gönüllülerde “uzayda yüzyormuş hissi”, uzuvlarını hissetmeme gibi “*disconnected*” hislerinin tariflenmesi nedeniyle dissosiyatif anestezi olarak adlandırıldı (Corssen ve ark., 1965). Dissosiyatif anestezi daha sonra talamokortikal ve limbik sistemler arasındaki elektrofizyolojik ve fonksiyonel ayrışma olarak tanımlandı.

Ketamin, 1963'te Belçika'da patentlenerek veteriner anestezi olarak kullanılmaya başlandı. Amerika Birleşik Devletleri FDA tarafından 1970 yılında resmi olarak insan tüketimi için onaylanmış ve semptomimetik özellikleri ve geniş güvenlik payı nedeniyle Vietnam savaşı sırasında askerlerde anestezi ajanı olarak kullanılmıştır (Mion, 2017). Dissosiyatif etkisi nedeniyle ilacın eğlence amaçlı kullanımına yönelik ilk raporlar 1960'larda bildirilmeye başlandı (Siegel, 1978) ve 1990'larda Avrupa'da ekstazi tabletlerinin yaygın bir bileşeni olarak popülerliği zirve yaptı (Dalgarno and Shewan, 1996). Eğlence amaçlı kullanım sebebiyle ketamin 1997 yılında Sınıf 3 kontrole bağlı ilaç kategorisine yerleştirildi (Lavender ve ark., 2020).

Günümüzde ketaminin en yaygın klinik kullanımı veterinerlik alanındadır. Sıklıkla adrenoseptor agonisti ile kombine olarak anesteziye yardımcı olarak ve post-operatif ağrı tedavisi için hayvanlarda kullanılmaktadır (Pöppel ve ark., 2015). Psikolojik etkileri nedeniyle insanlarda genel anestezi olarak kullanımı kısıtlanmıştır. Erişkinde yalnızca özel hasta gruplarında (hemodinamik bozukluğu olanlar ve yetişkin yanık hastaları) ve pediatrikte kullanılmaktadır (Morris ve ark., 2009; Norambuena ve ark., 2013). Son araştırmalar, nöroproteksiyon, iltihap ve tümör tedavisi, nöbetler, kronik ağrı ve baş ağrısının tedavisi dahil olmak üzere

birçok yeni kullanım alanını ortaya çıkarmıştır (Kurdi ve ark., 2014; Bell ve Karso, 2018). Ketaminin antidepresan etkileri gösterilmiş ve (S)-ketamin enantomeri FDA tarafından antidepresan onayı almıştır (Rosenbaum, 2020).

Ketamin hidroklorid suda çözünen kristal tozdur ve pK_a 'sı 7.5'dir (Budavari ve ark., 1989). Ticari olarak temin edilebilen farmasötik form, hidroklorür tuzunun rasemik karışımından oluşan sulu bir çözeltidir (Mion ve Villevieille, 2013).

2.4.1. Etki mekanizması:

Ketamin dissosiyatif anesteziktir (Domino ve ark., 1966). Dissosiyatif komponenti talamo-kortikal ve limbik sistem arasındaki fonksiyonel ve elektrofizyolojik bağlantının ayrışmasını ifade eder (Reich ve Silvay, 1989; Haas ve Harper, 1992). İlk çalışmalarda ketaminin birincil etki mekanizmasının NMDA reseptör antagonizması olduğunu göstermiştir (Kohrs ve Durieux, 1998). Ketamin NMDA reseptörünün PCP bağlayıcı bölgesine bağlanarak transmembranöz iyon içe akışını önler. Ketamin NMDA reseptörünün iki bölgesini işgal edebilir: Ca^{2+} kanalın içine (PCP bağlanma bölgesi) bağlanarak kanal açılma süresini azaltır veya reseptörün hidrofobik parçasına bağlanarak kanalın açılma frekansını azaltır (Mion ve Villevieille, 2013).

Bununla birlikte, son çalışmalar, ketaminin NMDA antagonizması dışında çok sayıda etki mekanizması olabileceğini göstermektedir. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), AMPA reseptörü, mTor (rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) antidepresan etkiye katkıda bulunmaktadır. Opioid ve endokannabinoid sistemin anestezi ve analjezik etkiye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Lavender 2020).

Ketamin bilinçli dissosiyatif anestezi sağlar (Domino ve ark., 1965). Anestesik etkisi doz bağımlıdır (Kurdi ve ark., 2014). Ketamin ayrıca analjezi sağlar. Ketamin uygulaması epizodik hafıza bozuklukları üretir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmaları ketaminin normal hafıza kodlama ve geri

çağırmada frontal ve hipokampal aktiviteyi değiştirdiği gösterilmiştir (Honey ve ark., 2005). Ketamin, görsel ve işitsel halüsinasyonlar, bilinçli rüyalar, ruh hali değişimleri, beden imgesi ve zaman algısında bozulma gibi psikodisleptik etkiler üretir. Bu belirtiler genel bir gerçeklik ve duyarsızlaşma durumu üretir (Mion ve Villevieille, 2013). Psikodisleptik etkilerin yoğunluğu doz bağımlıdır (Bowdle ve ark., 1998), anksiyete ve paranoid düşünceler yüksek dozlarda gözlenir (Hartvig ve ark., 1995). Ketamin uygulaması psikoz, negatif semptomlar ve kognitif bozuklukları içeren şizofreni benzeri semptomlar oluşturur (Coyle ve ark., 2012). Bu sendromlar akut şizofrenik semptomlardan ayırt edilemeyebilir (Newcomer ve ark., 1999). Ketaminin şizofreni hastalarında pozitif ve negatif semptomları arttırdığı gösterilmiştir (Lahti ve ark., 2001). Ketamin aynı zamanda hafıza bozukluklarının farmakolojik modellerinde de kullanılabilir (Newcomer ve ark., 1999). Ketamin uygulaması epizodik, çalışma ve semantik hafızayı, yürütücü fonksiyonları etkiler (Morgan ve Curran, 2006).

2.4.2. Farmakokinetik zellikleri:

Ketamin intravenöz uygulandığında kan-beyin bariyerini hızlı bir şekilde geçer (Peltoniemi ve ark., 2016). İntamskler biyoyararlanımı yüksektir, injeksiyon sonrası 5. Dakikada plazma tepe konsantrasyonuna ulaşır (Mion ve Villevieille, 2013). Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %10-30'dur (Hijazi ve ark., 2003). Bildirilmiş dağılım hacmi 1,5-3,2 l/kg'dir. S-ketamin'nin dağılım hacmi R-ketamine göre daha fazladır (Geisslinger ve ark., 1993). İntamskler ve nazal uygulama sonrası hızlı emilir (T_{max} : 5-15 dk; 20 dk, sırasıyla). Biyoyararlanımı oral ve rektal uygulamada düşüktür (%17; %25, sırasıyla). Yüksek oranda ilk geçiş etkisine uğrar. Nazal uygulamada biyoyararlanım yaklaşık %50'dir (Yanagihara ve ark., 2003).

Ketaminin yağda çözünürlüğü yüksektir ve plazma proteinlerine bağlanma oranı düşüktür (12%), bu zellikleri KBB'den hızlı transferini kolaylaştırmaktadır (Karch, 2015). Emiliminin ardından ilk olarak beyin gibi kanlanması daha fazla olan dokulara dağılır, plazmadaki seviyesinin 4-5 katına çıkar (dağılım yarılanma ömrü

yaklaşık 24 sn). SSS etkileri, daha az kanlanan dokulara yeniden dağıtıldıktan sonra azalır (yeniden dağıtım yarı ömrü, 2,7 dakika; Karch, 2015). Öncelikli olarak karaciğerde metabolize edilir ve N-demetilasyon ile aktif metaboliti olan norketamine dönüştürülür. Norketamin, hidroksilasyon ve konjugasyon reaksiyonlarıyla elimine edilir (Dinis-Oliveira, 2017). Konjuge hidroksi metabolitleri böbreklerden atılır.

2.4.3. Ketaminin diğer nörotransmitter sistemlere etkisi:

Ketamin, NMDA reseptörlerinin bloke edilmesiyle, piramidal hücrelere hızlı ateşlenen GABAerjik inhibitör girişleri baskılayarak glutamat salınmasına neden olur (Moghaddam ve ark., 1997). Orta beyin dopaminerjik nöronlarının glutamaterjik nöronlar tarafından yoğun ve karmaşık innervasyonu bulunmaktadır (Cachope ve Cheer, 2014; Morales ve Root, 2014). Glutamaterjik ve dopaminerjik sistemlerin dinamik etkileşimi dopaminerjik aktivite artışına neden olur (Li ve ark., 1997).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanlarının Özellikleri ve İzolasyon Koşulları

Çalışmada erkek ve dişi yetişkin 250-350 gram ağırlığında Wistar sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar, DEHAMER'den teminlerinin ardından cinsiyetlerine göre ayrılarak enjeksiyonlarının başlangıcına kadar şeffaf barınma kafeslerinde, bir kafeste 3-4 sıçan olacak şekilde barındırıldı. Sabit ısı (22±4°C) odada, 12'şer saat aydınlık-karanlık döngüsüne uygun barınma koşulları sağlandı. Deney öncesi ve süresince standart laboratuvar sıçan yemi ve şebeke suyuyla yiyecek içecek erişimleri serbest bırakıldı. Sosyal izolasyona bağlı olası depresyon ve anksiyetenin önlenmesi amacıyla, sıçanlar kronik enjeksiyonların başlangıcından itibaren deney sonuçlanana kadar, aynı cinsiyetten ve deney gruplarından olmamaları koşuluyla barınma kafeslerinde ikiyeşerli olarak eşleştirilmişlerdir. Deney protokolü Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (14.2017.mar)

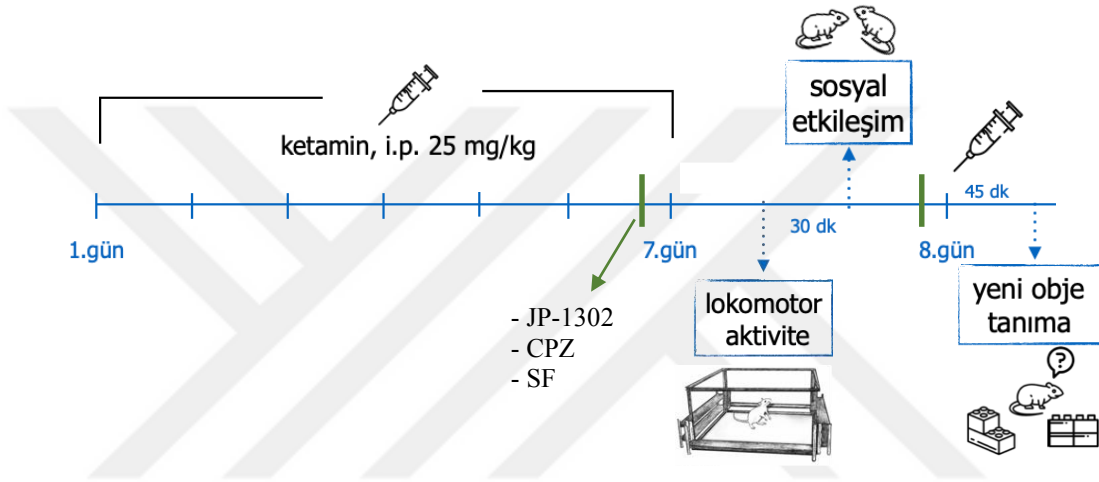
3.2. Kimyasallar ve ilaçlar

Ketamin (CU Chemie Uetikon, Almanya), klorpromazin (Largactil, Eczacıbaşı, Türkiye) serum fizyolojik ile (%0,9 NaCl) seyreltilmiştir. JP-1302 (Tocris Bioscience, Bristol, İngiltere) SF içinde çözülmüştür. Kullanılan ketamin (25 mg/kg) ve klorpromazin dozları (1 mg/kg) önceki çalışmalarda sıçanlarda psikoz benzeri tablo oluşturan ve antipsikotik etkinlik amacıyla kullanılan dozlara uygun olarak seçilmiştir.

3.3. Deney Protokolü

Wistar sıçanlara 8 gün boyunca günde bir kez olmak üzere (08:00-10:00 saatleri arasında) intraperitoneal sub-anestezik doz ketamin (25 mg/kg, i.p.) uygulandı. Enjeksiyonların 7. ve 8. günlerinde ketamin uygulamasından 30 dakika önce dahil oldukları tedavi gruplarına göre klorpromazin, JP-1302 veya SF

uygulandı. Yedinci gün yapılan ketamin enjeksiyonundan 45 dakika sonra sıçanlar lokomotor aktivite kafesine alınmış ve bilgisayar sistemi tarafından 15 dakika boyunca hareketleri kaydedildi. Locomotor aktivite ölçümünün hemen ardından aynı deney grubundan iki sıçan sosyal etkileşim testi için pleksiglass kafese yerleştirilip 15 dakika boyunca kamera kaydı alındı. Deneyin son günü, ketamin uygulanmasından 45 dakika sonra sıçanlara yeni obje tanıma testi (YOT) yapılmış ve yeni objeyi tanıma indeksleri değerlendirilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Çalışma tasarımı

Deney gruplarında n sayısı 8 olarak belirlenmiş ve her sıçan yalnızca bir kere test edildi. Davranış testlerinin bitiminin ardından sıçanlar uygulanacak analize uygun olarak (immunohistokimyasal ve kromatografik analiz) kurban edilmiş ve beyin dokuları çıkarıldı.

Oluşturulan deney grupları şu şekildedir:

- I. Kontrol grubu (SF + SF)
- II. KİP kontrol grubu (KET + SF)
- III. KİP tedavi grubu (KET + 1 $\mu\text{mol/kg}$ JP-1302)
- IV. KİP tedavi grubu (KET + 3 $\mu\text{mol/kg}$ JP-1302)
- V. KİP tedavi grubu (KET + 10 $\mu\text{mol/kg}$ JP-1302)
- VI. Pozitif kontrol grubu (KET + klorpromazin)
- VII. SF + 10 $\mu\text{mol/kg}$ JP-1302

3.4. Davranış deneyleri

Davranış deneyleri sırasında ortamdaki ve testlerin yapıldığı kafeslerdeki ışıklandırmalar optimum tutulmuştur. Araştırmacıdan ve ortamdan gelecek kokuyu önleyebilmek için gerekli önlemler alındı (her deney sonrası kafeslerin ve yakın çevrenin %80 etanol ile temizlenmesi, araştırmacının deney süresince kokulu ürün kullanmaması). Kronik enjeksiyon süresi boyunca her sıçan, araştırmacıya ve ortama alışabilmesi için araştırmacı tarafından her gün yaklaşık 5 dakika elde tutulmuştur. Bütün davranış testleri sıçanların diurnal ritimlerinin davranış üzerine etkili olabileceği göz önüne alınarak 08:00-11:00 saatleri arasında tamamlandı.

3.4.1 Açık alan testi

Lokomotor aktivite açık alan testiyle değerlendirilmiştir. Test, AMS 9701 bilgisayarlı lokomotor aktivite görümlenme sistemi ile yapıldı. Bu sistem çevresinde hareketi algılayan sekiz infrared sensör bulunan 40 cm x 40 cm x 40 cm ölçülerinde şeffaf pleksiglass kafes (ACT 508, Commat) ve bilgisayar bulunmaktadır. Bu sensörler her bir sıçanın tam konumunu ve hareketini saptar ve sıçanın aktivitesini 100 ms'lik hassasiyetle, özel bir program (Activity Metering Software II Version 2.1) tarafından kaydedilen bilgisayara iletir. Sıçanın yatay, dikey, gezici, stereotipik hareketlerin sayısı, süre ve yüzdeleri, toplam kat ettiği mesafe ve dinlenme yüzdesi tespit edilebilmektedir. Ketamin enjeksiyonundan 45 dakika sonra sıçanlar teker teker cihaza yerleştirilmiş ve her sıçanın 15 dakika kaydı alındı. Deney süresince cihaz yakınında hareket ve ses en aza indirilmiştir. Her kaydın ardından kafes %80 etanol ile temizlendi. Sistem tarafından kümülatif olarak hesaplanan stereotipik hareket, kat edilen mesafe ve dinlenme yüzdeleri değerlendirilmiştir.

3.4.2 Sosyal etkileşim testi

Bu test kronik ketamin enjeksiyonunun ve uygulanan tedavinin sosyallik üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla uygulandı. Sıçanlar doğal şartlarda

birbirleriyle etkileşim halinde bulunmaya yatkın, sosyal hayvanlardır, etkileşim kaybı sosyal geri-çekilme semptomu olarak değerlendirilebilmektedir (Wilson and Koenig, 2014).

Aynı tedavi grubundan, daha önce birbiriyle etkileşimi olmamış (deney öncesi ve sırasında aynı kafeste bulunmayan) aynı cinsiyette sıçanlar, benzer vücut ağırlıkları (± 10 g.) göre eşleştirilmişlerdir. Test için 600 x 800 x 500 mm boyutlarında zemini talaş ile kaplanmış gri pleksiglass kafes kullanıldı. Kafes tepeden loş ışıkla (20-30 lux) aydınlatıldı. Kafesin üzerine yerleştirilen dijital bir video kamera ile kayıt alındı.

Test gününden bir gün önce sıçanlar teker teker testin yapılacağı kafese koyularak 5 dakika boyunca serbestçe dolaşmaları, test ortamına alışmaları sağlandı. Test günü iki sıçan birbirlerine zıt köşelerden aynı anda kafese bırakılmış ve 15 dakika boyunca kayıt alındı. Alınan video kayıtlarda sıçanların sosyal davranışlarının süreleri ölçülmüştür. Değerlendirilen sosyal davranışlar; koklama (bir sıçanın diğerinin gövdesini koklaması), anogenital koklama (bir sıçanın diğerinin anogenital bölgesini koklaması), sosyal tımarlama (bir sıçanın diğerinin kürkünü ısırması, yalaması), takip etme (bir sıçanın diğerine doğru hareket etmesi ve takip etmesi), şaha kalkma (bir sıçanın diğerinin arkasında arka ayaklarının üzerinde durması), tırmanmadır (bir sıçanın diğerinin üzerine çıkmaya çalışması). Agresif davranışlar (agresif ısırma, tekmeleme vb.) ve rastlantısal temaslar sosyal etkileşim olarak değerlendirilmedi.

3.4.3 Yeni obje tanıma testi

Nesne tanıma, kemirgenlerde çalışma belleğini değerlendirmeyi amaçlayan bir prosedürdür. Sıçanların nesnelere karşı spontan keşif davranışına dayandığından, denek tarafından bir kuralın öğrenilmesini içermez (Ennaceur ve Delacour, 1988). Test iki aşamadan oluşmaktadır; eğitim seansı ve test seansı. Eğitim kısaca birbirinin aynısı iki objenin görsel olarak keşfetmeye, test de eski objelerden birinin yenisiyle değiştirilmesine dayanmaktadır. Sıçanlar, yeni olanı tercih etmeye, incelemeye

eğilimleri olduğu için; yeni objeyi incelemek için da eskisine göre daha fazla vakit harcayacaklardır.

Deney, yukarıda bahsedilen sosyal etkileşim testinin yapıldığı kafeste, talaşsız bir zeminde normal aydınlatma koşullarında yapıldı. Eğitim ve test aşamasında benzer boyutlarda (yükseklik: 10-12 cm) farklı renklerde ve şekillerde (labut, dikdörtgen blok) objeler kullanıldı. Sıçanların deviremeyeceği ağırlıkta seçilen objeler zıt yönlerde, köşelere 15 cm uzaklıkta olacak şekilde yerleştirildi. Olfaktör ipucu bırakmamak için objeler her seans sonrası %80 etanol ile temizlenmiş ve yerleri değiştirilmiştir. Deneyin bir gün öncesinde sıçanlar testin yapılacağı kafese koyulup kafese ve ortam şartlarına alışmaları sağlandı. Deneyin yapılacağı gün son ketamin enjeksiyondan 45 dakika sonra öğrenme aşaması için sıçanlar birbirinin aynısı iki obje yerleştirilmiş olan kafese alınarak 5 dakika boyunca objeleri keşfetmesi sağlanmış, ardından barınma kafesine alındı. Bir saat sonra test aşaması için eski objelerden biri yeni bir objeyle değiştirilmiş ve sıçanların 5 dakika boyunca keşfetmesi sağlandı. Kafesin üzerine yerleştirilen kamerayla kayıt alınarak objeleri tanıma süreleri ölçülmüştür. Obje tanıma koklama, yalama, burnu iki santimetreden daha fazla objeye yaklaştırma olarak değerlendirildi. Objenin üzerine çıkma, devirme tanıma olarak değerlendirilmedi. Yeni ve eski objeyi tanıma süreleri kullanılarak tanıma indeksi hesaplandı. Tanıma indeksi yeni objeyi tanıma süresinin, eski ve yeni objeyi tanıma süresine oranı olarak tanımlandı (t_1/t_1+t_2 ,: yeni obje tanıma süresi, t_2 eski obje tanıma süresi).

3.5. Perfüzyon ve beyin dondurma

Sıçanlara yüksek dozda tiyopental sodyum uygulanarak (50-100 mg/kg, i.p.) derin anestezi oluşturulmuştur. Pençe ve kornea refleksleri anestezi derinliği kontrol edildikten sonra sıçanlar cerrahinin yapılacağı zemine sırt üstü yatırılmış, ön ve arka ayakları zemine sabitlenmiştir. Sternumun üstündeki deri disseke edildikten sonra göğüs kafesi ayrılarak kalp ve akciğerler ortaya çıkarıldı. Perfüzyon pompasının (Variable Flow Peristaltic Pumps, Stoelting, 536039) enjektör ucu ile sol ventrikül apeksinden aortaya ulaşıldı. Önce SF solüsyonu uygulanarak dokuların kan ve

atıklardan arınması sağlandı. Hemen ardından dokuyu fikse edebilmek için formalin solüsyonu dolaşımı sağlandı. Perfüzyon işleminin ardından beyin dokusu tüm olarak çıkarılarak formalin solüsyonuna daldırıldı. Yirmi dört saatin ardından doku formalin solüsyonundan alınarak %30'luk süktroz solüsyonuna (w/v, 0,1 M PBS) aktarıldı. Solüsyonun yüzeyinde kalan beyin dokularının dört-beş gün çökmesi beklendi. Dibe çöken beyin dokuları -25 °C metilbütanda 3 dakika bekletilerek dondurulmuştur. Metilbütanda dondurulan beyin dokuları analiz yapılacağı zamana kadar -80 °C'de muhafaza edildi.

3.6. Beyin kesme ve immunohistokimyasal boyama

3.6.1. Beyin kesme

Perfüzyonla fikse edilmiş beyin dokularından kriyostat cihazıyla (Leica CM1950) 40 µm'lik koronal seri kesitler alındı. Bu işlem için beyin dokusu serebellum hizasından *tissue tec* ile kaplandı. Beyinler ventral-kaudal düzleminde, serebellum tabla yüzeyinde olacak şekilde kriyostat cihazına yerleştirilmiştir. Kesitler antifriz solüsyonu içeren sekiz farklı cam şişeye seri (arka arkaya) olarak aktarıldı. Alınan kesitler +4°C'de muhafaza edildi.

3.6.2. İmmunohistokimya yöntemi

İmmunohistokimya işlemi yüzen kesitler üzerinde uygulandı. Kesitler antifriz solüsyonundan alınarak TBS içeren dar boyunlu cam şişelere aktarıldı. TBS solüsyonu ile üç kez yıkandı. Bütün yıkama ve solüsyon değiştirme işlemlerinde kesitler kıvrık uçlu pipet aracılığıyla cam şişenin bir kenarında toplanmış ve şişenin içerisindeki sıvı boşaltılarak yerine 1 ml taze ve/veya yeni solüsyonun eklenmiştir. Önceden hazırlanmış olan AR Tris EDTA solüsyonu 80 °C etüvde 30 dakika bekletildi. Ardından şişelerdeki TBS solüsyonu boşaltılarak yerine etüvden çıkarılan AR Tris EDTA koyulmuştur. Şişeler 80 °C'ye ayarlanmış etüvde 30 dakika bekletildi. Etüvden çıkartılan şişeler oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi ardından, TBS solüsyonu ile yıkandı. Ardından dokuda endojen peroksidaz aktivitesini

bloklamak için “*quenching*” aşamasına geçilmiştir. Bu işlem için hidrojen peroksit kullanıldı (100 µl %30 H₂O₂ + 100 µl MeOH + 800 µl TBS). Hazırlanan solüsyonda kesitler 30 dakika bekletildi. Ardından ilk iki yıkamada TBS, son yıkamada TBS-T ile kesitler yıkandı. Son yıkamanın ardından önceden hazırlanmış olan normal serum solüsyonu eklenmiş ve bir saat bekletildi (50 µl normal goat serum + 950 µl TBS-T). Primer antikor solüsyonu hazırlandı (1:5000 dilüe primer antikor, %1 BSA/TBS-T). Bir saatin ardından normal serum boşaltılarak yıkama yapılmadan yerine primer antikor solüsyonu eklenmiştir. Şişelerin üzeri kapatılarak bir gece boyunca oda sıcaklığında bir çalkalayıcı (Junke&Kunkel Typ VX2V) üzerinde bekletildi. Etüvün içerisinde geçen sürenin dışında prosedür boyunca şişeler çalkalayıcı üzerindedir.

İkinci gün; kesitler üç kez TBS-T solüsyonu ile yıkandı. Yıkamalar onar dakika aralar ile yapıldı. Üçüncü yıkamadan on dakika sonra TBS-T boşaltılarak yerine sekonder antikor solüsyonu koyulmuştur (1:200; dilüe 5 µl s. Antikor / 995 µl 1% BSA/TBS-T). Bir saat sonra, tekrar onar dakika aralarla üç kez TBS-T ile yıkama yapıldı. Son yıkamadan on dakika sonra ABC solüsyonu eklendi. ABC solüsyonu kullanılmadan 30 dakika önce hazırlandı (A 10 µl + B 10µl + TBS 980 ul). Bir saatlik beklemenin ardından aynı yıkama işlemi bu defa son yıkama TBS ile olacak şekilde tekrarlandı. Renklendirme aşaması için DAB solüsyonu hazırlandı. Yıkamanın ardından DAB solüsyonu eklenmiştir ve bütün şişelerdeki kesitlerin eşit zamanda DAB’a maruz kalmasına dikkat edilerek beş dakika bekletildi. Üç kez TBS ile yıkandı. Boyanmış olan kesitler fırça yardımıyla KPBS solüsyonu içeren büyük bir petri kabına aktarıldı ve ilgili beyin bölgelerini içeren kesitler (frontal korteks, striatum, nükleus akumbens, VTA, SN) lamlara aktarıldı. Lamlara alınan kesitler tamamen kuruyana kadar bekletildi (1-2 gün) ve ardından kapatma işlemine geçildi. Kapatma aşamasında raklara yerleştirilen kesitler sırasıyla; 2 dakika distile su, 2 dakika %70’lik etanol, 2 dakika %95’lik etanol, 2 dakika %100 etanol x 3 kez, beş dakika ksilen x 3 kez solüsyonlarında bekletildi. Ksilenden çıkartılan kesitler kurumadan üzerilerine DPX damlatılarak lamelle kapatıldı.

3.6.3. Tirozin hidroksilaz immunoreaktivitesinin değerlendirilmesi

Lamlardaki kesitler bilgisayarlı bir mikroskop kamera sistemiyle (Zeiss Axio Zoom. V16, Zeiss, Germany) incelenmiştir. Değerlendirilecek bölgeler Paxinos ve Watson sıçan beyin atlasındaki (Paxinos ve Watson, 1998) koordinatlara göre belirlenerek dijital ortama aktarıldı. Ardından elde edilen görüntüler ImageJ programı kullanılarak analiz edildi. Her bir hayvanda her bir beyin bölgesinden eş aralıklı yaklaşık 5-6 kesit fotoğraflandı. Sağ ve sol hemisfer birlikte değerlendirildi.

Seçilen bölgelere ait görüntüler analiz için ImageJ (version 1.50i, NIH, USA) programına aktarıldı. Striatum, NAcc, SN ve VTA'da dopamin yoğunluğu için her fotoğraftan ortalama 6-8 bölge seçilerek bu bölgelerdeki optik yoğunluk ölçüldü. Arka alan boyamasının etkisini ortadan kaldırmak için her kesitte dopaminerjik lif, hücre içermeyen bölgelerdeki (örn. anterior komissür) optik yoğunluk ölçüldü, alınan ortalamaya göre normalleştirildi. Her bir sıçanda hesaplanan optik yoğunluk verileri kontrol grubundan elde edilen verilere göre yüzdelendirilerek istatistiksel analizi yapıldı.

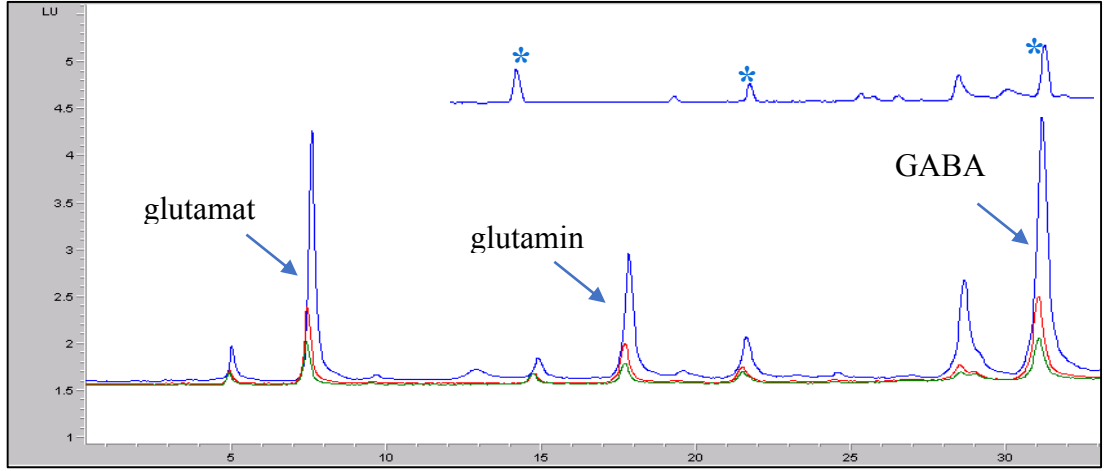
3.7. Kromotografik analiz

3.7.1. Doku homojenizasyonu

Beyin dokuları -80 C dondurucudan çıkarılarak donmuş durumdayken Paxinos ve Watson sıçan beyin atlasındaki (Paxinos ve Watson, 1998) milimetrik ölçümlere göre frontal korteks, striatum, hipokampus disseke edildi. Hasas terazide tartılan dokular ayrı ayrı falkon tüplere yerleştirildi. Homojenizasyon tamponu olarak 0,1M HClO₄ sulu çözeltisi kullanıldı. Havan ve havan eli yardımıyla ezilen dokuların üzerine 1 mg doku / 20 µL olacak şekilde perklorik asit eklenerek homojenize edildi. Elde edilen homojenatlar santrifüj cihazında (markamarka) 4°C'de 5000 devir/dakika hızında 40 dakika boyunca santrifüj edildi. Üst fazlar, çökeltilerden ayrılarak yeni ependorf tüplere konuldu ve analiz işlemi yapılmaya kadar -20°C'de muhafaza edildi.

3.7.2. Yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) prosedürü

Nörotransmitter seviyelerinin kromatografik analiz için; G1322A degazör, G1311A kapiller pompa, G1313A soğutuculu autosampler, G1316A termostatl kolumn, G13215A floresan dedektör, G1323B kontrol modülü ve C18 çalışma kolonu (ACE, Aberdeen, UK; C18, 250 x 4,6 mm x 5 µm), içeren Agilent 1100 Series HPLC (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany) cihazı kullanıldı. Mobil faz olarak 2:1:1 oranında 250 mM sodyum asetat tampon çözeltisi (pH: 6,9) deiyonize distile su ve metanol ile hazırlandı. Diğer akışlar için %95'lik metanol, distile su kullanıldı. Analitler sırasıyla 340 nm eksitasyon ve 450 nm emisyon dalga boyunda bir floresans detektörü ile analiz edildi. Florasan dedektör yardımıyla analiz yapılacağı için organik bileşikler saptayabilmek amacıyla pre-kolon tuşu revlendirme yapıldı. Kolon sıcaklığı olarak 25°C seçildi, mobil faz akış hızı olarak 0,5 ml/dak olarak belirlendi. Mobil faz taze hazırlanıp degaze edilerek sisteme verildi. Eksternal standart olarak, HCl içerisinde çözülmüş L-glutamik asit, glutamin ve GABA deiyonize su ile seyreltilerek, üç farklı konsantrasyonda (0,25 µM, 0,5 µM, 1 ve 2,5 µM) numuneler elde edildi. Standartlar ve örnekler cihaz tarafından yapılan pre-kolon tuşu revlendirilmesinin ardından otomatik enjeksiyon ile 12 µl hacimde sisteme uygulandı. Elde edilen kromatogramlarda L-glutamik asit, glutamin ve GABA için sırasıyla 8,28±0,07, 17,76±0,02, 31,03±0,03 daki piklerde eğri altında kalan alan verileri bilgisayar yazılımı aracılığı ile elde edildi. Her bir örnekten elde edilen veriler lineer regresyon analizi ile standartlara göre kalibre edilerek nörotransmitter seviyeleri (ng/mg doku) hesaplandı.



Şekil 6. Standartların birleşik kromotogramı ve beyin dokusu örneği kromotogramı.
Retansiyon zamanı: L-glutamik asit, glutamin ve GABA için sırasıyla $8,28 \pm 0,07$, $17,76 \pm 0,02$, $31,03 \pm 0,03$ dk

3.8.Verilerin analizi

Çalışmada elde edilen veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi. Tüm istatistiksel analizler GraphPad Prism v8 (GraphPad Software, San Diego, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel olarak anlamlılık derecesi $p < 0,05$ kabul edildi. Davranış deneyleri için tek yönlü ANOVA ve Bonferroni *post hoc* testi kullanıldı. Dopaminerjik lif yoğunlukları ve nörotransmitter düzeyleri analizinde tek yönlü ANOVA ve Tukey *post hoc* testi kullanıldı.

4. BULGULAR

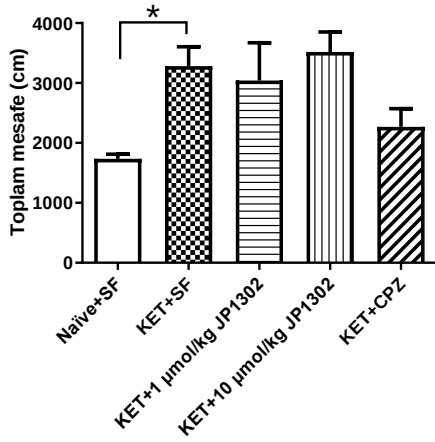
4.1. Davranış deneylerinin değerlendirilmesi

4.1.1. Lokomotor aktivite kayıtları

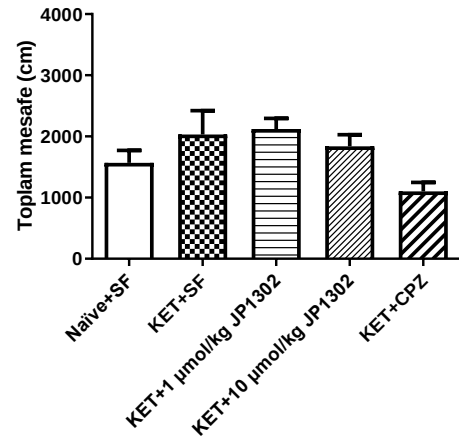
Lokomotor aktivite cihazında 15 dakika kayıtları alınan dişi ve erkek sıçanlarda, dinlenme ve stereotipik hareket yüzdeleri, toplam katedilen mesafe değerlendirildi. Kat edilen mesafe verilerinde dişi ve erkek sıçanlar arasında belirgin farklılıklar gözlemlendiği için bu veriler cinsiyetler için ayrı ayrı değerlendirildi. Dinlenme ve stereotipik hareket yüzdesinde cinsiyetler arası anlamlı farklılık olmadığı için aynı gruptaki dişi ve erkek sıçanların verileri kümülatif olarak değerlendirildi.

Toplam kat edilen mesafenin bütün gruplarda erkek sıçanlara göre dişi sıçanlarda daha fazla olduğu gözlemlendi. KİP oluşturulmuş dişi sıçanlarda, kontrol grubuna göre toplam kat edilen mesafede anlamlı bir artmış gözlemlendi ($3280 \pm 324,6$; $1736 \pm 75,96$, $p < 0,05$; Şekil 7).

a.

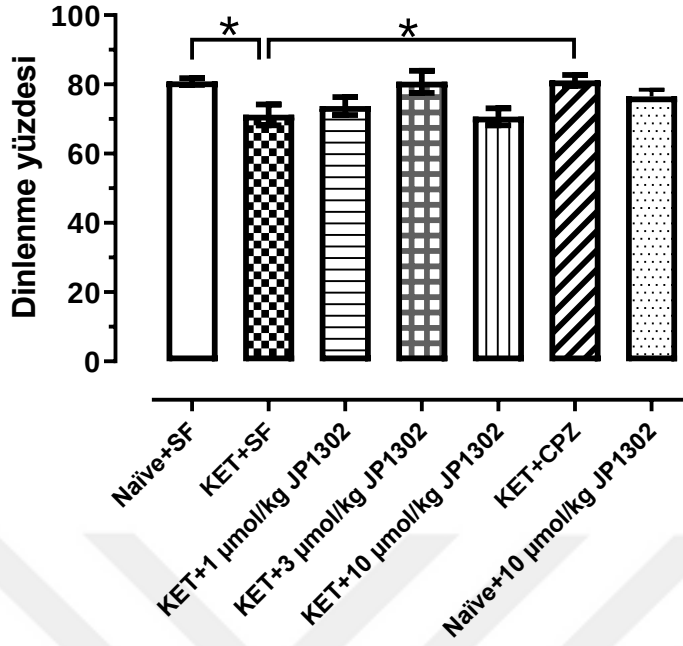


b.



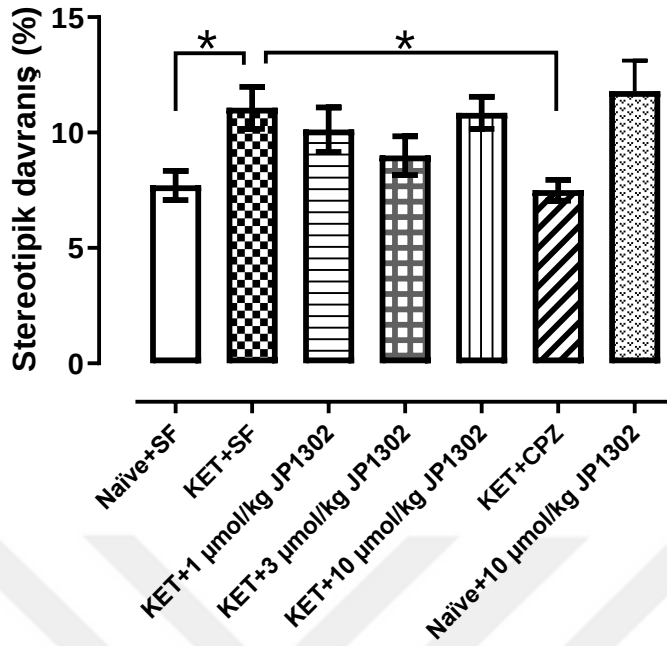
Şekil 7. Subkronik ketamin uygulaması ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda uygulanan tedavilerin (a) dişi sıçanlarda, (b) erkek sıçanlarda kat edilen toplam mesafeye etkisi. Lokomotor aktivite kafesinde 15 dakikada kat edilen toplam mesafelerin (cm) ortalamaları değerlendirildi. Veriler tek yönlü ANOVA ve *post hoc* Bonferroni testi ile analiz edildi (n= 4/grup, * p<0,05). naïve: KİP oluşturulmamış ve tedavi almamış grup, SF: serum fizyolojik, KET: ketamin, CPZ: klorpromazin.

Dinlenme yüzdeleri değerlendirildiğinde; KİP grubunda, kontrol grubuna göre dinlenme yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldı ($69,85 \pm 2,915$; $80,88 \pm 0,969$, $p<0,05$). Klorpromazin tedavisi uygulanan KİP grubunda dinlenme yüzdesi, tedavi almamış KİP grubuna göre anlamlı olarak arttı ($81,63 \pm 1,83$; $69,85 \pm 2,91$, $p<0,05$). Tedavi olarak üç farklı konsantrasyonda uygulanan JP-1302, dinlenme yüzdesinde anlamlı bir farklılığa neden olmadı (Şekil 8).



Şekil 8: Subkronik ketamin uygulamasının ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda uygulanan tedavinin dinlenme yüzdesi üzerine etkisi. Veriler tek yönlü ANOVA ve Bonferroni *post hoc* testi ile analiz edildi (n= 8/grup, * p<0,05).

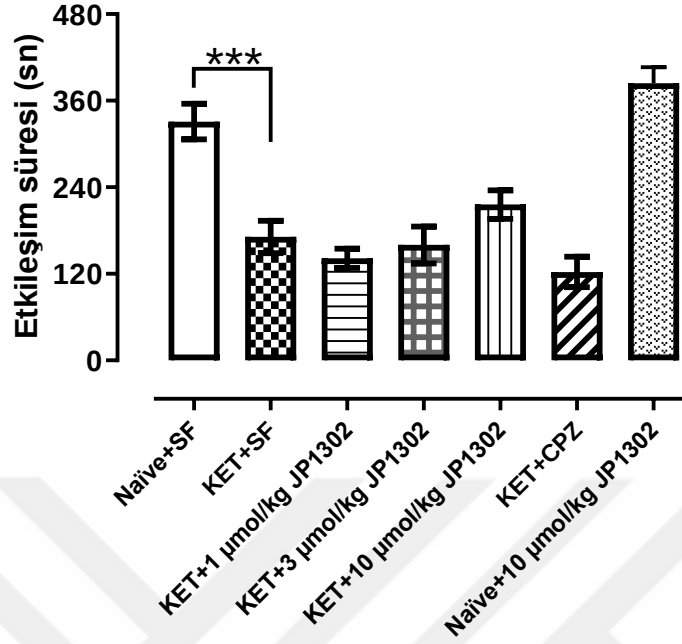
Stereotipik davranış yüzdeleri değerlendirildiğinde; KİP oluşturulmuş sıçanlarda stereotipik davranış yüzdesinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ($7,71 \pm 0,63$; $11,21 \pm 0,94$, $p<0,05$). Klorpromazin tedavisi uygulanan KİP grubunda, tedavi almamış KİP grubuna göre stereotipik davranış yüzdesinde anlamlı bir azalma gözlemlendi ($8,26 \pm 0,54$; $7,71 \pm 0,63$, $p<0,05$). 1 ve 3 $\mu\text{mol/kg}$ JP-1302 uygulaması stereotipik davranışı azaltıyor olarak gözlenmekle beraber, KİP grubuna göre anlamlı bir farklılığa gözlenmedi (Şekil 9).



Şekil 9: Subkronik ketamin uygulamasının ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda uygulanan tedavinin stereotipik davranış yüzdesi üzerine etkisi. Veriler tek yönlü ANOVA ve Bonferroni *post hoc* testi ile analiz edildi (n= 8/grup, * p<0,05).

4.1.2 Sosyal etkileşim testi

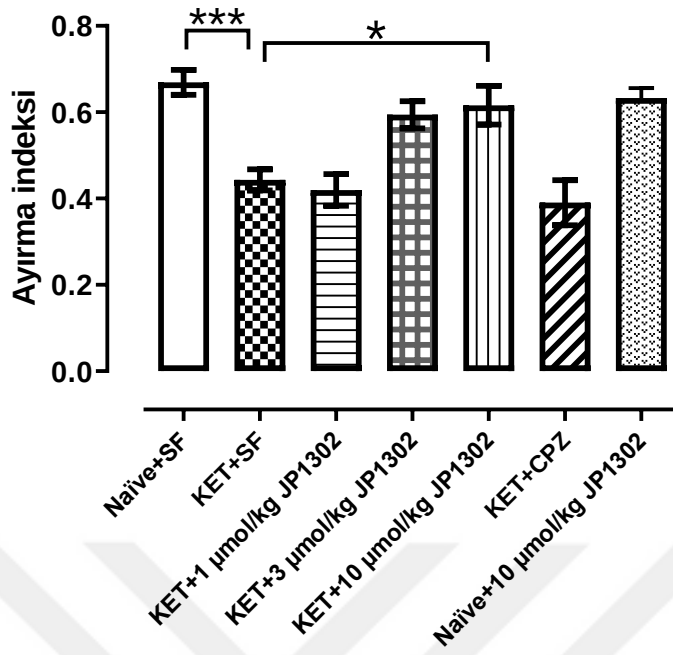
Şizofreninin negatif semptomlarının sıçanlardaki yansıması olarak değerlendirilen sosyal etkileşim testinde, KİP oluşturulan grupta sosyal etkileşim süresi kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldı ($162 \pm 21,33$; $331 \pm 27,71$, $p<0,001$). Uygulanan klorpromazin tedavisi sosyal etkileşim süresinde bir farklılığa neden olmazken, JP-1302 tedavisinin sosyal etkileşim süresini doz bağımlı olarak iyileştirdiği gözlemlendi (Şekil 10).



Şekil 10: Subkronik ketamin uygulamasının ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda uygulanan tedavinin sosyal etkileşim süresi üzerine etkisi. Aynı deney kafesine yerleştirilen sıçanların 15 dakika boyunca birbirlerini koklama, takip, tımarlama, vb. davranışlarının süresi değerlendirildi. Veriler tek yönlü ANOVA ve Bonferroni *post hoc* testi ile analiz edildi (n= 8/ grup, *** p<0,001).

4.1.3. Yeni obje tanıma (YOT) testi

Kemirgenlerde deklaratif hafıza ve öğrenmeyi değerlendirmek amacıyla yapılan YOT testinde, gruplar arası tanıma indekslerinin ortalaması karşılaştırıldı. KİP grubunda kontrol grubuna göre yeni obje tanıma indeksinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($0,44 \pm 0,02$; $0,67 \pm 0,03$, $p<0,001$). KİP oluşturulmuş sıçanlara uygulanan klorpromazin, tanıma indeksi üzerinde etkili olmadı. KİP oluşturulmuş 10 µmol/kg JP-1302 tedavi grubunda, tedavi görmemiş KİP grubuna göre tanıma indeksi anlamlı bir şekilde arttı ($0,60 \pm 0,05$; $0,44 \pm 0,02$, $p<0,05$, Şekil 11).



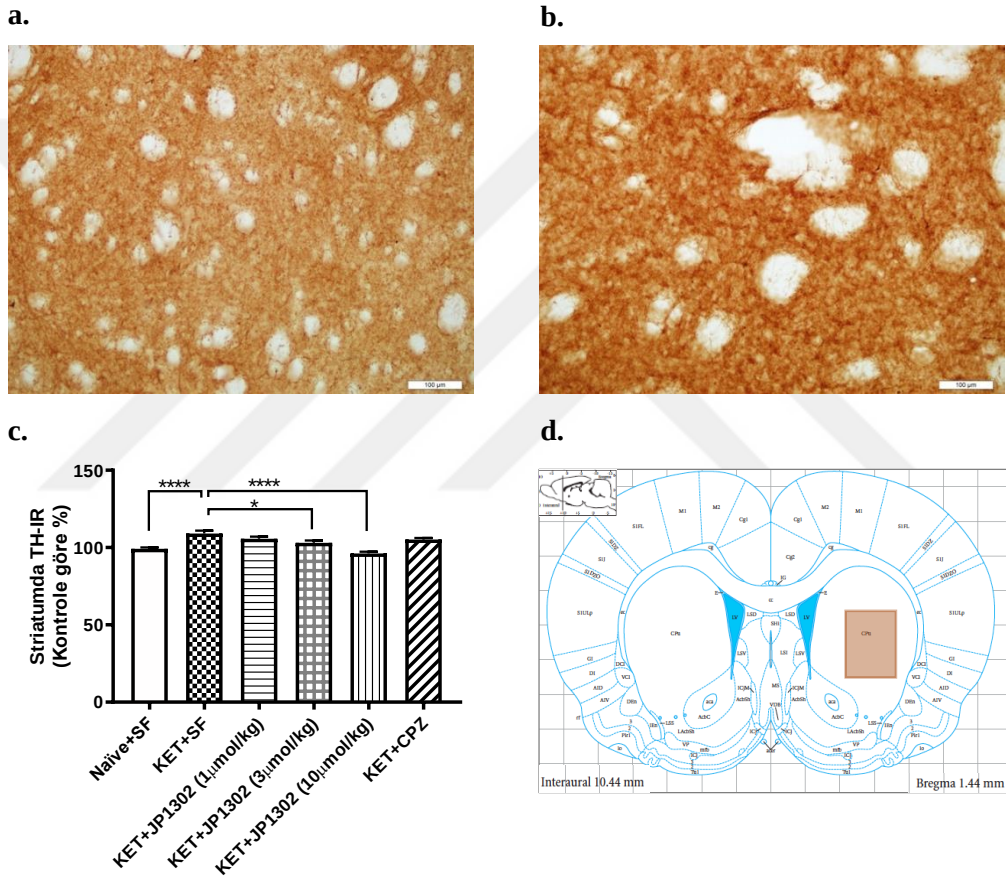
Şekil 11: Subkronik ketamin uygulamasının ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda tedavinin tanıma indeksi üzerine etkisi. Sıçanların tanıdıkları ve yeni bir objeyi incelemek için ayırdıkları süre değerlendirilerek tanıma indeksi hesaplandı (tanıma indeksi= $A / (A+B)$; A= yeni objeyi tanıma süresi, B= eski objeyi tanıma süresi). Veriler tek yönlü ANOVA ve Bonferroni *post hoc* testi ile analiz edildi (n= 8/grup * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$).

4.2. İmmünohistokimyasal analiz sonuçları

Dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazın (TH) nöronlardaki aktivitesi, dopaminerjik hücre sayısı ve dopamin yoğunluğu hakkında bilgi vermektedir. TH-IR'nin değerlendirmesi de nöron soma ve aksonlarındaki dopamin sentezi, miktarı hakkında bilgi vermektedir (Akil ve Lewis, 1994).

4.2.1. Striatumda TH immunoreaktivitesi

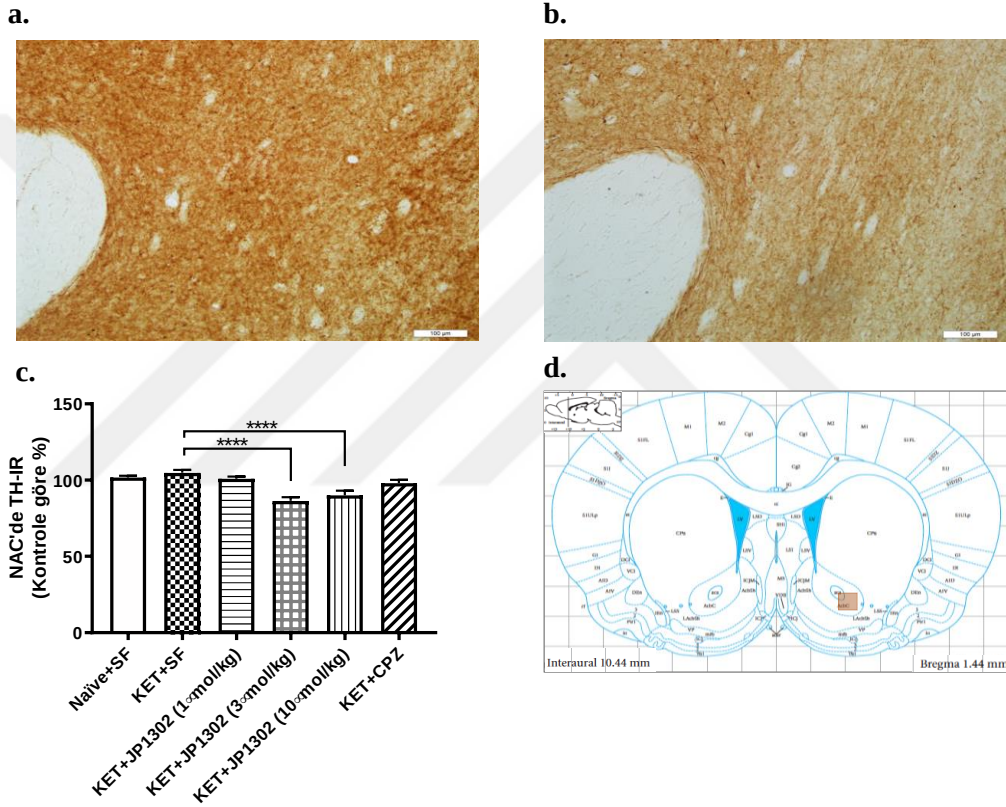
Yapılan immunohistokimyasal analizlerde KİP grubunda striatumda artmış TH-IR gözlemlendi ($p<0,0001$). KİP tedavi gruplarında 3 $\mu\text{mol/kg}$ ve 10 $\mu\text{mol/kg}$ JP-1302, artmış TH-IR'yi anlamlı olarak azalttı ($p<0,03$; $p<0,0001$; Şekil 12). Doku kayıpları sebebiyle kontrol sıçanlarında JP-1302'nin etkisinin değerlendirildiği grup immunohistokimyasal analizlere dahil edilemedi.



Şekil 12: Subkronik ketamin uygulamasının ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda tedavinin striatumdaki TH-IR'ye etkisi. a) Kontrol gruplarında striatumda TH-IR gösterilmesi. b) KİP grubunda striatumda TH-IR gösterilmesi. Tüm gruplarda TH-IR, kontrol grubuna göre yüzde olarak değerlendirildi. Tek yönlü ANOVA ve Tukey *post hoc* testi ile analiz edildi. Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi ($n=6/\text{grup}$, **** $p<0,0001$; * $p<0,03$).

4.2.2. Nükleus akumbenste TH immunoreaktivitesi

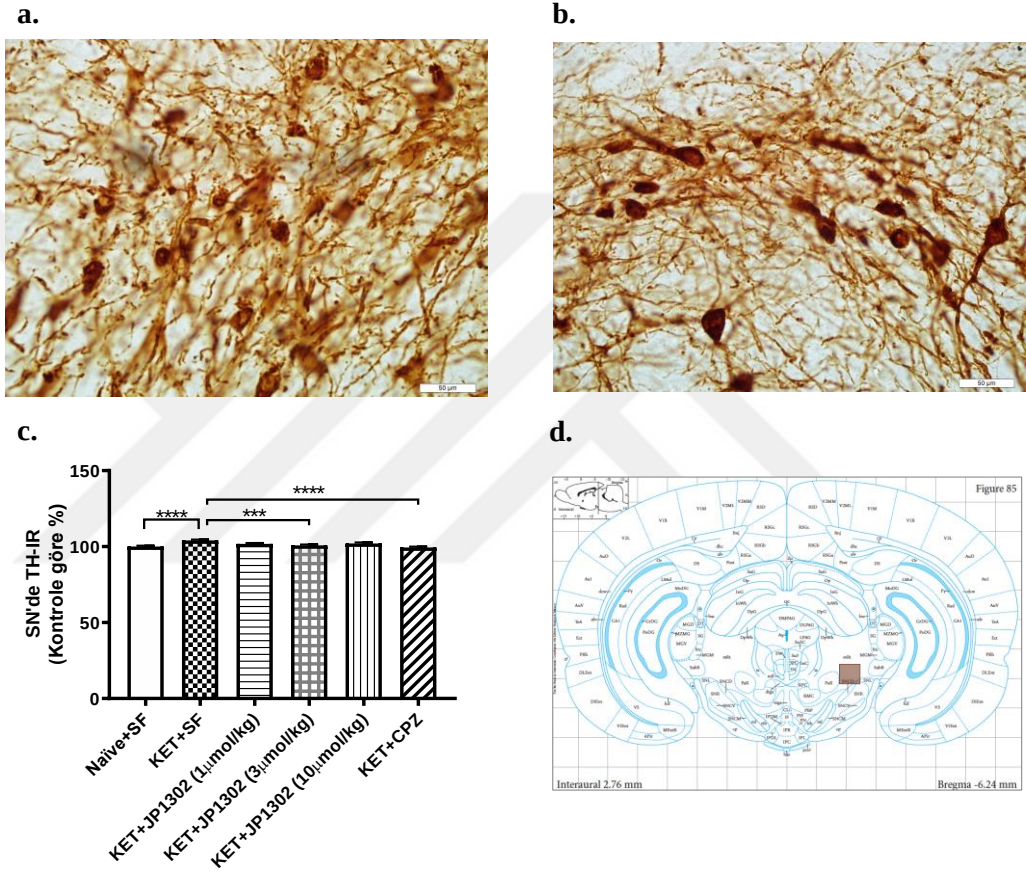
Nükleus akumbens kabuk ve çekirdek bölgesindeki TH-IR değerlendirildiğinde; ketamin uygulamasının TH-IR’de anlamlı bir farklılığa neden olmadığı gözlemlendi. Tedavi uygulanmamış KİP grubuyla, JP-1302 tedavisi uygulanmış KİP grubu karşılaştırıldığında; 3 ve 10 µmol/kg JP-1302’nin TH-IR’yi anlamlı olarak azalttığı gözlemlendi (**** $p<0,001$). Klorpromazin tedavisinin NAC’de TH immunoreaktivitesinde anlamlı bir farklılığa neden olmadığı gözlemlendi (Şekil 13).



Şekil 13: Subkronik ketamin uygulamasının ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda tedavinin nükleus akümbenste TH-IR’ye etkisi. a) KİP gruplarında NAcc’de TH-IR gösterilmesi. b) Tedavi grubunda NAcc’de TH-IR gösterilmesi. Tüm gruplarda TH-IR kontrol grubuna göre yüzde olarak değerlendirildi. Tek yönlü ANOVA ve Tukey *post hoc* testi ile analiz edildi. Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi (**** $p<0,001$).

4.2.3. Substansia nigra TH immunoreaktivitesi

Nigrostriatal yolaktaki dopaminerjik nöronların gövdelerinin bulunduğu SN’de, TH-IR gruplar arasında karşılaştırıldığında; KİP oluşturulmuş sıçanlarda TH-IR’nin anlamlı olarak arttığı gözlemlendi (**** $p<0,0001$; Şekil 14). Tedavi uygulanan gruplarda ise; 3 $\mu\text{mol/kg}$ JP-1302 ve CPZ’nin SN’deki artmış dopaminerjik aktiviteyi azalttığı gözlemlendi (*** $p=0,0003$; **** $p<0,0001$).

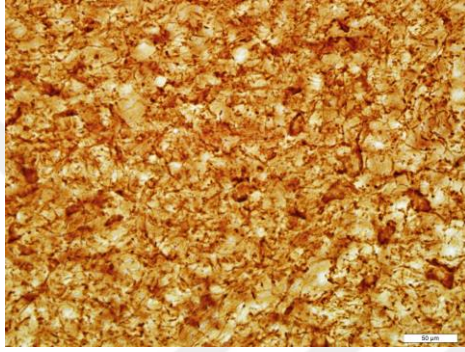


Şekil 14: Subkronik ketamin uygulamasının ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda tedavinin, SN’deki TH-IR’ye etkisi. Tüm gruplarda SN’deki TH-IR kontrol gruba göre yüzdeleri olarak değerlendirildi. Tek yönlü ANOVA ve Tukey *post hoc* testi ile analiz edildi. Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi (*** $p<0,005$; **** $p<0,001$).

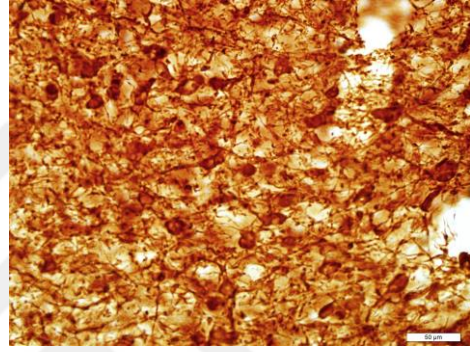
4.2.4. Ventral tegmental alanda TH immunoreaktivitesi

VTA'da TH immunoreaktivitesi gruplar arasında karşılaştırıldığında; KİP oluşturulmuş sıçanlarda TH-IR'nin anlamlı olarak arttığı gözlemlendi (* $p < 0,05$; Şekil 15). Tedavi uygulanan gruplarda ise; 1 $\mu\text{mol/kg}$ JP-1302 ve 3 $\mu\text{mol/kg}$ JP-1302 VTA'daki artmış dopaminerjik aktiviteyi azalttığı gözlemlendi (** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$).

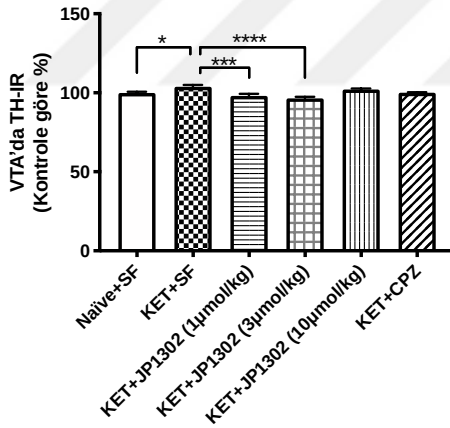
a.



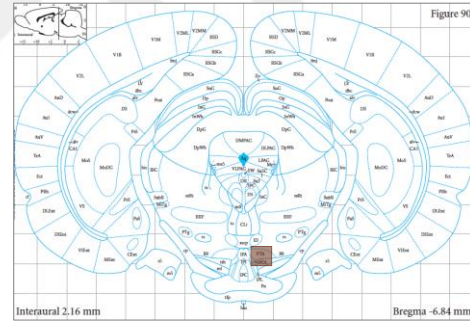
b.



c.



d.

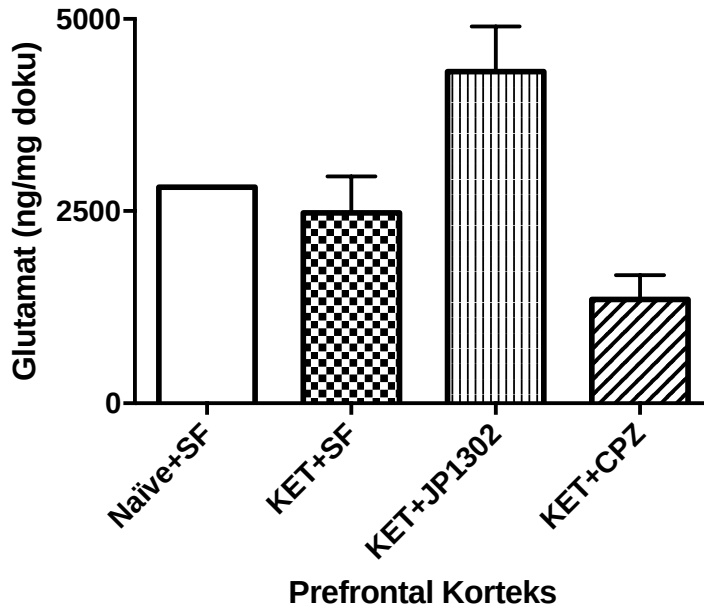


Şekil 15: Subkronik ketamin uygulamasının ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda tedavinin, VTA'daki TH-IR'ye etkisi. a) Kontrol gruplarında SN'de TH-IR gösterilmesi. b) KİP grubunda SN'de TH-IR gösterilmesi. Tüm gruplarda VTA'daki TH-IR kontrol gruba göre yüzdeleri olarak değerlendirildi. Tek yönlü ANOVA ve Tukey *post hoc* testi ile analiz edildi. Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edildi (* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$).

4.3. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Glutamat, Glutamin, GABA düzeylerinin ölçümü

Subkronik ketamin uygulamasının ve KİP oluşturulmuş sıçanlarda tedavinin nörotransmitter düzeyleri üzerine etkisi değerlendirmek amacıyla, şizofreni patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen beyin bölgelerindeki -prefrontal korteks, striatum, hipokampus- glutamat, glutamin ve GABA düzeyleri ölçüldü.

Prefrontal korteks, striatum ve hipokampüste glutamat düzeyleri karşılaştırıldığında KİP oluşturulmuş grupta ve tedavi gruplarında kontrole göre anlamlı bir farklılık bulunmadı (Şekil 16-18).

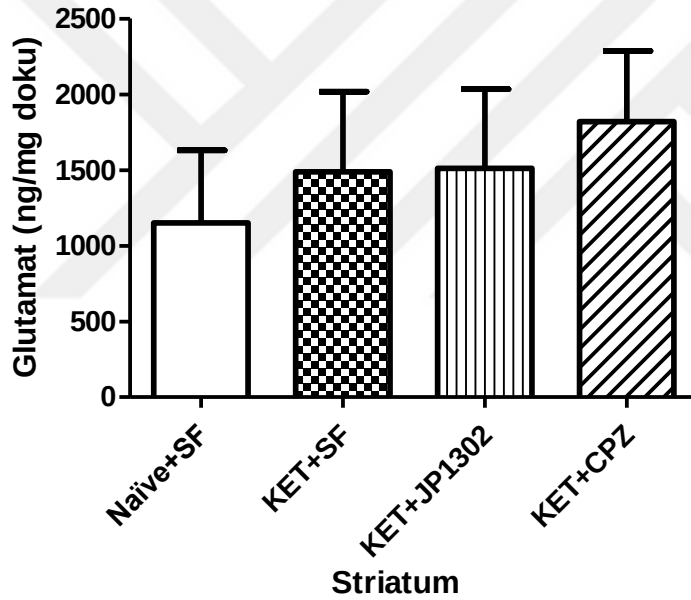


Şekil 16: Prefrontal kortekste glutamat düzeyleri (ng/mg doku). Veriler tek yönlü ANOVA ve Tukey *post hoc* testi ile analiz edildi (n= 4/grup).

Tablo 5: Prefrontal kortekste glutamat, glutamin düzeyleri (ng/mg doku) ve Gln/Glt oranı.

	Naïve+SF	KET+SF	KET+JP1302	KET+CPZ
Glutamat	1165 ± 552,9	1564 ± 561,6	2470 ± 1092	1119 ± 297,1
Glutamin	614,8 ± 455,3	650,3 ± 368,4	2001 ± 992,6	1568 ± 1013
Gln/ Glt	0,375 ± 0,111	0,410 ± 0,157	0,712 ± 0,092	0,531 ± 0,141

Veriler ortalama ve ± standart hata olarak gösterildi (n= 4/grup, Gln: glutamin, Glt: glutamat).

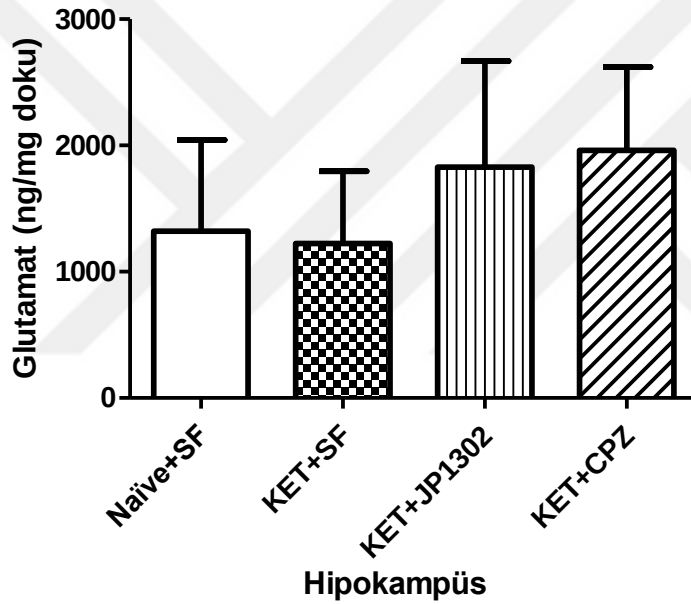


Şekil 17: Striatumda glutamat düzeyleri (ng/mg doku). Veriler tek yönlü ANOVA ve Tukey *post hoc* testi ile analiz edildi (n= 4/grup).

Tablo 6: Striatumda glutamat, glutamin düzeyleri (ng/mg doku) ve Gln/Glt oranı.

	Naïve+SF	KET+SF	KET+JP1302	KET+CPZ
Glutamat	1151 ± 479,5	1489 ± 528,2	1511 ± 523,7	1820 ± 467,9
Glutamin	254,7 ± 64,25	505,5 ± 121,4	1658 ± 749,1	1707 ± 495,0
Gln/ Glt	0,372 ± 0,073	0,407 ± 0,119	0,723 ± 0,170	0,902 ± 0,241

Veriler ortalama ve ± standart hata olarak gösterildi (n= 4/grup, Gln: glutamin, Glt: glutamat).



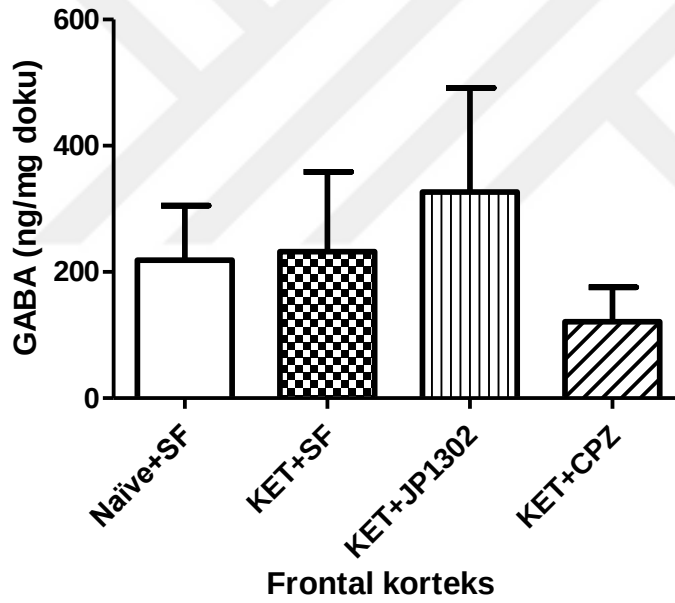
Şekil 18: Hipokampüste glutamat düzeyleri (ng/mg doku). Veriler tek yönlü ANOVA ve Tukey *post hoc* testi ile analiz edildi (n = 4/grup).

Tablo 7: Hipokampüste glutamat, glutamin düzeyleri (ng/mg doku) ve Gln/Glt oranı.

	Naïve+SF	KET+SF	KET+JP1302	KET+CPZ
Glutamat	1321 ± 723,2	1225 ± 570,6	1828 ± 842,0	1961 ± 660,8
Glutamin	201,3 ± 27,48	335,7 ± 53,82	1484 ± 816,9	1288 ± 558,7
Gln/ Glt	0,340 ± 0,035	0,634 ± 0,143	0,712 ± 0,105	0,562 ± 0,104

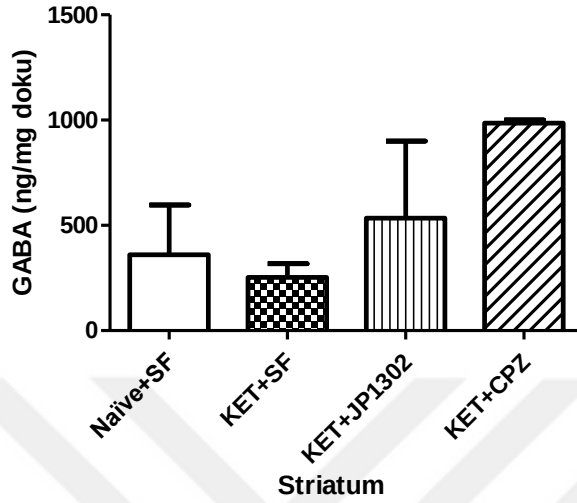
Veriler ortalama ve ± standart hata olarak gösterildi (n= 4/grup, Gln: glutamin, Glt: glutamat).

Prefrontal korteks ve hipokampüste GABA düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Şekil 19-21).

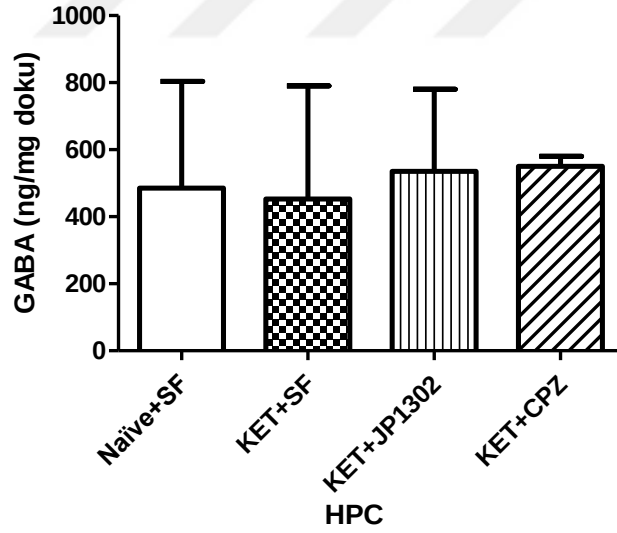


Şekil 19: Prefrontal kortekste GABA düzeyleri (ng/mg doku). Veriler tek yönlü ANOVA ve Tukey *post hoc* testi ile analiz edildi (n = 4/grup).

Striatumda GABA düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. KİP oluşturulmuş sıçanlarda CPZ uygulamasının GABA düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bir artış bulundu.



Şekil 20: Striatumda GABA düzeyleri (ng/mg doku). Veriler tek yönlü ANOVA ve Tukey *post hoc* testi ile analiz edildi (n = 4/grup).



Şekil 21: Hipokampüste GABA düzeyleri (ng/mg doku). Veriler tek yönlü ANOVA ve Tukey *post hoc* testi ile analiz edildi (n = 4/grup).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Şizofreni semptomatolojisinde, hastalık gelişiminde, prognozunda ve tedaviye cevapta yüksek değişkenlik içeren heterogenik bir bozukluktur. Yıllardır süregelen çalışmalara rağmen şizofreninin patofizyolojisi hala belirsizdir ve hastalığın tedavisi mükemmel olmaktan oldukça uzaktır. Şizofreni tedavisinde kullanılan 20'den fazla antipsikotik ilaç vardır. Fakat etkililikleri ve yan etkileri sebebiyle tedaviye uyum düşüktür ve ilaçların çoğu negatif ve kognitif semptomlara karşı etkisizdir. Negatif ve kognitif semptomlara etkili ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Klinik çalışmaların yanı sıra hastalık patofizyolojisinin anlaşılması ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilip taranabilmesi için hayvan modelleri şarttır. Şizofrenide temel olarak iki ana hayvan modeli bulunmaktadır; farmakolojik ve nörogelişimsel (lezyon modelleri de dahil). Mental hastalıkların hayvanlarda modellenmesindeki zorluk; hastalık tüm yönleriyle sadece insanda gösterilebilmektedir ve hayvan çalışmalarında varılan sonuçlar hayvanların belirli davranışlarından yola çıkarak oluşturulmaktadır (Koszla ve ark., 2020).

Bu çalışmada sıçanlarda ketaminle indüklenen şizofreni modelinde davranışsal ve moleküler değişimleri inceledik. Amacımız subkronik ketamin enjeksiyonunun şizofreninin pozitif, kognitif ve negatif semptomlarını taklit etmedeki gücünü doğrulamak, bu davranışsal defisitleri moleküler değişimlerle ilişkilendirmek ve adrenerjik sistemin antipsikotik tedavideki olası rolünü araştırmaktır. İncelediğimiz lokomotor aktivite, sosyal etkileşim ve yeni obje tanıma gibi davranışsal parametreler, literatürde birçok hastalık modelinde psikotik semptomların, sosyal becerilerin ve hafızanın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Moleküler çalışmada ise hastalık oluşumunda ve prognozunda rol aldığı bilinen nörotransmitter değişimlerini göstermek hedeflendi.

Model oluşturulan sıçanlarda herhangi bir ilaç tedavisi almamış kontrol grubu, ketamin uygulanmış grup, antipsikotik tedavi alan pozitif kontrol grup ve üç farklı dozda α_2C -AR antagonisti (JP-1302) uygulanan tedavi grupları ve yalnızca JP-1302 uygulanmış grup arasında karşılaştırma yapıldı.

Açık alanda deneğin hareketlerini kaydeden lokomotor aktivite testinde, toplam katedilen mesafe ve toplam hareket zamanı en sensitif ölçümlerdir (Nagaraju ve ark., 2010). Locomotor hiperaktivitenin psikotik ajitasyon gibi pozitif semptomların belirli bileşenlerini yansıtabileceği düşünülmektedir (Powell ve ark., 2008). Artmış lokomotor cevabın pozitif semptomların oluşmasında rol alan subkortikal hiperdopaminerjik aktiviteyi yansıttığı gösterilmiştir (O'Tuathaigh ve ark., 2015). Çalışmamızda KİP oluşturulmuş grupta beklenildiği gibi toplam kat edilen mesafede artış ve dinlenme yüzdesinde azalma gözlemlendi. İmmunohistokimyasal çalışmalarda gösterdiğimiz KİP oluşturulmuş grupta gözlenen striatal dopaminerjik aktivite artışı bu teoriyi desteklemektedir. Pozitif kontrolde uygulanan klorpromazin tedavisi artmış hiperaktiviteyi tersine çevirdi. Bu durum tipik bir antipsikotik olan klorpromazinin klinik kullanımda pozitif semptomlar üzerindeki etkisini desteklemektedir. Amfetamin ve dopaminin lokal olarak nükleus akümbense uygulanması lokomosyonu arttırmaktadır. NAcc'de dopamin sinyalinin engellenmesi ise amfetaminle indüklenen lokomosyonu azaltmıştır (Kesby ve ark., 2018). Çalışmamızda KİP gruplarında α_2C -AR antagonist uygulamasının striatum ve NAcc'de dopaminerjik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir. Bu durum α_2C -AR antagonizmasının şizofreninin pozitif semptomlarında etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Stereotipik hareketler kafa ve ön pençelerin hızlı ve tekrarlayıcı hareketleri olarak tanımlanmaktadır (Ventura ve ark., 2020). Kemirgenlerde stereotipik davranışların artışı psikotik semptomlarla ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda KİP grubunda stereotipik davranış yüzdesinde artma gözlenirken klorpromazin tedavisi bu artışı geri çevirmiştir. Locomotor aktivite deneylerinde dişi ve erkek sıçanlar arasında bazı parametrelerde anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Önceki çalışmalarda ketaminle-indüklenen şizofreni modelinde lokomosyon artışı dişilerde daha fazla gözlenmiştir (McDougall ve ark., 2019). Bu durum ketaminin farmakokinetiği ile ilişkili olabilir. Önceki çalışmalarda cinsiyet farklılığının metabolizmayı etkileyerek hedef dokulardaki ketamin konsantrasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Dişilerde tedaviyi takiben 30. dakikada ketamin beyinde ve plazmada daha yüksek konsantrasyona ulaşmıştır. Dişilerde azalmış klerens hızı ve daha uzun yarılanma

ömrü gözlenmiştir (Saland Kabbaj, 2018). Sıçanlarda cinsiyet farklılığı hem PCP farmakokinetiğini hem de bilişsel yetenekleri etkilese de subkronik PCP rejimleri obje tanıma da erkek ve dişi sıçanlarda eşit bozulmalara yol açmıştır (Gartlon ve ark., 2006; McKibben ve ark., 2010; Abdul-Monim ve ark., 2007).

Pozitif sosyal etkileşim insanlarda ve hayvanlarda duygusal iyilik-hali, sağlıklı gelişim ve üreme için esansiyeldir. Sosyal fonksiyonlarda azalma şizofrenide negatif semptomların ana özelliğidir (Ellenbroek ve Cools, 2000). Azalmış sosyal etkileşim özellikle aile ve arkadaşlık ilişkilerini zorlaştırır, iş performansını bozar (Burns ve ark., 2007). Kemirgenlerde sosyal etkileşim ölçümleri insanlardaki sosyal etkileşimin direkt analogudur (Powellam, 2006). Birçok farmakolojik ve nörogelişimsel şizofreni modelinde sosyal etkileşim defisitleri gösterilmiştir. Akut ve kronik PCP uygulamasının sosyal defisit oluşturduğu gösterilmiştir. Sosyal defisit tedaviden sonra en az 6 hafta devam etmiştir (Snigdha ve Neill, 2008). Bununla uyumlu olarak çalışmamızda subkronik ketamin uygulaması sonrası sosyal etkileşimde kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gösterilmiştir. Uyguladığımız klorpromazin tedavisi sosyal defisitte etkili olmamıştır. Bu durum, klorpromazinin klinik kullanımında görülen tabloya benzerdir. Tipik AP'ler, klorpromazin gibi, pozitif semptomlarda iyileşme sağlarken çoğu zaman diğer semptomları iyileştirmede başarısız olmaktadır (Maric ve ark., 2016). Tedavi gruplarına uyguladığımız JP-1302 istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber doz bağımlı etki ile sosyal etkileşim süresinde artış sağlamıştır. Önceki çalışmalarda α_2C -AR antagonisti ORM-13070'in sıçanlarda akut PCP indüklü sosyal etkileşim defisitini tamamen tersine çevirdiği gösterilmiştir (Sallinen ve ark., 2013a). Dahası α_2C -AR antagonistlerinin PCP ile indüklenen ve nörogelişimsel sıçan modellerinde pozitif ve kognitif defisitleri de geri çevirmiştir (Sallinen ve ark., 2007; Uys ve ark., 2016). Bir diğer selektif α_2C -AR antagonisti ORM-12741 kognitif fonksiyonlardaki etkisinin değerlendirilmesi için klinik çalışmalara girmiştir (Sallinen ve ark., 2013b; Rinne ve ark., 2017). α_2C -AR antagonistleri negatif semptomlar üzerindeki etkisini VTA'dan köken alan prefrontal dopaminerjik nöronların ateşleme aktivitesini düzenleyerek gösteriyor olabilir (Sallinen ve ark., 2013a). Bu nöronların hipofonksiyonu şizofreni hastalarındaki negatif semptomlarla yakın ilişkilidir (Winograd-Gurvich ve ark., 2006; Schwartz ve

ark., 2012). Prefrontal kortikal alandaki fonksiyonel bağlantılar akut düşük doz PCP dozundan sonra anlamlı olarak değişmiştir (Paasonen ve ark., 2017). ORM-10921 sıçanlarda mPFC’de dopamin salınımı arttırmıştır, bu durum kısmen α_2C -AR’lerin negatif semptomlar üzerindeki etkisini açıklıyor olabilir. Adrenoseptörlerin dopamin dışında birçok nörotransmitter sistem ile ilişkileri düşünüldüğünde bu etkiyi çoklu nörotransmitter sistemlere katkı sağlıyordur.

Şizofreninin tedavisinde karşılanmamış önemli bir klinik ihtiyaç, kognitif semptomların tedavisidir. Bu özellikle önemlidir, çünkü bu semptomlar prognozun belirlenmesinde ve hastanın topluma geri dönme kabiliyeti üzerinde önemli etkilere sahiptir (Keefe ve ark., 2012; Christensen ve ark., 2007). Biliş ile ilgili olarak, şizofrenide etkilenen yedi bilişsel alan vardır; dikkat / uyanıklık, işlem hızı, çalışma belleği, sözel öğrenme ve bellek, görsel öğrenme ve bellek, akıl yürütme ve problem çözme ve sosyal biliş (Green ve ark., 2004). Çok sayıda kemirgen çalışmasında kullanılan yeni obje tanıma görevi, görsel öğrenme ve hafızayı değerlendirmek için kullanılan bir prelinik yöntemdir (Lyon ve ark., 2012). Normal kemirgenler, tanıdık nesnelere göre yeni nesneleri daha uzun süre keşfeder. Tanıma indeksi, yeni nesneyi keşfetmek için harcanan zamanın toplam keşif süresine bölünmesidir. Çalışmamızda subkronik subanestezik ketamin uygulanan grupta tanıma indeksi skorunda anlamlı düşüş gözlenmiştir. Birçok sıçan şizofreni modelinde YOT testinde benzer sonuçlar elde edilmiştir (Cadinu ve ark., 2018). Aışma fazında objeleri tanıma süresinde ketamin grubunda diğer gruplara göre farklılık gözlenmemiştir. Bu durum, ketaminin hafıza skorunu düşürücü etkisinin sensorimotor bozukluk aracılığıyla olmadığını düşündürmektedir. Klorpromazin uygulaması tanıma indeksi üzerinde etkili olmamıştır. Klinik kullanımda özellikle atipik antipsikotiklerin kognitif semptomlar üzerinde etkisiz olduğu gözlemine uygundur. Çalışmamızda ketamin uygulanan grupta skor düşerken, yüksek doz JP-1302 uygulaması bu skorda iyileştirici etki yapıyor olarak görünmüştür. α_2C -AR seçici antagonistleri JP-1302, ORM-10921 ve ORM-12741, NMDA-antagonisti kaynaklı nöropsikiyatrik hastalık hayvan modellerinde kognitif ve sosyal disfonksiyonu tersine çevirir (Sallinen ve ark., 2013a; Sallinen ve ark., 2013b). Mekanizma belirsiz olmasına rağmen, hipoglutamaterjik durumların neden olduğu semptomları hafifletmede seçici α_2C -AR

antagonizminin (agonizm değil) faydalı bir rolü olabileceğini gösterir. α_2C -AR'lerin spesifik dağılım paterni, şizofreni gibi hipokampal ve striatal disfonksiyon içeren hastalıklarda rolü olduğunu düşündürmektedir. Kognisyon ile ilişkili bu kortiko-limbik yapılarda α_2C -AR aktivasyonunun değiştirilmesi kognisyonda değişime yol açmaktadır.

Şizofrenide hayvan modelleri çalışmalarında iki cinsiyetin de değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır (5/97, Hill, 2016). PCP'ye cevapta cinsiyetler arası farklılıklar gözlenmektedir. Erkek fareler PCP'ye cevap olarak sükröz tercih testinde anhedonik davranışlar ve anksiyojenik davranışlar sergilerken, PCP maruziyeti olan dişi fareler yükseltilmiş artı labirent testinde anksiyolitik davranışlar sergilemiştir (Turgeon ve ark. 2010). Fakat PCP ile indüklenen PPI bozukluğu (Martinez ve ark. 2000) ve çalışma belleği bozukluğu (Marrs ve ark., 2005) ve striatal, hipokampal ve serebral bölgelerde NMDA alt-ünitelerinde ve GABAerjik internöronlar ekspresyonlarında ve erkek ve dişilerde benzer sonuçlar elde edilmiştir (Anastasio ve ark. 2008; Wang ve ark. 2008; Bullock ve ark., 2009). Ketaminle indüklenen modellerde iki cinsiyeti de değerlendiren çalışma bulunmamaktadır (Hill, 2016). Hayvan modelleri, psikiyatrik bozuklukların nörobiyolojisini ve mevcut ve yeni psikotropiklerin etki mekanizmasını incelemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Desbonnet ve ark., 2012). Bununla birlikte, modeller çoğunlukla erkek hayvanlar için geliştirilmiş ve valide edilmiş olduğundan, bu tür klinik öncesi farmakolojik çalışmalarda rutin olarak erkek hayvanlar kullanılmaktadır (Beery ve ark., 2011). Östrus siklusunun beklenen sonuçları karıştırabileceği düşünüldüğü için dişi hayvanlar genellikle çalışmalara dahil edilmemektedir (Becker ve ark., 2005). Hedeflenen tedavi grubunda her iki cinsiyetin de varlığı düşünülerek çalışmamıza hem erkek ve dişi hayvanlar dahil edilmiştir. Davranış testlerindeki farklılıklar değerlendirildiğinde; YOT ve sosyal etkileşim deneyinde cinsiyetler arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Açık alan testinde ise dişi sıçanlar ketaminin etkisine daha duyarlı olduğu gözlenmiştir. KİP oluşturulmuş dişi grupta lokomotor aktivitede anlamlı bir artış gözlenirken, erkek sıçanlarda bu artış daha ılımlı olarak gözlenmiştir. Önceki çalışmalarda MK-801'i takiben, dişi sıçanlar, hareket skorları, basmakalıp koklama ve ataksi puanları olan erkek sıçanlara göre anlamlı derecede daha fazla davranışsal

duyarlılık göstermektedir (Andiné ve ark., 1999). Dişi sıçanlar ayrıca PCP uygulaması sonrası, hiperaktivite, stereotipik davranışlar, motor koordinasyon bozukluğu, titreme ve ataksik davranışlarda erkek sıçanlara göre daha fazla etki gözlenmiştir (Wessinger, 1995). Gözlenen bu davranış farklılıklarına birçok faktör katkıda bulunabilir. PCP'nin farmakinetiğinin değerlendirildiği bir çalışmada erkek sıçanlarla aynı dozda PCP verilen dişi sıçanların plazma ve beyin dokularında daha fazla miktarda PCP bulunmuştur. Ayrıca, erkeklerde dişi sıçanlardan daha yüksek hepatik sitokrom P-450 içeriği ve anilin hidroksilaz aktivitesi gösterilmiştir (Nabeshima ve ark., 1984) ve cinsel olarak dimorfik etkilerin, biyotransform PCP yeteneğindeki farklılıklardan kaynaklandığı sonucuna varmışlardır. Ovariectomi veya dişi sıçanlarda kronik testosteron, PCP'nin stereotipli davranışlar üretmek için etkilerini azaltırken, erkek sıçanlarda kastrasyon veya kronik östradiol ters etki yapmıştır. Erkek sıçanlara veya kastrasyona östradiol uygulanması sitokrom P-450 aktivitelerinin azalmasına neden olmuştur (Nabeshima ve ark., 1984). Çalışmamızda teknik aksaklıklar sebebiyle dişi sıçanlarda östral siklus tayini yapılamamıştır. Bu sebeple davranışsal değişikliklerdeki farklılığa ketamin farmakokinetiğindeki farklılığın yanı sıra östrojen ve progesteron seviyelerinin etkilerini değerlendirmek mümkün olmamıştır. Çalışmamızda YOT ve sosyal etkileşimde dişi ve erkek sıçanlar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiş olmakla beraber siklus tayinin yapıldığı ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özellikle hastalığın erken evrelerinde dopaminerjik aktivitede görülen artışının özellikle pozitif ve kognitif semptomlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Dopamin sentezi, salınımı, reseptör sayısı ve afinitesi gibi birçok bileşen bu hiperdopaminerjik aktivitenin kaynağı olabilir. Bundan yola çıkarak katekolamin sentezinde hız sınırlayıcı enzim olması sebebiyle tirozin hidroksilaz (TH) aktivitesi, TH ekspresyonundaki değişimler şizofrenideki dopaminerjik aktivite değişimlerini yansıtır olabilir (Mueller ve ark., 2004). Postmortem beyin dokularında yapılan bir çalışmada şizofrenili bireylerde kauadat ve putamen nükleusta TH enzim aktivitesinin artmış olduğu gözlenmiştir (Toru ve ark., 1982). Deneysel çalışmalarda NMDA antagonisti olan MK-801 ile psikoz modeli oluşturulmuş sıçanlarda TH seviyesinin arttığı görülmüştür (Huang ve ark., 2014). Bu bulgular çalışmamızda

elde ettiğimiz ketaminli gruplarda görülen TH-IR artışıyla tutarlıdır. Dahası striatum ve kaudat nükleusta JP-1302'nin yüksek konsantrasyonlarında TH-IR aktivitesinde azalma gözlenmesi bu ajanın tedavi edici etkisini gösteriyor olabilir.

VTA beyindeki önemli dopamin merkezlerindendir. VTA'dan çıkan dopaminerjik nöronlar korteks ve limbik yapılara uzanarak mezokortikal ve mezolimbik yolları oluştururlar. Şizofreni patofizyolojisinde mezokortikal yolağın inhibisyonu, mezolimbik yolun aktivasyonu söz konusudur. Aynı bölgeden çıkan iki farklı yolun birinin inhibe olurken diğerinin aktive olmasının bir açıklaması korteksten çıkıp VTA'ya uzanan glutamaterjik nöronların bir yolu aktive ederken diğerini inhibe etmesidir. Bu etkiyi GABAerjik internöron aracılığıyla gösterirler. Glutamaterjik nöronlar mezokortikal yolaktaki dopaminerjik nöronlara bir GABAerjik internöron aracılığıyla bağlanırken, mezolimbik yolaktaki nöronlara direkt bağlanır. Bu sebeple hipoglutamaterjik durum şizofrenide olduğu gibi mezolimbik yolda aşırı aktivasyona, mezokortikal yolda ise inhibisyona yol açar. VTA'da TH ekspresyonunun değerlendirildiği çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Bazı çalışmalarda NMDA antagonisti sonrası TH mRNA düzeyinde azalma gözlenirken (Castone ve ark., 2015; Katyama ve ark., 2013), bazı çalışmalarda artış gözlenmiştir (Du Bois ve ark., 2008). Bizim çalışmamızda VTA'da TH-IR'sinde kronik ketamin uygulaması sonrası artış gözlenmiştir. Bu artış KİP grubunda NAcc'de gözlenen TH-IR artışıyla ve hiperlokomosyon bulgusu ile uyumludur. Çalışmamızda, belirlenen beyin bölgelerinde total dopaminerjik aktivite değerlendirilmiştir. Ekstraselüler dopamin seviyelerinin değerlendirildiği ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma ketaminle indüklenen şizofreni modelinde JP-1302'nin etkisini inceleyen ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Ayrıca subkronik ketamin uygulamasının TH-IR'si üzerindeki etkisini değerlendiren sayılı çalışmalardandır. Literatürde ketaminle indüklenen şizofreni modelinde dişi ve erkek sıçanların değerlendirildiği çalışma sayısı sınırlıdır. Çalışmamızda ketamin uygulamasının cinsiyetler arasındaki davranışsal farklılıkları değerlendirilmiştir. Çalışmanın kısıtlılıklarından biri pozitif kontrol grubunda tedavi olarak tipik antipsikotik

seçilmiş olmasıdır. Tipik antipsikotiklerin negatif ve kognitif semptomlar üzerinde etkileri sınırlıdır. Bu semptomları değerlendirebilmek atipik bir antipsikotik seçimi için daha uygun olacaktır. Nörotransmitter seviyeleri beyin dokusu homojenizasyonu sonrası değerlendirilmiştir. Bu nedenle hücre içi ve dışı nörotransmitter ayırımına gidilememiştir. Yapılacak mikrodializ çalışmalarıyla yalnızca ekstraselüler nörotransmitter seviyeleri değerlendirilebilir.

Sonuç olarak, ketaminle indüklenen şizofreni modelini değerlendirdiğimiz bu çalışmadan elde edilen davranışsal ve immunohistokimyasal veriler bu modelin şizofreni patofizyolojisi ve antipsikotik tedavi araştırmalarında faydalı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca bu çalışma α_2C -adrenoseptörleri hedef alan ilaçların şizofreninin tedavisinde umut verici ajanlar olabileceklerini göstermektedir.

6. KAYNAKLAR

Abekawa T, Honda M, Ito K, Inoue T, Koyama T. Effect of MS-153 on the development of behavioral sensitization to locomotion- and ataxia-inducing effects of phencyclidine. *Psychopharmacology*. 2002; 160:122-131.

Abdul-Monim Z, Neill JC, Reynolds GP. Sub-chronic psychotomimetic phencyclidine induces deficits in reversal learning and alterations in parvalbumin-immunoreactive expression in the rat. *J Psychopharmacol*. 2007; 21:198-205.

Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, et al. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97(14):8104-8109.

Adler CM, Goldberg TE, Malhotra AK, Pickar D, Breier A. Effects of ketamine on thought disorder, working memory, and semantic memory in healthy volunteers. *Biol Psychiatry*. 1998; 43(11):811-816.

Ahn KH, Youn T, Cho SS, Ha TH, Ha KS, Kim MS, et al. N-methyl-D-aspartate receptor in working memory impairments in schizophrenia: event-related potential study of late stage of working memory process. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry*. 2003; 27(6):993-999.

Akil M, Lewis DA. The distribution of tyrosine hydroxylase-immunoreactive fibers in the human entorhinal cortex. *Neuroscience*. 1994; 60:857-874.

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Publishing, 2013a.

Amitai N, Markou A. Chronic nicotine improves cognitive performance in a test of attention but does not attenuate cognitive disruption induced by repeated phencyclidine administration. *Psychopharmacology*. 2009; 202:275-286.

Amitai N, Semenova S, Markou A. Cognitive-disruptive effects of the psychotomimetic phencyclidine and attenuation by atypical antipsychotic medications in rats. *Psychopharmacology*. 2007; 193:521-537.

Anand R, Hartman R, Graham S, Forrest E, Faravelli L. Evenamide, a Putative Antipsychotic, Targets Abnormal Electrical Activity and Glutamatergic Abnormalities to Improve Psychotic Symptoms in Patients With Schizophrenia: Results From a Phase II, Placebo-Controlled Trial. *Schizophr Bull*. 2017; 43(1):13-14.

Anand A, Charney DS, Oren DA, Berman RM, Hu XS, Capiello A, et al. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57(3):270-276.

Anastasio NC, Johnson KM. Differential regulation of the NMDA receptor by acute and sub-chronic phencyclidine administration in the developing rat. *J Neurochem*. 2008; 104(5):1210-1218.

AndeÂn NE, Roos BE, Werdinius B. Effects of chlorpromazine, haloperidol and reserpine on the levels of phenolic acids in rabbit corpus striatum. *Life Sci*. 1964; 3:149-158.

- AndeÂn N, Butcher SG, Corrodi H, Fuxe K, Ungerstedt U. Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics. *Eur J Pharmacol.* 1970; 11:303-314.
- Andiné P, Widermark N, Axelsson R, Nyberg G, Olofsson U, Mårtensson E, Sandberg M. Characterization of MK-801-induced behavior as a putative rat model of psychosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 290(3):1393-408.
- Andretic R, van Swinderen B, Greenspan RJ. Dopaminergic modulation of arousal in *Drosophila*. *Curr Biol.* 2005; 15:1165-1175.
- Anggono V, Huganir RL. Regulation of AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol.* 2012; 22(3):461-469.
- Angrist B, Sathananthan G, Wilk S, Gershon S. Amphetamine psychosis: behavioral and biochemical aspects. *J Psychiatr Res.* 1974; 11:13-23.
- Anis NA, Berry SC, Burton NR, Lodge D. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol.* 1983; 79(2):565-575.
- Aperia AC. Intrarenal dopamine: a key signal in the interactive regulation of sodium metabolism. *Annu Rev Physiol.* 2000; 62:621-647.
- Arnsten AF. Adrenergic targets for the treatment of cognitive deficits in schizophrenia. *Psychopharmacology.* 2004; 174:25-31.
- Aston-Jones G. Brain structures and receptors involved in alertness. *Sleep Med.* 2005; 6:3-7.
- Ayalew M, Le-Niculescu H, Levey DF, Jain N, Changala B, Patel SD, et al. Convergent functional genomics of schizophrenia: from comprehensive understanding to genetic risk prediction. *Mol. Psychiatry.* 2012; 17:887-905.
- Bakker CB, Amini FB. Observations on the psychotomimetic effects of Sernyl. *Compr Psychiatry.* 1961; 2:269-280.
- Baker M, Hong SI, Kang S, Choi DS. Rodent models for psychiatric disorders: problems and promises. *Lab Anim Res.* 2020; 36:9.
- Balıkçı K, Aydın O, Taş C, Danacı AE. Şizofreni Hastalarının Annelerinin Zihin Kuramı Kapasitelerinin Hastalık Şiddeti Üzerine Etkisinin İncelenmesi. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2018; 29(2):87-91.
- Balu DT et al. An mGlu5-Positive Allosteric Modulator Rescues the Neuroplasticity Deficits in a Genetic Model of NMDA Receptor Hypofunction in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2016; 41(8):2052-61.
- Barbeau A, Sourkes TL, Murphy GF. Les catecholamines dans la maladie de parkinson. In: de Ajuriaguerra, ed., *Monoamine et Systeme Nerveux Central*. Geneva, Geoug and Paris, Masson, pp. 1962; 247-262.

- Bardgett ME, Points M, Ramsey-Faulkner C, Topmiller J, Roflow J, McDaniel T, et al. The effects of clonidine on discrete-trial delayed spatial alternation in two rat models of memory loss. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 33:1980-91.
- Barr CE, Mednick SA and Munk-Jørgensen P. Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia: A 40-year study. *Archives of General Psychiatry*. 1990; 47:869-74.
- Barraud Q, Obeid I, Aubert I et al. Neuroanatomical study of the A11 diencephalospinal pathway in the non-human primate. *PLoS ONE*. 2010; 5:e13306.
- Basu S, Dasgupta PS. Dopamine, a neurotransmitter, influences the immune system. *J Neuroimmunol*. 2000; 102:113-124.
- Baumeister AA, Francis JL. Historical development of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *J Hist Neurosci*. 2002; 11(3):265-277.
- Beck AT, Rector NA, Stolar N, Grant P. Schizophrenia: Cognitive Theory, Research, and Therapy. New York, New York: Guilford Press; 2009. Biological Contributions; pp. 30-61.
- Becker JB, Arnold AP, Berkley KJ, Blaustein JD, Eckel LA, Hampson E, Herman JP, Marts S, Sadee W, Steiner M, Taylor J, Young E. Strategies and methods for research on sex differences in brain and behavior. *Endocrinology*. 2005; 146(4):1650-73.
- Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011; 35(3):565-72
- Bein HJ. Biological research in the pharmaceutical industry with reserpine. In: Ayd FJ, Blackwell B, eds., *Discoveries in Biological Psychiatry*. Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1970. p: 142-154.
- Beiser M, Iacono W.G. An update on the epidemiology of schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*. 1990; 35:657-68.
- Bell R, Kalso E. Ketamine for pain management. *Pain reports*. 2018; 3:1-8.
- Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocr Rev*. 2001; 22:724-763.
- Benes FM, Berretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25:1-27.
- Berridge KC, Kringelbach ML. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology*. 2008; 199:457-480.
- Berrios GE, Hauser R: The early development of Kraepelin's ideas on classification: a conceptual history. *Psychol Med* 1988; 18:813-821.
- Bertler AÊ, Carlsson A, Rosengren E. Release by reserpine of catechol amines from rabbits' hearts. *Naturwissen*. 1956; 43:521.

Birkmayer W von, Hornykiewicz O. Der l-3,4- dioxypheylalanin- effekt bei der parkinson-akinese. *Wien Klin Wochenschr.* 1961; 73:787-788.

Bitanhirwe BK, Peleg-Raibstein D, Mouttet F, Feldon J, Meyer U. Late prenatal immune activation in mice leads to behavioral and neurochemical abnormalities relevant to the negative symptoms of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35:2462-2478.

Black JE, Kodish IM, Grossman AW, Klintsova AY, Orlovskaya D, Vostrikov V et al. Pathology of layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004; 161:742-744.

Bleuler E: Die Prognose der Dementia praecox (Schizophreniegruppe). *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychischgerichtliche Medizin* 1908; 65:436-464.

Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature.* 1993; 361(6407):31-39.

Boddum K, Hougaard C, Xiao-Ying Lin J, et al. Kv3.1/Kv3.2 channel positive modulators enable faster activating kinetics and increase firing frequency in fast-spiking GABAergic interneurons. *Neuropharmacology.* 2017; 118:102-112.

Boksa P. Abnormal synaptic pruning in schizophrenia: Urban myth or reality? *J Psychiatry Neurosci.* 2012; 37(2):75-77.

Bonne O, Vythilingam M, Inagaki M, Wood S, Neumeister A, Nugent AC, Snow J, Luckenbaugh DA, Bain EE, Drevets WC, Charney DS. Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2008; 69:1087-091.

Bou Khalil R, Richa S. When affective disorders were considered to emanate from the heart: the Ebers papyrus. *Am J Psychiatry.* 2014; 171(3):275.

Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: Relationship to steady-state plasma concentrations. *Anesthesiology* 1998; 88:82-88.

Bowler AE. and Torrey EF. Influenza and schizophrenia: Helsinki and Edinburgh. *Archives of General Psychiatry.* 1990; 47:876-7.

Bosson MG, Antoniadou M, Azis M, et al. Association of Hippocampal Glutamate Levels With Adverse Outcomes in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis. *JAMA Psychiatry.* 2019; 76(2):199-207.

Bradbury TN and Miller GA. Season of birth in schizophrenia: a review of evidence, methodology and etiology. *Psychology Bulletin.* 1985; 98:569-94.

Braslow JT, Marder SR. History of Psychopharmacology. *Annual Review of Clinical Psychology.* 2019; 15(1):25-50.

Brenner GM, Stevens CW. *Pharmacology.* Philadelphia, PA: Elsevier. 2018.

Brodie BB, Shore PA, Pletscher A: Serotoninreleasing activity limited to rauwolfia alkaloids with tranquilizing action. *Sci.* 1956; 123:992-993.

Broadbelt K, Byne W, Jones LB. Evidence for a decrease in basilar dendrites of pyramidal cells in schizophrenic medial prefrontal cortex. *Schizophr. Res* 2002; 58:75-81.

Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am. J. Psychiatry*. 2010; 167:261-280.

Brown JH, Makman MH. Stimulation by dopamine of adenylate cyclase in retinal homogenates and of adenosine-3':5'-cyclic monophosphate formation in intact retina. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1972; 69(3):539-543.

Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010; 36:71-93.

Buckholtz JW, Treadway MT, Cowan RL et al. Dopaminergic network differences in human impulsivity. *Science*. 2010; 329:532.

Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE (eds.). *The Merck index. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals*. 11th Edition. Merck & Co. Inc.: Rahway, New Jersey, USA, 1989.

Bugarski-Kirola D, Iwata N, Sameljak S, et al. Efficacy and safety of adjunctive bitopertin versus placebo in patients with suboptimally controlled symptoms of schizophrenia treated with antipsychotics: results from three phase 3, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre studies in the SearchLyte clinical trial programme. *Lancet Psychiatry*. 2016; 3(12):1115-1128.

Bullock WM, Bolognani F, Botta P, Valenzuela CF, Perrone-Bizzozero NI. Schizophrenia-like GABAergic gene expression deficits in cerebellar Golgi cells from rats chronically exposed to low-dose phencyclidine. *Neurochem Int*. 2009; 55(8):775-782.

Bunemann M, Bucheler MM, Philipp M, Lohse MJ, Hein L. Activation and deactivation kinetics of α 2A- and α 2C-adrenergic receptor-activated G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channel currents. *J Biol Chem*. 2001; 276:47512-7.

Burns T, Catty J, Becker T. et al. The effectiveness of supported employment for people with severe mental illness: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370:1146-1152.

Burden S, Yarden Y. Neuregulins and their receptors: a versatile signaling module in organogenesis and oncogenesis. *Neuron*. 1997; 18:847-855.

Bucheler MM, Hadamek K, Hein L. Two α 2-adrenergic receptor subtypes, α 2A and α 2C, inhibit transmitter release in the brain of gene-targeted mice. *Neuroscience*. 2002; 109:819-26.

Cachope R, Cheer JF. Local control of striatal dopamine release. *Front Behav Neurosci*. 2014; 8:188.

Cadinu D, Grayson B, Podda G, Harte MK, Doostdar N, Neill JC. NMDA receptor antagonist rodent models for cognition in schizophrenia and identification of novel drug treatments, an update. *Neuropharmacology*. 2018; 142:41-62.

Cannon TD, Chung Y, He G, et al. North American Prodrome Longitudinal Study Consortium. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: A multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry*. 2015; 77(2):147-157.

Cantor- Graae E. and Selten J.P. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am. J. Psychiatry*. 2005; 162, 12-24.

Carlezon WA, Thomas MJ. Biological substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis. *Neuropharmacology*. 2009; 56:122-132.

Carlsson A. A paradigm shift in brain research. *Science*. 2001; 294(5544):1021-1024.

Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol Rev*. 1959; 2: 490-493.

Carlsson A, Lindqvist M. Effect Of Chlorpromazine Or Haloperidol On Formation Of 3-methoxytyramine And Normetanephrine In Mouse Brain. *Acta Pharmacol Toxicol*. 1963; 20:140-144.

Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nat*. 1957; 180: 1200.

Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T, Waldeck B. On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Sci*. 1958; 127: 471.

Carpenter WT, Koenig JI. The evolution of drug development in schizophrenia: past issues and future opportunities. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33:2061-2079.

Cassidy CM, Van Snellenberg JX, Benavides C, et al. Dynamic Connectivity between Brain Networks Supports Working Memory: Relationships to Dopamine Release and Schizophrenia. *J Neurosci*. 2016; 36(15):4377-4388.

Castle DJ, Buckley PF. Schizophrenia. Oxford, UK: Oxford University Press; 2008.

Cattabeni F, DiLuca M. Developmental models of brain dysfunctions induced by targeted cellular ablations with methylazoxymethanol. *Physiol Rev*. 1997; 77:199-215.

Cenci MA. Dopamine dysregulation of movement control in L-DOPA-induced dyskinesia. *Trends Neurosci*. 2007; 30:236-243.

Chambers RA, Moore J, McEvoy JP, Levin ED. Cognitive effects of neonatal hippocampal lesions in a rat model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1996; 15:587-594.

Chen G, Federation Proc., 1958; 17:338.

Chevalleyre V, Takahashi KA, Castillo PE. Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. *Annu Rev Neurosci*. 2006; 29:37-76.

Chopra RN, Gupta JC, Mukherjee B: The pharmacological action of an alkaloid obtained from *rauwolfia serpentina*, benth. *Indian J Med Res*. 1933; 21:261-271.

Chung DW, Volk DW, Arion D, Zhang Y, Sampson AR, Lewis DA. Dysregulated ErbB4 Splicing in Schizophrenia: Selective Effects on Parvalbumin Expression. *Am J Psychiatry*. 2016; 173(1):60-68.

Clemens S, Rye D, Hochman S. Restless legs syndrome Revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology*. 2006; 67:125-130.

Clouston TS. *Clinical Lectures on Mental Diseases*. 6th ed. London, UK: J&A Churchill; 1904.

Cloutier M, Aigbogun MS, Guerin A, et al. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2013. *J Clin Psychiatry*. 2016; 77(6):764-771.

Cochran SM, Kennedy M, McKerchar CE, Steward LJ, Pratt JA, Morris BJ. Induction of metabolic hypofunction and neurochemical deficits after chronic intermittent exposure to phencyclidine: differential modulation by antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28:265-275.

Cohen BD, Rosenbaum G, Luby ED, Gottlieb JS. Comparison of phencyclidine hydrochloride (sernyl) with other drugs: simulation of schizophrenic performance with phencyclidine hydrochloride (sernyl), lysergic acid diethylamide (LSD-25), and amobarbital (amytal) sodium; II. Symbolic and sequential thinking. *Arch Gen Psychiatry*. 1962; 6:395-401.

Conn PJ and Jones CK. Promise of mGluR2/3 activators in psychiatry. *Neuropsychopharmacology*. 2009a; 34(1):248-9.

Conn PJ et al. Activation of metabotropic glutamate receptors as a novel approach for the treatment of schizophrenia. *Trends Pharmacol Sci*. 2009b; 30(1):25-31.

Contreras F, Fouilloux C, Bolívar A et al. Dopamine, hypertension and obesity. *J Hum Hypertens*. 2002; 16:S13.

Cools AR, Van Rossum JM. Excitation-mediating and inhibition-mediating dopamine-receptors: a new concept towards a better understanding of electrophysiological, biochemical, pharmacological, functional and clinical data. *Psychopharmacologia*. 1976; 45(3):243-254.

Correll CU, Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:519-534.

Corssen G, Domino E, Arbor A. Dissociative Anesthesia: the phencyclidine derivative C1-581. *Anesth. Analg. Curr. Res*. 1965; 45:29-40.

Cottingham C, Wang Q. $\alpha 2$ Adrenergic receptor dysregulation in depressive disorders: implications for the neurobiology of depression and antidepressant therapy. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012; 36:2214-25.

Coyle JT. The Glutamatergic Dysfunction Hypothesis for Schizophrenia, *Harvard Review of Psychiatry* 1996; 3(5): 241-253.

Coyle JT, Basu A, Benneyworth M, Balu D, Konopaske G. Glutamatergic synaptic dysregulation in schizophrenia: therapeutic implications. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2012; 213:267-295.

Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antipsychotic drugs. *Sci.* 1976; 192:481-483.

Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: A review and analysis. *Hist. Psychiatry* 2007; 18:39-60.

Crismon L, Argo TR, Buckley PF. Schizophrenia. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, ed. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 9th ed. New York, New York: McGraw-Hill; 2014. p:1019-1046.

Christensen TQ. The influence of neurocognitive dysfunctions on work capacity in schizophrenia patients: a systematic review of the literature, *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2007; 11(2):89-101.

Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatry disorders: A genome-wide analysis. *Lancet*. 2013; 381(9875):1371-1379.

Crow T, Baker H, Cross A, Joseph M, Lofthouse R, Longden A. Monoamine Mechanisms in Chronic Schizophrenia: Post-Mortem Neurochemical Findings. *British Journal of Psychiatry*. 1979; 134(3):249-256.

Curley AA, Arion D, Volk DW, et al. Cortical deficits of glutamic acid decarboxylase 67 expression in schizophrenia: clinical, protein, and cell type-specific features. *Am J Psychiatry*. 2011; 168(9):921-929.

Curran HV, Morgan C. Cognitive, dissociative and psychotogenic effects of ketamine in recreational users on the night of drug use and 3 days later. *Addiction*. 2000; 95:575-590.

Dalgarno PJ, Shewan D. Illicit use of ketamine in Scotland. *Journal of Psychoactive Drugs*. 1996; 28(2):191-199.

Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007; 61(1):25-36.

Davies B, Beech H. The Effect of 1-Arylcyclohexylamine (Sernyl) on Twelve Normal Volunteers. *Journal of Mental Science*. 1960; 106(444):912-924.

Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991; 148:1474-1486.

Delay J, Deniker P, Harl JM. Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP). *Ann Med Psychol (Paris)*. 1952; 110:112-117.

Delay J, Deniker P. *Methodes chimiotherapiques en psychiatrie*. Paris: Masson, 1961.

Demarest KT, Riegle GD, Moore KE. Prolactin-induced activation of tuberoinfundibular dopaminergic neurons: evidence for both a rapid 'tonic' and a delayed 'delayed' component. *Neuroendocrinology*. 1984; 38:467-475.

Dempster K, Norman R, Théberge J, Densmore M, Schaefer B, Williamson P. Glutamatergic metabolite correlations with neuropsychological tests in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2015; 233(2):180-185.

Deniker P. Discovery of the clinical use of neuroleptics. In: Parnham MJ, Bruinvels J, eds., *Discoveries in Pharmacology*. Vol. 1: Psycho and Neuropharmacology. New York, Elsevier. 1983; p:163-180.

Depue RA, Collins PF. Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Behav Brain Sci*. 1999; 22:491-517.

Desbonnet L, O'Tuathaigh CM, Waddington JL. Modeling schizophrenia: uncovering novel therapeutic targets. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012; 5(6):667-76.

Dinis-Oliveira RJ. Metabolism and metabolomics of ketamine: a toxicological approach. *Forensic Sci. Res*. 2017; 2:2-10.

Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin. Pharmacol. Ther*. 1965; 6:279-291.

Duncan G, Miyamoto S, Gu H, Lieberman J, Koller B, Snouwaert J. Alterations in regional brain metabolism in genetic and pharmacological models of reduced NMDA receptor function. *Brain Res*. 2002; 951:166-176.

Dunn HA, Ferguson SS. PDZ protein regulation of G protein-coupled receptor trafficking and signaling pathways. *Mol Pharmacol*. 2015; 88:624-39.

Eaton WW, Day R. and Kramer M. The use of epidemiology for risk factor research in schizophrenia: An overview and methodologic critique. in M.T. Tsuang and J.L.Simpson (eds), *Handbook of Schizophrenia*, Volume 3: Nosology, Epidemiology and Genetics, Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1988.

Egerton A, Reid L, McGregor S, Cochran SM, Morris BJ, Pratt JA. Subchronic and chronic PCP treatment produces temporally distinct deficits in attentional set shifting and prepulse inhibition in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008; 198:37-49.

Ehringer H, Hornykiewicz O. Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin Wochenschr*. 1960; 38:1236-1239.

Ellenbroek BA, Cools AR. Animal models for the negative symptoms of schizophrenia. *Behav Pharmacol*. 2000; 11:223-233.

Elsworth JD, Morrow BA, Hajszan T, Leranath C, Roth RH. Phencyclidine-induced loss of asymmetric spine synapses in rodent prefrontal cortex is reversed by acute and chronic treatment with olanzapine. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36(10):2054-2061.

Ennaceur A, Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. Behavioral data. *Behav. Brain Res.* 1988; 31:47-59.

Ennaceur A, Neave N, Aggleton JP. Spontaneous object recognition and object location memory in rats: the effects of lesions in the cingulate cortices, the medial prefrontal cortex, the cingulum bundle and the fornix. *Exp. Brain Res.* 1997; 113:509-519.

Enwright J, Sanapala S, Foglio A. et al. Reduced Labeling of Parvalbumin Neurons and Perineuronal Nets in the Dorsolateral Prefrontal Cortex of Subjects with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacol.* 2016; 41:2206-2214.

Erhardt S, Schwieler L, Nilsson L, Linderholm K, Engberg G. The kynurenic acid hypothesis of schizophrenia. *Physiol Behav.* 2007; 92(1-2):203.

Erickson MA, Hahn B, Leonard CJ, Robinson B, Gray B, Luck SJ, Gold J. Impaired working memory capacity is not caused by failures of selective attention in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015; 41:366-373.

Esteban S, Lladó J, García-Sevilla JA. α 2-Autoreceptors and α 2- heteroreceptors modulating tyrosine and tryptophan hydroxylase activity in the rat brain in vivo: an investigation into the α 2-adrenoceptor subtypes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1996; 353:391-9.

Fagerholm V, Rokka J, Nyman L, Sallinen J, Tiihonen J, Tupala E, et al. Autoradiographic characterization of α 2C-adrenoceptors in the human striatum. *Synapse.* 2008; 62:508-15.

Fallon JH, Moore RY. Catecholamine innervation of the basal forebrain III. Olfactory bulb, anterior olfactory nuclei, olfactory tubercle and piriform cortex. *J Comp Neurol.* 1978; 180:533-544.

Fanselow MS, Dong HW. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron* 2010; 65:7-19.

Fattorini G, Melone M, Bragina L, Candiracci C, Cozzi A, Pellegrini Giampietro DE et al. GLT-1 expression and Glu uptake in rat cerebral cortex are increased by phencyclidine. *Glia.* 2008; 56:1320-1327.

Featherstone RE, Rizos Z, Kapur S, Fletcher PJ. A sensitizing regimen of amphetamine that disrupts attentional set-shifting does not disrupt working or long-term memory. *Behav. Brain Res.* 2008; 189:170-179.

Finnema SJ, Hughes ZA, Haaparanta-Solin M, Stepanov V, Nakao R, Varnäs K, et al. Amphetamine decreases α (2C)-adrenoceptor binding of [(11)C]ORM- 13070: a PET study in the primate brain. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015; 18:yu081

Flagstad P, Mork A, Glenthøj BY, van Beek J, Michael-Titus AT, Didriksen M. Disruption of neurogenesis on gestational day 17 in the rat causes behavioral changes relevant to positive and negative schizophrenia symptoms and alters amphetamine induced dopamine release in nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29:2052-2064.

Fletcher PJ, Tenn CC, Sinyard J, Rizos Z, Kapur S. A sensitizing regimen of amphetamine impairs visual attention in the 5-choice serial reaction time test: Reversal by a D1 receptor

agonist injected into the medial prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32:1122-1132.

Foley PB. Dopamine in psychiatry: a historical perspective. *J Neural Transm*. 2019; 126, 473-479.

Fouks L, Laine, Grimaud, Dariotis. The end of shock therapy and the advent of new psychiatric therapeutics; reserpine (serpasil). *Ann Med Psychol (Paris)*. 1954; 112(2 5):764-768.

Freeman W. The pathology of paralysis agitans. *An Clin Med*. 1925; 4:106-116.

Frith C, Johnstone E. *Schizophrenia a Very Short Introduction*. 1st ed. New York: Oxford University Press Inc; 2003, p:30.

Fung SJ, Fillman SG, Webster MJ, Shannon Weickert C. Schizophrenia and bipolar disorder show both common and distinct changes in cortical interneuron markers. *Schizophr Res*. 2014; 155(1-3):26-30.

Fuster JM. The prefrontal cortex- an update: time is off essence. *Neuron*. 2001; 30:319-333.

Gallinat J, Gotz T, Kalus P, Bajbouj M, Sander T, Winterer G: Genetic variations of the NR3A subunit of the NMDA receptor modulate prefrontal cerebral activity in humans. *J Cogn Neurosci* 2007; 19:59-68.

Garey L. When cortical development goes wrong: schizophrenia as a neurodevelopmental disease of microcircuits. *J Anat*. 2010; 217(4):324-333.

Garlton JE, Barnes SA, Jones DNC. Comparison of subchronic PCP dosing regimes as animal models of schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2006; 20:A44–A44.

Gasbarri A, Sulli A, Packard MG. The dopaminergic mesencephalic projections to the hippocampal formation in the rat. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 1997; 21:1-22

GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 392(10159):1789-1858.

Geddes AE, Huang XF, Newell KA. Reciprocal signalling between NR2 subunits of the NMDA receptor and neuregulin1 and their role in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35(4):896-904.

Geisslinger G, Hering W, Thomann P, Knoll R, Kamp HD, Brune K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method. *Br J Anaesth*. 1993; 70(6):666-71.

Gerfen CR, Surmeier DJ. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci*. 2011; 34:441-466.

- Goto Y, O'Donnell P. Prefrontal lesions reverses abnormal mesoaccumbens response in an animal model of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2004; 55:172-176.
- Grace A. Dopamine system dysregulation by the hippocampus: implications for the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Neuropharmacology*. 2012; 62:1342.
- Graybiel AM. The basal ganglia. *Curr Biol*. 2000; 10:R509-R511.
- Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW, Kimura M. The basal ganglia and adaptive motor control. *Science*. 1994; 265(5180):1826-1831.
- Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, et al. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*. 2004; 56(5):301-307.
- Gigg J, McEwan F, Smausz R, Neill J, Harte MK. Synaptic biomarker reduction and impaired cognition in the sub-chronic PCP mouse model for schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2020; 34(1):115-124.
- Gill K, Lodge D, Cook J. et al. A Novel α 5GABAAAR-Positive Allosteric Modulator Reverses Hyperactivation of the Dopamine System in the MAM Model of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacol*. 2011; 36:1903-1911.
- Glantz LA, Lewis DA. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000; 57:65-73.
- Glausier JR, Lewis DA. Dendritic spine pathology in schizophrenia. *Neuroscience* 251. 2013; 90:107.
- Glykys J, Mann EO, Mody I. Which GABA(A) receptor subunits are necessary for tonic inhibition in the hippocampus? *J Neurosci*. 2008; 28(6):1421-1426.
- Glykys J, Mody I. Hippocampal network hyperactivity after selective reduction of tonic inhibition in GABA A receptor alpha5 subunit-deficient mice. *J Neurophysiol*. 2006; 95(5):2796-2807.
- Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(9):1367-77
- Goff D, Lambert J, Leon A. et al. A Placebo-Controlled Add-On Trial of the Ampakine, CX516, for Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacol*. 2008; 33:465-472.
- Goldberg LI, Volkman PH, Kohli JD. A comparison of the vascular dopamine receptor with other dopamine receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1978; 18:57-79.
- Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, Siever LJ, Williams GV. Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 174(1):3.
- Gordon HL. *The New Chemotherapy in Mental Illness*. New York, Philosophical Library. 1958.

- Gordon JA. Testing the glutamate hypothesis of schizophrenia. *Nat Neurosci.* 2010; 13(1):2-4.
- Gottesman. . Schizophrenia genesis: the origins of madness. W.H. Freeman. New York, New York, USA. 1991; p:296.
- Grayson B, Idris NF, Neill JC. Atypical antipsychotics attenuate a sub-chronic PCP-induced cognitive deficit in the novel object recognition task in the rat. *Behav Brain Res.* 2007; 184:31-38.
- Grayton HM, Fernandes C, Rujescu D, Collier DA. Copy number variations in neurodevelopmental disorders. *Prog Neurobiol.* 2012; 99(1):81-91.
- Greifenstein FE, DeVault M, Yoshitake J, Gajewski J. A study of 1-aryl cyclohexyl amine for anesthesia. *Anesth. Analg. Curr. Research.* 1958; 37:283-294.
- Grossman GH, Mistlberger RE, Antle MC et al. Sleep deprivation stimulates serotonin release in the suprachiasmatic nucleus. *Neuroreport.* 2000; 11:1929-1932.
- Guidotti A, Auta J, Davis JM, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR, Impagnatiello F, Pandey G, Pesold C, Sharma R, Uzunov D, Costa E, DiGiorgi Gerevini V. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry.* 2000; 57(11):1061-9.
- Haas DA, Harper DG. Ketamine: a review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia. *Anesth Prog.* 1992; 39:61-8.
- Hamilton CL. Effects of LSD-25 and Amphetamine on a Running Response in the Rat. *Archives of General Psychiatry.* 1960; 2(1):104.
- Sontheimer H. Diseases of the Nervous System. 1st ed. Academic Press, 2015, p:375-403.
- Hartvig P, Valtysson J, Lindner KJ, Kristensen J, Karlsten R, Gustafsson LL, Persson J, Svensson JO, Øye I, Antoni G, Westerberg G, Långström B. Central nervous system effects of subdissociative doses of (S)-ketamine are related to plasma and brain concentrations measured with positron emission tomography in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995; 58:165-173.
- Harris JG, Kongs S, Allensworth D, et al. Effects of nicotine on cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29(7):1378-1385.
- Harrison PJ, Law AJ. Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. *Biol. Psychiatry.* 2006; 60:132-140.
- Harrison PJ, Law AJ, Eastwood SL. Glutamate receptors and transporters in the hippocampus in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 1003:94–101.
- Harvey BH, Slabbert FN. New insights on the antidepressant discontinuation syndrome. *Hum Psychopharmacol.* 2014; 29:503-16.

Hashimoto K, Malchow B, Falkai P, Schmitt A. Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2013; 263(5):367-377.

Hashimoto T, Bazmi HH, Mirnics K, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA. Conserved regional patterns of GABA-related transcript expression in the neocortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2008; 165(4):479-489.

Hashimoto T, Volk DW, Eggan SM, Mirnics K, Pierri JN, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. Gene expression deficits in a subclass of GABA neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *J Neurosci*. 2003; 23(15):6315.

Gasbarri A, Sulli A, Packard MG. The dopaminergic mesencephalic projections to the hippocampal formation in the rat. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 1997; 21:1-22

Healy D. The rise of neuropsychopharmacology: Impact on basic and clinical neuroscience. *The Psychopharmacologists. Interviews by Davis Healy*. London, Chapman & Hall. 1996; pp. 51-80.

Hein L, Altman JD, Kobilka BK. Two functionally distinct $\alpha 2$ -adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission. *Nature*. 1999; 402:181-4.

Heinze K, Reniers RL, Nelson B, Yung AR, Lin A, Harrison BJ, Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ. Discrete Alterations of Brain Network Structural Covariance in Individuals at Ultra-High Risk for Psychosis. *Biol Psychiatry*. 2014; 77:989-996.

Herguedas B, García-Nafria J, Cais O, et al. Structure and organization of heteromeric AMPA-type glutamate receptors. *Science*. 2016; 352(6285):aad3873.

Herman EJ, Bubser M, Conn PJ, Jones CK. Metabotropic glutamate receptors for new treatments in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol*. 2012; (213):297-365.

Hetem LA, Danion JM, Diemunsch P, Brandt C. Effect of a subanesthetic dose of ketamine on memory and conscious awareness in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000; 152(3):283-288.

Higgins J. Effects of child rearing by schizophrenic mothers: a follow-up. *J Psychiatr Res*. 1976; 13(1):1-9.

Hijazi Y, Bodonian C, Bolon M, Salord F, Boulieu R. Pharmacokinetics and haemodynamics of ketamine in intensive care patients with brain or spinal cord injury. *Br. J. Anaesth*. 2003; 90:155-160.

Hikosaka O, Nakamura K, Sakai K, Nakahara H. Central mechanisms of motor skill learning. *Curr Opin Neurobiol*. 2002; 12:217-222.

Hilker R. et al. Heritability of schizophrenia and schizophrenia spectrum based on the Nationwide Danish twin register. *Biol. Psychiatry*. 2018; 83:492-498.

Hill RA. Sex differences in animal models of schizophrenia shed light on the underlying pathophysiology. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 67:41-56.

Hirsch L, Yang J, Bresee L, Jette N, Patten S, Pringsheim T. Second Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Drug Saf.* 2017; 40:771-781.

Holmberg M, Fagerholm V, Scheinin M. Regional distribution of $\alpha 2$ Adrenoceptors in brain and spinal cord of control mice and transgenic mice overexpressing the $\alpha 2C$ -subtype: an autoradiographic study with [^3H]RX821002 and [^3H]rauwolscine. *Neuroscience.* 2003; 117:875-98.

Hołuj M, Popik P, Nikiforuk A. Improvement of ketamine-induced social withdrawal in rats: the role of 5-HT₇ receptors. *Behav Pharmacol.* 2015; 26:766-775.

Honek J. Preclinical research in drug development. *Medical Writin.* 2017; 26(4):5-8

Honey GD, Honey RAE, O'Loughlin C, Sharar SR, Kumaran D, Suckling J, Menon DK, Sleator C, Bullmore ET, Fletcher PC. Ketamine disrupts frontal and hippocampal contribution to encoding and retrieval of episodic memory: an fMRI study. *Cerebr. Cortex.* 2005; 15:749-759.

Hons J, Zirko R, Ulrychova M, et al. Glycine serum level in schizophrenia: relation to negative symptoms. *Psychiatry Res.* 2010; 176:103-108.

Horvitz JC. Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience.* 2000; 96:651-656.

Horwitz T, Lam K, Chen Y, Xia Y, Liu C. A decade in psychiatric GWAS research. *Mol. Psychiatry* 2019; 24:378-389.

Howes, OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III- the final common pathway. *Schizophr. Bull.* 2009; 35, 549-562 22.

Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. *Journal of Psychopharmacology.* 2015; 29(2):97-115.

Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental cognitive model. *Lancet.* 383, 2014; 1677-1687.

Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, Kapur S. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch. Gen. Psychiatr.* 2012; 69:776-786.

Huang YR, et al. 'Dopamine D2/D3 receptor binding of [^{123}I]epidepride in risperidone-treatment chronic MK-801-induced rat schizophrenia model using nanoSPECT/CT neuroimaging', *Nuclear Medicine and Biology.* Elsevier BV. 2014; 41(8):681-687.

İbrahim HM, Hogg AJ Jr, Healy DJ, Haroutunian V, Davis KL, Meador-Woodruff JH. Ionotropic glutamate receptor binding and subunit mRNA expression in thalamic nuclei in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000; 157:1811-1823.

Idanpaan-Heikkilä, J, Alhava E, Olkinuora M, Palva, IP. Clozapine and agranulocytosis. *The Lancet.* 1975; 26:11.

Idris N, Neill J, Grayson B, Bang-Andersen B, Witten LM, Brennum LT et al. Sertindole improves sub-chronic PCP-induced reversal learning and episodic memory deficits in rodents: involvement of 5-HT₆ and 5-HT_{2A} receptor mechanisms. *Psychopharmacology*. 2010; 208:23-36.

Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010; 468:187-193.

Ito HT, Smith SEP, Hsiao E, Patterson PH. Maternal immune activation alters nonspatial information processing in the hippocampus of the adult offspring. *Brain Behav Immun*. 2010; 24:930-941.

Jaber M, Robinson SW, Missale C, Caron MG. Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology*. 1996; 35(11):1503-1519.

Janowsky DS, el-Yousel MK, Davis JM, Sekerke HJ. Provocation of schizophrenic symptoms by intravenous administration of methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry*. 1973; 28(2):185-91.

Janssen PAJ, Niemegeers CJE, Schellekens KHL. Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs (major tranquilizers) from animal data. *Arzneim-Forsch*. 1965; 15:104-117.

Jardemark K, Marcus MM, Shahid M, Svensson TH. Effects of asenapine on prefrontal N-methyl-d-aspartate receptor-mediated transmission: involvement of dopamine D1 receptors. *Synapse*. 2010; 64:870-4.

Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1991; 148:1301-1308.

Javitt D, Zukin SR, Heresco-Levy U, Umbricht D. Has an Angel Shown the Way? Etiological and Therapeutic Implications of the PCP/NMDA Model of Schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*. 2012; 38(5):958-966.

Jenkins TA, Harte MK, Reynolds GP. Effect of subchronic phencyclidine administration on sucrose preference and hippocampal parvalbumin immunoreactivity in the rat. *Neurosci Lett*. 2010; 471:144-147.

Jentsch JD, Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 20:201-225.

Jentsch JD, Taylor JR, Roth RH. Subchronic phencyclidine administration increases mesolimbic dopamine system responsivity and augments stress- and amphetamine-induced hyperlocomotion. *Neuropsychopharmacology*. 1998; 19:105-113.

Johnson JW, Ascher P: Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature* 1987; 325:529-31.

Johnstone M, Evans V, Baigel S. Sernyl (CI-395) in clinical anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1959; 31: 433-439.

Juan LW, Liao CC, Lai WS, Chang CY, Pei JC, Wong WR. et al. Phenotypic characterization of C57BL/6J mice carrying the Disc1 gene from the 129S6/SvEv strain. *Brain Struct. Funct.* 2014; 219:1417-1431.

Jin CY, Anichtchik O, Panula P. Altered histamine H3 receptor radioligand binding in post-mortem brain samples from subjects with psychiatric diseases. *Br J Pharmacol.* 2009; 157(1):118-129.

Jones CA, Watson DJG and Fone KCF. Animal models of schizophrenia. *British Journal of Pharmacology.* 2011; 164:1162-1194.

Kalinichev M, Robbins MJ, Hartfield EM, Maycox PR, Moore SH, Savage KM et al. Comparison between intraperitoneal and subcutaneous phencyclidine administration in Sprague-Dawley rats: a locomotor activity and gene induction study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 32:414-422.

Kalkman HO, Loetscher E. Alpha2C-Adrenoceptor blockade by clozapine and other antipsychotic drugs. *Eur J Pharmacol.* 2003; 462:33-40.

Kane JM, Marder SR. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19:287-302.

Kantrowitz J, Javitt DC. Glutamatergic transmission in schizophrenia: From basic research to clinical practice. *Curr Opin Psychiatry.* 2012; 25:96-102.

Kanyuch N, Anderson S. Animal Models of Developmental Neuropathology in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2017; 43(6):1172-1175.

Kapur S, Remington G. Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol Psychiatry.* 2001; 50(11):873-83.

Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000; 157(4):514.

Karch SB, Drummer OH. Dissociative anesthetics, in Karch's Pathology of Drug Abuse, 5th ed, Press, Boca Raton, FL. 2015. p:697-754.

Karlsgodt KH. et al. Structural and functional brain abnormalities in schizophrenia. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 2010; 19:226-231

Karlsgodt, KH. et al. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. In *Schizophrenia: The Final Frontier* (David, A.S. et al., eds). Psychology Press. 2011; p:3-18.

Kato T, Kasai A, Mizuno M, Fengyi L, Shintani N, Maeda S, Yokoyama M, Ozaki M, Nawa H. Phenotypic characterization of transgenic mice overexpressing neuregulin-1. *PLoS One.* 2010; 5(12):e14185.

Kawamura K, Akiyama M, Yui J, et al. In vivo evaluation of limiting brain penetration of probes for $\alpha(2C)$ -adrenoceptor using small-animal positron emission tomography. *ACS Chem Neurosci.* 2010; 1(7):520-528.

Kebabian JW, Petzold GL, Greengard P. Dopamine-sensitive adenylate cyclase in caudate nucleus of rat brain, and its similarity to the "dopamine receptor". *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1972; 69(8):2145-2149.

Keefe RSE, Harvey PD. Cognitive impairment in schizophrenia. In M. Geyer, & G. Gross (Eds.), *Novel Antischizophrenia Treatments*. 2012; pp:11-37.

Kendell RE, Kemp IW. Maternal influenza in the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 1989; 46:878-82.

Kerner J, McCoy B. *Antipsychotics: History, Science, and Issues*. Santa Barbara, CA: Greenwood. 2017.

Kesby JP, Eyles DW, McGrath JJ, Scott JG. Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience. *Transl Psychiatry*. 2018; 8(1):30.

Khandaker GM., Zimbron J., Dalman C, Lewis G. and Jones PB. Childhood infection and adult schizophrenia: a meta- analysis of population- based studies. *Schizophr. Res*. 2012; 139, 161-168.

Kinon BJ, Zhang L, Millen BA, Osuntokun OO, Williams JE, Kollack-Walker S, Jackson K, Kryzhanovskaya L, Jarkova N, HBBI Study Group. A multicenter, inpatient, phase 2, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of LY2140023 monohydrate in patients with DSM-IV schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2011; 31(3):349.

Koenig JI, Elmer GI, Shepard PD, Lee PR, Mayo C, Joy B, et al. Prenatal exposure to a repeated variable stress paradigm elicits behavioral and neuroendocrinological changes in the adult offspring: potential relevance to schizophrenia. *Behav Brain Res*. 2005; 156:251-261.

Kolluri N, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. Lamina-specific reductions in dendritic spine density in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005; 162:1200-1202.

Koike H, Arguello PA, Kvajo M, Karayiorgou M, Gogos JA. *Disc1* is mutated in the 129S6/SvEv strain and modulates working memory in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006; 103:3693-3697.

Konradi C, Yang CK, Zimmerman EI, et al. Hippocampal interneurons are abnormal in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011; 131(1-3):165-173.

Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth. Analg*. 1998; 87:1186-1193.

Koszła O, Targowska-Duda KM, Kędzierska E, Kaczor AA. In Vitro and In Vivo Models for the Investigation of Potential Drugs Against Schizophrenia. *Biomolecules*. 2020; 10(1):160-184.

Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. 6. Auflage. Leipzig, Austria: Barth; 1899. English translation by Metoui H, Ayed S: *Psychiatry, A Textbook for Students and Physicians*, 6th edition. Volumes 1 and 2. Canton, MA: Science History Publications; 1990.

Kraepelin E. Psychiatrie. 8 Auflage. Leipzig, Austria: Barth; 1909. English translation and adaptation by Barclay RM, Robertson GM. Dementia Praecox and Paraphrenia. Huntington, NY: Krieger Publishing; 1919. Reprinted 1971.

Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. The Journal of Nervous and Mental Disease. 1921; 54(4):384.

Kravitz AV, Freeze BS, Parker PRL et al. Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. Nature. 2010; 466:622.

Kru $\ddot{u}$ ger THC, Hartmann U, Schedlowski M. Prolactinergic and dopaminergic mechanisms underlying sexual arousal and orgasm in humans. World J Urol. 2005; 23:130-138.

Krystal JH, Bennett A, Abi-Saab D, Belger A, Karper LP, D'Souza DC, et al. Dissociation of ketamine effects on rule acquisition and rule implementation: possible relevance to NMDA receptor contributions to executive cognitive functions. Biol Psychiatry. 2000; 47(2):137-143.

Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. Arch Gen Psychiatry. 1994; 51(3):199-214.

Kurdi M, Theerth K, Deva R. Ketamine: current applications in anesthesia, pain, and critical care. Anesth. Essays Res. 2014; 8:283.

Kusumi I, Boku S, Takahashi Y. Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis. Psychiatry Clin Neurosci. 2015; 69(5):243-258.

Kvajo M, McKellar H, Arguello P, Drew L, Moore H, MacDermott A et al. A mutation in mouse Disc1 that models a schizophrenia risk allele leads to specific alterations in neuronal architecture and cognition. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105:7076-7081.

Laborit H, Huguenard P, Alluame R. Un nouveau stabilisateur végétatif (le4560 RP) Presse Medicine. 1952; 206-08.

Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. Neuropsychopharmacology. 2001; 25(4):455.

Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. Br Med Bull. 2015; 114(1):169-179.

Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. Biol Psychiatry. 1999; 46(1):56-72.

Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB: Excess early mortality in schizophrenia. Annu Rev Clin Psychol. 2014; 10:425-448.

Lavender E, Hirasawa-Fujita M, Domino EF. Ketamine's Dose Related Multiple Mechanisms of Actions: Dissociative Anesthetic to Rapid Antidepressant. Behav Brain Res. 2020; 11:26-31.

Laverty R, Sharman DF. Modification by drugs of the metabolism of 3,4 dihydroxyphenylethylamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in the brain. *Br J Pharmacol*. 1965; 24:759-772.

Lavretsky H. History of Schizophrenia as a Psychiatric Disorder. In: Mueser KT, Jeste DV, editors. *Clinical Handbook of Schizophrenia*. New York, New York: Guilford Press; 2008. pp. 3–12.

Lahdesmaki J, Sallinen J, MacDonald E, Scheinin M. Alpha2Adrenoceptors are important modulators of the effects of D-amphetamine on startle reactivity and brain monoamines. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29:1282-1293.

Lee KW, Woon PS, Teo YY, Sim K. Genome wide studies (GWAS) and copy number variation (CNV) studies of the major psychoses: What have we learnt? *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36:556-571.

Lee PR, Brady DL, Shapiro RA, Dorsa DM, Koenig JI. Social interaction deficits caused by chronic phencyclidine administration are reversed by oxytocin. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30:1883-94.

Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373(9657):31.

Leung C, Jia Z. Mouse Genetic Models of Human Brain Disorders. *Front. Genet*. 2016; 7:40.

Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012; 2(3):e94.

Lewis DA. GABAergic local circuit neurons and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000; 31(2-3):270-276.

Lewis G, David A, Andreasson S, et al. Schizophrenia and city life. *Lancet*. 1992; 340:137-140.

Li C, Chen P, Smith MS. Neuropeptide Y and tuberoinfundibular dopamine activities are altered during lactation: role of prolactin. *Endocrinology*. 1999; 140:118-123.

Li ML, Hu XQ, Li F, Gao WJ. Perspectives on the mGluR2/3 agonists as a therapeutic target for schizophrenia: Still promising or a dead end? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015; 60:66-76.

Li CY, Chou TC, Wong CS, Ho ST, Wu CC, Yen MH, Ding YA. Ketamine inhibits nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-treated rat alveolar macrophages. *Can. J. Anaesth*. 1997; 44:989-995.

Lichtenstein P. et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population- based study. *Lancet*. 2009; 373:234-239.

Lieberman A, Bymaster FP, Meltzer HY, Deutch AY, Duncan GE, Marx CE, Aprille JR, Dwyer DS. Antipsychotic drugs: Comparison in animal models of efficacy, neurotransmitter regulation, and neuroprotection. *Pharmacol Reviews*. 2008; 60:358-403.

Lindenmayer JP, Nasrallah H, Pucci M, et al. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: challenges and therapeutic opportunities. *Schizophr Res*. 2013; 147(2-3): 241-252.

Lindvall OL, Björklund AB, Skagerberg G. Dopamine-containing neurons in the spinal cord: anatomy and some functional aspects. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc*. 1983; 14:255-260.

Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. Post pubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: A potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1993; 9:67-75.

Lipska BK. Using animal models to test a neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Rev Psychiatry Neurosci*. 2004; 29:282-286.

Litman RE et al. AZD8529, a positive allosteric modulator at the mGluR2 receptor, does not improve symptoms in schizophrenia: A proof of principle study. *Schizophr Res*. 2016; 172(1-3):152-7.

Liu-Seifert H, Adams DH, Kinon BJ. Discontinuation of treatment of schizophrenic patients is driven by poor symptom response: a pooled post-hoc analysis of four atypical antipsychotic drugs. *BMC Med*. 2005; 3:21.

Lodge DJ, Grace AA. Aberrant hippocampal activity underlies the dopamine dysregulation in an animal model of schizophrenia. *J Neurosci*. 2007; 27:11424-11430.

Lehto J, Hirvonen MM, Johansson J, Kemppainen J, Luoto P, Naukkarinen T, et al. Validation of [¹¹C] ORM-13070 as a PET tracer for alpha2c-adrenoceptors in the human brain. *Synapse*. 2015; 69:172-81.

Loughlin SE, Fallon JH. Dopaminergic and non-dopaminergic projections to amygdala from substantia nigra and ventral tegmental area. *Brain Res*. 1983; 262:334-338.

Lowe DJE, Sasiadek JD, Coles AS, George TP. Cannabis and mental illness: a review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019; 269(1):107-120.

Luby ED, Cohen BD, Rosenbaum G, Gottlieb JS, Kelley R. Study of a new schizophrenomimetic drug; sernyl. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1959; 81:363-369.

Luby ED, Gottlieb JS et al. Model psychoses and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1962; 119:61-67.

Luciana M, Collins PF, Depue RA. Opposing roles for dopamine and serotonin in the modulation of human spatial working memory functions. *Cereb Cortex*. 1998; 8:218-226.

Luisada PV. The phencyclidine psychosis: phenomenology and treatment. *NIDA Res Monogr*. 1978; (21):241-253.

Lutkenhoff ES, van Erp TG, Thomas MA, et al. Proton MRS in twin pairs discordant for schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2010; 15(3):308-318.

Lyon L, Saksida LM, Bussey TJ. Spontaneous object recognition and its relevance to schizophrenia: a review of findings from pharmacological, genetic, lesion and developmental rodent models. *Psychopharmacology*. 2012; 220(4):647-72.

Lysaker PH, Glynn SM, Wilkniss SM, Silverstein SM. Psychotherapy and recovery from schizophrenia: A review of potential applications and need for future study. *Psychol Serv*. 2010; 7(2):75-91.

Magnusson JE, Fisher K. The involvement of dopamine in nociception: the role of D1 and D2 receptors in the dorsolateral striatum. *Brain Res*. 2000; 855:260-266.

Maher AR, Theodore G. Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. *J. Manag. Care Pharm*. 2012; 18:1-20.

Manger PR, Fuxe K, Ridgway SH, Siegel JM. The distribution and morphological characteristics of catecholaminergic cells in the diencephalon and midbrain of the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). *Brain Behav Evol*. 2004; 64:42-60.

Mansbach RS, Geyer MA. Effects of phencyclidine and phencyclidine biologs on sensorimotor gating in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 1989; 2:299-308.

Marcus MM, Jardemark KE, Wadenberg ML, Langlois X, Hertel P, Svensson TH. Combined $\alpha 2$ and D2/3 receptor blockade enhances cortical glutamatergic transmission and reverses cognitive impairment in the rat. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005; 8:315-27.

Marcus MM, Wiker C, Franberg O, Konradsson-Geuken A, Langlois X, Jardemark K, et al. Adjunctive $\alpha 2$ -adrenoceptor blockade enhances the antipsychotic-like effect of risperidone and facilitates cortical dopaminergic and glutamatergic, NMDA receptor-mediated transmission. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010; 13:891-903.

Maric NP, et al. Improving Current Treatments for Schizophrenia. *Drug development research* 2016; 77(7):357-367.

Marquis JP, Audet MC, Dore FY, Goulet S. Delayed alternation performance following subchronic phencyclidine administration in rats depends on task parameters. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31:1108-1112.

Marrs W, J Kuperman, T Avedian RH, Roth and JD Jentsch. Alpha-2 adrenoceptor activation inhibits phencyclidine-induced deficits of spatial working memory in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30(8):1500-1510.

Martinez ZA, Oostwegel J, Geyer MA, Ellison GD, Swerdlow NR. "Early" and "late" effects of sustained haloperidol on apomorphine- and phencyclidine-induced sensorimotor gating deficits. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 23(5):517-527.

Matsumot H, Higa HH. Studies on methylazoxymethanol aglycone of cycasin - methylation of nucleic acids in vitro. *Biochem J*. 1966; 98:C20-C22.

McCarthy D, Chen G, Kaump DH, Ensor C. General anesthetic and other pharmacological properties of 2-(o-chlorophenyl)-2-methylamino cyclohexanone HCl (CI-581). *J. New Drugs*. 1965; 28:21-33.

McDonald C, Murphy KC. The new genetics of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2003; 26(1):41-63.

McDougall SA, Park GI, Ramirez GI, Gomez V, Adame BC, Crawford CA. Sex-dependent changes in ketamine-induced locomotor activity and ketamine pharmacokinetics in preweanling, adolescent, and adult rats. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019; 29(6):740-755.

McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, Taylor A, Wright S. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial. *Am. J. Psychiatry*. 2018; 175:225-231.

McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J: Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008; 30:67-76.

McGlashan TH. and Hoffman RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000; 57:637-648

McKibben CE, Jenkins TA, Adams HN, Harte MK, Reynolds GP. Effect of pretreatment with risperidone on phencyclidine-induced disruptions in object recognition memory and prefrontal cortex parvalbumin immunoreactivity in the rat. *Behav Brain Res*. 2010; 208:132-136.

McLean SL, Woolley ML, Neill JC. Effects of subchronic phencyclidine on behaviour of female rats on the elevated plus maze and open field. *J Psychopharmacol*. 2009; 24:787-790.

McMahon FJ, Akula N, Schulze TG, Muglia P, Tozzi, F, Detera-Wadleigh SD. Et al. Bipolar Disorder Genome Study (BiGS) Consortium. Meta-analysis of genome-wide association data identifies a risk locus for major mood disorders on 3p21.1. *Nat. Genet*. 2010; 42:128-131.

Meador-Woodruff JH, Healy DJ. Glutamate receptor expression in schizophrenic brain. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000; 31(2-3):288-94.

Mednick SA, Parnas J, Schulsinger F. The Copenhagen high-risk project, 1962-1986. *Schizophrenia Bulletin*, 1987; 13:485-95.

Meltzer HY. What's atypical about atypical antipsychotic drugs? *Curr Opin Pharmacol*. 2004; 4(1):53-7.

Meltzer HY, Elkis H, Vanover K, et al. Pimavanserin, a selective serotonin (5-HT)_{2A}-inverse agonist, enhances the efficacy and safety of risperidone, 2mg/day, but does not enhance efficacy of haloperidol, 2mg/day: comparison with reference dose risperidone, 6mg/day. *Schizophr Res*. 2012; 141(2-3):144-152.

Meng ZH, Feldpaush DL, Merchant KM. Clozapine and haloperidol block the induction of behavioral sensitization to amphetamine and associated genomic responses in rats. *Brain Res Mol Brain Res*. 1998; 61:39-50.

Menniti FS, Lindsley CW, Conn PJ, Pandit J, Zagouras P, Volkmann RA. Allosteric modulators for the treatment of schizophrenia: targeting glutamatergic networks. *Curr Top Med Chem*. 2013; 13(1):26-54.

Meyer U, Feldon J. Epidemiology-driven neurodevelopmental animal models of schizophrenia. *Prog Neurobiol*. 2010a; 90:285-326.

Meyer U, Spoerri E, Yee BK, Schwarz MJ, Feldon J. Evaluating early preventive antipsychotic and antidepressant drug treatment in an infection-based neurodevelopmental mouse model of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2010b; 36(3):607-623.

Michael-Titus A, Bousselmame R, Costentin J. Stimulation of dopamine D2 receptors induces an analgesia involving an opiodergic but non enkephalinergic link. *Eur J Pharmacol*. 1990; 187:201-207.

Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol*. 2003; 70:83-244.

Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, et al. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet*. 2000; 9(9):1415-1423.

Mion G. History of anaesthesia, *European Journal of Anaesthesiology*. 2017; 34(9):571-575.

Mion G, Villeveille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci. Ther*. 2013; 19(6):370-380.

Miyamoto Y, Nitta A. Behavioral phenotypes for negative symptoms in animal models of schizophrenia. *J. Pharmacol. Sci*. 2014; 126:310-320.

Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM, et al. Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biol Psychiatry*. 2012; 71(6):561-567.

Mogenson GJ, Nielsen M. Neuropharmacological evidence to suggest that the nucleus accumbens and subpallidal region contribute to exploratory locomotion. *Behav Neural Biol*. 1984; 42:52-60.

Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci*. 1997; 17:2921-2927.

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. *Biol Psychiatry*. 2006; 60:253-264.

Morales M, Root DH. Glutamate neurons within the midbrain dopamine regions. *Neuroscience*. 2014; 282C:60-68.

Morel BA. *Traité des maladies mentales*. [Treatise on mental diseases]. Paris, France: Masson; 1860.

Morgane PJ, Mokler DJ. The limbic brain: continuing resolution. *Neurosci. Behav. Rev.* 2006; 30:119-25.

Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med.* 1999; 340:603-608.

Morris SE, Cuthbert BN. Research Domain Criteria: cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behavior. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012; 14(1):29-37.

Mombereau C, Arnt J, Mørk A. Involvement of presynaptic 5-HT_{1A} receptors in the low propensity of brexpiprazole to induce extrapyramidal side effects in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2017; 153:141-146.

Morgan CJA, Curran HV. Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: a review. *Psychopharmacology.* 2006; 188:408-424.

Moskvina V, Craddock N, Holmans P, Nikolov I et al. Gene-wide analyses of genome-wide association data sets: evidence for multiple common risk alleles for schizophrenia and bipolar disorder and for overlap in genetic risk. *Mol. Psychiatry.* 2009; 14:252-260.

Mueller HT, et al. Expression of the ionotropic glutamate receptor subunits and NMDA receptor-associated intracellular proteins in the substantia nigra in schizophrenia. *Molecular Brain Research.* 2004; 121(1-2), pp. 60-69.

Murai R, Noda Y, Matsui K, Kamei H, Mouri A, Matsuba K et al. Hypofunctional glutamatergic neurotransmission in the prefrontal cortex is involved in the emotional deficit induced by repeated treatment with phencyclidine in mice: implications for abnormalities of glutamate release and NMDA-CaMKII signaling. *Behav Brain Res.* 2007; 180:152-160.

Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br. Med. J.* 1987; 295:681-682.

Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8(11):885-895.

Müller JM, Schlittler E, Bein HJ. Reserpin, der sedative Wirkstoff aus *Rauwolfia serpentina* Benth. *Exper.* 1952; 8:338.

Nabeshima T, Yamaguchi K, Yamada K, et al. Sex-dependent differences in the pharmacological actions and pharmacokinetics of phencyclidine in rats. *Eur J Pharmacol.* 1984; 97(3-4):217-227.

Nagaraju K, Carlson G, De Luca A. Behavioral and locomotor measurements using open field animal activity monitoring system. *Treat-Nmd Sop Number M2.1.002.* 2010;2

Nakagawa M, Kuri M, Kambara N et al. Dopamine D₂ receptor Taq IA polymorphism is associated with postoperative nausea and vomiting. *J Anesth.* 2008; 22:397-403.

National Institute of Mental Health (2020). Schizophrenia. Erişim: 01.08.2020, <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia/index.shtml>

Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci.* 2010; 13(10):1161-1169.

Neumeister A, Drevets WC, Belfer I, Luckenbaugh DA, Henry S, Bonne O, Herscovitch P, Goldman D, Charney DS. Effects of a alpha (2C)-adrenoreceptor gene polymorphism on neural responses to facial expressions in depression. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31:1750-1756.

Newcomer JW, Farber NB, Jevtovic-Todorovic V, Selke G, Melson AK, Hershey T, Craft S, Olney JW. Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 1999; 20:106-118.

Nikiforuk A, Popik P. Amisulpride promotes cognitive flexibility in rats: the role of 5-HT7 receptors. *Behav Brain Res.* 2013; 248:136-140.

Nikiforuk A, Popik P. Effects of quetiapine and sertindole on subchronic ketamine-induced deficits in attentional set-shifting in rats. *Psychopharmacology.* 2012; 220:65-74.

Nishi A, Snyder GL, Nairn AC, Greengard P. Role of calcineurin and protein phosphatase-2A in the regulation of DARPP-32 dephosphorylation in neostriatal neurons. *J Neurochem.* 1999; 72(5):2015-2021.

Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004; 72(1):29-39.

Nyback H, Sedvall G. Further studies on the accumulation and disappearance of catecholamines formed from tyrosine-14C in mouse brain. Effect of some phenothiazine analogues. *Eur J Pharmacol.* 1970; 10:193-205.

Oakley P, Kisely S, Baxter A, et al: Increased mortality among people with schizophrenia and other non-affective psychotic disorders in the community: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2018; 102:245-253.

O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat. Genet.* 2008; 40:1053-1055.

O'Callaghan E, Sham P, Takei N. et al. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet.* 1991; 337:1248-50.

O'Donnell P, Grace AA. Synaptic interactions among excitatory afferents to nucleus accumbens neurons: hippocampal gating of prefrontal cortical input. *The Journal of neuroscience.* 1995; 15:3622-3639.

O'Tuathaigh CM, Babovic D, O'Meara G, Clifford JJ, Croke DT, Waddington JL. Susceptibility genes for schizophrenia: characterisation of mutant mouse models at the level of phenotypic behaviour. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2007; 31:60-78.

O'Tuathaigh CM, Waddington JL. Closing the translational gap between mutant mouse models and the clinical reality of psychotic illness. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015; 58():19-35.

Ohnuma T, Arai H. Significance of NMDA receptor-related glutamatergic amino acid levels in peripheral blood of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35:29-39.

Oranje B, van Berckel BN, Kemner C, van Ree JM, Kahn RS, Verbaten MN. The effects of a sub-anaesthetic dose of ketamine on human selective attention. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 22(3):293-302.

Ordway GA. Effect of noradrenergic lesions on subtypes of α 2-adrenoceptors in rat brain. *J Neurochem*. 1995; 64:1118-26.

Orsolini L, Tomasetti C, Valchera A, et al. An update of safety of clinically used atypical antipsychotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; 15(10):1329-1347.

Osser DN, Roudsari MJ, Manschreck T. The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South Shore Program: An update on schizophrenia. *Harvard Review of Psychiatry* 2013; 21:18-40.

Otmakhova N, Duzel E, Deutch AY, Lisman J. The hippocampal- VTA loop: the role of novelty and motivation in controlling the entry of information into long-term memory. In: Baldassarre G, Mirolli M (eds) *Intrinsically motivated learning in natural and artificial systems*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2013, p: 235-254.

Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. 2016; 388(10039):86-97.

Ozaki M, Sasner M, Yano R, Lu HS, Buonanno A. Neuregulin-beta induces expression of an NMDA-receptor subunit. *Nature*. 1997; 390:691-694.

Ozawa K, Hashimoto K, Kishimoto T, Shimizu E, Ishikura H, Iyo M. Immune activation during pregnancy in mice leads to dopaminergic hyperfunction and cognitive impairment in the offspring: a neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2006; 59:546-554.

Paasonen J, Salo RA, Ihalainen J, Leikas JV, Savolainen K, Lehtonen M, Forsberg MM, Gröhn O. Dose-response effect of acute phencyclidine on functional connectivity and dopamine levels, and their association with schizophrenia-like symptom classes in rat. *Neuropharmacology*. 2017; 119:15-25.

Passie T, Karst M, Wiese B, Emrich HM, Schneider U. Effects of different subanesthetic doses of (S)-ketamine on neuropsychology, psychopathology, and state of consciousness in man. *Neuropsychobiology*. 2005; 51(4):226-233.

Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. 2014; 39(9):638-645.

Patel NH, Vyas NS, Puri BK, Nijran KS, Al-Nahas A. Positron emission tomography in schizophrenia: a new perspective. *J Nucl Med*. 2010; 51:511.

Papaleo F, Yang F, Garcia S, et al. Dysbindin-1 modulates prefrontal cortical activity and schizophrenia-like behaviors via dopamine/D2 pathways. *Mol Psychiatry*. 2012; 17:85-98.

Parkinson JA, Olmstead MC, Burns LH et al. Dissociation in effects of lesions of the nucleus accumbens core and shell on appetitive pavlovian approach behavior and the potentiation of conditioned reinforcement and locomotor activity by d-amphetamine. *J Neurosci*. 1999; 19:2401-2411.

Parmentier-Batteur S et al. Mechanism based neurotoxicity of mGlu5 positive allosteric modulators--development challenges for a promising novel antipsychotic target. *Neuropharmacology*. 2014; 82:161-73.

Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci*. 2001; 2:417.

Paxinos G, Watson N. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 4th edition. Academic Press, San Diego, California. 1998.

Pedersen CS, Goetghebuer P, Dias R. Chronic infusion of PCP via osmotic mini-pumps: a new rodent model of cognitive deficit in schizophrenia characterized by impaired attentional set-shifting (ID/ED) performance. *J Neurosci Methods*. 2009; 185:66-69.

Petit-Demouliere B, Chenu F, Bourin M. Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacology (Berlin)*. 2005; 177:245-255.

Peyron C, Luppi PH, Kitahama K, et al. Origin of the dopaminergic innervation of the rat dorsal raphe nucleus. *Neuroreport*. 1995; 6:2527-2531.

Phillips M, Wang C, Johnson KM. Pharmacological characterization of locomotor sensitization induced by chronic phencyclidine administration. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 296:905-913.

Pierri JN, Chaudry AS, Woo TU, Lewis DA. *Am J Psychiatry*. Alterations in chandelier neuron axon terminals in the prefrontal cortex of schizophrenic subjects. 1999; 156(11):1709-19.

Pijnenburg AJ, Van Rossum JM. Stimulation of locomotor activity following injection of dopamine into the nucleus accumbens. *J Pharmacy Pharmacol*. 1973; 25:1003-1005.

Pletnikov MV, Ayhan Y, Nikolskaia O, et al. Inducible expression of mutant human DISC1 in mice is associated with brain and behavioral abnormalities reminiscent of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2008; 13(2):173-115.

Porter RJ. Introduction to the Pharmacology of CNS Drugs. In: Katzung BG, editor. *Basic and clinical pharmacology*. 14th ed. Norwalk: Appleton and Lange; 2018, p: 375-376.

Powell SB, Zhou X, Geyer MA. Prepulse inhibition and genetic mouse models of schizophrenia. *Behav Brain Res*. 2009; 204(2):282-94.

Pöppel N, Hopster K, Geburek F, Kästner S. Influence of ketamine or xylazine supplementation on isoflurane anaesthetized horses- a controlled clinical trial. *Vet. Anaesth. Analg*. 2015; 42:30-38.

Prell GD, Green JP, Kaufmann CA, et al. Histamine metabolites in cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia: their relationships to levels of other aminergic transmitters and ratings of symptoms. *Schizophr Res.* 1995; 14(2):93-104.

Prinssen EPM, Colpaert FC, Koek W. 5-HT_{1A} Receptor activation and anti-cataleptic effects: high-efficacy agonists maximally inhibit haloperidol-induced catalepsy. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 453:217-221.

Qiao H, Noda Y, Kamei H, Nagai T, Furukawa H, Miura H et al. Clozapine, but not haloperidol, reverses social behavior deficit in mice during withdrawal from chronic phencyclidine treatment. *Neuroreport.* 2001; 12:11-15.

Qu S, Ondo WG, Zhang X et al. Projections of diencephalic dopamine neurons into the spinal cord in mice. *Exp brain Res.* 2006; 168:152-156.

Rao N, Northoff G, Tagore A, et al. Impaired Prefrontal Cortical Dopamine Release in Schizophrenia During a Cognitive Task: A [¹¹C] FLB 457 Positron Emission Tomography Study. *Schizophr Bull.* 2019; 45(3):670-679.

Radant AD, Bowdle TA, Cowley DS, Kharasch ED, Roy-Byrne PP. Does ketamine-mediated N-methyl-D-aspartate receptor antagonism cause schizophrenia-like oculomotor abnormalities? *Neuropsychopharmacology.* 1998; 19(5):434-444.

Rang HP, Ritter JM. Chemical Transmission And Drug Action In The Central Nervous System. In: Rang HP, Ritter JM, Flower RJ and Henderson G. editor. *Rang and Dale's Pharmacology.* 8th ed. Elsevier Ltd, London; 2016, p: 452-453.

Ranjbar-Slamloo Y, Fazlali Z. Dopamine and Noradrenaline in the Brain; Overlapping or Dissociate Functions? *Front Mol Neurosci.* 2020; 12:334.

Reich DL, Silvay G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can. J. Anaesth.* 1989; 36:186-197.

Reynolds GP. The neurochemistry of schizophrenia. *Psychiatry.* 2008; 7:425-9.

Reynolds GP, Neill JC. Modelling the cognitive and neuropathological features of schizophrenia with phencyclidine. *J Psychopharmacol.* 2016; 30(11):1141-1144.

Reynolds GP, Reynolds LM, Riederer P, Jellinger K, Gabriel E. Dopamine receptors and schizophrenia: drug effect or illness. *Lancet.* 1980; 2(8206):1251.

Rinne JO, Wesnes K, Cummings JL, Hakulinen P, Hallikainen M, Hänninen J, Murphy M, Riordan H, Scheinin M, Soininen H, Rouru J. Tolerability of ORM-12741 and effects on episodic memory in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv.* 2017; 3:1-9.

Robinson TE, Becker JB. Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res.* 1986; 396:157-198.

Rook JM, Xiang Z, Lv X, et al. Biased mGlu5-Positive Allosteric Modulators Provide In Vivo Efficacy without Potentiating mGlu5 Modulation of NMDAR Currents. *Neuron*. 2015; 86(4):1029-1040.

Rosato-Siri MD, Zambello E, Mutinelli C, et al. A Novel Modulator of Kv3 Potassium Channels Regulates the Firing of Parvalbumin-Positive Cortical Interneurons. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015; 354(3):251-260.

Rosenbaum SB, Gupta V, Palacios JL. Ketamine. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

Rosin DL, Talley EM, Lee A, Stornetta RL, Gaylinn BD, Guyenet PG et al. Distribution of $\alpha 2$ C-adrenergic receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 1996; 372:135-65.

Ross CA, Margolis RL, Reading SAJ, Pletnikov M, Coyle JT. Neurobiology of schizophrenia. *Neuron* 2006; 52:139-153.

Rossum JM van. Different types of sympathomimetic α -receptors. *J Pharm Pharmacol*. 1965; 17:202-216.

Rossum JM van. The significance of dopamine receptor blockade for the action of neuroleptic drugs. In: Brill H, ed., *Neuropsychopharmacology*. Amsterdam. 1966.

Ruffolo RRJ, Nichols AJ, Stadel JM, Hieble PJ. Pharmacologic and therapeutic applications of α 2-adrenoceptor subtypes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1993; 32:243-279.

Ruffolo RR, Nichols AJ, Hieble JP. Functions mediated by α -2 adrenergic receptors. In: Limbird LE (ed.). *The Alpha-2 Adrenergic Receptors*. Humana Press, Clifton, NJ. 1988; 187-280.

Ruiz Ogara C. Psychosis precipitated by amphetamine shock. *Rev Esp Otoneurooftalmol Neurocir*. 1954; 13(75):318-323.

Sacchetti E, Calzeroni A, Vita A. et al. The brain damage hypothesis of the seasonality of births in schizophrenia and major affective disorders: Evidence from computerized tomography. *British Journal of Psychiatry*. 1992; 160:390-7.

Sachs NA, Sawa A, Holmes SE, Ross CA, DeLisi LE, Margolis RL. A frameshift mutation in *Disrupted in Schizophrenia 1* in an American family with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Mol Psychiatry*. 2005; 10: 758-764.

Saland SK, Kabbaj M. Sex differences in the pharmacokinetics of low-dose ketamine in plasma and brain of male and female rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2018; 367, 393-404.

Saleem S, Shaukat F, Gul A, Arooj M, Malik A. Potential role of amino acids in pathogenesis of schizophrenia. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2017; 11(3):63-68.

Sallinen J, Haapalinna A, MacDonald E, Viitamaa T, Lahdesmaki J, Rybnikova E, Peltto-Huikko M, Kobilka BK, Scheinin M. Genetic alteration of the $\alpha 2$ -adrenoceptor subtype c in mice affects the development of behavioral despair and stress-induced increases in plasma corticosterone levels. *Mol Psychiatry*. 1999; 4:443-452.

Sallinen J, Haapalinna A, Viitamaa T, Kobilka BK, Scheinin M. d-Amphetamine and l-5-hydroxytryptophan-induced behaviours in mice with genetically-altered expression of the $\alpha(2C)$ -adrenergic receptor subtype. *Neuroscience*. 1998b; 86:959-65.

Sallinen J, Haapalinna A, Viitamaa T, Kobilka BK, Scheinin M. Adrenergic $\alpha 2C$ -receptors modulate the acoustic startle reflex, prepulse inhibition, and aggression in mice. *J Neurosci*. 1998a; 18:3035-3042.

Sallinen J, Hoglund I, Engstrom M, Lehtimäki J, Virtanen R, Sirvio J et al. Pharmacological characterization and CNS effects of a novel highly selective $\alpha 2C$ -adrenoceptor antagonist JP-1302. *Br J Pharmacol*. 2007; 150:391-402.

Sallinen J, Holappa J, Koivisto A, Kuokkanen K, Chapman H, Lehtimäki J, et al. Pharmacological characterisation of a structurally novel $\alpha 2C$ adrenoceptor antagonist ORM-10921 and its effects in neuropsychiatric models. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013a; 113:239-49.

Sallinen J, Link RE, Haapalinna A, Viitamaa T, Kulatunga M, Sjöholm B, et al. Genetic alteration of $\alpha(2C)$ -adrenoceptor expression in mice: influence on locomotor, hypothermic, and neurochemical effects of dexmedetomidine, a subtype-nonselective $\alpha 2$ -adrenoceptor agonist. *Mol Pharmacol*. 1997; 51:36-46.

Sallinen J, Rouru J, Lehtimäki J, Marjamaeki P, Haaparanta-Solin M, Arponen E, et al. ORM-12741: receptor pharmacology of a novel $\alpha 2C$ - adrenergic receptor subtype selective antagonist with multi-therapeutic potential. *Neuropsychopharmacology*. 2013b; 38:558-558.

Sams-Dodd F. Distinct effects of D-amphetamine and phencyclidine on the social behaviour of rats. *Behav Pharmacol*. 1995; 6:55-65.

Sams-Dodd F, Lipska BK, Weinberger DR. Neonatal lesions of the rat ventral hippocampus result in hyperlocomotion and deficits in social behaviour in adulthood. *Psychopharmacology*. 1997; 132:303-310.

Savolainen K, Ihalainen J, Jalkanen AJ, Forsberg MM. Selective adrenergic $\alpha 2C$ receptor antagonist ameliorates acute phencyclidine-induced schizophrenia-like social interaction deficits in rats. *Psychopharmacology*. 2019; 236(4):1245-1253.

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014; 511(7510):421-427.

Scheinin M, Lomasney JW, Hayden-Hixson DM, Schambra UB, Caron MG, Lefkowitz RJ, Freneau RT Jr. Distribution of $\alpha 2C$ - adrenergic receptor subtype gene expression in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res*. 1994; 21:133-49.

Scheinin M, Sallinen J, Haapalinna A. Evaluation of the $\alpha 2C$ adrenoceptor as a neuropsychiatric drug target studies in transgenic mouse models. *Life Sci*. 2001; 68:2277-85.

Schneider LS. Pimavanserin for patients with Alzheimer's disease psychosis. *Lancet Neurol*. 2018; 17(3):194-195.

Schwarcz R, Rassoulpour A, Wu HQ, Medoff D, Tamminga CA, Roberts RC. Increased cortical kynurenate content in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001; 50(7):52.

Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol*. 2012; 3:195.

Seeman P. Synapse. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. 1987; 1(2):133-52.

Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry*. 2002; 47(1):27.

Seeman P, Chau-Wong M, Tedesco J, Wong K. Brain receptors for antipsychotic drugs and dopamine: Direct binding assays. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1975; 72:4376-4380.

Seillier A, Giuffrida. Evaluation of NMDA receptor models of schizophrenia: divergences in the behavioral effects of sub-chronic PCP and MK-801. *Behav Brain Res*. 2009; 204:410-415.

Seillier A, Martinez AA, Giuffrida A. Differential effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol dosing on correlates of schizophrenia in the sub-chronic PCP rat model. *PLoS One*. 2020; 15(3):230-238.

Selvaraj S, Arnone D, Cappai A, Howes O. Alterations in the serotonin system in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of postmortem and molecular imaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014; 45:233-245.

Sen G, and Bose KC. Rauwolfia serpentina, a new Indian drug for insanity and high blood-pressure. *Indian Med. World*. 1931; 194-201.

Shahid M, Walker GB, Zorn SH, Wong EHF. Asenapine: a novel psychopharmacologic agent with a unique human receptor signature. *J Psychopharmacol*. 2009; 23:65-73.

Sham PC, O'Callaghan E, Takei N. et al. Schizophrenia following pre-natal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960. *British Journal of Psychiatry*. 1992; 160:461-6.

Shaw E, Woolley Dw. Some serotoninlike activities of lysergic acid diethylamide. *Science*. 1956; 124(3212):121-122.

Shen LH, Liao MH, Tseng YC. Recent advances in imaging of dopaminergic neurons for evaluation of neuropsychiatric disorders. *J Biomed Biotechnol*. 2012:1-14.

Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL, et al. Systematic metareview and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012; 36:1342-1356.

Shore PA, Silver SL, Brodie BB: Interaction of reserpine, serotonin, and lysergic acid diethylamide in brain. *Sci*. 1955; 122: 284-285.

Siddiqui S, Siddiqui RH. Chemical examination of the roots of rauwolfia serpentina, benth. *J Indian Chem Soc*. 1931; 8:667-678.

Siegel RK. Phencyclidine and ketamine intoxication: a study of four populations of recreational users. In: Peterson RC, Stillman, RC. (Eds.), Phencyclidine Abuse: an Appraisal. National Institutes on Drug Abuse (NIDA), Rockville, MD, 1978, p:119-147.

Siever LJ, Davis KL. The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(3):398-413.

Singh SP, Singh V. Meta-Analysis of the Efficacy of Adjunctive NMDA Receptor Modulators in Chronic Schizophrenia. *CNS Drugs*. 2011; 25:859-885.

Skagerberg G, Björklund A, Lindvall O, Schmidt RH. Origin and termination of the diencephalo-spinal dopamine system in the rat. *Brain Res Bull*. 1982; 9:237-244.

Slifstein M, Kegeles LS, Xu X, et al. Striatal and extrastriatal dopamine release measured with PET and [(18)F] fallypride. *Synapse*. 2010; 64(5):350-362.

Slifstein M, van de Giessen E, Van Snellenberg J, et al. Deficits in Prefrontal Cortical and Extrastriatal Dopamine Release in Schizophrenia: A Positron Emission Tomographic Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72(4):316-324.

Snigdha S, Horiguchi M, Huang M, Li Z, Shahid M, Neill JC et al. Attenuation of phencyclidine-induced object recognition deficits by the combination of atypical antipsychotic drugs and pimavanserin (ACP 103), a 5-hydroxytryptamine(2A) receptor inverse agonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010; 332:622-631.

Snigdha S, Neill JC. Efficacy of antipsychotics to reverse phencyclidine induced social interaction deficits in female rats- a preliminary investigation. *Behav. Brain Res*. 2008; 187:489-494.

Snyder S. Phencyclidine. *Nature*. 1980; 285:355-356.

Spano MS, Fadda P, Frau R, Fattore L, Fratta W. Cannabinoid self-administration attenuates PCP-induced schizophrenia-like symptoms in adult rats. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010; 20:25-36.

Spano PF, Govoni S, Trabucchi M. Studies on the pharmacological properties of dopamine receptors in various areas of the central nervous system. *Adv Biochem Psychopharmacol*. 1978; 19:155-165.

St Clair D, Blackwood D, Muir W, Carothers A, Walker M, Spowart G et al. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet*. 1990; 336: 13-16.

Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis to the NMDA glutamate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *CNS Spectr*. 2007; 12(4):265-268.

Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*, 3rd Edn. New York, NY: Cambridge University Press, 2008.

Starke K. Presynaptic autoreceptors in the third decade: focus on alpha2-adrenoceptors. *J Neurochem*. 2001; 78:685-93.

Stefanits H, Milenkovic I, Mahr N, et al. GABAA receptor subunits in the human amygdala and hippocampus: Immunohistochemical distribution of 7 subunits. *J Comp Neurol*. 2018; 526(2):324-348.

Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, Werge T, Pietiläinen et al. Genetic Risk, Outcome in Psychosis (GROUP). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*. 2009; 460:744-747.

Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2002; 71(4):877-892.

Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*. 2018; 23(8):2087.

Strange PG. Antipsychotic drugs: importance of dopamine receptors for mechanisms of therapeutic actions and side effects. *Pharmacol Rev*. 2001; 53(1):119-33.

Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: The emerging picture and its implications. *Nat. Rev. Genet*. 2012; 13:537-551.

Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003; 60:1187-1192.

Surmeier DJ, Ding J, Day M et al. D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends Neurosci*. 2007; 30:228-235.

Swerdlow NR, Braff DL, Taaid N, Geyer MA. Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51:139-154.

Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol*. 2005; 17(1):1-14.

Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H: Mortality in schizophrenia: 30-year nationwide follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*. 2018; 138(6):492-499.

Taylor A, Taylor S, Markham J, Koenig J. Animal Models of Schizophrenia. *Schizophrenia Research Forum*. 2009.

Tenn CC, Kapur S, Fletcher PJ. Sensitization to amphetamine, but not phencyclidine, disrupts prepulse inhibition and latent inhibition. *Psychopharmacology*. 2005; 180: 366-376.

Tienari P, Wynne LC, Sorri A, et al. Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *Br J Psychiatry*. 2004; 184:216-222.

Torrey EF, Rawlings R, Waldman IN. Schizophrenic births and viral disease in two states. *Schizophrenia Research*. 1988; 1:73-7.

Toru M, Nishikawa T, Mataga N, Takashima M. Dopamine metabolism increases in post-mortem schizophrenic basal ganglia. *J Neural Transm*. 1982; 54(3-4):181-191.

Tricklebank MD. JP-1302: a new tool to shed light on the roles of α_2 C-adrenoceptors in brain. *British Journal of Pharmacology*. 2007; 150:381-382.

Tueting P, Doueiri MS, Guidotti A, Davis JM, Costa E. Reelin down-regulation in mice and psychosis endophenotypes. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2006; 30:1065-1077.

Turgeon SM, Anderson N, O'Loughlin K. Phencyclidine (PCP) produces sexually dimorphic effects on voluntary sucrose consumption and elevated plus maze behavior. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010; 95(2):173-178.

Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019; 73(5):204-215.

Uys M, Shahid M, Sallinen J, Dreyer W, Cockeran M, Harvey BH. The α_2 C-adrenoceptor antagonist, ORM-10921, has antipsychotic-like effects in social isolation reared rats and bolsters the response to haloperidol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016; 71:108-16.

Uys MM, Shahid M, Harvey BH. Therapeutic Potential of Selectively Targeting the α_2 C-Adrenoceptor in Cognition, Depression, and Schizophrenia-New Developments and Future Perspective. *Front Psychiatry.* 2017; 8:144.

Vakil RJ. A clinical trial of rauwolfia serpentina in essential hypertension. *Br Heart J.* 1949; 11:350-355

Valenstein ES. *Blaming the Brain*. New York, The Free Press. 1998.

van der Werf M, Hanssen M, Köhler S, et al: Systematic review and collaborative recalculation of 133,693 incident cases of schizophrenia. *Psychol Med.* 2014; 44(1):9-16,

Van Os J, Kenis G and Rutten B.P. The environment and schizophrenia. *Nature.* 2010; 468, 203-212.

Vanover KE, Weiner DM, Makhay M, Veinbergs I, Gardell LR, Lameh J, et al. Pharmacological and behavioral profile of N-(4-fluorophenylmethyl)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-N'-(4-(2-methylpropyloxy)phenylmethyl) carbamide (2R,3R)-dihydroxybutanedioate (2:1) (ACP-103), a novel 5-hydroxytryptamine(2A) receptor inverse agonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006; 317(2):910.

Ventura L, Freiburger V, Thiesen VB, et al. Involvement Of Nlrp3 Inflammasome In Schizophrenia-Like Behavior In Young Animals After Maternal Immune Activation. *Acta Neuropsychiatr.* 2020; 1-29.

Vincent JP, Kartalovski B, Geneste P, Kamenka JM, Lazdunski M. Interaction of phencyclidine ("angel dust") with a specific receptor in rat brain membranes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979; 76(9):4678-4682.

Voorn P, Vanderschuren J, Groenewegen H, Robbins T, Pennartz C. Putting a spin on the dorsal-ventral divide of the striatum. *Trends Neuroscience.* 2005; 27:468-474.

Walter A. et al. Hippocampal volume in subjects at high risk of psychosis: a longitudinal MRI study. *Schizophr. Res.* . 2012; 142:217-222.

Wang, CZ, Yang SF, Xia Y, Johnson KM. Postnatal phencyclidine administration selectively reduces adult cortical parvalbumin-containing interneurons. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33(10):2442-2455.

Wang T, Town T, Alexopoulou L, Anderson JF, Fikrig E, Flavell RA. Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis. *Nat Med*. 2004; 10:1366-1373.

Ward SE, Pennicott LE, Beswick P. AMPA receptor-positive allosteric modulators for the treatment of schizophrenia: an overview of recent patent applications. *Future Med Chem*. 2015; 7(4):473-491.

Warren N, Siskind D, O'Gorman C. Refining the psychiatric syndrome of anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *Acta Psychiatr Scand*. 2018; 138(5):401-408.

Watson CG, Kucala T, Tilleskjor C and Jacobs L. Schizophrenic birth seasonality in relation to the incidence of infectious diseases and temperature extremes. *Archives of General Psychiatry*. 1984; 41:85-90.

Weinberger D.R. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 1987; 44:660-669.

Weinberger D, Levitt P. Schizophrenia as a neurodevelopmental disorder. In: Weinberger DR, Harrison P, eds. *Schizophrenia*, 3rd ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell. 2011: 326-348.

Wellman CL. Dendritic reorganization in pyramidal neurons in medial prefrontal cortex after chronic corticosterone administration. *J. Neurobiol*. 2001; 49:245-253.

Wessinger WD. Sexual dimorphic effects of chronic phencyclidine in rats. *Eur J Pharmacol*. 1995; 277(1):107-12.

Wischhof L, Irrsack E, Osorio C, Koch M. Prenatal LPS-exposure -a neuro developmental rat model of schizophrenia-differentially affects cognitive functions, myelination and parvalbumin expression in male and female offspring. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2015; 57:17-30.

Wilkins RW. New drug therapies in arterial hypertension. *An Int Med*. 1952; 37:1144-1155.

Willems JL, Buylaert WA, Lefebvre RA, Bogaert MG. Neuronal dopamine receptors on autonomic ganglia and sympathetic nerves and dopamine receptors in the gastrointestinal system. *Pharmacol Rev*. 1985; 37:165-216.

Wilson CA, Koenig JI. Social interaction and social withdrawal in rodents as readouts for investigating the negative symptoms of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014; 24(5):759-773.

Wilson RI, Nicoll RA. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature*. 2001; 410(6828):588-592.

Winograd-Gurvich C, Fitzgerald PB, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw JL, White OB. Negative symptoms: a review of schizophrenia, melancholic depression and Parkinson's disease. *Brain Res Bull.* 2006; 70:312-321.

Wise RA. Roles for nigrostriatal not just mesocorticolimbic dopamine in reward and addiction. *Trends Neurosci.* 2009; 32:517-524.

Wonodi I, Stine OC, Mitchell BD, Buchanan RW, Thaker GK. Association between Val108/158 Met polymorphism of the COMT gene and schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003; 120(1):47-50.

Woolley DW, Shaw E. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc N Acad Sci.* 1954; 40:228-231.

Walker E. et al. Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the development course of the schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2008; 4:189-216.

Yaffe D, Forrest LR, Schuldiner S. The ins and outs of vesicular monoamine transporters. *J Gen Physiol.* 2018; 150(5):671-682.

Yamamoto K, Hornykiewicz O. Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004; 28(5):913-922.

Yamasaki H, LaBar KS, McCarthy G. Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion. *PNAS.* 2002; 99:11447-11451.

Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2003; 24(1):37-43.

Yang AC, Tsai SJ. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(8):1689.

Zakzanis KK, Hansen KT. Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr Res.* 1998; 32(3):201-206.

Zhang ZJ, Reynolds GP. A selective decrease in the relative density of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2002; 55:1-10.

Zhang W, Ordway GA. The $\alpha 2C$ -adrenoceptor modulates GABA release in mouse striatum. *Mol Brain Res.* 2003; 112:24-32.

Zukin SR, Zukin RS. Specific [3H] phencyclidine binding in rat central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979; 76:5372-5376.



MARMARA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

PROJE ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	14.2017.mar	ÇALIŞMA: BİLİMSEL			
	PROJE ADI	Ketaminle indüklenen şizofreni modelinde alfa-2c reseptörünün rolü				
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ ADI	Prof. Dr. M. Zafer GÖREN				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	DEHAMER				
	DESTEKLEYİCİ					
KARAR BİLGİLERİ	TARİH: 13.02.2017 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Deney hayvanları ile yapılacak olan bilimsel araştırma, test, sağlık hizmetleri uygulamaları ve eğitim-öğretim gibi temel etkinliklerde kullanılan yöntem ve materyaller ile ilgili etik standartları gözetmek, etik ilkeler doğrultusunda görüş bildirmek, araştırma önerilerini incelemek ve sertifikası olmayanların deney hayvanı kullanmalarını engellemektir.					
ÜYELER						
Ünvanı/ Adı/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu/ Ek Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya Katılım	İmza	
Prof.Dr. Göksel ŞENER	Farmakoloji	M.Ü. Eczacılık Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkanı	Var Yok	Evet Hayır		
Prof.Dr. Levent KABASAKAL	Farmakoloji	M.Ü. Eczacılık Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır		
Prof.Dr. Ayşen YARAT	Biyokimya	M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır		
Prof.Dr. Serap ŞİRVANCI	Histoloji Embriyoloji ABD	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır		
Prof.Dr. Rezzan GÜLHAN	Farmakoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır		
Doç.Dr. Gürkan SERT	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır		
Vet. Dr. Dilek ÖZBEYLİ	Veteriner Hekim	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır		
Bio. Arif GÜMÜŞ	Biyoloji	Sivil Toplum Kuruluşu Üyesi ve Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır		
Cihanşah MURATOĞLU	Serbest Danışmanlık	Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır		