

# Prefrontal Korteks ve Şizofreni

Aygün Ertuğrul<sup>1</sup>, Murat Rezaki<sup>1</sup>

## ÖZET:

Prefrontal korteks ve şizofreni

Bir prefrontal korteks (PFK) işlevi olan işlem belleğinde görülen bozukluklar şizofreninin temel endofenotiplerinden biri olarak kabul edilmektedir. Negatif belirtilerin de PFK işlev bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Şizofreni patofizyolojisinin anlaşılması için PFK'in işlevlerinin, şizofrenide PFK'de olan değişikliklerin araştırılması gereklidir. Bu gözden geçirmede amaç şizofrenide PFK'de olan değişiklikleri değerlendirmek ve bu değişikliklerin hastalığın ortaya çıkışı ile ilişkisini tartışmaktır.

Geriyeye dönük olarak kaynak taraması yapılmış, son 10 yıl içinde yayınlanmış araştırmalar gözden geçirilmiştir. Bu konuda yayınlanmış çalışmalar, 'şizofreni, prefrontal korteks' anahtar sözcükleri kullanılarak Pubmed arama motoru aracılığıyla taranmıştır.

Nörogörüntüleme çalışmalarında şizofren hastalarda kontrollere göre 'hipofrontalite' olduğu, prefrontal etkinlikte artış gerektiren işlem belleği görevleri sırasında da hipofrontalitenin belirginleştiği gösterilmiştir. Negatif belirtilerin şiddeti ile hipofrontalite arasında korelasyon olduğu da bildirilmiştir. Prefrontal kortekste sinaptik işlev bozukluğuna işaret eden hücresel anormallikler bulunmuş, PFK'in dopaminerjik modülasyonunda, GABAerjik nörotransmitter sisteminde bozukluklar, NMDA reseptör etkinliğinden sorumlu moleküllerde değişiklikler tespit edilmiştir.

Kanıtlar, şizofrenide prefrontal kortekste yapısal ve işlevsel bozukluklar olduğunu göstermektedir. Bunun nedenleri ile ilgili kesin yargılara varmak için henüz erken olmakla birlikte, bulgular nörogelişimsel bir bozukluğa işaret etmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Dopamin, işlem belleği, şizofreni, prefrontal korteks

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:118-127**

## ABSTRACT:

Prefrontal cortex and schizophrenia

Deficits in working memory, a prefrontal function, is accepted as one of the core endophenotypes of schizophrenia. Negative symptoms are also thought to be caused by dysfunction of prefrontal cortex (PFC). Functions of PFC and alterations in PFC in schizophrenia should be studied to better understand the pathophysiology of schizophrenia. The aim of this review is to assess the changes in PFC of schizophrenic patients and discuss their relationship with the disease process.

Literature was reviewed retrospectively and the relevant studies within the last 10 years were included. For this purpose Pubmed search engine and 'schizophrenia, prefrontal cortex' key words were used. Neuroimaging studies show hypofrontality in patients compared to controls, especially during working memory tasks which need activation of PFC. Negative symptoms are also found to be correlated with hypofrontality. There are cellular abnormalities which point out synaptic dysfunctions in PFC of schizophrenic patients. Dopaminergic modulation of PFC is found to be impaired, and deficits in GABAergic inhibitory system and alterations in molecules critical for NMDA receptor function are detected.

Data show that there are structural and functional changes in PFC of schizophrenic patients. Although it is early to reach a definite conclusion, these changes seem to be caused by a neurodevelopmental pathology.

**Key words:** Dopamine, working memory, schizophrenia, prefrontal cortex

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:118-127**

## GİRİŞ

Prefrontal korteks (PFK) beyine iç ve dış kaynaklardan gelen uyarıları taramak, ayıklamak, değerlendirmek, anlam vermek, yeni düşünce ve kararlar oluşturmak gibi üst düzey bilişsel işlevlerin bütünleştirildiği ve eyleme geçirildiği beyin bölgesidir (1) Frontal kortekste, primer motor ve premotor kortekslerinin önünde yer alan PFK, yürütücü işlevlerden sorumlu olan dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), dürtü ve duyguların düzenlen-

mesinde rol alan orbitofrontal korteks (OFK) ve dikkat, motivasyon, bellek gibi süreçlerde rol alan anterior singulat bölgelerden oluşmaktadır (2).

Toplumun %1'ini etkileyen, geç ergenlik, erken erişkinlik döneminde ortaya çıkan şizofreninin temel özelliklerinden birisi bilişsel işlevlerde özellikle dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerdeki kayıplar olmasıdır. Bu kayıplar hastalığın gelişiminin önemli yordayıcılarından olarak kabul edilmektedir. Bazı bilişsel kayıpların kaynağının PFK işlevlerindeki olan bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (3).

<sup>1</sup>Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Psikiyatri ABD  
Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Dr. Aygün Ertuğrul, Hacettepe Üniversitesi  
Psikiyatri Bölümü, 06100 Sıhhiye,  
Ankara-Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-305-1440  
Faks / Fax: +90-312-310-1938

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
aertugru@hacettepe.edu.tr

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
25 Ağustos 2005 / August 25, 2005

Şizofreni patofizyolojisinde etkilenmiş olan nöral devrelerin tespit edilebilmesi için PFK'nin işlevlerinin anlaşılmasının ve şizofrenide PFK'te olan değişikliklerin araştırılmasının yardımcı olacağı düşünülmüştür. Bu gözden geçirmede amaç şizofrenide PFK'te olan değişiklikleri değerlendirmek ve bu değişikliklerin hastalığın ortaya çıkışı ile ilişkisini tartışmaktır. Bu amaçla geriye dönük olarak kaynak taraması yapılmış, son 10 yıl (1995-2005) içinde yayınlanmış araştırmalar gözden geçirilmiştir. Bu konuda yayınlanmış çalışmalar, 'şizofreni, prefrontal korteks' anahtar sözcükleri kullanılarak Pubmed arama motoru aracılığıyla taranmıştır.

### Şizofreni ve işlem belleği bozukluğu

İşlem belleği bir PFK işlevidir ve bilginin algısal, bilişsel ve duygusal yönleriyle geçici olarak zihinde tutulabilmesini ve bu şekilde davranışın yönlendirilebilmesini sağlamaktadır. Prefrontal korteks dikkat ve işlem belleği aracılığı ile davranışın ve yürütücü işlevlerin düzenlenmesini gerçekleştirmektedir (3).

İşlem belleği bozukluğu şizofreninin temel endofenotiplerinden biri olarak tanımlanmaktadır (4). Bir ailenin hem hastalığı olan, hem de yatkınlık genlerini taşıdığı halde hastalanmamış üyelerinde bulunan, hastalık genleri ile ilişkili özelliklere endofenotip denmektedir (5). Hem şizofren hastalar hem de hasta olmayan akrabaları işlem belleğini değerlendiren testlerde başarısız olmaktadır (6). İşlem belleği bozukluğu şizofrenide sabit bir özellik olarak da kendini göstermektedir. Şizofrenide hastalık süreci boyunca var olduğu, hiç ilaç almamış, tedavi alan veya tedavisi kesilen hastalarda görülebildiği belirtilmiştir (7).

Prefrontal korteksin işlem belleğindeki rolü insan dışındaki primatlarda gecikmiş yanıt ödevleri kullanılarak çalışılmıştır. Bunlardan birisi olan okülomotor gecikmiş yanıt ödevinde maymuna belli bir noktada bir uyaran gösterilmekte ve uyaran kaybolduktan saniyeler sonra maymunun o noktaya bakması gerekmektedir. Bu süre içinde PFK'da etkinlik artışı olduğu gösterilmiştir (8). Okülomotor gecikmiş cevap ödevi şizofrenide uzaysal işlem belleği işlevini incelemek için kullanıldığında belirgin bozukluk olduğu gösterilmiştir (9). Şizofren hastalarda N-Back paradigması gibi diğer işlem belleği ödevlerinde, Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Londra Kulesi gibi yürütücü işlevleri değerlendir-

ilmek için kullanılan testlerde de bozukluklar saptanmıştır (4,10). Şizofrenide işlem belleği bozukluklarının negatif belirtilerin daha ağır olduğu hastalarda belirgin olduğu, dolayısıyla negatif belirtilerin ve işlem belleği bozukluklarının ortak bir PFK patolojisinden kaynaklanıyor olabileceği ileri sürülmüştür (11-12)

### Şizofrenide prefrontal korteksle ilgili yapısal ve işlevsel görüntüleme bulguları

Şizofren hastalarda prefrontal bölgede gri ve beyaz cevher değişikliklerini saptamayı hedefleyen yapısal görüntüleme çalışmalarında şizofren hastalarda kontrollere göre prefrontal gri cevher hacminde azalma olduğu bulunmuş (13), bu bulgu ilk episod şizofrenlerde de gösterilmiştir (14). Prefrontal beyaz cevher hacminde de azalma gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte (13), bu bulgu diğer çalışmalarda tekrarlanamamıştır (15). Yapısal görüntüleme çalışmalarında çelişkili bulguların önemli bir nedeni bu çalışmaların çoğunda PFK'in alt bölümlerinin ayrı ayrı ölçülmemiş olmasıdır. Buchanan ve arkadaşlarının bilateral inferior frontal bölgelerde gri ve beyaz cevher hacminde azalma bildiren çalışması bu bakımdan önemlidir (13).

Beyin kan akımı çalışmalarında ise ilk defa Ingvar ve Franzen'in şizofren hastalarda frontal lobda bölgesel kan akımında azalma olduğunu göstermesinden sonra, birçok çalışmada prefrontal bölgenin etkinliğinde azalma olduğu bulgusu tekrarlanmıştır (16). SPECT, PET, fMRI gibi çeşitli nörogörüntüleme teknikleri kullanılarak yapılan çalışmalarda şizofren hastalarda kontrollere göre 'hipofrontalite (kan akımı ya da glukoz kullanımında azalma)' olduğu gösterilmiş, bu bulgu hiç ilaç kullanmamış, ilacı kesilmiş veya çocukluk başlangıçlı erişkin şizofren hastalarda tekrarlanmıştır (17). Şizofrenide belirti boyutları ile frontal bölgede kanlanma azalması arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda negatif belirtiler ile hipofrontalite arasında korelasyon olduğu gösterilmiş, defisit sendromu olan hastalarda hipofrontalitenin, defisit sendromu olmayan hastalara göre daha belirgin olduğu bulunmuştur (18-19). Hipofrontalite bulgusu özellikle prefrontal etkinlikte artış gerektiren işlem belleği görevleri sırasında belirginleşmektedir (20).

Şizofren hastalarda görülen hipofrontal cevabın kısmen işlem belleğinin aşırı yüklenmesini gerektiren, ka-

pasiteyi aşan görevler nedeniyle performansın yetersiz kalmasıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. İşlem belleği performansı normal olan hastalarda frontal bölge kan akımına bakıldığında (21) bazı bölgelerde prefrontal kortikal etkinliğin azalmadığı hatta artma eğiliminde olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar hastaların görevin gereklerini yerine getirirken bunu daha az verimlilikle yapabildikleri, belli bir performansa ulaşmak için daha fazla frontal etkinlik göstermek zorunda kaldıkları şeklinde yorumlanmıştır.

İşlem belleği görevleri sırasında anormal beyin aktivasyon bulguları PFK'le sınırlı kalmamaktadır. Bir meta-analiz çalışmasında işlem belleği görevleri sırasında hipofrontaliteye ek olarak anterior singulat ve sol frontal lobun ön ucunda etkinlik artışı olduğu belirtilmiş, bu sonuç tek bir bölgeye odaklanmak yerine değişik bölgeleri içeren devreleri incelemenin önemini ortaya koymuştur (22).

### **Şizofrenide prefrontal korteksle ilişkili nörogelişimsel bulgular ve hücrel anomaliler**

Prefrontal korteksin gelişimi diğer bölgelere göre daha geç tamamlanmaktadır. Bu nedenle PFK'in sorumlu olduğu birçok işlevin tam olgunluğa erişmesi geç ergenlik, erken erişkinlik döneminde olmaktadır (23). Bu dönem şizofreni belirtilerinin de en sık olarak açığa çıktığı dönemdir. Ergenlik döneminde PFK'in işlevsel olarak olgunlaşmasından sorumlu olan geç gelişimsel süreçler belirtilerin ortaya çıkışını tetikleyebilir. Ergenliğin geç dönemlerinde PFK'de sinaptik bağlantıların yarısına yakınının kaybıyla sonuçlanan yoğun bir sinaptik budanma olur. Gelişimin bu evresinde PFK ve ön singulat korteks gibi frontal asosiyasyon bölgeleri ile medyal temporal ve limbik bölgeler arasındaki aksonal bağlantıların miyelinizasyonu devam etmektedir. Sinaptik budanma PFK'de nöral devrelerin olgunlaşmasını sağlarken, miyelinizasyon sinyal iletiminin verimliliğini artırmakta ve bu şekilde frontotemporal sistemde bilginin etkili bütünleşmesini sağlamaktadır (24). Bu iki gelişimsel süreç şizofrenide etkilenen birçok duygusal ve bilişsel işlevin gelişmesinde önemli role sahip olabilir. Şizofrenide PFK içindeki sinaptik bağlantılarda bozukluklar olduğu bildirilmiş (25), negatif belirtileri belirgin olan şizofren hastalarda neokortikal ve limbik bölgelerde beyaz cevherde yapısal bozukluklar

bulunmuştur (26). Bu bulgularla uyumlu olarak bir difüzyon tensor görüntüleme çalışmasında prefrontal bölgede beyaz cevher bütünlüğünde olan bozulmanın negatif belirtilerin şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Nörogelişimsel olarak; nörondaki bir sorunun aksonal projeksiyon ve olgunlaşmada anormalliklere ve ikincil beyaz cevher değişikliklerine sebep olabileceği ya da birincil sorunun aksonal gelişim ve sinaps oluşumunda olabileceği ve bunun nörotrofik faktörlerin azalmasıyla beyin bölgelerinin gelişimini bozabileceği ileri sürülmüştür (26).

Şizofrenide PFK'te hücrel yapılanmada bozukluk olduğu bilinmektedir. Postmortem çalışmalarda kortekste nöron gövde ve uzantılarının hacminde azalma, sinaps yapısında anormallikler olduğu gösterilmiştir (28). Prefrontal kortekste sinaptik işlev bozukluğu şizofrenideki temel patofizyolojik özelliklerden birisi olarak belirtilmektedir (29-30). Şizofrenide PFK'te sinaptik vezikül proteinlerden sinaptofizinin azaldığı bulunmuş (31), mikrodizi çalışmalarında, şizofrenide PFK'da sinapsın yapı ve işlevlerinden sorumlu proteinleri kodlayan birçok genin ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (30,32-34). Özellikle sinapsların plastikliğinde rol alan gen ve proteinlerdeki değişim dikkat çekicidir. Nöron uzantılarının hacmindeki azalma da sinapslardaki azalmanın göstergesi olarak yorumlanmaktadır. Şizofren hastalarda PFK'de 3. katmandaki nöronların proksimal dendritlerindeki çıkıntıların yoğunluğunda da %20-50 azalma olduğu (35), Brodman 9. alanda 6. katmanda katekolamin içeren aksonların uzunluklarında kontrollere göre önemli derecede azalma olduğu da gösterilmiştir (36). Bu bulgular DLPFK devrelerinde bozukluk olduğuna işaret etmektedir.

Şizofren hastaların PFK'lerinde beyinden elde edilen nörotrofik faktör (BDNF) miktarlarında ve nörotrofin reseptörleri olan trkB ve trkC mRNA'sında da azalma olduğu bildirilmiştir (37-39). Nörotrofinler trk reseptörleri aracılığıyla glutamaterjik ve GABAerjik nöronların hayatta kalmasını, nöronların ateşleyebilirliğini, aksonal dallanmayı, dendritik yapılanmayı, sinaps proteinlerinin düzeylerini, dendritik çıkıntı yoğunluğunu etkilemektedir. Şizofrenide PFK'te nörotrofik gen ekspresyonunda olan azalma nöronların büyüme faktörlerine daha az cevap vermesine ve sinaptik iletişimde ve hücrel işlevlerde bozulmaya yol açıyor olabilir.

Şizofrenideki hücrel bozukluklara ilişkin diğer bil-

gilerimiz proton manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) çalışmalarından gelmektedir. Bu görüntüleme yöntemi ile hücre içi nöronal bir belirteç olan N-asetil aspartat (NAA) ölçülerek in vivo koşullarda nöron gruplarının durumu değerlendirilebilmektedir. NAA, beyinde glutamattan sonra en fazla miktarda bulunan serbest aminoasittir. Nöron içinde mitokondride sentezlenmektedir ve nöron-glia döngüsüne girmektedir (40). Son yıllarda NAA'nın nöron bütünlüğünün yanı sıra miyelin sentezi, ozmoz regülasyonu, ve inflamasyon modülasyonu gibi görevleri olduğu, özellikle mitokondriyal işlevin işaretçisi olduğu düşünülmektedir (41-42) Şizofren hastalarda yapılan çalışmalar DLPGK ve hipokampusta NAA'da azalma olduğunu göstermektedir (43). Bu da postmortem çalışmalarla uyumlu bir sonuçtur. MRS ve PET'in birlikte uygulandığı bir çalışmada ise PET ile işlem belleğini değerlendiren bilişsel testler sırasında kanlanma azalması görülen prefrontal bölgede nöronal etkinlikte de anormallikler olduğu gösterilmiştir (44). Bu bulgu hipofrontalite ile birlikte görülen işlem belleği kapasitesindeki azalmanın DLPGK'teki hüresel patolojiyle ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

Radyonüklid tarama ve MRS değerlendirmesinin birlikte yapıldığı bir çalışmada DLPGK'teki projeksiyon nöron patolojisinin beyin sapındaki dopamin nöron etkinliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. İstirahat durumunda, prefrontal nöronal bütünlüğün göstergesi olan NAA düzeyindeki düşüklüğün beyinsapı dopamin nöronlarında daha az ateşlemeyi ve dolayısıyla dopamin reseptörleriyle bağlanacak daha az endojen dopamin saliverilmesini yordadığı gösterilmiştir. Öte yandan, sistemik amfetamin uygulaması sonrasında DLPGK'teki düşük NAA düzeyinin daha fazla dopamin saliverilmesini yordadığı bulunmuştur (45). Bu bulgu azalmış prefrontal glutamaterjik çıktının amfetamine aşırı dopamin cevabına neden olduğunu belirten hayvan çalışmalarıyla uyumludur (46). Bu sonuçlar DLPGK'te bazı nöron gruplarında olan hüresel anormalliklerin, şizofrenide negatif belirtiler ve işlem belleği sırasında görülen anormal kortikal etkinlikte ve dopamin nöronlarının istirahatte ve amfetamin uyarısı sonrası etkinliğiyle ilişkili olduğunu göstermektedir.

Lipska ve Weinberger PFK'in gelişimsel patolojisiyle ilgili bir hayvan modeli oluşturmuşlardır (47). Bu model yenidoğan sıçanlarda PFK'in ön hipokampus ile bağlantılarının koparılması temeline dayanmaktadır. Doğum-

dan sonra ilk 1 hafta içinde sıçan yavrularında ön hipokampusun zedelenmesi PFK'in gelişimini etkilemektedir. Bu sıçanlarda prefrontal nöronlarda gen ve protein ekspresyonunda değişiklikler olmakta, piramidal nöronların dendritlerinin uzunluğunda ve dendritik çıkıntılarının yoğunluğunda, NAA konsantrasyonunda azalma görülmektedir. NAA değişiklikleri erken erişkinliğe kadar ortaya çıkmamakta, bu da yenidoğanda hipokampal lezyon oluşturulmasının erken erişkinlikte prefrontal nöronlarda gelişimsel süreçlerin gerektirdiği plastik uyumu değiştirdiğini göstermektedir. Bu hayvanlarda sosyal içecekilme ve işlem belleği bozuklukları da görülmektedir. Tüm bu bulgular fenomenolojik olarak şizofreni ile benzerlik göstermektedir (48). Bu değişiklikler erişkin sıçanların ön hipokampusu zedelenmesinde görülmemektedir. Bu da sorunun, girdilerin kaybı ile ilişkili değil, prefrontal devrenin gelişimsel plastikliğinde olduğuna işaret etmektedir. Ön hipokampusu zedelenmiş sıçanlarda görülen diğer bir bulgu beyin sapında dopamin düzenlenmesinde bozukluk olmasıdır. Bu sıçanların erken erişkinliğe eriştiklerinde stres altında ve amfetamin uygulaması ile hiperaktif oldukları gözlenmiş, prefrontal kortikal nöronları çıkarıldığında ise bu davranışsal aşırı duyarlılığın normale döndüğü görülmüştür (49). Prefrontal patoloji ile beyin sapı dopamin etkinliği arasındaki ilişki maymun modellerinde de çalışılmıştır. Hipokampus dahil olmak üzere medyal temporal korteksin yenidoğan maymunlarda çıkarılması ile DLPGK'te gelişimsel patoloji oluşturulmuştur. Yenidoğan döneminde hipokampusu çıkarılan maymunlar, erişkin döneminde (5 yaşında) hipokampusu çıkarılan ve normal maymunlarla karşılaştırılmışlardır. Hayvanlar erişkinlik çağına geldiğinde (8 yaş), sadece yenidoğan döneminde hipokampusu çıkarılan maymunlarda DLPGK'te şizofren hastalardakine benzer şekilde NAA azalması olduğu gösterilmiştir (50). Maymunlarda yapılan bir mikrodializ çalışmasında ise DLPGK'e amfetamin infüzyonu sonrası kaudat çekirdekteki dopamin yanıtı ölçülmüş, normal hayvanlar ve erişkin dönemde medyal temporal bölgesi zedelenmiş hayvanlarda dopamin saliverilmesinde azalma saptanırken, yenidoğan döneminde zedelenenlerde dopamin saliverilmesinde artma olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla, primatlarda medyal temporal bölgede erken dönemde olan hasarların erişkinlik döneminde DLPGK'in striatal dopamin etkinliği üzerindeki düzenle-

yici etkisini bozduğu sonucuna varılmıştır (51). Bu sonuçlar, erken dönemde olan hasarların bağlantılı nöral sistemlerin işleyişinde uzun vadeli değişikliklere yol açabileceğini, bu değişikliklerin sadece temporolimbik bağlantıların kesilmesine değil, anormal gelişimsel süreçlerin devrelerde yarattığı plastik adaptasyona bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Hayvan çalışmalarında elde edilen bu bulgular şizofren hastalarda yapılan çalışmalarla uyumludur. Hipokampusun DLPFK'e girdiler göndermesi, hayvan çalışmalarında neonatal olarak hipokampus zedelenmesinin PFK'te şizofrenidekine benzer değişikliklere yol açması, bu hastalıkta iki bölge arasındaki bağlantılarda bozukluk olabileceğini düşündürmüştür. 'Bağlantı bozukluğu' olarak bilinen bu hipotez hipokampusun obstetrik komplikasyonlardan en çok etkilenen bölge olması ve DLPFK-hipokampus ilişkisinin nörogelişimsel olarak açıklanabilmesi açısından önemlidir. Bir görüntüleme çalışmasında, şizofren hastalarda işlem belleği aktivasyonu sırasında sol hipokampus ve sağ DLPFK arasında işlevsel bağlantının modülasyonunda bozukluk olduğu ve görev sırasında hastalarda sağlıklı kontrollerde görülmeyen kalıcı bir bağlantı olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu şizofrenide DLPFK ile hipokampus arasında uygunsuz bir etkileşim olduğu şeklinde yorumlanmıştır (52).

Şizofrenide PFK'deki hücrel anomalileri nörogelişimsel bakış açısıyla açıklayan görüşlerin yanı sıra nörodejeneratif bir sürecin rol aldığını iddia edenler de mevcuttur (53). DLPFK ve hipokampusta tespit edilen NAA düşüklüğünün daha çok kronik şizofrenlerde görülmesi, yeni başlangıçlı şizofrenlerde bunun tersi sonuçlar olması, uzunlamasına çalışmalarda prefrontal gri cevher kaybı olduğunun bildirilmesi dejeneratif bir süreci destekleyen bulgulardan bazılarıdır (43,54-56). Dejeneratif hastalıklarda görülen gliozisin şizofrenide görülmemesi ise bu görüşün aleyhine bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (57).

## **Şizofrenide prefrontal kortekste nörotransmitterlerle ilişkili değişiklikler**

### **Dopamin**

Dorsolateral PFK'te dopamin nörotransmisyonunun işlem belleği açısından kilit rol oynadığı düşünülmek-

tedir. Primatlarda yapılan kayıt çalışmaları insanlarda yapılan işlevsel görüntüleme çalışmaları bu ilişkiyi doğrulamaktadır. Ventral tegmental alandan (VTA) yola çıkan mezokortikal dopamin sistemi D1 reseptörlerinin yoğun olduğu neokorteksle yoğun bağlantılar içermektedir. Primatlarda gecikmiş yanıt ödevleri kullanılarak yapılan testlerde D1 reseptör uyarımının işlem belleğini geliştirdiği gösterilmiştir (58). Bu sonuçlar, işlem belleği ve DLPFK arasındaki veriler ile birlikte değerlendirildiğinde DLPFK dopamin transmisyonundaki bir bozukluğun işlem belleği bozukluklarından sorumlu olabileceğini düşündürmüştür.

Hayvan çalışmaları dopaminin belli bağlamsal değere sahip uyarılara daha keskin cevap verebilmesi için PFK'e 'ince ayar' yaptığını göstermektedir (59). Bu ince ayar ve filtreleme işlevi dopaminin glutamaterjik ve GABAerjik nöronları etkilemesi sonucu olabilir. Normal koşullarda VTA uyarımı prefrontal kortikal nöronlarda kısmi depolarizasyona ve spontan aksiyon potansiyeli ateşlemesinde azalmaya yol açmaktadır. Yenidoğan dönemde hipokampusu zedelenmiş sıçanlarda ise VTA uyarımı prefrontal piramidal nöronların kısmi depolarizasyonuna yol açarken, sessizleşme veya 'ince ayar' yerine prefrontal nöronların kontrolsüz olarak ateşlemelerine neden olmaktadır (60).

Stres deneysel olarak erken dönemde beyni zedelenmiş hayvanlarda prefrontal işlevlerde anormal değişikliklere yol açabilmektedir. Normal gelişmiş bir PFK'te, stres durumunda dopaminerjik aktivasyon prefrontal etkinliğin odaklanmasını, beyinsapı dopamin etkinliğinin azalmasını, bu şekilde bilişsel kaynakların belli bir davranışa yönlenmesini sağlamaktadır. Gelişimsel olarak hasarlı hayvanlarda ise PFK'in dopaminerjik aktivasyonu prefrontal etkinliği düzensizleştirmekte ve beyinsapı dopamin etkinliğinin paradoksik olarak artmasına yol açmaktadır. Bu anormal cevap bilişsel kontrolün yitimine ve aşırı subkortikal etkinlikten kaynaklanan belirtilere neden oluyor olabilir (48).

Şizofrenide DLPFK'te dopamin düzenlenmesinde olan bozukluğun striatal dopamin etkinliğindeki bozukluğa yol açtığı ve bunun da PFK de kronik bir hipodopaminerjik durumla sonuçlandığı belirtilmektedir. Şizofrenideki negatif belirtiler ve kognitif bozukluklar prefrontal hipodopaminerji ile ilişkilendirilirken, psikotik belirtiler hiperdopaminerjik durumla ilişkilendirilmiştir (61).

Prefrontal kortikal nöronal etkinlikte dopaminin düzenleyici rolünün kritik bir öneme sahip olması, PFK'te dopaminin etkinliğini değiştirecek bir genetik polimorfizmin prefrontal fizyolojide değişime yol açıyor olabileceğini düşündürmüştür. Bu konuda en çok çalışılan genlerden birisi Katekol-O-Metil Transferaz (COMT) enzimini kodlayan genidir. Bu postsinaptik enzim dopamini metilleyerek homovalinik asite katabolize olmasını sağlar. COMT geninde kodlayan dizide 472. pozisyonda guaninin adeninle yerdeğiştirdiği bir tek nükleotid polimorfizm mevcuttur. Bu yerdeğiştirme peptid dizisinde valinin metioninle yerdeğiştirmesiyle sonuçlanmakta ve enzimin etkinliğini değiştirmektedir. Met aleli varlığında enzim etkinliği Val alelinin dörtte biri kadar olmaktadır (62). Val/Val genotipi olan bireyler Met/Met genotipi olanlara göre dopamini daha hızlı etkisizleştirilmektedirler. Prefrontal kortekste dopamin transporter yoğunluğunun az olması ve dopaminin birincil olarak COMT aracılığıyla uzaklaştırılıyor olması bu polimorfizmin prefrontal işlevler açısından önemli olduğunu göstermektedir (63). Dopaminin hızlı uzaklaştırılmasına yol açan COMT Val alelinin prefrontal işlevlerdeki bozulmada rolü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (64-65). Val/Val genotipi olan kişilerin Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)'nde Met/Met ve Met/Val genotipi olanlara göre daha başarısız oldukları gösterilmiştir (65). COMT Val alelinin şizofreni için bir yatkınlık geni olduğunu gösteren bağlantı analizi ve ilişkilendirme çalışmaları bulunmakla birlikte (65-66), bu ilişkinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur (67).

## GABA

İşlem belleği çeşitli beyin bölgelerini içine alan yaygın nöronal ağların etkinliği sonucu oluşmakla birlikte, asıl olarak, uyarının verilmesi ile davranışsal cevabın başlangıcı arasında ateşlemesini sürdüren DLDPK piramidal nöronlarının koordine etkinliğine dayanmaktadır. Diğer nörotransmitter sistemlerin yanı sıra, inhibitör bir nörotransmitter olan GABA kullanan PFK nöronlarının da işlem belleği sürecinde piramidal nöron senkronizasyonunun sağlanmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Bu inhibisyonun işlem belleği sırasında hangi piramidal nöronların aktive olacağını kontrol ederek 'yersel', işlem belleğinin farklı fazlarında ne zaman aktif olacaklarını belirleyerek de 'zamansal' bir role sahip

olduğu belirtilmiştir (68). Şizofren hastalarda görülen işlem belleği bozukluklarının kaynağı GABAerjik sistemde olan bozukluklar da olabilir. Şizofren hastalarda DLDPK'te GABA sentezinde rol alan glutamik asit dekarboksilaz 67 (GAD67) mRNA'sının doku konsantrasyonunda azalma tespit edilmiştir. Bu bulgu postmortem çalışmalarda en sık bildirilen bulgulardan birisidir (32, 68). Dorsolateral PFK'te BDNF reseptörü TrkB mRNA seviyesi ile GAD67 mRNA seviyeleri arasında korelasyon bulunması nedeniyle TrkB ekspresyonundaki değişikliklerin şizofren hastalarda parvalbumin içeren nöronlarda GAD67 ekspresyonunda ve GABA sentezinde olan azalmadan sorumlu olabileceği iddia edilmiştir (38). GABAerjik girdide azalma olmasının da şizofren hastalarda piramidal nöronlarda artmış GABA-A reseptör ekspresyonuna neden olduğu belirtilmektedir (3). GABAerjik belirteçlerde olan sinaps öncesi ve sinaps sonrası değişiklikler şizofrenide PFK'de GABA internöron altgruplarında işlev kaybı olduğuna işaret etmektedir. Özellikle parvalbumin eksprese eden GABA hücrelerinin perisomatik inhibisyon etkisinde ortaya çıkan bozulma ile birlikte DLDPK'te piramidal hücrelerde senkronizasyonun bozulduğu ve bunun da işlem belleğinde bozulmaya yol açtığı iddia edilmektedir (70).

Hastalardaki GABAerjik kayıpların nedenleri bilinmemektedir. Ancak GABAerjik nöronlarda GABA ile birlikte bulunan NADPH diaforezin PFK'da dağılımının değerlendirildiği çalışmalarda şizofren hastalarda derin katmanlarda dış katmanlara göre daha fazla yoğunluk olduğu görülmüş, bu da şizofrenide nöronların göç etmesinde bozukluk olduğu görüşüyle uyumlu bulunmuştur (71). Postmortem çalışmalarda GABAerjik nöronlarda bulunan ve hücre dışına salıverilen reelin proteinin ve mRNA'sının şizofren hastaların PFK'inde önemli derecede azalmış olduğu tespit edilmiştir. Reelinin fetal kortekste bulunması ve nöron göçü açısından önemli olması nedeniyle bu bulgular gelişimsel bir kusurun kanıtı olarak değerlendirilmiştir (72).

## Glutamat

Glutamaterjik piramidal nöronlar PFK ile temporal korteks/hipokampus, talamus ve şizofrenide bozukluk tespit edilmiş olan diğer birçok beyin bölgesini birbirine bağlayan projeksiyon sistemlerini oluşturmaktadır. NMDA reseptörlerinin nöronların göçü, nöronların fark-

lılaşması, trofik faktörlere cevap, plastiklik, sinaptik çıkıntılarının oluşması gibi süreçlerde rolleri bilinmektedir (72). Özellikle NMDA antagonistlerinin şizofreni benzeri sendroma yol açıyor olmaları, glutamatın şizofrenideki yapısal ve işlevsel bozukluğun patofizyolojisinde önemli rol oynayabileceğini göstermektedir (72).

Postmortem ve genetik çalışmalar şizofrenide PFK'te NMDA reseptör modülasyonunda bozukluk olduğuna işaret etmektedir. Şizofren hastalarda PFK'de NMDA altbirimlerinden NR1'de serin 97'de fosforilasyonda azalma olduğu, bunun da NMDA reseptör işlevinin bozulmasına yol açtığı bildirilmiştir (73). NMDA reseptör altbirimlerinden NR2D mRNA'sında ise artış tespit edilmiş, bunun prefrontal etkinlik azalmasını telafi edici bir cevap olduğu düşünülmüştür (74). Genetik çalışmalar frontal NMDA reseptör işlev bozukluğuyla ilişkilendirilen nöroregulin, disbindin, G72 gibi moleküllerin genlerinde olan polimorfizmlerin şizofreni riskini artırdığını göstermektedir (72).

Protein fosfat 1 inhibitörü olan ve birçok reseptör ve iyon kanalının etkinliğini düzenleyen DARPP-32'nin şizofrenide dopamin ve glutamat ile ilgili patofizyolojik süreçlerde önemli rol oynadığı düşünülmüştür ve şizofren hastalarda DLPFK'de eşleştirilmiş kontrollere göre azalmış bulunmuştur (75).

## SONUÇ

Şizofrenide prefrontal bölgenin rolü ile ilgili olarak postmortem çalışmalar, görüntüleme çalışmaları ve

hayvan çalışmaları önemli bulgular elde edilmesini sağlamıştır. Şizofrenide özellikle DLPFK'te işlev bozukluğu olduğunu gösteren kanıtlar şöyle özetlenebilir:

- Bilişsel işlevlerde, özellikle işlem belleğinde kayıplar olması
- PFK'te bölgesel kan akımında ve glukoz metabolizmasında azalma tespit edilmesi
- PFK'te hücresel seviyede anormallikler bulunması
- PFK'in dopaminerjik modülasyonunun bozulduğuna ilişkin bulgular
- Korteksin inhibitör nörotransmitter sisteminin (GABAerjik) önemli yapıtaşlarının PFK'te azalmış bulunması
- NMDA reseptör etkinliğinden sorumlu moleküllerde değişiklikler tespit edilmesi

Prefrontal kortekste tespit edilmiş olan bu bozuklukların hangilerinin 'sebepler', hangilerinin ise hastalık sürecinde oluşmuş 'sonuçlar' olduğunu söylemek için henüz elimizde yeterli veri bulunmamaktadır. Bulgular şizofrende PFK'i içine alan devrelerde bağlantı bozuklukları olduğunu düşündürmektedir. Kanıtlar, bu bozuklukların genetik ve epigenetik etmenlerin bir araya gelmesiyle, nörogelişimsel bir patoloji sonucu ortaya çıktığına işaret etmektedir. Bu bozuklukların klinikteki görünümü ise şizofreni belirtileri olmaktadır. Hastalığın tedavisi, belki de önlenmesi, bu 'devre bozukluğu'na müdahale edilebilecek kritik noktaların tespit edilmesiyle olacaktır.

## Kaynaklar:

1. Wood JN, Grafman J. Human prefrontal cortex: processing and representational perspectives. *Nature Rev Neurosci* 2003;4:139-147
2. Salloway SP, Blitz A. Introduction to functional neural circuitry. In: *Brain Circuitry and Signaling in Psychiatry*, Kaplan GB, Hammer RP (editors). First ed., Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2002:14-17
3. Volk DW, Lewis DA. Impaired prefrontal inhibition in schizophrenia: relevance for cognitive dysfunction. *Physiol Behav* 2002; 77:501-505
4. Barch DM, Sheline YI, Csernansky JG, Snyder AZ. Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 376-384
5. Özer S, Ayhan Y, Uluşahin A. Bipolar bozukluk ve şizofreni genetiğinde sorunların giderilmesinde endofenotip yaklaşımının yeri. *Türk Psikiyatri Derg* 2004;25:125-137
6. Conklin HM, Curtis CE, Katsanis J, Iacono WG. Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first degree relatives: evidence from the digit span task. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 275-277
7. Barch DM, Carter CS, Braver TS, Sabb FW, MacDonald A 3rd, Noll DC, Cohen JD. Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 280-288
8. Funahashi S, Chafee MV, Goldman-Rakic PS. Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature* 1993; 365: 753-756

9. Park S, Puschel J, Sauter BH, Rentsch M, Hell D. Spatial working memory deficits and clinical symptoms in schizophrenia: a 4 month follow-up study. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 392-400
10. Gold JM, Carpenter C, Randolph C, Goldberg TE, Weinberger DR. Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 159-165
11. Voruganti LN, Heslegrave RJ, Awad AG. Neurocognitive correlates of positive and negative syndromes in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997;42:1066-1071
12. Pantelis C, Stuart GW, Nelson HE, Robbins TW, Barnes TR. Spatial working memory deficits in schizophrenia: relationship with tardive dyskinesia and negative symptoms. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1276-1285
13. Buchanan RW, Vlodavt K, Barta PE, Pearlson GD. Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1049-1055
14. Ohnuma T, Kimura M, Takahashi T, Iwamoto N, Arai H. A magnetic resonance imaging study in first episode disorganized type patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 52: 9-15
15. Bilder RM, Wu H, Bogerts B, Degreef G, Ashtari M, Alvir JM, Snyder PJ, Lieberman JA. Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1437-1447
16. Ingvar D, Franzen G. Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet* 1974; 2:1484-1486
17. Bunney WE, Bunney BG. Evidence for a compromised dorsolateral prefrontal cortical parallel circuit in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31:138-146
18. Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 943-958
19. Yürekli Y, Bodur Z, Gülseren L, Mete L. Eksiklik sendromu olan ve olmayan şizofreni tanılı hastalarda beyin kan akımlarının karşılaştırılması *Türk Psikiyatridi Derg* 2003;14: 255-262
20. Weinberger DR, Berman KF, Illowsky BP. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia:III. A new cohort and evidence for a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:609-615.
21. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR. Physiologic dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex* 2000; 10: 1078-1092
22. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, Velligan DI. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2005;25:60-69
23. Fuster JM. Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol* 2002; 31: 373-333
24. Woo TUW, Crowell AL. Targeting synapses and myelin in the prevention of schizophrenia. *Schizoph Res* 2005; 73:193-207
25. McGlashan TH, Hoffman RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 637-648
26. Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, Williams S, Bullmore E, Greenwood K, Fukuda R, Ron M, Toone B. Structural abnormalities in frontal, temporal and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am J Psychiatry* 2001; 158:234-243
27. Wolkin A, Choi SJ, Szilagy S, Sanfilippo M, Rotrosen JP, Lim KO. Inferior frontal white matter anisotropy and negative symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 2003;160:572-574
28. Selemon LD, Goldman-Rakic PS. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;47:681-683
29. Goldman-Rakic PS. The physiological approach: Functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 650-661
30. Mirnics K, Middleton FA, Lewis DA, Levitt P. Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosci* 2001; 24: 479-486
31. Davidsson P, Gottfries J, Bogdanovic N, Ekman R, Karlsson I, Gottfries CG, Blennow K. The synaptic vesicle specific proteins rab3a and synaptophysin are reduced in thalamus and related cortical brain regions in schizophrenic brains. *Schizoph Res* 1999; 40: 23-29
32. Mirnics K, Middleton FA, Marquez A, Lewis DA, Levitt P. Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron* 2000; 28: 53-67
33. Hakak Y, Walker JR, Li C, Wong WH, Davis KL, Buxbaum JD, Haroutunian V, Fienberg AA. Genome wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4746-4751
34. Lehrmann E, Hyde TM, Vawter MP, Becker KG, Kleinman JE, Freed WJ. The use of microarrays to characterize neuropsychiatric disorders: postmortem studies of substance abuse and schizophrenia. *Curr Mol Med* 2003; 3: 437-446
35. Glantz LA, Lewis DA. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 65-73
36. Akil M, Edgar CL, Pierri JN, Casali S, Lewis DA. Decreased density of tyrosine hydroxylase immunoreactive axons in the entorhinal cortex of schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 361-370
37. Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 592-610
38. Hashimoto T, Bergen SE, Nguyen QL, Xu B, Monteggia LM, Pierri JN, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. Relationship of brain-derived neurotrophic factor and its receptor TrkB to altered inhibitory prefrontal circuitry in schizophrenia. *J Neurosci* 2005; 25: 392-404
39. Weickert CS, Ligons DL, Romanczyk T, Ungaro G, Hyde TM, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE. Reductions in neurotrophin receptor mRNAs in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2005 (baskıda)



40. Baslow MH. Functions of N-acetyl-L-aspartate and N-acetyl-L-aspartylglutamate in the vertebrate brain: role in glial cell-specific signaling. *J Neurochem.* 2000;75:453-459
41. Rael LT, Thomas GW, Bar-Or R, Craun ML, Bar-Or D. An anti-inflammatory role for N-acetyl aspartate in stimulated human astroglial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;319:847-853
42. Signoretti S, Marmarou A, Tavazzi B, Lazzarino G, Beaumont A, Vagnozzi R. N-Acetylaspartate reduction as a measure of injury severity and mitochondrial dysfunction following diffuse traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2001;18:977-991
43. Keshavan MS, Stanley JA, Pettegrew JW. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: Methodological issues and findings-Part II. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 369-380
44. Bertolino A, Esposito G, Callicott JH, Mattay VS, Van Horn JD, Frank JA, Berman KF, Weinberger DR. Specific relationship between prefrontal neuronal N-acetyl aspartate and activation of the working memory cortical network in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 26-33
45. Bertolino A, Breier A, Callicott JH, Adler C, Mattay VS, Shapiro M, Frank JA, Pickar D, Weinberger DR. The relationship between dorsolateral prefrontal neuronal N-acetyl aspartate and evoked release of striatal dopamine in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 125-132
46. Roffman JL, Lipska BK, Bertolino A, Van Gelderen P, Olson AW, Khaing ZZ, Weinberger DR. Local and downstream effects of excitotoxic lesions in rat medial prefrontal cortex in vivo <sup>1</sup>H-MRS signals. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22:430-439
47. Lipska BK, Weinberger DR. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 223-239
48. Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE. Prefrontal neurons and genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 825-844
49. Lipska BK, al-Amin HA, Weinberger DR. Excitotoxic lesions of the rat medial prefrontal cortex: Effects on abnormal behaviors associated with neonatal hippocampal damage. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19:451-464
50. Bertolino A, Saunders RC, Mattay VS, Bachevalier J, Frank JA, Weinberger DR. Altered development of prefrontal neurons in rhesus monkeys with neonatal mesial temporo limbic lesions: A proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Cereb Cortex* 1997; 7: 740-748
51. Saunders RC, Kolachana BS, Bachevalier J, Weinberger DR. Neonatal lesions of the medial temporal lobe disrupt prefrontal cortical regulation of striatal dopamine. *Nature.* 1998;393:169-171
52. Meyer-Lindenberg AS, Olsen RK, Kohn PD, Brown T, Egan MF, Weinberger DR, Berman KF. Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 379-386
53. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry* 1999;46:729-739
54. Bartha R, al-Semaan YM, Williamson PC, Drost DJ, Malla AK, Carr TJ, Densmore M, Canaran G, Neufeld RW. A short echo proton magnetic resonance spectroscopy study of the left mesial-temporal lobe in first-onset schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1999;45:1403-1411
55. Molina V, Sanchez J, Reig S, Sanz J, Benito C, Santamarta C, Pascual J, Sarramea F, Gispert JD, Misiego JM, Palomo T, Desco M. N-acetyl-aspartate levels in the dorsolateral prefrontal cortex in the early years of schizophrenia are inversely related to disease duration. *Schizophr Res* 2005;73:209-219
56. Rapoport JL, Giedd JN, Blumenthal J, Hamburger S, Jeffries N, Fernandez T, Nicolson R, Bedwell J, Lenane M, Zijdenbos A, Paus T, Evans A. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:649-654
57. Bogerts B. The neuropathology of schizophrenic diseases: historical aspects and present knowledge. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249 (Suppl. 4):2-13
58. Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. The role of D1 dopamine receptor in working memory: local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed response task. *J Neurophysiol* 1994; 71:515-528
59. Suri RE, Schultz W. A neural network model with dopamine like reinforcement signal that learns a spatial delayed response task. *Neuroscience* 1999; 91:871-890
60. O'Donnell P, Lewis BL, Weinberger DR, Lipska BK. Neonatal hippocampal damage alters electrophysiological properties of prefrontal cortical neurons in adult rats. *Cereb Cortex* 2002;12:975-982
61. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:660-669
62. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-o-methyl transferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 243-250
63. Lewis DA, Melchitzky DS, Sesack SR, Whitehead RE, Sungyoung AUH, Sampson A. Dopamine transporter immunoreactivity in monkey cerebral cortex. *J Comp Neurol* 2001; 432: 119-136
64. Bilder RM, Volavka J, Czobor P, Malhotra AK, Kennedy JL, Ni X, Goldman RS, Hoptman MJ, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Kunz M, Chakos M, Cooper TB, Lieberman JB. Neurocognitive correlates of the COMT Val158/Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52:701-707
65. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR. Effect of COMT Val 108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6917-6922
66. de Chaldee M, Laurent C, Thibaut F, Martinez M, Samolyk D, Petit M, Campion D, Mallet J. Linkage disequilibrium on the COMT gene in French schizophrenics and control subjects. *Am J Med Genet* 1999; 88:452-457

67. Ho B-C, Wassink TH, O'Leary DS, Sheffield VC, Andreasen NC. Catechol-O-methyl transferase Val 158 Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 287-298
68. Constantinidis C, Williams GV, Goldman-Rakic PS. A role for inhibition in shaping the temporal flow of information in prefrontal cortex. *Nature Neurosci* 2002; 5: 175-180
69. Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney WE Jr, Jones EG. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 258-266
70. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 312-324
71. Akbarian S, Vinuela A, Kim JJ, Potkin SG, Bunney Jr WE, Jones EG. Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 178-187
72. Coyle JT. The GABA-glutamate connection in schizophrenia: which is the proximate cause? *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 1507-1514
73. Emamian ES, Karayiorgou M, Gogos JA. Decreased phosphorylation of NMDA receptor type 1 at serine 897 in brains of patients with schizophrenia. *J Neurosci* 2004; 24: 1561-1564
74. Akbarian S, Sucher NJ, Bradley D, Tafazzoli A, Trinh D, Hetrick WP, Potkin SG, Sandman CA, Bunney WE Jr, Jones EG. Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefrontal cortex for schizophrenics. *J Neurosci* 1996; 16: 19-30
75. Albert KA, Hemmings HC Jr, Adamo AI, Potkin SG, Akbarian S, Sandman CA, Cotman CW, Bunney WE Jr, Greengard P. Evidence for decreased DARPP-32 in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 705-712