



Nörotransmitter Sistemlerinin Gelişimi ve Psikopatolojiye Yansımaları

Neşe Perdahlı Fiş¹, Meral Berkem²

ÖZET:

Nörotransmitter sistemlerinin gelişimi ve psikopatolojiye yansımaları

Postnatal dönemin erken evrelerinde beyin morfolojisi henüz ayrılmamış, büyük ve orantısız topografik biçimlerden ibarettir. Bu ilk oluşan yapılar zaman içinde duyuşal ve motor yaşantılar ile adaptif değişikliklere uğrarlar. "Deneyim-bağımlı" (experience-dependent) ve "deneyim-beklentili olgunlaşma" (experience expectant) olarak tanımlanan iki ayrı süreçle birlikte beyin moleküler düzeydeki gelişimi gerçekleşir. Beyindeki nörotransmitter sistemlerinin başlıcaları olan asetilkolin, glutamat, GABA, serotonin, dopamin ve norepinefrin doğumla birlikte beyin topografik gelişimine paralel olarak değişim göstermektedir ve bu değişim normal gelişim sürecinin bir parçasını oluşturmaktadır. Diğer yandan, bu sistemlerde beklenenden farklı bir değişim olması çeşitli psikopatolojiler ile ilişkili bulunmaktadır. Bu gözden geçirme yazısında, doğum sonrasında nörotransmitter sistemlerinde gelişimsel olarak gerçekleşmesi beklenen değişiklikler aktarıldıktan sonra, özellikle çocukluk ve ergenlik başlangıçlı bazı psikopatolojilerin temelinde yer aldığı düşünülen nörotransmitter sistemleri ile ilgili bulgular tartışılmaya çalışılacaktır.

Anahtar sözcükler: Nörotransmitter, postnatal gelişim, psikopatoloji

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2009;19:312-321

ABSTRACT:

Development of neurotransmitter systems and their reflections on psychopathology

During early stages of postnatal period brain morphology consists of undifferentiated, large, nonproportional topographic configurations. Later, these initial structures undergo adaptive changes by way of sensory and motor experiences. Molecular maturation of the brain takes place via two different processes defined as experience-dependent and experience-expectant organization. The major neurotransmitter systems of the brain, namely acetylcholine, glutamate, GABA, serotonin, dopamine, and norepinephrine undergo developmental changes, which occur in parallel with developmental topographic changes of the brain during postnatal period. On the other hand, any unexpected, changes in these systems are found to be related to different psychopathologies. In this review developmental changes in neurotransmitter systems that are expected to occur during postnatal period will be reviewed. Then the findings related to the neurotransmitter systems which are thought to be underlying causes for childhood and teenage psychopathologies will be discussed.

Key words: Neurotransmitter, postnatal development, psychopathology

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:312-321

¹Uzm. Dr., ²Prof., Dr., Marmara Üniversitesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Neşe Perdahlı Fiş, Marmara Üniversitesi Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tophanelioğlu Cad. No: 13-15 Altunizade 34660 Üsküdar, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-325-0612

Faks / Fax: +90-216-326-8699

Elektronik posta adresi / E-mail address: nepfis@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 26 Mayıs 2009 / May 26, 2009

Bağıntı beyanı:
N.P.F., M.B.: yok.

Declaration of interest:
N.P.F., M.B.: none.

GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS)'nin oluşumu bir dizi genetik ve çevresel faktör tarafından düzenlenmektedir. Rahimiçi dönemden başlayıp çocukluk, ergenlik ve hatta erişkinliğe uzanan bu gelişimsel süreç aslında pek çok değişimin bir sonucudur. Bu değişim sırasında birçok ardışık ve paralel olay gerçekleşmektedir (1). Nöronal içerik doğumla birlikte belirgin değişim göstermemesine rağmen doğum sonrası miyelinizasyon, budanma ve sinaptik bağlantıların olgunlaşması beyin gelişiminde önemli kilit noktaları olmaya devam etmektedirler. SSS nöronları arasında bilgi akışı elektriksel ve kimyasal sinyal iletimi yoluyla gerçekleşmektedir. Nörotransmitterler bahsedilen bu kimyasal iletimden sorumludurlar.

Postnatal dönemden başlayarak, ergenliğe dek beyinde nörokimyasal düzeyde ortaya çıkan değişiklikler ile ilgili bilgiler (nörotransmitter sentezi, depolanması, salınımı, gerilim ile nörotransmitter reseptör sayısı, reseptör duyarlılıkları gibi) hayvan çalışmaları, postmortem çalışmalar ile BOS, kan ve idrarda nörotransmitter metabolitleri ve ilişkili enzimlerin araştırıldığı çalışmalardan elde edilmektedir. Hayvan çalışmaları bu çalışmalar arasında önemli yer tutmakta ve bunlar içinde de en değerli bilgiler gelişmekte olan primat beyini üzerinde yapılan çalışmalardan gelmektedir.

Gerek nörotransmitterler gerekse ilişkili reseptörler düzeyinde ortaya çıkan yaşa bağlı bu gelişimsel değişikliklerin anlaşılması birçok açıdan önemlidir. Bu alanda bilgilerimizin artması bellek, dikkat, öğrenme gibi çeşitli bilişsel süreçlerin nasıl işlediğinin ve zaman içerisinde nasıl olgunlaştığının anlaşılmasını kolaylaştıracaktır. Bir yandan da özellikle çocuk ve ergen psikopatolojilerinin gelişimsel nörobiyolojik bakış açısıyla değerlendirilmesi-

ne ışık tutacaktır.

Başlıca üç ana bölümden oluşan bu gözden geçirme yazısı hazırlanırken PubMed, Science Direct, Google Scholar arama motorları “brain development, plasticity, neurotransmitter, postnatal development, psychopathology” anahtar kelimeleri kullanılarak makalelere ulaşmaya çalışılmış ve ek olarak çeşitli kitap bölümlerinden kaynak olarak yararlanılmıştır.

I. Beyin Gelişimi

Gelişimin erken evrelerinde işlevsel devreler aksonların hedeflerine ulaşmaları, yol bularak uzanmaları, sinaps oluşumu ve sinaptik bağlantıların aktiviteye bağımlı olarak yeniden düzenlenmeleri yoluyla gerçekleşmektedir (2). Bu dönemde tipik fakat henüz ayrışmamış büyük, orantısız topografik biçimler oluşur (1). Hücresele düzeyde nöronların, nöronal uzantıların ve sinapsların gereğinden fazla olması dikkati çeker (3). İlk oluşturulan bu devreler gelişimin daha ileri dönemlerinde duyuşal ve motor yaşıntılar ile adaptif değişikliklere uğrarlar (2). Bu değişiklikler yeterli büyüklük, tam uygun hal ve verimlilik esaslarına göre gerçekleşir. Bu süreç “deneyim-bağımlı” (experience-dependent) organizasyon olarak tanımlanmaktadır. Böylesi bir arındırma-yeniden düzenleme işlemi için talamokortikal eksitator girdi ile intrakortikal eksitator ve inhibitör bağlantıların işbirliği içinde çalışmasına ihtiyaç vardır (4,5). Hayvan çalışmalarında bu ikinci dönemin hayvanın yüksek kapasitede öğrenme becerilerinin ortaya çıktığı, henüz cinsel olarak olgunlaşmadığı, gençlik dönemine denk geldiği saptanmıştır (6). Greenough ve arkadaşları beyin gelişimi ile ilgili kuramlarını ortaya koyarlarken iki kavramdan söz etmişlerdir (1). Bunlardan birincisi yukarıda aktarılan “deneyim-bağımlı olgunlaşma”, diğeri ise “deneyim-beklentili olgunlaşma” (experience expectant)’dır. Her ikisinde de çevresel deneyimlerin beyin gelişimine katkısından söz edilmekle birlikte deneyim-bağımlı olgunlaşmada tamamen bireye özgü çocukluktan erişkinliğe dek herhangi bir dönemde yaşanabilecek deneyimler söz konusudur. Çeşitli büyüme faktörlerinin, nörotransmitterlerin moleküler düzeyde önemli rolleri vardır. Sonuçta, varolan sinapsların etkinlikleri ve anatomik bağlantıların düzenleri değişmektedir (2). İkinci tip olgunlaşmada ise türe özgü, gelişimin belirli bir döneminde yaşanması gereken deneyimlerden söz edilmektedir. Eğer birey o deneyimi doğru zamanda yaşamazsa beklenen bir

dizi gelişim basamağı gerçekleşmemiş olur. Sekiz - dokuz yaşa kadar düzeltilmeyen katarakt sonucu, bu kritik gelişim döneminde yeterli uyarıyı almadığı için, gözün görme becerisini kalıcı olarak yitirmesi durumu deneyim-beklentili olgunlaşma için verilebilecek tipik bir örnektir.

II. Nörotransmitter Sistemleri

Beynin deneyim-bağımlı olgunlaşması, hücrelerin proliferasyon ve farklılaşma süreçlerindeki önemli rolleri ve çeşitli psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olmaları nedenleri ile belli başlı nörotransmitter sistemlerinin gelişimleri üzerinde durulacaktır.

1) Asetilkolin:

İki tip asetilkolin (Ach) reseptörü vardır: Muskarinik ve nikotinik reseptörler. Muskarinik reseptörler parvalbumin (PV) pozitif gama-aminobütirik asit (GABA)’erjik ara nöronlardan salınan GABA’nın salınımını engellerler. Nikotinik reseptörler ise kolesistokinine boyanan GABA’erjik ara nöronların uyarılmasını sağlarlar. Böylece özgün bir uyarı geldiğinde piramidal hücrelerin cevabının ince ayarının yapılması dolayısıyla fazık bir aktivite sağlanmış olur (7). Ach düzeyleri çocukluk çağı boyunca artış göstererek ergenlik öncesi dönemde en yüksek seviye ulaştıktan sonra sabit kalır (8).

2) Glutamat

Beyindeki baskın uyarıcı nörotransmitter olan ve neredeyse önbeyindeki tüm sinapsların yarısına yakını oluşturulan glutamat’ın (GLU) 2 reseptör grubu vardır (8). Tek bir proteinden oluşan metabotropik reseptörler G-proteine bağlı çalışırlar. Metabotropik reseptörlerin N-metil D-aspartat (NMDA), alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit (AMPA) ve kainat olmak üzere 3 alt tipi vardır. Birkaç alt üniteden oluşan iyonotropik reseptörler ise aslında iyon kanalı oluşumlarıdır (9). AMPA ve NMDA reseptörleri genellikle aynı sinapta yerleşmişlerdir. Bu nedenle glutamat aynı anda her iki reseptör aracılığıyla iletiyi sağlamış olur (10). Bir sinapstaki AMPA/NMDA’ya bağlı iletimin oranı sinapsın cinsine ve gelişimsel düzeyine bağlı olarak değişir (11). Yaşamın ilk haftalarında NMDA aktivitesi baskın iken, beyin gelişimi ile birlikte zaman içerisinde NMDA aktivitesi azalır ve erişkin yaşamda özellikle AMPA aktivitesi belirgin hale gelir (1). Glutamaterjik sinir uçları erken postnatal dönemde

gereğinden fazla miktarda bulunmaktadır. Bunun daha sonra budanmanın gerçekleşeceği sinapsları yansıttığı ileri sürülmektedir (9). NMDA ve kainate reseptörleri nöritlerin oluşmasına ve dallanmasına neden olurlar (12,13). Glutamatın NMDA üzerinden uzun süreli güçlendirme (long-term potentiation) ve AMPA üzerinden uzun süreli söndürme (long-term depression) etkisi ile sinaps gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir.

3) GABA

GABA'nın bağlandığı 2 grup reseptör vardır: GABA-A ve GABA-B. Postsinaptik düzeyde piramidal hücreler üzerinde GABA'nın etkisi, bağlandığı GABA-A reseptörünün tipi ile belirlenir. GABA, GABA-A reseptörleri yoluyla progenitor hücreler, eksitator nöronlar ve glial hücreler üzerinde nörotrofik etkiler göstermektedir (13,14). GABA-A reseptörü heteropentamerdir. 6 farklı alfa alt tipi tanımlanmıştır. Benzodiazepinlerin sedatif etkilerinden sorumlu olan alfa-1 alt tipi erişkin serebral korteksinde GABA-A sinapslarının yaklaşık %85'inde mevcuttur ve piramidal hücrelerin bütün postsinaptik alanlarında bulunur. Benzodiazepinlerin anksiyolitik etkilerinden sorumlu olan alfa-2 alt tipi GABA reseptörlerinin ise GABA için yüksek afinitesi ve daha hızlı aktivasyon süresi vardır. Bu nedenle alfa-2 içeren sinapslarda GABA iletimi daha etkin olarak gerçekleşmektedir. Alfa-2 alt tipi prenatal dönemde en yoğundur fakat postnatal dönemde alfa-1 alt tipi daha baskın hale gelmektedir. Bu, postnatal olgunlaşma sürecince, akson başlangıç bölümlerinde GABA-erjik iletimin etkinliği ve hızında azalma olarak yorumlanabilir.

Primatlarda dorsolateral prefrontal korteks (PFK), neokortikal bölgelerde bulunan genel hücresel ve bağlantısal organizasyonu göstermesi nedeniyle en çok incelenen bölgelerden biridir. Burada GABA nöronlarının, moleküler, elektrofizyolojik ve anatomik özelliklerine dayanarak alt gruplar oluşturduğu saptanmıştır. GABA nöronları üzerlerinde taşıdıkları kalsiyum bağlayıcı proteinin çeşidine göre sınıflandırılabilirler. Bunlar; parvalbumin (PV), calbindin (CB), calretinin (CR) pozitif olarak gruplandırılabilirler. Özellikle PV boyanan akson uçlarının yoğunluğunun postnatal gelişim süresince arttığı belirlenmiştir (15).

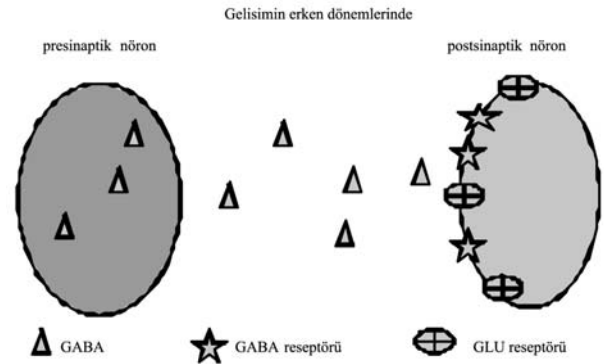
GABA'nın en önemli gelişimsel rolü sinapsların olgunlaşmasındaki etkisidir. Prenatal dönemde henüz glutamaterjik sinapslar olgunlaşmamışken GABA'nın hem eksitator hem inhibitör etkileri vardır (14). Erken yenidoğan

dönemi ile birlikte GABA-A reseptörlerinin formunda oluşan değişiklik ve glutamaterjik sinapsların olgunlaşmasıyla birlikte GABA yalnızca inhibitör biçimde etki etmeye başlar (16).

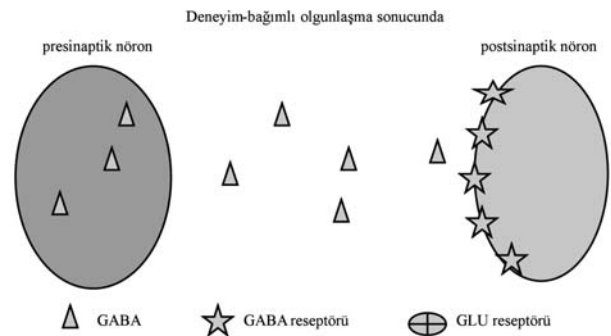
Doğumdan sonraki ilk iki yılda GABA düzeyleri hızlıca artarak erişkin düzeyin yaklaşık iki katına ulaşır. Ergenlikle birlikte önce erişkin seviyesinin altına iner, ergenliğin bitimiyle erişkin seviyesine ulaşır (17).

GABA- Glutamat Etkileşimi

Pek çok kortikal hücre aynı postsinaptik bölgede hem GABA-erjik hem glutamaterjik uyarıyı aldığından bu iki sistem arasındaki denge hem karmaşık hem de oldukça önemlidir. Gelişimin erken dönemlerinde presinaptik çıkışlar ile ulaştıkları postsinaptik reseptörler arasında uyumsuzluk vardır (18) (Şekil 1). GABA-erjik aktivite postsinaptik GABA-erjik reseptörlerin uyarılmasına ve glutamaterjik sinapsların zayıflamasına neden olur. Eksitator (glutamaterjik) ve inhibitör (GABA-erjik) sinir uyarımının uygun bir biçimde gelişmesi GABA-erjik sinaps oluşumunun ağırlık kazanması yönünde deneyime dayalı olarak gerçekleşmektedir (19) (Şekil 2). GABA ve glutamat



Şekil 1: GABA-Glutamat etkileşimi - I



Şekil 2: GABA-Glutamat etkileşimi - II

arasındaki bu denge nörogelişimin uygun bir biçimde gerçekleşmesine olanak sağlamaktadır. Böylelikle sinapsların elenmesi, nöronların mini ve makro kolonlar şeklinde düzenlenmesi ve farklı beyin sistemlerinin bir arada çalışması sağlanmış olur (9).

4) Serotonin

Birçok çalışmada serotoninin morfogenez, glial hücrelerin çoğalması, nöronal farklılaşma, sinaptogenez ve bağlantıların oluşmasında rol aldığı gösterilmiştir (20). Serotoninin farklı dağılım ve işlev gösterdiği bilinen en az 15 alt reseptör (5-hidroksitriptamin) (5HT) tipi mevcuttur. Gelişim sırasında bazı reseptör alttipleri kilit roller üstlenirler. Örneğin; 5HT1A reseptörlerinin aktivasyonu hipokampusda dendritlerin kısalmasına ve dendritik çıkıntılarının sayıca azalmasına neden olurken, 5HT2 reseptörleri nöronal farklılaşma ve dendritik olgunlaşma ile ilişkili bulunmuştur (21, 22).

Serotoninin deneyime dayalı organizasyonda önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Gelişim sırasında serotonin, reelin salan Cajal-Retzius GABA-erjik aranöronların işlevini düzenler. Talamustan köken alan aksonlardan salınan serotoninin uygun talamokortikal bağlantıların sağlanmasında önemli rolü olduğu gösterilmiştir (15).

Kortekste ise serotonin ya doğrudan glutamaterjik nöronlar üzerinden ya da dolaylı olarak GABA-erjik aranöronlar üzerinden glutamat salınımını düzenler (23). Makak maymunlarında kortekste serotonin miktarındaki hızlı artış doğum öncesinde başlar ve yaşamın ilk 2 ayında en yüksek seviyeye ulaşır. Daha sonra 3 yaşa kadar yavaş bir düşüş gösterir (24). Serotonin reseptörleri için de benzer bir zamanlama gösterilmiştir (25). Serotonin ile ilgili bu değişiklikler makak korteksindeki sinaps sayısı ile de paralellik göstermektedir (26,27). Benzer şekilde sinaps sayısındaki bu artış makak ve vervet maymunlarındaki glukoz metabolizmasındaki gelişimsel değişikliklerle benzer zamanlama göstermektedir (28).

5) Dopamin

Dopaminerjik sistemle ilgili sıçanlarda en çok çalışılan bölgeler striatum, nucleus accumbens, frontal korteks ve hipokampus olmuştur. Ratlarda postnatal 36. gün öncesi ergenlik öncesi, 36-50. günler arası ergenlik ve 50. gün donrası ise genç erişkinlik olarak tanımlanmaktadır (29). Dopamin nöronlarının spontan elektriksel aktivitesi erişkin düzeyine postnatal 4. haftada ulaşmaktadır (30,31).

Tarazi ve Baldessarini, dopamin D1, D2 ve D4 reseptörlerinin striatum, nükleus akkübens, frontal korteks ve hipokampusdaki gelişimlerini inceledikleri çalışmalarında, bölgelere göre değişen sonuçlar elde etmişlerdir (32). Striatum ve nükleus akkübensde dopamin reseptörlerinin hızla artarak erişkin düzeyini de aştığı ancak 35. postnatal günden sonra -ki bu dönem ergenliğe karşılık gelmektedir- ciddi bir azalma ile dopamin reseptör miktarlarının erişkin düzeylerine indiği gösterilmiştir. Buna karşılık frontal korteks ve hipokampusda dopamin reseptörlerinin daha yavaş artarak postnatal 60. günde ancak erişkin düzeylerini yakaladıkları saptanmıştır.

Striatumdaki eksitatör sinapslarda glutamat salınımı gelişim sürecinde azalma göstermektedir. Sinapslardaki bu gelişimsel plastisitenin dopamin reseptörlerine bağımlı olduğu saptanmıştır (33).

6) Norepinefrin

Bilişsel işlevler, strese verilen yanıt, depresyon oluşumu ve madde bağımlılığı ile ilişkili olduğu saptanan (34) norepinefrin (NE) beyin sapında, özellikle de lokus seruleus'ta yerleşmiş olan nöronlarda bulunmaktadır. Başlıca alfa ve beta olmak üzere iki ana aileye ayrılan 10 civarında NE reseptörü tanımlanmıştır. Hücre gövdeleri sıçanlarda embriyonik yaşamın 12-14. günlerinde oluşan NE nöronlarının aksonal uzantılarının doğum sırasında tam gelişmiş halde bulunduğu gösterilmiştir. Postnatal dönemde ise santral adrenerjik sinir uçlarının inerve edecekleri bölgelere yol bularak uzanmaları şeklinde bir gelişim süreci gösterdikleri saptanmıştır (35). Dopaminerjik, serotonerjik, kolinerjik ve GABA-erjik reseptörlerle benzer şekilde adrenerjik reseptör yoğunlukları maymunlarda yaşamın ilk 2-4 ayı arasında en yüksek seviyede bulunurken, sonrasında önce bir plato çizerek daha sonra da zaman içinde azalarak erişkin seviyelerine inmektedir (36). Kaygı, uyanıklık, dikkat, öğrenme ve bellek işlevlerinde rolü olduğu düşünülen NE'nin beyin gelişiminde Ach ile birlikte özellikle duyuşal kortikal bölgelerde deneyim bağımlı plastisiteden sorumlu olduğu öne sürülmektedir (37).

III. Psikopatolojiler

Otizm

Glutamaterjik iyonotropik reseptörler (NMDA, AMPA ve kainat) otizmde en çok araştırılmış reseptörlerdendir. Erişkinler ile yapılan çalışmalarda otizm tanısı konan bi-

reylerde normal kontrollere göre daha yüksek glutamat düzeyleri saptanmıştır (38). Benzer şekilde erişkin otizm olgularının postmortem beyin incelemelerinde bazı AMPA reseptör alt üniteleri genlerinin ve uyarıcı aminoasit taşıyıcı 1 (EAAT1) geni gibi glutamat ile ilişkili kimi genlerin mRNA seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu bulgulara ek olarak otizm tanısı olan bireylerin beyinlerinde AMPA bağlanması azalma saptanmıştır (39). Bu durumda iki olasılık akla gelmektedir: AMPA reseptör alt üniteleri yeterli işlev görmemektedir ve EAAT1'in artmış işlevselliği glutamatın ortamdaki hızla uzaklaştırılmasına ve glutamat reseptörlerinin daha düşük oranda uyarılmasına neden olabilir. İkinci olasılık ise EAAT1'in artmış seviyelerde bulunması ortamdaki artmış glutamata ikincil gelişmiş bir upregulasyon olarak da yorumlanabilir (9).

Otizimde GABA-erjik sistemin olası rolü ile ilgili bilgiler daha çok GABA ile ilgili kromozom bölgelerinin incelendiği genetik çalışmalardan elde edilmektedir. GABA-A reseptörü alt ünitelerinden GABRB3, GABRA5, GABRG3'ün kodlandığı kromozom 15q11-q13 bölgesinde otizm tanısı alanların %3'ünde sitogenetik anormallik saptanmıştır (40, 41). Ondört GABA reseptör geninin incelendiği tek nükleotid polimorfizm çalışmasında GABRA4'ün GABRA1 ile etkileşim içine girerek bireyin otizme duyarlı hale gelmesine neden olduğu yönünde bulgular elde edilmiştir (42).

Serotonin ile ilgili bulgular göreceli olarak daha eskide dayanmakta ve daha tutarlı görünmektedir. Örneğin, otistik çocuk ve ergenlerin önemli bir bölümünde plazma ve trombositlerde saptanan artmış serotonin düzeyleri pek çok çalışmada tekrarlayan bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (43,44).

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

Gerek dopamin gerekse noradrenalin dikkat sisteminin düzenlenmesinde önemli rol üstlenmektedir (45). Bu nedenle de Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) ile ilgili araştırmalarda bu iki nörotransmitter üzerinde çok sıklıkla durulmaktadır (46,47). Yine, stimulanların DEHB tedavisinde etkili olması ve hayvan çalışmalarının sonuçları DEHB'de katekolamin sistemi ile ilgili bir sorun olduğunu destekler nitelikte verilerdir (48). Stimulanlar dopamin ve noradrenalin gerilimini bloke ederek sinaptik aralıktaki katekolaminleri arttırmaktadırlar (49). Volkow ve arkadaşları metilfenidatin terapötik dozlarda insan beyninde dopamin taşıyıcılarının %50 sin-

den fazlasını bloke ederek hücre dışı dopamini belirgin düzeyde arttırdığını göstermişlerdir (47). Aynı ekip, metilfenidatin bu etkisine hastalar tarafından verilen cevabın farklılığının dopaminin tonik salınım düzeyine bağlı olduğu görüşündedir.

DEHB fizyopatolojisinde dopamin azlığı üzerinde de durulmuştur (47,50). Grace'e göre DEHB'nin aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileri ventral striatum ve nükleus akkübens'teki düşük tonik dopaminerjik aktiviteye ikincil gelişen anormal fazik dopaminerjik cevaba bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (51).

Diğer yandan DEHB'de santral noradrenerjik sistemle ilgili disregülasyonun rol almış olabileceği de pek çok araştırmacının ilgisini çekmiştir (48,52,53). Klinik uygulamalarda α 2A agonistleri olan guanfasin ve klonidinin etkinliği bilinmekle birlikte guanfasinin deneysel olarak primatlarda, kemirgenlerde ve maymunlarda uzamsal çalışma belleği, dikkat ve bilişsel becerilerde etkili olduğu gösterilmiştir (52).

Bu bilgilerle doğrudan bağlantılı olarak, PFK'te yoğun miktarda bulunan dopamin ve norepinefrinin sentez ve işlevlerini etkileyen genler fizyopatolojiyi açıklamada muhtemel aday genler olarak araştırılmışlardır.

Davranım Bozukluğu

Gerek erişkinlerde gerekse çocuk ve ergenlerde agresyon ve şiddetle bağlantılı olarak en çok araştırılan nörotransmitter serotoninidir. Bir serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) düzeyleri çocuklardaki agresyon ile ilişkili bulunmuştur (54). Çocukluk çağı başlangıçlı davranım bozukluğu olan çocuklarda ergen başlangıçlı olanlara göre kan serotonin seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (55). Çalışmalarda serotonin yıkımının azalmış olması çocukluk çağı agresyon ve davranım bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur. Serotoninin duygudurum ve dürtüsellik regülasyonundaki etkisinin yanısıra farklı beyin bölgeleri ve diğer nörotransmitter sistemleri ile de önemli bağlantıları olduğu saptanmıştır (56). Şimdiki bilgilerimiz sadece serotonin- agresyon ilişkisi ile sınırlı olsa da aslında temelde farklı beyin bölgeleri ve nörokimyasal sistemleri içeren daha karmaşık bir bağlantı olduğu düşünülmektedir (57).

Erken Dönem Olumsuz Yaşantılar ve Sonuçları

Olumsuz yaşam olayları, özellikle yaşamın ilk bir çeyreğinde ortaya çıkarsa, çocukların, kimi zaman erişkinliğe

kadar uzanabilen depresyon ve anksiyete bozuklukları için risk altında olmaları sonucunu doğurmaktadır. Preklinik ve klinik çalışmalar bu tarz olumsuz yaşam olaylarının Kortikotropin Saliverici Faktör (KSF) ve diğer nörotransmitter sistemlerinde uzun süreli aktivasyona ve duyarlılaşmaya neden olduğunu, böylelikle de artmış endokrin, otonomik ve davranışsal stres cevaplılığına yol açtığını düşündürmektedir (58). KSF sadece hormon olarak yer almayıp aynı zamanda merkezi sinir sisteminde otonomik ve davranışsal stres cevabını ortaya çıkaran bir nörotransmitter olarak da görev yapmaktadır. KSF lokus seruleus'taki noradrenerjik nöronların ateşleme hızını artırırken (59), rafe çekirdeklerinde serotonerjik nöronları inhibe etmektedir (60,61). Serotonerjik nöronların da paraventriküler çekirdek, amigdala ve hipokampuse uzanan projeksiyonları vardır. Bu bölgelerdeki GABA nöronları da KSF ve stres cevabı üzerinde inhibitör etki oluşturmaktadır (62). Preklinik çalışmalarda KSF'nin muhtemel depresyon oluşturma potansiyeli üzerinde durulmakta ve korku ve anksiyetenin oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir (58). Geçmişte istismara maruz kalmış depresif çocuklarda KSF ve serotonin düzeyi değişiklikleri saptanırken, depresif ancak istismara uğramamış çocuklarda bu bulgulara rastlanılmamıştır (63,64).

Serotonerjik işlev bozukluğu ve erken dönem olumsuz yaşam olayları arasında ilişki olduğu giderek artan sayıda çalışmada gösterilmektedir. İlk bir yaş içinde ihmale uğramış çocuklarda NE ve dopamin beta hidroksilaz seviyeleri düşük bulunmuştur (65). Depresyonu olan istismara uğramış çocuklar istismara uğramamış depresif çocuklar ve normal kontrollerden farklı olarak L-5- hidroksitriptofan enjeksiyonu sonrasında artmış prolaktin ve normal kortizol cevabı göstermişlerdir (64). Benzer şekilde yetiştirme koşullarının olumsuz olduğu erkek çocuklarında fenfluramine artmış prolaktin cevabı saptanmıştır (66). Kortizol cevabı normal kalırken artmış prolaktin cevabı, prolaktin salınımının 5HT1A reseptörleri aracılığıyla gerçekleşmesi ile açıklanabilir. Erken yaşam stresörleri 5HT1A reseptörlerindeki duyarlılığı arttırmış olabilir (58). Yapılan hayvan çalışmalarında sıçanlarda stresle birlikte amigdala ve nucleus accumbens'te serotonin seviyeleri düşerken aynı bölgelerde dopamin seviyelerinde artış saptandığı da belirtilmektedir (67).

GABA-erjik disfonksiyonun da olumsuz erken yaşam olaylarından sonra gelişen stres cevabında etkili olduğu düşünülmektedir. Örneğin anneden ayrılan yavru sıçanlar-

da özellikle lokus seruleus, amigdalanın bazı çekirdekleri ve frontal korteks gibi bölgelerde GABA-A reseptör yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (68). Özellikle amigdala GABA-A reseptörlerinin alt ünitelerinin yapısında değişiklik meydana gelmekte ve hem santral benzodiazepin (BZ) reseptörlerinin hem de GABA-A reseptörlerinin yoğunluğu azalmaktadır (68,69). Düzgün çalışan GABA/BZ sistemi amigdala santral çekirdeğinde KSF sentezinin dolayısıyla da stres sırasında verilen NE cevabının azalmasına neden olmaktadır. Bu bilgilerle uyumlu olarak, anneleri ile bir arada bulunan sıçan yavrularında GABA ve BZ reseptör düzeylerinde artış olmasının uzun dönemle KSF'yi baskılayarak ya da KSF'nin lokus seruleustaki etkisini azaltarak stres cevabını azalttığı düşünülmektedir (68).

Erken dönemlerde karşılaşılan olumsuz yaşam olaylarının sadece monoamin nörotransmitter sistemlerinin gelişimini etkilemekle kalmayıp aynı zamanda lateralleşme derecesini de etkilediği gösterilmiştir (67,70). Örneğin, serotoninin amigdala ve dopaminin prefrontal kortekse giden projeksiyonlarında sağ-sol asimetrisinin anksiyete düzeyleri ile daha yüksek korelasyon gösterdiği saptanmıştır (71).

Şizofreni

Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) ile subkortikal yapılar arasındaki devreleri içeren bağlantıların gelişimi geç ergenlik ile erken erişkinlik dönemine kadar sürmektedir. Şizofreninin etiopatogenezinde sıklıkla vurgulanan bu devrelerdeki bağlantı bozukluklarının, genetik ve epigenetik etmenlerin bir araya gelmesiyle birlikte, nörogelişimsel bir patoloji sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (72). Her ne kadar şizofreninin etioloji ve patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmış olmasa da dopamin, GABA ve glutamat gibi çeşitli nörotransmitter sistemlerindeki değişikliklerin, belirtilerin ortaya çıkışında rolü olduğuna dair bulgular mevcuttur.

Bu sistemlere tek tek bakacak olursak; aralarında ilk üzerinde durulan ve en fazla çalışılan dopaminerjik sistem olmuştur. Şizofrenide mezokortikal ve mezolimbik dopaminerjik uyarılar arasında bir dengesizliğin varlığından söz edilmektedir (73). Bir yanda prefrontal kortekse ulaşan mezokortikal dopaminerjik iletimin hipoaktivasyonuna, diğer yanda ise mesolimbik dopaminerjik hiperaktivasyona rastlanılmaktadır. Kortikal D1 reseptörlerindeki dopaminerjik uyarının yetersizliği kognitif yetilerdeki ek-

siklik ve negatif belirtileri açıklarken subkortikal yapılardaki D2 reseptörlerinin artmış uyarılması da şizofreninin pozitif belirtilerini açıklamada kullanılmaktadır (74). D2 reseptör blokajı yolu ile etki eden antipsikotiklere verilen tedavi yanıtı ve psikostimulanların psikotojenik etkileri de yukarıda bahsedilen klasik dopaminerjik teori ile uyumlu bulunmaktadır.

Bilişsel işlevler, özel olarak da çalışma belleği ile ilgili kortikal eksitator sinir iletiminin önemini vurgulayan bulgular olmakla birlikte (75,76), hayvan çalışmalarında inhibitör devrelerin rolü üzerinde de durulmuştur. Çalışma belleği ile ilgili işlemler sırasında DLDPFK'te GABA'nın nöronal cevapların ince ayarının oluşmasında optimum bir GABA aktivitesinin gerekli olması ve GABA antagonistlerinin çalışma belleği performansı üzerinde olumsuz etkilerinin olması inhibitör devrelerin rollerine örnek olarak verilebilir (18,77). GABA membran taşıyıcısı-1 (GAT1)'e ve bir GABA sentezleyici enzimi olan glutamat dekarboksilaz-67 (GAD 67)'ye ait mRNA'nın PV içeren pek çok GABA hücresinde şizofreni hastalarında normal kontrollere göre belirgin düzeyde azalmış olduğu saptanmıştır (78, 79). PV içeren hızlı etkili GABA nöronlarının çalışma belleği fonksiyonu için önemli olduğu bildirilmektedir (18,77). Bu nedenle saptanan bu farklılıklar şizofrenide rastlanılan çalışma belleği zaafıyla uyumlu olarak DLDPFK yolağındaki değişikliklerin bir yansıması olarak kabul edilmektedir.

PFK, ortabeyindeki dopaminerjik nöronların ateşleme düzeylerini aktive edici ve inhibe edici iki ayrı yolak yardımı ile düzenler. Her iki yolakta da GLU't-erjik nöronlar yer almaktadır. Aktive edici yolak dopamin içeren nöronlara giden direkt ve indirekt GLU't-erjik uzantılardan oluşur ve özellikle de mezokortikal nöronlar üzerinde etki eder (80). Inhibe edici yolakta ise yine PFK'ten köken alan GLU't-erjik nöronlar orta beyindeki GABA-erjik in-ternöronlar ve striatomesansefalik GABA nöronlar aracılı-

lığı ile subkortikal dopaminerjik nöronlara etki eder (81). Burada subkortikal dopaminerjik nöronlar üzerinde tonik inhibitör, mesokortikal dopaminerjik nöronlar üzerinde ise tonik eksitator etkinin GLU aracılığı ile sağlandığı düşünülmektedir.

Şizofreni patogenezinde muhtemel NMDA iletimindeki azalmaya ikincil olarak gelişen azalmış prefrontal aktivitenin, mesokortikal dopaminerjik aktivitede azalma ile sonuçlandığı, buna ek olarak gelişen stres durumlarında ise PFK'in subkortikal bölgelerdeki dopaminerjik aktiviteyi düzenleyemediği hipotezi kabul görmektedir (82).

SONUÇ

Beyin gelişiminin düzenlenmesi, yönlendirilmesi ve kontrol edilmesinde genetik belirleyicilerin önemli rolleri olsa da postnatal beyin gelişimi bireyin çevre ile etkileşimi yoluyla gerçekleşmektedir (83). Nörotransmitter (NT) sistemlerindeki bu gelişimsel değişim sürecinin iki önemli sonucu olduğu düşünülebilir. Birincisi çocuklar çevresel, biyokimyasal ve ruhsal stresörlere erişkinlerden daha duyarlı hale geliyor olabilirler. Diğer yandan, bir çeşit plastisite becerisi olarak da yorumlanabilen, beyinin değişime açık olma özelliği kişiyi bazı bozukluklara karşı dayanıklı kılıyor olabilir (84).

Plastisite kavramı ile birlikte nöronların yapısal organizasyonunun aslında dinamik süreçler olduğu gösterilmiş, böylece beyin gelişiminin anlaşılmasına önemli katkıda bulunulmuştur (85). Bu alanda artan bilgilerimiz çocukluk ve ergenliğe özgü ruhsal ve davranışsal sürecin biyolojik bileşenlerini anlamamıza yardımcı olmakla birlikte, bahsedilen gelişimsel sürecin klinikteki yansımalarına baktığımızda, beyindeki moleküler değişimlerin şizofreni, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, otizm gibi kimi psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkışının nöral temellerine ışık tuttuğunu da görüyoruz.

Kaynaklar:

1. Greenough WT, Black JE, Wallace CS. Experience and brain development. *Child Devel* 1987; 58:539-559.
2. Feldman DE, Knudsen EI. Experience-dependent plasticity and the maturation of glutamatergic synapses. *Neuron* 1998; 20: 1067-1071.
3. Levitt P. Structural and functional maturation of the developing primate brain. *J Pediatr* 2003; 143: 35-45.
4. Belmonte MK, Cook EH Jr, Anderson GM, Rubenstein JL, Greenough WT, Beckel-Mitchener A, Courchesne E, Boulanger LM, Powell SB, Levitt PR, Perry EK, Jiang YH, DeLorey TM, Tierney E. Autism as a disorder of neural information processing: Directions for research and targets for therapy. *Mol Psychiatry* 2004; 9:646-663.
5. Polleux F, Lauder JM. Toward a developmental neurobiology of autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10:303-317.

6. Brainard MS, Knudsen EI. Sensitive periods for visual calibration of the auditory space map in the barn owl optic tectum. *J Neurosci* 1998; 18:3929-3942.
7. Freund TF. Interneuron diversity series: Rhythm and mood in perisomatic inhibition. *Trends Neurosci* 2003; 26:489-495.
8. Herlenius E, Lagercrantz H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Exp Neurol* 2004; 190 (Suppl 1):8-1.
9. Bethea TC, Sikich L. Early pharmacological treatment of autism: A rationale for developmental treatment. *Biol Psychiatry* 2007; 61:521-537.
10. Nicoll RA, Malenka RC, Kauer JA. Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system. *Physiol Rev* 1990; 70, 513-565.
11. Liao D, Hessler NA, Malinow R. Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. *Nature* 1995; 375: 400-404.
12. Monnerie H, Le Roux PD. Glutamate receptor agonist kainate enhances primary dendrite number and length from immature Mouse cortical neurons in vitro. *J Neurosci Res* 2006; 83: 944-956.
13. Nguyen L, Rigo JM, Rocher V, Belachew S, Malgrange B, Rogister B, Rocher V, Moonen G, Rigo JM. Neurotransmitters as early signals for central nervous system development. *Cell Tissue Res* 2001; 305:187-202.
14. Barker JL, Behar T, Li YX, Liu QY, Ma W, Maric D, Maric I, Schaffner AE, Serafini R, Smith SV, Somogyi R, Vautrin JY, Wen XL, Xian H. GABAergic cells and signals in CNS development. *Perspect Dev Neurobiol* 2001; 5: 305-322.
15. Lewis DA, Cruz D, Eggan S, Erickson S. Postnatal development of prefrontal inhibitory circuits and the pathophysiology of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1021: 64-76.
16. Ramos B, Lopez-Tellez JF, Vela J, Baglietto-Vargas D, del Rio JC, Ruano D, Gutierrez A, Vitorica J. Expression of alpha 5 GABAA receptor subunit in developing rat hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res* 2004; 151: 87-98.
17. Johnston MV, Coyle JT. Development of central neurotransmitter systems. *Ciba Found Symp* 1981; 86: 251-270.
18. Rao A, Cha EM, Craig AM. Mismatched appositions of presynaptic and postsynaptic components in isolated hippocampal neurons. *J Neurosci* 2000; 20: 8344-8353.
19. Anderson TR, Shah PA, Benson DL. Maturation of glutamatergic and GABAergic synapse composition in hippocampal neurons. *Neuropharmacology* 2004; 47: 694-705.
20. Dooley AE, Pappas IS, Parnavelas JG. Serotonin promotes the survival of cortical glutamatergic neurons in vitro. *Exp Neurol* 1997; 148: 205-214.
21. Sikich L, Hickok JM, Todd RD. 5-HT1A receptors control neurite branching during development. *Brain Res Dev Brain Res* 1990; 56: 269-274.
22. Vitalis T, Parnavelas JG. The role of serotonin in early cortical development. *Dev Neurosci* 2003; 25: 245-256.
23. Laurent A, Goillard JM, Cases O, Lebrand C, Gaspar P, Ropert N. Activity-dependent presynaptic effect of serotonin 1B receptors on the somatosensory thalamocortical transmission in neonatal mice. *J Neurosci* 2002; 22: 886-900.
24. Goldman-Rakic PS, Brown RM. Postnatal development of monoamine content and synthesis in the cerebral cortex of rhesus monkeys. *Brain Res* 1982; 256: 339-349.
25. Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Rakic P. Synchronized overproduction of neurotransmitter receptors in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 10218-10221.
26. Rakic P, Bourgeois JP, Eckenhoff MF, Zecevic N, Goldman-Rakic PS. Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Science* 1986; 232: 232-235.
27. Bourgeois JP, Goldman-Rakic PS, Rakic P. Synaptogenesis in the prefrontal cortex of rhesus monkeys. *Cereb Cortex* 1994; 4: 78-96.
28. Jacobs B, Chugani HT, Allada V, Chen S, Phelps ME, Pollack DB, Raleigh MJ. Developmental changes in brain metabolism in sedated rhesus macaques and vervet monkeys revealed by positron emission tomography. *Cereb Cortex* 1995; 5: 222-233.
29. Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 417-463.
30. Pitts DK, Freeman AS, Chiodo LA. Dopamine neuron ontogeny: Electrophysiological studies. *Synapse* 1990; 6: 309-320.
31. Wang L, Pitts DK. Postnatal development of mesoaccumbens dopamine neurons in the rat: Electrophysiological studies. *Dev Brain Res* 1994; 79: 19-28.
32. Tarazi FI, Baldessarini RJ. Comparative postnatal development of dopamine D(1), D(2) and D(4) receptors in rat forebrain. *Int J Dev Neurosci* 2000; 18: 29-37.
33. Tang K, Low MJ, Grandy DK, Lovinger DM. Dopamine-dependent synaptic plasticity in striatum during in vivo development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 1255-1260.
34. Aston-Jones G. Norepinephrine. In *Neuropsychopharmacology: Fifth Generation of Progress*, Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (editors). Nashville, TN: American College of Neuropsychopharmacology, 2002: 47-57.
35. Jonsson G, Hallman H. Substance P counteracts neurotoxin damage on norepinephrine neurons in rat brain during ontogeny. *Science* 1982; 215: 75-76.
36. Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Rakic P. Synchronized overproduction of neurotransmitter receptors in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Proc. Nati Acad Sci USA* 1991; 88: 10218-10221.
37. Manunta Y, Edeline JM. Noradrenergic induction of selective plasticity in the frequency tuning of auditory cortex neurons. *J Neurophysiol* 2004; 92: 1445-1463.
38. Shinohe A, Hashimoto K, Nakamura K, Tsujii M, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sekine Y, Suda S, Suzuki K, Sugihara G, Matsuzaki H, Minabe Y, Sugiyama T, Kawai M, Iyo M, Takei N, Mori N. Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30: 1472-1477.
39. Purcell AE, Jeon OH, Zimmerman AW, Blue ME, Pevsner J. Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. *Neurology* 2001; 57: 1618.1628.
40. Cook EH Jr, Lindgren V, Leventhal BL, Courchesne R, Lincoln A, Shulman C, Lord C, Courchesne E. Autism or atypical autism in maternally but not paternally derived proximal 15q duplication. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 928-934.

41. Dykens EM, Sutcliffe JS, Levitt P. Autism and 15q11-q13 disorders: Behavioral, genetic, and pathophysiological issues. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 284-291
42. Ma D, Whitehead P, Menold M, Martin ER, Ashley-Koch AE, Mei H, Ritchie MD, DeLong GR, Abramson RK, Wright HH, Cuccaro ML, Hussman JP, Gilbert JR, Pericak-Vance MA. Identification of Significant Association and Gene-Gene Interaction of GABA Receptor Subunit Genes in Autism. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 377-388.
43. Rolf L, Haarmann F, Grottemeyer K, Kehrer H. Serotonin and amino acid content in platelets of autistic children. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 312-316.
44. Leboyer M, Philippe A, Bouvard M, Guillaud-Bataille M, Bondoux D, Tabuteau F, Feingold J, Mouren-Simeoni MC, Launay JM. Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first-degree relatives. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 158-163.
45. Arnsten AFT. Dopaminergic and noradrenergic influences on cognitive function mediated by the prefrontal cortex. In *Stimulant Drugs And ADHD: Basic And Clinical Neuroscience*, Solanto MV, Arnsten AFT, Castellanos FX (editors). Oxford: Oxford Univ Pres, 2001: 185-208.
46. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Jons PH, Cohen RM. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults A [fluorine-18]fluorodopa positron emission tomographic study. *Journal of Neuroscience* 1998; 18: 5901-5907.
47. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Ding YU, Samuel J, Gatley SJ. Role of dopamine in the therapeutic and reinforcing effects of methylphenidate in humans: results from imaging studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 557-566.
48. Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res* 1998; 94: 127-152.
49. Castellanos F, Tannock R. Neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 617-628.
50. Swanson JM, Sergeant JA, Taylor E, Sonuga-Barke EJS, Jensen PS, Cantwell DP. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 1998; 351: 429-433.
51. Grace AA. Psychostimulant actions on dopamine, limbic system function: relevance to the pathophysiology, treatment of ADHD. In *Stimulant Drugs And ADHD Basic And Clinical Neuroscience*, Solanto MV, Arnsten AFT, Castellanos FX (editors). Oxford: Oxford University Press, 2001: 134-157.
52. Arnsten A, Steere JC, Hunt RD. The contribution of alpha sub 2-noradrenergic mechanisms to prefrontal cortical cognitive function: potential significance for attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 54: 448-455.
53. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 264-272.
54. Clarke RA, Murphy DL, Constantino JN. Serotonin and externalizing behavior in young children. *Psychiatry Res* 1999; 86: 29-40.
55. Unis AS, Cook EH, Vincent JG, Gjerde DK, Perry BD, Mason C, Mitchell J. Platelet serotonin measures in adolescents with conduct disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 553-559.
56. Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation: a possible prelude to violence. *Science* 2000; 289: 591-594.
57. Burke JD, Loeber R, Birmaher B. Oppositional defiant disorder and conduct disorder: a review of the past 10 years, Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 1275-1293.
58. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies *Biol Psychiatry* 2001; 49: 1023-1039.
59. Valentino RJ, Foote SL, Aston-Jones G. Corticotropin-releasing factor activates noradrenergic neurons of the locus coeruleus. *Brain Res* 1983; 270:363-367.
60. Price ML, Curtis AL, Kirby LG, Valentino RJ, Lucki I. Effects of corticotropin-releasing factor on brain serotonergic activity. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18: 492-502.
61. Kirby LG, Rice KC, Valentino RJ. Effects of corticotropin-releasing factor on neuronal activity in the serotonergic dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 148-162.
62. Kaufman J, Plotsky PM, Nemeroff CB, Charney D. Effects of early adverse experiences on brain structure and function: Clinical Implications. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 778-790.
63. Kaufman J, Birmaher B, Perel J, Dahl RE, Moreci P, Nelson B, Wells W, Ryan ND. The corticotropin-releasing hormone challenge in depressed abused, depressed nonabused, an normal control children. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 669-679.
64. Kaufman J, Birmaher B, Perel J, Dahl RE, Stull S, Brent D, Trubnick L, al-Shabbout M, Ryan ND. Serotonergic functioning in depressed abused children: Clinical and familial correlates. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 973-981.
65. Rogness G, McClure E. Development and neurotransmitter interactions. *Dev Psychopathology* 1996; 8: 183-199.
66. Pine DS, Coplan JD, Wasserman GA, Miller LS, Fried JE, Davies M, Cooper TB, Greenhill L, Shaffer D, Parsons B. Neuroendocrine response to fenfluramine challenge in boys. Associations with aggressive behavior and adverse rearing. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 839-846.
67. Jones GH, Hernandez TD, Kendall DA, Marsden CA, Robbins TW. Dopaminergic and serotonergic function following isolation rearing in rats: study of behavioural responses and postmortem *in vivo* neurochemistry. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 43: 17-35.
68. Francis DD, Caldji C, Champagne F, Plotsky PM, Meaney MJ. The role of corticotropin-releasing factor-norepinephrine systems in mediating the effects of early experience on the development of behavioral and endocrine responses to stress. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1153-1166.
69. Caldji C, Francis D, Sharma S, Plotsky PM, Meaney MJ The effects of early rearing environment on the development of GABAA and central benzodiazepine receptor levels and novelty-induced fearfulness in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 219-229.
70. Andersen SL, Lyss PJ, Dumont NL, Teicher MH. Enduring neurochemical effects of early maternal separation on limbic structures. *Ann NY Acad Sci* 1999;877:756-759.
71. Andersen P. The dopamine uptake inhibitor GBR 12909: selectivity and molecular mechanism of action. *Eur J Pharmacol* 1989;166: 493-504.

72. Ertuğrul A, Rezaki M. Prefrontal Korteks ve Şizofreni. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni- Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2006;16: 118-127.
73. Weinberger DR. Implications of the normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 660-669.
74. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1474-1486.
75. McGlashan TH, Hoffman RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 637-648.
76. Lewis DA. Development of the prefrontal cortex during adolescence: insights into vulnerable neural circuits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 1997; 16: 385-398.
77. Rao SG, Williams GV, Goldman-Rakic PS. Isodirectional Tuning of Adjacent Interneurons and Pyramidal Cells During Working Memory: Evidence for Microcolumnar Organization in PFC. *J Neurophysiol* 1999; 81: 1903-1916.
78. Volk D, Austin M, Pierri J, Sampson A, Lewis D. GABA transporter-1 mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia: decreased expression in a subset of neurons. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 256-265.
79. 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: 6315-6326.
80. Carr DB, Sesack SR. Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. *J Neurosci*. 2000; 20: 3864-3873.
81. Jackson ME, Frost AS, Moghaddam B. Stimulation of prefrontal cortex at physiologically relevant frequencies inhibits dopamine release in the nucleus accumbens. *J Neurochem*. 2001; 78: 920-923.
82. Javitt DC, Laruelle M. Neurochemical theories. In *Textbook of Schizophrenia*, Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO (editors). Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2006: 85-116.
83. Cicchetti D, Cannon TD. Neurodevelopmental processes in the ontogenesis and epigenesis of psychopathology. *Dev Psychopathol* 1999; 11: 375-393.
84. Black JE, Jones TA, Nelson CA, Greenough WT. Neuronal plasticity and the developing brain. In *Handbook Of Child And Adolescent Psychiatry, Basic Psychiatric Science And Treatment, Vol 6*, Noshpitz JD, Alessi NE, Coyle JT, Harrison SI, Eth S (editors). New York: John Wiley and Sons, 1998: 31-53.
85. Cicchetti D, Curtis WJ. Implications for normality, psychopathology, and resilience. In *Developmental Psychopathology: Developmental Neuroscience*, Cicchetti D, Cohen DJ (editors). New York: John Wiley and Sons, 2006: 1-64.