T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sosyal Bilimler Enstitüsü
Psikoloji Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Deneysel Bir Şizofreni Modeli Olarak Subkronik Ketamin Uygulamasının Emosyonel ve Bilişsel Davranışlar Üzerine Etkileri

Temel Alper Karslı
2502020029

Tez Danışmanı
Prof.Dr.Ertan Yurdakoş

İstanbul 2007

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunca desteklenmiştir. Proje No: T-668/30062005

ÖZ

Non-selektif bir NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin psikoz-benzeri semptomlara yol açtığı bilinmektedir. Çalışmamızda literatürde yeni bir şizofreni hayvan modeli olarak öne sürülen 5 günlük subanestetik i.p ketamin uygulamasının şizofren bireylerde endotipik olarak bozulma gösterdiği bilinen bilişsel ve emosyonel faaliyetleri modelleyip modelleyemediğini Morris Su Labirenti, Porsolt yüzme testi, açık alan ve holeboard testlerini kullanarak araştırdık. Sonuçlar gruplar-arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U ve grup-içi karşılaştırmalarda ise Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılarak analiz edildi. Dört gün boyunca uygulanan Morris Su Labirentinde deney grubunun günlük öğrenme performansları arasında anlamlı bir farka rastlanmaz iken kontrol grubunun günlük öğrenme performansları arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde bir farklılaşma gözlemlendi. Porsolt yüzme testinde ise kontrol grubu ikinci gün (PYT2) birinci gündeki performansına göre (PYT1) anlamlı olarak daha fazla hareketsiz kalmış, çabalama süresi de PYT 1'e göre anlamlı seviyede kısalmıştır. Deney grubunda ise PYT 1 ve PYT 2 arasında hareketsizlik ve çabalama süreleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Açık alan testinde deney grubunun donma davranışı sergilediği süre kontrol grubuna göre anlamlı derecede kısaldı, diğer parametrelerde ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Holeboard testinde de benzer şekilde deney grubunun donma davranışı sergilediği süre kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısaldı, diğer parametrelerde ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bulgularımız literatürde yeni bir şizofreni hayvan modeli olarak öne sürülen subanestetik 5 günlük i.p ketamin uygulamasının şizofren bireylerde bilişsel ve emosyonel faaliyetlerde görülen bozulmayı modelleyebildiğini göstermektedir.

ABSTRACT

Ketamin, a non-selective NMDA reseptor antagonist, is known to induce psychosis-like symptoms. This study is conducted to find out whether i.p ketamin application for 5 days at a sub-anesthetic dose, which is proposed to be a new schizophrenia model, simulates the endotypic cognitive and emotional problems observed in schizophrenics by using Morris Water Maze, Porsolt Swimming Test, open field and holeboard tests. Results are analysed with Mann-Whitney U test for inter-group comparisons and Wilcoxon Signed Ranks Test for intra-group comparisons. There were no statistically significant difference among the daily learning levels of the experimental group on the Morris Water Maze, which was applied for 4 days, whereas for control group there were significant differences among the daily learning levels. group displayed significantly longer immobilisation and shorter struggle time on the second swimming test (PST 2) compared to first test (PST 1) conducted 24 hours before. No significant differences were observed for the experimental group on immobilisation and struggle parameters between PST 1 and PST 2. Time spent for freezing behavior in both open field and holeboard tests were significantly shorter for the experimental group compared to control group; there were no statistically significant differences on any of the other parameters in both tests for the experimental group. Our results indicate that injection with i.p ketamin at a subanesthetic dose for five days, which is proposed to be a new animal model of psychosis, actually models the deterrioration in cognitive and emotional learning problems observed in schizophrenics.

ÖNSÖZ

Tez danışmanım Sn. Prof.Dr.Ertan Yurdakoş'a teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim; değerli görüşleri ve yol göstericiliği olmaksızın tez sürecini tamamlamak mümkün olamazdı. Ayrıca deney sürecindeki sonsuz yardımları için Sn. Uzm.Biy.Murat Mengi'ye ve mevzuat konusundaki değerli yardımları için Sn. Birgül Koçak'a da teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZ/ABSTRACT ..... **iii**
ÖNSÖZ ..... **v**
İÇİNDEKİLER ..... **vi**
TABLO LİSTESİ ..... **viii**
KISALTMALAR LİSTESİ ..... **ix**

GİRİŞ **1**

BİRİNCİ BÖLÜM
ŞİZOFRENİ VE ŞİZOFRENİNİN ETYOLOJİSİ **3**
1.1. Şizofreninin Etyolojisine İlişkin Başlıca Hipotzeler 8
1.1.1. Nörogelişimsel Hipotez 8
1.1.2. Dopamin Hipotezi ve Sınırlamaları 9
1.1.3. Glutamaterjika Sistemin Hipofonksiyonu Teorisi 10
1.2. NMDA-DA Etkileşimi 13
1.3. NMDA Antagonistleri ve Görüntüleme Çalışmaları 14
1.4. NMDA Antagonizmi ve Psikoz: İnhibisyon ve Nörodejenerasyon 15

İKİNCİ BÖLÜM
ŞİZOFRENİDE BİLİŞSEL VE EMOSYONEL SORUNLAR **18**
2.1. Şizofrenide Dikkat ve Hafıza Sorunu 18
2.2. Şizofrenide Dikkat Sorunu 18
2.3. Hafıza ve Hafıza Sistemleri 19
2.4. Şizofrenide Hafıza Sorunu 21
2.4.1. Şizofrenide Çalışma Hafızası Sorunu 21
2.4.2. Şizofrenide Mekansal Hafıza Sorunu 23
2.4.2.1. Morris Su Labirenti ve Mekansal Hafıza-Öğrenme Süreçleri 24
2.4.2.2. Morris Su Labirenti (MSL) ve İlgili Beyin Yapıları 25
2.4.2.3. Morris Su Labirenti ve Hipokampus 26
2.4.2.4. Morris Su Labirenti ve Monoaminler 28
2.4.2.5. Morris Su Labirenti ve NMDA Antagonistleri 30
2.4.2.6. Morris Su Labirenti ve Hipokampal Uzun Süreli Kuvvetlenme (Long Term Potentiation-LTP) 31
2.5. Şizofrenide Epizodik ve Emosyonel Hafıza Sorunu 32
2.5.1. Porsolt Yüzme Testi 35

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

YÖNTEM VE DENEYSEL UYGULAMALAR 38
3.1. Çalışmanın Amacı ve Yöntemi 38
3.2. I. Deney: Morris Su Labirenti 39
3.2.1. Yöntem ve Araçlar 39
3.2.2. Morris Su Labirenti Prosedürü 39
3.2.3. Bulgular 40
3.3. II. Deney: Porsolt Yüzme Testi 41
3.3.1. Yöntem ve Araçlar 41
3.3.2. Porsolt Yüzme Testi Prosedürü 41
3.3.3. Bulgular 42
3.4. III. Deney: Açk Alan ve Holeboard Testleri 43
3.4.1. Yöntem ve Araçlar 43
3.4.2. Açık Alan Testi Prosedürü 43
3.4.3. Holeboard Testi Prosedürü 44
3.4.4. Bulgular 44

SONUÇLAR VE ÖNERİLER 46
KAYNAKÇA 54
EKLER 70
Ek-1 Hafıza Süreçlerini Gösteren Şema 70
Ek-2 Hafıza Süreçleri ve Bu Süreçlerin Merkezi Sinir Sistemindeki Başlıca Substratları 71
Ek-3 Standart Bir Morris Su Labirenti Düzeneği Şeması 72
Ek-4 Porsolt Yüzme Testi Şeması 73
Ek-5 A) Morris su Labirenti Uygulaması 1. Gün: Başlangıç Noktaları ve Günlük Program 74
B) Morris su Labirenti Uygulamıs 2. Gün: Başlangıç Noktaları ve Günlük Program 75
C) Morris Su Labirenti Uygulaması 3. Gün: Başlangıç Noktaları ve Günlük Program 76
D) Morris Su Labirenti Uygulaması 4. Gün: Başlangıç Noktaları ve Günlük Program 77
Ek-6 I. Deneye Ait Grafikler: Grafik 1.1 ve 1.2 78
Ek-7 II. Deneye Ait Grafikler: Grafik 2.1., 2.2., 2.3. ve 2.4 80
Ek-8 III Deneye Ait Grafikler: Grafik 3.1 ve 3.2 84
Ek-9 Ortalama ve Standart Sapma Tabloları 86

ÖZGEÇMİŞ 87

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo -1 Deney ve kontrol grubunun platformlu ve platformsuz koşullardaki günlük öğrenme performansının Wilcoxon Signed Ranks Test ile karşılaştırma sonuçları 40

Tablo -2 Deney ve kontrol grubunun Porsolt Yüzme Testinde değerlendirmeye alınan parametrelerde gözlemlenen ortalamalarının Mann-Whitney U analizi ile karşılatırma sonuçları 42

Tablo -3 Deney ve kontrol grubunun PYT 1 ve PYT 2'de sergiledikleri hareketsizlik ve çabalama sürelerinin Wilcoxon Signed Ranks Test ile yapılan grup-içi karşılaştırma sonuçları 42

Tablo -4 Deney ve kontrol grubunun Açık Alan ve Holeboard testlerinde göizlemlenen parametrelerde elde ettikleri ortalamaların Mann-Whitney U analizi ile karşılaştırma sonuçları 45

KISALTMALAR LISTESI

5-HT: Serotonin

ACH: Asetilkolin

BLA: Bazolateral amigdala

BNST: Bed nucleus of stria terminalis

DA: Dopamin

fMRI: Fonksiyonel magnetik rezonans

GABA: Gama aminobutrik asit

İ.P.: İntraperiatonal

LTP: Long-term potentiation

MTL: Medyotemporal lob

MSL: Morris su labirenti

NA: Noradrenalin

NMDA: N-metil D-aspartat

PCP: Fenisiklidin

PET: Pozitron emisyonlu tomografi

PVN: Paraventriküler hipotalamik nukleus

PYT: Porsolt yüzme testi

VTA: Ventral tegmental alan

GİRİŞ

Şizofreni birtakım bilişsel ve emosyonel işlev kayıplarıyla kendini gösteren ve kötü prognozlu bir psikopatoloji tablosu olarak betimlenebilir (Reed ve Squire; 1997, Salamé v.d.; 1998). Son yıllarda yapılan araştırmalar şizofrenide görülen bazı bilişsel sorunların hastalığın bir sonucu değil nedeni olabileceği yönünde kanıtlar sunmuşlardır. Günümüze kadar bir şizofreni hastasında endotipik olarak görülen nöropsikolojik profilin altında yatan mekanizmayı açıklamak için çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Bu hipotezler arasında 1950'li yıllarda ortaya atılan ve 1980'li yıllardan itibaren kabul görmeye başlayan psikotik bozuklukların altında NMDA-glutamerjik hipofonksiyonun yattığı görüşü en kapsamlı açıklamayı getiren yaklaşım olmuştur (Olney ve Farber; 1995, Gouchan v.d; 1998, Newcomer v.d.; 1999, Becker v.d.; 2003). Bu bağlamda kullanıldığı insan ve hayvan çalışmalarında çeşitli şizofreni-benzeri semptomlara yol açtığı gösterilmiş bir NMDA antagonisti olan ketaminin sistemik olarak uygulanmasının kapsamlı bir şizofreni modeli oluşturmak için uygun bir zemin oluşturduğu öne sürülmektedir.

Literatüre baktığımızda şizofreni araştırmalarında en sık biçimde kullanılmış olan iki davranış modelinin latent ihhibisyon ve pre-puls ihhibisyon olduğunu görüyoruz, ki bu modellerin başlıca amacı bir insan ya da hayvanın sensori-motor kapılama işlevindeki olası bozulmaları yansıtmak olarak nitelendirilebilir (Vaitl v.d. ;2002 ,Becker v.d.; 2003). Başka bir ifadeyle uzunca bir süredir kullanılmakta olan şizofreni modelleri şizofreni hastalarında görülen seçici dikkat ve uyaran filtrelemesi ile ilgili sorunlara odaklanmıştır. Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar şizofreni hastalarının mekansal ve mekansal çalışma hafızası işlevlerinde görülen çeşitli bozuklukların da şizofreni etyolojisi bağlamında oldukça önemli, hatta endotipik, özellikler olduğu yönünde bulgular sunmuştur (Goldman-Rakic; 1994, Glahn v.d.; 2003). Bu yöndeki bulgular göz önünde alındığında şizofreniyi modellediğini iddia eden herhangi bir deneysel uygulamanın seçici dikkat işlevlerinin yanı sıra şizofrenide mekansal ve mekansal çalışma hafızasında görülen bozulmaları da demonstre etmesinin gerekli olduğu görülmektedir. Bu bağlamda, çalışmamızın

amacı son yıllarda literatürde etkin bir şizofreni modeli olarak öne sürülen beş günlük sistemik ketamin uygulaması paradigmasının bilişsel ve emosyonel davranışlar üzerindeki etkisini Morris Su Labirent, Porsolt Yüzme Testi, Açık Alan ve Holeboard testlerini kullanarak incelemektir.

BİRİNCİ BÖLÜM

ŞİZOFRENİ VE ŞİZOFRENİN ETYOLOJİSİ

Şizofreni, genel olarak, giderek ağırlaşan sanrılar, düşünce bozuklukları ve dezorganize davranışlar gibi çeşitli semptomlar ile kendini belli eden bir hastalık tablosu olarak tarif edilebilmektedir (Carter, Robertson ve Nordahl; 1994, Adler v.d.; 1999). Literatürde, şizofreni ilk kez bir hastalık olarak 1865'te Morel tarafından genel anlamda tanımlanmış ve 1870'lerde ise Kahlbaum tarafından katotoni ve heberfreni tabloları olmak üzere iki ayrı hastalık olarak ele alınmıştır. Kraeplin ise bu tanıma paranoid demans ve "erken bunama" (dementia preacox) olarak adlandırdığı iki ayrı sınıflandırma biçimi eklemiştir.

Bu dönemde "şizofreni" spesifik ölçütlere dayalı bir ayrım veya genel bir etyolojik model(ler) gözetilmeden tüm akıl hastalıklarını kapsayan genel bir tabiri olarak kullanılmıştır. "Şizofreni" kelimesini yukarıda belirtilen semptomlar bütününü tanımlamak için ilk defa Bleuler 1911 yılında kullanmıştır. Bleuler'e göre psikoz bireyin toplum içindeki varlığının/işlevinin bozulmaya başlamasıyla karakterize olan bir hastalık iken Freud şizofreniyi, veya genel olarak psikozu, ego ile dış dünya arasındaki şiddetli bir çatışma hali olarak ele almıştır.

Günümüzde şizofreni kavramını, etyolojik anlamda, diğer psikozlardan ayıran çok net bir sınır sözkonusu değildir, bu açıdan şizofreniyi benzer diğer bozukluklardan ayırt etmek için belli bir takım semptomatik ölçütler mevcuttur. Bunlar:

a- Hastalığın aktif döneminde belirgin bazı psikotik belirtilerin bulunması.
b- Psikotik bozuklukların birden fazlasıyla ilgili semptomlar sergilenmesi.
c- Hastalık öncesi durumda hastanın dış dünya ile uyumunda problemler yaşanması
c- 45 yaşından önce ortaya çıkması ve en az 6 ay süre ile devam etmesi.
e- Hastalığın belirli bir duygulanım bozukluğu ya da organik sorunlara bağlı olarak ortaya çıkmamış olması.

Günümüzde ortalama 45 yaşından sonra görülmeye başlayan şizofreni tablosu atipik şizofreni olarak nitelenmektedir, 6 aydan kısa sürmesi ise şizofreniform bozukluk olarak nitelenmektedir. Amerikan Psikiyatri Birliğinin geliştirdiği bir tanı kitapçığı olan DSM-IV'e göre (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) kesin şizofreni tanısı için DSM-IV'e göre şunların bulunması gereklidir.

A.Karakteristik semptomlar: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden ikisinin (ya da daha fazlasının) bulunması:

1) hezeyanlar (sanrılar)

2) hallüsinasyonlar (varsanılar)

3) dezorganize konuşma (çağrışımlarda dağınıklık, sık sık konu dışı sapmalar gösterme ya da enkoherans)

4) ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış

5) negatif semptomlar, yani affektif donukluk (tekdüzelik), aloji veya avolisyon

Hezeyanlar bizar ise ya da hallüsinasyonlar kişinin davranış ya da düşünceleri üzerine sürekli yorum yapmakta olan seslerden ya da iki ya da daha fazla sesin birbiriyle/birbirleriyle konuşmasından oluşuyorsa A Tanı ölçütünden sadece bir semptomun bulunması yeterlidir.

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

C. Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) A Tanı ölçütünü karşılayan semptomları kapsamalıdır; prodromal ya da rezidüel semptomların bulunduğu dönemleri kapsayabilir. Bu bozukluğun belirtileri, prodromal ya da rezidüel dönemlerde, sadece negatif semptomlarla ya da A Tanı ölçütünde sıralanan iki ya da daha fazla semptomun daha hafif biçimleriyle (örn. acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) kendilerini gösterebilir.

D. Şizoaffektif Bozukluğun ve Duygudurum Bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif Bozukluk ve Psikotik özellikler Gösteren Duygudurum Bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1)

aktif-evre semptomları ile birlikte aynı zamanda Majör Depresif, Manik ya da Mikst Epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif-evre semptomları sırasında duygudurum epizodları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

E. Madde kullanımının/genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüyekullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.

F. Bir Yaygın Gelişimsel Bozuklukla olan ilişkisi: Otistik Bozukluk ya da diğer bir Yaygın Gelişimsel Bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da hallüsinasyonlar da varsa Şizofreni ek tanısı konabilir.

Başlangıç devresi: Hastalığın aktif döneminden önce mizaç veya madde kullanım bozukluğuna bağlı olmayan ve aşağıda sıralanmış olan belirtilerden en az ikisini gösteren açık seçik bir işlev yozlaşması ile belirlenir.

Tortu devresi: Hastalığın aktif devresinden sonra gelen ve bir mizaç ya da madde kullanım bozukluğuna bağlı olmayan ve aşağıda sıralanmış belirtilerden en az ikisini göstererek hastalığın sürmesi durumudur

Başlangıç veya Tortu Belirtileri:

a-Toplumdan uzaklaşma ve izolasyon

b-Çalışma ve eğitim hayatı gibi toplumsal rollere ait işlevlerde bozulma

c-Garip davranışlar (kendi kendine konuşma gibi)

d-Özbakım kaybı

e-Duygulanımda küntlük veya uyumsuzluk

f-Dolaylı, belirsiz, kopuk ifadelerden oluşan konuşma

g-Batıl inançlar

e-Sanrılar; tekrarlayan bir biçimde olmayan şeyler görmek veya sesler duymak.

d-Duygulanım bozuklukları ile ilgili tanı ölçütlerinin A ve B kısımlarında belirtildiği gibi manik-depresif sendrom mevcut ise bu durumun psikotik semptomlardan daha sonra ortaya çıkmış olması ve daha kısa sürmesi.

e-Başlangıç ve aktif dönemin 45 yaşından önce ortaya çıkması

f-Herhangi bir organik bozukluğun veya zeka geriliğinin bulunmaması.

Şizofrenide, yukarıda ana hatlarıyla belirtilmiş olan, klinik semptomlar pozitif ve negatif olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Carter, Robertson ve Nordahl; 1996,

Newcomer v.d.; 1999). Pozitif semptomlar sanrılar, halüsinasyonlar, düşünce ve muhakeme bozuklukları ve dikkat problemleri biçiminde karakterizedirler ve dopamin reseptörleri üzerinden işlediği kabul edilen tipik antipsikotiklerle yapılan tedaviye olumlu yanıt verirler (Gouchan v.d.; 1998, Olney, Newcomer ve Farber; 1999). Buna karşılık negatif semptomlar ise duygusal küntlük, motivasyonel problemler, emosyonel-sosyal geri çekilme, aloji ve anhedoni ile karakterize olurlar ve pozitif semptomların aksine tipik antipsikotiklerle yapılan tedaviye direnç gösterirler (Krystal v.d; 1994, Lahti v.d.; 1995, Bakshi ve Geyer; 1995, Shiigi ve Casey; 1999). Literatürde negatif semptomların frontal korteks ile ilgili işlevsel bozukluklarla bağıntılı olduğu ifade edilmektedir (Vollenweider v.d.; 1997, Jentsch v.d.; 1997, Duncan v.d.; 1998, Ahn v.d.; 2003). Son yıllarda yapılan çalışmalar bu görüşü destekler mahiyettedir; çalışmaların sonuçları negatif semptomlar ile hipofrontalite ve göreve özgü/duyarlı (task-sensitive) bazı frontal lob problemlerinin bağlantılı olduğuna işaret etmektedir (Park ve Holzman; 1995, Spindler v.d.; 1997, Glahh v.d.; 2003).

Şizofreninin, kültürden bağımsız olarak, tüm toplumlarda özellikle 16-30 yaşları arasında başladığı bilinmektedir. Yetişkinlik döneminde de görülmekle birlikte şizofreninin 35 yaştan sonra nadir olarak görülmekte, 40'lı yaşlardan sonra ise bu oran iyice azalmaktadır. Yine çok nadir olarak görülmekle birlikte çocukluk döneminde de başlayabilmektedir. Şizofreni araştırmaları hastaların yaklaşık %30'luk bir kısmının yaşamları boyunca tek bir şizofreni dönemi geçirdiğini, diğer bir %30'luk dilimin ise şizofreni dönemleri arasında normal yaşamlarına devam edebildiklerini fakat yine yaklaşık %30'luk bir dilimin ise yaşamlarının tamamını hastalığın belirtileriyle geçirmek zorunda olduğunu ortaya koymuştur (Krystal v.d.; 1994). Hepsi için ortak olan iki nokta ise hastalık dönemlerinde sağlıklı oldukları döneme göre belirgin işlevsel sorunlar yaşamaları ve içinde bulundukları yaşam koşulları daha stresli bir hale geldikçe belirtilerin daha da şiddetlenmesidir(Glahn, 2003).

DSM-IV'de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) şizofreni hastalığı için çeşitli alt-tipler de belirlenmiştir. Bu tipler şöyle özetlenebilir:

Disorganize Tip: Eski kaynaklarda "Hebefrenik Tip" olarak da nitelendirilen bu grupta yer alan hastalarda dikkat, ve özellikle de, odaklanmış dikkat çok zayıflamıştır, hasta konfuze bir haldedir; aloji ve lipmann asosiyasyonları, apati gibi mantık, konuşma ve duygu-durum bozukluklarıyla birlikte çeşitli sanrılar ve halusinasyonlar da görülür.

Paranoid Tip: Perseküsyon sanrıları ve bunlara eşlik eden halüsinasyonlarla kendini belli eden bir şizofreni alt-tipidir, bazı durumlarda hastalarda artan bir narsisiszm de görülmektedir. Devam eden bir öfke hali ve nedensiz agresyon da bu tipin özellikleri arasındadır.

Katatonik Tip: Katatonik stupor hali ve/veya mutizm ile karakterize olan bir şizofreni alt-tipidir. Dışarıdan gelen tüm fiziksel hareketlere/taleplere karşı dirençli hareketsizlik ile vücudun garip bir pozisyonda uzun süreler için tutulması da katatoni tablosu içinde yer alır.

Sınıflandırılamayan Tip: Hastanın herhangi bir sınıflandırmaya sokulamadığı ya da semptomatolojisinin yukarıda belirtilmiş olan alt-tiplerden birden fazlasına uyduğu durumdur.

Rezidüel Tip: Hali hazırda belirgin bir psikotik dönem içinde bulunmamakla birlikte geçmişte en az bir kere şizofrenik atak geçirmiş olan hastalar bu gruba girer. Bununla birlikte bu "rezidüel" döneme, şizofrenik atak dönemlerine göre çok daha hafif seyreden, asosyallik, aloji ve uygunsuz duygu-durum hali gibi belirtiler eşlik edebilirler.

Şizofrenide spesifik nöropatolojik ve etyolojik süreçlerin saptanmasının ne denli karmaşık bir iş olduğu son zamanlarda anlaşılmaya başlamıştır. Bu hastalığın heterojen yapısının kendini hayli değişik biçimlerde göstermesi (tedaviye verilen yanıt ve hastalığın seyri vb.) şizofreniye dair teorik modellerin oluşturulmasını oldukça güçleştirmektedir (Olney ve Farber; 1995, Newcomer v.d.; 1999, Adler v.d.; 1999). Şizofren bireylerde gözlemlenen bu çeşitliliğin farklı patofizyolojik mekanizmaların oluşumuna yol açan çoklu etyolojik faktörlere bağlı olabileceği öne sürülmekte olduğu gibi tüm bunların kendini bireylerin doğuştan gelen bünye farklılıklarına bağlı olarak belirginleşen genel bir etyopatolojik sürecin sonucu

olabileceği de düşünülmektedir (Olney ve Farber; 1995, Farber v.d.; 1995, Karayiorgou ve Gogos; 1997).

Şizofreniye özgü çeşitli patofizyolojik süreçleri belirlemekteki birtakım zorluklara ve belirsizliklere karşın bazı tutarlı klinik gözlemler ampirik yöntemlerle test edilebilecek modelleri kurmanın yollarına işaret etmektedir (Newcomer v.d; 1999). Öncelikle sağlıklı bireylere devamlı biçimde psikostimülan verilmesi ile psikotik semptomlar elde edilebilmektedir (Gouchan v.d.; 1998). İkinci olarak ise şizofreni hastalarının önemli bir kısmı normal bireylerde psikotik semptomlara yol açmayacak dozda bir psikostimulan verilmesine, dopaminerjik sistemde bir aşırı duyarlılık haline işaret eder bir biçimde, semptomların şiddetlenmesi ile yanıt vermektedir (Malhotra v.d.; 1997). Üçüncü bir gözlem ise NMDA reseptör antagonistlerinin sağlıklı bireylerde de şizofreni benzeri semptomlara yol açması ve hastalığı kontrol altına alınmış olan şizofrenik bireylerde ise semptomların yeniden canlanmasına neden olmasıdır (Ahn v.d.; 2003). Dördüncü gözlem ise bu şekilde elde edilen şizofreni semptomlarının ortaya çıkışının predispozisyonel bireylerde yaşamlarının doğal seyri içinde ortaya çıkabilen şizofreni hastalığı gibi belirli gelişimsel dönemlere denk gelmesidir (Farber v.d.; 1995, Glahn v.d.; 2003). Bu bağlamdaki beşinci bir gözlem ise, şizofreni hastalarında hastalığın boylamsal düzlemde zamansal sınırlamaları olmakla birlikte kendini pozitif ve negatif semptomlar ve çeşitli bilişsel bozulmalarla belli eden ilerleyici karakterdeki bozulmaların ortaya çıkışıdır (Salame v.d.; 1997). Belirtilen çerçevedeki altıncı bir gözlem ise stres faktörünün hastalığı başlatıcı veya semptomları geri getirici bir rol oynayabileceğidir (Olney, Newcomer ve Farber; 1997).

1.1 Şizofreninin Etyolojisine İlişkin Başlıca Hipotezler

1.1.1 Nörogelişimsel Hipotez

Şizofreninin patogenetiğinin altında çeşitli nörogelişimsel faktörler yattığı kabul edilmektedir. Bu kabul ile hastalığa özgü çevresel ya da genetik çeşitli patojenik süreçlerin hastalığın dışarıdan gözlenebilen bir biçimde kendini göstermesinden önce var olduğu ve hatta doğum öncesi ya da doğumdan hemen

sonraki dönemlerde ortaya çıkabileceklerine işaret edilmektedir (Cannon v.d.; 1998). Psikiyatri literatüründeki evlat edinme vak'aları ve ikizlerle yapılan çalışmalara bakıldığında hastalığın genetik bir bileşeninin olduğu yönünde kuvvetli bulgular olduğu görülmektedir, yine de tek yumurta ikizlerinden birinin şizofren olduğu durumda dahi diğer ikizin aynı hastalığa yakalanma riskinin ancak %30-50 arasında değiştiği göz önünde bulundurmalıdır (Karayiorgou ve Gogos; 1997). Bu durum bariz bir biçimde hastalığın ortaya çıkışını etkileyen çeşitli epigenetik ve/veya çevresel etkenler olabileceğine dikkat çekmektedir. Doğum öncesideki çeşitli viral enfeksiyonlar veya oto-immün sistemden kaynaklanan çeşitli etkiler, beslenme yetersizliği, pre-natal dönemdeki komplikasyonlar birbirinden bağımsız ya da birarada olarak genetik yatkınlığı etkileyebilecek çevresel ve epigenetik etkenler arasında sayılabilirler.

Literatürde nörogelişimsel hipotezi destekleyen pek çok veri mevcuttur. Şizofren bireyler üzerinde yapılan otopsi çalışmalarında beynin hamilelik dönemi boyuna gelişmeye devam eden çeşitli bölgelerindeki hücrelerde belirgin yapısal anormaliler saptanmıştır (Gouchan v.d.; 1998). Ayrıca, pek çok hastanın premorbid raporları hastalık öncesi dönemde de bu bireylerde çeşitli sosyal, motor ve bilişsel işlev bozuklukları olduğuna işaret etmektedir (Glahn v.d.; 2003). Hastalığın ortaya çıkışını izleyen dönemde, bu döneme spesifik olduğu saptanan, herhangi bir nörodejenerasyona rastlanılmaması da sinir sisteminin gelişim sürecinde oluşmuş olan patofizyolojik süreçlerin şizofreni semptomlarının öncülü olduğunun bir kanıtıdır.

1.1.2 Dopamin Hipotezi ve Sınırlamaları

Her ne kadar sinir sisteminin gelişimini etkileyen ilgili çeşitli süreçler bireyleri şizofreniye predispozisyonel bir hale getirse de hastalığın "asıl" başlangıcının ve seyrinin dopamin ile bağıntılı spesifik bazı nörokimyasal süreçlerin bozulmasıyla karakterize olduğu gösterilmiştir (Williams ve Goldman-Rakic; 1995). İlk bakışta bu çok doğru bir ifade gibi görünse de dopamin (DA) hipotezi hastalık sürecini bütünüyle açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Bu hipotezin ilk defa ortaya

atıldığı dönemlerde tipik antipsikotik ilaçların terapötik dozları ile D_2 reseptörlerine bağlanma sıklığı arasında gözlemlenen yüksek korelasyon önemli empirik dayanak idi. Güncellenmiş versiyonunda ise DA hipotezi ortabeyindeki ventral tegmental alanda yer alan (VTA) dopaminerjik hücrelerdeki aşırı faaliyetin psikotik semptomların oluşumunda birincil rolü oynadığını öne sürmektedir (Kegeles v.d.; 2000). Öte yandan, mezokortikal DA nöronlarının frontokortikal bölgelerdeki sonlanmalarında aşırı faaliyetin ise umarsızlık, apati, mantık yürütmede güçlük (aloji) ve asosyallik gibi "negatif" semptomlardan sorumlu olduğu öne sürülmektedir (Joyce; 1993, Lubow ve De La; 2002).

DA hipotezinin öne sürdüğü DA ile bağıntılı tüm bu nörokimyasal dinamiklere karşın bu hipotezin yanıtlamakta yetersiz kaldığı bazı belirgin noktalar vardır. Öncelikle, iddia edildiği tarzda bir dopaminerjik faaliyet artışı tutarlı bir biçimde gösterilmiş değildir (Olney, Newcomer ve Farber; 1999). Diğer taraftan, homovalinik asit (HVA) gibi DA metabolitlerinde veya D_2 reseptör sıklığında meydana gelen artışın da tipik antipsikotiklerin basit birer yan etkisi olmadığı ispat edilebilmiş değildir (Lahti; 1995, Tamminga v.d.; 2000). Ayrıca, fMRI gibi fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında antipsikotiklere yanıt veren ve vermeyen hastaların D_2 reseptör yoğunlukları arasında bir fark da saptanamamıştır, örneğin klozapin gibi son derece etkili olan bazı atipik antipsikotiklerin D_2 reseptörlerine bağlanma düzeyi oldukça düşüktür (Tsai; 1995, Vollenweider v.d.; 1997, Breier v.d.; 1998).

1.1.3 Glutamaterjik Sistemin Hipofonksiyonu Teorisi

Glutamaterjik NMDA reseptör antagonistlerinin insanlarda şizofreni benzeri bir psikoz hali yarattığı 1950'lerde fenisiklidin (PCP) verilen denekler üzerinde yapılan ilk gözlemlerden bu yana biliniyor olmasına ve bu yöndeki gözlemlerin PCP psikozunu şizofreni araştırmaları için ilginç bir model olarak literatüre kazandırmış olmasına rağmen NMDA-glutamat reseptörlerinin şizofreninin altında yatan temel mekanizmalardan biri olabileceği ancak 30 yıl sonra Lodge ve arkadaşlarının NMDA-glutamat reseptörlerinin blokajının PCP'nin bozucu etkilerinin altında yatan

neden olduğunu gösteren güçlü kanıtlar sunmasından sonra düşünülmüştür (Olney ve Farber; 1995).

NMDA reseptörlerinin bloke edilmesinin en belirgin sonuçlarından biri glutamat ve asetilkolinin fazla miktarda salgılanmaya başlamasıdır (Farber, Kim ve Olney;1997, Ikonomidou; 1999). Bu uyarıcı nörotransmiterlerin aşırı salgılanmasının bir sonucu olarak da post-sinaptik nöronlarda meydana gelen aşırı uyarılmanın NMDA-reseptörlerinin hipofonksiyonu sonucunda ortaya çıkan bilişsel ve davranışsal problemlerin altında yatan süreç olduğu iddia edilmektedir (Krystal v.d.; 1994). NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonu gerek genetik ve gerekse çevresel etkenlerle yaşamın erken yıllarında oluşabilir ve daha sonraki yıllarda, özellikle yetişkinlik ve genç yetişkinlik dönemlerinde, psikozu başlatacak gerekli şartların uyarmasıyla yerleşmiş olan bu mekanizma harekete geçebilir (Olney ve Farber; 1995, Newcomer v.d.; 1999).

NMDA reseptör antagonistlerinin yol açtığı psikoz halinin şizofreni hastalığının yarattığı psikoz tablosuna ne ölçüde benzediği tartışılagelmiş ise de NMDA reseptör antagonistlerinin yarattığı psikoz halinin teşhis koymak anlamında "gerçek" şizofreni halinden ayırt edilmesinin oldukça zor olduğu konusunda pek çok araştırmacı hemfikirdir (Gouchan v.d.; 1998, Northoff v.d.; 2004). NMDA reseptör antagonistlerinin bazıları mk-801 gibi yarışmacı (competative) bir mekanizma yoluyla NMDA reseptörlerini iyon kanalının dışındaki glutamat tanıma bölgesinde bloke ederken ketamin gibi diğerleri ise yarışmacı olmayan (noncompetative) bir mekanizma yoluyla iyon kanalının içinde aynı işlevi görerek hipoglutamaterjik bir duruma yol açmaktadırlar (Sakimura v.d.; 1995, Shiigi ve Casey; 1999).

Şizofrenide, DA sistemindeki bozulmaya ilaveten NMDA reseptörlerindeki bir faaliyet azalmasına, yani glutamerjik hipofonksiyona, işaret eden kuvvetli deliller mevcuttur (Moghaddam v.d.; 1997). Bu konudaki ilk klinik çalışmalarda PCP gibi NMDA antagonistlerinin şizofreni benzeri çeşitli davranışsal ve bilişsel problemlere yol açtığı gözlemlenmiştir; bu yöndeki bulgular şizofreninin altında yatan önemli faktörlerden birinin de NMDA hipofonksiyonu olabileceği yönünde ilk ışığı

yakmıştır (Olney ve Farber; 1998). Nitekim, PCP ve, daha sonra, ketamin gibi NMDA antagonistleri kullanılarak yapılan çalışmalar subanestetik dozda verilen ketaminin sağlıklı bireylerde şizofreniye özgü pozitif ve negatif semptomların yanı sıra psikotiklerde görülen bilişsel bozulmalara da yol açtığını göstermişlerdir (Lahti; 1995, Breier v.d.; 1998, Northoff v.d.; 2004). Ayrıca, ketaminin şizofreni hastalarının semptomlarını şiddetlendirdiği ve hastalığın aktif olduğu dönemlerde yaşananlara çok benzeyen halüsinasyon ve delüzyonlara yol açtığı bilinmektedir (Krystal v.d.; 1994, Malhotra v.d..; 1996).

Farmakolojik açıdan ele alındığında, NMDA antagonistlerinin yukarıda anahatlarıyla belirtilen psikomimetik etkilerinin NMDA reseptörlerine bağlanma oranlarıyla açıklanabileceği görülmektedir. Örneğin yapılan bir çalışmada ketaminin NMDA reseptörlerine σ-opiat reseptörlerine bağlandığından 10 kat daha kuvvetli bağlandığı gösterilmiştir, bu oran μ-opiat reseptörleriyle karşılaştırıldığında ise 5 misli olmaktadır (Duncan v.d.; 1999). Ayrıca, özellikle ketaminin monoamin taşıyıcı moleküllerinin zayıf bir inhibitörü olduğu ve asetilkolinestrazı da zayıf bir biçimde inhibe ettiği bilinmektedir (Duncan v.d.; 1997).

Ketaminin psikomimetik etkileri nörogelişimsel süreçle birarada ele alındığı ve şizofreninin ortaya çıktığı kritik gelişimsel dönemler hatırlandığı zaman ortaya ilginç bir kesişim çıkmaktadır; ketaminin psikomimetik etkileri çocuklarda elde edilememektedir, yalnızca şizofreni semptomlarının ilk defa görülmeye başladığı geç-ergenlik ve yetişkinlik döneminden itibaren elde edilebilmektedir (Olney ve Farber; 1995). Ayrıca, ilginç bir biçimde, temel dinamikleri bilinmemekle birlikte, ketamin başta olmak üzere NMDA antagonistlerinin nörotoksik etkileri için de benzer bir durum söz konusudur (Elison; 1994). Tüm bu bulgular dikkate alındığında şizofreni etyolojisine dair çeşitli açıklama girişimleri içinde en kapsamlısının hipoglutamaterjik fonksiyon teorisi olduğu görülmektedir.

1.2 NMDA- DA Etkileşimi

NMDA ve dopamin sistemlerinin birbirleriyle yakından bağlantılı olduğu ve etkileşim içersinde çalıştıkları yönünde kuvvetli bulgular vardır. Dopaminerjik işleyişe yapılan antagonistik müdaheleler NMDA antagonistlerine bağlı olarak ortaya çıkan davranışsal faaliyetleri azaltmaktadır (Hamamura v.d.; 1993). NMDA antagonistlerinin sistemik olarak verilmesinden sonra nukleus akumbens ve medyal prefrontal kortekste dopamin üretimi ve salıverilmesi artmaktadır (Moghaddam v.d.; 1997, Williams ve Goldman-Rakic; 1998). NMDA antagonistleri verildikten sonra mezolimbik ve mezokortikal dopaminerjik sistemlerde dopamin salgılanmasında artış görülmekle birlikte aynı sıçanların kaudat ve putamen bölgelerinde herhangi bir katekolamin değişimi meydana gelmemektedir (Kegeles v.d.; 2000). İnsanlarda intraperitional (i.p) olarak ketamin verildikten sonra striatumdaki dopamin salgılanmasında artış olduğu gözlemlenmiştir (Jentsch v.d.; 1997, Duncan v.d.; 1998). In vivo mikrodiyaliz ve PET çalışmalarıyla paralel bir biçimde sistemik olarak verilen NMDA antogonistlerinin ortabeyindeki dopaminerjik ateşlemeyi arttırdığı da bilinmektedir (Vollenweider v.d.; 1997).

Ketaminle elde edilen bu sonuçları destekleyici bulgular PCP'nin sistemik olarak enjekte edildiği 7-14 gün boyunca NMDA-DA etkişileşimi üzerine çalışmalardan gelmektedir; 7-14 gün boyunca sistemik olarak verilen PCP'nin hayvanların prefrontal kortektslerindekli dopamin miktarını azalttığı bulunmuştur (Shiigi ve Casey; 1999). Maymunlarda bu etki, özellikle NMDA antagonistlerinin yol açtığı bilişsel sorunlarla bağıntılı olduğu düşünülen, dorsolateral prefrontal korteks ve prelimbik kortekse spesifiktir (Jentsch; 1997). Tüm bu bulgular birlikte ele alındığında NMDA hipofonksiyonunun, şizofrenide yaygın bir biçimde görüldüğü üzere, prefrontal dopaminerjik aktivitede değişimlere yol açabileceği görülmektedir.

1.3. NMDA Antagonistleri ve Görüntüleme Çalışmaları

Ketamin ve diğer NMDA antagonistlerinin fonksiyonel etkileri nispeten iyi anlaşılmış olmasına rağmen beyin fonksiyonları üzerine olan etkileri, özellikle de subanestetik dozlarda nasıl bir etkiye yol açtıkları, hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar oldukça karmaşık bir takım etkilere dikkat çekmektedir; sistemik olarak enjekte edilen ketamin neokorteks ve talamustaki nöral ateşlemeleri bastırmaktadır, öte yandan hipokampusteki nöronların ateşleme düzeyinde ise artışa yol açmaktadır (Duncan v.d.; 1999). Diğer bazı çalışmalarda ise bu bölgelerin yanı sıra amigdala ve hipokampuste ketamin verilmesinden sonra ortaya çıkan epileptik nöbet benzeri tepkiler gözlemlenmiştir (Liu ve Moghaddam; 1995, Tso v.d.; 2004).

14 c-2-deoksiglukoz yöntemiyle yapılan ölçümler anestetik dozdaki ketamin uygulamalarının hipokampus ve entorinal korteksteki alım miktarını arttırırken medyal genikulat, inferyör kolikulus ve frontokortikal alanlarda azalttığını göstermektedir (Lahti; 1995, Duncan, Leipzig ve Liebermann; 1998). Bu açıdan ele alınca sistemik ketamin uygulamalarının hem uyarıcı hem de ketleyici faaliyetlere yol açabildiğini görülmektedir. Psikomimetik etkilere yol açtığı bilinen subanestetik dozda verilen ketaminin ise medyal frontal, ventrolateral/ orbital singulat ve retrosplanyel korteks gibi limbik korteks alanlarında belirgin bir biçimde etkili olduğu gözlemlenmiştir (Duncan v.d.; 1999, Tamminga v.d.; 2000). Ayrıca, subanestetik miktarda verilen ketaminin hipokampal formasyonun dentat girus, stratum lakunosum molekülare ve presubikulum kısımlarında, talamik çekirdekler ve bazolateral amigdaladaki benzer bir, faaliyet artışına yol açtığı gösterilmiştir (Duncan v.d.; 1998).

Hayvan çalışmalarından elde edilen bu verilerle insanlardan elde edilen bulgular paralellik göstermektedirler; subanestetik dozda verilen ketamin anteryor singulat korteksteki kan akışını hızlandırmakta ve şizofreni semptomları ile bağıntılı bir biçimde prefrontal korteks ve anteryor singulat kortekste 18F-flurodeoksiglukoz alımı artmaktadır (Breier; 1997, Northoff v.d.; 2004). Bu bulgular bize aynı zamanda

ketamine bağlı olarak ortaya çıkan ve/veya kuvvetlenen şizofreni belirtilerinin nöroanatomik temeli hakkında da fikir vermektedir.

1.4. NMDA Antagonizmi ve Psikoz: İnhibisyon ve Nörodejenerasyon

Artmış olan glutamat ve asetilkolin (ACH) senteziyle karakterize olan hipo-NMDA halinin bu artışın süresinin uzunluğuna bağlı olarak belirli postsinaptik nöronlarda geçici veya kalıcı bazı morfolojik değişimlere yol açtığı gözlemlenmiştir (İkonomidou v.d.; 1999). Bulgular NMDA reseptörünün hipofonksiyonu halinin uzamasının pek çok limbik korteks bölgesinde kalıcı hasarlara yol açtığını göstermektedir. Kısa süren hipo-NMDA hali özellikle posteryor singulat ve retrosplanyel korteks bölgesindeki nöronların sitoplazmik organellerinde geri dönüşü olan bir "iç boşalması" hali başlatırken bu hipo-NMDA halinin uzun sürmesi durumunda ise kalıcı hasarlar ve nöron kayıpları meydana gelmektedir (Horvath v.d.; 1998, İkonomidou v.d.; 1999). Aşırı uyarılma sonucu zarar gören bu nöronların bir süre sonra hasara uğrayan nöronun konumuna bağlı olarak psikoz semptomlarının başlamasına yol açtıkları düşünülebilir.

Deneyler, antipsikotiklerin yanı sıra GABA agonistleri, muskarinik asetilkolin agonistleri, NMDA üzerinden işlemeyen glutamat agonistleri, α-2 adrenerjik agonistler, 5-HT_{2a} agonistleri de NMDA reseptör antagonistlerinin yol açtığı hipofonksiyon halinin beyine verdiği hasara neden olan mekanizmanın işleyişini durdurabildiğini göstermektedir (Hodges v.d.; 1995, Farber v.d.; 1998). Bu yöndeki bulgular, nörotoksik süreci idare eden nörokimyasal devre hakkında fikir vermektedir.

NMDA reseptör hipofonksiyonuna bağlı olarak oluşan psikozun farmakolojisi üzerine yapılan çalışmalar önemli bir noktaya işaret etmektedir; glutamat yalnızca bir uyarıcı transmiter olarak değil fakat aynı zamanda inhibisyon düzeyinin önemli bir düzenleyicisi olarak da işlev görmektedir (Tso v.d.; 2004). Glutamat bu işlevini serebrokortikal ve limbik bölgelerdeki primer nöronlara, bu bölgede biraraya gelerek inerve eden ana uyarıcı yolların (hem glutamerjik hem de kolinerjik) faaliyetini

inhibe etmek üzere gabaerjik, serotonerjik ve noradrenerjik nöronlar üzerindeki NMDA reseptörlerini tonik olarak aktive etmek suretiyle görmektedir (Duncan v.d.; 1999). Kendine geribildirimde bulunan bir gabaerjik nöronun üzerinde bulunan NMDA reseptörüne inhibitör bir kollateral göndererek kendi ateşlemelerini düzenlemektedirler ve tüm şebekeyi kapsayacak bir biçimde NMDA reseptörleri bloke olduğunda ya da hasarlandığında bu durum inhibisyondan kurtulan ana uyarıcı yolların primer limbik korteks nöronlarını aşırı uyarmasına neden olan bir disinhibisyon sendromuyla sonuçlanmaktadır (Duncan v.d.; 1998, Olney; 1999). Ayrıca, NMDA reseptör blokajına bağlı olarak geribildirim ilmeğinin devre-dışı kalmasıyla primer nöronların ateşlemesini düzenleyici işlevini yerine getiremez hale gelmesi sonucu disinhibe durumdaki uyarıcı girdiler yüzünden aşırı uyarılan primer nöronlar kendi çıktıları üzerindeki kontrolü de yitirmiş olurlar ve bu süreç hücre tükeninceye kadar sürer (İkonomidou; 1999, Olney; 1999). Başka bir ifadeyle, kortikolimbik yollarda hipoglutamerjik bir durum oluşması paradoksal bir biçimde GABAerjik faaliyetin de ketlenmesine neden olmaktadır ve bu durum ilgili yapılardaki nöronların üstlerindeki inhibisyonun kalkmasına bağlı olarak aşırı faaliyet göstermeye başlamalarına yol açmaktadır. Yapısı ve sonuçları bakımından "tükenmişlik sendromu" olarak da değerlendirilebilecek bu durumun uzun bir süre boyunca devam etmesi ise şizofreni etyolojisi açısından kritik bölgelerde bulunan nöronların ağır hasar alması ve/veya ölümüyle sonuçlanmaktadır. Bir bakıma kortikolimbik devrelerdeki düzensiz faaliyetlerin sonucu olarak zihinsel işlevlerde bozulmanın ortaya çıkması biçiminde özetlenebilecek bu süreç şizofrenide gittikçe daha da ağırlaşan negatif belirtilerin altında yatan dinamiği açıklamak adına verimli bir model teşkil etmektedir.

NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonunun hem NMDA reseptörlerinin hem de muskarinik kolinerjik reseptörlerin, çoğu kez birlikte, işlev kaybına uğraması ve bu her iki sistemin de hafıza işlevinin yürütülmesiyle ilişkili olmasından dolayı (Coyle v.d.; 1996) şizofreninin ilk safhalarında ortaya çıkan bilişsel bozuklukları olduğu kadar NMDA antagonistlerinin yol açtığı hafıza problemlerinin mekanizmasını da anlamaya başlayabiliriz: Primer nöronlara sürekli olarak gelmekte

olan uyarıcı girdiler yeterince uzun bir süre boyunca devam ederse bu durum primer nöronların önce hasar görmesi ve daha sonra da ölmesiyle sonuçlanabilir, ki bunun bir sonucu da primer nöronların diğer nöronlara uyarım göndermesinin kesilmesidir. Son aşamada ortaya çıkan tablo ise şizofreni hastalarında görüldüğü biçimde gittikçe kötüleşen bir dağılma durumu, tedaviye direnç gösteren negatif semptomlar ve ilerleme gösteren bilişsel bozukluklardır.

İKİNCİ BÖLÜM

ŞİZOFRENİDE BİLİŞSEL VE EMOSYONEL SORUNLAR

2.1. Şizofrenide Dikkat ve Hafıza Sorunu

Modern deneysel ve klinik psikoloji yaklaşımlarında birey bir bilgi-işleme sistemi olarak değerlendirilmektedir. Bu yaklaşıma göre birey içsel ya da dışsal çevreden gelen bilginin işlendiği, depolandığı ve gerektiğinde geri getirilmesi gibi işlevleri yerine getiren bir tür sistemdir (Gold ve Weinberger; 1995, Frith; 1996). Bu sistemin olağan işleyişi çerçevesinde sisteme ulaşan uyaranlar duyusal bir iz bırakırlar; bu duyusal iz kısa süreli hafızada filtrelenerek gerekli bilgiler seçildikten sonra hafıza izi biçiminde saklanmak üzere uzun süreli hafızaya gönderilir (Bowen, Wallace ve Glynn; 1995). İşleyişi ana hatlarıyla bu şekilde özetlenebilecek olan bilgi-işleme sistemine dayanan bilgi-işleme yaklaşımı depresyon ve şizofreni gibi çeşitli psikopatolojilerin daha kapsamlı bir biçimde anlaşılması ve yeni sağaltım yöntemlerinin geliştirilmesi adına verimli bir paradigma teşkil etmektedir.

Şizofreninin temelde bir bilgi-işleme sorunu olduğu yönündeki görüşler ise aslında 20yy. başlarında, Bleuler ve Kreapelin'in bu yöndeki düşünceleri gibi, mevcutsa da güvenilir nitelik ve nicelikte nöropsikolojk ve nöro-görüntüleme çalışmalarının biriktiği 1980'li yıllara kadar geri planda kalmıştır (Morice ve Delahunty; 1996). Son yıllarda yoğunlaşan araştırmalarla birlikte şizofreni hastalarında belirgin bir biçimde gözlemlenebilen bilişsel sorunların aslında hastalığın bir sonucu değil nedeni olabileceği yönündeki görüşler güçlenmiştir.

2.2. Şizofrenide Dikkat Sorunu

Dikkat uyaranların filtrelenmesi süreci olarak tarif edilebilir (Brenner, Hodel ve Roder; 1992). Bir uyaran algı sistemine ulaştıktan sonra 150ms-2sn arasında değişebilen bir süre boyunca duyusal kayıt sistemince uyarının tipine ve ilgili reseptöre göre gerekli fiziksel özellikleri değerlendirilerek duyusal iz olarak saklanır ancak uyaranın fiziksel özelliklerinden bir adım öteye geçip ne olduğunun

algılanması uzun süreli hafıza ve duyusal kayıt sistemleri arasındaki eşgüdüme bağlıdır (Morice ve Delahunty; 1996, Guillerman v.d; 2001; Oranje v.d.; 2002). Bilgi-işleme sürecinde önemli bir işlev olan seçici dikkat ise hali hazırda duyusal kayıt sisteminde paralel işlemeye tabi tutulan uyaranlardan organizma için önemli olanlarının seçilip kısa süreli hafızaya aktarılmasını sağlar. Eğer uyaran ani ve şiddetli ise pasif dikkat, görevle ilgili ve belirli bir anlam taşıyor ise aktif dikkat yoluyla bu seçilme işlemi tamamlanır (Oranje v.d.; 2002).

Şizofreni hastalarında belirgin dikkat sorunları olduğu daha 1913 yılında Kreapelin tarafından bildirilmiştir. Literatüre baktığımızda şizofreni hastalarının sayı dizilerini tekrarlama veya odaklanmış dikkati ölçtüğü kabul edilen dikotik dinleme testi gibi görevlerde normal bireylere kıyasla düşük bir performans sergiledikleri görülmektedir (Silverstein, Matteson ve Knight; 1996). Aynı şekilde sürekli dikkat gerektiren görevlerde ise normal bireylere göre çok daha fazla uyaranı kaçırmaktadırlar. Şizofreni hastalarında nesneleri olduğundan daha büyük ya da daha küçük algılamak gibi algısal sorunlar olduğu da göz önünde bulundurulduğunda şizofrenideki dikkat sorunlarının dikkat sürecinin duyusal kayıt ve filtreleme gibi erken safhalarından kaynaklandığı düşünülmektedir (Silbersweig v.d.; 1995, Gold ve Weinberger; 1995, Vaitl v.d.; 2002). Sonuç olarak ise mevcut filtreleme sorunu neticesinde gereksiz veya ilgisiz çok fazla miktarda uyaran daha sonraki aşamalara geçerek kısıtlı kapasiteli bilinçli dikkat ve kontrol sistemlerini meşgul etmektedir.

2.3 Hafıza ve Hafıza Sistemleri

Yeni bilgi edinme ve onu zaman içinde tutabilme yeteneği öğrenme ve hafıza kavramlarını tanımlar. Dikkat süreci ile sisteme alınan bilgi tanımlanmak ve konteks vb. ipuçlarıyla asosiye edilmek üzere işlem görür, süreç sonunda kaydedilen bilgi işlevsel anlamda uzun süreli hafıza deposu olarak da tanımlanabilecek çeşitli nöroanatomik bölgelerde depolanır (Menon v.d.; 2002). Hafıza süreçleri zamansal ve içerik boyutları bakımından iki ayrı kolda ele alınabilir (bkz. Ek-1).

Zamansal yapısı açısından ele aldığımızda, bilginin fiziksel özellikleri itibariyle ulaştığı ilgili duyu kanalında “duyu-izi” ya da “ikon” olarak milisaniyelerle

ifade edilecek derecede kısa bir süre tutulması duyusal veya çok kısa süreli hafıza olarak adlandırılmaktadır. Kısa süreli hafıza veya çalışma hafızası ise yeni ya da uzun süreli hafıza deposundan çağrılan gerekli bilginin lazım olduğu sürece "hatta tutulmasını" sağlar (Baddeley;1992). Yapılan araştırmalar kısa süreli hafıza ve çalışma hafızası ile ilgili en önemli alanların pariyetal korteks ve dorsolateral prefrontal korteks olduğunu göstermektedir (Gold ve Weinberger; 1995, Frith; 1996). Yeni edinilmiş bilgi, asosiyasyon korteksinde kodlanır ve anlamlılık açısından değerlendirildiği, daha önce oluşturulmuş olan bilgiler ile bütünleşik hale getirilerek uzun süreli hafızada saklanmak üzere limbik sisteme aktarılır (Menon v.d.; 2002, Nyberg v.d.; 2003). Bu bağlamda, uzun süreli hafıza ise bilginin gerektiğinde ömür boyu saklanmasına izin verecek bir biçimde engramlar halinde depolanmasına işaret eder. Özellikle paralimbik alanlarda dağınık olarak depolanan bu bilgilerin anlamlı bir şekilde bir araya getirilmesinden büyük oranda hipokampus ve entorhinal korteks sorumludur (bkz. Ek-2).

Uzun süreli hafıza da kendi içinde açık ve örtük olarak ikiye ayrılır, açık hafıza bilinçli olarak geri getirilebilen bilgileri kapsarken örtük hafıza ne zaman ya da hangi şartlar altında öğrenildiği hatırlanmayan, bilinçli bir çaba sonucu öğrenilmemiş bilgileri kapsar (Hamann ve Squire; 1997). Açık hafızadaki bilgiler oldukça esnek ve yeni durumlara kolayca transfer edilebiliyorken örtük hafıza bu esneklikten yoksundur, örtük hafızadaki bilgiler genellikle belirli bir duruma özgü, transfer edilemeyen bilgilerdir. Bilgilerin uzun süreli hafıza depolarından geri getirilmesi ise anteryor temporal ve prefrontal korteks ile ilgilidir (Nyberg v.d.; 2003).

İçerik bakımından ise uzun süreli hafıza süreçlerini epizodik ve semantik hafıza olmak üzere yine ikiye ayırabiliriz. Epizodik hafıza bir bakıma otobiyografimizi teşkil eder; hakkında net zamansal ve emosyonel tanımlamalar yapabileceğimiz kişisel bilgileri içerir (Menon v.d; 2002). Semantik hafıza ise bizim dışımızda olmuş, bizimle kişisel veya emosyonel bir bağlantısı olmayan bilgileri ve kavramları kapsayan hafıza sürecidir. Buna göre, en yakın arkadaşımızın doğumgünü epizodik hafıza ile ilgiliyken herhangi bir ülkenin başkenti veya iki kere iki dört eder

ifadesi semantik hafıza ile ilgilidir. V.Menon ve arkadaşlarının çalışmalarında ise; medial temporal lob (MTL) yapılarının (özellikle hipokampusun) epizodik hafızada, sol lateral temporal lob (LTL) yapılarının semantik hafıza, sol inferyor frontal korteksin ise hem epizodik hem de semantik hafızada rol oynadığı görülmüştür. Lezyon ve görüntüleme çalışmaları, sol lateral temporal lobun, semantik bilginin depolanması ve kelimelerin semantik işlenişleri için önemli olduğunu göstermektedir. Bununla beraber sol inferior prefrontal korteksin de, semantik işlemeye katılmasına rağmen semantik bilginin depolanması ve geri çağrılmasında sol LTL daha belirgin bir rol oynamaktadır.

2.4. Şizofrenide Hafıza Sorunu

Hafıza sorunlarının şizofreni hastalarının nörospikolojik profillerindeki en belirgin unsurlardan biri olduğu artık kesin bir biçimde bilinmektedir. Başta bu sorunun yalnızca şizofrenlerin öğrenme sürecindeki yaklaşımlarının verimsizliğinden kaynaklandığı düşünülmekteydi, nitekim bazı araştırmacılar şizofreni hastalarına öğrenilmesi gereken malzemeye uygun bir öğrenme tekniği kazandırıldığında bu hastaların test aşamasındaki tanıma performanslarının da düzeldiğini öne sürmüşlerdir (Brenner, Hodel ve Roder; 1992, Bowen, Wallace ve Glynn; 1995). Daha kontrollü şartlar altında yapılan sonraki bazı çalışmalar ise şizofrenideki hafıza sorunlarının yalnızca yanlış öğrenme tekniklerini benimsemelerinden ibaret olmadığını, aynı zamanda şizofreni hastalarının bazı basit algısal yargıları içeren hatırlama görevlerini ve geri getirme süreçlerini de kapsayacak biçimde geniş bir alana yayıldığını göstermiştir (Schroeder v.d.; 1996). Çalışmalardan elde edilen bulgular şizofreni hastalarında çalışma hafızası, mekansal hafıza ve emosyonel hafızada belirgin bozulmalar olduğuna işaret etmektedir.

2.4.1. Şizofrenide Çalışma Hafızası Sorunu

Çalışma hafızası Baddeley'e göre (1992) bilgiyi belirli bir süre boyunca geçici bir hafıza deposunda erişilebilir halde tutarak işlem yapma becerisi olarak tanımlanabilir. Wisconsin kart ayırma testi gibi çalışma hafızasını ölçmeye yönelik testlerde ortaya konduğu biçimde şizofreni hastalarında çalışma hafızasında bozulma

olduğu uzunca bir süreden bu yana bilinmektedir (Brenner, Hodel ve Roder; 1992, Goldman-Rakic; 1994, Vollema, Geursten ve Van Voost; 1995, Okada; 2001). Hatta, sağlıklı insanlarda ketamin verildikten sonra ortaya çıkan şizofreni-benzeri durumda da çalışma hafızasında bozulma görülmektedir (Krystal v.d.; 1994, Adler v.d.; 1999, Guillerman v.d.; 2001). Ancak daha sonraki çalışmalarda şizofreni hastalarının çalışma ve mekansal çalışma hafızasında görülen bozulmanın bir "trait marker" olabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir. Bu yöndeki bulgulara göre çalışma hafızası ile ilgili sorunların aynıları tedavi görmeyen şizofreni hastalarında da görüldüğü gibi bu hastaların hiçbir psikotik belirti göstermeyen yakınlarında da görülmektedir (Park ve Holzman; 1995, Carter, Robertson ve Nordahl; 1996). Özellikle orbitofrontal, prefrontal ve dorsolateral prefrontal korteks gibi frontal alanların yürütücü işlevler ve çalışma hafızası açısından kritik olduğu ve bu alanların hasarlı olduğu bireylerde çalışma hafızası problemleri yaşandığı bilinmektedir (Morice ve Delahuntya; 1996, Newcomer v.d.; 1999, Okada v.d.; 2001). Postmortem çalışmalar şizofreni hastalarında bu alanların küçüldüğünü, bu bölgelerdeki nöronların atrofiye uğradığını göstermektedir (Frith; 1996).

Tek hücre kayıtları ise primatlarda mekansal çalışma hafızasının farklı süreçlerden sorumlu olan bağımsız nöroanatomik yolları içeren çoklu bileşenli bir süreç olabileceğine işaret etmektedir. Bu yöndeki bulgular ışığında, farklı nöroanatomik yollar tarafından hizmet edilen iki farklı hafıza sistemi belirtilmektedir; posteryor parietal korteks, arkuat sulkus, dorsolateral prefrontal korteks ve merkezi sulkusu bağlayan mekansal (nerde?) sistem ile inferyor temporal korteksi frontal lobları inferyor dorsolateral prefrontal kortekse bağlayan nesne (nedir?) sistemi (MacCarthy v.d.; 1996, Glahn v.d.; 2002). Özellikle gecikmeli tepki (delayed response task) paradigması kullanılarak insan olmayan primatlarda yapılan çalışmalar mekansal çalışma hafızasının altındaki nörobiyolojik süreçler hakkında önemli bilgiler sağlamıştır; herhangi bir hedefe yöneltilen göz hareketi geciktiğinde 46. alanda yer alan bazı nöronlar ateşlemelerini arttırmakta ve bu hallerini gecikme süresi boyunca muhafaza etmektedirler (Casey; 1996, Shiigi ve Casey; 1999). Premotor alanlarla yoğun bağlantı içersinde olan 46. alan, ventral premotor alana da

projeksiyon yapar ve mekansal çalışma hafızası bakımından önemlidir zira nesnelerin uzaysal-mekansal konumlanışı hakkında bilgi topladığı düşünülmektedir ve bu bağlantılar çalışma hafızasının, değişik premotor faaliyetler tarafından düzenlenen motor planlamayı etkileyebilmesini sağlamaktadır (Cain, Saucier ve Boon; 1997, Lee, Miyasato ve Clayton; 1998). Bu yöndeki bulgular aynı zamanda dorsolateral prefrontal sistemin bütünlüğünün gecikmeli tepki görevinin yerine getirilmesinde son derece önemli olduğuna ve mekansal bilginin bir süre boyunca muhafaza edilmesinde 46. alanın faal olduğuna da işaret etmektedir. Nörogörüntüleme çalışmaları da şizofreni hastalarında hipofrontalite ve dorsolateral prefrontal sistemde işlevsel anomalilerin yanı sıra bu hastaların prefrontal korteksinde hücre gelişimi ve yoğunluğunda da anomaliler olduğunu göstermektedir (Vollenweider v.d.; 1997, Tamminga v.d.; 2000, Northoff v.d.; 2004).

2.4.2. Şizofrenide Mekansal Hafıza Sorunu

İçinde yaşadığımız mekana dair bilginin kodlanması ve gerektiğinde geri getirilebilmesi olarak tanımlayabileceğimiz mekansal hafıza günlük yaşantımızı sorunsuz bir biçimde sürdürebilmemizi sağlayan temel hafıza işlevlerinden biridir. Klinik ve deneysel çalışmaların gösterdiği kadarıyla şizofreni hastalarında mekansal hafıza işlevleri de mekansal çalışma hafızası gibi problemli bir yapıya sahiptir. Bu konuda yapılan insan çalışmaları şizofreni hastalarının mekansal görevler içeren testlerde normal bireylere kıyasla oldukça düşük bir performans gösterdiğine işaret etmektedir. Örneğin şizofrenler kendilerine bir ekran aracılığı ile gösterilen çeşitli kelimelerin yerlerini daha sonra bulmakta güçlük çekmektediler (Rizzo v.d; 1995, Danion v.d.; 1996). Benzer bir şekilde mekansal kontekste dair bilgilere göre hareket etmeleri gereken görevlerde normal bireylere göre daha düşük bir performans sergilemektedirler (Dreher v.d.; 2000). Mekansal çalışma hafızasında görülene benzer bir biçimde şizofreni hastalarının hastalığın görülmediği yakınları da benzer mekansal hafıza sorunları yaşamaktadır (Karayiorgou ve Gogos; 1997, Dreher v.d.; 2000).

Literatürde mekana dair bilginin içsel bir harita biçiminde kodlandığını ve canlıların gerektiğinde bu içsel haritaya göre hareket ettiği yönünde bulgular bulunmaktadır. Buna göre, bir içsel harita üç bileşenden oluşmaktadır; ortamdaki nesnelerin yapısı, birbiriyle olan uzamsal ilişkileri ve bu çerçeveye göre canlının bulunduğu konum (Kitchin; 1994, Bellezza; 1999). İçsel bir haritanın oluşturulabilmesi için farklı yapıların eşgüdüm halinde çalışmaları gerekmektedir. Mekandaki nesnelerin ne olduğunu ve konumlarını bildirerek tanıdık olanları saptamamız perirhinal korteks tarafından yürütülen bir işlevdir, bu nesnelerin birbirine göre konumlanışı ise hipokampus tarafından saptanmaktadır (Wilson ve Tongegawa; 1997). Canlının kendi konumunu saptamasının ise hipokampal yer hücreleri tarafından sağlandığı düşünülmektedir (Bunsey ve Eichenbaum; 1995, Cain ve Saucier; 1996). Buna göre, canlı herhangi bir mekanda hareket halinde olduğunda bir yer hücresi faaliyete geçerek aksiyon potansiyeli yaratmaya başlamaktadır. Canlı içinde dolaştığı mekanın merkez noktasına yaklaştıkça hücrenin ateşleme hızı artmaktadır ve bu sayede kendisinin ya da mekandaki herhangi bir nesnenin merkez noktaya göre konumu saptayabilmektedir. Önemli bir nokta olarak ise, yer hücreleri mekanın yapısında ya da mekandaki nesnelerin birbirine göre konumunda meydana gelecek değişikliklere karşı duyarlıdır ve herhangi bir değişiklik durumunda yeni koşullara uyum sağlayacak esnekliğe sahiptir. NMDA-glutamat reseptörlerine dayalı bu esneklik şizofrenide görülen hipo-glutamaterjik durum gibi glutamaterjik faaliyette meydana gelebilecek aksaklıklara karşı hassastır (Cain, Saucier ve Boon; 1997, Eichenbaum v.d.; 1999, Riedel, Platt ve Micheau; 2002). Mekansal uzun süreli hafızayı tüm bileşenleriyle incelemek için en literatürdeki en uygun teknik olarak Morris Su Labirenti kabul edilmektedir.

2.4.2.1. Morris Su Labirenti ve Mekansal Hafıza-Öğrenme Süreçleri

Morris su labirenti (Morris v.d., 1986) 20 yıldan fazla bir süreden beri mekansal öğrenme ve hafıza araştırmalarında en yaygın olarak kullanılan modeldir. Hipokampus, striatum, bazal önbeyin, serebral korteks gibi çeşitli bölgelerin haraplanmasının MSL performansını olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Genel

olarak ele aldığımızda mekansal öğrenme ve hafıza süreçlerinin çok sayıda beyin bölgesi ve nörotransmiter sisteminin eşgüdüm içinde çalışmasına bağlı olduğu bilinmektedir. Bu bağlamda MSL'ye çeşitli nörokognitif bozuklukların ve olası tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde oldukça sık başvurulmaktadır.

Standart bir MSL uygulaması hayvanın yüzdüğü esnada kullanabileceği ipuçlarının olduğu bir odada renksiz ve kokusuz suyla doldurulmuş ortalama 180cm çapında pleksiglas bir tank içinde yapılır. Hayvan önceden belirlenmiş olan noktalardan sırasıyla suya bırakılır ve su seviyesi altında kalan bir platformu bularak üstüne tırmanması beklenir (bkz.Ek-3). Temel olarak deneğin üç farklı strateji kullanabileceği düşünülmektedir; onu platforma ulaştıracağını bildiği bir takım hareketleri gerçekleştirebilir, yakınlığa dayalı ipuçlarını kullarak platforma yaklaşabilir (yaklaşma stratejisi) ya da dışsal bazı ipuçlarını kullanabilir (haritalama veya mekansal strateji). Deneklerin bazı durumlarda bu stratejilerin ikisini veya hepsini birden kullandığı bilinmektedir.

Temel eğitim prosedürü gizli platformun bulunması ve platform olmadan yapılan denemeden oluşur. Standart gizli platformu bulma eğitimi her blokta başka bir noktadan başlanan 4 bloğu içerir. Her başarılı denemeden sonra denek platform üzerinde ortalama 15 saniye kadar kalır ve süre dolmadan suya atladığı takdirde nazik bir biçimde kuyruklarından yönlendirilerek tekrar platformun üstüne çıkması sağlanır. Eğer denek 60 saniye içersinde platformu bulamazsa deneyci tarafından platformun üstüne konulur. Çalışma hafızasına yönelik diğer bir uygulamada ise platformun yeri her oturumda veya günlük olarak değiştirilir. Tüm bu uygulamalarda dikkate alınan ana parametre deneğin suya bırakılmasıyla platformu bulması arasında geçen zamandır.

2.4.2.2. Morris Su Labirenti (MSL) ve İlgili Beyin Yapıları

Yapılan çalışmalar hipokampus, striatum, neokorteks, bazal önbeyin ve serebellum gibi yapıların MSL performansı ile doğrudan bağlantılı olduğunu göstermektedir. Özellikle hipokampal formasyonun bütünlüğünün mekansal öğrenmenin gerçekleşmesi için gerekli olduğu bilinmektedir, diğer taraftan

navigasyonun ise daha fazla sayıda bölge ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Cain ve Saucier; 1996). Genel olarak ifade etmek gerekirse mekansal öğrenme birbiriyle bağlantılı çeşitli yapıların eşgüdüm içersinde çalışmasına bağlı olarak cereyan etmektedir. Örneğin, talamik lateral medullar laminanın haraplanması gizli ve açık platform bulma görevlerinde performans kaybına yol açmıştır. Ayrıca mamiler cisimciğin veya bazı durumlarda amigdala ya da rafe çekirdeğinin haraplanması da benzer sonuçlar doğurmaktadır (Compton v.d.; 1995, Riekkinen, Sirvio ve Riekkinen.; 1990, Santin v.d.; 1999). Diğer taraftan, mesela, rafe dorsalisin haraplanması tek başına MSL performansını bozmaz fakat bazal çekirdek lezyonlarının etkisinin artmasına neden olur. Yine benzer bir biçimde, nukleus akumbensin haraplanması MSL performansını bozmaz fakat mekansal bilginin konsolidasyon sürecini olumsuz yönde etkiler (Setlow ve McGaugh; 1998). Bazı durumlarda ise ilgili yapıları haraplamak yerine bazı bağlantıları kesmek de mekansal öğrenmeyi engelleyebilir. Fimbria ve forniksin haraplanması mekansal öğrenme ve hafıza oluşumunu engeller zira hipokampal-subikular iletinin nukleus akkumbense ulaşması ve rafe çekirdeğinden gelen iletinin dorsal hipokampüse ulaşması fimbria-forniks üzerinden işlemektedir. Keza fimbria-forniks hasarları hipokampuse gelen kolinerjik iletinin de engellenmesi anlamına gelmektedir. Mekansal öğrenme ve hafıza oluşumu sürecinde fimbria-forniks hasarlarının, etkiledikleri hipokampal fonksiyonlardan öte, özgün etkisi platformun görülür konumda olduğu durumda öğrenmenin bozulmasıdır; fimbria-forniks hasarı olan denekler, çok yavaş da olsa, platformun yerini bulabilmekte fakat ipuçları ya da başlangıç noktası değiştiğinde yeni koşullara uyum sağlayamamaktadırlar (Pearce, Robert ve Good; 1998). Temel olarak, platformun gizli olduğu koşulda öğrenmenin meydana gelmesi, bilginin konsolide edilmesi/saklanması ve geri getirilmesi için hipokampus gereklidir (Poucet, Save ve Lanck-Santini; 2000).

2.4.2.3. Morris Su Labirenti ve Hipokampus

MSL'nin özellikle hipokampal işlevlere karşı duyarlı bir test olduğu bilinmektedir. Mekansal öğrenme-hafıza süreçlerinin altında yatan "navigasyon becerisi"nin başlıca nöral temeli olarak hipokampal yer hücreleri öne sürülmüştür.

Bu yöndeki çalışmalar hipokampusun mekansal bilgilerin depolanmasında olduğu kadar kazanılmasında ve geri getirilmesinde de önemli olduğuna işaret etmektedir. Örneğin, Riedel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bir AMPA/kainat agonisti kullanılarak yol açılan geçici hipokampus inaktivasyonunun MSL performansı üzerinde bozucu etki yaptığı görülmüştür (Riedel, Platt ve Micheau; 2002). Bu çalışmada özellikle ilginç olan nokta ise geçici hipokampal inaktivasyona uğratılmış olan deney grubu hayvanlarının da, aynen kontrol grubu gibi, belli bir bölgeye (fakat yanlış bölgeye) odaklanmış bir arama tekniği kullanmış olmalarıdır. Öte yandan, öğrenme fazında hipokampusu inaktivasyona uğratılan denekler ise hedefin çevresinde rastgele bir biçimde yüzmüş ve herhangi bir " bölgeye odaklanmış arama" davranışı göstermemişlerdir.

Bazı araştırmacılar hipokampusun asıl işlevinin yeni ipuçlarının elde edilmesine ilaveten gerekli bilgilerin hafıza depolarından geri getirilerek birarada kullanılması gereken (bir bakıma "hatta" tutulması gereken) çalışma hafızası ile ilgili görevleri yerine getirmek olduğunu ifade etmektedirler. Whishaw'a göre ise hipokampus ideotetik ipuçları kullanan yol bütünleşim süreci (path integration) ile de bağlantılıdır. Bu süreç, MSL gibi mekansal çalışma hafızası ile ilgili testlerde, hayvana kendi hareketlerinden doğru saptadığı bir başlangıç bölgesine göre değişen konumunu hesaplamada yardımcı olmaktadır. Bu bilgi vestibüler sistem, kas ve eklemlerdeki reseptörler, motor merkezler ve hareket esnasında dışsal uyaranların geliş biçimi gibi kaynaklardan elde edilebilir. Bazı diğer araştırmacılara göre ise hipokampusun mekansal hafıza testlerindeki talepler bağlamında iki işlevi söz konusudur; kendi konumunu saptama ve güzergahın tekrar edilmesi (route replay). Kendi konumunu saptama işlevi herhangi bir hedefe göreceli olarak kendi konumunu belirleyebilmeye işaret ederken güzergahın tekrar edilmesi işlevi ise içinde bulunduğu çevrede daha önceden izlemiş olduğu bir yolu-güzergahı saptayarak yeniden izlemesi imkanını veren bir hafıza sürecine işaret etmektedir (Bunsey ve Eichenbaum; 1995, Cain, Saucier ve Boon; 1997, Eichenbaum v.d.; 1999). Bu iki işlevin de hipokampusun bütünlüğüne (space fields) ve uzun süreli kuvvetlenme (Long Term Potentiation-LTP) sürecine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Literatüre baktığımızda, Whishaw'ın görüşleriyle tutarlı olarak, hipokampal formasyonu haraplanmış deneklerin özellikle platformun gizli olduğu koşulda öğrenme sorunu yaşadığı görülmektedir; hipokampal hasarlı denekler, platformun yerinin sabit ve başlangıç noktasına aynı mesafede olduğu koşullarda, platformun yerini öğrenebilmektedirler (Pearce, Robert ve Good; 1998), ki bu durum hayvanların düz bir rota üzerinde yüzmesinin hala mümkün olduğunu göstermesi bakımından ilginçtir zira hipokampusta "kütle halinde çalışma kanunun" geçerli olduğu ve dorsal hipokampal zararların ventral hipokampal hasarlardan daha etkili olduğu bilinmektedir.

2.4.2.4. Morris Su Labirenti ve Monoaminler

En başından beri MSL testi öğrenme ve hafıza ile çeşitli nörokimyasal sistemler arasındaki bağlantılar ve bu sistemlere yapılan müdahalelerin öğrenme-hafıza süreçleri üzerine etkilerini araştırmak için kullanılmıştır (McNamara ve Skelton; 1993). Literatüre baktığımızda ilk dönemlerde MSL performansı ile yalnızca glutamerjik ve kolinerjik sistemler arasında direkt bir bağlantı kurulmuş olmasına karşın artık çok daha karmaşık bir tablonun söz konusu olduğu bilinmektedir. Daha önceki çalışmalar noradrenalin, dopamin veya serotonin miktarında azalmanın MSL performansını etkilememesi bağlamında bu nörotransmiterlerin mekansal öğrenme-bellek süreçlerinde önemli bir etkilerinin olmadığı sonucuna varmalarına rağmen son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar aminerjik nörotransmiterlerin de mekansal öğrenme ve bellek oluşumuna belli bir düzeyde katkıda bulunduklarını göstermektedir (Hodges v.d.; 1995, Fontana v.d.; 1997, Smith v.d.; 1998).

Bazı durumlarda noradrenerjik sistemin uyarılması MSL'de öğrenme hızını arttırmaktadır, örneğin bazolateral amigdalaya noradrenalin enjekte edilmesi MSL'de hem platform bulma hem de boş denemede performansı arttırmakta ve noradrenalinin tükenmesi ise hipotetik hafıza izini karışmaya daha açık bir hale getirmektedir; örneğin nörotoksin DSP-4 ile noradrenalin stoğunun tüketilmesi MSL performansı üzerine görünüşte bir etki yapmamakla birlikte yüzme hızı parametresi

ele alındığında yüzme hızını yavaşlattığı ve izlenen rotayı uzattığı görülmüştür (Decker ve McGaugh; 1989; Compton v.d., 1995).

Dopamin antagonistlerinin de MSL'de hem platformun gizli olduğu durumda hem de açık olduğu durumda öğrenme performansını olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. (McNamara ve Skelton; 1993, Smith v.d.; 1998). Başlarda dopamin antagonistlerinin bu etkisi sensorimotor veya motivasyonel nedenlere bağlanmış olsa da literatürdeki yeni çalışmalar, özellikle D_{1a} reseptöründe sorun olan hayvanların, çevreye karşı duyarlılığında ve tepki vermekte başarısında azalma olduğu görülmüştür (Benes; 1995, Smith v.d.; 1998). Mesohipokampal dopaminerjik sistemi haraplanan denekler ise, baskılanan asetilkoline bağlı olarak, platformun gizli olduğu durumda öğrenmeyi engellerken platformun görünür olduğu durumda ise herhangi bir bozucu etki göstermemektedir (Williams ve Goldman-Rakic; 1998).

Serotonin açısından ise durum daha da karmaşıktır zira reseptörlerinin merkezi sinir sisteminde farklı işlevlerle oldukça dağınık ve yaygın bir biçimde bulunması bağlamında serotonerjik sistemin MSL'deki etkileri net değildir; bazı reseptörler MSL performansını bozabileceği gibi bazıları da performansa olumlu yönde etki etmektedirler. Örneğin serotonerjik 5-HT_{1a} reseptör agonistleri platformun gizli olduğu ve platformsuz-boş şartlar altında performansa olumsuz bir biçimde etki ederken 5-HT_{2c} reseptöründen yoksun olan fareler ise platformun gizli olduğu koşulda normal performans gösterirken platformsuz koşulda hedef çeyrekte daha az zaman geçirmektedir (Pitsikas,Brambilla ve Borsini; 1994, Pitsikas ve Borsini; 1997). Ayrıca, perforant yol-dentat girus sinaps bölgesindeki hipokampal LTP bu hayvanlarda zayıflamıştır. Yine, örneğin, 5-HT_3 reseptörü skopolamin ya da önbeyin hasarına bağlı olarak ortaya çıkan öğrenme güçlüğünü hafifletirken 5-HT_4 reseptörleri ise atropine bağlı sorunları bütünüyle ortadan kaldırmıştır (Pitsikas,Brambilla ve Borsini; 1994, Hodges v.d.; 1995, Fontana v.d.;1997, Pitsikas ve Borsini; 1997).

2.4.2.5. Morris Su Labirenti ve NMDA Antagonistleri

Kompetetif bir NMDA antagonisti olan AP-5 ile başlayan çalışmalar MSL öğrenmesinde NMDA-tipi glutamerjik reseptörlerin önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (McNamara ve Skelton; 1993). Ketamin, ve dizosilpin gibi bazı diğer yarışmacı olmayan NMDA antagonistleri, doza bağlı olarak gizli-platformun yerinin öğrenilmesi görevinde bozulmaya yol açmaktadır (Mondaroni ve Weiskrantz; 1993); örneğin bir çalışmada (Wesierska ve Macias-Gonzales; 1990) i.p olarak enjekte edilmiş ketamin gizli platformun yerinin öğrenilmesini engellemiştir, mekansal bilginin latent olarak edinilmesi ihtimali de ketamin ile ortadan kalkmaktadır. Platformun görünür olduğu durumda ketaminin bu tip bir öğrenme problemine yol açması söz konusu değildir. Diğer bir ilginç nokta ise söz konusu çalışmada ketamin verilmiş deneklerin ısrarla MSL'nin duvarları boyunca kaçmaya çalışmalarıdır.

Bazı araştırmacılara göre, daha önceden mekansal olmayan bir ön-eğitim aşamasından geçen deneklerde NMDA antagonistlerinin bozucu bir etki yaratmaması yönündeki bulguların ışığında (Saucier v.d.; 1996, Cain ve Saucier; 1997) platformun gizli olduğu durumdaki performans kaybına karşın görünür konumda iken bir bozulma meydana gelmemesine ketamin gibi NMDA antagonistlerinin sensorimotor arızalara ve hiperaktiveye yol açması neden olmaktadır. Diğer taraftan başka bir çalışmada ise (Mondadori ve Weiskrantz; 1993) kompetetif olmayan bir NMDA antagonisti olan memantin enjekte edilmiş deneklerin gizli platformu bulma görevinde kontrol grubundan daha başarısız olmadığı gibi boş (platformun çıkarıldığı) konumda ise platformun yer almış olduğu çeyrekte kontrol grubuna göre daha uzun bir zaman geçirdiği görülmüştür. NMDA antagonistlerinden elde edilen MSL sonuçları ilk bakışta birbirleriyle tutarsız gibi görünseler de şu iki gözlem ışığında tablonun çok daha netleştiği ve verilerin tutarlı hale geldiği söylenebilir; ilk olarak bir NMDA antagonistinin MSL performansını bozma oranının görevin zorluğu ile doğru orantılı olduğu unutulmamalıdır, başka bir deyişle deneğe sunulan ipuçları azaldıkça NMDA antagonistlerinin bozucu etkisi artmaktadır. İkinci olarak ise, NMDA antagonistlerinin reseptöre tutunma oranları arasında büyük farklar mevcuttur; ketamin gibi tutunma oranı yüksek bir NMDA antagonistinin performans

üzerindeki etkisi düşük tutunma oranına sahip başka bir antagoniste göre çok daha bozucu olmaktadır.

2.4.2.6. Morris Su Labirenti ve Hipokampal Uzun Süreli Kuvvetlenme (Long Term Potentiation-LTP)

Her ne kadar daha kesinleşmemiş olsa da hipokampal LTP süreci mekansal öğrenme ve hafıza oluşumunu sağlayan ana süreç olarak görülmektedir. Bazı araştırmalar LTP süreci ketlendiğinde dahi MSL performansında bozulma meydana gelmeyebileceğini hatta LTP'nin kolaylaştırıldığı durumlarda bile MSL performansının bozulabileceğini gösterse de literatürdeki çalışmalardan elde edilen sonuçların çoğu LTP sürecinin engellenmesinin MSL performansını olumsuz etkilediği yönündedir. Örneğin ilk kez Morris'in çalışması (Morris v.d.; 1986) dentat girustaki LTP'nin AP-5 ile ketlenmesinin MSL'deki gizli-platform durumunda öğrenmeyi engellediğini göstermiştir, literatürdeki daha yeni çalışmalar da CA1 alanındaki LTP'nin engellemesinin MSL öğrenmesine engel olduğunu göstermektedir (Grant ve Silva; 1994, Wilson ve Tonegawa; 1997). Bir diğer çalışma ise NMDA reseptör ε-1 alt-birimlerinden yoksun transjenik farelerin MSL'de oldukça kötü bir performans sergilediklerini göstermektedir (Bourtchuladze v.d.; 1994, Sakimura v.d.; 1995). Ayrıca, LTP'nin ayarlanması ile ilgili bir enzim olan alfa-kalsiyum kalmudilin kinaz II enziminden yoksun olan fareler LTP sürecindeki bozulmaya ek olarak MSL testinde de performans kaybına uğradıkları gösterilmiştir (Cain ve Saucier; 1996, Cain; 1997). Dentat girusun perforant yoldaki sinapslarında, alıştırma aşamasında, yüksek frekanslı uyarım ile yoğun bir LTP oluşumu meydana gelmesi de gizlenmiş platformu bulma gibi mekansal çalışma hafızası ile ilgili bir görev üzerinde bozucu etki yapmaktadır.

Uzun süreli sinaptik değişimler mekansal öğrenme işlevinin altında yatan nöral süreç gibi görünmektedir. Hipokampal LTP bu anlamda üzerinde en detaylı çalışılmış olan uzun süreli sinaptik değişim olgusu olsa da kalıcı ya da en azından çok uzun süreli bir değişime tekabül edip etmediği hala tartışmalıdır. Görünüşe bakılırsa LTP süreci ile başlayan ve muhtemelen çok uzun süreler boyunca devam

eden değişim sürecinin altında sinaps oluşumu ve protein sentezi ile ilgili değişiklikler bulunmaktadır. Örneğin bir çalışmada, protein sentezi inhibitörü olan anisomisin adlı maddenin intraventriküler enjeksiyonunun doza bağlı olarak değişen bir biçimde gizlenmiş platformu bulma performansını bozarken önceki öğrenmeler veya kısa süreli hafıza üzerinde bozucu bir etkiye yol açmamıştır (Wilson ve Tonegawa; 1997). Diğer yandan, LTP süreci ile ilgili üç adet gen saptanmışken MSL testi bağlamındaki öğrenmeler bu genlerin yalnızca birini, transkripsiyonel aktivatör raf B'yi, harekete geçirmektedir (Sakimura v.d.; 1995). Protein sentezi ile ilgili süreçler hakkında bilgimiz arttıkça bu tip "çetrefilli" bulguları açıklama şansımız da artacaktır.

2.5. Şizofrenide Epizodik ve Emosyonel Hafıza Sorunu

Şiddetli emosyonel uyarıma yol açan uyaranların daha iyi öğrenildiği ve hatırlandığı bilinmektedir. Emosyonel öğrenme ve hafıza süreçlerinin amigdala ve hipokampus ile bağlantılı olduğu kabul edilmektedir (LeDoux; 1998). Her ne kadar bir uyaranın başarılı bir biçimde uzun süreli hafızada depolanması ve daha sonra bilinçli bir biçimde hatırlanabilmesi için prefrontal korteks, parahipokampal girus ve hipokampus gerekliyse de uyaranın "emosyonel tınısının" hatırlanabilmesi ve buna dair bir örtük hafıza oluşturulabilmesi için amigdalar çekirdeklerin katılımı şarttır (Hamann; 2001).

Amigdalanın da bir parçası olduğu limbik sistemin emosyonel bilgilerin kazanılması ve ifadesi üzerindeki etkisine dair ilk bulgular, önce Brown ve Schaffer'in rapor ettiği ve daha sonra Kluver ile Bucy adlı araştırmacıların daha detaylı olarak karakterize ettiği geniş temporal lob lezyonlarının yol açtığı apati ve korku duygusunun kaybolması gibi belirtilerle karakterize olan emosyonel değişimlerdir (Fendt ve Fanselow; 1999). Daha sonraları sistemik lezyonlarla devam eden çalışmalar emosyonel yaşantının azalması ya da yokolmasının amigdalar çekirdeklerin ortadan kalkması ile oluştuğunu göstermiştir (LeDoux v.d., 1988).

Emosyonel hafıza bağlamında amigdalar çekirdekler ve diğer medyal temporal lob (MTL) yapıları arasındaki etkileşim son derece önemlidir. MTL yapıları

içinde amigdalar çekirdekler ile en yoğun resiprokal bağlantıya sahip alanalar anterior hipokampus ve entorhinal kortekstir (LeDoux; 1995, Fendt ve Fanselow; 1999). Entorhinal korteks ise hipokampal bölgeye olan projeksiyonların temel kaynağıdır. Entorhinal kortekse gelen kortikal girdilerin yaklaşık üçte ikisi bitişik parahipokampal korteks ve perirhinal kortekslerden gelir. Perirhinal korteks ve parahipokampal korteksler de bu girdileri frontal, temporal ve pariyetal kortekslerdeki unimodal ve multimodal asosiyasyon alanlarından alırlar. Entorhinal korteks ayrıca orbitofrontal korteksten, insular korteksten, singular korteksten ve superior temporal girustan girdiler de alır. Bu projeksiyonların tümü resiprokaldir. BLA ve entorhinal korteks arasındaki bağlantı anıların yalnızca nesnel içerikleri değil fakat emosyonel içerikleri ile de hatırlanabilmesi açısından gereklidir (Richards ve Gross; 2000).

Amigdala ve MTL ilişkisinin hafıza ve emosyona etkisi şöyle belirlenmiştir: Amigdala MTL faaliyetini arttırarak emosyonel içeriği olan olayların, daha iyi hatırlanmasını sağlamaktadırn (Squire, Zola-Morgan; 1991, Hamann; 2001). Modülasyon hipotezi olarak da bilinen bu hipoteze göre MTL'de işlevsel bir ayrışma söz konusudur; hipokampusun anteryor bölgesindeki ve entorhinal kortekstеki faaliyet emosyonel içerik için hafıza, posteryor bölge aktivitesi ise emosyonel olarak nötr olan içerik için hafıza ile ilgilidir. Modülasyon hipotezine göre, emosyonun hafıza üzerindeki kuvvetlendirici etkisi bazolateral (BLA) amigdalanın MTL'deki kodlama ve pekiştirme işlevlerine bağlıdır. Nitekim,hayvan çalışmaları BLA'daki bilateral hasarların şartlı uyaran ile şartsız uyaran arasında asosisyasyon kurulmasını engellediğini ve Pavlov tipi korku şartlanmasını yerleştirmenin mümkün olmadığını göstermektedir (LeDoux; 1995, Fendt ve Fanselow; 1999). Amigdalanın frontotemporal neokorteks ve şartsız korku ile ilgili olan stria terminalisin yatak çekirdeği gibi alanlarla en yoğun bağlantısı olan çekirdeğinin BLA olduğu düşünüldüğünde emosyonel hafıza oluşumunda BLA faaliyetinin önemi ortaya çıkmaktadır (Veinate ve Freund-Mercier; 1998, Anderson ve Phelps; 2001).

Diğer bir açıdan ise amigdala, korteks ve talamustaki tüm duyusal modalitelerle olan doğrudan ve geniş ölçekli resiprokal bağlantılarına bağlı olarak bir

tür emosyonel hafıza ve öğrenme kavşağı olarak nitelenebilir (LeDoux; 1998). Bu özel konumuyla amigdala çeşitli modalitelerden gelen bilgileri biraraya getirerek ve emosyonla zenginleştirerek hafıza sürecini bir bakıma kişiselleştirir. Nitekim, şizofreni hastalarının otobiyografik hafızalarında bozulma olduğunu gösteren bulgular mevcuttur (Dolcos, LaBar ve Cabeza; 2004, Neumann ve Phillipot 2006). Ayrıca, nörogörüntüleme çalışmaları da şizofreni hastalarında normal bireylere kıyasla düşük olan epizodik hafıza performansına amigdalada ve genel olarak MTL'de azalmış faaliyet düzeyinin eşlik ettiğini göstermektedir (LaBar ve Cabeza; 2006). Şizofrenide MTL'nin küçüldüğü ve amigdalar çekirdeklerdeki faaliyet düzeyinin düştüğü yönündeki bulgular ile şizofreni hastalarının emosyonel içerikli malzemeleri hatırlamakta nötr malzemelere kıyasla güçlük çektiğini gösteren bulgular bütünlük içindedir (Baumann v.d; 1999, Matthews ve Barch; 2004). Ayrıca, şizofreni hastaları uyaranların emosyonel niteliklerine kayıtsız kalmakta ve emosyonel yüz ifadelerini birbirinden ayırt edememektedirler (Kee, Kern ve Gren; 1998). Şizofreni hastalarının kendi duygularını tanımlamakta başarısız olduğu ve bir negatif semptom olarak apati geliştirdikleri de bilinmektedir (Kohler v.d.; 2000).

Emosyonel hafıza ve öğrenme süreçlerinin normal işleyişi açısından glutamaterjik sistem büyük önem taşımaktadır. Son dönemlerde yapılan araştırmalar amigdalada nöral faaliyetin "uzun süreli güçlenmesi" (Long Term Potentiation/LTP) sürecinin bulunduğunu göstermiştir. Amigdalada gözlemlenen LTP'nin de hipokampuste olduğu gibi NMDA reseptörleri üzerinden olduğu düşünülmektedir ve korku şartlaması sürecinde amigdaladaki glutamaterjik faaliyetin arttığı bilinmektedir (Fendt ve Fanselow; 1999, Walker ve Davis; 2002). BLA'ya, şartlama sürecinde AP-5 gibi NMDA reseptör antagonistlerinin enjeksiyonunun işitsel veya görsel bir şartlı uyaranla şartsız uyaran arasında asosiyasyon kurulmasını engellediğini ve dolayısıyla daha sonraki test aşamasında irkilme tepkisinde şartlı korkuya bağlı olarak bir yükselme olmadığını göstermiştir (Sananes ve Davis, 1992). Bazolateral amigdalanın şartlı uyaran ile ilgili bilgiyi perirhinal korteksten aldığı düşünülmektedir; İşitsel bir şartlı uyaranla ilgili bilgi koklea'dan talamustaki işitmeyle ilgili çekirdekler yoluyla perirhinal kortekse iletilirken görsel bir şartlı uyaran için retinadan başlayan uyarım

lateral genikulat üzerinden perirhinal kortekse ulaştırılmaktadır (LeDoux, 1998). BLA'nın şizofreni hastalarında görülen emosyonel kayıtsızlık hali açısından bir diğer önemi de şuradan kaynaklanmaktadır; BLA hem merkezi amigdalar çekirdeğe hem de BLA ile birlikte şartsız korku tepkisi açısından son derece önemli bir genişletilmiş amigdalar çekirdek olan BNST'ye projeksiyon yapmaktadır (Walker ve Davis; 1997, Veinate-Freund-Mercier; 1998, Shammah-Lagnado v.d.; 2000). Başka bir deyişle BLA ve diğer amigdalar çekirdeklerin şizofrenide olduğu gibi devre dışı bırakılması organizmanın karşı karşıya kaldığı şartsız uyaranı emosyonel olarak anlamlandıramamasına ve gerekli şartlı ya da şartsız tepkiyi verememesine neden olmakta, emosyonel bir yabancılaşmaya yol açmaktadır. Amigdalar çekirdeklerdeki yoğun glutamaterjik ve monoaminerjik yük hipo-glutamatateriik faaliyet hipotezi bağlamında göz önünde bulunduruluğunda bu yapılarda NMDA antagonistlerinin yol açtığı hipoglutamaterjik halin uzun süre devam etmesinin kısa vadede LTP sürecini ketleyerek emosyonel öğrenmeyi engelliyor olması, uzun vadede ise artan monoaminerjik faaliyete bağlı olarak, postmortem çalışmaların da gösterdiği üzere, yoğun hücre kayıplarına ve atrofiye yol açıyor olması muhtemeldir.

Şizofreni hastalarında işlevsel ve yapısal anomali gösterdiği bilinen yapıların hasarlanmasının hayvanlarda benzer emosyonel öğrenme ve hafıza sorunlarına yol açmasına bağlı olarak Porsolt Yüzme Testi gibi çeşitli şartsız emosyonel öğrenme paradigmalarının negatif semptomlardan biri olarak kabul edilen olan emosyonel küntleşmeyi modellemek üzere kullanabileceği düşünülmüştür (Corbett v.d.; 1999, Overall; 2000). Porsolt Yüzme Testinin nörofizyolojik dinamikleri bağlamında merkezi sinir sisteminin geniş bir bölgesini ilgilendirmesi ve pratik kullanımı onu ideal bir test haline getirmektedir (Willner; 1990).

2.5.1 Porsolt Yüzme Testi

Herhangi bir uygulamanın antidepresan veyahut depresan etkinliğini araştıran hayvan araştırmalarında, stres tepkisini bütün temel bileşenleriyle pratik bir biçimde modellemesi dolayısıyla uygun bir hayvan modeli olan Porsolt Yüzme Testi (Porsolt Swimming Test-PYT) uzun bir süreden bu yana yoğun olarak kullanılmaktadır (bkz.

Ek-4). PYT modelinde hayvanları yüzmek zorunda oldukları bir ortama sokmak şartsız korku-akut strese özgü olan çeşitli davranışsal, sirkadyen ve fizyolojik değişimlere neden olur (Porsolt v.d., 1978). PYT'nin önemli bir avantajı ise hem şartsız bir stresör olarak işlev görmesi hem de etkinliği araştırılmak istenen uygulamanın kapasitesini aynı model üzerinde gözlemlemeye olanak sağlamasıdır (Connor, Kelliher ve Leonard; 2000). Diğer bir önemli avantajı ise PYT sonrasında deneklerin merkezi sinir sisteminde meydana gelen nörokimyasal değişimlerin, depresyon ve post-travmatik stres bozukluğu hastalarının merkezi sinir sistemlerinde meydana gelmiş olan değişimlerle aynı olmasıdır. PYT kortikal serotonin miktarını azaltırken amygdaloidal serotonin miktarını arttırmakta, hipotalamo-adrenal yolu aktive etmekte ve serum kortikosteron oranını yükseltirken serum glukoz ve adrenal askorbik asid oranını düşürmektedir (Connor; 1997, Reneric, Bouvard ve Stinus; 2001).

PYT iki basamaklı bir testtir (Porsolt; 1977). Organizma ilk aşamada (PYT 1) şeffaf bir pleksiglas silindir içersinde 10 dakika boyunca yüzdürülür ve bu durum organizmanın "davranışsal umutsuzluk-çökkünlük" (behavioral despair) olarak nitelendirilen hareketsiz bir postür almasına neden olur ve birinci aşamanın bitiminden 24 saat sonra organizmanın yine 10 dakika boyunca yüzdürüldüğü ikinci aşama (PYT 2) başlar (Willner; 1990).

Literatürde, davranışsal umutsuzluk-çökkünlük hali olarak nitelendirilen hareketsizlik durumunun hayvanın acı verici test ortamından kaçma ümidinin kaybolmasının bir sonucu olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir, başka bir ifadeyle hayvan kurtulma çabaları sonuca ulaşmadığı için tepki vermemeyi-çabalamamayı öğrenmektedir (Porsolt v.d.;1978). PYT'de değerlendirmeye alınan başlıca parametre ise deneğin 10 dakika boyunca yüzdüğü PYT 2'deki hareketsiz geçirdiği süre ile PYT 1'de hareketsiz geçirdiği süre arasındaki farktır (Abel; 1993). Herhangi bir antidepresan ajan verilmeden yüzme testine tabi tutulan bir deneğin PYT 2'deki hareketsizlik süresi PYT 1'deki hareketsizlik süresinden daha uzundur ve aradaki bu fark davranışsal umutsuzluk olgusunun "alamet-i farikası" (sine qua non) olarak kabul edilmektedir (Porsolt v.d.; 1977, Willner; 1990).

Noradrenerjik ve serotonerjik sistemlerdeki değişimlere karşı duyarlı olduğu bilinen PYT'de her iki sistemin etkinliği de farklı parametreler üzerinden gözlemlenebilir; serotonin üretimindeki artış, dalma ve zıplama gibi, kaçmaya yönelik çabalama davranışlarının miktarını arttırırken noradrenalin üretimindeki artış ise hareketsizlik süresini azaltmaktadır (Detke, Rickles ve Lucki; 1995). Serotonin ve noradrenalin'nin geri alımının ketlenmesi hareketsiz geçen süreyi azaltırken çabalama süresini uzatır, örneğin bir trisiklik antidepresan olan desipramine pre-sinaptik nörona noradrenalin geri-alımını ketleyerek PYT'de hareketsiz geçirilen süreyi azaltmaktadır (Espejo ve Minano, 1999; Reneric, Bouvard ve Stinus, 2001). Tüm bu özellikler PYT paradigmasını çeşitli etkenlerin emosyonel öğrenme-hafıza süreçleri üzerindeki etkisini gözlemlemek adına değerli bir araç haline getirmektedir.

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

YÖNTEM VE DENEYSEL UYGULAMALAR

3.1. Çalışmanın Amacı ve Yöntemi

Literatüre baktığımızda şizofreni araştırmalarında en sık biçimde kullanılmış olan iki davranış modelinin latent ihhibisyon ve pre-puls ihhibisyon olduğunu görüyoruz. Bu modellerin başlıca amacı bir insan ya da hayvanın sensorimotor kapılama işlevindeki olası bozulmaları yansıtmak olarak nitelendirilebilir. Başka bir ifadeyle uzunca bir süredir kullanılmakta olan şizofreni modelleri şizofrenik bireylerde görülen seçici dikkat ve uyaran filtrelemesi ile ilgili sorunlara odaklanmıştır. Diğer taraftan son yıllarda yapılan çalışmalar şizofrenideki kapılama ve duyusal hafıza işlevlerindeki sorunların bilgi-işlem sorunları ile ilgili genel tablonun yalnızca bir kısmını teşkil ettiğini göstermektedir; şizofreni hastalarında çalışma hafızası, mekansal hafıza ve emosyonel hafıza gibi daha makro ölçekli süreçlerde de endotipik olarak nitelendirilebilecek bozukluklar bulunmaktadır.

Daha önceki çalışmalara baktığımızda beş günlük sistemik ketamin uygulamasının latent inhibisyon ve pre-puls inhibisyon paradigmalarında uzun süreli bozulmalara yol açtığını görüyoruz (Becker ve ark; 2003). 5 gün boyunca 35mg/kg i.p ketamin enjekte edilen sıçanların latent inhibisyon paradigmasındaki performanslarının bir ay sonra dahi olumsuz etkilendiği görülmüştür. Öte yandan, ne beş günlük sistemik ketamin uygulaması modelinin ne de diğer bir şizofreni modelinin bir "trait-maker" adayı olarak hafıza sorunları üzerindeki deneysel anlamda uzun vadeli etkileri araştırılmıştır.

Şizofreni hastalarında hafıza ve öğrenme işlevlerinde bir "alamet-i farika" olarak bozulma görüldüğü yönündeki bulgular bağlamında, şizofreniyi modellediğini öne süren bir deneysel uygulamanın insanlardan elde edilen verilerle tutarlılık göstermesi gereklidir. Bu bağlamda, beş günlük sistemik ketamin uygulamasının yol açtığı psikoz halinin hafıza işlevleri üzerinde bozucu bir etkiye yol açıp açmadığını

öğrenmek önem taşımaktadır. 5 günlük sistemik ketamin uygulaması paradigmasının hafıza süreçleri üzerinde bozucu bir etkiye yol açması insanlarda yapılan klinik gözlemlerle hayvan modellerini daha kontrollü deneysel şartlar altında bütünleştirecek bir adım olacağı gibi yeni bir şizofreni hayvan modeli olarak geçerliliğini ve güvenilirliğini test imkanı da verecektir. Bu noktadan hareketle birinci deneyimizde mekansal hafıza ve öğrenme süreçlerine duyarlı olduğu bilinen MSL testini kullanarak 5 günlük sistemik ketamin uygulaması paradigmasının mekansal öğrenme ve hafıza süreci üzerindeki etkisini gözlemlemeyi amaçladık. Diğer taraftan, 5 günlük sistemik ketamin uygulaması paradigmasının emosyonel hafıza üzerindeki etkisini gözlemlemek için Porsollt Yüzme Testi (PYT) ve kullandığımız dozun lokomotor faaliyet düzeyi üzerindeki etkisini ölçmek için ise Açık Alan ve Holeboard testlerini kullandık.

3.2. I. Deney: Morris Su Labirenti

3.2.1. Yöntem ve Araçlar

Bu deneyde ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen Wistar türü albino erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar, standart laboratuar koşullarında (12 saat karanlık 12 saat aydınlıkta, 20-22 ºC sabit ısıda, %45 - %55 nem oranında) tutuldular. Sıçanlar genç erişkin dönemlerine kadar davranış testlerini uygulayacak araştırmacının çıplak el temasına alıştırıldı. Deney hayvanları 2 gruba ayrıldı:

1- Kontrol grubu: 5 gün boyunca 35mg/kg i.p serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmıştır (n=8).

2- Deney grubu: 5 gün boyunca 35mg/kg i.p ketamin enjeksiyonu yapılmıştır (n=9).

3.2.2. Morris Su Labirenti Prosedürü

MSL uygulaması son enjeksiyon gününden 3 hafta sonra başladı ve tüm uygulamalar 185cmx50cm çapında ve 25ºc sıcaklığında su ile dolu pleksiglas bir tank içinde uygulandı. Denekler uygulama başlamadan 10 dakika önce vivaryum ile

aynı ısı, nem ve aydınlatma koşullarına sahip deney odasına getirilerek deney ortamına alışmaları sağlandı. Denekler su seviyesinin altında kalan platforma eşit uzaklıkta olan üç noktadan (a,b,c) sırtları tanka dönük olacak biçimde suya bırakıldı. Öğrenme kriteri 60 saniye içerisinde su seviyesinin altında kalan platformu bulması ve platformun üzerinde 15 saniye kalması idi. 60 saniye içinde platformu bulamayan denekler deneyci tarafından sırtları dönük olacak biçimde platforma yönlendirildi ve 15 saniye platform üzerinde durmaları sağlandı. Her bir deneğe 4 gün boyunca günde 5 denemeden oluşan bir seans olmak üzere 4 seans uygulandı (bkz. Ek-5a,b,c ve d). Deneklerin suya bırakılmalarıyla platformu bulmaları arasında geçen süre ve geçirdikleri zaman gözlendi. Her bir denemeden sonra denekler içi kağıt havluyla kaplı ve bir masa lambası altına yerleştirilmiş bir kafese konularak kurumaları ve dinlenmeleri sağlandı. Tüm uygulamalar video-kamera ile kaydedildi. Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi SPSS programı ile grup-içi karşılaştırmalarında Wilcoxon signed ranks testi, gruplar-arası karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır.

3.2.3. Bulgular

Kontrol grubunun suya bırakılmasıyla platformu bulması arasında geçen süre her gün bir önceki güne göre anlamlı düzeyde daha kısadır (bkz. Tablo-1, Ek-6 grafik 1.1 ve 1.2). Deney grubu için ise bu fark anlamlılık düzeyine erişememektedir (bkz Tablo-1, Ek-6 grafik 1.1 ve 1.2).

Tablo-1 Deney ve kontrol grubunun günlük öğrenme performansının Wilcoxon Signed Ranks Test ile karşılaştırma sonuçları (*p<0,05).

	Deney Grubu			**Kontrol Grubu**		
	1.-2.Gn.	**2.- 3.Gn.**	**3.-4.Gn.**	**1.-2.Gn.**	**2.-3.Gn.**	**3.- 4.Gn.**
Z	-,420	-1,400	-1,825	-2,547	-2,312	-2,429
Asymp.Sig. (2-tailed)	,674	,161	0,68	0,11*	0,21*	0,15*

Elde etmiş olduğumuz bu sonuçlar bize 5 günlük sistemik ketamin uygulamasının mekansal hafıza ve öğrenme süreçleri üzerinde ketleyici bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın ikinci kısmında subanestetik 35mg/kg i.p ketamin uygulamasının emosyonel hafıza üzerindeki etkisini gözlemlemek için literatürde bir negatif belirti hayvan modeli olarak da işe yaradığı öne sürülen Porsollt Yüzme Testini kullandık.

3.3. II. Deney: Porsolt Yüzme Testi

3.3.1. Yöntem ve Araçlar

Bu deneyde ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen Wistar türü albino erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar, standart laboratuar koşullarında (12 saat karanlık 12 saat aydınlıkta, 20-22º C sabit ısıda, %45 - %55 nem oranında) tutuldular. Sıçanlar genç erişkin dönemlerine kadar davranış testlerini uygulayacak araştırmacının çıplak el temasına alıştırıldı. Deney hayvanları gruplarıyla ilgili enjeksiyon işlemlerinin başlamasından önce random olarak 2 gruba ayrıldı ve son enjeksiyondan 17 gün sonra deneklere PYT 1 uygulandı:

1- Kontrol grubu: 5 gün boyunca 35mg/kg i.p serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmıştır (n=8).

2- Deney grubu: 5 gün boyunca 35mg/kg i.p ketamin enjeksiyonu yapılmıştır (n=9).

3.3.2. Porsolt Yüzme Testi Prosedürü

Porsolt yüzme testinde ise 30cm çapında, 45cm yüksekliğinde pleksiglas malzemeden yapılmış silindirik bir kaba 15cm yüksekliğe kadar 25 ºC ısıda su doldurularak yapılır. Sıçan 24 saat ara ile iki kez kaba konulup 10 dakika boyunca teste tabi tutuldu. Her bir denek, kuruması ve dinlenmesi için, uygulamadan sonra içi kağıt havlu ile kaplı ve bir lamba tarafından ısıtılan bir kafeste 10 dakika boyunca bekletildi.

Tüm uygulamalar video-kamera ile kaydedildi. Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi grup-içi karşılaştırmalarında Wilcoxon signed ranks testi, gruplar-arası karşılaştırmalarda ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır.

3.3.3. Bulgular

PYT 1 ve PYT 2 deneylerinden elde edilen hareketsizlik ve çabalama süreleri gruplar-arası olarak karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde bir fark gözlemlenmemiştir (bkz. Tablo-2 ve Ek-7 grafik 2.1,2.2) Kontrol grubunun PYT 1 ve PYT 2'deki hareketsizlik ve çabalama süreleri kendi içinde karşılaştırıldığında PYT 2'de PYT 1'e göre hareketsizlik süresinde anlamlı düzeyde bir artma, çabalama süresinde ise, yine anlamlı düzeyde, bir azalma olduğu görülmüştür (bkz. Tablo-3 ve Ek-7 grafik 2.3, 2.4). Deney grubunda ise bakılan bu iki parametrede PYT 1 ve PYT 2 arasında anlamlı düzeyde bir farklılaşma saptanmamıştır (bkz .Tablo-3 ve, grafik 2.3, 2.4).

Tablo-2 Deney ve kontrol grubunun Porsolt Yüzme Testinde değerlendirmeye alınan parametrelerde gözlemlenen ortalamalarının Mann-Whitney U analizi ile karşılaştırma sonuçları.

	Hareketsizlik Süresi: PYT 1	**Hareketsizlik Süresi: PYT 2**	**Çabalama Süresi: PYT 1**	**Çabalama Süresi: PYT 2**
Mann-Whitney U	32,000	22,500	35,500	31,000
Wilcoxon W	68,000	67,500	71,500	67,000
Z	-,385	-1,301	-,048	-,483
Asymp. Sig. (2-tailed)	,700	,193	,961	,629
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,743	,200	,963	,673

Tablo-3 Deney ve kontrol grubunun PYT 1 ve PYT 2'de sergiledikleri hareketsizlik ve çabalama sürelerinin Wilcoxon Signed Ranks Test ile yapılan grup-içi karşılaştırma sonuçları (*p<0,05).

	Hareketsizlik Süresi		**Çabalama Süresi**	
	Den.Gr.	**Knt.Gr.**	**Den.Gr.**	**Knt.Gr.**
	PYT 1-PYT 2	**PYT 1- PYT 2**	**PYT 1-PYT 2**	**PYT 1- PYT 2**
Z	-1,245	-2,521	-1,682	-2,103
Asymp. Sig. (2-tailed)	,213	,012*	,092	,035*

İkinci deneyimizden elde etmiş olduğumuz sonuçların ketamine bağlı bir hiperaktivite hali sonucu ortaya çıkmadığından emin olmak için, 3. bir deney düzenleyerek aynı dozda ketamin verdiğimiz deneklerin lokomotor faaliyet düzeyini Açık Alan ve Holeboard testlerini kullanarak gözlemledik.

3.4. III. Deney: Açık Alan Ve Holeboard Testleri

3.4.1. Yöntem ve Araçlar

Ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen Wistar türü albino erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar, standart laboratuar koşullarında (12 saat karanlık 12 saat aydınlıkta, 20-22 ºC sabit ısıda, %45 - %55 nem oranında) tutuldular. Sıçanlar genç erişkin dönemlerine kadar davranış testlerini uygulayacak araştırmacının çıplak el temasına alıştırıldı. Deney hayvanları random olarak 2 gruba ayrıldı:

1- Kontrol grubu: 5 gün boyunca 35mg/kg i.p serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmıştır (n=8).

2- Deney grubu: 5 gün boyunca 35mg/kg i.p ketamin enjeksiyonu yapılmıştır (n=9).

3.4.2. Açık Alan Testi Prosedürü

Açık alan testi, yan duvarları 90x90 cm, yüksekliği 27cm olan, 64 eşit kareye bölünmüş üstü açık tahta bir kutuda gerçekleştirildi. Bu testte sıçanların dolaştıkları kare ve şahlanma sayısı ile hareketsiz kalma (donma davranışı) süresi 6 dakika boyunca takip edildi. Açık alan testinde dolaşılan kare ve şahlanma sayısı ekplorasyon ve lokomotor faaliyet, donma süresi ise anksiyete parametresi olarak kabul edilir (Carli ve ark. 1989). Denekler deneyin yapılacağı odaya deney başlamadan 10 dakika önce kendi kafesleri içinde getirildi ve her uygulamadan sonra olası koku izlerini yok etmek için zemin ve duvarlar alkollü pamukla silindi. Tüm

uygulamalar video-kamera ile kaydedildi. Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır.

3.4.3. Holeboard Testi Prosedürü

Holeboard testi, yan kenarları 47cm yükseklikte, 66x56cm ölçülerinde ve tabanında 3.8cm çapında 16 delik bulunan üstü açık tahta kutuda gerçekleştirildi. Bu testte sıçanların 5 dakika boyunca deliklerin içine bakma sayısı, donma davranışı sergilenen süre, şahlanma sayısı takip edildi. Holeboard testinde bakılan delik ve şahlanma sayısı eksplorasyon ve lokomotor faaliyet, donma davranışı ise anksiyete parametresi olarak kabul edilir (Armario; 1991). Denekler, açık alan testinde olduğu gibi, deneyin yapılacağı odaya deney başlamadan 10 dakika önce kendi kafesleri içinde getirildi ve her uygulamadan sonra olası koku izlerini yok etmek için zemin ve duvarlar alkollü pamukla silindi. Tüm uygulamalar video-kamera ile kaydedildi. Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

3.4.4. Bulgular

Kontrol ve deney gruplarında Açık Alan ve Holeboard Testlerinde gözlemlenen parametreler incelendiğinde deney grubunun donma davranışı sergilediği sürenin, kontrol grubuna kıyasla, her iki testte de anlamlı düzeyde daha kısa olduğu bulunmuştur (bkz. Tablo-4, Ek-8 grafik 3.1, 3.2). Dolaşılan kare sayısı, bakılan delik sayısı ve şahlanma gibi diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı bir farklılaşma bulunmamıştır (bkz. Tablo-4, Ek-8 grafik 3.1, 3.2).

Tablo-4 Deney ve kontrol grubunun Açık Alan ve Holeboard testlerinde gözlemlenen parametrelerde elde ettikleri ortalamaların Mann-Whitney U analizi ile karşılaştırma sonuçları (*p<0,05).

	Açık Alan Testi			**Holeboard Testi**		
	Dol. Kare Say.	**Şah. Say.**	**Donma Sür.**	**Bak. Del. Say.**	**Şah. Say.**	**Donma Sür.**
Mann-Whitney U	35,000	32,000	12,500	28,000	30,500	12,000
Wilcoxon W	71,000	77,000	57,500	64,000	75,500	57,000
Z	-,096	-,386	-2,268	-,778	-,532	-2,312
Asymp. Sig. (2-tailed)	,923	,699	,023	,437	,595	,021
Exact Sig. [2*(1tailedSig.)]	,963	,743	,022*	,481	,606	,021*

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Birinci deneyimizin amacı son yıllarda literatürde etkin bir şizofreni modeli olarak öne sürülen beş günlük subanestezik dozda sistemik ketamin uygulaması modelinin (Becker v.d.; 2003) mekansal bellek üzerindeki etkilerini MSL üzerinden incelemek idi. Daha önce de belirtilmiş olduğu üzere mevcut şizofreni modelleri pre-puls inhibisyon ve latent inhibisyon gibi seçici dikkat ve filtreleme işlevlerine dayalı davranışsal paradigmaları dikkate almaktadır, nitekim Becker ve arkadaşlarının (2003) çalışması da 5 gün boyunca yapılan 35mg/kg i.p ketamin enjeksiyonunun son enjeksiyon gününden bir ay sonra uygulanan latent inhibisyon paradigmasında deneklerin performansını bozduğunu göstermiştir. Diğer taraftan, insanlardan elde edilen veriler yalnızca seçici dikkat ve filtreleme problemlerinin değil fakat aynı zamanda mekansal ve emosyonel hafızada görülen dramatik bozulmanın da şizofreniye dair güçlü endotipik özellikler olduğunu göstermektedir.

MSL verilerimiz 5 gün boyunca sistemik olarak uygulanan 35mg/kg ketaminin günlük öğrenme hızını kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yavaşlatarak MSL öğrenmesi üzerinde ketleyici etki yarattığını göstemektedir. Bu bağlamda, birinci deneyimizden elde etmiş olduğumuz sonuçlar Becker ve arkadaşlarının (2003) şizofreni modellerinde kullandıkları dozun mekansal öğrenme ve hafıza süreçlerinde şizofrenide görülene benzer bir problem yaratmak için yeterli bir doz olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim daha yüksek dozlarda uygulanan memantin gibi diğer bazı kompetatif olmayan NMDA antagonistlerinin de MSL'de platformun gizli olduğu koşulda platformun yerinin öğrenilmesini engellediği bilinmektedir. Ayrıca, intraventriküler olarak verilen AP-5 gibi NMDA antagonistlerinin MSL'de performansı bozduğu ve bu bozulmanın in vivo yapılan gözlemlerde hippokampal LTP süreci ile bağıntılı olduğu gösterilmiştir (Hooge ve De Deyn; 2001). Özellikle de MSL gibi karmaşık mekansal öğrenme ve hafıza görevlerinin sözkonusu olduğu durumlarda ketamin ve diğer NMDA antagonistleri hippokampal LTP sürecini bozarak öğrenmeyi ketlemektedir (Hoh v.d.; 1999).

Bununla birlikte çalışmamızda kullanılan kadar düşük bir dozla bu yönde bir etki elde edilebilip edilemeyeceği spesifik olarak araştırılmalıdır.

Yüksek dozlarda verilen ketaminin MSL'de öğrenmeyi ketlediği bilinmekle birlikte bu durumun ilk bakışta ketamin verilmiş olan deneklerin verilen dozun yol açmış olduğu hiperaktivite sonucu sürekli aktif bir biçimde yüzmesi ve kaçma denemelerinde bulunmasından kaynaklandığı da düşünülebilir. Üçüncü deneyimizin sonuçları bağlamında hiperaktivite noktası üzerinde duracak olmamızla birlikte hatırlatmak da fayda vardır ki ketaminin MSL'de bu yönde bir etki göstermesi için hiperaktiviteye yol açmasına gerek yoktur zira ketamin gibi NMDA antagonistleri gabaerjik faaliyeti benzodiazapinlere benzer bir biçimde arttırarak MSL'de öğrenme-hafıza süreçlerini bozmaktadır (McNamara ve Skelton; 1993, Benes; 1995). Gabaerjik faaliyetteki bu artışa noradrenerjik ve serotonerjik sistemlerin faaliyetindeki artış da eşlik etmektedir ve serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerdeki bu tip bir faaliyet artışının, PYT bulgularımızın ışığında aşağıda daha detaylı bir biçimde ele alınacağı üzere, yüzme ve mücadele performansını arttırdığı da bilinmektedir.

Porsollt Yüzme Testinden elde ettiğimiz sonuçlar Becker ve arkadaşlarının (2003) 5 günlük sistemik sub-anestezik ketamin uygulaması modelinin şizofrenide görülen mekansal öğrenme-hafıza süreçlerindeki bozulmaların yanı sıra emosyonel öğrenme ve hafıza sorunlarını da modelleyen yeni ve kapsamlı bir farmakolojik paradigma teşkil edebileceği yönündedir: Kontrol grubu ikinci yüzme testinde birinci teste göre hem anlamlı düzeyde daha az hareketli olmasına hem de anlamlı düzeyde daha az bir süreyi çabalayarak geçirmesine karşın deney grubunun birinci ve ikinci yüzme testleri arasında ne hareketsizlik süresi açısından ne de mücadele süresi açısından anlamlı düzeyde bir farklılaşma olmuştur.

Frontal korteks, hipokampus ve amigdala gibi Porsollt yüzme testi ile ilgili merkezi sinir sistemi yapıları ile ketamin başta olmak üzere çeşitli glutamat antagonistlerinin yoğun olarak etkinlik gösterdiği yapı ve nörotransmiter sistemleri büyük oranda örtüşmektedir (Abel;1993, Duncan v.d.; 1998); NMDA

antagonistlerinin merkezi sinir sistemindeki monoamin üretimini değiştirebildiği bilinmektedir (Ellison;1994, Newcomer v.d.;1999). Porsollt yüzme testi bağlamında ele aldığımızda, bu testte değerlendirmeye alınan başlıca iki parametre olan hareketsizlik süresi ve mücadele süresinin iki farklı monoaminerjik nörotransmittere bağlı olarak değiştiği bilinmektedir; hareketsizlik süresindeki değişimler noradrenerjik sistem ile ilgili iken çabalama süresi ise serotonerjik sistem ile ilgilidir (Dekte, Rickles ve Lucki; 1995, Connor; 1997). Farmakolojik çalışmalar imipramine gibi trisiklik antidepresanların hareketsizlik süresinde düzelmeye yol açarken spesifik serotonin geri-alım inhibitörlerinin (SSRI'lar) ise mücadele süresinde düzelmeye yol açtığını göstermektedir (Connor, Kelliher ve Leonard; 2000). Ketamin ise limbik sistem ve prefrontal lob gibi Porsollt yüzme testi açısından kritik olan bölgelerde serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi monoaminerjik nörotransmitterlerin üretimini arttırmaktadır (Arvanov v.d.; 1997, Moghaddam v.d.; 1997). İkinci deneyimizden elde etmiş olduğumuz bulgular psikoza yol açan bir uygulamanın aynı zamanda dolaylı olarak antidepresan ilaçların hedeflediği yolları aktive ederek denekleri öğrenilmiş umutsuzluk halinden koruduğunu göstermektedir.

Öte yandan, ketaminin bilinen davranışsal etkilerinden biri de yol açtığı hiperaktivitedir (Wilson ve Tongawa; 2005, Yılmaz v.d.; 2004). Ketaminin hiperaktiviteye yol açtığı bilinen doz 1. ve 2.deneylerimizde kullanmış olduğumuz dozdan daha yüksek olsa da PYT'de elde ettiğimiz bulguların altında böyle bir etkenin yatması olasılığını tamamen elemek için yapılan üçüncü deneyden elde edilen bulgular sonuçlarımızı destekleyici niteliktedir. Holeboard testinde bakılan delik ve şahlanma sayısı ile açık alan testinde dolaşılan kare ve yine şahlanma sayısı parametrelerinde istatistiksel anlamlılık düzeyinde gruplar-arası bir farka rastlanmaması kullanmış olduğumuz dozun deneklerin lokomotor faaliyet düzeyini etkilemediğini göstermektedir. Nitekim, ne PYT 1 ne de PYT 2'de hareketsizlik ve çabalama süreleri bakımından anlamlı düzeyde bir gruplar-arası farklılaşma olduğu dikkate alındığında üçüncü deneyimizden elde ettiğimiz bulguların ikinci deneyden elde edilen bulguları tamamladığını görülmektedir.

Diğer taraftan gerek holeboard ve gerekse açık alan testinde deney grubundaki deneklerin kontrol grubundakilerine kıyasla donma davranışını anlamlı düzeyde daha kısa bir süre sergilemiş olmaları kontrol grubunda yer alan deneklerin daha anksiyöz bir durumda olduklarını göstermektedir. İkinci deneyde kontrol grubunun PYT 2'de PYT 1'e göre anlamlı derecede daha uzun bir hareketsizlik süresi sergilemiş olmasına rağmen deney grubunun PYT 2'deki hareketsizlik süresi ile PYT 1'deki hareketsizlik süresi arasında böyle bir fark bulunmaması dikkate alındığında ise her iki deneyden elde edilen sonuçların deneklerin değişen lokomosyon düzeyinden ziyade anksiyete düzeyi ve tehlike algısı ile bağlantılı olduğuna işaret etmektedir.

Şizofrenide içsel ve dışsal emosyonel ipuçlarının anlamlandırılmasında problem olduğu ve emosyonel yaşantıda, bir negatif belirti olarak, küntleşme meydana geldiği bilinmektedir. Deney grubumuzda böyle bir etkinin ortaya çıkmış olması muhtemeldir; buna göre, deney grubunda yer alan denekler denemeler boyunca ketaminin emosyonel hafıza üzerindeki bu etkisine bağlı olarak ortamı bir stresör olarak algılamadan ve öğrenilmiş ümitsizlik geliştirmeden PYT'de rahatça yüzmüş ve holeboard ile açık alan testlerinde ise kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlılık düzeyinde daha az donma davranışı sergilemiştir. NMDA antagonistlerinin gabaerjik faaliyeti arttırarak donma davranışını ketlediği bilinmektedir (Walker ve Davis; 2002). Nitekim, açık alan ve holeboard testlerinden elde ettiğimiz mevcut bulgularımız sağlıklı insanlarda da psikoz benzeri semptomlara yol açan ketaminin aynı zamanda anksiyolotik ve antidepresan etkinlik gösterdiği yönündeki bulgularla aynı yöndedir.

MSL ve PYT'den elde etmiş olduğumuz sonuçlara hipoglutamaterjik faaliyet hipotezi (Olney ve Farber; 1995) açısından yaklaşacak olursak her iki testten elde edilmiş olan bulguların bütünleşik bir biçimde açıklanabileceği görülmektedir: Glutamat yalnızca bir uyarıcı transmiter olarak değil fakat aynı zamanda inhibisyon düzeyinin önemli bir düzenliyicisi olarak da işlev görmektedir. Glutamat bu işlevini serebrokortikal ve limbik bölgelerdeki primer nöronlara, bu bölgede biraraya gelerek inerve eden ana uyarıcı yolların (hem glutamerjik hem de kolinerjik) faaliyetini

inhibe etmek üzere gabaerjik, serotonerjik ve noradrenerjik nöronlar üzerindeki NMDA reseptörlerini tonik olarak aktive etmek suretiyle görmektedir. Bu mekanizma primer nörotransmiter olarak glutamat kullanmaktadır ve kendine geribildirimde bulunan bir gabaerjik nöronun üzerinde bulunan NMDA reseptörüne inhibitör bir kollateral göndererek kendi ateşlemelerini düzenlemektedir. Tüm şebekeyi kapsayacak bir biçimde NMDA reseptörleri bloke olduğunda ya da hasarlandığında bu durum inhibisyondan kurtulan ana uyarıcı yolların primer limbik korteks nöronlarını aşırı uyarmasına neden olan bir disinhibisyon sendromuyla sonuçlanmaktadır. Ayrıca, NMDA reseptör blokajına bağlı olarak geribildirim ilmeğinin işleyişi sekteye uğrar ve böylece primer nöronların ateşlemesini düzenleyici işlevini yerine getiremez hale gelir. Bundan dolayı, disinhibe durumdaki uyarıcı girdiler vasıtasıyla yüksek seviyede uyarılan primer nöronlar aynı zamanda diğer nöronlara iletilen kendi çıktıları üzerindeki kontrolü de yitirmiş olurlar.

Bu model sayesinde NMDA reseptörlerinin hipofonksiyonunun hem NMDA reseptörlerinin hem de muskarinik kolinerjik reseptörlerin, çoğu kez birlikte, işlev kaybına uğramasıyla ilgili olmasından ve bu her iki sistemin de hafıza işlevinin yürütülmesiyle ilişkili olmasından dolayı şizofreninin ilk safhalarında ortaya çıkan bilişsel bozuklukları olduğu kadar NMDA antagonistlerinin yol açtığı hafıza problemlerinin mekanizmasını da anlamaya başlayabiliriz: Primer nöronlara sürekli olarak gelmekte olan uyarıcı girdiler yeterince uzun bir süre boyunca devam ederse bu durum primer nöronların önce hasar görmesi ve daha sonra da ölmesiyle sonuçlanabilir, ki bunun bir sonucu olarak primer nöronların diğer nöronlara uyarım göndermesi kesilebilir. Son aşamada ortaya çıkan tablo ise şizofreni hastalarında görüldüğü biçimde gittikçe kötüleşen bir dağılma durumu, tedaviye direnç gösteren negatif semptomlar ve ilerleme gösteren bilişsel bozukluklardır.

PYT gibi şartsız korku durumlarında limbik sistemde serotonin, noradrenalin ve dopamin konsantrasyonu düşerken prefrontal lobda serotonin ve dopamin miktarı artmaktadır. Monoaminerjik sistemde meydana gelen bu artış glutamat üretiminin de artmasına neden olmaktadır, neticede ise glutamatta meydana gelen artış serotonin, noradrenalin ve dopamin salınımında artışa neden olmaktadır. Bu süreci yukarıda

bahsettiğimiz disinhibisyon süreci bağlamında bulgularımız üzerinden değerlendirirsek şöyle bir ihtimal ortaya çıkmaktadır: Çalışmamızda kullanmış olduğumuz 35mg/kg ketamin PYT ile ilgili hipokampus, amigdala ve prefrontal lob gibi kortikolimbik yapılarda yüzme stresine maruz kalındığında meydana gelmesi gereken aminerjik faaliyet değişimini engellemiş olabilir: Amigdala ve hipokampuste noradrenerjik ve serotonerjik faaliyetteki düşmeye engellemiş, prefrontal lobda ise PYT uygulamasının bir sonucu olarak ortaya çıkan glutamerjik faaliyet artışını baskılamış olabilir. Diğer taraftan aynı dozun yol açtığı disinhibisyon süreci kortikolimbik bölgelerdeki primer nöronların sürekli ateşleme süreci tükenerek deney grubunun MSL'de şizofrenide gözlemlendiği gibi mekansal hafıza işlevlerinde sorun yaşamasına yeterli olacak kadar uzun sürmüş gibi görünmektedir. İkinci deneyde PYT 2 ile son enjeksiyon günü arasında 18 gün geçmiş olmasına rağmen birinci deneyde son enjeksiyon günü ile deneklerin MSL'de yüzdürüldüğü 4.gün arasında 22 gün geçmiştir. Her iki testin doğası itibariyle oluşan bu zamansal fark birinci ve ikinci deneylerimizde aslında ketaminin yol açtığı hipoglutamerjik duruma bağlı disinhibisiyon sürecinin farklı noktalarında gözlem yapmış olduğumuz ve ketaminin yol açtığı hipoglutamaterjik durumun 22 gün sonra dahi MSL performansı üzerinde bozucu etki gösterdiği anlamına da geliyor olabilir. Nitekim, Becker ve arkadaşlarının (2003) yapmış olduğu çalışmada aynı dozdaki ketaminin son enjeksiyon gününden 30 gün sonra uygulanan latent inhibisyon paradigmasında deneklerin performansını anlamlı düzeyde bozmuş olması sözkonusu olasılığı desteklemektedir. MSL ve PYT'den elde edilen sonuçları hipoglutamaterjik duruma bağlı disinhibisyon süreci modeli çerçevesinde ele aldığımızda, glutamaterjik sistemin klasik farmakolojik müdahelelerin yol açtığı antidepresan ve antipsikotik etkinliği düzenleyici nihai ve genel bir modülatör mekanizma olması ihtimalinin elde ettiğimiz mevcut bulgular bağlamında kuvvetlendiği görülmektedir.

Porsollt yüzme testinden elde ettiğimiz sonuçlara dair araştırılmaya değer gibi görünen bilişsel temelli olarak nitelenebilecek alternatif bir açıklama da uzun süreli kuvvetlenme (long term potentiation-LTP) çalışmalarından gelmektedir. Yapılan çalışmalar şartlı korku davranışlarının edinilmesinden sorumlu yapı olan amigdalanın

bazolateral ve merkezi çekirdeklerinde bulunan NMDA reseptörlerinin şartlı korku öğrenmeleri esnasında faal durumda olduğunu ve bu reseptörlerde LTP sürecinin başladığını göstermektedir (Arvanov v.d.; 1997). Ketamin ve PCP gibi glutamat antagonistleri ise bu süreci ketleyerek ilgili şartlı korku davranışının öğrenilmesini sekteye uğratmaktadır (Ellison; 1994). Şartsız bir korku paradigması olarak ele alınabilecek PYT'den elde ettiğimiz bulgular ışığında spesifik olarak araştırılması gerekli olan diğer bir nokta şudur ki, şartsız korkuların tepkilerinden sorumlu yapı olan stria terminalisin yatak çekirdeğinde de (BNST) NMDA reseptörleri bulunmakta ve LTP süreci meydana gelmektedir. Diğer bir ilginç nokta ise bir tür alıcı gibi çalışan bazolateral amigdaloid çekirdeğin hem merkezi amigdaloid çekirdeğe hem de BNST'ye projeksiyon yapmasıdır. Ayrıca, hem merkezi amigdaloid çekirdek hem de BNST ilgili nöroendokrinel tepki dizgesini başlatmak üzere paraventriküler hipotalamik çekirdeğe (PVN) direkt olarak projeksiyon yapabilmektedir (Duncan v.d; 1998).

Merkezi amigdaloid çekirdek ve BNST ile PVN arasındaki bağlantıların PYT gibi şartsız korku durumlarında başlattığı nöroendokrinel tepki dizgesinin organizmanın mevcut şartsız korku durumuna dair öğrenme performansı ile doğrudan bağlantılı olduğu bilinmektedir (Yagi; 1999). Ketaminin yol açtığı hipo-glutamaterjik durum monoaminerjik faaliyeti arttıran gabaerjik faaliyet düzeyini yükseltmektedir, ki bu durum herhangi bir korku yaşantısında ortaya çıkarak emosyonel öğrenmeyi ve hafıza oluşumunu kolaylaştıran nöroendokrinel tepki zincirinin etkinliğini azaltmaktadır (Onaka ve Yagi; 1998). Bu bağlamda, ketamin verilmiş olan deneklerimizin LTP süreçlerindeki bozulmaya paralel olarak artan gabaerjik faaliyet düzeyi sonucunda birinci yüzme testinde aslında bir tür öğrenme güçlüğü çekerek şartsız korku öğrenmesini edinemediklerini ve bunun sonucunda ikinci testte sanki yeni bir situasyona giriyorlarmış gibi mücadele ettiklerini düşünebiliriz. Bu olasılık iki nedenden dolayı spesifik olarak araştırılmadır; mevcut çalışmalarda ketamin vb. glutamat antagonistlerinin enjeksiyonu ile deneklerin test situasyonuna girmeleri arasında yalnızca bir kaç saatlik bir ara bulunmaktadır fakat bizim çalışmamızda son enjeksiyon ile Porsollt yüzme testinin ilk günü arasında 17

günlük uzun bir ara sözkonusudur. İkinci olarak ise BNST ve/veya merkezi amigdaloid çekirdekteki LTP sürecinin ketamin uygulaması sonucu ketlenmesinin denekleri "depresyondan" koruduğunun kontrollü şartlar altında gösterilmesi Porsollt yüzme testinin aslında monoaminerjik sisteme dayalı post-travmatik stres bozukluğu "ikincil" bir olguyu modellemekten ziyade glutamaterjik sistemle ilgili daha genel ve temel bir psikopatoloji tablosunu modellediğini ispat edecektir.

Çalışmamızın sonuçları tüm antidepresan ve antipsikotik tedavilerin nihai anlamda glutamaterjik sistem ile etkileşim içerisinde etkinlik gösterdiği yönündeki mevcut görüşleri desteklemektedir. Glutamaterjik sistemin işleyişinin ve merkezi sinir sisteminde ketamin gibi genel bir hipoglutamaterjik durum yaratan ajanların etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılması psikozların ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde mevcut uygulamalardan- direkt olarak işlevsel bozulmalara neden olan nihai mekanizmaya müdahale etmesi itibariyle- daha etkin olan yeni tedavi yaklaşımlarının doğmasına olanak sağlayabilir. Nitekim, glutamaterjik sistem üzerinden etki ettiği düşünülen atipik antipsikotiklerin hastaların günlük yaşama uyumlarını zorlaştıran negatif belirtileri ortadan kaldırmakta dopaminerjik sistem üzerinden etki gösteren konvansiyonel antipsikotiklere kıyasla daha başarılı olması bu yöndeki düşüncemizi desteklemektedir. Becker ve arkadaşlarının (2003) ortaya koyduğu modelin geçerliliği-güvenilirliği ve de kapsamı hakkında net bir sonuca ulaşabilmek için işaret ettiğimiz noktaların daha sonraki araştırmalarda spesifik olarak ele alınması gereklidir.

KAYNAKÇA

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION.: 1994 — **Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı,** Çeviri Editörü: Ertuğrul Köroğlu, Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1998, Dördüncü Baskı (DSM-IV).

ABEL, E.L.:1993 — " Physiological correlates of the forced swim test in rats", **Physiology and Behavior** , 54, 309-317

ADLER CM, MALHOTRA A.K., ELMAN I., GOLGBERG T., EGAN M., PİCKAR D., BREİER A.: 1999 — "Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia", **American Journal of Psychiatry**, 135, 1081-1084.

AHN K.H., YOUN T., CHO S.S., HA T.H, HA K.S, KİM M.S, KWON J.S.: 2003 — "N-methyl D-aspartate receptor in working memory impairments in schizophrenia: event-related potential study of late stage of working memory process", **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, 27, 993-999.

ANDERSON, A.K., PHELPS, E.A.: 2001 — "Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events", **Nature**, 411, 305-309.

ARMARİO A, GİL M, MARTİ J., POL O., BALASCH J.: 1991 — "Influence of various acute stressors on the activity of adult male rats in a holeboard and in the forced swim test", **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 39(2), 373-378.

ARVANOV V.L., LİANG X., SCHWARTZ J., GROSSMAN S. VE WANG R.Y.: 1997 — "Clozapine and haloperidol modulate N-methyl--aspartate- and non-N-methyl--aspartate receptor-mediated neurotransmission in rat prefrontal cortical neurons in vitro", **Journal of Pharmacology and Experimental Theraputics**, 283, 226–234.

BADDELEY A.D.: 1992 ”Working Memory”, **Science**, 255, 556-559.

BAKSHİ V., GEYER M.A.: 1995 “Antagonism of phencyclidine-induced deficits in prepulse inhibition by the putative atypical antipsychotic olanzapine” **Psychopharmacology**, 122, 198–201.

BANGASSERD.A., SANTOLLO J., SHORS T. J.:2005 “The Bed Nucleus of the Stria Terminalis Is Critically Involved in Enhancing Associative Learning After Stressful Experience”, **Behavioral Neuroscience**, 119 (6), 1459-1466.

BAUMANN B., DANOS P., KRELL D., DİEKMANN S., LESCHİNGER A., STAUCH D, WURTHMANN C., BERNSTEİN G.H., BOGERTS B.: 1999 “Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: Preliminary data from a postmortem study”, **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience**, 11, 71-78.

BECKER A., BRIGITTE P., SCHROEDER H., MANN T., HUETHER G., GREKSCH G.: 2003 “Ketamin-induced chages in rat behaviour: A possible animal model of schizophrenia”, **Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry**, 27, 687-700.

BELLACK A.S, BLANCHARD J.J, MUESER K.T.: 1996 “Cue availability and affect perception in schizophrenia”, Schizophrenia Bulletin, 22, 535-544.

BENES F.M.: 1995 “Development of the glutamate, GABA and dopamine systems in relation to NRH-induced neurotoxicity”, **Biological Psychiatry**, 38, 783–787.

BOURTCHULADZER., FRENGUELLİ B., BLENDY J., CİOFFİ D., SCHUTZ G., SİLVA A.J.: 1994 “Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein”, **Cell**, 59–68.

BOWEN L, WALLACE C.J., GLYNN S.M..: 1995	"Schizophrenic individuals' cognitive functioning and performance in interpersonal interactions and skills training procedures" **Journal of Psychiatric Research**, 28(3), 289-301.
BUNSEY M., EİCHENBAUM H.: 1995	"Selective damage to the hippocampal region blocks long term retention of a natural and nonspatial stimulus–stimulus association" **Hippocampus**, 5**,** 546–556.
BRENNER H.D., HODEL B., RODER V.: 1992	"Treatment of cognitive dysfunctions and behavioral deficits in schizophrenia", **Schizophrenia Bulletin**, 18(1), 21-26.
BREİER A., ADLER C.M, WEİSENFELD N., SU T.P, ELMAN.I, PİCKEN L., MALHORTRA A.K, PİCKAR D.: 1998	"Effects of NMDA antagonism on striatal dopamine release in healthy subjects—application of a novel PET approach", **Synapse**, 29,142–147.
CAİN D.P, SAUCİER D.: 1996	"The neuroscience of spatial navigation: focus on behavior yields advances", **Reviews in Neuroscience**, 7, 215–231.
CAİN D.P., SAUCİER D., BOON F.: 1997	"Testing hypotheses of spatial learning: the role of NMDA receptors and NMDA-mediated long-term potentiation", **Behavioral Brain Research**, 84, 1997, p.179–193.
CARTER C.S, ROBERTSON L.C, NORDAHL, T.: 1996	"Spatial working memory deficits in their relation to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients", **Biological Psychiatry**, 40, 930-932.
CHOİ D.C., FURAY A.R., EVANSONN.K., OSTRANDER M.M., ULRİCH-LAİ Y.M., HERMAN J.P.: 2006	"Subnuclei of the bed nucleus of the stria terminalis differentially regulate PVN activation in response to restraint stress", **Frontiers in Neuroendocrinology**, 27(1),51-52.
COMPTON D.M., DİETRİCH K.L., SMİTH J.S., DAVİS B.K.: 1995	"Spatial and non-spatial learning in the rat following lesions to the nucleus locus coeruleus", **Neuroreport** ,7, 177–182.

CONNOR T.J, KELLİHER P., SHEN Y., KELLY J.P, LEONARD B.E.: 2000 "Effect of subchronic antidepressant treatments on behavioral, neurochemical, and endocrine changes in the forced swim test", **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, 58, 961-967.

CONNOR T.J, KELLİHER P., LEONARD B.E.: 1997 "Forced swim test-induced neurochemical, endocrine and immune changes in the rat" **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, 58, 961-967.

CORBETT R., CAMACHO F, WOODS A.T, KERMAN L.L, FİSHKİN R.K, BROOKS K., DUNN R.W: 1996 "Antipsychotic agents antagonize non-competitive N-methyl--aspartate antagonist-induced behaviors", **Psychopharmacology**, 120, 67–74.

CROWN E.D., KİNG T.E., MEAGHER M.W., GRAU J.W.: 2000 "Shock-induced hyperalgesia: III. Role of the bed nucleus of the stria terminalis and amygdaloid nuclei", **Behavioral Neuroscience**, 114(3), 561-573.

DANİON J.M, RİZZO L., VAN DER LİNDEN M., ROHMER J.G, GRANGÉ D.: 1996 "Impairment of spatial context memory in schizophrenia",**European Neuropsychopharmacology**, 6(3), 67-74.

D'ARGEMBEAU, A., COMBLAİN, C., VAN DER LİNDEN, M.: 2002. "Phenomenal characteristics of autobiographical memories for positive, negative, and neutral events", **Applied Cognitive Psychology**, 17(3), 281-94.

DECKER M.W., MCGAUGH J.L: 1989 "Effects of concurrent manipulations of cholinergic and noradrenergic function on learning and retention in mice", **Brain Research**, 477, 29–37.

DETKE M.J., RİCKLES M., LUCKİ I.: 1995 "Active behaviors in the rat swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants", **Psychopharmacology**, 121, 66-72.

DOLCOS F., LABAR K.S., CABEZA R.: 2004 "Interaction Between The Amygdala And The Medial Temporal Lobe memory System PredictsBetter Memory For Emotional Events", **Neuron**, 42, 855-863.

DUNCAN G.E , LEIPZIG J.N , LIEBERMAN J.A.: 1998 "Effects of ketamine and MK-801 on regional 2-deoxyglucose uptake", **Society of Neuroscience Abstracts**, 291, 5.

DUNCAN G.E, LEİPZİG J.N, MAİLMAN R.B AND LİEBERMAN J.A.: 1998 "Differential effects of clozapine and haloperidol on ketamine-induced brain metabolic activation", **Brain Research** , 812, 65–75.

DUNCAN G.E, MOY S.S., KNAPP D.J., MUELLER R.A., BREESE G.R.: 1999 "Metabolic mapping of the rat brain after subanesthetic doses fo ketamine: potential relevance to schizophrenia", **Brain Research**, 787, 181-190.

DREHER J.C, BANQUET J.P, ALLİLAİRE J.F., PAİLLÉRE-MARTİNOT M.L., DUBOİS B., BURNOD Y.: 2000 "Temporal order and spatial memory in schizophrenia: A parametric study", **Schizophrenia Research**, 51(2-3), 137-147.

EİCHENBAUM H., DUDCHENKO P., WOOD E., SHAPİRO M., TANİLA H.: 1999 "The hippocampus, memory, and place cells: is it spatial memory or a memory space?" **Neuron**, 23, 209–226.

ELLİSON G.: 1994 "Competetive and noncompetitive NMDA antagonists induce similar limbic denegeration", **Neuroreport**, 5, 2688-2692.

ESPEJO E. F., MİÑANO F. J.: 1999 "Prefrontocortical dopamine depletion induces antidepressant-like effects in rats and alters the profile of desipramine during Porsolt's test**",** **Neuroscience**, 88(2), 609-615.

FARBER N.B, WOZNİAK D.F, PRİCE M.T, LABRUYERE J., HUSS J., ST. PETER H., OLNEY J.W.: 1995 "Age-specific neurotoxicity in the rat associated with NMDA receptor blockade, potential relevance to schizophrenia", **Biological Psychiatry**, 38, 788–796.

FARBER N.B., HANSLİCK J., KİRBY C., MCWİLLİAMS L. OLNEY J.W.: 1998 "Serotonergic agents that activate $5HT_{2A}$ receptors prevent NMDA antagonist neurotoxicity", **Neuropsychopharmacology**, 18, 57–62.

FARBER N.B., KİM S.H. AND OLNEY J.W.: 1997 "Costimulation of muscarinic and nonNMDA glutamate receptors reproduces NMDA antagonist neurotoxicity", **Society for Neuroscience Abstracts**, 23, 2308.

FARBER N.B., WOZNİAK D.F., PRİCE M.T., LABRUYERE J., HUSS J., ST PETER H. AND OLNEY J.W.: 1995 "Age specific neurotoxicity in the rat associated with NMDA receptor blockade: potential relevance to schizophrenia?", **Biological Psychiatry**, 38, 788–796.

FARBER N.B., KİM S.H., OLNEY J.W.: 1997 "Costimulation of muscarinic and non-NMDA glutamate receptors reproduces NMDA antagonist neurotocixity", **Neuroscience Abstracts**, 23, 2308.

FENDT M., FANSELOW MS.:1999 "The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear", **Neuroscience Biobehavioral Reviews**, 23, 743–760.

FONTANA D.J., DANİELS S.E., WONG E.H., CLARK R.D., EGLEN R.M.: 1997 "The effects of novel, selective 5-hydroxytryptamine (5-HT)4 receptor ligands in rat spatial navigation", **Neuropharmacology**, 36, 689–696.

FRİTH C.D.: 1996 "Neuropsychology of schizophrenia, what are the implications of intellectual and experiential abnormalities for the neurobiology of schizophrenia?" **British Medical Bulletin**, 52(3), 618-626.

GOLD J.M., WEİNBERGER D.R.: 1995 "Cognitive deficits and the neurobiology of schizophrenia", **Current Opinions in Neurobiology**, 5(2), 225-230.

GOLDMAN-RAKİC P.S.: 1994 "Working memory dysfunction in schizophrenia", **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience**, 6, 348-357.

GOUCHAN T., VAN KAMMEN D.P., SHAO C., KELLEY M.E., GRİER A., COYLE J.T.: 1998 "Glutamatergic neurotransmission involves structural and clinical deficits of schizophrenia", **Biological Psychiatry**, 44, 667-674.

GUİLLERMAN Y., MİCALLEF J., POSSAMAİ C., BLİN O., HASBROUCQ T.: 2001 "N-methyl-d-aspartate receptor and information processing: Human choice reaction time under a subaenesthetic dose of ketamine", **Neuroscience Letters**, 303, 29-32.

GRANT S.G.N., SİLVA A.J.: 1994 "Targeting learning", **Trends in Neuroscience**, 17, 71–75.

HAMANN, S.: 2001 "Cognitive and neural mechanisms of emotional memory", **Trends in Cognitive Sciences**, 5 (9), 394-400.

HERMAN J.P., OSTRANDER M.M., N.K. MUELLER N.K.,FİGUEİREDO H.:2005 "Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis", **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, 29(8), 1201-1213.

HEİMER L.: 2000 "Basal forebrain in the context of schizophrenia", **Brain Research Reviews**,31, 205-235.

HODGES H., SOWİNSKİ P.,. SİNDEN J.D, NETTO C.A., FLETCHER A.: 1995 "The selective 5-HT3 receptor antagonist, WAY100289, enhances spatial memory in rats with ibotenate lesions of the forebrain cholinergic projection system", **Psychopharmacology**, 117, 318– 332.

IKONOMİDOU C., BOSCH F., MİKSA M., BİTTİGAU P. VOCKLER J., DİKRANİAN K., STEFOVSKA V., TURSKİ, L. AND OLNEY, J.W.: 1999 "Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain", **Science**, 283, 70–74.

ISHİMARU M.,FUKAMAUCHİ F., OLNEY J.W.: 1995 "Halothane prevents MK-801 neurotoxicity in the rat cingulate cortex", **Neuroscience Letters,** 193, 1–4.

JENTSCH J.D, REDMOND D.E.J , ELSWORTH J.D, TAYLOR J.R, YOUNGREN K.D, ROTH R.D.: 1997 "Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine", **Science**, 277, 953–95.

KARAYİORGOU M., GOGOS J.A.: 1997 "A turning point in schizophrenia genetics", **Neuron**, 19, 967-979.

KEE K.S, KERN R., GREEN M.F.: 1998 "Perception of emotion and neurocognitive functioning in schizophrenia: what's the link?", **Psychiatry Research**, 81, 57-65.

KOHLER C.G., BİLKER W., HAGENDOORN M., GUR R.E., GUR R.C.: 2000 "Emotion recognition deficit in schizophrenia: Association with symptamotology and cognition", **Biological Psychiatry**, 48, 127-136.

KRYSTAL J.H.., KARPER L.P, SEİBYL J.P, FREEMAN G.K., DELANEY R., HENİNGER G.R,: 1994 "Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychomimetic, perceptual, cognitive and neuroendocrine response", **Archives of General Psychiatry**, 51, 199-214.

LABAR K.S., CABEZA R.: 2006 "Cognitive neuroscience of emotional memory", **Nature Reviews Neuroscience,** 7, 54-64.

LAHTİ A.C, KOFFEL B., LAPORTE D., TAMMİNGA C.A.: 1995B — "Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia", **Neuropsychopharmacology**, 13, 9-19.

LAHTİ A.C., HOLCOMB H.H., MEDOFF D.R., TAMMİNGA C.A.: 1995 — "Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia", **Neuroreport**, 6, 869–872.

LE DOUX J. E.:1998 — "Fear and the brain: Where have we been, and where are we going?", **Biological Psychiatry**, 44, 1229–1238.

LEE D.W, MİYASATO L. CLAYTON N.S.: 1998 — "Neurobiological basis of spatial learning in the natural environment: neurogenesis and growth in the avian and mammalian hippocampus", **Neuroreport**, 9, 15–27.

LİU J., MOGHADDAM B.:1995 — "Regulation of glutamate efflux by excitatory amino acid receptors: evidence for tonic inhibitory and phasic excitatory regulation", **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,** 274, 1209–1215.

LEWİS D.A.: 2000 — "GABAergic local circuit neurons and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia", **Brain Research Reviews**, 31, 270–276.

LİNDNER M.D.: 1997 — "Reliability, distribution, and validity of age-related cognitive deficits in the Morris water maze", **Neurobiology of Learning and Memory**, 68, 203–220.

LUBOW R.E, DE LA C.G.: 2002 — "Latent inhibition as a function of schizotypality and gender: implications for schizophrenia", **Biological Psychology**, 59, 69-86.

MALHOTRA A.K., PİNALS D.A., WEİNGARTNER H., SİROCCO K., MİSSAR C.D., BREİER A.: 1996 "NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healty volunteers", **Brain Research**, 17, 301-307.

MATHEWS J., BARCH D.:2004 "Episodic memory for emotional and nonemotional words in schizophrenia", **Cognition and Emotion**, 18, 721-740.

MENON V., BOYETT-ANDERSON J.M., SCHATZBERG A.F., REİS A.L.: 2002 "Relating Semantic and Episodic Memory System", **Cognitive Brain Research**, 261-265.

MCNAMARA R.K., SKELTON R.W.: 1993 "The neuropharmacological and neurochemical basis of place learning in the Morris water maze", **Brain Research Reviews**,18, 33–49.

MOGHADDAM B., ADAMS B., VERMA A., DALY D.: 1997 "Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex", **Journal of Neuroscience**, 17, 2921-2927.

MONDADORİ C., WEİSKRANTZ L.: 1993 NMDA receptor blockers facilitate and impair learning via different mechanisms. Behavioral Neural Biology, 60, 205–210.

MORİCE R., DELAHUNTY A.:1996 "Frontal/executive impairments in schizophrenia", **Schizophrenia Bulletin**, 22(1), 125-137.

MORRİS R.G.M., ANDERSON E., LYNCH G.S., BAUDRY M.: 1986 "Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5", **Nature**, 319, 774–776.

Neumann A., Philippot P.: 2006 "Recollection of Emotional Memories in Schizophrenia: Autonoetic awareness and specificity deficits", **Psychologica Belgica**, 46(1-2), 143-162.

NEWCOMER J.W, FARBER N.B, JEVTOVİC-TODOROVİC V, "Ketamine- induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory

SELKE G, CRAFT S., OLNEY J.W: 1999 impairment in schizophrenia", **Neuropsychopharmcology**, 20, 106-118.

NORTHOFF G., RİCHTER A., BERMPOHL F., GRİMM S.,MARTİN E., MARCAR V.L., WAHL C., HELL D., BOEKER H.: 2004 "NMDA hypofunction in the posterior cingulate as a model for schizophrenia: an exploratory ketamine administration study in fMRI", **Schizophrenia Research**, 56, 13-22.

NYBERG L., MARKLUND P., PERSSON J., CABEZA R., FORKSTAM C., PETERSSON K.M, INGVAR M.:2003 "Common Prefrontal Activations During Working Memory, Episodic Memory and Semantic Memory", **Neuropsychologia**, 371-377.

OKADA A.: 2001 "Deficits of spatial working memory in chronic schizophrenia", **Schizophrenia Research**, 53, 75-82.

OLNEY J.W AND FARBER N.B.: 1995 "Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia", **Archives of Genetic Psychiatry**, 52, 998-1007.

ORANJE B., CHRİSTİNE C., WİED G., VERBATEN M.N., KAHN R.:2002 "Modulating sensory gating in healthy volunteers: The effects of ketamine and haloperidol", **Biological Psychiatry**, 52, 887-895.

PARK S., HOLZMAN P.S.: 1995 "Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients", **Archives of Genetic Psychiatry**, 49, 975-982.

PEARCE J.M., ROBERT A.D., GOOD M.: 1998 "Hippocampal lesions disrupt navigation based on cognitive maps but not heading vectors", Nature, 396, 75–77.

PİTSİKAS N., BORSİNİ F.: 1997 "Different effects of tropisetron and ondansetron in learning and memory paradigms", **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 56, 571–576.

PİTSİKAS N., BRAMBİLLA A., BORSİNİ F.: 1994 "Effect of DAU 6215, a novel 5-HT3 receptor antagonist, on scopolamine-induced amnesia in the rat in a spatial

learning task", **Pharmacology**, Biochemistry and Behavior, 47, 95–99.

PORSOLT R.D., ANTON G., BLAVET N., JALFRE M.: 1978 "Behavioral despair in rats: A new model based sensitive to antidepressant treatments", **European Journal of Pharmacology**, 47, 79-381.

POUCET B., SAVE E., LENCK-SANTİNİ P.: 2000 "Sensory and memory properties of hippocampal place cells", **Reviews in Neuroscience**, 11, 95–111.

REED J.M VE SQUİRE L.R.: 1997 "Impaired recognition memory in patients with lesions limited to the hippocampal formation", **Behavioural Neuroscience**, 111, 667–675.

RİCHARDS, J.M., GROSS, J.J.: 2000 "Emotion Regulation and Memory: The Cognitive Costs of Keeping One's Cool", **Journal of Personality and Social Psychology**, 79 (3), 410-424.

RİEDEL G., PLATT B., MİCHEAU J.: 2002 "Glutamate receptor functioning in learning and memory", **Behavioural Brain Research**,140, 1-47.

RİEKKİNEN P. JR., SİRVİO J., RİEKKİNEN P.: 1990 "Interaction between raphe dorsalis and nucleus basalis magnocellularis in spatial learning", **Brain Research**, 527, 342–345.

RİZZO R., DANİON J.M., LİNDEN M., GRANGÉ D., ROHMER J.G.: 1995 "Impairment of memory for spatial context in schizophrenia", **Neuropsychopharmacology**, 10(3), 376-384.

SAKİMURA K., KUTSUWADA T., ITO I., MANABE T., TAKAYAMA C., KUSHİYA E., YAGİ T., AİZAWA S., INOUE Y., SUGİYAMA H., MİSHİNA M.: 1995 "Reduced hippocampal LTP and spatial learning in mice lacking NMDA receptor e1 subunit", **Nature**, 373, 151–155.

SALAMÉ P., DANİON J., PERETTİ S., CUERVO C.: 1998 "The state of working memory in schizophrenia", **Schizophrenia Research**, 30 (1), 11-29.

SANTİN L.J., RUBİO S., BEGEGA A.,. ARİAS J.L.: 1999 "Effects of mammillary body lesions on spatial reference and working memory tasks", **Behavioural Brain Research**, 102, 137–150.

SAUCİER D., HARGREAVES E.L., BOON F., VANDERWOLF C.H., CAİN D.P.: 1996 "Detailed behavioral analysis of water maze acquisition under systemic NMDA or muscarinic antagonism: nonspatial pretraining eliminates spatial learning deficits", **Behavioral Neuroscience**, 110, 103–116.

SCHRODER J., TİTTEL A., STOCKERT A.: 1996 "Memorydeficits in subsyndromes of chronic schizophrenia", Schizophrenia Research, 21(1), 19-26.

SETLOW B., MCGAUGH J.L.: 1998 "Sulpiride infused into the nucleus accumbens posttraining impairs memory of spatial water maze training", **Behavioral Neuroscience**, 112, 603–610.

SHAMMAH-LAGNADO S.J., BELTRAMİNO C.A, MCDONALD A.J., MİSELİS R.R., YANG. M., DE OLMOS, HEİMER L, ALHEİD G.F.: 2000 "Supracapsular bed nucleus of the stria terminalis contains central and medial extended amygdala elements: Evidence from anterograde and retrograde tracing experiments in the rat", **Journal of Comparative Neurology**, 111 (5), 1105-1113.

SHORS T.: 2001 "Acute stress rapidly and persistently enhances memory formation in the male rat", **Neurobiology of Learning and Memory**, 75, 10-29.

SHİİGİ Y. AND CASEY D.E.: 1999 "Behavioral effects of ketamine, an NMDA glutamatergic antagonist, in non human primates.", **Psychopharmacology**, 146, 67-72.

SMİTH D.R., STRİPLİN C.D., GELLER A.M., MAİLMAN R.B., DRAGO J., LAWLER C.P., GALLAGHER M.: 1998 "Behavioural assessment of mice lacking D1A dopamine receptors", **Neuroscience**, 86, 135–146.

SPİNDLER K.A, SULLİVAN E.V, MENON V.: 1997 "Deficits in multiple systems of working memory in schizophrenia.", **Schizophrenia Research**, 27, 1-10.

TAMMİNGA C.A., VOGEL M., GAO X.M., LAHTİ A.C., HOLCOMB H.H.: 2000 "The limbic cortex in schizophrenia: focus on the anterior cingulate", **Brain Research Reviews**, 31, 364-370.

THAYER J.F, LANE R.D.: 2000 "A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation", **Journal of Affective Disorders**, 61, 201–216.

TSO M.M., BLATCHFORD K.L., CALLADO L.F., MCLAUGHLİN D.P., STAMFORD J.A.: 2004 "Stereoselective effects of ketamine on dopamine, serotonin and noradrenaline release and uptake in rat brain slices", **Neurochemistry International**, 44(1), 1-7.

TULVİNG E. MARKOWİTSCH H.J: 1998 "Episodic and declarative memory: role of the hippocampus", **Hippocampus**, 8, 198–204.

YAGI K., ONAKA T., YOSHIDA A.: 1998 "Role of NMDA receptors in the emotional memory associated with neuroendocrine responses to conditioned fear stimuli in the rat", Neuroscience Research, 30, 279-286.

YILMAZ A., SCHULZ D., AKSOY A., CANBEYLİ R.: 2001 "Prolonged effects of an anaesthetic dose of ketamine on behavioral despair", **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 71, 349-352.

VAITL D., LIPP O., BAUER U., SCHULER G., STARK R., ZIMMERMAN M., KIRSCH P.: 2002 "Latent inhibition and schizophrenia: Pavlovian conditioning of autonomic responses", **Schizophrenia Research**, 55, 147-158.

VEINATE P., FREUND-MERCIER M.J.: 1998 "Intrinsic and extrinsic connections of the rat extended amygdala in vivo electrophysiological study of the central amygdalaoid nucleus", **Brain Research**, 794, 184-198.

VOLLENWEİDER F.X., LEENDERS K.L., SCHARFETTER C., ANTONİNİ A., MAGUİRE P., MİSSİMER J., ANGST J.: 1997 "Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography",**European Journal of Neuropsychopharmacology**, 7, 9-24.

VOLLEMA M.G, GEURTSEN G.J., VAN VOORST A.J.: 1995 "Durable improvements in Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenic patients", **Schizophrenia Research**, 16(3), 209-215.

WALKER D.L., DAVİS M.: 2002 "The role of amygdala glutamate receptors in fear learning, fear-potentiated startle, and extinction", **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, 71, 379–392.

WELLMAN C. L., CULLEN J. C., PELLEYMOUNTER M. A.: 1998 "Effects of controllability of stress on hippocampalpharmacology",**Psychobiology**,26(1), 65-72.

WESİERSKA M., MACİAS-GONZALEZ R., BURES J.: 1990 "Differential effect of ketamine on the reference and working memory versions of the Morris water maze task", **Behavioral Neuroscience**, 10474–83.

WİLHELMUS J.A.J., SNEAT A., WJAJ B.: 2000 "Catecholamine systems in the brain of vertabrates: new perspectives through a comparative approach", **Brain Research Reviews**,33, 308-329.

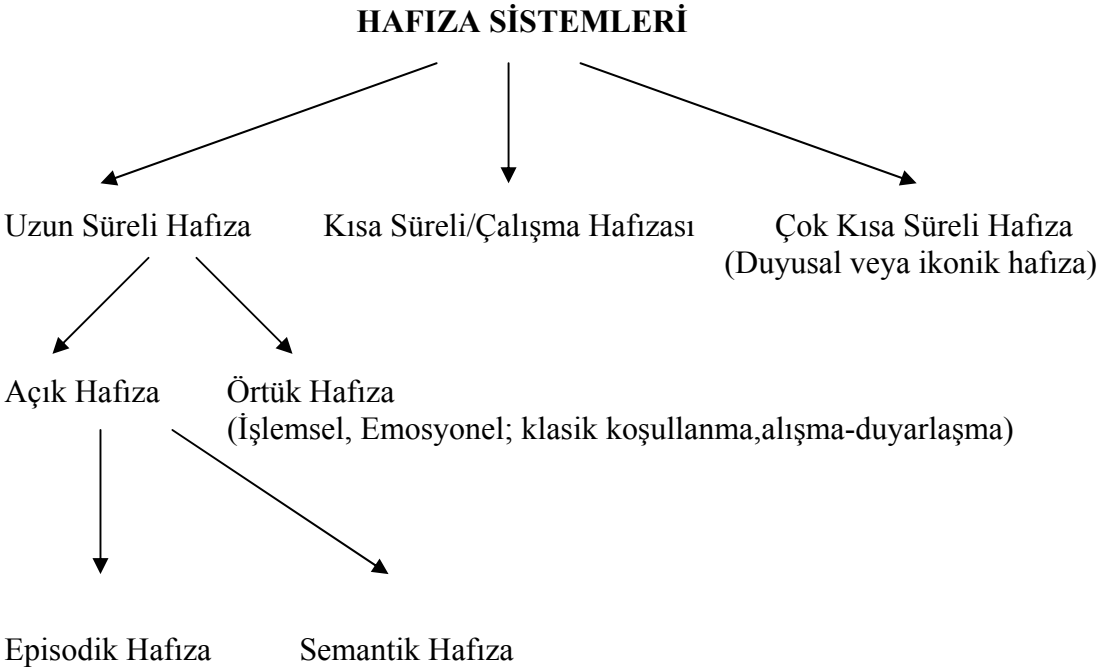
WİLLİAMS S.M, GOLDMAN-RAKİC, P.S: 1998 "Widespread origin of the primate mesofrontal dopamine system", **Cerebral Cortex**, 8, 321-345.

WİLLNER P.: 1990 "Animal models of depression: an overview" **Pharmacological Therapeutics**, 45, 425-455.

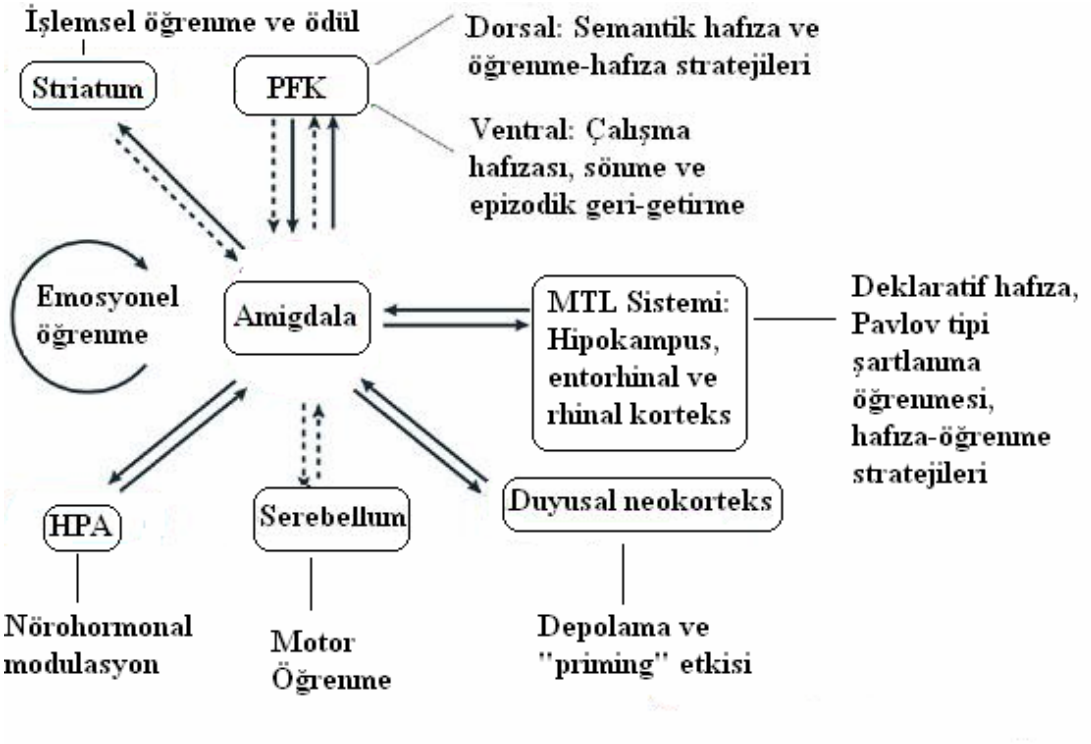
WİLSON M.A., TONEGAWA S.: 1997 "Synaptic plasticity, place cells and spatial memory: study with second generation knockouts", **Trends in Neuroscience**, 20, 102–106.

EKLER

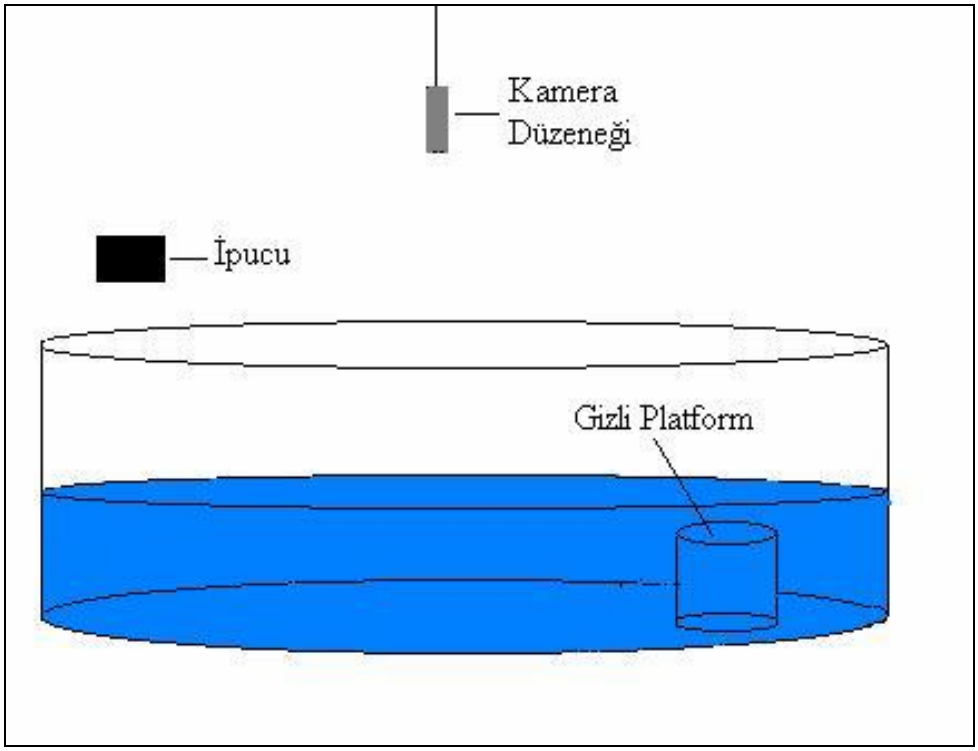
Ek-1 Hafıza Süreçlerini Gösteren Şema



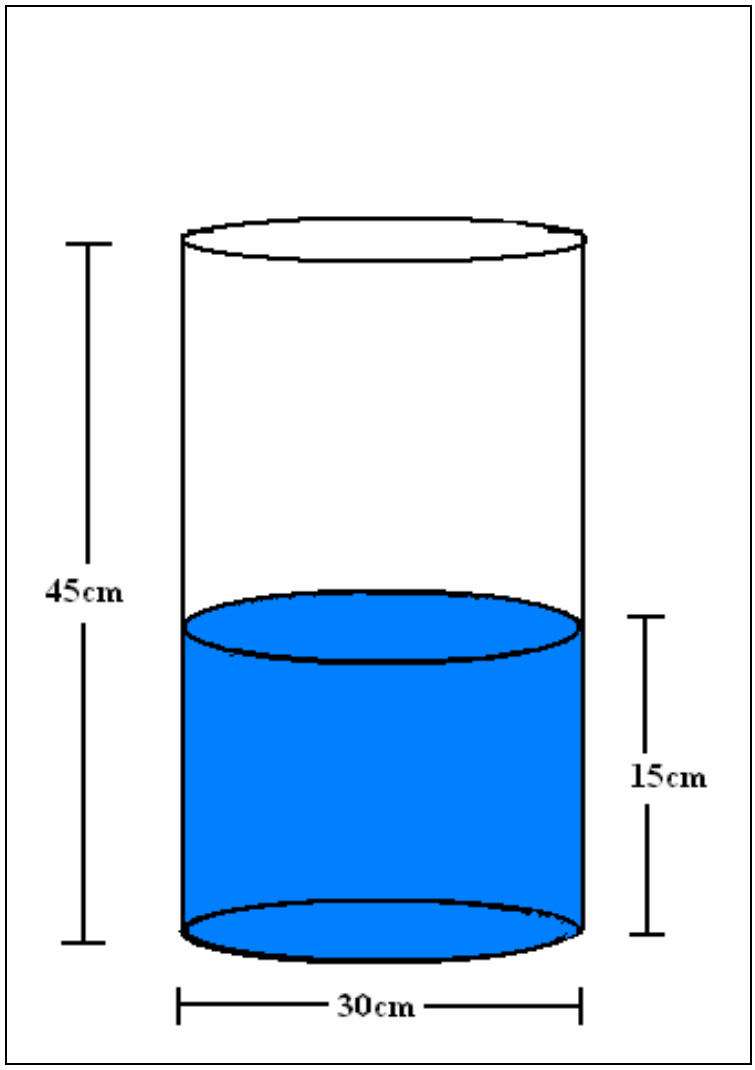
Ek-2 Hafıza Süreçleri ve Bu Süreçlerin Merkezi Sinir Sistemindeki Başlıca Substratları



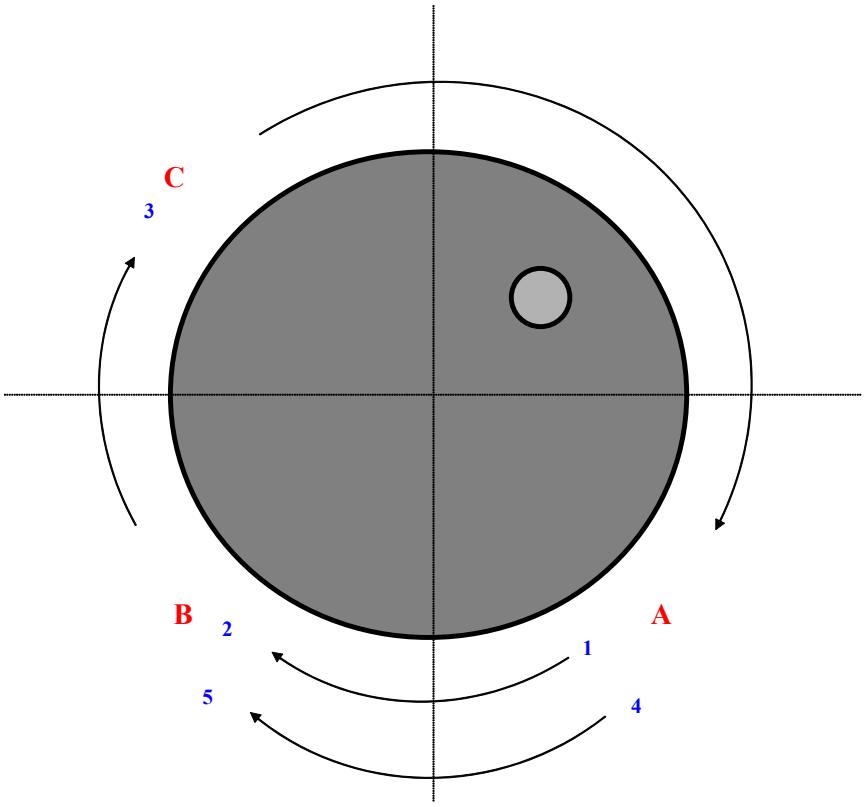
Ek-3 Standart Bir Morris Su Labirenti Düzeneği Şeması



Ek-4 Porsolt Yüzme Testi Şeması

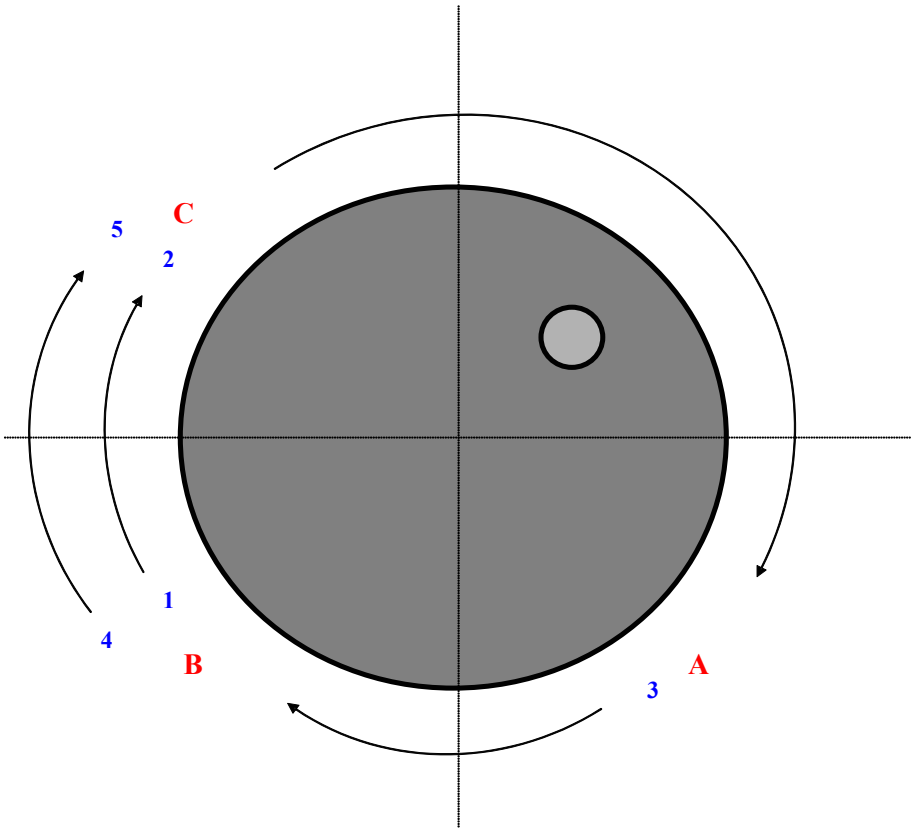


Ek-5 A) Morris Su Labirenti Uygulaması 1.Gün: Başlangıç Noktaları ve Günlük Program



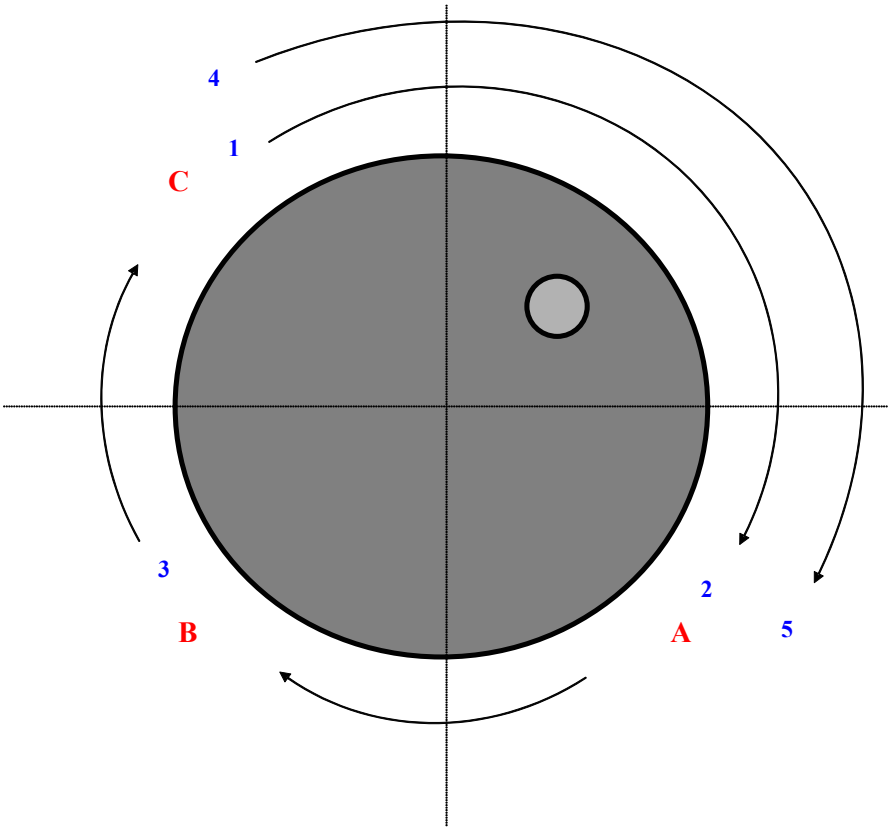
	Başlama Noktaları				
1.Gün	**A1**	**B1**	**C1**	**A2**	**B2**
2.Gün	B1	C1	A1	B2	C2
3.Gün	C1	A1	B1	C2	A2
4.Gün	A1	B1	C1	A2	B2

EK-5 B) Morris Su Labirenti Uygulaması 2.Gün: Başlangıç Noktaları ve Günlük Program



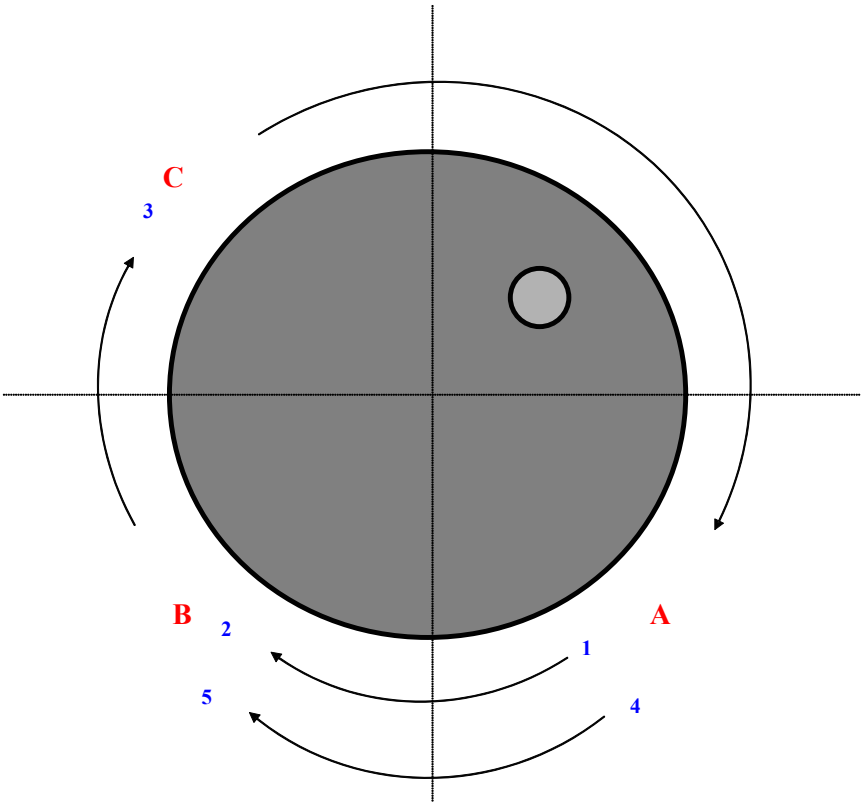
	Başlama Noktaları				
1.Gün	A1	B1	C1	A2	B2
2.Gün	**B1**	**C1**	**A1**	**B2**	**C2**
3.Gün	C1	A1	B1	C2	A2
4.Gün	A1	B1	C1	A2	B2

EK-5 C) Morris Su Labirenti Uygulamasi 3.Gün: Başlangiç Noktaları ve Günlük Program



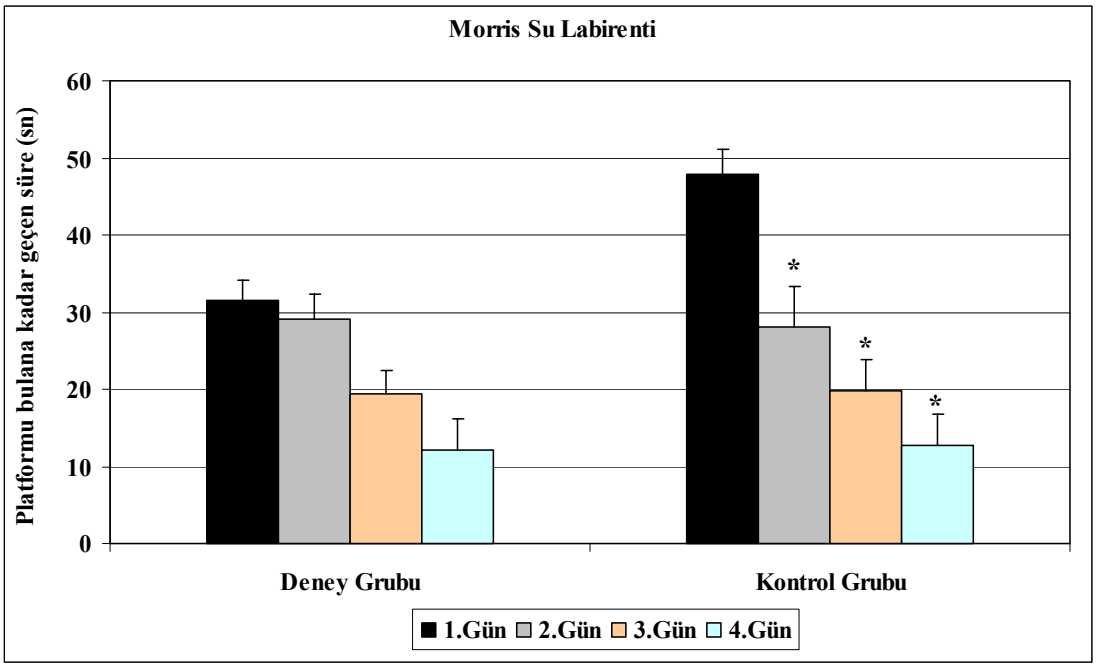
	Başlama Noktaları				
1.Gün	A1	B1	C1	A2	B2
2.Gün	B1	C1	A1	B2	C2
3.Gün	**C1**	**A1**	**B1**	**C2**	**A2**
4.Gün	A1	B1	C1	A2	B2

EK-5D) Morris Su Labirenti Uygulaması 4.Gün: Başlangıç Noktalari Ve Günlük Program

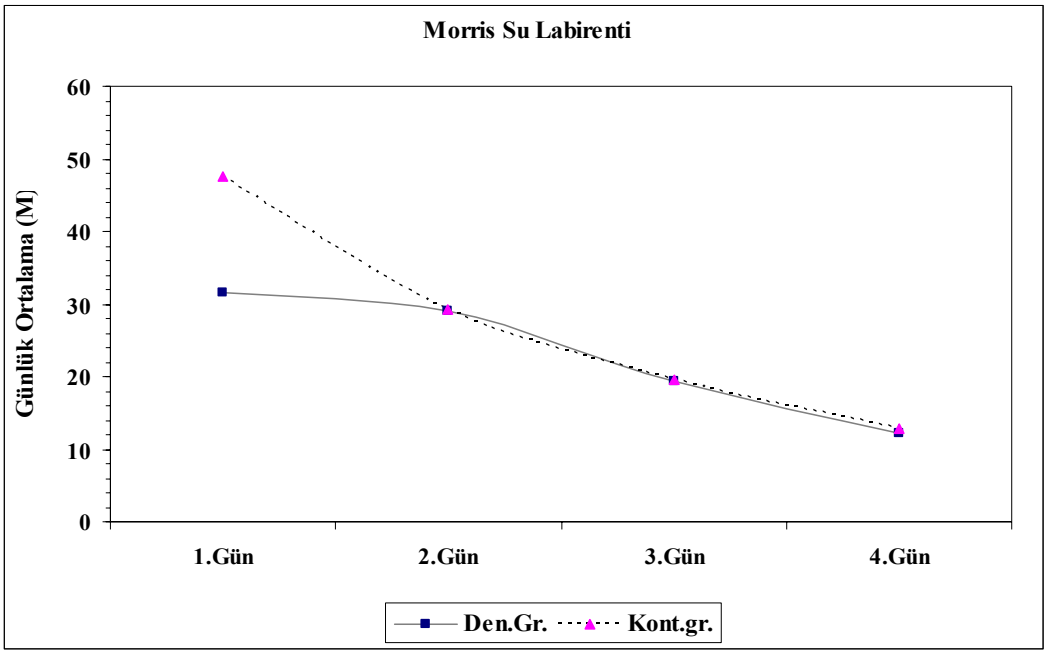


	Başlama Noktaları				
1.Gün	A1	B1	C1	A2	B2
2.Gün	B1	C1	A1	B2	C2
3.Gün	**C1**	**A1**	**B1**	**C2**	**A2**
4.Gün	A1	B1	C1	A2	B2

EK-6 I. Deneye Ait Grafikler: Grafik 1.1 ve 1.2

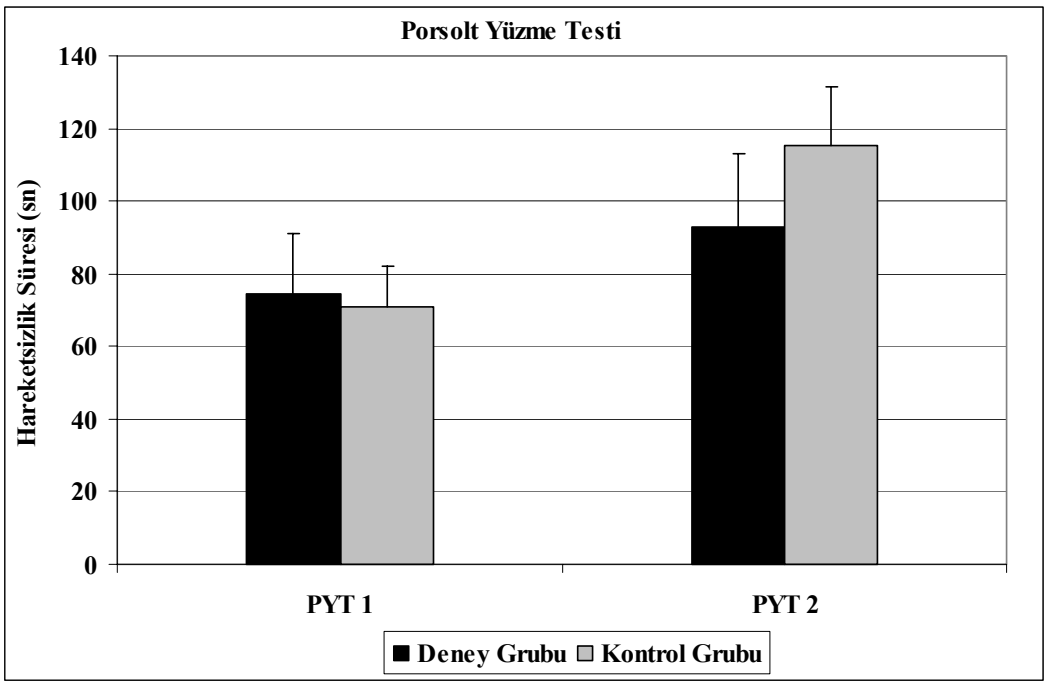


Grafik 1.1 Morris Su Labirenti Testinde grupların 1., 2., 3. ve 4. günlerdeki platforma çıkma sürelerinin ortalamaları Dikey çizgiler ortalama (M)'nın standart hata (S.E.)'sini göstermektedir(* $p<0.05$, Wilcoxon Signed Ranks Testi).

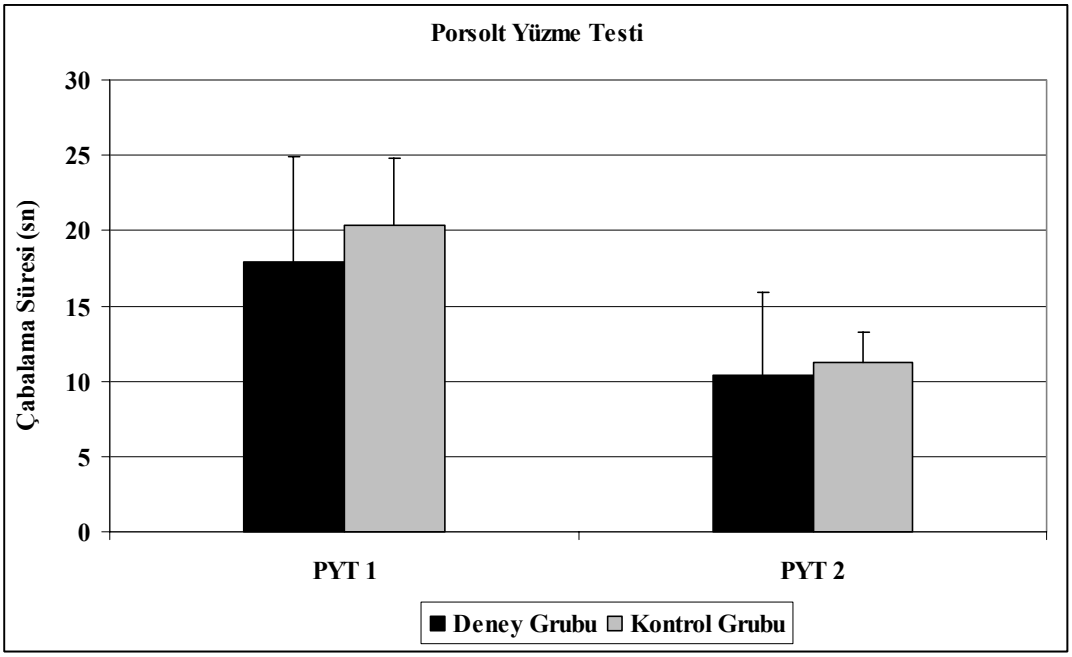


Grafik 1.2 Morris Su Labirenti Testinde grupların 1., 2., 3. ve 4. günlerdeki performanslarını gösteren öğenme eğrileri.

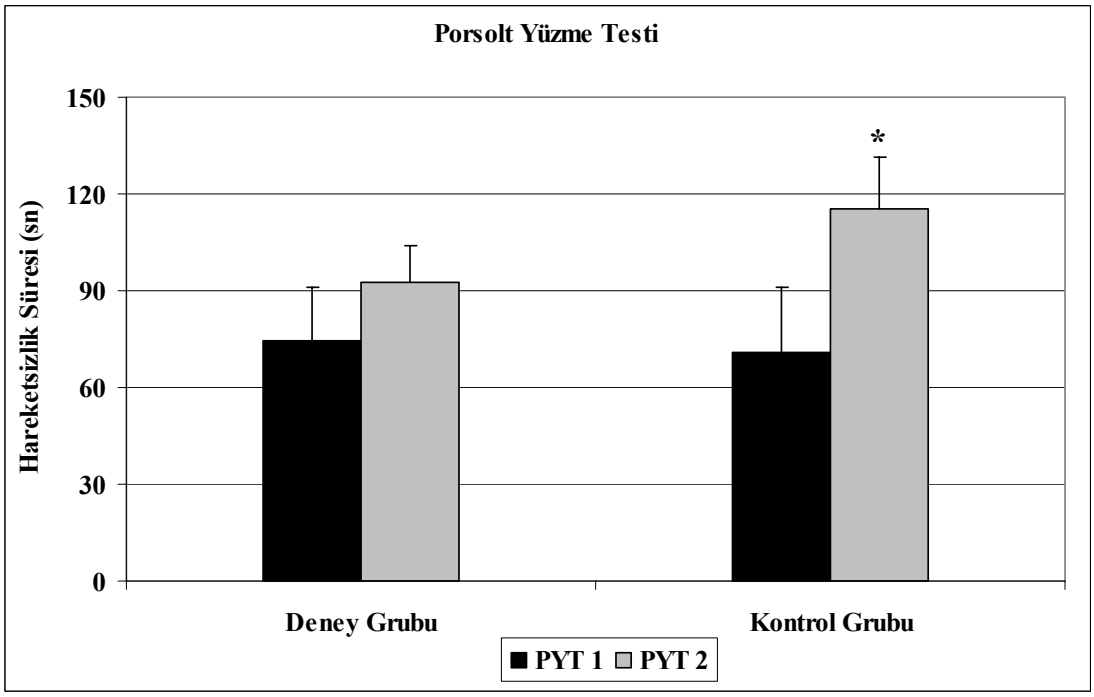
Ek-7 II. Deneye Ait Grafikler: Grafik 2.1, 2.2, 2.3 Ve 2.4



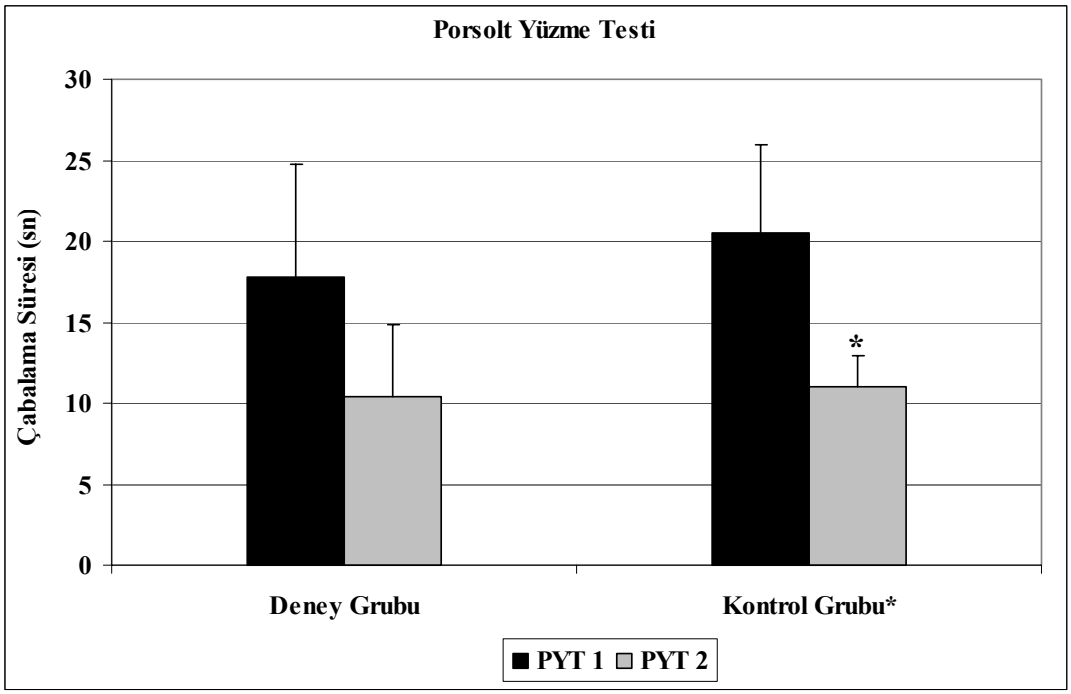
Grafik 2.1 Porsolt yüzme testinde deney ve kontrol grubundan PYT 1 ve PYT2'de elde edilen hareketsizlik sürelerinin gruplar arasındaki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi. Dikey çizgiler ortalama (M)'nın standart hata (S.E.)'sini göstermektedir.



Grafik 2.2: Porsolt yüzme testinde deney ve kontrol grubundan PYT 1 ve PYT 2'de elde edilen çabalama sürelerinin gruplar arasındaki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi. Dikey çizgiler ortalama (M)'nın standart hata (S.E.)'sini göstermektedir.

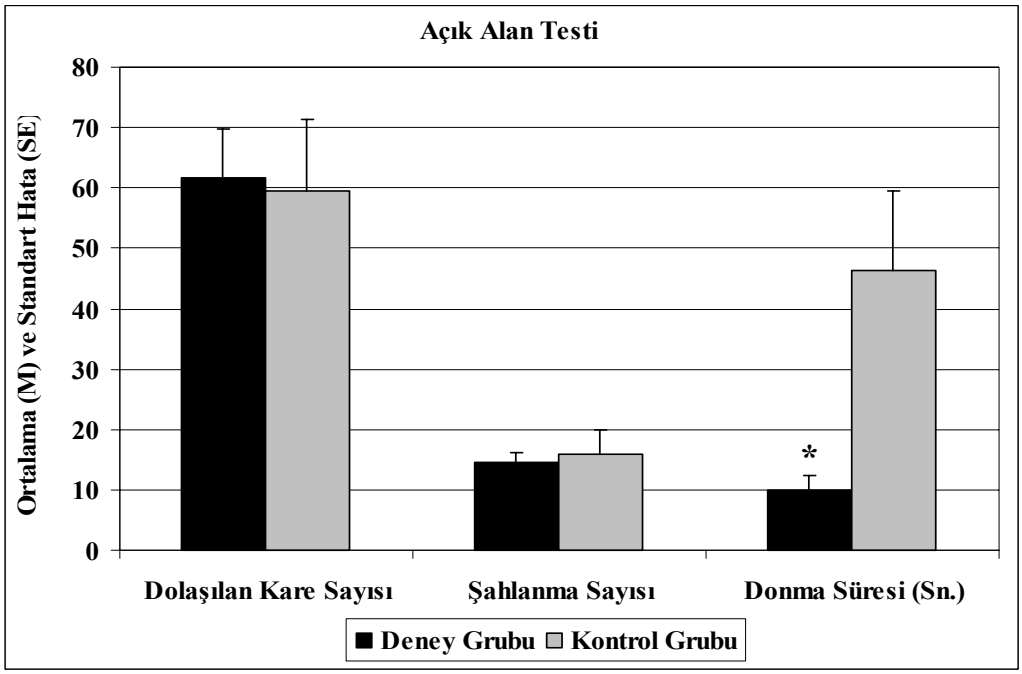


Grafik 2.3 Porsolt yüzme testinde, deney ve kontrol gruplarından PYT 1 ve PYT 2'den elde edilen hareketsizlik sürelerinin grup içindeki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi. Dikey çizgiler ortalama (M)'nın standart hata (S.E.)'sini göstermek-tedir. (*$p<0.05$, Wilcoxon Signed Ranks Testi).

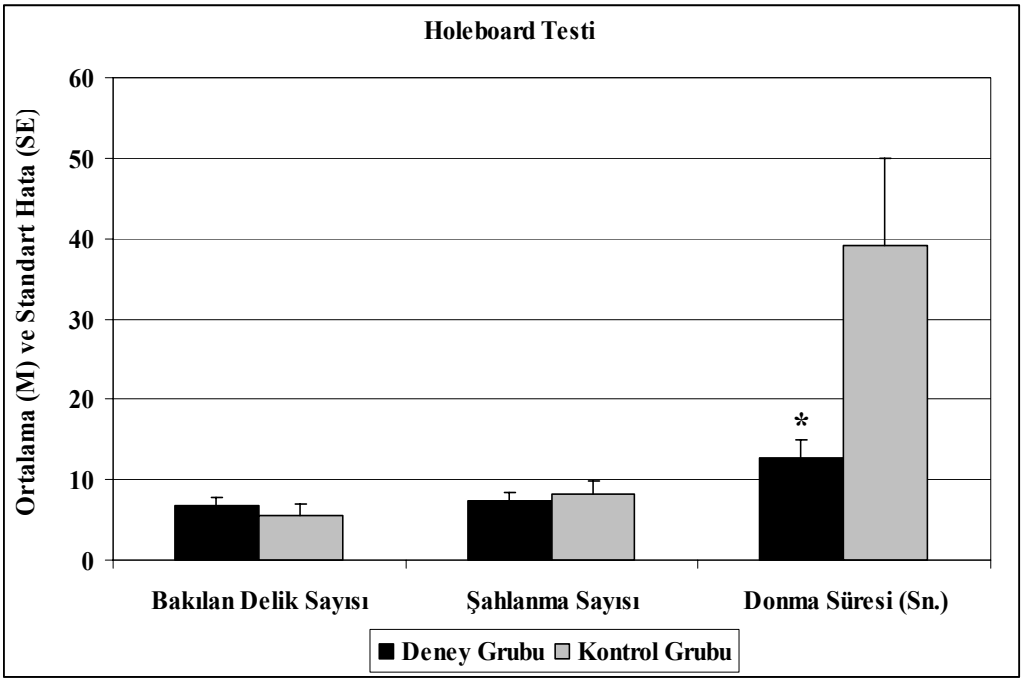


Grafik 2.4: Porsolt yüzme testinde, deney ve kontrol gruplarından PYT 1 ve PYT 2'den elde edilen çabalama sürelerinin grup içindeki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi. Dikey çizgiler ortalama (M)'nın standart hata (S.E.)'sini göstermek-tedir.(* $p<0.05$, Wilcoxon Signed Ranks Testi).

Ek-8 III. Deneye Ait Grafikler: Grafik 3.1 ve 3.2



Grafik 3.1: Açık alan testinde, kontrol ve deney gruplarından elde edilen parametrelerin gruplar arasındaki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi. Dikey çizgiler ortalama (M)'nın standart hata (S.E.)'sini göstermektedir. (*Kontrol grubuna göre anlamlılık $p<0.05$, Mann-Whitney U Testi).



Grafik 3.2: Holeboard testinde, kontrol ve deney gruplarından elde edilen parametrelerin gruplar arasındaki değişiminin istatistiksel olarak incelenmesi. Dikey çizgiler ortalama (M)'nın standart hata (S.E.)'sini göstermektedir. (*Kontrol grubuna göre anlamlılık * $p<0.05$, Mann-Whitney U Testi).

Ek-9 Ortalama ve Standart Sapma Tabloları

	Morris Su Labirenti			
	1.Gün	**2.Gün**	**3.Gün**	**4.Gün**
Gruplar	**Ort.± Std.Sp.**	**Ort.±Std.Sp.**	**Ort.±Std.Sp.**	**Ort.±Std.Sp.**
Deney	31,55±7,60	29,10±9,42	19,32±15,20	12,50±8,82
Kontrol	47,82±11,56	29,22±8,53	19,80±5,48	12,93±4,18

Tablo-1 Deney ve kontrol grubunun Morris Su Labirentindeki saniye cinsinden günlük ortalama performans ve standart sapmaları.

	PYT 1		PYT 2	
	Hareketsizlik Süresi	**Çabalama Süresi**	**Hareketsizlik Süresi**	**Çabalama Süresi**
Gruplar	**Ort.± Std.Sp.**	**Ort.±Std.Sp.**	**Ort.± Std.Sp.**	**Ort.±Std.Sp.**
Kontrol	70,80±47,93	20,40±19,73	115,38±57,94	10,50±15,33
Deney	74,33±33,37	17,89±13,89	92,67±48,12	10,44±5,94

Tablo-2 Deney ve kontrol grubunun birinci ve ikinci yüzme testindeki ortalamaları ve standart sapmaları.

	Açık Alan Testi			Holeboard Testi		
	Dol. Kare Say.	**Şah. Say.**	**Donma Sür.**	**Bak. Del. Sayısı**	**Şah. Say.**	**Donma Sür.**
Grup.	**Ort. ± Std.Sp.**	**Ort. ± Std.Sp.**	**Ort. ± Std.Sp.**	**Ort. ± Std.Sp.**	**Ort. ± Std.Sp.**	**Ort. ± Std.Sp.**
Knt.	59,50 ± 33,74	16,00 ± 11,29	46,25 ± 38,07	5,63 ± 2,39	8,13 ± 5,02	39,13 ± 30,61
Den.	61,67 ± 24,38	14,44 ± 4,77	10,00 ± 7,37	6,78 ± 2,5	7,30 ± 3,49	12,78 ± 6,63

Tablo-3 Deney ve kontrol grubunun Açık Alan ve Holeboard testlerinde elde ettikleri performans ortalamaları ve standart sapmaları.

ÖZGEÇMİŞ

Temel Alper Karslı 25.07.1978 tarihinde İstanbul'da doğdu. 1995 yılında Kadıköy General Ali Rıza Ersin lisesinden mezun olduktan sonra aynı yıl başladığı İstanbul Üniversitesi Psikoloji Bölümünden 1999 yılında mezun oldu. 1999 yılında kabul edildiği Boğaziçi Üniversitesi "Psikolojik Bilimler: Psikobiyoloji ve Öğrenme" Yüksek Lisans Programından 2002 yılında "Antidepressant-Like Effects of Modulating Light:Dark Cycle on Female Wistar Rats" başlıklı tezle mezun olarak uzman deneysel psikolog ünvanı aldı. Aynı sene içinde İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Anabilimdalında doktora çalışmalarına başladı.