

# Şizofreni ve Mitokondri Disfonksiyonu

## *Schizophrenia and Mitochondria Dysfunction*

Süleyman Akarsu

### Özet

Etyolojisi net olarak bilinmeyen şizofreninin oluşumunda genetik faktörler önemli rol oynamaktadır. Ancak, bu bozukluğun spesifik kalımsal mekanizması henüz açıklanamamıştır. Şizofreni kalıtımının poligenik veya multifaktöryel olabileceği düşünülmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda, şizofreni olgularında mitokondrial fonksiyon ve serebral enerji metabolizmasında anormallikler tespit edilmiştir. Mitokondri fonksiyonlarındaki bozulma ile nöronal plastisite ve beyin devreleri etkilenerek, şizofreninin klinik tablosunda da belirgin olarak rastlanabilen davranış anormallikleri ve bilişsel defisitler gelişebilir. Şizofreni olgularının hem beyin hem de periferik dokularının incelendiği araştırmalarda, şizofreni olgularında sağlıklı olgulara göre bazı değişiklikler saptanmıştır. Ayrıca şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotiklerin solunum zinciri inhibisyonu yaparak mitokondrinin oksidatif fosforilasyon kapasitesinde progresif olarak azalmaya neden olabileceği görülmüştür. Bu çalışmalarda, özellikle periferik dokulardan elde edilen bulguların, şizofreni tanısında biyolojik bir belirteç olarak kullanılabileceği önerilmiştir. Plateletlerin kendi DNA'sı olmadığı için, platelet mitokondrisinde gerçekleşen değişiklikler nöronlar için periferik bir model olarak kabul edilmektedir. Bu değişiklikler çeşitli nöropsikiyatrik rahatsızlıklarda beyindeki bulguları yansıtmaktadır. Günümüzde şizofreni tanısının klinik ölçütlere dayalı olması, şizofreni için periferik biyolojik bir belirteç gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle mitokondrial elektron transport zincirindeki değişikliklerin şizofreni ile ilişkisini araştıran daha sistematik çalışmaların yapılması gereklidir.

**Anahtar sözcükler:** Şizofreni, mitokondrial disfonksiyon, biyolojik belirteç.

### Abstract

Genetic factors play an important role in the development of schizophrenia that the etiology is clearly not known. However, specific inheritance mechanism of this disorder is still unclear. Inheritance of schizophrenia is thought to be polygenic or multifactorial. In the recent studies, mitochondrial function and cerebral energy metabolism abnormalities have been identified in patients with schizophrenia. Cognitive deficits and behavioral abnormalities evident as typically found in the clinical course of schizophrenia may develop due to the affection of neuronal plasticity and brain circuits by impaired function of mitochondria. Some changes were found in patients with schizophrenia compared with control subjects in the researches examining both brain and peripheral tissues. Also, it was seen that antipsychotics used in the treatment of schizophrenia might lead to a progressive reduction in oxidative phosphorylation capacity of mitochondria by inhibition of respiratory chain. Especially the findings of the peripheral tissues in patients with schizophrenia were considered to be used as a biological marker for schizophrenia in these studies. Changes in the mitochondria of platelets are considered as a peripheral model for the neurons because of the lack of the platelets' own DNA. These changes reflect the findings of the brain in a variety of neuropsychiatric disorders. At the present time, making the diagnosis of schizophrenia based on only clinical criteria reveal the necessity of finding peripheral biological marker for schizophrenia. Thus further

systematic studies investigating the relationship between schizophrenia and changes in mitochondrial electron transport chain are required.

**Key words:** Schizophrenia, mitochondrial dysfunction, biological marker.

**ŞİZOFRENİ**, duygu, düşünce, algılama, ve davranış alanlarında bozulmanın görüldüğü yaklaşık %1 oranında görülen, kronik gidişli bir psikiyatrik bozukluktur.[1] Aile, ikiz ve evlatlık çalışmaları şizofreninin etiolojisinde genetik faktörlerin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Ancak, bu bozukluğun özgül kalıtsal mekanizması henüz açıklanamamıştır. Bununla birlikte, şizofreni kalıtımının poligenik veya multifaktöryel olabileceği düşünülmektedir.[2-9]

Şizofreninin tanısı belirlenmiş klinik ölçütlerin gözlemlenmesi sonucu konmaktadır. Periferik dokudan elde edilebilecek bir belirteç tanıyı doğrulamada ve tedavi sürecinin izlenmesinde yardımcı olacaktır. Bu belirteci bulabilmek için bazı araştırmacılar, çalışmalarını mitokondrial elektron transport zinciri üzerinde yoğunlaştırmışlardır.[10-22] Bunun sebebi şizofreni olgularında tespit edilen mitokondrial fonksiyon ve serebral enerji metabolizmasındaki anormalliklerdir. Mitokondri fonksiyonlarındaki bozulma ile nöronal plastisite ve beyin devreleri etkilenerek, şizofreninin klinik tablosunda da belirsizlik olarak rastlanabilen davranış anormallikleri ve bilişsel defisitler gelişebilir.

Bu yazıda şizofreni etyolojisinde rol oynayabileceğine dair son yıllarda önemli bulgular ön plana çıkan mitokondri disfonksiyonu ve şizofreni ilişkisi üzerinde durulmuştur.

## Mitokondrinin Yapısı

Mitokondri subselüler bir organeldir ve tüm hücrelerin sitoplazmasında yer almaktadır. Mitokondrinin hem mitokondrial hem de nükleer deoksiribo nükleik asit (DNA)'sı olmasıyla diğer organellerden ayrılmaktadır. Mitokondri iki katmanlı fosfolipid yapıda çift membranla kaplıdır.[23] Dış membranı yüksek oranda geçirgen iken iç membran kısmen geçirgendir.[24] Dış membranında monoamin oksidaz A ve B enzimleri vardır.[25,26] İntermembranal boşlukta kreatin kinaz, sitokrom c gibi önemli enzimler yarar alır. İntermembranal boşluk, mitokondrial matriks ile nöronal sitoplazma arasında sıkı bir bariyer kurar. Bu membranda birçok iyon kanalı ve taşıyıcı bulunur. Bunlardan bazıları Ca<sup>2+</sup> taşıyıcısı, K<sup>-</sup> ATP kanalları, Na/Ca<sup>2+</sup> transport sistemi ve elektron transport zinciridir.

Mitokondri matriksi sitrik asit siklusu ile ilgili enzimleri içerir (Trikarboksilik asit siklusu). Bu siklus elektron transport zinciri için proton ve elektron kaynağıdır. İç membranda krista yapısı vardır ve krista elektron transport zinciri için alanı artırır.[27] İnteron ve histondan yoksun sirküler ve polisistronik DNA'sı ile mitokondri bakterilere benzetilmektedir. Mitokondrial DNA 16.6-kilobayt (kB)'lık genoma sahiptir ve 37 gen içerir. Bu genlerden 22'si transfer ribo nükleik asit (RNA), 2'si ribozomal RNA'dan sorumludur. Diğer genlerden 7'si elektron transport zincir kompleks I, 1'i kompleks III, 3'ü kompleks IV, 2'si kompleks V fonksiyonlarında yer alır.[28]

Hüresel enerji mitokondrial solunum zinciri denen ve iç membranda yer alan beş protein-lipid enzim kompleksi tarafından yürütülür. Bu kompleksler; kompleks I (Nikotinamid adenin dinükleotit (NADH): ubikinon oksidoredüktaz), kompleks II (süksinat: ubikinon oksidoredüktaz), kompleks III (ubikinol: ferrositokrom c oksidoredük-

taz), kompleks IV (ferrositokrom c: oksijen oksidoredüktaz veya sitokrom c oksidaz), ve kompleks V (ATP sentaz)'dır. Elektron transport zinciri protonları matriksten intermembranal boşluğa pompalar ve böylece enerji ATP formunda depolanır.[27]

Kompleks II alt bölümleri tamamen nükleer genom tarafından kodlanırken, diğer dört kompleksin alt bölümleri nükleer DNA ve mitokondrial DNA tarafından kodlanmaktadır. Kompleks I yaklaşık 42 polipeptitten (alt bölümden) oluşmaktadır. Bunlardan en büyükleri 75-kilodalton (kDa), 51-kDa ve 24-kDa'lık alt bölümlerdir.[27]

## Mitokondride Gerçekleşen Fizyolojik Süreçler

Mitokondrinin ana görevi şeker içinde depolanan kimyasal enerjiyi hücrenel enerjide kullanılan yüksek enerjili fosfatlara çevirmektir. Bu görev mitokondrial solunum da denilen elektron transport zinciri üzerindeki oksidatif fosforilasyon sistemi ile gerçekleşir.[27] Sitoplazmadaki glikoliz ile glikoz piruvata çevrilir ve bu trikarboksilik asit siklusu ile matrikste  $\text{NADH}+\text{H}^+$ 'a dönüşür.  $\text{NADH}+\text{H}^+$  yüksek enerjili elektronlarını, elektron transport zinciri üzerindeki kompleks I'deki  $\text{NADH}$ 'a transfer eder. Trikarboksilik asit siklusunda ayrıca süksinat elde edilir. Süksinat, elektronlarını kompleks II (süksinat dehidrogenaz)'a transfer eder. Elektronlar daha sonra kompleks III (koenzim  $\text{Q}_2$  sitokrom c redüktaz) ve kompleks IV (sitokrom c oksidaz)'dan geçer. Burada elektronlar oksijen ile etkileşime girerek su oluşur. Elektronun her bir kompleksten geçişinde, hidrojen iyonlarının matriksten intermembranal boşluğa geçişinde kullanılan enerji elde edilir ve böylece elektrokimyasal gradient oluşur. Son olarak hidrojen matrikse kompleks V (ATP sentaz) aracılığıyla geri döner. Bu sırada adenosin difosfat (ADP) ve inorganik fosfattan ATP oluşur.[28–30] Mitokondri hem yüksek enerji kaynağıdır hem de intraselüler kalsiyum düzenlenmesinde, reaktif oksijen üretiminde, pro ve antiapoptotik maddeler ile etkileşimde rol oynar.[27]

Elektron transport zincirinde transfer gerçekleşirken bazı elektronlar zincirden uzaklaşarak oksijen molekülünü indirger ve süperoksit anyonuna dönüştürür ( $\text{O}_2^-$ ). Bu reaksiyon özellikle kompleks I'de daha sık gerçekleşir.[31] Mitokondrideki bu süperoksit, süperoksit dismutaz ile etkileşime girerek hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) dönüşür. Böylece reaktif hidroksil radikalleri oluşur. Diğer bir reaksiyon da süperoksitin nitrik oksit (NO) ile etkileşime girerek peroksinitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) oluşmasıdır. Normal koşullarda sitoplazmik ve mitokondrial antioksidan sistemler bu oksidatif radikalleri yok eder. Eğer bu gerçekleşmezse, DNA, hücre, organel membranlarında ve proteinlerde oksidatif hasarlar gelişir.[32] Mitokondri membran bütünlüğünde bozulma kalsiyum ve diğer iyon dengelerini ve glikoz metabolizmasını bozar. Böylece enerji kaynağı olan ATP üretimi azalır.[18] Mitokondrial DNA, koruyucu histonlardan yoksun olması ve bu radikallerin üretiminin merkezinde olması nedeniyle oksidatif strese etkilenmesi fazla olmaktadır.[28]

## Etyopatogenezinde Mitokondrial Disfonksiyonun Yer Aldığı Hastalıklar

Beyindeki glikoz metabolizması birçok faktörden etkilenebilmektedir. Bu faktörler arasında mitokondrial solunum önemli yere sahiptir. Bir çok nörodejeneratif ve non dejeneratif bozukluk patofizyolojisinde, mitokondrial disfonksiyonu ve hücrenel ATP düzeylerinde düzensizlik olduğunu gösterir kanıtlar elde edilmiştir.[33,34] Mitokond-

rial disfonksiyon; diabetes mellitus, kardimyopati, Leigh's sendromu, Friedrich ataksisi, Huntington sendromu, parkinson, alzheimer ve şizofreni gibi birçok hastalık etyopatolojisinde rol oynamaktadır.[30,35–37] Alzheimer ve Parkinson hastalarının beyin dokularında ve plateletlerinde sitokrom c oksidaz (kompleks IV) ve kompleks I aktivasyonda azalma gözlenmiştir.[38–40] Ayrıca mitokondrial morfolojik değişiklikler, nokta mutasyonları, genomda delesyon ve depleasyonlar, miyoklonik epilepsi ve Leber hastalığında gösterilmiştir.[41–43]

Mitokondrial DNA histonlar tarafından korunmadığı ve zayıf DNA onarım sistemine sahip olduğu için nükleer DNA'ya göre somatik delesyonlara daha yatkındır. Bu nedenle mitokondrial DNA genomun zayıf noktası olarak tabir edilir.[44,45] Mitokondrial DNA mutasyonları sonucu oluşabilen hastalıklar arasında Leber herediter optik nöropati, miyopati, diabetes mellitus, kronik progresif eksternal oftalmopleji, mitokondrial nörogastrointestinal ensefalomiyopati sayılabilir.[46,47]

Etyopatogenezinde mitokondrial disfonksiyonların yer aldığı bozukluklara psikiyatrik belirtilerin eşlik ettiği bilinmektedir. Fattal ve arkadaşlarının [48] bildirdiği 19 olgu sunumunda, mitokondrial hastalıkların psikiyatrik belirtiler ile seyrettiği belirtilmiştir. Bunlar arasında ön planda olanlar depresif, psikotik, afektif belirtilerdir.[49-53] Hayvan çalışmalarında mitokondrial DNA mutasyonları ile psikiyatrik belirtilerin geliştiği gözlenmiştir.[54]

## Şizofreni Olgularının Beyin Yapılarında Mitokondrial Solunum Disfonksiyon Bulguları

Şizofrenide mitokondrial değişikliklere ilk olarak 1954 yılında Takahashi tarafından aerobik glikolizin postmortem beyin dokularında azaldığı gösterilerek değinilmiştir.[55] Elektron mikroskopi gelişmesi sonrası şizofreni olgularının anterior limbik bölgelerinde mitokondrilerde deformasyon ve azalma olduğu bildirilmiş,[56] kaudat nükleus ve putamende mitokondrial yoğunlukta azalma görülmüştür.[57] Antipsikotik tedavi ile özellikle putamende mitokondrial dansitede normalleşme saptanmıştır.[57] Uranova ve arkadaşları kaudat nükleus ve prefrontal kortekste mitokondri sayı ve hacminde azalma olduğunu göstermiştir. [58]

Şizofreni olgularında, beyin dokularında incelenen ilk enzim sitokrom c oksidaz (kompleks IV) olmuştur. Frontal korteks ve kaudat nükleusunda kompleks IV aktivasyonunda azalma olduğu bildirilmiştir.[59] Cavalier ve arkadaşları benzer diğer bir çalışmada kaudat nükleusta kompleks IV aktivasyonunda azalma; putamende kompleks IV ve süksinat dehidrogenaz (kompleks II) aktivitesinde artış tespit etmiştir.[60] Diğer beyin yapılarında ise (nükleus akkumbens, globus pallidus, talamus, mezensefalon) her iki enzim düzeyinde değişiklik bulunmamıştır.[61] Maurer ve Moller ise şizofreni olgularının frontal ve temporal kortekslerinde kompleks IV aktivasyonunda azalma olduğunu, basal ganglia veya serebellumda bir değişiklik olmadığını bildirmiştir.[62] Prince ve arkadaşları putamen kompleks IV aktivasyonu ile emosyonel ve entellektüel bozulma arasında negatif korelasyon tespit etmiş; frontal korteks, talamus, kaudat nükleus, globus pallidus, nükleus akkumbens ve mezensefalon ile herhangi bir ilişki tespit edememiştir.[63] Bu bahsedilen bulgulara zıt olarak Whatley ve arkadaşları şizofreni olgularının postmortem beyin dokularında kompleks IV düzeyinde herhangi bir değişiklik tespit edememiş fakat frontal kortekste NADH-sitokrom c redüktaz (kompleks I ve III) aktivitesinde belirgin düşüş gözlemlemişlerdir.[64]

Kompleks I, fosforilasyonda önemli yere sahip olduğu için kompleks I'de gelişebilecek bir disfonksiyonda, elektron transport zincirinde de bozukluk meydana gelir. Bu durumdan nöronal plastisite ve beyin devreleri etkilenerek davranış anormallikleri ve bilişsel defisitler oluşabilmektedir.[65-70]

Mitokondrial kompleks I'ın alt bölümleri arasında en önemlileri 24 kDa, 51 kDa ve 75 kDa'lık alt bölümleridir ve çalışmalarda en sık olarak bu alt bölümlerdeki aktivasyon değişiklikleri incelenmiştir. Karry ve arkadaşları,[70] mitokondrial I kompleksinin bu 3 alt bölümünü incelediği çalışmada, 24 kDa ve 51 kDa alt bölümlerinin hem messenger RNA (mRNA) hem de protein aktivasyonlarının, şizofreni olgularda kontrol grubuna göre prefrontal kortekste azalmış; ventral parietookspital kortekste artmış olduğunu tespit etmiştir. 75 kDa alt bölüm ekspresyonunda prefrontal kortekste herhangi bir değişiklik gözlenmediğini bildirmiştir. Prefrontal kortekste, kompleks I alt bölümünde aktivasyonaki azalmanın şizofreninin karakteristik özelliği olan hipofrontaliteyi desteklediği belirtilmiştir. Şizofreni olgularının beyin farklı yerlerinde kompleks I aktivasyonlarında farklılık görülmesinin şizofrenide beyindeki yolaklarda bozulmayı gösterdiği vurgulanmıştır.[70] Prefrontal kortekste mitokondrial bozulmayı gösteren diğer bir bulgu da 31P-magnetik rezonans spektroskopisi ile şizofreni olgularının frontal loblarında azalmış ATP üretiminin gösterilmesidir.[71,72]

Ventral parietookspital korteks ve tersiyer vizuel korteks imgelemesinin bilişsel sürecinde yer alır ve şizofreni olgularında bu bölgelerde anormallikler bildirilmiştir.[73] Algı ve imajinasyondaki bozukluklar şizofreniye karakteristik varsanılara ve paranoid sanrılara neden olabilmektedir.[74-76] Kortiko-striatal-talamik yolağın ana elemanları olan prefrontal korteks ve striatum bilişsel süreçleri modüle eder. Bu bölgelerde görülen kompleks I aktivasyonundaki azalma şizofrenideki patolojiyi tanımlayabilmekte ve psikotik belirtilerin altında yatan biyolojik süreçleri gösterebilmektedir.[77,78]

Ben-Shachar ve arkadaşları,[79] pozitron emisyon tomografi (PET) ile serebral glikoz metabolizması ve periferdeki mitokondrial kompleks I aktivitesi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Sonuçta, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) skoru yüksek olan şizofreni olgularda kontrol grubuna göre, bazal ganglia ve talamusta kompleks I aktivitesinde artış izlenmiştir. PANSS skoru düşük olan grupta serebellum, sol ve sağ singulat girus, parietal ve frontal loblarda kompleks I aktivitesinde artış görülmüştür. Bu sonuçlar, beyin glikoz metabolizması ile kompleks I aktivasyonu arasındaki ilişkinin şizofreninin kliniğine göre değişiklik gösterilebileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Ben-Shachar ve arkadaşları,[80] şizofreni, bipolar bozukluk, major depresyon ve sağlıklı olguların postmortem beyin dokularında kompleks I alt bölümleri olan 51, 24 ve 75 kDa proteinlerinde yer alan genlerin (NDUFV1, NDUFV2, NDUFV1) mRNA düzeylerini incelemiştir. Sonuçta şizofreni olgularında, sağlıklı, bipolar ve depresyon olgularına göre, NDUFV1 (51 kDa), NDUFV2 (24 kDa) ve NDUFV1 (75 kDa) mRNA düzeylerinde prefrontal korteks ve striatumda belirgin düşme tespit edilmiştir. Zıt olarak serebellum dokularında gruplar arasında fark gözlemlenmemiştir. Bu sonuçlar yazarlar tarafından, şizofreniye özgül bölgesel kompleks I ekspresyon değişikliklerinin olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir.

Nörogelişim hipotezi, normal beyin gelişiminin gebelik, perinatal veya erken postnatal dönemde çeşitli faktörlerden etkilenip normalden sapabileceğini belirtmektedir.[81] Neonatal hipoksi anormal nörogelişim modeli ile ilişkilendirilmekte ve şizofreninin etyolojik faktörleri arasında sayılmaktadır.[82,83] Doğumda hipoksi-iskemiye

maruziyet ile yaşamın ilerleyen döneminde şizofreni gelişimi arasında ilişki vardır.[84] Ventral hipokampal bölgede hasar olan ratlarda, özellikle pubertal dönemde belirgin olan ve antipsikotik tedavi ile düzelen şizofreni benzeri davranış değişiklikleri gözlenmiştir.[85–90] Bu ratlardaki davranış anormallikleri, nükleus akkumbens-striatal dopaminerjik sistem aktivitesindeki değişiklik [86,90,91] ve prefrontal disfonksiyon [92–95] ile ilişkilidir. Bu beyin bölgeleri şizofreni etyolojisinde de yer almaktadır.[95]

PET ile şizofreni olgularında metabolik düzeylerde azalma tespit edilmiştir.[96] N-asetilaspartat (NAA) mitokondride sentezlenir ve salınır.[97] NAA sentezi mitokondri metabolizması ile koreledir ve NAA konsantrasyonu nöronal yoğunluk ve mitokondri fonksiyonunun belirteci olarak kabul edilir.[98] Şizofreni ve bipolar olgularda proton manyetik rezonans spektroskopisi (1H-MRS) çalışmaları NAA defisitini göstermektedir.[99, 100]

Ruhsal bozukluklarla ilişkilendirilen mitokondrial DNA tek nükleotid polimorfizm ile ilgili yapılan bir çok çalışmada şizofreni ve bipolar olgularda mitokondrial DNA tek nükleotid polimorfizmlerinin kontrol grubundan fazla olduğu bulunmuştur.[27] Kreatin kinaz mitokondri tarafından üretilen yüksek enerjili fosfatların depolanmasında kullanılan bir enzimdir. ATP üretiminde azalma kreatin kinaz düzeyinde azalmaya neden olmaktadır. Şizofreni olgularının hipokampus ve prefrontal kortekslerinde kreatin kinaz mRNA düzeyinde azalma olduğu bildirilmiştir.[101] Postmortem frontal kortekste major metabolik yolların incelendiği çalışmada, şizofreni olgularında 71 metabolik yolağın bazılarının fonksiyonlarında azalma tespit edilmiştir. Bunlar arasında malat mekik sistemi, transkarboksilik asit siklusu, aspartat ve alanin metabolik yolları mitokondrial enerji sistemi ile yakından ilişkilidir.[21]

Şizofrenideki mitokondrial disfonksiyon ile ilgili beyinde yapılan çalışmaların sonuçlarının tam olarak birbirleriyle örtüşmemesinin altında çeşitli sebepler olabilir. Yaşın elektron transport zinciri üzerindeki etkisi nedeniyle çalışmalarda seçilen dokular arasında yaşa göre eşleştirilmenin yapılmaması [102,103]; postmortem bekleme süresinin fazlalığının dokulardaki asit-baz dengesini bozarak kompleks aktivasyonlarını etkilemesi [104–107] bunlar arasında sayılabilir. Her ne kadar sonuçlar tam olarak birbiriyle örtüşmese de, elde edilen sonuçlar, şizofreni olgularının beyin dokularında mitokondrial disfonksiyonun varlığını göstermektedir.

## Şizofreni Olgularının Periferal Yapılarda Mitokondrial Solunum Disfonksiyon Bulguları

Oksidatif fosforilasyonun sadece şizofreni olgularının beyin yapılarında değil, platelet ve lenfositlerinde de etkilendiğine dair veriler elde edilmiştir. Ben Shachar ve arkadaşları,[108] şizofreni olgularının plateletlerindeki kompleks I ve kompleks IV aktivasyonunu, bipolar depresif dönem ve major depresif bozukluk olguları ile karşılaştırmıştır. Sonuçta tedavi alan ve almayan şizofreni olgularında, kompleks I aktivasyonunda artış olduğu görülmüş ve bu artışın tedavi ile ilişkisiz olduğu tespit edilmiştir. Araştırmacılar, plateletlerdeki kompleks I aktivasyonundaki artışın şizofreni için periferal bir belirteç olabileceğini belirtmiştir.[108]

Diğer bir çalışmada, atak halinde olduğu değerlendirilen akut olgular ile rezidüel dönemdeki şizofreni olguları karşılaştırılmıştır. Akut şizofreni olgularında kompleks I aktivasyonunda artış, rezidüel şizofreni olgularında ise azalma tespit edilmiştir.[65] Örneklerde mRNA ve protein düzeyleri incelendiğinde, enzim aktivitesi, mRNA ve

protein düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüştür. Bu sonuç olgulardaki kompleks I değişikliklerinin transkripsiyon ve translasyon aşamalarında da devam ettiği şeklinde yorumlanmıştır.[65] Yazarlar, akut dönemdeki kompleks I aktivasyonundaki artışın, olgulardaki pozitif belirtilerdeki artışa bağlı olabileceğini vurgulamışlardır. Rezidüel dönemdeki kompleks I aktivasyonundaki azalmanın ise antipsikotik ilaçların kompleks I aktivasyonunu azaltma özelliğine bağlı olabileceği belirtilmiştir. Bu sonuçlar, kompleks I aktivasyonundaki değişikliklerin bozukluğa özgü olduğunu göstermektedir.[65]

Mehler-Wex ve arkadaşları,[109] tedavi altında olmayan şizofreni olgularında kompleks I aktivasyonu değişikliklerini kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile incelemiştir. Çalışma sonucunda kompleks I 75 kDa alt bölüm mRNA aktivasyonunda artış tespit edilmiş, fakat 24 ve 51 kDa alt bölümlerinde herhangi değişiklik bulunamamıştır. 75 kDa alt bölüm mRNA aktivasyonundaki artış üç aylık antipsikotik tedavi sonrası devam etmiştir. Fakat bu çalışmadaki olguların Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS) düzeylerinde de üç ay süresince anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Hem şizofreni hem de otizm nöronal gelişim bozukluğudur. Bu bozukluklarda mitokondrial disfonksiyon ve oksidatif strese artış bildirilmiştir.[110] Taurines ve arkadaşları,[110] şizofrenide düzeyi arttığı bilinen 75 kDa ekspresyonunun anormal nörogelelim ile ilişkisini araştırmak istemiştir. Araştırmacılar, otistik çocuklarda, psikotik atak geçiren genç yaştaki olgularda ve sağlıklı gönüllülerde, kanda mitokondrial kompleks I mRNA ekspresyon düzeylerine bakmıştır. Şizofreni olgularında ekspresyonda artış olurken otistik çocuklarda bir farklılık olmamıştır.

Sonuç olarak nöronal hücrelerdeki özellikle kompleks I aktivasyonundaki değişiklik, enerji metabolizmasını etkileyerek süreçte anormal nöronal transmisyon ve sinaptik plastisite gelişmektedir. Bu durumun şizofrenide görülen davranışsal semptomlara yol açtığı düşünülmektedir.[65] Genel olarak şizofreni olgularının plateletlerinde kompleks I aktivasyonunda bozukluğa özgü değişiklikler olduğu görülmektedir.

## Periferal Sistemdeki Mitokondrial Solunum Disfonksiyon Bulgularının Beyin Dokularındaki Bulgular ile İlişkisi

Şu ana kadar elde edilen verilere göre, şizofrenide periferal sistemdeki mitokondrial değişikliklerin beyin mitokondrial fonksiyonlarını yansıtmadığı tam olarak açık değildir.[108] Mitokondri kendi DNA'sına sahip olduğu için kısmen bağımsız bir organeldir ve diğer dokulara göre kendini korumuştur. Plateletlerin kendi DNA'sı olmadığı için, mitokondride gerçekleşen değişiklikler nöronlar için periferal bir model olarak kabul edilmektedir. Platelet mitokondrielerindeki değişiklikler, çeşitli nöropsikiyatrik rahatsızlıklarda beyindeki bulguları yansıtmaktadır.[111,112] Örneğin, depresyon tanısı alan ve özkiyım girişimi olan hastaların, hem plateletlerinde hem de postmortem beyin dokularında imipramin bağlama kapasitesinde azalma tespit edilmiştir.[113] Parkinson ve Alzheimer hastalarında platelet ve postmortem beyin dokularında mitokondrial kompleks I ve sitokrom c oksidaz (kompleks IV) aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir.[39-41] Şizofreni olgularında dopamin D3 reseptör mRNA ekspresyonu değişikliğine, hem lenfositlerde hem de pariyetal ve motor kortekste rastlanılmıştır.[114-116]

## Antipsikotik Tedavinin Mitokondrial Solunum Zinciri Üzerine Etkisi

Antipsikotikler solunum zinciri inhibisyonu yaparak mitokondrinin oksidatif fosforilasyon kapasitesinde progresif olarak azalmaya neden olabilir. İzole rat beyin mitokondri-lerine antipsikotik eklenmesi sonucu kompleks I aktivasyonunda azalma gerçekleşmiştir.[117,118] Kronik antipsikotik alan rat ve farelerin beyin dokularında (frontal korteks, striatum, hipokampus, ön beyin ve serebellum) kompleks I aktivasyonunda genel bir azalma tespit edilmiştir.[119,120]

Sağlıklı insan beyin dokularına tipik ve atipik antipsikotik eklenmesi doza bağımlı kompleks I aktivasyonunda azalmaya neden olmuştur.[62] Kompleks I aktivasyonunu azaltma gücü sırasıyla; haloperidol, klorpromazin, flufenazin, risperidon ve klozapin olarak tespit edilmiştir.[62,119] Antipsikotiklerin kompleks I haricindeki diğer komplekslere etkisi hakkındaki veriler tutarsızdır. Örneğin, çalışmalarda rat beyinlerinde kompleks IV aktivasyonunda artış, azalış veya hiç değişiklik olmadığı bildirilmiştir.[105,119,120] Kompleks II aktivasyonunda ise hiç değişiklik olmadığı veya aktivasyonda azalma olduğu görülmüştür.[119,120] İnsan dokularında ise hem tipik hem atipik antipsikotiklerin kompleks II ve kompleks IV aktivasyonuna herhangi bir etkileri olmamıştır.[62] Kronik antipsikotik tedavi alan ratların hem beyin hem kas dokularında mitokondrial DNA'nın etkilenmediği saptanmıştır.[119]

Antipsikotik alan olguların dopaminden zengin olan prefrontal kortekste kompleks I aktivasyonunda azalma olduğu görülmüşken; nondopaminerjik bölge olan ventral parietookspital alanda aktivasyonda artış gözlenmiştir.[121,122] Beyindeki bu bölgesel farklılıklar, kompleks I alt bölüm ekspresyonlarının beyinde farklı bölgelerde hem endojen (dopamin) hem de ekzojen (antipsikotik tedavi) faktörlerden etkilendiğini göstermektedir.[121,122]

Hangi antipsikotiğin solunum zincirini ne ölçüde etkilediği açık değildir. Çalışmalarda özellikle haloperidolle ilgili veriler elde edilmiştir. Haloperidol okside olduğunda piridinyum metabolitine döner ve HPP+ oluşur.[123] Bu madde, dopaminerjik nörotoksin olan 1-metil-4-fenil-1,2,3,6- tetrahidropiridin (MPTP) ile kimyasal olarak benzerdir. MPTP'nin kompleks I inhibitörü olduğu gösterilmiştir.[124,125] Çalışmalarda haloperidolün in vivo ve in vitro solunum zinciri üzerindeki inhibitör etkisinin esansiyel tiol grubunun disülfid grubuna okside olması ile ilişkili olduğu görülmüştür.[118,119] Haloperidol antipsikotikler arasında kompleks I inhibisyonunu en fazla yapan antipsikotik olarak bildirilmiştir.[62,119]

Dopaminin mitokondrial solunum zinciri ile yakından ilişkili olduğunu gösterir bulgular vardır. Dopamin metabolizmasından sorumlu olan monoamin oksidaz, mitokondrinin dış membranında yer alır. Mitokondri dopamin ve metabolitleri için hedef durumdur. Rat beyinlerine L-DOPA ve d-metamfetamin uygulanması sonucu dopamin konsantrasyonlarında artış oluşmuş, kompleks I aktivasyonu ve striatal ATP düzeyinde azalma gerçekleşmiştir.[126, 127] İzole intakt rat beyin mitokondri-lerinde dopamin, kompleks III ve pirüvat-süksinat bağımlı elektron transport zincirinde supresyona yol açmıştır.[128,129] Rat beyin mitokondrisinde ve insan plateletlerinde dopamin, reversibl olarak kompleks I'i inhibe etmiş, kompleks IV ve V üzerinde bir etkisi olmamıştır.[130]



Tardif dizkinezi etyolojisinde D2 süpersensitivitesi suçlanmaktadır. Mitokondrial kompleks zincirinin ve özellikle kompleks I inhibisyonunun da tardif dizkineziye yol açabileceği düşünülmüştür.[116] Yapılan çalışmada antipsikotiklerin in vitro NADH: ubikinon oksidoredüktaz (kompleks I) aktivitesini inhibe ettiğinin gösterilmesi, tardif diskinezi gibi antipsikotiklerin yol açtığı ekstrapiramidal semptomların altında mitokondrial solunum disfonksiyonlarının yatabileceği şeklinde yorumlanmıştır.[117] Mitokondrial kompleks I aktivasyonu değişiklikleri hücrel oksidatif fosforilasyonu azaltabilmektedir.

Mitokondrial solunum zinciri süperoksit radikallerin kaynağıdır. Kompleks I inhibisyonu serbest radikallerin oluşumunu artırarak irreversible hasarlara yol açabilir.[131] Bundan dolayı antipsikotikler serbest radikal oluşumunu tetikleyebilir. Hayvanlarda yapılan histopatolojik çalışmalarda uzun süreli antipsikotik kullanımı sonrası striatumdaki motor bölgelerde ve ventrolateral bölgelerde nöronal kayıp olduğu görülmüştür.[132]

## Sonuç

Dünyada şizofreni insidansının herhangi bir aile öyküsü bulunmayan kişilerde %1 civarlarında olması ve şizofreninin etyolojisinin tam olarak bilinmemesi, şizofreni ile ilgili çalışmaların önemini arttırmaktadır. Şizofreni tanısının hala klinik ölçütlere dayalı olması şizofreni için periferal biyolojik bir belirteç gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle mitokondrial elektron transport zincirindeki değişikliklerin, şizofreni için bir periferik belirteç olarak görev yapıp yapmayacağına dair çalışmalar çok önemlidir. Bu konudaki benzer çalışmalar arttıkça, şizofreni ve diğer nöropsikiyatrik bozuklukların tanısında daha güvenilir belirteçler elde edilebilir. Şu ana kadar tespit edilen bulguların farklı cinsiyet ve yaş gruplarını içeren daha geniş katılımlı çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı vardır. Olguların uzun süreli takibi ile şizofreninin farklı dönemlerinde mitokondrial disfonksiyonlarda ne gibi değişiklikler olduğunun belirlenmesi önem arz etmektedir. Şizofreni olgularında ailesel yükünlük olması nedeniyle, hasta yakınlarından elde edilen verileri, sağlam olgularla karşılaştıran çalışmalar yapılabilir.

Periferik dokulardan elde edilen bulguların bir beyin bozukluğu olan şizofreniyi ne kadar temsil edebileceği genel bir tartışma konusudur. Bu konuda özellikle hayvanlarda şizofreni benzeri belirtiler oluşturularak hem periferik hem de beyin dokularındaki mitokondrial değişikliklerin ölçülmesi ile bu konuda önemli veriler saptanabilir. Benzer şekilde hayvanlarda yapılacak çalışmalarla antipsikotiklerin mitokondrial elektron transport zinciri ne gibi etkilerinin olduğu hakkında bilgi edinilebilir.

## Kaynaklar

1. Sevi OM, Özyurt BE. Otomatik Düşünceler Ölçeği'nin şizofreni hastalarının olumsuz otomatik düşüncelerini değerlendirmede geçerlik ve güvenilirliğine dair ön çalışma. *Anatolian Journal of Clinical Investigation* 2013; 7:1-9.
2. Ohara K, Nagai M, Tani K, Nakamura Y, Ino A, Ohara K. Functional polymorphism of 141 ins/del in the dopamine D2 receptor gene promoter and schizophrenia. *Psychiatry Res* 1998; 81:117-123.
3. Sobell JL, Mikesell MJ, McMurray CT. Genetics and etiopatho-physiology of schizophrenia. *Mayo Clin Proc* 2002; 7:1068-1082.
4. Bren G, Brown J, Maude S, Fox H, Collier D, Li T et al. 141 C/Del/Ins polymorphism of the dopamine receptor 2 gene is associated with schizophrenia in British population. *Am J Med Genet* 1997; 88:407-410.
5. Virgos C, Martorell L, Valero J, Figuera L, Civeira F, Joven J et al. Association study of schizophrenia with polymorphisms at six candidate genes. *Schizophr Res* 2001; 49:65-71.

6. Gelernter J, Kranzler H, Cubells JF, Ichinose H, Nagatsu T. DRD2 allele frequencies and linkage disequilibria, including the -141 C Ins/Del promoter polymorphism, in European-American, African-American, and Japanese Subjects. *Genomics* 1998; 5:21-26.
7. Ito-kawa M, Arinami T, Futamura N, Hamaguchi H, Toru M. A structural polymorphism of human dopamine D2 receptor, D2 (Ser311Cys). *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 196:1369-1375.
8. Gelernter J, Kranzler H. D2 Dopamine receptor gene (DRD2) allele and haplotype frequencies in alcohol dependent and control subjects: no association with phenotype or severity of phenotype. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20:640-649.
9. Hori H, Ohmori O, Shinkai T, Kojima H, Nakamura J. Association analysis between two functional dopamine d2 receptor gene polymorphisms and schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001; 105:176-178.
10. Ben Shachar D. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: a possible linkage to dopamine. *J Neurochem* 2002; 83:1241-1251.
11. Ben Shachar D, Laifenfeld D. Mitochondria, synaptic plasticity, and schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 2004; 59:273-296.
12. Buchsbaum MS. The frontal lobes, basal ganglia, and temporal lobes as sites for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16:379-389.
13. Buchsbaum MS, Nuechterlein KH, Haier RJ, Wu J, Sicotte N, Hazlett E et al. Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the continuous performance test assessed by positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1990; 156:216-227.
14. Buchsbaum MS, Buchsbaum BR, Hazlett EA, Haznedar MM, Newmark R, Tang CY et al. Relative glucose metabolic rate higher in white matter in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1072-1081.
15. Cohen RM, Semple WE, Gross M, Nordahl TE, King AC, Pickar D et al. Evidence for common alterations in cerebral glucose metabolism in major affective disorders and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1989; 2:241-254.
16. Gur RE, Mozley PD, Resnick SM, Mozley LH, Shtasel DL, Gallacher F et al. Resting cerebral glucose metabolism in first-episode and previously treated patients with schizophrenia relates to clinical features. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:657-667.
17. Hazlett EA, Buchsbaum MS, Haznedar MM, Singer MB, Germans MK, Schnur DB et al. Prefrontal cortex glucose metabolism and startle eyeblink modification abnormalities in unmedicated schizophrenia patients. *Psychophysiology* 1998; 35:186-198.
18. Hazlett EA, Buchsbaum MS, Kemether E, Bloom R, Platholi J, Brickman AM et al. Abnormal glucose metabolism in the mediodorsal nucleus of the thalamus in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161:305-314.
19. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Hazlett EA, Shihabuddin L, New A, Siever LJ. Cingulate gyrus volume and metabolism in the schizophrenia spectrum. *Schizophr Res* 2004; 71:249-262.
20. Iwamoto K, Bundo M, Kato T. Altered expression of mitochondria-related genes in postmortem brains of patients with bipolar disorder or schizophrenia, as revealed by large-scale DNA microarray analysis. *Hum Mol Genet* 2005; 14:241-253.
21. Middleton FA, Mirnics K, Pierri JN, Lewis DA, Levitt P. Gene expression profiling reveals alterations of specific metabolic pathways in schizophrenia. *J Neurosci* 2002; 22:2718-2729.
22. Prbakaran S, Swatton JE, Ryan MM, Huffaker SJ, Huang JT, Griffin JL et al. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. *Mol Psychiatry* 2004; 9:684-697.
23. Shao L, Martin MV, Watson SJ, Schatzberg A, Akil H, Myers RM et al. Mitochondrial involvement in psychiatric disorders. *Ann Med* 2008; 40:281-295.
24. Horton HR, Moran LA, Ochs RS, Rawn JD, Scrimgeour KG. *Principles of Biochemistry*. Englewood Cliffs, Neil Patterson Publishers, 1993.
25. Schaitman C, Greenawald JW. Enzymatic properties of the inner and outer membranes of rat liver mitochondria. *J Cell Biol* 1968;8:158-175.
26. Smith D, Filipowicz C, McCauley R. Monoamine oxidase A and monoamine oxidase B activities are catalyzed by different proteins. *Biochim Biophys Acta* 1985;31:1-7.
27. Clay HB, Sullivan S, Konradi C. Mitochondrial dysfunction and pathology in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Dev Neurosci* 2011; 29:311-324.
28. Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet* 2005; 39:359-407.
29. Brandon MC, Lott MT, Nguyen KC, Spolim S, Navathe SB, Baldi P et al. MITOMAP: a human mitochondrial genome database - 2004 update. *Nucleic Acids Res* 2005; 33:611-613.
30. Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 1999; 283:1482-1488.
31. Green DR, Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science* 2004; 305:626-629.

32. Lenaz G. The mitochondrial production of reactive oxygen species: mechanisms and implications in human pathology. *IUBMB Life* 2001; 52:159-164.
33. Albin RL, Greenamyre JT. Alternative excitotoxic hypotheses. *Neurology* 1992; 42:733-738.
34. Beal MF. Does impairment of energy metabolism result in cytotoxic neuronal death in neurodegenerative illnesses? *Ann Neurol* 1992; 31:119-130.
35. Di Donato S. Disorders related to mitochondrial membranes: Pathology of the respiratory chain and neurodegeneration. *J. Inherit Metab Dis* 2000; 23:247-263.
36. Manfredi G, Beal F. The role of mitochondria in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Brain Pathol* 2000; 10:462-472.
37. Van den Heuvel L, Smeitink J. The oxidative phosphorylation (OXPHOS) system: nuclear genes and human genetic diseases. *Bioessays* 2001; 23:518-525.
38. Mutisya EM, Bowling AC, Beal MF. Cortical cytochrome oxidase activity is reduced in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1994; 63:2179-2184.
39. Parker WD, Filley CM, Parks JK. Cytochrome oxidase deficiency in Alzheimer's disease. *Neurology* 1990; 40:1302-1303.
40. Schapira AHV, Cooper JM, Dexter D. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1990; 54:823-827.
41. Beal MF. Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 1995; 38:357-366.
42. Corral-Debrinski M, Horton T, Lott MT, Shoffner JM, Beal MF, Wallace DC. Mitochondrial DNA deletions in human brain: regional variability and increase with advancing age. *Nature Genet* 1992; 2:324-329.
43. Tritschler HJ, Packer L, Medori R. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurodegeneration. *Biochem Mol Biol Int* 1994; 34:169-181.
44. Kato T. The other, forgotten genome: mitochondrial DNA and mental disorders. *Mol Psychiatry* 2001; 6:625-633.
45. Wallace DC. Diseases of the mitochondrial DNA. *Annu Rev Biochem* 1992; 61:1175-1212.
46. Hao H, Bonilla E, Manfredi G, DiMauro S, Moraes CT. Segregation patterns of a novel mutation in the mitochondrial tRNA glutamic acid gene associated with myopathy and diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 1995; 56:1017-1025.
47. Simon DK, Johns DR. Mitochondrial disorders: clinical and genetic features. *Annu Rev Med* 1999; 50:111-127.
48. Fattal O, Budur K, Vaughan AJ, Franco K. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases. *Psychosomatics* 2006; 47:1-7.
49. Di Mauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993; 50:1197-1208.
50. Oexle K, Zwirner A. Advanced telomere shortening in respiratory chain disorders. *Hum Mol Genet* 1997; 6:905-908.
51. Prayson RA, Wang N. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes (MELAS) syndrome: an autopsy. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122:978-981.
52. Siciliano G, Tessa A, Petrini S, Mancuso M, Bruno C, Grieco GS et al. Autosomal dominant external ophthalmoplegia and bipolar affective disorder associated with a mutation in the ANT1 gene. *Neuromuscul Disord* 2003; 13:162-165.
53. Grover S, Padhy SK, Das CP, Vasishta RK, Sharan P, Chakrabarti S. Mania as a first presentation in mitochondrial myopathy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 60:774-775.
54. Kasahara T, Kubota M, Miyauchi T, Noda Y, Mouri A, Nabeshima T et al. Mice with neuronspecific accumulation of mitochondrial DNA mutations show mood disorder-like phenotypes. *Mol Psychiatry* 2006; 11:577-593.
55. Takahashi Y. An enzymological study on brain tissue of schizophrenic patients: carbohydrate metabolism. *Folia Psychiatrica Neurologica Japonica* 1954; 7:214-237.
56. Uranova NA, Aganova EA. Ultrastructure of synapses of the anterior limbic cortex in schizophrenia. *Zhurnal Nevropatologii i Psikiatrii im S.S. Korsakova* 1989; 89:56-59.
57. Kung L, Roberts RC. Mitochondrial pathology in human schizophrenic striatum: a postmortem ultrastructural study. *Synapse* 1999; 31:67-75.
58. Uranova N, Orlovskaya D, Vikhрева O, Zimina I, Kolomeets N, Vostrikov V et al. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res Bull* 2001; 55:597-610.
59. Wong-Riley M. Cytochrome oxidase: an endogenous metabolic marker for neuronal activity. *Trends Neurosci* 1989; 12:94-101.
60. Cavellier L, Jazin E, Eriksson I, Prince J, Bave B, Orelund L et al. Decreased cytochrome c oxidase activity and lack of age related accumulation of mtDNA in brain of schizophrenics. *Genomics* 1995; 29:217-228.
61. Prince JA, Blennow K, Gottfries CG, Karlsson I, Orelund L. Mitochondrial function in differentially altered in the basal ganglia of chronic schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1997; 21:372-379.

62. Maurer I, Moller HJ. Inhibition of complex I by neuroleptics in normal human brain cortex parallels the extrapyramidal toxicity of neuroleptics. *Mol Cell Biochem* 1997; 174:255–259.
63. Prince JA, Harro J, Blennow K, Gottfries CG, Karlsson I, Orelund L. Putamen mitochondrial energy metabolism is highly correlated to emotional and intellectual impairment in schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22:284–292.
64. Whatley SA, Curi D, Marchbanks RM. Mitochondrial involvement in schizophrenia and other functional psychoses. *Neurochem Res* 1996; 21:995–1004.
65. Dror N, Klein E, Karry R, Sheinkman A, Kirsh Z, Mazor M. State dependent alterations in mitochondrial complex I activity in platelets: a potential peripheral marker for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7:995–1001.
66. Albensi BC, Sullivan PG, Thompson MB, Scheff SW, Mattson MP. Cyclosporin ameliorates traumatic brain-injury-induced alterations of hippocampal synaptic plasticity. *Exp Neurol* 2000; 162:385–389.
67. Calabresi P, Gubellini P, Picconi B, Centonze D, Pisani A, Bonsi P et al. Inhibition of mitochondrial complex II induces a long-term potentiation of NMDA-mediated synaptic excitation in the striatum requiring endogenous dopamine. *J Neurosci* 2001; 21:5110–5120.
68. Mattson MP, La Ferla FM, Chan SL, Leissring MA, Shepel PN, Geiger JD. Calcium signaling in the ER: Its role in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2000; 23:222–229.
69. Weeber EJ, Levy M, Sampson MJ, Anfous K, Armstrong DL, Brown SE et al. The role of mitochondrial porins and the permeability transition pore in learning and synaptic plasticity. *J Biol Chem* 2002; 277:18891–18897.
70. Karry R, Klein E, Ben Shachar D. Mitochondrial complex I subunits expression is altered in schizophrenia: a postmortem study. *Biol Psychiatry* 2004; 55:676–684.
71. Fukuzako H, Fukuzako T, Hashiguchi T, Kodama S, Takigawa M, Fujimoto T. Changes in levels of phosphorus metabolites in temporal lobes of drug-naïve schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1205–1208.
72. Volz HR, Riehemann S, Maurer I, Smesny S, Sommer M, Rzanny R et al. Reduced phosphodiesterases and high-energy phosphates in the frontal lobe of schizophrenic patients: A 31P chemical shift spectroscopic-imaging study. *Biol Psychiatry* 2000; 47:954–961.
73. Barnes J, Howard RJ, Senior C, Brammer M, Bullmore ET, Simmons A et al. Cortical activity during rotational and linear transformations. *Neuropsychologia* 2000; 38:1148–1156.
74. Aleman A, Bocker KBE, Hijman R, Kahn RS et al. Hallucinations in schizophrenia: Imbalance between imagery and perception. *Schizophr Res* 2002; 57:315–316.
75. Frith C, Dolan RJ. Brain mechanisms associated with top-down processes in perception. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997; 352:1221–1230.
76. Whittaker JF, Deakin JF, Tomenson B. Face processing in schizophrenia: Defining the deficit. *Psychol Med* 2001; 31:499–507.
77. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene exp-ression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 2005; 10:40–68.
78. Chouinard G, Miller R. A rating scale for psychotic symptoms (RSPS) part I: theoretical principles and subscale 1: perception symptoms (illusions and hallucinations). *Schizophr Res* 1999; 38:101–122.
79. Ben Shachar D, Bonne O, Chisin R, Klein E, Lester H, Aharon-Peretz J et al. Cerebral glucose utilization and platelet mitochondrial complex I activity in schizophrenia: A FDG-PET study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:807–813.
80. Ben Shachar D, Karry R. Neuroanatomical pattern of mitochondrial Complex I pathology varies between schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *PLoS ONE* 2008; 3:e3676.
81. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:660–669.
82. Boksa P. Animal models of obstetric complications in relation to schizophrenia. *Brain Research. Brain Res Rev* 2004; 45:1–17.
83. Golan H, Huleihel M. The effect of prenatal hypoxia on brain development: Short and long-term consequences demonstrated in rodent models. *Dev Sci* 2006; 9:338–349.
84. Clarke MC, Harley M, Cannon M. The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006; 32:3–8.
85. Becker A, Grecksch G, Bernstein HG, Hollt V, Bogerts B. Social behaviour in rats lesioned with ibotenic acid in the hippocampus: quantitative and qualitative analysis. *Psychopharmacology* 1999; 144:333–338.
86. Goto Y, O'Donnell P. Delayed mesolimbic system alteration in a developmental animal model of schizophrenia. *J Neurosci* 2002; 22:9070–9077.

87. Le Pen G, Grottick AJ, Higgins GA, Martin JR, Jenck F, Moreau JL. Spatial and associative learning deficits induced by neonatal excitotoxic hippocampal damage in rats: further evaluation of an animal model of schizophrenia. *Behav Pharmacol* 2000; 11:257–268.
88. Le Pen G, Moreau JL. Disruption of prepulse inhibition of startle reflex in a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine, olanzapine and risperidone but not by haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27:1–11.
89. Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1993; 9:67–75.
90. Lipska BK, Weinberger DR. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:223–239.
91. Schroeder H, Grecksch G, Becker A, Bogerts B, Hoell V. Alterations of the dopaminergic and glutamatergic neurotransmission in adult rats with postnatal ibotenic acid hippocampal lesion. *Psychopharmacology* 1999; 145:61–66.
92. Bertolino A, Frye M, Callicott JH, Mattay VS, Rakow R, Shelton-Repella J et al. Neuronal pathology in the hippocampal area of patients with bipolar disorder: a study with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Biol Psychiatry* 2003; 53:906–913.
93. Lipska BK, Lerman DN, Khaing ZZ, Weickert CS, Weinberger DR. Gene expression in dopamine and GABA systems in an animal model of schizophrenia: effects of antipsychotic drugs. *Eur J Neurosci* 2003; 18:391–402.
94. Tseng KY, Lewis BL, Lipska BK, O'Donnell P. Post-pubertal disruption of medial prefrontal cortical dopamine–glutamate interactions in a developmental animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007; 62:730–738.
95. Ben Shachar D, Nadri C, Karry R, Agam G. Mitochondrial complex I subunits are altered in rats with neonatal ventral hippocampal damage but not in rats exposed to oxygen restriction at neonatal age. *J Mol Neurosci* 2009; 38:143–151.
96. Buchsbaum MS, Hazlett EA. Positron emission tomography studies of abnormal glucose metabolism in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998; 24:343–346.
97. Patel TB, Clark JB. Synthesis of N-acetyl-L-aspartate by rat brain mitochondria and its involvement in mitochondrial/cytosolic carbon transport. *Biochem J* 1979; 184:539–546.
98. Clark JB. N-acetyl aspartate: a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. *Dev Neurosci* 1998; 20:271–276.
99. Steen RG, Hamer RM, Lieberman JA. Measurement of brain metabolites by 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:1949–1962.
100. Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. Neurochemical alterations of the brain in bipolar disorder and their implications for pathophysiology: a systematic review of the in vivo proton magnetic resonance spectroscopy findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30:969–995.
101. MacDonald ML, Naydenov A, Chu M, Matzilevich D, Konradi C. Decrease in creatine kinase messenger RNA expression in the hippocampus and dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8:255–264.
102. Richter C, Gogvadze V, Laffranchi R, Schlapbach R, Schweizer M, Suter M et al. Oxidants in mitochondria: from physiology to disease. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1271:67–74.
103. Wei YH, Lu CY, Lee HC, Pang CY, Ma YS. Oxidative damage and mutation to mitochondrial DNA and agedependent decline of mitochondrial respiratory function. *Ann NY Acad Sci* 1998; 854:155–170.
104. Mizuno Y, Suzuki K, Ohta S. Postmortem changes in mitochondrial respiratory enzymes in brain and a preliminary observation in Parkinson's disease. *J. Neurol Sci* 1990; 96:49–57.
105. Prince JA, Yassin M, Orelund L. A histochemical demonstration of altered cytochrome c oxidase activity in the rat brain by neuroleptics. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998; 8:1–6.
106. Li JZ, Vawter MP, Walsh DM, Tomita H, Evans SJ, Choudary PV et al. Systematic changes in gene expression in postmortem human brains associated with tissue pH and terminal medical conditions. *Hum Mol Genet* 2004; 13:609–616.
107. Bahn S, Augood SJ, Ryan M, Standaert DG, Starkey M, Emsen PC. Gene expression profiling in the post-mortem human brain—no cause for dismay. *J Chem Neuroanat* 2001; 22:79–94.
108. Ben Shachar D, Zuk R, Gazawi H, Reshef A, Sheinkman A, Klein E. Increased mitochondrial complex I activity in platelets of schizophrenic patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999; 2:245–253.
109. Mehler-Wex C, Duvigneau JC, Hartl RT, Ben-Shachar D, Warnke A, Gerlach M. Increased mRNA levels of the mitochondrial complex I 75-kDa subunit. a potential peripheral marker of early onset schizophrenia? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15:504–507.
110. Whatley SA, Curi D, Das Gupta F. Superoxide, neuroleptics and the ubiquinone and cytochrome b5 reductases in brain and lymphocytes from normals and schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 1998; 3:227–237.
111. Da Prada M, Cesura AM, Launany JM, Richards JC. Platelets as a model for neurons? *Experientia* 1998; 44:115–126.

112. Camacho A, Dimsdale JE. Platelets and psychiatry, lessons learned from old and new studies. *Psychosom Med* 2000; 62:326–336.
113. Brenner Lavie H, Klein E, Zuk R, Gazawi H, Ljubuncic P, Ben Shachar D. Dopamine modulates mitochondrial function in viable SH-SY5Y cells possibly via its interaction with complex I: relevance to dopamine pathology in schizophrenia. *Biochimica et Biophysica Acta* 2008; 1777:173–185.
114. Schmauss C, Haroutunian V, Davis KL, Davidson M. Selective loss of dopamine D3-type receptor mRNA expression in parietal and motor cortices of patients with chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:8942–8946.
115. Ilani T, Ben Shachar D, Strous RD, Mazor M, Sheinkman A, Kotler M et al. A peripheral marker for schizophrenia: Increased levels of D3 dopamine receptor mRNA in blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:625–628.
116. Kwak YT, Koo MS, Choi CH, Sunwoo I. Change of dopamine receptor mRNA expression in lymphocyte of schizophrenic patients. *BMC Med Genet* 2001; 2:3.
117. Burkhardt C, Kelly JP, Lim YH, Filley CM, Parker WD. Neuro-leptic medications inhibit complex I of the electron transport chain. *Ann Neurol* 1993; 33:512–517.
118. Balijepalli S, Boyd MR, Ravindranath V. Inhibition of mitochondrial complex I by haloperidol: the role of thiol oxidation. *Neuropsychopharmacology* 1999; 38:567–577.
119. Taurines R, Thome J, Duvigneau JC, Forbes-Robertson S, Yang L, Klampfl K et al. Expression analyses of the mitochondrial complex I 75-kDa subunit in early onset schizophrenia and autism spectrum disorder: increased levels as a potential biomarker for early onset schizophrenia. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19:441–448.
120. Barrientos A, Marín C, Miro O, Casademont J, Gomez M, Nunes V et al. Biochemical and molecular effects of chronic haloperidol administration on brain and muscle mitochondria of rats. *J Neurosci Res* 1998; 53:475–481.
121. Balijepalli S, Kenchappa RS, Boyd MR, Ravindranath V. Protein thiol oxidation by haloperidol results in inhibition of mitochondrial complex I in brain regions: comparison with atypical antipsychotics. *Neurochem Int* 2001; 38:425–435.
122. Gaspar P, Berger B, Febvret A, Vigny A, Henry J. Catecholamine innervation of the human cerebral cortex as revealed by comparative immunohistochemistry of tyrosine hydroxylase and dopamine-beta-hydroxylase. *J Comp Neurol* 1989; 279:249–271.
123. Lewis DA, Melchitzky DS, Sesack SR, Whitehead RE, Auh S, Sampson A. Dopamine transporter immunoreactivity in monkey cerebral cortex: Regional, laminar, and ultrastructural localization. *J Comp Neurol* 2001; 432:119–136.
124. Subramanyam B, Rollema H, Woolf T, Castagnoli N. Identification of a potentially neurotoxic pyridinium metabolite of haloperidol in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 166:238–244.
125. Subramanyam B, Woolf T, Castagnoli N. Studies on the in vitro conversion of haloperidol to a potentially neurotoxic pyridinium metabolite. *Chem Res Toxicol* 1991; 4:123–128.
126. Rollema H, Skolnik M, D'engelbronner J, Igarashi K, Usuki E, Castagnoli N. MPP1-like neurotoxicity of a pyridium metabolite derived from haloperidol: In vivo microdialysis and in vitro mitochondrial studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268:380–387.
127. Przedborski S, Jackson-Lewis V, Muthane U, Jiang H, Ferreria M, Naini AB et al. Chronic levodopa administration alters cerebral mitochondrial respiratory chain activity. *Ann Neurol* 1993; 34:715–723.
128. Chan P, Di Monte DA, Luo JJ, DeLanney LE, Irwin I, Langston JW. Rapid ATP loss caused by methamphetamine in the mouse striatum: relationship between energy impairment and dopaminergic neurotoxicity. *J Neurochem* 1994; 62:2484–2487.
129. Berman SB, Hastings TG. Dopamine oxidation alters mitochondrial respiration and induces transition in brain mitochondria: implications for Parkinson's disease. *J Neurochem* 1999; 73:1127–1137.
130. Cohen G, Farooqui R, Kesler N. Parkinson's disease: a new link between monoamine oxidase and mitochondrial electron flow. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:4890–4894.
131. Ben Shachar D, Zuk R, Glinka Y. Dopamine neurotoxicity: inhibition of mitochondrial respiration. *J Neurochem* 1995; 64:718–723.
132. Schapira AHV. Evidence for mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease – a critical appraisal. *Mov Disord* 1994; 9:125–138.

---

**Süleyman Akarsu**, Uzm.Dr., Aksaz Asker Hastanesi, Marmaris

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Süleyman Akarsu, Aksaz Asker Hastanesi, Marmaris, Turkey.

E-mail: drakarsus@hotmail.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: [www.cappsy.org/archives/vol6/no4/](http://www.cappsy.org/archives/vol6/no4/)

Çevrimiçi yayım / Published online 21 Ocak/January 21, 2014; doi: 10.5455/cap.20140121114707

---