

izofreni Hastalı ının Biyolojik Belirteçlerinden Olan Ön Uyarın Aracılı İnhibisyon Testine (ÖUA) Göre Gruplandırılmı Sıçanların Dizosilpin (MK-801)'e Verdikleri Yanıt Farklılıkları

Sema ORAL¹, Gökhan GÖKTALAY¹

ÖZET

izofreni hastalı ı etiyojisi tam olarak bilinmeyen kronik bir beyin hastalı ıdır. Sesle olu turulan irkilme refleksinin ön uyarın aracılı İnhibisyonun bozulması, gerek izofreni hastalı ının etiyojisinin ara tırılması gerek ise yeni ilaç geli tirilmesi aısından en çok kullanılan yöntemlerden birisidir. Bu çalı mada ÖUA de erlerine göre gruplandırılan sıçanlarda MK-801'in etkisinin ara tırılması amaçlanmı ır.

Çalı mada erkek eri kin (2-3 aylık) Wistar türü sıçanlar bazal ÖUA de erlerine göre “dü ük” ve “yüksek” İnhibisyonlu olarak ayrıldı ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan dizosilpinin (MK-801; 0,05 ve 0,15 mg/kg) bu gruplardaki yanıt farklılıkları incelendi.

Bazal de erlerine göre gruplandırılan sıçanlarda MK-801'in her iki dozu, yüksek İnhibisyonlu grubun ÖUA de erlerini İstatistiksel olarak anlamlı bir ekilde dü ürdü ancak dü ük grubun ÖUA de erlerinde herhangi bir anlamlı etki gözlemlenmedi.

Bu çalı madan elde edilen veriler, glutamaterjik sistemin ÖUA fenomeninin gerçekte mesinde önemli rol oynadı ını, ÖUA testi kullanılarak sıçanların bazal İnhibisyon de erlerine göre gruplara ayrılabilirdi ini ve bu gruplarda MK-801'in farklı yanıtlar olu turdu unu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: izofreni; ön uyarın aracılı İnhibisyon; MK-801; sıçan.

Response Differences to Dizocilpine of Rats that are Grouped According to the Prepulse Inhibition (PPI) which is a Biological Marker of Schizophrenia

ABSTRACT

Schizophrenia is a chronicle brain disease with unknown etiology. Disruption of PPI with acoustic startle response is one of the most used methods for both new drug developments and researching etiology of schizophrenia. On this study, researching effects of MK-801 to rats which are grouped according to PPI values is aimed.

In this study, male adult (2-3 months) Wistar rats are grouped as “low” and “high” inhibitory group according to basal PPI levels and response differences to NMDA receptor antagonist dizocilpine (MK-801; 0.05 and 0.15 mg/kg) are examined.

Dizocilpine produced a statistically significant decrease in high inhibitory group's PPI levels but there were no statistically significant change at low inhibitory group that grouped according to baseline levels.

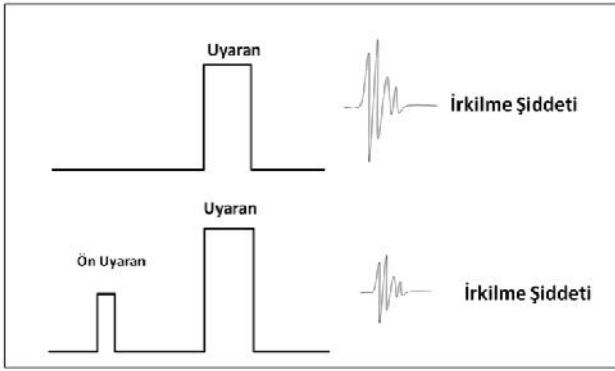
The results from this study showed that, glutamatergic system has an important role at the modulation of PPI phenomenon, and rats can be grouped according to basal inhibition levels by using PPI test and dizocilpine generates different responses at these groups.

Keywords: Schizophrenia; prepulse inhibition; MK-801; rat.

G R

izofreni dü ünce, algı ve duygulanım semptomlarının bulundu u, ki inin uyum ve i levsellik düzeyini belirgin olarak bozan, klinik görünümleri farklı kronik mental bir hastalıktır (1). izofreni en sık görülen ve en iyi bilinen psikotik hastalıktır. izofreniyle ilgili yapılan yo un çalı malarla ra men hala izofreninin net bir sebebi ve yapısal bozuklu u gösterilememi tir. izofreninin nörobiyolojik sebeplerini ara tırmak ve anlamak için deneysel izofreni hayvan modellerine ihtiyaç duyulmaktadır. Ön uyarın aracılı İnhibisyon fenomeni, izofreni hastalı ının etiyojisinin incelenmesinde ve yeni ilaç geli tirme çalı malarında günümüzde en sık kullanılan yöntemlerden biridir (2-5). Bu fenomen üzerinden geli tirilen testin, izofreni hastalı ının endofenotipik ve biyolojik bir göstergesi olması önemini daha da artırmaktadır (6,7).

¹ Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Uluda Üniversitesi, Bursa, Türkiye
Correspondence: Dr. Gökhan GÖKTALAY e-posta: goktalay@gmail.com



ekil 1. Ön uyararı aracılı inhibisyonun ekilsel gösterimi

Ön uyararı aracılı inhibisyon, irkilme refleksi olu turacak kadar kuvvetli bir sesli, görsel ya da dokunsal uyararı öncesinde verilen daha düşük şiddette ve kısa sürede bir ön uyararının (prepulse) irkilme refleksinde azalmaya neden olmasındır (8) (ekil 1). ÖUA , beynin normal bir fizyolojik fonksiyonu olan, kortikal ve limbik yapıların birlikte görev aldığı duyuşal motor süzme fonksiyonunu gösteren önemli bir belirteçtir (3,9,10). Ba ta izofreni olmak üzere bipolar bozukluk, Huntington Hastalığı, Tourette Sendromu ve obsesif-kompulsif bozukluk gibi birçok psikiyatrik hastalıkta söz konusu inhibisyonun bozuldu u gösterilmiştir (11-14).

Glutamat beynin ana uyarıcı nörotransmitteridir. Beyinde prefrontal korteksten ba layıp beyin sapına giden glutamaterjik yollar mevcut ve bu glutamaterjik yollar di er nörotransmitterlerin salınımında ana düzenleyici rol oynamaktadırlar. Glutamaterjik sistemin beynin fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve di er nörotransmitterle olan ili kisinde bu derece etkin rol oynaması, glutamaterjik sistemin izofreniyle ba lantısını ara tırmaya yönelmiştir.

izofreninin glutamaterjik sistem ili kisi konusunda en kabul gören hipotez, glutamat hipoaktivitesidir. Bu hipotezi destekleyen çalı malar özellikle glutamaterjik NMDA reseptörleri üzerinden yapılmaktadır (15-17). NMDA/glutamat reseptör antagonisti olan fensiklidin (PCP), ketamin ve dizosilpin gibi maddeler sa lıklı insanlarda izofreninin pozitif belirtilerine benzer psikotik tablo meydana getirirken, izofreni hastalarında belirtileri alevlendirirler (18-20). Di er taraftan NMDA fonksiyonundaki bu azalma, glutamatın mezolimbik sistemde GABA internöronları aracılı ıyla dopaminerjik sistem üzerine olan baskılayıcı etkisini ortadan kaldırdığı için, mezolimbik dopaminerjik hiperaktivite söz konusu olmaktadır ve izofreninin pozitif semptomları meydana gelmektedir (21,22). NMDA'nın kortekste ise dopamin üzerine olan 'tonik eksitasyon' etkisi NMDA hipoaktivitesiyle ortadan kalkınca dopaminerjik hipoaktivite olur ve izofreninin negatif bulguları açığı çıkar (22,23).

Glutamaterjik sistemin izofreni hastalığıyla ili kisini gösteren bir di er kanıt, fensiklidin (PCP), dizosilpin (MK-801) ve ketamin gibi non- kompetatif NMDA reseptör antagonisti ilaçların ÖUA 'da bozulma meydana getirmesidir (3,24). Bu veriler, izofreni hastalığının

etiopatogenezinde glutamaterjik sistemin, özellikle NMDA reseptörlerinin rolü oldu unu önemli ölçüde düşündürmektedir.

ÖUA 'daki bozulma izofreni etiolojisinde rolü oldu u düşünülen nörotransmitter sistemlere etkili farmakolojik ajanlarla yapılabilmektedir. Yapılan çalı malar irdelendi inde, dopamin agonisti apomorfın ve amfetaminin, muskarinik kolinerjik reseptör antagonisti skopolaminin, NMDA reseptör antagonisti fensiklidin ve dizosilpinin yaygın olarak kullanıldığını göstermektedir (3). Bunun dışında literatürde farmakolojik ajanlar kullanılmadan olu turulan modeller de vardır. Bu modellerin ço u genellikle gen delesyonu yapılarak olu turulmuş transgenik hayvan modelleridir (25-27).

Sa lıklı oldu u düşünülen bireylerin olu turdu u bir popülasyon grubunda yapılan çalı malar, ÖUA de erlerinin bireyler arasında farklılık olu turdu unu göstermektedir. Popülasyonu belirleyen bireylerin sayısı arttıkça bu bireysel farklılık artmakta ve bu popülasyon içerisinde ÖUA de erlerine göre gruplar olu turulabilmektedir (28). Bu gruplar, genel olarak "düşük inhibisyonlu" ve "yüksek inhibisyonlu" olarak olu turulup, çalı malar bu gruplar üzerinden yürütülebilmektedir. Yapılan çalı malar her iki grup arasında gerek ilaçlara verilen yanıtların gerek ise davranışsal yanıtların farklı oldu unu göstermektedir. Bu çalı malardan çıkan genel kanı düşük grupların izofreniye yatkınlık olu turabildiğini ve her iki grubun nörokimyasal olarak birbirinden ayrılabilir i eklindedir (29-31).

Bu çalı manın amacı; ÖUA testi kullanılarak olu turulan "düşük" ve "yüksek" inhibisyonlu gruplarda farmakolojik olarak izofreni modeli olu turabilen glutamat reseptör antagonisti MK-801'in yanıt farklılıklarını incelemek ve glutamaterjik sistemin modeldeki katkılarını ara tırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalı mada deney hayvanı olarak 23 adet eri kin (2-3 aylık) erkek Wistar türü sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanları Uluda Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezinden temin edildi. Bu çalı ma 'Laboratuvar Hayvanları Kullanım ve Bakım Klavuzu' ve 'Helsinki Bildirgesi'ne ba lı kalınarak yapıldı; ayrıca çalı ma öncesinde Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) onayı alındı (tarih: 18.10.2011, numara: 2011-11/01).

Glutamaterjik sistemin ÖUA de erleri üzerine olan etkilerini test etmek için glutamaterjik NMDA reseptör antagonisti olarak dizosilpin (MK-801) kullanıldı. MK-801 (Sigma, St. Louise, MO, USA) % 0,9'luk tuzlu su içinde çözülüp, 0,05 mg/kg ve 0,15 mg/kg olacak şekilde cilt altına (subkutan; s.c.), deneyden 10 dakika öncesinde enjekte edildi. Daha sonra sıçanlar test cihazına yerleştirildi.

Ölçümler irkilme refleksi ölçüm cihazıyla (SR-LAB, Startle Response System, San Diego Instruments) yapıldı. Bazal gürültü 70 dB olacak şekilde ayarlandı. Deney sırasında sıçanlara geli şigüzel bloklar halinde sesli uyarılar (120 dB) ve bazal gürültüye göre +4 dB, +8 dB ve +16 dB olacak şekilde 3 farklı desibelde ön uyarılar (74 dB, 78 dB, 86 dB) verildi. Her iki uyararın arasındaki

süre 100 ms olarak ayarlandı. Ayrıca MK-801'in irkilme iddeti de erlerine olan etkisi her iki grup için de erlendirildi. Bütün uyaranlı ve uyaransız olu an yanıtlar sistem ile birlikte kullanılan bilgisayar tarafından kayıt edildi.

ÖUA hesaplaması her üç ön uyarın için ayrı ayrı hesaplandı:

$$\% \text{ÖUA} = 100 - \frac{\text{Ön uyarın varken irkilme şiddeti}}{\text{Ön uyarın yokken irkilme şiddeti}} \times 100$$

Sıçanlar 78 dB ön uyarandaki bazal de erlerine göre sıralandı. Bazal de erlerine göre düşük inhibisyonlu (n=8) ve yüksek inhibisyonlu (n=8) iki grubun istatistiksel olarak farklı olup olmadığı analiz edildikten sonra gruplar deneye alındı. Gruplar arasındaki yanıt farklılıklarını incelemek için her iki gruptaki sıçanlara aynı dozda aynı artlar altında MK-801 verildi ve ÖUA de erleri ölçüldü.

statistiksel Analiz

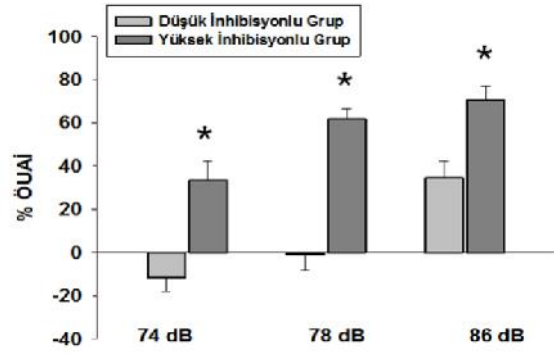
Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS 13.0 paket programı kullanılmıştır. Çalışmada ölçümle belirtilen sürekli de i kenler ortalama ve standart sapma ile, kategorik de i kenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli de i kenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren de i kenlerin 2 grup arası karşılaştırmalarında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (t testi), grup içi karşılaştırmalarında iki de i ken arasındaki farkın önemlilik testi (paired t test); normal dağılım göstermeyen de i kenlerde 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

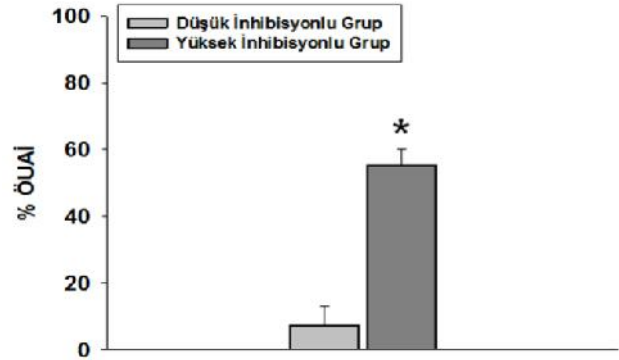
NMDA reseptör antagonisti olarak MK-801'in gruplara etkisini araştırmak için, 23 adet sıçan 78 dB'deki ÖUA de erlerine göre düşükten yükseğe doğru sıralanarak "düşük inhibisyonlu" ve "yüksek inhibisyonlu" gruplar oluşturuldu. Düşük inhibisyonlu ve yüksek inhibisyonlu iki grup arasında ÖUA de erleri bakımından her üç ön uyarın iddetinde ve üç ön uyarının ortalaması alındığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edildi (ekil 2, ekil 3).

Yüksek ve düşük inhibisyonlu olarak gruplandırılan iki gruptaki her sıçana ayrı ayrı MK-801 birer hafta arayla 0,05 mg/kg ve 0,15 mg/kg dozunda verildi ve 10 dakika sonra sıçanlar test cihazına yerleştirildi. MK-801, düşük grupta her üç ön uyarında herhangi bir anlamlı etki oluşturmazken (ekil 4), yüksek inhibisyonlu grupta her üç ön uyarın iddetinde ve bunların ortalamasında anlamlı olarak ÖUA 'u bozdu (ekil 5, ekil 6). Ortalamalara bakılarak yapılan kümülatif bozucu etki 0,05 mg/kg dozu için % 49; 0,15 mg/kg dozu için ise %95 olarak tespit edildi.

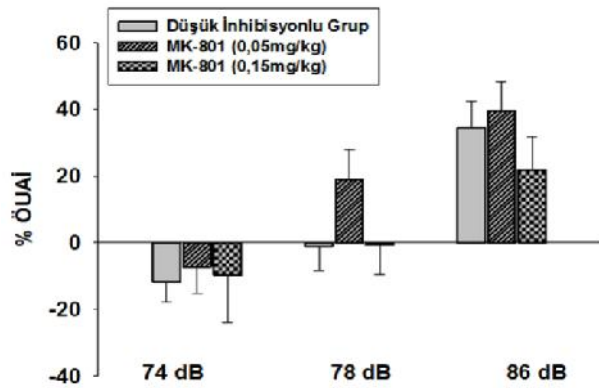
MK-801'in irkilme iddeti üzerine olan etkileri de erlendirildiğinde ise, MK-801'in sadece yüksek dozda her iki grupta irkilme iddetinde yükseltici etki gösterdiği (p<0,05).



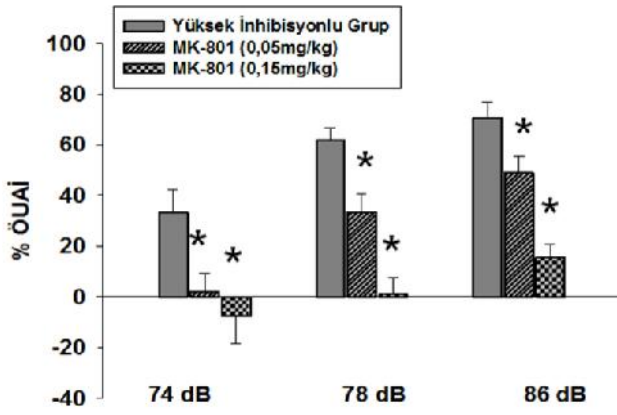
ekil 2. Bazal ÖUA de erlerine göre düşük inhibisyonlu ve yüksek inhibisyonlu grupların farklılıklarının grafiği. (*p<0.05, n=8)



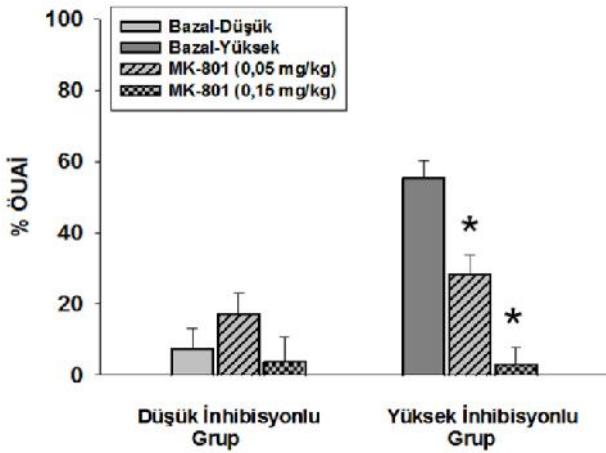
ekil 3. Düşük ve yüksek inhibisyonlu grubun farklı ön uyarınlardaki inhibisyon de erlerinin ortalaması. (*p<0.001, n=8)



ekil 4. Düşük inhibisyonlu gruba MK-801'in etkisi. (p>0.05, n=8)



ekil 5. Yüksek inhibisyonlu gruba MK-801'in etkisi. (* $p < 0.05$, $n = 8$.)



ekil 6. Ortalama ÖUA de erlerinde MK-801'in gruplara etkisi. (* $p < 0.001$, $n = 8$)

TARTI MA

Bu çalı mada, daha önceki çalı malarımızdaki sonuçlarımızla paralel olarak (29,32,33) sıçanların ÖUA de erlerine göre "yüksek" ve "dü ük" inhibisyonlu olarak ayrılabilirliğini gösterdik. Daha önce yapılan çalı malar "dü ük" ve "yüksek" inhibisyonlu gruplarda ba ta dopaminerjik ajanlar olmak üzere birçok antipsikotik ilaçların farklı yanıtlar olu turdu unu göstermektedir. Biz de çalı mamızda daha önceki verilere ek olarak NMDA reseptör antagonisti MK-801'in bu gruplar arasında farklı yanıtlar olu turdu unu gözlemledik. MK-801, ÖUA de erleri dü ük grupta herhangi bir anlamlı etki olu turmaz iken yüksek grupta anlamlı azalmaya neden oldu. Ön uyarıcı inhibisyon fenomenindeki bozulmanın izofrenide bozulmu olan beyin duyuşal motor süzme fonksiyonunu yansıttı ı yapılan birçok çalı mada gösterilmi tir (5-7) ve izofreni tedavisinde kullanılan tipik

ve atipik antipsikotiklerin bozulmu olan ÖUA de erlerinde düzeltici etkisi gösterilmi tir (34). Ayrıca MK-801'in Wistar türü sıçanlarda ÖUA de erlerinde bozucu etki olu turdu u ve bu bozucu etkinin tipik ve atipik antipsikotiklerle geri döndürüldü ü gösterilmi tir (35). Literatürde MK-801'in, ÖUA de erlerini bozucu etki göstermesine ve bu bozucu etkinin mekanizmasının anlaşılmasına ra men; inhibisyon de erlerine göre gruplama yapılarak yapılan fazla çalı ma yer almamaktadır. Oysaki izofrenide dü ük ÖUA 'nun biyolojik ve endofenotipik belirteçlerden biri olarak de erlendirildi i göz önüne alındı ında (6), denekler bazal ÖUA de erlerine göre duyuşal süzme i lemi bozuk yani "dü ük" inhibisyonlu ve bu fonksiyonu normal ya da iyi olarak de erlendirilebilen yani "yüksek" inhibisyonlu olarak ayrılabilirlikte dir. Hitzemann (2008) selektif üretimle yeti tirilen birçok fare türüyle yaptı ı çalı mada, fareleri ÖUA de erlerine göre yüksek ve dü ük inhibisyonlu olarak grupladı ve MK-801'in ÖUA de erleri üzerine gruplara herhangi bir etkisinin olmadığını göstermi tir; ancak bunu NMDA reseptör yo unlu una ba lamı tır (36). Oysaki bizim yaptı ımız bir ba ka çalı mada Sprague Dawley türü sıçanlarda da ÖUA de erlerine göre yüksek inhibisyonlu grupta MK-801 ÖUA 'da dü ürtücü etki gösterirken, dü ük inhibisyonlu grupta herhangi bir etkiye neden olmamaktadır (37). Wistar türü sıçanlarla yaptı ımız bu çalı mamızdaki bulgularımız da bu sonuçları destekler nitelikte dir.

ÖUA de erlerine göre yüksek ve dü ük inhibisyonlu diye gruplama olu turularak yapılan çalı malarda, gerek dopaminerjik sistemin (31,32) gerek ise glutamaterjik sistemin (37) ve antipsikotiklerin (38) gruplara ÖUA de erleri bakımından farklı yanıtlar olu turmaktadır.

MK-801'in dü ük inhibisyonlu grupta ÖUA de erlerinde herhangi bir etki göstermeyip, yüksek inhibisyonlu grupta bozucu etki göstermesinin muhtemel sebebinin, zaten bozuk olan ÖUA fonksiyonunun daha fazla bozulmaması olabilir. Dü ük gruptaki bozuklu un dopaminerjik sistem üstünde mi yoksa glutamaterjik sistem üzerinde mi ya da her ikisinde mi oldu u açık de ildir. Bunun açıklanabilmesi için ileri ve detaylı çalı ma yapılmasına ihtiyaç vardır. Tersinden dü ünecek olursak, yüksek gruptaki anlamlı azalmanın aslında beklenen bir sonuç oldu u dü ünülebilir. Yüksek grubun ÖUA fonksiyonu iyi olarak gerçekte ti inden, MK-801 muhtemelen yukarıda bahsetmi oldu umuz mezolimbik dopaminerjik hiperaktiviteye ba lı olarak bu grubun ÖUA de erlerini anlamlı olarak bozmaktadır.

Glutamaterjik sistemdeki NMDA hipofonksiyonunun izofrenide görülen pozitif, negatif, kognitif ve affektif semptomlara neden oldu u dü ünülmektedir (39). Bu da izofrenide NMDA reseptörlerini ve glutamaterjik sisteme etkili ilaçları tedavide önemli hedef noktalarından birisi haline getirmektedir (40,41)

Sonuç olarak, bulgularımız sıçanların ÖUA de erlerine göre "dü ük" ve "yüksek" inhibisyonlu olarak gruplara ayrılabilirliğini ve bu grupların NMDA reseptör antagonisti dizosilpine (MK-801) farklı yanıtlar olu turdu unu

göstermektedir. Ayrıca çalı mamız daha önce gösterilen verilere paralel olarak glutamaterjik sistemin ÖUA fenomeninin modülasyonunda ve izofreni hastalığının etiyojisinde önemli rol oynadığını düündürmektedir. Bunun dışında bulgularımız farmakolojik izofreni modeli yanında, ÖUA de erlerine göre deneysel gruplandırma yaparak endofenotipik model oluşturma mümkün olduğunu göstermektedir. Bu model kullanılarak yeni geliştirilen bir molekülün veya ilacın antipsikotik etkileri de erlendirilebilir.

Bu çalı ma Uluda Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-2008/4.

KAYNAKLAR

- Köroğlu E, Güleç C, editörler. Psikiyatri temel kitabı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2007.
- Powell SB, Weber M, Geyer MA. Genetic models of sensorimotor gating: relevance to neuropsychiatric disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012; 12: 251-318.
- Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology*. 2001; 156: 117-54.
- Geyer MA, Swerdlow NR. Measurement of Startle response, prepulse inhibition, and habituation. *Current Protocols in Neuroscience*, John Wiley & Sons, Inc., On-Line. 2005; Unit 8.7.1.
- Uzbay IT. İzofreni araştırmalarında kullanılan deneysel hayvan modelleri. İzofreni – I. Ceylan ME, Çetin M, editörler. III. Baskı. İstanbul: Yerküre Tanıtım ve Yayıncılık Hizmetleri A.Ş. 2005; s.147-67.
- Gould TD, Gottesman II. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behav*. 2006; 5: 113-9.
- Ishii R, Takahashi H, Kurimoto R, Aoki Y, Ikeda S, Hata M et al. Endophenotypes in schizophrenia: a review of electrophysiological studies, [Article in Japanese]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2012; 114: 629-46.
- Graham F. The more or less startling effects of weak prestimuli. *Psychophysiology*. 1975; 12: 238-48.
- Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia: human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47: 181-88.
- Uzbay T. İzofreni tedavisinde yeni bir hedef agmatin ve poliamin sistemi: Derleme. *Klinik Psikiyatri*. 2009; 12: 188-96.
- Braff D, Stone C, Callaway E, Geyer M, Glick I, Bali L. Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology*. 1978; 15: 339-43.
- Swerdlow NR, Paulsen J, Braff DL, Butters N, Geyer MA, Swenson MR. Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58: 192-200.
- Castellanos FX, Fine EJ, Kaysen D, Marsh WL, Rapoport JL, Hallet M. Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: preliminary results. *Biol Psychiatry*. 1996; 39: 33-41.
- Swerdlow NR, Benbow CH, Zisook S, Geyer MA, Braff DL. A preliminary assessment of sensorimotor gating in patients with obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 1993; 33: 298-301.
- Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*. 2006; 26: 365-84.
- Bennett S, Gronier B. Modulation of striatal dopamine release in vitro by agonists of the glycine B site of NMDA receptors; interaction with antipsychotics. *Eur J Pharmacol*. 2005; 527: 52-9.
- Nakazawa K, Zsiros V, Jiang Z, Nakao K, Kolata S, Zhang S et al. GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology*. 2012; 62: 1574-83.
- Luby ED, Cohen BD, Rosenbaum G, Gottlieb JS, Kelley R. Study of a new schizophrenomimetic drug; sernyl. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1959; 81: 363-9.
- Garey RE. PCP (phencyclidine): an update. *J Psychedelic Drugs*. 1979; 11: 265-75.
- Mansbach RS, Geyer MA. Parametric determinants in prestimulus modification of acoustic startle: interaction with ketamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1991; 105: 162-8.
- Faludi G, Dome P, Lazary J. Origins and perspectives of schizophrenia research. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2011; 13(4): 185-92.
- Rubeša G, Gudelj L, Kubinska N. Etiology of schizophrenia and therapeutic options. *Psychiatr Danub*. 2011; 23: 308-15.
- Lodge DJ, Grace AA. The hippocampus modulates dopamine neuron responsivity by regulating the intensity of phasic neuron activation. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31: 1356-61.
- Mansbach RS, Geyer MA. Effects of phencyclidine and phencyclidine biologs on sensorimotor gating in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 1989; 2: 299-308.
- Maekawa M, Takashima N, Matsumata M, Ikegami S, Kontani M, Hara Y, et al. Arachidonic acid drives postnatal neurogenesis and elicits a beneficial effect on prepulse inhibition, a biological trait of psychiatric illnesses. *PLoS One*. 2009; 4: e5085.
- Maehara S, Hikichi H, Ohta H. Behavioral effects of N-desmethyloclozapine on locomotor activity and sensorimotor gating function in mice-Possible involvement of muscarinic receptors. *Brain Res*. 2011; 1418: 111-9.
- Dieckmann M, Freudenberg F, Klein S, Koch M, Schwabe K. Disturbed social behavior and motivation in rats selectively bred for deficient sensorimotor gating. *Schizophr Res*. 2007; 97: 250-3.
- Acheson DT, Stein MB, Paulus MP, Geyer MA, Risbrough VB. The effect of pregabalin on sensorimotor gating in 'low' gating humans and mice. *Neuropharmacology*. 2012; 63: 480-5.
- Kayır H, Ulusoy KG, Göktalay G. Low Baseline Prepulse Inhibition Predicts Reduced Social Interaction in Rats. *Güncel Psikiyatri ve Psikonörofarmakoloji*. 2011; 1: 17-21.
- Feifel D. Individual differences in prepulse inhibition of startle as a measure of individual dopamine function. *Behav Neurosci*. 1999; 113: 1020-9.

31. Peleg-Raibstein D, Hauser J, Lopez LH, Feldon J, Gargiulo PA, Yee BK. Baseline prepulse inhibition expression predicts the propensity of developing sensitization to the motor stimulant effects of amphetamine in C57BL/6 mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Aug 17. [Epub ahead of print].
32. Kayir H, Yavuz O, Goktalay G, Yildirim M, Uzbay T. The relationship between baseline prepulse inhibition levels and ethanol withdrawal severity in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010; 34: 1507-14.
33. Kayir H, Goktalay G, Yavuz O, Uzbay TI. Impact of baseline prepulse inhibition on nicotine-induced locomotor sensitization in rats. *Behav Brain Res*. 2011; 216: 275-80.
34. McCaughran J Jr, Mahjubi E, Decena E, Hitzemann R. Genetics, haloperidol-induced catalepsy and haloperidol-induced changes in acoustic startle and prepulse inhibition. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997; 134: 131-9.
35. Bubeníková V, Votava M, Horáček J, Páleníček T, Dockery C. The effect of zotepine, risperidone, clozapine and olanzapine on MK-801-disrupted sensorimotor gating. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005; 80: 591-6.
36. Hitzemann R, Malmanger B, Belknap J, Darakjian P, McWeeny S. Short-term selective breeding for high and low prepulse inhibition of the acoustic startle response; pharmacological characterization and QTL mapping in the selected lines. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008; 90: 525-33.
37. Oral S, Kayır H, Büyükuysal L, Göktaaly G. The behavioral response differences to apomorphine and dizocilpine (MK 801) in the rats grouped by prepulse inhibition values. 10. *Ulusal Sinirbilim Kongresi Özet Kitabı*. 2011; 177.
38. Kayır H. Deneysel izofreni ile alkol ve nikotin bağımlılığının arasındaki ilişkinin nöropsikofarmakolojik temellerinin araştırılması [Doktora tezi]. Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2007.
39. Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol*. 2007; 78: 69-108.
40. Uzbay T. izofreni Tedavisinde Yeni Farmakolojik Yaklaşımlar. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2009; 20: 175-82.
41. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37: 4-15.