

HAFİF ŞİDDETE AYAK ŞOKU STRESİNİN PREFRONTAL KORTEKSTE ANTİOKSİDAN ENZİMLER ve LİPİD PEROKSİDASYONUNA ETKİSİ*

Osman AÇIKGÖZ*, Sevil GÖNENÇ*, Çetin PEKÇETİN** , Ataman GÜRE*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyoloji Anabilim Dalı*
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı**

ÖZET

Dopaminin monoamin oksidaz tarafından metabolize edilmesi sırasında hidrojen peroksit oluşur. Glutasyon peroksidaz hidrojen peroksiti metabolize ederek hücreleri serbest radikal hasarından korur. Sıçanların düşük şiddette ayak şoku gibi hafif şiddette streslerle karşılaşması, prefrontal kortekste dopaminerjik nöronlarda dopamin metabolizmasının artmasına neden olur. Benzodiazepinler dopaminin metabolizmasındaki bu artışı önlerler. Bu çalışmanın amacı hafif şiddette ayak şoku stresinin sıçan prefrontal korteksinde antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz ve glutasyon peroksidaz aktiviteleri ile lipid peroksidasyonunun göstergesi olan tiyobarbiturik asitle reaksiyona giren maddelerin düzeylerinde değişikliğe neden olup olmadığını araştırmaktır. Bu çalışmada hafif ayak şoku stresi glutasyon peroksidaz aktivitesinde azalmaya neden oldu. Daha önce diazepam verilmesi hafif ayak şokunun neden olduğu glutasyon peroksidaz aktivitesindeki azalmayı önledi. Bu sonuçlar ayak şoku stresinin neden olduğu dopamin metabolizmasındaki artışın glutasyon peroksidaz aktivitesindeki azalmadan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Ayak şoku stresi süperoksit dismutaz aktivitesi ve tiyobarbiturik asitle reaksiyona giren maddelerin düzeylerinde değişikliğe neden olmadı.

Anahtar sözcükler: Hidrojen peroksit, glutasyon peroksidaz, dopamin, prefrontal korteks, ayak şoku stresi

SUMMARY

Dopamine is metabolized by monoamine oxidase, and hydrogen peroxide is produced as a product. Glutathione peroxidase metabolizes hydrogen peroxide and protects cell from free radical damage. Exposure of rats to mild stressors, such as low intensity footshock, results in the metabolic activation of the dopaminergic innervation of the prefrontal cortex. Benzodiazepines antagonize the increase in dopamine metabolism. The goal of this study was to examine whether or not the mild footshock stress alters antioxidant enzymes activities, superoxide dismutase and glutathione peroxidase, and thiobarbituric acid reactive substances levels, an indicator of lipid peroxidation, in the rat prefrontal cortex. In this study, mild footshock stress caused a marked decrease in glutathione peroxidase activity. Diazepam pretreatment prevented the decrease in the glutathione peroxidase activity induced by mild footshock stress. These results suggest that increased dopamine metabolism induced by footshock stress is probably responsible for the decrease of glutathione peroxidase activity. Footshock stress did not change superoxide dismutase activity and thiobarbituric acid reactive substances levels.

Key words: Hydrogen peroxide, glutathione peroxidase, dopamine, prefrontal cortex, footshock stress

Süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türleri merkezi sinir sisteminde birçok fizyolojik tepkimeler sonucu

açığa çıkarlar. Beyin serbest radikal hasarına karşı, beden diğer bölgelerine oranla daha duyarlıdır (1). Süperoksit radikali süperoksit dismutaz (SOD)

* Bu çalışma 12-15 Haziran 1996 tarihlerinde Bursa'da yapılan 1. Ulusal Biyolojik Psikiyatri Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

tarafından hidrojen peroksit, o da glutatyon peroksidaz (GPx) ya da katalaz tarafından suya dönüştürülerek zararsız hale getirilir (2). Beyinde katalaz peroksidazlarda bulunur ve katalaz aktivitesi düşüktür (3,4). Bu nedenle sinir sisteminde oluşan hidrojen peroksitin suya dönüştürülmesinden temel olarak GPx sorumludur (5). Hidrojen peroksit GPx tarafından indirgenmezse bakır ve demir gibi metallerle reaksiyona girerek hidroksil radikali oluşturur. Hidroksil radikali DNA, zardaki lipidler ve karbonhidratlarla reaksiyona girer. Bu reaksiyon lipid peroksidasyonuna neden olarak organel ve zarlara hasar verip hücre ölümüne kadar gidebilir. Lipid peroksidasyonu sonucunda malondialdehit oluşur (2). Lipid peroksidasyonunun göstergesi olan malondialdehit, tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddeler (TBARS) içinde en önde gelenidir (6). Bu nedenle TBARS düzeyinin ölçülmesi doku hasarının belirlenmesinde kullanılan uygun bir yöntemdir.

Dopaminerjik nöronlarda dopaminin monoamin oksidaz tarafından yıkılması sırasında hidrojen peroksit oluşur. Hidrojen peroksit GPx'in katalizlediği tepkimede glutatyon ile birleşerek, su ve okside glutatyon dönüşür. Ardından okside glutatyon glutatyon redüktaz enzimi aracılığıyla glutatyon dönüşür (7). Deneysel çalışmalarda striatumda dopaminin yıkımının artırılmasının oksidan stresin göstergelerinden biri olan okside glutatyon artışına neden olduğu gösterilmiştir (8,9).

Şiddet ve süresine bağlı olarak stres değişik dopaminerjik sistemlerin etkinliğini artırır. Thierry

ve ark. hafif şiddette stresin prefrontal kortekste sonlanan dopaminerjik aksonlarda dopaminin yıkımında belirgin bir artışa neden olduğunu göstermiştir (10). Daha sonra yapılan çok sayıda çalışma bu bulguları destekler niteliktedir (11-14). Stresin süre ya da şiddetinde artış, nükleus akkumbens ve striatum gibi mezolimbik ve nigrostriatal alanlarda da dopaminin metabolizmasını artırır (15,16). Diazepam stresin neden olduğu dopamin metabolizmasındaki artışı önler (14,17,18).

Hafif şiddette stres prefrontal kortekste hidrojen peroksit oluşumuna yol açtığından, kuramsal olarak hidroksil radikali oluşturarak doku hasarına neden olabilir. Aksonları prefrontal kortekste sonlanan mezokortikal dopaminerjik sistem, mezolimbik dopaminerjik sistem üzerinde inhibitör bir etkiye sahiptir (19). Prefrontal kortekste dopaminerjik sinir uçlarının seçici olarak tahrip edilmesi bu inhibisyonun ortadan kalkarak mezolimbik dopaminerjik sistemin etkinliğinin artmasına neden olur (20). Şizofreninin ortaya çıkışı ve alevlenmelerinde stresin önemli bir yeri vardır (21). Eğer stres prefrontal kortekste oksidan hasara neden olursa mezokortikal sistemin mezolimbik sistem üzerindeki inhibitör etkisi ortadan kalkarak mezolimbik bölgedeki dopaminerjik nöronların etkinliğinin artışına neden olabilir. Bu olay şizofrenin kliniğinde görülen ikili yapıyı açıklayabilir. Şizofrenide görülen negatif belirtilerin mezokortikal dopaminerjik sistemdeki yetmezlik, pozitif belirtilerin ise mezolimbik dopaminerjik sistemin etkinliğinin artması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (22).

Bu güne dek beyinde stres ile oksidan stres arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az sayıda araştırma yayınlanmıştır. Tüm beyinde ölçümlerin yapıldığı bir çalışmada immobilizasyon stresinin TBARS ve antioksidan enzim aktiviteleri düzeylerinde bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir (23). Bir başka çalışmada bir saatlik immobilizasyon stresinin beyinde değişik bölgelerde antioksidan enzim aktivitelerinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (24). Immobilizasyon stresinin, çok uzun süreyle (8 saat) uygulandığı bir başka çalışmada, stresin beyin dokusunda değişik bölgelerde oksidan strese neden olduğu gösterilmiştir (25). Ancak bu son çalışmada antioksidan enzim aktiviteleri ölçülmemiştir.

Stresin oksidan strese neden olup olmadığını araştıran çalışmaların hiçbirinde, prefrontal kortekste antioksidan enzimlerin stres sırasındaki durumları ve TBARS düzeyleri araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı yalnız prefrontal kortekste dopaminin metabolizmasını artıracak kadar hafif şiddette ayak şoku stresinin (12), prefrontal kortekste antioksidan enzimlerin (SOD ve GPx) düzeylerinde değişikliğe ve lipid peroksidasyonuna neden olup olmadığını araştırılmasıdır. Ayrıca dopaminin yıkımını önlemek amacıyla stres öncesi uygulanan diazepamın lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim düzeyleri üzerine etkilerinin saptanması da amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kimyasal Maddeler

SOD aktivitesinin saptanmasında kullanılan RANSOD ve GPx aktivitesinin saptanmasında

kullanılan RANSEL kitleri Randox; diğer tüm kimyasallar Sigma firmasından sağlandı. Tüm çözeltiler bidistile su ile hazırlandı.

Deney Hayvanları

Deneylerde 180 - 220 g ağırlığında erkek Wistar sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar deneyler boyunca sabit ısı odada (20 ± 2 °C), 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde tutuldu; içme suları ve yemlerinde kısıtlamaya gidilmedi.

Deney Düzenegi

Ayak şoku stresinin uygulanabilmesi için özel bir kafes kullanıldı. Bu kafesin zemini 1 cm aralıklarla döşenmiş 0.3 cm kalınlığında paslanmaz çelikten, duvarları pleksiglastan yapılmış olup; eni 10 cm, boyu 21 cm, yüksekliği 17 cm'dir. Grass Model S 48 Stimülatör ve Grass Model CCU 1 Sabit Akım Birimi kullanılarak kafesin zeminine istenilen süre ve şiddette elektrik akımı verilebildi.

Deneyler

Araştırma 7'şer sıçandan oluşan 3 grupta yapıldı. Birinci gruptaki sıçanlar hiçbir işlem yapılmayan kontrollerden oluştu. İkinci gruptaki sıçanlara 160 ms süre ve 160 ms aralıklarla 0.2 mA şiddetinde akım verildi; deney 20 dakika sürdü. Üçüncü bir gruba ayak şoku stresi uygulanmadan 30 dakika önce dopamin metabolizmasındaki artışı önlemek amacıyla 5 mg/kg i.p. diazepam enjekte edildi (14); aynı deney bu grupta da yapıldı. Sıçanlar deneylerin bitiminden hemen sonra servikal dislokasyonla öldürüldü.

Doku Örneklerinin Hazırlanması

Ayak şoku stresinden hemen sonra servikal dislokasyonla öldürülen sıçanların beyinleri hızla çıkarıldı, kan bulaşmasını en aza indirmek için

soğuk homojenat sıvısı ile yıkandı. Buzla soğutulmuş yüzeyde prefrontal korteks dokuları çıkarıldı. Prefrontal korteks homojenatları Carrillo ve ark.'nın yöntemine göre hazırlandı (26). Homojenatlar ve süpernatantlar TBARS düzeyleri, SOD ve GPx aktivitesi ölçülene dek -70 °C'de saklandı. Tüm ölçümler 15 gün içinde yapıldı.

Enzim Aktiviteleri ve TBARS Düzeylerinin Ölçülmesi

SOD aktivitesi RANSOD kiti kullanılarak, GPx aktivitesi Paglia ve ark.'nın yöntemine göre hazırlanan RANSEL kiti kullanılarak ölçüldü (27). Enzim aktiviteleri süpernatandan saptandı; Ü/mg protein olarak gösterildi. TBARS düzeyleri homojenatlardan alınan örneklerde Rehncrona ve ark.'nın yöntemine göre belirlendi (28). TBARS sonuçları nmol/g doku olarak gösterildi. Süpernatantların protein konsantrasyonları Markwell ve ark.'nın yöntemine göre saptandı (29). Tüm ölçümler Shimadzu UV-1201V spektrofotometre kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Ölçüm sonuçları ortalama \pm standart hata olarak gösterildi. Gruplar arasındaki farklılıklar ANOVA

sonrası Tukey testi kullanılarak araştırıldı.

BULGULAR

20 dakika süreyle uygulanan hafif ayak şoku stresi prefrontal kortekste GPx aktivitesinde anlamlı olarak azalmaya neden oldu ($p < 0.05$). Bu deneyde SOD aktivitesi ve TBARS düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı. Ayak şoku uygulanmasından 30 dakika önce diazepam enjekte edilmesi GPx aktivitesinde düşmeyi önledi. Bu deneyde de SOD aktivitesi ve TBARS düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo I).

TARTIŞMA

Dopaminin yıkılması sırasında hidrojen peroksit oluşur (7). Hücreler için zararlı bir bileşik olan hidrojen peroksit, GPx enzimi tarafından zararsız hale getirilir. Hidrojen peroksit demir, bakır gibi geçiş metalleriyle tepkimeye girerek hücreler için oldukça toksik olan hidroksil radikalini oluşturur. Hidrojen peroksit kolaylıkla zarları geçebildiğinden uzak bölgelerde de hidroksil radikali oluşumuna yol açabilir. Hidroksil radikali büyük bir hızla hücredeki bütün moleküllerle tepkimeye girerek hücrede işlev bozukluğuna ya da hücre ölümüne neden olabilir (2).

Tablo I: Ayak şoku stresi ve ayak şokundan 30 dakika önce i.p. enjekte edilen diazepamın prefrontal kortekste SOD ve GPx aktiviteleri ile TBARS düzeylerine etkisi

| | SOD (Ü/mg protein) | GPx (Ü/mg protein) | TBARS (nmol/g doku) |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| Kontrol | 1.06 \pm 0.1 | 0.012 \pm 0.01 | 34.6 \pm 6.9 |
| Ayak şoku | 0.93 \pm 0.1 | 0.008 \pm 0.01* | 47.4 \pm 9.4 |
| Diazepam + Ayak şoku | 1.01 \pm 0.1 | 0.014 \pm 0.02 | 36.9 \pm 5.7 |

Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak gösterilmiştir (n=7).

Siçanlara 160 ms süre ve 160 ms aralıklarla 20 dakika süreyle 0.2 mA şiddetinde akım verilerek uygulanan ayak şoku stresi GPx aktivitesinde anlamlı olarak azalmaya neden olmuştur. * $p < 0.05$

Bu çalışmada hafif şiddette uygulanan kısa süreli ayak şoku stresinin sıçan prefrontal korteksinde GPx aktivitesinde azalmaya neden olduğu ilk kez gösterilmiştir. Korteksin tamamından ölçümün yapıldığı bir çalışmada antioksidan enzimlerde azalma olduğu saptanmıştır (24). Ancak prefrontal kortekste stresin antioksidan enzim düzeylerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ayak şoku stresinin neden olduğu GPx aktivitesinde azalma, deneyden 30 dakika önce sıçanlara i.p. diazepam enjekte edilmesiyle önlenmiştir. Hafif şiddette ayak şoku stresi prefrontal kortekste sonlanan dopaminerjik aksonlarda dopaminin yıkımında belirgin bir artışa neden olarak (10), hidrojen peroksit oluşumuna yol açar (7). Stresten önce sıçanlara diazepam verilen esir dopaminin yıkımındaki artışı önler (14, 17, 18). Ayak şoku stresinin GPx aktivitesinde azalmaya neden olması ve stresten önce sıçanlara diazepam verilmesinin GPx aktivitesindeki düşmeyi önlemesi, hidrojen peroksitin GPx aktivitesinde azalmadan sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Antioksidan enzimler reaktif oksijen türleri tarafından inaktive edilirler. GPx hidrojen peroksit ve peroksitler tarafından inaktive edilirken süperoksit ve hidroksil radikallerinin GPx aktivitesine bir etkisi yoktur (30). Bir başka çalışmada süperoksit radikalının GPx'i inaktive ettiği, glutatyonun ise inaktivasyonu önlediği, ancak süperoksit radikalının ardından hidroperoksitlerin etkisi sonucu GPx'in geri dönüşümü olmayacak şekilde inaktive olduğu gösterilmiştir (31). Dopaminin yıkılması sonucu

oluşan hidrojen peroksit ve lipid peroksidasyonu tepkimeleri sonucu oluşan organik hidroperoksitler GPx aktivitesinde azalmaya neden olabilir. Bu çalışmada stresin SOD aktivitesinde değişikliğe neden olmadığı saptandı. SOD aktivitesinde artış olmaması stresin süperoksit radikali oluşumunda artışa, dolayısıyla hidrojen peroksit oluşumunda ek bir artışa neden olmadığını düşündürmektedir.

Bu çalışmada hafif ayak şoku stresi TBARS düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmadı. Bu sonuç, prefrontal kortekste GPx aktivitesinde azalma olmakla birlikte enzim aktivitesinin lipid peroksidasyonunu önleyecek düzeyde olduğunu düşündürmektedir. Hafif ayak şoku stresi prefrontal korteksin belirli bölgelerinde sonlanan dopaminerjik nöronların metabolizmasında artışa neden olurken, prefrontal korteksin diğer bölgelerinde sonlanan dopaminerjik nöronların metabolizmasında bir değişikliğe neden olmaz (32). Bu çalışmada düşük şiddette ayak şoku stresi uygulanmıştır. Daha şiddetli streslerin, prefrontal kortekste düşük şiddette stresle aktive olmayan dopaminerjik nöronların metabolizmasında artışa neden olarak, daha çok hidrojen peroksit oluşturması olasıdır. Stresin süresinin artışı da daha fazla hidrojen peroksit oluşumuna neden olabilir. Stresin şiddet ve süresinin artışı hidrojen peroksit konsantrasyonunda artışa neden olarak GPx'in savunma kapasitesini aşıp TBARS düzeylerinde yükselmeye neden olabilir. Ayak şoku stresine göre daha şiddetli bir stres türü olan immobilizasyon stresinin sekiz saat süreyle uygulanması beyinde aralarında serebral korteksin

de bulunduğu birçok dokuda TBARS düzeylerinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (25). Stresin şiddet ve süresine odaklanacak araştırmalar bu konuda değerli bilgiler verebilir.

Beyin dışındaki dokularda yapılan çalışmalarda, SOD aktivitesindeki artış sonucu ortaya çıkan hidrojen peroksit konsantrasyonlarındaki artışın adaptif olarak GPx aktivitesinde de artışa neden olduğu gösterilmiştir. (33, 34). Bununla birlikte insan beyni (35) ve fare beyninde (36) yapılan çalışmalarda SOD aktivitesindeki artış sonucu oluşan hidrojen peroksit konsantrasyonlarındaki yükselmenin GPx aktivitesinde artışa neden olmadığı gösterilmiştir. Beyin dokusunda GPx'in adaptif yanıt göstermemesi kronik strese önemli olabilir. Kronik ayak şoku stresinin dopamin metabolizmasında artışa neden olduğu bilinmektedir (16). Hidrojen peroksit konsantrasyonlarında artışın uzun süreli olması GPx'in savunma kapasitesini aşarak hidroksil radikali oluşumu ve doku hasarına neden olabilir.

Şizofreninin ortaya çıkış ve alevlenmelerinde stresin önemli bir yeri vardır (21). Stres prefrontal kortekste hidrojen peroksit üretimini artırdığından hidroksil radikali aracılığıyla doku hasarına neden olabilir. Hidrojen peroksit kolaylıkla hücre zarından geçebildiğinden hem dopaminerjik

nöronlarda hem de çevresindeki hücrelerde hidroksil radikali oluşturabilir. Buckman ve ark. şizofrenlerde yaptıkları iki ayrı çalışmada eritrosit ve trombosit GPx aktivitesi ile beyin atrofisi arasında negatif korelasyon bulmuşlardır. Araştırmacılar genetik olarak düşük GPx aktivitesine sahip olan bireylerin doku hasarına daha duyarlı olacaklarını; hiperoksi, virüs ya da toksinlerle karşılaşma, şiddetli emosyonel stres gibi nedenlerin reaktif oksijen türleri oluşturarak doku hasarına neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (37,38). Stresin prefrontal kortekste oksidan strese yol açıp açmadığını inceleyecek araştırmalar şizofreni patofizyolojisinde yeni bakış açılarının doğmasını sağlayabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada hafif ayak şoku stresinin prefrontal kortekste SOD aktivitesinde değişikliğe neden olmazken GPx aktivitesinde azalmaya neden olduğu, stresten önce sıçanlara i.p. diazepam enjekte edilmesinin GPx aktivitesinde azalmayı önlediği gösterildi. Hafif şiddette ayak şoku stresinin prefrontal korteksin antioksidan savunmasını aşmayacak düzeyde reaktif oksijen türleri oluşturarak TBARS düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı düşünüldü. Stresin şiddet ve süresine odaklanacak araştırmaların stres ve oksidan stres arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek değerli bilgiler verebileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Evans PH. Free radicals in brain metabolism and pathology. *Br Med Bull* 1993; 49: 577-587.
2. Halliwell B. Oxidants and the central nervous system: some fundamental questions. Is oxidant damage relevant to Parkinson's disease, Alzheimer's disease, traumatic injury or stroke? *Acta Neurol Scand* 1989; 126: 23-33.
3. Gaunt, GL, De Duve C. Subcellular distribution of D-amino acid oxidase and catalase in rat brain. *J Neurochem* 1991; 26: 749-759.
4. Mavelli I, Rigo A, Federico R, Ciriolo MR, Rotillo G. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in developing rat brain. *Biochem J* 1982; 204: 535-540.
5. Sinet PM, Heikkilä RE, Cohen G. Hydrogen peroxide production in rat brain in vivo. *J Neurochem* 1980; 34: 1421-1428.
6. Gutteridge JMC. Free-radical induced damage to lipids, amino acids, carbohydrates and nucleic acids determined by thiobarbituric acid reactivity. *Int J Biochem* 1982; 14: 649-653.
7. Cohen G. Monoamine oxidase, hydrogen peroxide, and Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986; 45: 119-125.
8. Cohen G, Spina MB. Deprenyl suppresses the oxidants stress associated with increased dopamine turnover. *Ann Neurol* 1989; 26: 689-690.
9. Spina MB, Cohen G. Dopamine turnover and glutathione oxidation: Implications for Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 1398-1400.
10. Thierry AM, Tassin JP, Blanc G, Glowinski J. Selective activation of mesocortical DA system by stress. *Nature* 1976; 263: 242-244.
11. Dunn AJ. Stress-related activation of cerebral dopaminergic systems. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 537: 188-205.
12. Deutch AY, Tam S-Y, Roth RH. Footshock and conditioned stress increase 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) in the ventral tegmental area but not substantia nigra. *Brain Res* 1985; 333: 143-146.
13. Carlson JN, Herrick KF, Baird JL, Glick SD. Selective enhancement of dopamine utilization in the rat prefrontal cortex by food deprivation. *Brain Res* 1987; 400: 200-203.
14. Kaneyuki H, Yokoo H, Tsuda A et al. Psychological stress increases dopamine turnover selectively in mesoprefrontal dopamine neurons of rats: reversal by diazepam. *Brain Res* 1991; 557: 154-161.
15. Deutch AY, Roth RH. The determinants of stress-induced activation of the prefrontal cortical dopamine system. In: Uylings HBM, Eden CG, Bruin JPC, Corner MA, Feenstra MGP (Eds.). *The Prefrontal Cortex: its Structure, Function and Pathology*, Progress in Brain Research, Vol. 85, Elsevier, Amsterdam, 1990: 367-403.
16. Dunn A. J. Stress-related activation of cerebral dopaminergic systems. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 537: 188-205.
17. Ida Y, Tsuda A, Sueyoshi K, Shirao I, Tanaka M. Blockade by diazepam of conditioned fear-induced activation of rat mesoprefrontal dopamine neurons. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 33: 477-479.
18. Lavielle S, Tassin J-P, Thiery A-M et al. Blockade by benzodiazepines of the selective

- high increase in dopamine turnover induced by stress in mesocortical dopaminergic neurons of the rat. *Brain Res* 1978; 168: 585-594.
19. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 660-669.
 20. Pycocock CJ, Kerwin RW, Carter CJ. Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. *Nature* 1980; 286: 74-77.
 21. Bebbington P, Wilkins S, Jones P, et al. Life events and psychosis: initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 72-79.
 22. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: A review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1474-1486.
 23. Shaheen AA, Abd El Fattah A, Gad MZ. Effect of various stressors on the level of lipid peroxide, antioxidants and Na^+ , K^+ ATPase activity in rat brain. *Experientia* 1996; 52: 336-339.
 24. Sosnovskii AS, Balashova TS, Pirogova GV, Kubatiev AA, Pertsov SS. Antioxidant enzyme activity in the limbic-reticular structures of the rat brain after short term immobilization. *Bull Exp Biol Med* 1993; 115: 612-614.
 25. Liu J, Wang X, Shigenaga MK, Yeo HC, Mori A, Ames BN. Immobilization stress causes oxidative damage to lipid, protein, and DNA in the brain of rats. *FASEB J* 1996; 10: 1532-1538.
 26. Carrillo MC, Kanai S, Nokubo M, Kizaki K. (-) Deprenyl induces activities of both superoxide dismutase and catalase but not of glutathione peroxidase in the striatum of young male rats. *Life Sci* 1991; 48: 517-521.
 27. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 158-169.
 28. Rehnöron S, Smith DS, Akesson B, Westerberg E, Siesjö BK. Peroxidative changes in brain cortical fatty acids and phospholipids, as characterized during Fe^{2+} and ascorbic acid-stimulated lipid peroxidation in vitro. *J Neurochem* 1980; 34: 1630-1638.
 29. Markwell MAK, Haas SM, Bieber LL, Tolbert NE. A modification of the Lowry procedure to simplify protein determination in membrane and lipoprotein samples. *Anal Biochem* 1978; 87: 206-210.
 30. Pigeolet E, Corbisier P, Houbion A, et al. Glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and catalase inactivation by peroxides and oxygen derived free radicals. *Mech Ageing Dev* 1990; 51: 283-297.
 31. Blum J, Fridovich I. Inactivation of glutathione peroxidase by superoxide radical. *Arch Biochem Biophys* 1985; 240: 500-508.
 32. Deutch AY. Prefrontal cortical dopamine systems and elaboration of functional corticostriatal circuits: implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *J Neural Transm (Gen Sect.)* 1993; 91: 197-221.
 33. Ceballos I, Delabar JM, Nicole A, Lynch RE, Hallewell A, Kamoun P, Sinet PM. Expression of transfected human CuZn superoxide dismutase gene in mouse L cells and NS20Y neuroblastoma cells induces enhancement of glutathione peroxidase activity. *Biochim Biophys Acta* 1988; 949: 58-64.

34. Kelner MJ, Bagnell R. Alteration of endogenous glutathione peroxidase, manganese superoxide dismutase, and glutathione transferase activity in cells transfected with a copper-zinc superoxide dismutase expression vector. *J Biol Chem* 1990; 265: 10872-10875.
35. Brooksbank BWL, Balazs R. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase and lipoperoxidation in Down's syndrome fetal brain. *Dev Brain Res* 1984; 16: 37-44.
36. Haan JB, Newman JD, Kola I. Cu/Zn superoxide dismutase mRNA and enzyme activity, and susceptibility to lipid peroxidation, increases with aging in murine brains. *Molec Brain Res* 1992; 13: 179-187.
37. Buckman TD, Kling AS, Eiduson S, Suthpin MS, Steinberg A. Glutathione peroxidase and CT scan abnormalities in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1987; 22: 1349-1356.
38. Buckman TD, Kling AS, Suthpin MS, Steinberg A, Eiduson S. Platelet glutathione peroxidase and monoamine oxidase activity in schizophrenics with CT scan abnormalities: Relation to psychosocial variables. *Psychiatry Res* 1990; 31: 1-14.