

25 MAYIS 2005 ÇARŞAMBA / 25 MAY 2005 WEDNESDAY

15.30-18.00 / 03.30-06.00

Kurs I: Deneysel Kognitif Hayvan Modelleri / Course I: Experimental Cognitive Animal Models

Moderatörler: Ertan Yurdakoş, İ. Tayfun Uzbay¹

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Etlik 06018 ANKARA¹

INTRODUCTION

Any rational therapy for many diseases based from central nervous system such as Alzheimer disease, Parkinson's disease, depression and drug dependence has not been presented yet. Ethical considerations rule out use of the neuroscientist's modern tools –intracellular recording, microchemical analysis and anatomical tracer techniques- in intact human brain. Screening of many compounds for possible psychotropic activity cannot be performed in the clinic. Thus, knowledge on central nervous system (CNS) diseases and new therapeutic strategies are derived directly or indirectly from animal models. Development of better animal models for neuropsychiatric disorders is important to understand the mechanisms underlying central nervous system diseases, and to find better therapies. Many experiments, such as invasive techniques, genetic manipulations, toxicity and teratogenity studies, can only be done in experimental animals. They also give an opportunity of individual investigation of main factors such as environmental, biological or social that leads to development of a disease.

A valid animal model of depression should fulfill the following criteria: First, it should have behavioral changes that stimulate those occurring in patients. Second, it should show a normalization of these symptoms when the drugs that known beneficial effects on the disease are administered. Third, because many CNS diseases are chronic and progressive, as the effective control of the diseases only occurs following chronic drug treatment. Thus, the animal models should also respond optimally to CNS drugs that are chronically administered.

Animal models for the neuropsychiatric diseases are classified as follows:

- a) Behavioral similarity models: They are based on producing the symptoms of diseases in experimental animals. They may provide a basis for others.
- b) Theory-driven models: It is aimed to test a theory for the etiology of a disease.
- c) Mechanistic models: They include in vivo and in vitro studies investigate the underlying mechanisms of a disease. Supporting the behavioral results with mechanistic models improves the quality of data.
- d) Empirical validity models: They are the oldest and well-known models. Reliability of them depends on the concordance between obtained-data and clinical results.
- e) Genetic models: They are more recent models, but being used more common in parallel to the improvement in genetic techniques.

Rodents, mainly rats and mice, are commonly used as subjects in neuropsychiatric research. Although primates are more similar to human, studying in primates needs special care, living place, feed, and technical support. Moreover, ethical rules are more rigid for using them as subjects.

Animal models have to meet some scientific criteria such as:

- a) Predictive validity: Similarity of the results obtained from animal and clinical studies.
- b) Face validity: Similarity of the symptoms seen in humans and animals.
- c) Constructive validity: Theoretical similarity between etiologies of the disease and animal model.

None of the current animal models meet the above-mentioned criteria, but animal models are developing in parallel to the general scientific knowledge.

GİRİŞ

Bilgi ve iletişim çağı olarak kabul edilen günümüzde beyin fonksiyonları ile ilgili bilgilerimiz hala sınırlıdır. Bunun sonucu olarak "Alzheimer Hastalığı", "Şizofreni", "Parkinson Hastalığı", "Depresyon" ve "Madde Bağımlılığı" gibi beyin işlevleri ile doğrudan ilişkili önemli hastalıkların ve psikososyal problemlerin henüz ilaçlarla rasyonel bir tedavisi yapılamamaktadır.

Son yıllarda, bilim ve teknolojideki düzeyi tartışılmayacak gelişmiş ülkelerde, beyin ile ilişkili hastalıkların tedavisine yönelik bilimsel araştırma ve geliştirme çalışmalarına daha çok kaynak ayrılmaktadır. Bazı önemli bilim insanlarının ifadelerine göre de bu yüzyıl beyin araştırmalarına yönelik bilimsel çalışmaların ön plana çıkacağı bir dönem olacaktır.

Hastalık nedenlerinin bulunabilmesi ve tedaviye yönelik yeni ilaçların geliştirilebilmesinde ise deneysel araştırmalar büyük bir önem kazanmaktadır. Bilimin uluslararası standartlarına uygun nitelikte araştırmaların yapılabilmesi için de uygun laboratuarlara, laboratuvarların içinde yeterli donanıma ve iyi yetişmiş bilim insanlarına gereksinim vardır.

Nöropsikofarmakoloji santral sinir sistemi ile ilişkili hastalıkların tedavisine yönelik yeni ve daha etkin ilaçların geliştirilmesine yönelik tüm araştırma faaliyetlerini de kapsayan oldukça dinamik bir bilim dalıdır. Santral kökenli hastalıkların nedenlerinin anlaşılabilmesi ve daha etkin ilaçların geliştirilebilmesi için bu hastalıkların kısmen veya tamamen deney hayvanlarında taklit edildiği modellerin yaratılması oldukça önemlidir.

NÖROPSİKİYATRİDE DENEY HAYVANLARI İLE ÇALIŞMANIN NEDENLERİ

Nöropsikiyatrik hastalıklarda gözlenen belirtilerin deney hayvanlarında taklit edilerek bu hastalıklara neden olan nörobiyolojik etki düzeneklerinin araştırılması aşağıdaki avantajları sağlar (1,2).

1. İnsan nöropatolojisi ile ilişkili etki düzenekleri araştırılırken gereksinim duyulan deneysel çalışmaların çoğunun insanlar üzerinde gerçekleştirilmesi etik olarak olanaksızdır. Deney hayvanlarında insanlardaki nörolojik hastalıkların belirtilerinin biri veya birkaçını taklit eden modeller oluşturulması davranışsal ve nörobiyolojik seviyede etki düzeneklerinin anlaşılmasına yardımcı olur. Çeşitli nöropatolojik durumlar ile ilişkili etki düzeneklerinin anlaşılmasına yönelik bazı invaziv yöntemler ancak deney hayvanlarına uygulanabilir.
2. Deneysel modeller üzerinde çeşitli değişkenler temel etkileri bakımından ve diğer değişkenlerle etkileşimleri bakımından ayrı ayrı değerlendirilebilirler. Örneğin, genetik, gelişimsel, sosyal ve biyolojik değişkenlerin etkileşimi farklı türlerde hem ayrı ayrı hem de çeşitli kombinasyonları şeklinde değerlendirilebilir.
3. Deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmalarda özgül davranış tipleri üzerine çeşitli tedavi tekniklerinin etkileri değerlendirilebilir. Ayrıca bu özgül davranışların fizyopatolojileri ve orijinleri üzerinde çalışmalar ve değerlendirmeler yapılabilir. Klinik çalışmalarda değerlendirilmek veya incelenmek istenen bir davranış tipi çok defa başka davranışlar ile birlikte ve bunları izole ederek ayrı ayrı değerlendirmek oldukça güçtür. Anhedoni, stereotipik ritüeller, sosyal çekilme, öğrenme ve bilişsel yeteneklerde değişiklikler bu duruma örnek verilebilir. Bu davranışları klinik çalışmalarda birlikte gözlemlenilen başka davranışlardan soyutlayarak tek başına değerlendirmek mümkün değildir.
4. Deney hayvanı modelleri psikotrop ilaçların klinik öncesi değerlendirilmesi için mutlaka gereklidir. İlaçların klinik çalışmalar öncesi toksik ve tedavi edici dozları, teratojenik etkileri gibi önemli yan etkileri ancak deneysel hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar ile öngörülebilir.
5. Deney hayvanları üzerindeki çalışmalarla belli bir hastalıkta niçin bazı ilaçlar etkili olurken bazılarının etkisiz olduğu gibi sorulara da yanıt bulunabilir.
6. Deneysel hayvan modelleri oluşan çeşitli davranışların fizyopatolojik olduğu kadar gelişimsel ve sosyal bakımdan da anlaşılmasına veya özgül bir davranışın nasıl oluştuğunun anlaşılmasına yardımcı olur.

NÖROPSİKİYATRİK ÇALIŞMALARDA KULLANILAN DENEY HAYVANI MODELLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Nöropsikiyatrik hastalıklar üzerindeki araştırmalarda kullanılabilecek deneysel hayvan modelleri temel olarak beş alt gruba ayrılabilir. Bunlar aşağıda sıralanmış ve kısaca özelliklerinden de bahsedilmiştir (1,2).

Davranışsal Benzerlik Modelleri:

İnsanlarda görülen nöropsikiyatrik bir hastalığın bir veya birkaç belirtisinin deney hayvanında oluşturularak insandaki hastalığın deney hayvanında taklit edilmesine dayanır. Bu tip modellerde hastalığın tedavisine yönelik yeni ilaçların geliştirilmesi veya var olan ilaçların etki güçlerinin karşılaştırılması yapılabilir. Bu modeller ayrıca aşağıda sıralayacağımız diğer modellerin oluşturulmasına da temel teşkil edebilir.

Teori Değerlendirmeye Yönelik Modeller:

Bir nöropsikiyatrik hastalığın etiyolojisi ile ilişkili teori ve/veya teorileri değerlendirmek üzere oluşturulan modellerdir. Burada hastalık nedeni olarak ileri sürülen teorinin doğru olup olmadığı deney hayvanı üzerinde test edilir.

Etki Düzenegi İncelemeye Yönelik Modeller:

Nöropsikiyatrik hastalıkların etki düzeneklerinin araştırılmasına yönelik modellerdir. Bu tip çalışmalarda çeşitli modellerde farklı etki düzeneklerinin incelenebilmesine yönelik nörobilim tekniklerinin de davranışsal çalışmaları destekleyecek şekilde protokole katılması gerekir. Deney hayvanlarının davranışlarına yönelik gözlemlere dayanan sonuçları nörobilimsel yöntemlerle elde edilen sonuçlarla kombine ederek yorumlamak da bu tip çalışmaların diğeri bir önemli özelliğidir.

Ampirik Yeterlilik Modelleri:

Tedavi yöntemlerinin klinik öncesi değerlendirilebilmesine olanak sağlar. En iyi bilinen ve en eski deneysel hayvan modelleridir. Bu modellerin kalitesi ve işe yarayış derecesi hatalı pozitif veya negatif sonuçlar verip vermemeleri ile ilişkilidir. Bu tip modellerde elde edilen sonuçlar klinik çalışmalarla da ne kadar teyit ediliyorsa modellerin o ölçüde işe yaradığı düşünülebilir.

Genetik Modeller:

Diğeri göre daha yeni modellerdir. Günümüzde genetik alandaki bilimsel ve teknolojik gelişmelere paralel olarak deney hayvanları üzerinde gerçekleştirilen genetik çalışmalar ile bazı nöropsikiyatrik hastalıkların belirtilerini doğal olarak sergileyen hayvan zincirleri oluşturmak mümkündür. Örneğin, Wistar Kyoto sıçanlar lokomotor aktivite ölçümlerinde spontan olarak depresif bir tablo sergilerler. Bu sıçanlar pasif sakinme cevabını diğeri sıçan türlerine göre daha hızlı bir şekilde edinirler ve stres yaratan uyarılara diğeri türlere göre daha hassastırlar. Benzer genetik çalışmalarla alkol tercih eden (ethanol-preferring) sıçanlar da üretilmiştir. Bunlar deneysel alkolizm çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadırlar.

NÖROPSİKİYATRİK ÇALIŞMALARDA KULLANILAN BAŞLICA DENEY HAYVANLARI

Nöropsikiyatri çalışmalarında kullanılan deneysel modeller için sıçan ve fare başta olmak üzere rodentler kolay üremeleri, beslenme ve bakımlarının ucuz ve kolay olması ve bir çok davranışsal test modeline kolaylıkla adapte olabilmeleri gibi nedenlerle oldukça sık kullanılırlar. Primatlar insana yakınlıkları nedeniyle nöropsikofarmakoloji çalışmalarında son derece önemli denekler olmakla beraber çok pahalı olmaları, özel bakım, beslenme ve barınmaya gereksinim duymaları gibi güçlükler nedeniyle kısıtlı olanaklara sahip olan laboratuvarlarda kullanılırlar. Diğeri denekler de kısıtlı ve çok özel bazı modeller dışında pek kullanılmazlar. Tablo 1'de nöropsikofarmakoloji çalışmalarında deneysel model oluşturmak için kullanılan başlıca deney hayvanı türleri görülmektedir:

Tablo 1. Nöropsikofarmakoloji çalışmalarında deneysel model oluşturmak için kullanılan deney hayvanları (2)

Rodentler

- Sıçan (Rat) (*Rattus norvegicus*)
- Fare (mouse) (*Mus musculus*)
- Gerbil (*Meriones unguiculatus*)
- Hamster (*Mesocricetus auratus*)
- Kobay (*Cavia porcellus*)

Evcil güvercinler

- Columba livia*

Primatlar

- Sincap maymunları (*Salmiri sciureus*)

Makaklar

- Rhesus maymunları (Macaques mulatta)
- Japon makakları (Macaques fuscata)
- Pig-tailed maymunlar (Macaques nemestrina)
- Baboon'lar (Papio anibus / cynocephalus)

Tavşanlar

- Evcil tavşan (Oryctolagus cuniculus)

Köpekler

Kediler

NÖROPSİKİYATRİK ÇALIŞMALARDA KULLANILAN DENEYSEL MODELLERİNİN BİLİMSEL YETERLİLİK KRİTERLERİ

Deneysel modeller aşağıdaki üç ölçüte uyduğu oranda bilimsel olarak yeterli kabul edilebilir (2,3):

Öngörüşel yeterlilik:

Hayvan deneylerinde elde edilen ilaç etkileri klinik çalışmalarda da gözlenmelidir. Bir ilaç deney hayvanlarında hastalık üzerine anlamlı bir etkiye sahip iken insanlarda böyle bir etkisi görülmeyebilir veya bunun tersi bir durumla (deney hayvanında etkisiz iken klinik çalışmalarda etkili) karşılaşılabılır. Yani deney hayvanlarında gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları klinikte hatalı pozitif veya negatif sonuçlarla ilişkili olabilir ve bir deneysel modelin sadece bu ölçüt üzerinden değerlendirilmesi hatalı öngörüşlere neden olabilir.

Görüntüşel yeterlilik:

Üzerinde çalışılan nöropsikiyatrik hastalık ile davranışsal hayvan modeli arasındaki fenomolojik benzerliklerle ilişkilidir. Burada hayvan modelinin insandaki hastalık belirtilerini ne ölçüde taklit ettiği önemlidir ve model insandaki belirtileri taklit ettiği ölçüde bilimsel yeterliliğe sahiptir.

Yapısal Yeterlilik:

Bu ölçüt hastalığa neden olan klinik koşul ile hastalığın oluşması arasındaki teorik ilişkiyi kapsar. Davranışsal hayvan modellerinde insanda gözlenen nöropsikiyatrik hastalıkta önemli olduğu düşünölen çeşitli risk faktörlerinin rölatif katkısını değerlendirmek olanaklı olmalıdır. Bir davranışsal model insanda hastalığa neden olan risk faktörlerini kapsadığı ve bunların hastalığa olan katkılarını doğru biçimde yansıtabildiği ölçüde bilimsel yeterliliğe sahiptir.

Yukarıda sıralanan ve tartışılan yeterlilik ölçütlerinin tümüne aynı anda sahip olan bir davranışsal hayvan modeli olmadığı gibi, bu modellerin çoğu her bir ölçütü ayrı ayrı %100 kesinlikle sağlayamamaktadır. Bununla beraber, bilimsel teknolojideki gelişmeye paralel olarak davranışsal modeller de giderek daha ideale yaklaşmaktadır.

KAYNAKLAR

1. McKinney WT, Jr. Animal research and its relevance to Psychiatry. In: Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Saddock BJ, Saddock VA, (Eds.), 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, s. 545-562.
2. Uzbay İT. Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Teknikler. Çizgi Tıp Kitapevi, Ankara, 2004.
3. Willner P. Animal models of depression: validity and applications. In: Depression and Mania: from Neurobiology to Treatment. Gessa GL, Fratta W, Paris L, Serra G (Eds.), Raven Press, New York, 1995a, s. 19-42