

BÖLÜM 24

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUĞU MODELİ OLUŞTURULAN KEMİRGENLERDE KULLANILABİLECEK DAVRANIŞ DENEYLERİ

*Prof. Dr. Meltem BAHÇELİOĞLU¹
Doktora Öğrencisi Ayşen ÇALIKUŞU²*

Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB) erken yaş döneminde ortaya çıkan nörogelişimsel bir bozukluktur. Tanı konulurken özellikle tekrarlayıcı davranışlar, sosyal etkileşimde iletişimde bozulmalar ve bilişsel katılık/ esneklik başlıklarını içeren 3 temel semptom belirtilmiştir (1). Garip yürüyüş, sakarlık gibi eşlik eden motor bozukluklar görülebilmektedir. Bireyler konuşma sırasında normal göz temasını sürdürmeyebilir ve anormal göz hareketleri gösterebilir. Genellikle ilk 18-24 ay arası temel semptomların ortaya çıkmaktadır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel (hava kirliliği, anne-baba yaşı, anne sigara kullanımı, gebelikte ilaç kullanımı, teratojen maruziyeti, stres vb.) faktörler sebepler arasında gösterilmektedir. Semptomların çeşidi ve şiddeti bireysel farklılıklar göstermektedir. Nörogelişimsel hastalıklar, uyku sorunları, anksiyete ve hiperaktivite OSB'ye sıklıkla eşlik etmektedir. Bozukluğun kesin bir tedavisi bulunmamaktadır (2-8).

Bozukluğun etiyojisini, tedavisini araştırmak için insanlara yapılabilecek manipülasyonlar kısıtlıdır bu nedenle hayvan deneyleri kaçınılmaz gibi görünmektedir. Otizm Spektrum Bozukluğunda görülen semptomları hayvanlar üzerinde modellemek oldukça zordur çünkü murin karşılığı yoktur. Otizm

¹ Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Anatomi AD., Nörobilim ve Nöroteknoloji Mükemmeliyet Merkezi (NÖROM) E-posta: mbahcelioglu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5279-3450

² Doktora Öğrencisi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü YÖK 100/2000, İnsan Beyni ve Nörobilim doktora Programı, Nörobilim ve Nöroteknoloji Mükemmeliyet Merkezi (NÖROM) E-posta: aysencalikusu01@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5279-3450

beklenir ve denemeler 4 kere tekrar edilir. Her bir denemede 4 farklı noktadan sırasıyla suya bırakılır. Platformu bulan başarılı kemirgenin deneyi sonlandırılır.

2. aşama bitişi; başarılı kemirgenler için platformu bulduğunda deney sonlandırılır.

Başarısız kemirgenler için üst üste 5 gün 4 deneme olacak şekilde deney tekrarlanır.

Deney bitişinden 24 saat sonra edinsel öğrenmeyi değerlendirmek için dalış denemesi yapılır.

Bu aşamada ters öğrenme, platformun konumuyla ilgili ilk öğrenmenin değerlendirilmesi ve yeni hedef pozisyonuna doğrudan bir yol belirlenmesi durumları analiz edilir. Gizli platform 2. aşamada bulunduğu kadranın çaprazına suyun altında kalacak şekilde yerleştirilir. Geriye kalan 3 kadrandan 1 tanesine kemirgen bırakılarak 1 dk içerisinde yeri değiştirilmiş olan gizli platformu bulması için gözlemlenir. Deneme sırasında başarısız olanlar yeri değiştirilmiş olan gizli platform üzerine konularak 10 sn beklenir, tekrar suya bırakılır ve gizli platformu bulması için tekrar gözlemlenir. Her bir denemede 4 farklı noktadan sırasıyla suya bırakılır. Her başarısız deneme sonunda 10 sn beklenir ve denemeler 4 kere tekrar edilir. Platformu bulan başarılı kemirgenlerin deneyi sonlandırılır.

3. aşama bitişi; başarılı kemirgenler için platformu bulduğunda deney sonlandırılır.

Başarısız kemirgenler için üst üste 5 gün 4 deneme olacak şekilde deney tekrarlanır.

Deney bitişinden 24 saat sonra ters öğrenmeyi (*reversal learning*) değerlendirmek için gizli platform çıkarılır ve suda dalış denemesi yapılır (18, 21).

Tüm deneyler genelde kullanılan metotlar şeklinde yazılmıştır. Araştırmacıların deney planına ve kullanacakları kemirgen türlerine göre değişiklik gösterilir.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-V). American Psychiatric Press, Washington DC. Edition, F.J.A.P.A., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 2013. **21**(21): p. 591-643.
2. Arndt TL, Stodgell CJ, Rodier PM. The teratology of autism. *Int J Dev Neurosci*. 2005 Apr-May;23(2-3):189-99. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2004.11.001. PMID: 15749245.
3. Modabbernia, A., Velthorst, E., & Reichenberg, A. (2017). Environmental risk factors

- for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Molecular autism*, 8, 13. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>
4. Nicolini, C., & Fahnestock, M. (2018). The valproic acid-induced rodent model of autism. *Experimental neurology*, 299(Pt A), 217–227. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.04.017>
 5. Simmons, D. H., Titley, H. K., Hansel, C., & Mason, P. (2021). Behavioral Tests for Mouse Models of Autism: An Argument for the Inclusion of Cerebellum-Controlled Motor Behaviors. *Neuroscience*, 462, 303–319. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.05.010>
 6. De Rubeis, S., & Buxbaum, J. D. (2015). Genetics and genomics of autism spectrum disorder: embracing complexity. *Human molecular genetics*, 24(R1), R24–R31. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv273>
 7. Ey, E., Leblond, C. S., & Bourgeron, T. (2011). Behavioral profiles of mouse models for autism spectrum disorders. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*, 4(1), 5–16. <https://doi.org/10.1002/aur.175>
 8. Sahin, M., & Sur, M. (2015). Genes, circuits, and precision therapies for autism and related neurodevelopmental disorders. *Science (New York, N.Y.)*, 350(6263), 10.1126/science.aab3897 aab3897. <https://doi.org/10.1126/science.aab3897>
 9. Balemans, M. C., Huibers, M. M., Eikelenboom, N. W., Kuipers, A. J., van Summen, R. C., Pijpers, M. M., Tachibana, M., Shinkai, Y., van Bokhoven, H., & Van der Zee, C. E. (2010). Reduced exploration, increased anxiety, and altered social behavior: Autistic-like features of euchromatin histone methyltransferase 1 heterozygous knockout mice. *Behavioural brain research*, 208(1), 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.11.008>
 10. Dachtler, J., Glasper, J., Cohen, R. N., Ivorra, J. L., Swiffen, D. J., Jackson, A. J., Harte, M. K., Rodgers, R. J., & Clapcote, S. J. (2014). Deletion of α -neurexin II results in autism-related behaviors in mice. *Translational psychiatry*, 4(11), e484. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.123>
 11. Mabunga, D. F., Gonzales, E. L., Kim, J. W., Kim, K. C., & Shin, C. Y. (2015). Exploring the Validity of Valproic Acid Animal Model of Autism. *Experimental neurobiology*, 24(4), 285–300. <https://doi.org/10.5607/en.2015.24.4.285>
 12. Wöhr M. and Scattoni M. L., Behavioural methods used in rodent models of autism spectrum disorders: Current standards and new developments, *Behavioural Brain Research* Vol. 251, 2013, p. 5-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.05.047>
 13. MacFabe, D. F., Cain, D. P., Rodriguez-Capote, K., Franklin, A. E., Hoffman, J. E., Boon, F., Taylor, A. R., Kavaliers, M., & Ossenkopp, K. P. (2007). Neurobiological effects of intraventricular propionic acid in rats: possible role of short chain fatty acids on the pathogenesis and characteristics of autism spectrum disorders. *Behavioural brain research*, 176(1), 149–169. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.07.025>
 14. Chang, Y. C., Cole, T. B., & Costa, L. G. (2017). Behavioral Phenotyping for Autism Spectrum Disorders in Mice. *Current protocols in toxicology*, 72, 11.22.1–11.22.21. <https://doi.org/10.1002/cptx.19>
 15. Ku, K. M., Weir, R. K., Silverman, J. L., Berman, R. F., & Bauman, M. D. (2016). Behavioral Phenotyping of Juvenile Long-Evans and Sprague-Dawley Rats: Implications for Preclinical Models of Autism Spectrum Disorders. *PloS one*, 11(6), e0158150. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158150>

16. Mehta, M. V., Gandal, M. J., & Siegel, S. J. (2011). mGluR5-antagonist mediated reversal of elevated stereotyped, repetitive behaviors in the VPA model of autism. *PloS one*, 6(10), e26077. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026077>
17. Crawley J. N. (2007). Mouse behavioral assays relevant to the symptoms of autism. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 17(4), 448–459. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00096.x>
18. Teng, B. L., Nonneman, R. J., Agster, K. L., Nikolova, V. D., Davis, T. T., Riddick, N. V., Baker, L. K., Pedersen, C. A., Jarstfer, M. B., & Moy, S. S. (2013). Prosocial effects of oxytocin in two mouse models of autism spectrum disorders. *Neuropharmacology*, 72, 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.038>
19. Toubas, P. L., Abla, K. A., Cao, W., Logan, L. G., and Seale, T. W. (1990). Latency to enter a mirrored chamber: a novel behavioral assay for anxiolytic agents. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 35, 121–126. doi: 10.1016/0091-3057(90)90215-4
20. Narita, M., Oyabu, A., Imura, Y., Kamada, N., Yokoyama, T., Tano, K., Uchida, A., & Narita, N. (2010). Nonexploratory movement and behavioral alterations in a thalidomide or valproic acid-induced autism model rat. *Neuroscience research*, 66(1), 2–6. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2009.09.001>
21. Barnhart, C. D., Yang, D., & Lein, P. J. (2015). Using the Morris water maze to assess spatial learning and memory in weanling mice. *PloS one*, 10(4), e0124521. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124521>