

ŞİZOFRENİ HAYVAN MODELLERİ

26 BÖLÜM

Osman Hasan Tahsin KILIÇ

GİRİŞ

Şizofreni, Dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini etkileyen bilişsel, duygusal, sosyal ve algısal işlevlerin bozulduğu sanrılar, varsanılar, negatif belirtiler, dezorganize konuşmalar ve davranışlarla karakterize kronik, ağır bir mental bozukluktur. Erkekler ve kadınlarda eşit oranda görülen hastalık erkeklerde daha erken olmak üzere genç yaşlarda başlar (1).

Etiyolojisinde genetik ve çevresel etmenler birlikte sorumlu tutulmaktadır (2). İkiz çalışmaları ve “Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları” hastalık gelişimde güçlü bir genetik bileşene işaret etmektedir (3). Etiyolojisinde en çok kabul gören “Çift Vuruş” modeline göre erken nörogeşimsel süreci etkileyen çevresel ve genetik faktörler sessiz bir dönem geçtikten sonra ergenlik ya da genç erişkinlik yaşlarında aşırı stres ya da madde kullanımı gibi tetikleyici olaylar sonrasında klinik şizofreni belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Çevresel etmenler konusunda en güçlü veriler perinatal döneme aittir. Hastaların %20' sinde perinatal komplikasyonlar bildirilmektedir. Çocukluk çağı travmaları, istismarları ve madde kullanımı şizofreni için bilinen diğer risk faktörleridir (4).

Şizofreninin patofizyolojisine yönelik çalış-

malarda dopamin disfonksiyonu son yıllara kadar en çok araştırılan hipotez olmasına karşın tek başına şizofrenide görülen tüm belirtileri açıklayamaması nedeni ile giderek popülerliğini yitirmektedir. Tedavide kullanılan dopamin reseptör antagonistleri hastalığın pozitif belirtilerine etkili iken negatif ve bilişsel belirtilere yeterli etki sağlayamamaktadır. Bu nedenlerle şizofrenide alternatif nörotransmitter sistemleri hastalığın patofizyolojisinde araştırılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler şizofrenide glutamat disfonksiyonu olduğunu ortaya koymaktadır. Şizofreni hastalarının beyin omurilik sıvısında glutamat düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca hastalıktan müzdarip kişilerin Hipokampus ve Talamuslarında NMDA ve AMPA reseptör ekspresyonlarının azaldığı tespit edilmiştir (5).

Şizofreni hastalarında beyin yapısındaki değişikliklere ait nispeten tutarlı değişiklikler; prefrontal, medial, temporal ve inferior parietal korteks gibi bilişi düzenleyen beyin bölgelerinde alterasyonlar, lateral ventriküllerde genişleme, hipokampus hacminde ve gri maddede azalma olarak özetlenebilir (6). Ancak bu yapısal değişikliklerin şizofreni gelişimine katkıda bulunup bulunmadığı veya altta yatan etiyoloji ile ilişkili mekanizmaların sonucu olup olmadığı netliğe kavuşmamıştır.

Brattleboro sıçanı modelleri iyi karakterize edilmiştir. Bu sıçan tarafından sergilenen davranışsal fenotipler ve psikotropoların bu bozulmuş davranışlar üzerindeki etkilerini genişçe araştırılmıştır. Kahverengi Norveç sıçanlarında antipsikotiklerin etkilerini inceleyen ilk çalışmalarda ne haloperidolün ne de klozapinin PPI defisitini azaltmadığı saptanmışken daha yakın tarihli bir çalışmada klozapinin etkili olduğu ancak haloperidolün etkili olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca başka çalışmalarda oksitosin ve Nörotensin-1 reseptörü agonisti PD149163 de PPI' yı arttırmıştır (7,28,29).

4. Şizofreninin Hayvan Modellerinde Cinsiyet Farklılıkları

Şizofrenide hastalığın başlangıç yaşı seyri ve tedavi yanıtı açısından cinsiyetler arasında belirgin farklılıklar vardır. Benzer şekilde şizofreninin hayvan modellerinde erkekler ve kadınlar arasında cinsiyet farklılıkları da vardır. Bu farklılıklar şizofreninin hem nörogelişimsel hem de genetik modellerinde de tespit edilmiştir (10). Prenatal PolyI: C uygulaması sonrası korku koşullanması, yer değiştirme ve tanıma belleği çalışmalarında erkekler özgü bozukluklar bildirilirken, uzamsal bellek çalışmalarında kadınlara özgü bozukluklar bildirilmiştir (30). Genel olarak, latent inhibisyon, PPI, tanıma belleği ve sosyal davranış dahil prefrontal kortekse bağlı görevler, erkeklerde MIA sonrası kadınlardan daha fazla bozulma eğilimindedir (31,32).

Genel olarak, literatürdeki genetik şizofreni modellerindeki cinsiyet farklılıkları hakkındaki veriler değişkendir. DISC1 mutasyonlarını araştıran çalışmalar, doğum sonrası mutasyonlar indüklendiğinde cinsiyete özgü davranış farklılıklarının gözlemlendiğini, erkeklerin hiperaktivite sergilediğini ve dişilerin mekânsal hafızasında değişkenlikler olduğunu göstermiştir (33). Doğum öncesi ve sonrası mutant ekspresyonu erkeklerde saldırganlık artışına, değişen sosyal davranışlara ve psikostimülan kaynaklı lokomotor hiperaktiviteye, kadınlarda daha depresif

fenotiplere duyarlılık ile sonuçlanmaktadır. Kortikal piramidal hücrelerde eksitator / inhibitör sinaptik aktivite oranında erkekler özgü artışlar da DISC1 mutantlarında bildirilmiştir (34).

Diğer genetik araştırmalarda da cinsiyet farklılıkları gözlenmiştir. Genel olarak, bilişsel bozukluklar NRG1-ErbB4 mutantlarındaki erkeklerde daha şiddetli olma eğilimindedir (35). Yetişkin heterozigot reelin mutant erkek farelerde MK-801175'e lokomotor yanıt ve sosyal tanıma belleğinde bozulmalar artarken kadın mutant farelerde bu değişimler gözlenmemiştir (10).

Özet

Karmaşık, heterojen etiyolojisine rağmen hayvan modelleri şizofrenideki beyin patolojileri hakkındaki bilgilerimizi arttırmıştır. Bu modeller farmakoterapi için yolların tanımlanmasına, potansiyel yeni antipsikotiklerin daha iyi araştırılmasına ve etkilerinin doğrulanmasına izin vermektedir. Modellerin sürekli geliştirilmesi sayesinde şizofreninin patofizyolojisi konusundaki artacak anlayışımızla, halihazırda mevcut olan ajanlara kıyasla daha az yan etkiye sahip daha hızlı ve etkili tedavilerin geliştirilmesi mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Şizofreni, gelişimsel, farmakolojik, genetik, hayvan modelleri

KAYNAKLAR

1. Ulaş, H., Taşlıca, S., & Alptekin, K. (2008). Şizofrenide nörofizyolojik ve nörokognitif genetik belirleyicilerin (endofenotip) yeri. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 11(Supp: 4), 12-19.
2. Tsuang, M.T., Stone, W.S., Faraone, S.V., 2000. Schizophrenia: family studies and treatment of spectrum disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2 (4), 381-391. Retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/22033752>.
3. Sullivan, P.F., 2010. The psychiatric GWAS consortium: big science comes to psychiatry. *Neuron* 68 (2), 182-186. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2010.10.003>.
4. Powell, S.B., 2010. Models of neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia. *Curr. Top Behav. Neurosci.* 4, 435-481.
5. Özdemir, O., & Özdemir, P. G. (2016). Glutamat sistemi ve şizofreni. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 8(4), 394-405.

6. Nasrallah, H., Tandon, R., Keshavan, M., 2011. Beyond the facts in schizophrenia: closing the gaps in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 20 (4), 317–327.
7. Feifel, D., & Shilling, P. D. (2017). Modeling schizophrenia in animals. In *Animal Models for the Study of Human Disease* (pp. 587-617). Academic Press.
8. Jaaro-Peled, H., Ayhan, Y., Pletnikov, M.V., Sawa, A., 2010. Review of path-ological hallmarks of schizophrenia: comparison of genetic models with patients and nongenetic models. *Schizophr. Bull.* 36 (2), 301–313.
9. Lipska, B.K., Weinberger, D.R., 2002. A neurodevelopmental model of schizophrenia: neonatal disconnection of the hippocampus. *Neuro-tox. Res.* 4 (5–6), 469–475.
10. Winship, I. R., Dursun, S. M., Baker, G. B., Balista, P. A., Kandratavicius, L., Maia-de-Oliveira, J. P., ... & Howland, J. G. (2019). An overview of animal models related to schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 64(1), 5–17.
11. Moore, H., Jentsch, J.D., Ghajarnia, M., Geyer, M.A., Grace, A.A., 2006. A neurobehavioral systems analysis of adult rats exposed to methylazoxymethanol acetate on E17: implications for the neuropathology of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 60 (3), 253–264.
12. Ibi D, Yamada K. Therapeutic targets for neurodevelopmental disorders emerging from animal models with perinatal immune activation. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):28218–28229.
13. Millan, M.J., Brocco, M., 2008. Cognitive impairment in schizophrenia: a review of developmental and genetic models, and pro-cognitive profile of the optimized D(3) > D(2) antagonist, S33138. *Therapie* 63 (3), 187–229.
14. Tsai, G., Coyle, J.T., 2002. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 42, 165–179.
15. Javitt, D.C., 2010. Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 47 (1), 4–16.
16. Bujas-Bobanovic M, Bird DC, Robertson HA, et al. Blockade of phencyclidine-induced effects by a nitric oxide donor. *Br J Pharmacol.* 2000;130(5):1005–1012.
17. Hallak JE, Maia-de-Oliveira JP, Abrao J, et al. Rapid improvement of acute schizophrenia symptoms after intravenous sodium nitroprusside: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(7):668–676.
18. Jaaro-Peled H. Gene models of schizophrenia: DISC1 mouse models. *Prog Brain Res.* 2009;179:7586.
19. . Clapcote S, Lipina T, Millar J, et al. Behavioral phenotypes of Disc1 missense mutations in mice. *Neuron.* 2007;54(3):387–402.
20. Bassett AS, Chow EWC. Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Psychiatry Reports.* 2008;10(2):148–157.
21. Karayiorgou M, Simon TJ, Gogos JA. 22q11.2 Microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(6):402–416.
22. Karl T, Duffy L, Scimone A, et al. Altered motor activity, exploration and anxiety in heterozygous neuregulin 1 mutant mice: implications for understanding schizophrenia. *Genes Brain Behav.* 2007;6(7):677–687.
23. Chen Y-J, Johnson MA, Lieberman MD, et al. Type III neuregulin-1 is required for normal sensorimotor gating, memory-related behaviors, and corticostriatal circuit components. *J Neurosci.* 2008;28(27):6872–6883
24. Burdick KE, Lencz T, Funke B, et al. Genetic variation in DTNBP1 influences general cognitive ability. *Hum Mol Genet.* 2006;15(10):1563–1568.
25. Cox MM, Tucker AM, Tang J, et al. Neurobehavioral abnormalities in the dysbindin-1 mutant, sandy, on a C57BL/6 genetic background. *Genes Brain Behav.* 2009; 8(4):390–397.
26. Ouagazzal, A.M., Jenck, F., Moreau, J.L., 2001. Drug-induced potentiation of prepulse inhibition of acoustic startle reflex in mice: a model for detecting antipsychotic activity? *Psychopharmacology (Berl.)* 156 (2–3), 273–283.
27. Olivier, B., Leahy, C., Mullen, T., et al., 2001. The DBA/2J strain and prepulse inhibition of startle: a model system to test antipsychotics? *Psychopharmacology (Berl.)* 156 (2–3), 284–290.
28. Feifel, D., Shilling, P.D., Belcher, A.M., 2012. The effects of oxytocin and its analog, carbetocin, on genetic deficits in sensorimotor gating. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 22 (5), 374–378.
29. Feifel, D., Shilling, P.D., Hillman, J., Maisel, M., Winfield, J., Melendez, G., 2015. Peripherally administered oxytocin modulates latent inhibition in a manner consistent with antipsychotic drugs. *Behav. Brain Res.* 278, 424–428.
30. O’Leary C, Desbonnet L, Clarke N, et al. Phenotypic effects of maternal immune activation and early postnatal milieu in mice mutant for the schizophrenia risk gene neuregulin-1. *Neuroscience.* 2014;277:294–305.
31. Ratnayake U, Quinn T, LaRosa DA, et al. Prenatal exposure to the viral mimetic poly I: C alters fetal brain cytokine expression and postnatal behavior. *Dev Neurosci.* 2014; 36(2):83–94.
32. Howland JG, Cazakoff BN, Zhang Y. Altered object-in-place recognition memory, prepulse inhibition, and locomotor activity in the offspring of rats exposed to a viral mimetic during pregnancy. *Neuroscience.* 2012;201:184–198.
33. Pletnikov MV, Ayhan Y, Nikolskaia O, et al. Inducible expression of mutant human DISC1 in mice is associated with brain and behavioral abnormalities reminiscent of schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2008;13(2):173–186.
34. Hill RA. Sex differences in animal models of schizophrenia shed light on the underlying pathophysiology. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;67:41–56.
35. Golub MS, Germann SL, Lloyd KC. Behavioral characteristics of a nervous system-specific erbB4 knock-out mouse. *Behav Brain Res.* 2004;153(1):159–170.