

DENEY HAYVANLARINDA ANKSİYETE MODELLERİ

30 BÖLÜM

Güven GÜVENDİ

GİRİŞ

Anksiyete, kişinin geleceğe yönelik planlama kapasitesini artırmaya yardımcı olan, korkunun daha gelişmiş bir şekli olarak değerlendirilmektedir (1). Korku, çoğunlukla somut ve ani bir tehlikeye karşı gelişirken; anksiyete ise genellikle belirsiz veya öngörülebilir potansiyel tehditlere karşı oluşan yanıtların bütünüdür (2).

Deney hayvanı kullanılan araştırmalarda bir model, insanın fizyolojik, patofizyolojik veya davranışsal özelliklerine benzer yanıtlar oluşturmak amacıyla insan olmayan bir türde geliştirilen bir deney düzeneği veya protokol olarak tanımlanmaktadır. Oluşturulan modeller ile deney hayvanlarının davranışsal yanıtları kaydedilip değerlendirilmektedir (3).

Korku ve anksiyetenin değerlendirilmesinde kullanılan pek çok model, deney hayvanlarının stresli koşullardaki tepkilerini incelemek amacıyla ikilemde kalma (zıtlasma) ve yeni alanları keşfetme ile ilgili parametreler içermektedir (4). Yeni objelere karşı yaklaşma veya yeni bir ortamda hareket miktarındaki artışın deney hayvanının keşfetme eğilimini; kaçınma davranışının ya da keşfetmeye yönelik hareketlerin azalmasının ise anksiyete ilişkili davranışları yansıttığı düşünülmektedir (5).

Deney hayvanlarında uygulanan anksiyete modellerinde insanlarda görülen anksiyete bozukluklarının tüm özellikleri ve semptomlarının oluşması nadiren gözlenen bir durumdur ve model uygulama düşüncesi sırasında böyle bir uyumun mükemmel olması beklenmemelidir. Çünkü insanlar ile deney hayvanları arasındaki kompleks kognitif farklılıklar, insanlarda görülen psikiyatrik bozuklukların davranış çıktılarının deney hayvanında bire bir gözlenmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle anksiyete modellerinin daha ziyade bu bozukluklarla ilişkili olabilecek bir genel anksiyete durumunu göstereceği düşünülmelidir (6).

Herhangi bir koşula bağlı olmayan zıtlasma testleri, öğrenmeye bağlı olmayan korku ve kaçınma davranışlarını gösterdiği için etolojik testler olarak isimlendirilir (örneğin yükseltilmiş artı labirent testi, açık alan testi, aydınlık-karanlık kutu testi) (Tablo 1). Etolojik testler genel olarak deney hayvanının doğal motivasyonel davranışları (yeni alanları keşfetme içgüdüğü gibi) ile doğal sakınma durumlarını (açık ve aydınlık alanlarda bulunmama isteği gibi) bir araya getirmektedir. Örneğin yükseltilmiş artı labirent testinde deney hayvanı düzenekte bulunan yanları açık ve yükseltilmiş kollarda bulunmaktan kaçınmakta, yanları kapalı olan kollarda bulunma-



Şekil 4. Yükseltilmiş artı labirent test düzeneği (25)



Şekil 5. Aydınlık karanlık test düzeneği (28)

3. Aydınlık Karanlık Testi

Aydınlik karanlık testi, deney hayvanının yeni bir çevreyi keşfetme içgüdüğü ile açık ve aydınlık bir alandan sakınma davranışı arasındaki zıtlaşmanın değerlendirildiği bir başka modeldir. Aydınlik karanlık testinde kullanılan deney düzeneğinde yaklaşık 400 lux şiddetinde aydınlatılan beyaz renkli bir alan ile siyah renkli ve aydınlatma yapılmayan iki bölüm bulunmaktadır. İki bölüm arasında deney hayvanının geçebileceği büyüklükte bir aralık vardır. Deney hayvanı düzeneğe 5 dakika boyunca izlenmekte, aydınlık ve karanlık alanlar arasındaki geçiş sayısı ile aydınlık ve karanlık alanlarda geçirilen süre kaydedilmektedir (26).

Aydınlık ve karanlık bölümler arası geçiş sayısının keşif davranışı ile ilişkili olduğu; ancak lokomotor aktiviteyi göstermediği bildirilmektedir (27). Bu nedenle bu modelin anksiyojenik maddelerden anksiyolitik maddelerin etkinliğinin değerlendirilmesinde daha doğru sonuçlar vereceği dikkate alınmalıdır. Ayrıca aydınlık alanın aydınlatılmasında kullanılan ışık kaynağının karanlık bölüme en az düzeyde ışık geçecek şekilde konumlandırılması gerekmektedir.

Sonuç

Deney hayvanlarında kullanılan anksiyete modelleri, anksiyete bozukluklarının altında yatan nörobiyolojik mekanizmaları araştırmak ve yeni anksiyolitik ilaçların geliştirilmesi için önemli bir araçtır. Model seçiminde test edilen hipotez, deney tasarımı, araştırmacının deneyimi, laboratuvar koşulları ve modelin sınırlılıkları dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, her bir hayvan modelinin artıları ve eksileri olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca metodoloji açısından birbirlerine benzemelerine rağmen anksiyete oluşturma mekanizması açısından modeller birbirleri ile oldukça az benzerlik göstermektedirler (29). Ölçüm ve değerlendirmeler tek bir model kullanılarak yapılabilirse de, her modelin birbirinden farklı davranışsal fenotipleri gösterebileceği göz önüne alınarak birden fazla sayıda modelin kullanılması ile daha doğru sonuçlar elde edilecektir (30).

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, deney hayvan modeli, etoloji, stres, korku, zıtlasma

KAYNAKLAR

1. Barlow DH. Unraveling the mysteries of anxiety and its disorders from the perspective of emotion theory. *Am Psychol.* 2000;11(55):1247-1263.
2. Grupe DW, Nitschke JB. Uncertainty and anticipation in anxiety: an integrated neurobiological and psychological perspective. *Nat Rev Neurosci.* 2013;7(14):488-

- 501.
3. Deussing JM. Animal models of depression. *Drug Discovery Today: Disease Models*. 2006;4(3):375-383.
4. Chadman KK, Yang M, Crawley JN. Criteria for validating mouse models of psychiatric diseases. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009;1(150b):1-11.
5. Dulawa SC, Grandy DK, Low MJ, et al. Dopamine D4 receptor-knock-out mice exhibit reduced exploration of novel stimuli. *J Neurosci*. 1999;21(19):9550-9556.
6. Lister RG. Ethologically-based animal models of anxiety disorders. *Pharmacol Ther*. 1990;3(46):321-340.
7. Rodgers RJ. Animal models of 'anxiety': where next? *Behav Pharmacol*. 1997;6-7(8):477-496; discussion 497-504.
8. Rodgers RJ. (2010). Koob GF, Moal ML, Thompson RF (Ed.), *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience* içinde. pp. 90-100). Oxford: Academic Press
9. R.J. Rodgers B-JC, A. Dalvi, A. Holmes. Animal models of anxiety: an ethological perspective. *J Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1997;30):289-304.
10. Howard JL, Pollard GT. Effects of buspirone in the geller-seifter conflict test with incremental shock. 1990;1(19):37-49.
11. File SE, Lippa AS, Beer B, et al. Animal tests of anxiety. *Curr Protoc Neurosci*. 2004;Chapter 8):Unit 8.3.
12. Safi K, Neuhaus-Wespy F, Welzl H, et al. Mouse anxiety models and an example of an experimental setup using unconditioned avoidance in an automated system - IntelliCage. *Cognition, Brain, Behavior*. 2006;X):475-488.
13. Lippa AS, Coupet J, Greenblatt EN, et al. A synthetic non-benzodiazepine ligand for benzodiazepine receptors: a probe for investigating neuronal substrates of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav*. 1979;1(11):99-106.
14. B Singh PJ, J Dahiya, S Khokhara. Research methods for animal studies of the anxiolytic drugs. *The Pharma Innovation Journal*. 2015;1(5):19-22.
15. George FK SC, Karen B. (1999). Alan FS CB (Ed.), *Textbook of Psychopharmacology* içinde. pp. 133-141). Washington, DC: The American Psychiatric Press
16. Treit D, Pinel JP, Fibiger HC. Conditioned defensive burying: a new paradigm for the study of anxiolytic agents. *Pharmacol Biochem Behav*. 1981;4(15):619-626.
17. Vázquez NLA, Casalegno R, Monroy-López E, et al. (2016). Andersen ML, Tufik S (Ed.), *Rodent Model as Tools in Ethical Biomedical Research* içinde. pp. 345-360). Cham: Springer International Publishing
18. Hall CS. Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *Journal of Comparative Psychology*. 1934;3(18):385.
19. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*. 2010;10(13):1161-1169.
20. Gould TD, Dao DT, Kovacs CE. (2009). Gould TD (Ed.), *Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice: Characterization Using Behavioral Tests* içinde. pp. 1-20). Totowa, NJ: Humana Press
21. Pellow S, Chopin P, File SE, et al. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*. 1985;3(14):149-167.
22. File SE. Age and anxiety: Increased anxiety, decreased anxiolytic, but enhanced sedative, response to chlordiazepoxide in old rats. 1990;2(5):169-173.
23. File SE. The interplay of learning and anxiety in the elevated plus-maze. *Behav Brain Res*. 1993;1-2(58):199-202.
24. File SE. Factors controlling measures of anxiety and responses to novelty in the mouse. *Behav Brain Res*. 2001;1-2(125):151-157.
25. Ari C, D'Agostino DP, Diamond DM, et al. Elevated Plus Maze Test Combined with Video Tracking Software to Investigate the Anxiolytic Effect of Exogenous Ketogenic Supplements. *J Vis Exp*. 2019;143(
26. Costall B, Jones BJ, Kelly ME, et al. Exploration of mice in a black and white test box: validation as a model of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav*. 1989;3(32):777-785.
27. Crawley JN. Neuropharmacologic specificity of a simple animal model for the behavioral actions of benzodiazepines. *Pharmacol Biochem Behav*. 1981;5(15):695-699.
28. Serchov T, Calker D, Biber K. Light/Dark Transition Test to Assess Anxiety-like Behavior in Mice. *BIO-PROTOCOL*. 2016;6):
29. Ramos A. Animal models of anxiety: do I need multiple tests? *Trends Pharmacol Sci*. 2008;10(29):493-498.
30. van Gaalen MM, Steckler T. Behavioural analysis of four mouse strains in an anxiety test battery. *Behav Brain Res*. 2000;1(115):95-106.