

DEPRESYON - SEROTONİN, PREKLİNİK ÇALIŞMALAR *

Dr. Şükran ATAMER-ŞİMŞEK**

ÖZET

Depresyon oluşturmaya amaçlayan deneysel modeller, insan psikopatolojisinin açıklamada yeterli değildirler, ancak ilaç etkisiyle oluşan davranışsal değişiklikleri değerlendirme ve depresyon patogenezine yönelik teorileri geliştirmede ve santral sinir sisteminin fonksiyonlarını açıklamada önemli katkıları olmaktadır. Depresyonu insanlardaki şekliyle deney hayvanlarında oluşturmak olası değildir, bu modeller depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlara, elde edilen davranış değişiklikleri doğrultusunda, oluşturdukları yanıtı ölçerek klinikte kullanımlarında, etkinlikleri açısından öngörülse değer taşımaktadırlar.

Anahtar Kelimeler: Preklinik Araştırma, Depresyon, Serotonin, Depresyonun hayvan modeli

Klinik Psikofarm. Bül. 3:1-2, (26-34), 1993.

SUMMARY

Depression-Serotonin, Preclinical Research

Animal behavioural models of depression cannot exactly stimulate human psychopathology, but they can be used to evaluate behavioural changes induced by drugs and to suggest hypothesis about the function of the central nervous system and its involvement in depression. Human depression cannot be induced in animals, so the models cannot be claimed to reproduce human psychopathology, but they are intended to induce changes that are sensitive to therapeutic agents, in a manner predictive of their effects in humans. This article summarizes the animal models of depression, their validity and the involvement of serotonin (5-HT) and other neurotransmitters to these models.

Key Words: Preclinical research, depression, serotonin, animal models of depression.

Bull. Clin. Psychopharm. 3:1-2, (26-34), 1993.

GİRİŞ

Depresyon etiolojisini açıklamaya yönelik teorilerde, serotoninin, gerek bireysel olarak, gerekse diğer nörotransmitterler ve sistemlerle etkileşerek santral sinir sisteminde önemli işlevleri olduğu ve organizmanın çeşitli uyarılarla aşırı uyarımına yanıtta (korku, umutsuzluk, depresyonla başa çıkabilme), anahtar rolü oynayabileceği öne sürülmüştür (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8). Serotoninin depresyondaki olası rollerini açıklamak için, öncelikle bu nörotransmitterin, depresyonun hangi komponentleri ile etkileştiği gözönüne alınmaktadır. Bilindiği gibi; duygulanım, iştah, uyku seksüel fonksiyonlar, ağrı, sirkadyen ritim ve vücut ısısı gibi parametrelerle, serotonin fonksiyonları arasında dolaylı ya da dolaysız yakın ilişkiler mevcuttur ve anılan bu parametrelerin depresyon semptomatolojisi ya da etyopatogenezi ile ilişkili oldukları belirlenmiştir. (2, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

Depresyon tedavisinde kullanılan ya da yeni geliştirilmekte olan ilaçların, anılan bu parametrelerle etkileşimlerinin belirlenmesi, bu ilaçların klinik değerlendirilmesi açısından önemlidir. Ancak gerek etik açıdan, gerekse yeni ilaçların değerlendirilmesiyle ilgili yöntemler gereği, bu araştırmaların önemli bir kısmı preklinik çalışmalarla yürütülebilmektedir. Ayrıca insanlarda, depresyonun deneysel olarak oluşturulmasının sakıncaları nedeniyle, santral sinir sistemiyle ilgili araştırmaların az bir kısmı ise postmortem çalışmalarla yürütülebilmektedir (16). Ayrıca insanlarda, depresyonun deneysel oluşturulabilmesi de olası değildir. Bu sorunlar pek çok araştırmacıyı yöntemler arayışına sokmuş ve Hipokrat kadar eski bilgilerde bu arayışlarına yanıt bulmuşlardır. Bazı halüsinojenik maddelerin eski kültürlerde kullanımları, Falen'in ve İbni Sina'nın kitaplarında depresyon tanımlamaları ve reçetelerinde bu amaçla (?) morfine yer vermeleri, ya da bazı doğal maddelerin kullanımlarıyla depresif tablo sergilemeleri gibi. Bu bilgiler yanında, hayvanlarda insanlardaki gibi, bazı uyarılara yanıtta fiziksel açıdan da benzerliklerin gözlenmesi (Şekil 1) deney hayvanlarında depresyon ya

(*) Bu makale, Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler-III "Serotonin ve Davranış" Uluslararası Katılımlı Sempozyum (21-22 Nisan 1993, GATA İstanbul) da sunulmuştur.

(**) Farmakoloji Doçenti, Marmara Üniv. Dış Hek. Fak. Farmakoloji ABD Bşk.

da diğer hastalıklarla ilgili modeller oluşturmaya yönelik çeşitli yöntemlerin geliştirilmesine olanak sağlamıştır (17).



Şekil 1: Deneysel hayvanlarda korku duygulanımının insanlardaki duygulanımlarla benzetişimi

Deneysel hayvanlarda oluşturulmaya çalışılan depresyon modellerinin en az 4 açıdan önemle irdelenmesi gerekmektedir:

1- Etiyoloji, 2- Biyokimya, 3- Semptomoloji, 4- Tedavi

1- Etiyoloji: Model, depresyon nedenlerine yönelik teorilerdeki amin hipotezi, endokrin sistemle etkileşim, genetik yatkınlık gibi kriterler açısından tutarlı olmalı ve en azından biri ile ilişkili olmalıdır (18, 19, 20).

2- Biyokimya: Deneysel modellerden alınan kan, doku örnekleri, hücre kültürleri, reseptör bağlama çalışmaları, ya da diğer imgelerle de depresif hastaların bulgularını anımsatmalıdır (21, 22).

3- Semptomatoloji: Genelde depresyonda semptomatolojisinde yer alan psikomotor retardasyon veya ajitasyon, değersizlik hissi, suçluluk hissi, intihar fikri, konsantrasyonda azalma enerji kaybı, seksüel disfonksiyon, uyku bozuklukları ve iştahsızlık gibi belirtilerden, deney hayvanlarında taklit edilebilecek ya da ölçülebilecek olanlar ayrımsanmalıdır (10, 20, 23, 24, 25). Örneğin, intihar fikrinin deneysel modelde belirlenmesi olanaksızdır, ancak lokomotor aktivite değişimleri, ödüllendirmede azalma, kilo kaybı, hipotermi gibi parametreler ölçülebilir parametrelerdir ve deneysel depresyon modellerinde anlamlı değişimlere uğramaktadır. Ve deney hayvanlarına stimulan ya da depresan nitelikte uygulamalarıyla depresyon semptomatolojisi oluşturmaya çalışılır. Bu amaçla: farmakolojik uygulamalarla, davranışsal modellerle, depresif insanlarda görülmeyen bazı parametrelerin bir ölçüt olarak değerlendirilmesiyle (örn. muricidal davranış), genetik modellerde yapılan uygulamalar, deneysel katatonik lezyon çalışmaları, beyin stimülasyonu, reseptör du-

yarlılık modelleri veya sirkadyen ritim değişiklikleriyle, depresyon modelleri oluşturulmaya ya da antidepresanların etki mekanizmalarına açıklık getirmeye çalışılmaktadır (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41).

MODELLERDE GÜVENİLİRLİK

1- Öngörüsül güvenilirlik (Predictive Validity):

Klinikte kullanılan antidepresanlara en iyi yanıt veren modelin ayrımsaması veya yanıt vermeyen modellerin belirlenmesini irdeler (38, 42).

- Antidepresanların modeldeki etkinliği, kliniğe benzer farmakolojik profil göstermelidir!

- Modelde yapılan uygulamalarda gerek değerlendirme, gerek uygulama zincirinde hata yapılmamalıdır!

- Modelin kendisinin depresyonunun en az iki ana semptomunu içermesi gereklidir.

2- Modelin İtibari Değeri (Face Validity):

-Klinik tablo ile model arasındaki benzerliği ifade eder (38, 42).

-Modelde antidepresanlar yanında diğer ilaçların etkili olup olmadığı araştırılmalıdır!

- Modelin ana hatlarıyla depresyona benzeyip benzemediği irdelenmelidir!

- Çalışılan modelde depresyona özgü spesifik semptomatoloji belirlenmelidir!

- Depresyonun alt gruplarını ifade eden bir model olup olmadığı belirlenmelidir.

3- Modelin kurgusal güvenilirliği (Construct Validity):

Modelin kuramsal açıdan mantıklı olup olmadığıyla ilgilidir

- Teorik ya da deneysel açıdan modelin tutarlılığı

- Modelin belirsiz olmaması istenir! Yani bir yandan depresyona benzerken diğer yandan başka hastalıkların belirtilerini çağırılmamalıdır!

- Yaratılmak istenen modelde depresyonda gözlemlenen, ölçülebilecek bir davranış şekli var mı?

- Modelde hata pozitifleri olmamalıdır! (38, 41).

Hata pozitifite: Modellerde, antidepresan etkisi olmayan drogların antidepresanlara benzer etkiler oluşturmasıdır ki bu istenmeyen bir durumdur ve modelin homojen bir model olmadığı düşündürür ve güvenilirliğine gölge düşürür.

Hata negatifite: Modellerde, bazı antidepresanların, modelde ölçüt olarak kullanılan parametrelere diğer antidepresanlar gibi etki göstermemesidir ki, bu da modelin güvenilirliği açısından eksi bir puandır.

Bu parametreler doğrultusunda, deneysel depresyon modellerinden bazılarının güvenilirlik dereceleri Tablo I'de görülmektedir.

SANLAR ve MAOI ile düzeltilir (43). Ptosis; alfa adrenerjiklerle, Hipotermi serotonerjik agonistlerle, Katalapsi; beta adrenerjik agonistlerle düzeltilebilmektedir (9).

Hata pozitifleri: Klinikte, antidepresan etkilei olmayan L-Dopa, alfametil dopa, amfetaminler, antihistaminikler, LSD, beta adrenerjik reseptör blokerleri antidepresanlar gibi davranmaktadırlar (24, 41).

Hata negatifleri: Antidepresanların, klinik dizimdeki etki güçleri bu modelde koşut değildir (24, 41).

TABLO I: DENEYSEL DEPRESYON MODELLERİNİN GÜVENİLİRLİK AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Model	Güvenilirlik		
	<u>Predictive</u>	<u>Face</u>	<u>Construct</u>
Grup 1 (İyi?)			
1. Davranışsal umutsuzluk	++	+	
2. Süregen stres	++	++	+
3. Separasyon	+	++	+
4. Self stimülasyon	++	+	++
Grup 2 (İlginc)			
5. Yohimbine (köpekler)	++		
6. Kronik izolasyon	+++		
7. Yorucu stres	+	+	
8. Sirkadyen ritimler	++	+	
9. Dürtülü uyarılar	+		
Grup 3 (Problemliler)			
10. Muricid	+		
11. Olfactory bulbectomy	+	+	
12. Öğrenilmiş çaresizlik	++	+	+
Grup 4 (Zayıf)			
13. Yohimbine (fare)			
14. Dopa potansiyalizasyonu	+	+	
15. Kindling	++	+	+
16. Reserpin modeli			
17. Amfetamin potansiyalizasyonu			
18. 5-HTP düzeltilmesi			
+ Modelin güvenilirlik puanı (24,41).			

DENEYSEL MODELLER:

I- STİMÜLASYONSUZ UYGULAMALAR.

RESERPİN MODELİ: Reserpin, tetrabenazin veya RO4-1284 uygulananıyla monoamin tüketiminin fizyolojik ve davranışsal etkilerinin incelenmesi, deney hayvanlarında geliştirilen en eski depresyon modelidir (2, 24, 25, 41). Grup 4 (zayıf)

İncelenen parametre: Ptosis (sıçan) Hipotermi (fare), Katalapsi. Bu etkiler TRİSİKLIK ANTİDEPRE-

AMFETAMİN ETKİSİNİN POTANSİYELİ-

ZASYONU: Akut amfetamin uygulamasının maniyi, kronik amfetamin uygulamasından sonra yoksunluk döneminin de depresyonu anımsatması açısından, deney hayvanlarında bipolar depresyonu imgeleyen tek ve özgün model olarak düşünülmüştür (19, 24, 25, 39). Grup 4 (zayıf)

İncelenen Parametreler:

(Akut Amfetamin uygulaması): Hiperaktivite; An-

tidepresanlar ve lityumla (mani) önlenebilmektedir. Nöroleptikleri hiperaktivite ve stereotipi önlemektedir.

(Kronik kullanım sonrası yoksunluk). Depresyon; uzun süreli antidepresan uygulananıyla düzeltilmektedir (44, 45).

Hata negatifleri: Trisiklik olmayan antidepresanlarla bu etkiler elde edilememektedir. Ancak, antidepresanlarla, amfetamin arasında farmakokinetik etkileşim olduğu ve bunun sonucu beyin amfetamin düzeylerindeki azalmaya bağlı olarak, gözlenen bulgulardaki değişikliklerin elde edildiği düşünülmektedir.

5- HİDROKSİTRİPTOFAN ARACILI DAVRANIŞSAL DEPRESYON MODELİ: Bu metodun oluşturulmasında klasik amin hipotezinin karşıtı bir görüşten hareket edilmiştir. Aprison ve arkadaşlarına göre depresyonun bazı alt tiplerinin serotoninine duyarlılığın artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (28, 46). Bu hipotezi doğrulamada pozitif pekiştirici deneylerinden yararlanmışlardır. Grup 4 (zayıf)

İncelenen parametre: Pedala basılarak süt alınmada azalma (ödül). Önceden imipramin, amitriptilin, ipindol, mianserin, trazodon'la düzeltilmektedir (4, 12, 13, 46).

Hata pozitifleri: 5-HT reseptör antagonisti metisergid de bu depresyonu düzeltmektedir (12, 13).

Hata negatifleri: Klorimipramin ve zimelidin bu modelde etkisiz bulunmuştur (4). Bu modelde geliştirilen depresyon bulguları 5-HT uptake inhibitörü Fluoxetine ile ağırlaşmaktadır (24, 25, 33, 41, 47).

5-HTP aracılı davranış baskılanımı, drogen genel sedatif etkisine bağlı olduğu düşüncesinden hareketle, bu modelin periferal 5-HT reseptörlerine antidepresanların antagonistik etkilerinin belirlenmesine yönelik çalışmalarda daha uygun olacağı düşünülmektedir (26, 32, 48).

BEKLEME DAVRANIŞI (T-Maze): Thiebot ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu modelde, sıçanlara küçük ama ivedi bir ödülle büyük ama geç sunulan bir ödül arasında seçme şansı verildiğinde, sıçanların uygulanan droga göre hangi ödülü seçtiği belirlenmiştir (49). Grup?

İncelenen parametre: Pedala basıldığında,

- İvedici, küçük ödül: anksiyolitiklerle bu ödül alınmaktadır (18, 50).

- Geç, büyük ödül: TRİSİKLIKLER, 5-HT UPTAKE İNHİBİTÖRLERİ, MAOI ile bekleme ve büyük ödülü alma davranışı görülmektedir (49).

Hata puanları: Sürekli modifiye edilen bir model olduğundan bir önceki şekilde elde edilen sonuçlar, sonraki modifiye şekillerde elde edilenlerle karşılaştırılmamaktadır.

SİRKADYEN RİTM MODELLERİ: Her ne kadar sirkadyen ritim bozuklukları, örneğin REM periyodunda kısalma, depresyonun tipik özelliklerinden biri gibi görünüyorsa da, belki de depresyonun primer olarak sirkadyen ritim bozukluğu hastalığı olabileceği fikrinden hareketle geliştirilmiş bir depresyon modelidir (16, 22, 37, 51). Grup 2 (ilginç)

İncelenen parametre: (Aydınlık/karanlık süreçlerinin değişimi) lokomotor aktivite: 10 gün öncesinden imipramin, maprotilin, pargilin uygulamasıyla değişim.

REM: (Kedi) Antidepresanlarla supresyon

Ayağa elektrik şoku uygulaması: Antidepresanlar etkisiz bulunmuştur.

Hata pozitifleri: REM: Amfetamin, morfin ve fenobarbitalle baskılamaya, NREM de de baskılamaya.

Hata negatifleri:

REM: Antidepresan etki ile baskılayıcı etki arasında ilişki bulunmamıştır.

Ayağa uygulanan elektrik şokuna antidepresanların etkisiz olması.

II. STRES MODELLERİ (Ödüllendirme sisteminde aktivasyonun azalması hipotezi)

ÖĞRENİLMİŞ ÇARESİZLİK: İlk olarak Seligman ve arkadaşları tarafından köpeklerde geliştirilen bu model, daha sonra balık, fare, sıçan, köpek, kedi pek çok hayvan türünde denenmiştir (15, 24, 25, 24, 41, 52, 53). Grup 3 (problemlili)

İncelenen parametre: Kontrol edilemeyen stres uygulamalarının, öğrenmeye dayalı etkinliklerde neden olduğu yetmezlik öğrenmeye dayalı etkinliklerde neden olduğu yetmezlik (maladaptasyon); lokomotor aktivitede azalma, iştah azalması (motivasyona duyarlılık, ICSS) kuyruk, sırt ya da ayak tabanına uygulanan şoku kesme: Trisiklik antidepresanlar, MAOI, atipik antidepresanların sub-kronik dozlarıyla, ve ECS ile şoku kesebilmektedir (15, 33, 34, 54). 5-HT agonist-

leri ve 5-HT uptake blokerleri de etkili bulunmuştur. Ancak akut uygulamalarında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Nöroleptik, stimülan ve anksiyolitiklerin kronik uygulamalarıysa etkisiz bulunmuştur (24, 25, 41).

Bu modelde serum kortizol düzeyinde artma: Deksametazon supresyon testi'de pozitifdir (5).

Hata pozitifleri: Çaresizlik davranışı; dopaminerjik, noradrenerjik, alfa 1 ve beta adrenerjik reseptör agonistleri veya antikolinergik ya da naloksonla stimüle edilebilmektedir. Trisiklik antidepressanların etkileri bu droglarla bloke edilebilmektedir. Bu nedenle bu modelde Trisiklik antidepressanların nonserotonerjik etki mekanizmaları olduğu da öne sürülmektedir (24, 30, 41, 54, 55, 56).

DAVRANIŞAL UMUTSUZLUK (ZORLANDIRILMIŞ YÜZME TESTİ): İlk kez Porsolt ve arkadaşları tarafından önerilmiş bu modelde sıçan (veya fare) kaçamayacakları yükseklikteki (örn. 40 cm) bir cam silindirde (örn. 18 cm çapında) ve belirli ısıdaki su içinde (25 derece) yüzmeye bırakıldıklarında önce yüzmeye çabalayan deney hayvanı, sonra kaçamayacağını anlayarak sadece başını su üstünde tutacak konumda ve hareketsiz kalmaktadır (7, 14, 15, 57). Grup 1 (iyi?)

İncelenen parametre: Zorlandırılmış yüzmede immobilizasyon:

Önceden antidepressan uygulaması ya da ECS immobilizasyon süresini kısaltır (7, 58).

Hata negatifleri: Trazodon, klorimipramin, salbutamol etkisiz. Bu modelde etkili bulunan antidepressanların etkinlikleri ise beyin konsantrasyonlarından bağımsız bulunmuştur (24).

Hata pozitifleri: Stimülanlar, konvülsan, antikolinergik, pentobarbital, opiat ve diğer bazı peptidlerle de immobilite azaltılabilmektedir (24, 41).

İlginç olan: Antidepressanların klinik etkinlikleri ile bu modeldeki etkinlikleri koşut bulunmuştur (59).

İlginç olan: Tek ve yüksek doz antidepressanlarla zayıf etki, düşük dozlarının kronik uygulamalarıyla güçlü antidepressan etki elde edilmiştir (59).

İlginç olan: En duyarlı olduğu droglar noradrenerjik etkinliği artıran antidepressanlardır, bu da modelde nonserotonerjik mekanizmaların etkin olduğunu düşündürmektedir.

STRESE ADAPTASYON YETMEZLİĞİ: Deney hayvanlarına, stresör faktörlerin yinelenen uygulamalarına, zamanla bir adaptasyon gelişebilmektedir. Ancak strese adaptasyonda seksler arasında farklılığın da olabileceği gösterilmiştir. Özellikle erkek sıçanlara yapılan uygulamalar sonrası 5. günde adaptasyon gelişirken (lokomotor aktivite ve gıda alımı açısından), dişi sıçanlarda adaptasyonun gelişmediği gösterilmiştir (60). Grup?

İncelenen parametre: Yinelenen stres uygulamalarına adaptasyonda: lokomotor aktivite ve yiyecek tüketiminde seksler arasındaki farkın irdelenmesi.

İlginç olan: Klinikte kadınlarda depresyon insidansının erkeklerden 2-3 misli olduğunu destekleyen tek hayvan modelidir!

SÜREGEN STRES (SÜREGEN VE ÖNGÖRÜLEMİYEN STRES MODELİ):

Bu model, deney hayvanlarına çeşitli stresörlerin değişik sıralarda uygulanması esasına dayanmaktadır (24, 41, 48). Grup 1 (iyi?)

İncelenen parametre: Birbiri ardısıra, değişik sıralamalarda elektrik şoku, soğuk suda tutma, zorlandırılmış yüzme, sirkadyen ritimde değişiklik, yiyecek içecek kısıtlaması, yüksek ses ve ışığa maruz bırakma ve diğer uygulamalarla ortaya çıkan: Lokomotor aktivitede azalma antidepressanlarla artar (41). Çevreye ilgi, eksplorasyon ve defekasyon incelenen diğer parametrelerdir. Kortikosteroid düzeylerinde artış ise trisikliklerle normale dönmektedir (48).

Hata negatifleri: Lokomotor aktiviteye ECS ve tranilipromin etkisiz, kortikosteroid artışına ise fluoksetin etkisiz bulunmuştur.

Hata pozitifleri: Antikolinergik ve amfetaminlerle de pozitif yanıt elde edilmiştir (71). Hata pozitifleri olmasına karşın, bu modelde uygulanan ve ardısıra gelen çeşitli stresörlerin yaşamdakilere çok daha fazla benzediği düşünülmektedir.

SÜREGEN-ORTA DERECEDE STRES UYGULANIM MODELİ: Grup 1 (iyi?)

İncelenen parametre: Su veya yem kısıtlaması, küçük ısı değişiklikleri, kafes ölçülerinde değişimleri gibi zayıf stresörlerin etkisiyle şekerli suya ilginin değerlendirilmesi: Stresörlerin etkisiyle azalmış olan ilgi, antidepressanlarla normale döner (39, 41).

İlginç olan: Bu model stres aracı motor aktivite

azalması değildir, doğrudan ödüllendirmedeki değişimleri yansıtmaktadır ve olasılıkla antidepresanların, postsinaptik dopaminerjik reseptörlerde duyarlılık artışına neden olarak etki gösterdikleri düşünülmektedir (24).

SEPARASYON MODELLERİ: Bu yöntemle kedi, köpek, hamster, bazı kuşlar, şempanze, maymun gibi deney hayvanlarında, anneden ya da eşinden ayırma gibi uygulamaların önce protesto, sonra umutsuzluk davranışına yol açtığı düşünülmektedir (61). Grup 1 (iyi?)

İncelenen parametre: Anneden ayırma: ajitasyon, huzursuz sesler, iştahsızlık, oyuna ilginin azalması, sosyal ilişkilerde azalma: MAYMUNLARDA: Kronik imipramin ve ECS ile bu tablonun bazı parametreleri düzeltilmektedir (62, 63, 64). KUŞLARDA: tristikler, MAOI, 5-HT uptake blokerleri ile ise dereceli olarak azalmaktadır (64). HAMSTERDE imipraminle kısmen düzelmeye görülür (65).

Hata pozitifleri: antidepresan olmayanlarla da düzelmeye olması

Hata negatifleri: Türe ve yaşa göre farklı yanıt alınması, örneğin, 2-3 haftalık sıçanda hiperaktiviteye yol açarken, 2 aylık sıçanlarda agresyon ve muricidal davranışa neden olmaktadır (66).

FARE ÖLDÜRME TESTİ (Muricid test): Bu modelde bazı sıçan türlerinde kendiliğinden geliştiği belirlenen fare öldürme davranışının daha önceden antidepresan uygulananıyla ortadan kalkıp kalkmadığı incelenir (24, 41). Grup 3 (problemlili)

İncelenen parametre: Muricidal davranış: Önceden antidepresan uygulananıyla ortadan kalkar.

Hata pozitifleri: Diğer bazı modellerde de muricidal davranışın ortaya çıkması.

OLFACTORY BULBECTOMY

İncelenen parametre: Beynin bu bölgesine yapılan cerrahi uygulamaların, lokomotor aktivitede neden oldukları artışa antidepresanların etkilerini inceleyen modeldir. Grup 3 (problemlili)

Bu modelde diğer sistemlerin de iştirakinin söz konusu olduğu ve dolayısıyla hata pozitiflerinin olduğu bildirilmiştir (24, 41, 42).

GENETİK MODELLER

İncelenen parametre: Sıçanlara süregen ve kaç-

nılamayan zorlandırılmış yüzme ve ayağa elektrik uygulamasının, muskarinik agonistlerin hipotermi oluşturma etkilerini güçlendirdiği bildirilmiştir (57). Açık alanda eksploratif davranıştaki geçişler bu stresör etkilerle ve önceden arecoline uygulamasıyla anlamlı derecede azalmaktadır. Son yıllarda Rolipramın antimuskarinik etkisi olmadığı ya da çok az olduğu ve hatta muskarinik agonistler gibi hipotermi ve hipokineziye yol açtığı bildirilmiştir (57). Genetik olarak kolinerjik duyarlılığın artmış olduğu Flinders Sensitive Line (FSL) sıçanlarda Rolipramın antidepresan etkileri incelendiğinde muskarinik agonistlere duyarlılığın arttığı gösterilmiştir ki bu etki klasik antidepresanlarla da görülmektedir, ancak bu modellerle ilgili çalışmalar sınırlıdır.

YOHİMBİN MODELİ

Grup 2 (köpekler) (ilginç), Grup 4 (fare) (zayıf)

İncelenen Parametre: Yohimbinin presinaptik alfa adrenerjik reseptörlerini bloke etmesiyle, noradrenalin salınımindaki kontrolü ortadan kaldırır ve bunun sonucu köpeklere gözlenen ve adrenerjik aktivite artışını düşündüren huzursuzluk, tedirginlik, kan basıncı ve kalp atım hızındaki artışa ve vücut tremorlarına, antidepresanların etkileri incelenmektedir (19, 24, 48).

Bu modelde gözlenen parametreler trisiklik antidepresanlar ve monoaminoksidaz inhibitörleri ile güçlenmektedir. İkinci kuşak antidepresanlar ve ECS'nin etkileri ise incelenmemiştir. Farelerde ise yohimbine letalitesi incelenmiş ve monoaminoksidaz inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar ve atipik antidepresanlarla (iprindole, mianserin, bupropion, viloxazine, zimelidine, nomifensin gibi) yohimbinin etkileri güçlenmiştir.

Hata negatifleri: Köpeklere incelenen parametreler, kokain, amfetamin gibi psikostimülanlardan etkilenmemektedir. Farelerde incelenen parametrede ECS etkisiz bulunmuştur.

Hata pozitifleri: Farelerde, stimülanlar, antikolinerjik ve antihistaminikler antidepresanlar gibi etki göstermektedir. Bu modelde özellikle köpeklere, çok az sayıda drogla çalışılmış olması, modelin güvenilirliğine gölge düşürmektedir (19, 48).

KLONİDİN MODELİ

İncelenen parametre: Klonidinin presinaptik alfa 2 adrenerjik reseptörleri uyararak fare veya sıçanlarda oluşturduğu sedatif etkilerin, lokomotor aktivitede

azalmanın ya da eksploratif davranışdaki azalmanın antidepresanlarla değişip değişmediği incelenmektedir. Bazı antidepresanların klonidinden önce uygulamalarının, ortaya çıkan bu etkileri önlediği gösterilmiştir (48). Grup?

Hata puanları: Bu modelde antidepresanların az bir kısmı denenmiştir ve antidepresan olmayan droglarla klonidin etkileşimine ait pek çok araştırma olmasına karşın bu araştırmalarda incelenen parametreler hipertansiyonla ilgilidir. Bu nedenle yeni çalışmalara gereksinimi olan ve daha çok durgun depresyonu imgeleyen bir depresyon modeli olarak düşünülmektedir.

KUYRUKTAN ASMA TESTİ

Steru ve arkadaşları tarafından Porsolt'un önerdiği bir modelin modifikasyonu ile geliştirilen bu model henüz çok yenidir (42).

İncelenen Parametre: Kuyruğundan asılan farenin değişen periyotlarda gösterdiği immobilité ve aktivitenin gözlenmesine dayalı bir testtir. Bu testte, imipramin, desipramin ve amitriptilin doza bağımlı olarak immobilitéyi anlamlı derecede azaltmaktadır.

Hata pozitifleri: Yüksek doz amfetamin ve atropin de immobilitéyi azaltmaktadır. Düşük doz amfetaminin ise immobilitéyi arttırdığı gösterilmiştir.

Bu modelde antidepresanların etkisi setadif dozlarında ortaya çıkmaktadır yani lokomotor aktiviteyi artıran dozlarının altında ortaya çıkmaktadır ki, bu bulgular modelin güvenilirliğini artırıcı izlenim vermektedir. Ancak akut uygulamalarda elde edilen bu etkilerin kronik uygulamalarda da incelenmesi gerekmektedir. Bu modelin güvenilirliğini artıran bir diğer gösterge de, davranışsal umutsuzluk testinde hata negatiflerine neden olan 5-HT uptake inhibitörleri örneğin zimeldin bu testte etkili bulunmuştur (42).

BEYNİN ELEKTRİKSEL UYARIMI:

(ICSS: Intra-Cranial Self Stimulation) Beynin seçilmiş alanlarına elektrod yerleştirilen çeşitli türdeki deney hayvanlarının, bu elektrodlar aracılığıyla elektriksel uyarımlarının haz verici duygulanımlara yol açtığı gösterilmiştir ve amfetamin yoksunluğunda azalmış olan beyni uyarma davranışının, yinelenen uygulamalarla arttığı gösterilmiştir (1, 44).

İncelenen parametre: Deney hayvanının insiyatifindeki beynin elektriksel uyarımındaki değişiklikler. Internal kapsül lezyonlarının elektriksel uyarımı azalttı-

ğı ve bu azalmanın trisiklik antidepresanlarla ve baz atipik antidepresanlarla normale döndüğü gösterilmiştir. Antidepresan olmayan droglar (diazepam, yohimb, propranolol) kendini ödüllendirmeyi irdelenen bu modelde etkisiz bulunmuşlardır (67).

Hata negatifleri: Akut ve kronik clorgyline uygulamalarının farklı yönde etki oluşturmalarıdır. Akut uygulamanı beyni uyarma eşliğinde değişiklik oluşturmazken, kronik uygulamanının uyarılma eşliğinde düşüşe neden olduğu gösterilmiştir. Ve bu modelin 'Kronik Süregelen Stres' modeli olarak incelenmesinin daha uygun olacağı düşünülmektedir (19).

DiĞER TESTLER

Cerrahi girişimlerle lezyon uygulamaları sonucu depresyon modelleri oluşturulmaya çalışılmakta veya reseptör bağlama çalışmalarıyla, hücre kültürlerinde yapılan enzimatik çalışmalarla veya trombositlerde yapılan çalışmalarla bir yandan depresyonun biyolojisi ve diğer boyutları incelenmeye çalışılırken, bir yandan da antidepresanların etki mekanizmalarına açıklık getirmeyi amaçlayan bu uygulamalarda ayrıca yeni antidepresanların geliştirilmesine de çalışılmaktadır.

Sonuç olarak: Preklinik çalışmaların öncelikle depresyonun doğasının anlaşılmasına önemli katkıları olduğu, ayrıca antidepresanların etki mekanizmalarının anlaşılmasına da bir ölçüde ışık tuttuğu bilinmektedir. Ancak antidepresanların deneysel depresyon modellerindeki etki mekanizmalarını ya da depresyon etyopatogenezini açıklamaya yönelik çalışmaların çoğu akut çalışmalardır. Oysa ki depresyon tedavisinde latent bir periyod sonrası ve kronik uygulamalarla antidepresan etki ortaya çıkmaktadır.

Serotonerjik sistemin depresyonun doğasındaki rolleri yadsınamaz. Ancak preklinik çalışmaların sonuçlarına göre; antidepresanların serotonerjik sistem dışında, beta reseptör down regülasyonuna, alfa 2 lerde duyarsızlaşmaya, alfa 1'lerde ve dopaminerjik reseptörlerde duyarlılık artışına neden olduklarına ilişkin sonuçlar, depresyonun sadece serotonerjik profilinin olmadığını doğrulamaktadır (68, 69, 70, 71, 72, 73). Gerçekten de serotonin reuptake blokörlerinin, diğer antidepresanlara seçici bir üstünlük göstermemesi de bu görüşü desteklemektedir. Bir diğer sorun ise adrenerjik sistemi etkileyen ilaçların serotonerjik sisteme de ilgisiz kalmamalarıdır. Ancak reseptör duyarlılık çalışmaları da oldukça kısıtlıdır. Ayrıca depresyon etyopatogenezinde endokrin sistemin de olası etkileri ko-

nunun boyutlarını genişletmektedir (5). Bu veriler doğrultusunda depresyonun daha geniş açıdan irdelenmesinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Barrett R.J. and White D.I.C.: Reward system depression following chronic amphetamine antagonism by haloperidol. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 13: 555-559, 1980.
- 2- Costa E., Garattini S. and Valzelli L.: Interactions between reserpine, chlorpromazine and imipramine. *Experientia* 16: 461-463, 1960.
- 3- Curzon G.: Serotonergic mechanisms of depression. *Clin. Neuropharmacol.* 11: Suppl. 2, 511-520, 1988.
- 4- Hintgen J.N., Fuller R.W., Mason N.R. et al.: Blockade of 5-hydroxytryptophan-induced animal model of depression with a potent and selective 5-HT₂ receptor antagonist (LY 53857). *Biol. Psychiatr.* 20:592-597, 1985.
- 5- Lewy D.A. and Van de Kar D.L.: Minireview: Endocrine and receptor pharmacology of serotonergic anxiolytics, antipsychotics and antidepressants. *Life Sci.* 51: 83-94, 1992.
- 6- Mos J., Olivier B. and Tulp M.T.M.: Ethopharmacological studies differentiate the effects of various serotonergic compounds on aggression in rats. *Drug Dev. Res.* 26: 343-360, 1992.
- 7- Porsolt R.D., Bertin A., Blavet M. et al.: Imobility induced by forced swimming in rats: Effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. *Eur. J. Pharmacol.* 57: 201-210, 1979.
- 8- Meltzer H.Y.: Presynaptic regulation of monoaminergic neurons. in: *Psychopharmacology*, ed.: H.Y. Meltzer, Raven Press N.Y. 151-157, 1987.
- 9- Bourin M., Poncelet M., Chermat R. et al.: The value of the reserpine test in psychopharmacology. *Arzneim. Forsch.* 33: 1173-1176, 1983.
- 10- Klerman G.L.: Evaluating the efficacy of psychotherapy for depression: The USA experience. *Eur. Arch. Psychiatr. Neurol. Sci.*, 238: 240-246, 1989.
- 11- Lehr E.: distress call activation in isolated chicks: A new behavioral model for antidepressants, *Psychopharmacol.* 89:521, 1986.
- 12- Nagayama H., Hintgen J.N., Aprison M.H.: Pre- and postsynaptic serotonergic manipulations in an animal model of depression. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 13: 575-579, 1980.
- 13- Nagayama H., Akiyoshi J., Tobo M.: Action of chronically administered antidepressants on the serotonergic postsynapse in a model of depression. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 13:575-579, 1980.
- 14- Porsolt R.D., Lepichon M., Jaffre M.: Depression: A new model sensitive to antidepressant treatment. *Nature* 266: 730-732, 1977.
- 15- Porsolt R.D., Chermat Simon P., Steru L.: The tail suspension test: Computerized device for evaluating psychotropic activity profiles. *Psychopharmacology* 89: 528, 1986.
- 16- Akiskal H.S.: A developmental perspective on recurrent mood disorders: A review of studies in man, *Psychopharmacol. Bull.* 22: 579-586, 1986.
- 17- Lembeck F.: Reward and punishment, in *Scientific Alternatives to Animal Experiments*, ed.: F. Lembeck, Ellis Horwood Ltd, Chichester, 169-174, 1989.
- 18- Barrett J.E. and Nader N.A.: Neurochemical correlates of behavioral processes. *Drug Dev. Res.* 20: 313-335, 1990.
- 19- Greenshaw A.J., Van Nguyen T. and Sanger D.J.: Animal models of assessing anxiolytic, neuroleptic, and antidepressant drug action. in: *Analysis of Psychiatric Drugs*, eds.: A.A. Boulton, G.B. Baker and R.T. Coutis, *Neuromethods*, Humana Press, Clifton, N.J., 10: 379-426, 1988.
- 20- Kendal R.E.: The classification of depression: A review of contemporary confusion. *Br. Psychiatr.* 129: 15-28, 1976.
- 21- Balon R.: Review: Biological predictors of antidepressant treatment outcome. *Clin. Neuropharmacol.* 12:3, 195-214, 1989.
- 22- Kupfer D.J.: REM latency: A psychobiological marker for primary depressive disease. *Biol. Psychiatr.* 11:159-174, 1976.
- 23- Nelson J.C., Charney D.S.: The symptoms of major depression. *Am. J. Psychiatr.* 138: 1-13 1981.
- 24- Willner P.: Review: The validity of animal models of depression. *Psychopharmacol.* 83: 1-16, 1984
- 25- Willner P.: Sensitization to the actions of antidepressant drugs. in: *Psychoactive Drugs*, eds: A.J. Goudie, M. Emmett-Oglesby, Humana Press, USA, 407-458, 1989.
- 26- Carter R.B., Dykstra L.A., Leander J.D. et al.: Role of peripheral mechanisms in the behavioral effects of 5-hydroxytryptophan. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 9:249-253, 1978
- 27- Cooper E., Garattini S. and Valzelli L.: Tryptophan antidepressant 'physiological sedative': Fact or Fancy? *Psychopharmacol.* 61: 97-102, 1979.
- 28- Dijkstra F.A., Ruigt G.S.F. and Graaf J.S.: Antidepressants affect amine modulation of neurotransmission in the rat hippocampal slice-I, Delayed effects. *Neuropharmacol.* 30: 11, 1141-1150, 1991.
- 29- Dijkstra F.A., Ruigt G.S.F. and Graaf J.S.: Antidepressants affect amine modulation of neurotransmission in the rat hippocampal slice-II, Acute effects. *Neuropharmacol.* 30:11, 1151-1158, 1991.
- 30- Giral P., Martin P., Soubrie P., et al.: Reversal of helpless behavior in rats by putative 5HT_{1A} agonists *Biol. Psychiatr.* 23:237-242, 1988.
- 31- Jerushalmy Z., Modai I., Chackes O. et al.: Kinetic values of active serotonin transport by platelets of bipolar and schizophrenic patients at 2 and 8 a.m. *Neuropsychobiol.* 20:57-61, 1988.
- 32- Leander D.J.: Peripheral action of serotonin as a model of depression. *Biol. Psychiatr.* 21: 842-844, 1986.
- 33- Leshner A.I., Remler H., Biegan A. et al.: Effects of desmethyl-imipramine (DMI) on learned helplessness. *Psychopharmacology*, 66: 207-213, 1979.
- 34- Maier S.F. and Sligman M.E.P.: Learned helplessness: Theory and evidence. *J. Exp. Psychol. General.*, 1: 3-46, 1976.
- 35- Overstreet D.H., Double K., Schiller G.D.: Antidepressant effects of Risperidone in a genetic animal model of depression: cholinergic supersensitivity and weight gain. *Biochem. Behav.* 34:691-696, 1989.
- 36- Stahl S.M., Palazidou L.: The pharmacology of depression: studies of neurotransmitter receptors lead to search for biochemical lesions and new drug therapies. *Trends Pharmacol. Sci.* 7:9, 349-354, 1986.
- 37- Stewart K.T., Resonwasser A.M., Levine J.D. et al.: Circadian rhythmicity and behavioral depression: II. Effects of lighting schedules. *Psychol. Behav.* 48 (1), 157-164, 1990.
- 38- Şimşek S., Ceylan M.E.: Serotonin ve depresyon, Bir review. *Düşünen Adam.* 1:9, 64-69, 1986.
- 39- Thiebot M.H., Martin P., Puech A.J.: Animal behavioral studies in the evaluation of antidepressant drugs. *Br. J. Psychiatr.* 160: (Suppl 15) 44-50, 1992.
- 40- Wehr T.A., Wirz-Justice A.: Circadian rhythm mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action. *Psychopharmacol.* 15: 31-39, 1982.
- 41- Willner P.: Animal models of depression: An overview. *Pharmac. Ther.* 45: 425-453, 1990.
- 42- Steru L., Chermat R., Thierry B. et al.: The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology* 85: 307-370, 1985.
- 43- Willner P., Clark D.: A reappraisal of the interaction between tricyclic antidepressants and reserpine-like drugs. *Psychopharmacol.* 58: 55-62, 1978.
- 44- Kokkinidis L. and Zacharko R.M.: Response sensitization and depression following chronic amphetamine treatment in a self-stimulation paradigm. *Psychopharmacology*, 68:73-76, 1980.
- 45- Leith N.J., Barret R.J.: Effects of chronic amphetamine or reserpine on self-stimulation: Animal model of depression. *Psychopharmacol.* 72: 9-15, 1980.
- 46- Aprison M.H., Hintgen J.N. and Nagayama H.: Testing a new theory of depression with an animal model. Neurochemical-behavioral evidence for postsynaptic serotonergic receptor involvement. in: *New Vistas in Depression*, eds.: Langer S.Z., Takahashi R., Segawa T. and Briley M., Pergamon press, N., 171-178, 1982.
- 47- Eroglu L., Atamer Şimşek S.: Effect of lithium on stress induced changes in the brain levels of monoamines in rats. *Azneim. Forsch. Drug Res.* 30: (11) 12, 2115-2117, 1980.
- 48- Eroglu L.: Depresif hastalıkların biyokimyası, preklinik çalışmalar (Affektif hastalıklar için deneysel modeller). *Depresif hastalıklar kitabında*. Düzenleyen E. Adam Mezuniyet sonrası eğitim çalışmaları (22-23 May., 1989), İst. Tıp Fak. Psikiyatrisi A.B.D. 25-34, 1990.
- 49- Bizot J.C., Thiebot M.H. and Puech A.J.: Effects of 5-HT related drugs on waiting capacities in rats. *Psychopharmacology* 96: 55, 1988.
- 50- Thiebot M.H., Le Bihan C., Soubrie P. et al.: Benzodiazepines reduce the tolerance to reward delay in rats. *Psychopharmacology* 86: 147-152, 1985.
- 51- Lund A., Mijlemel-Joly N. and Hole K.: Desipramine, administered

- chronically, influences 5HT_{1A}-receptors, as measured by behavioral tests and receptor binding in rats. *Neuropharmacol.*, 31:1, 25-32, 1992.
- 52- Curzon G., Kennett G.A., Sama G.S. et al.: The effects of Tianeptine and other antidepressants on a rat model of depression. *Br. J. Psychiat.* 160 (Suppl. 15) 51-55, 1992.
- 53- Drugan R.C., Mier S.F., Skolnick P. et al.: An anxiogenic benzodiazepine receptor ligand induces learned helplessness. *Eur. J. Pharmacol.* 113: 453-457, 1985.
- 54- Martin P. and Puech A. J.: Is there a relationship between 5 HT_{1B} receptors and the mechanism of action of antidepressant drugs in the learned helplessness paradigm in rats? *Eur. J. Pharmacol.* 192: 193-196, 1991.
- 55- Anisman H. Irwin J. and Sklar L.S.: Deficits of escape performance following catecholamine depletion: implications for behavioral deficits induced by uncontrollable stress. *Psychopharmacology* 64: 163-170, 1980.
- 56- Antelman S.M., Eichler A.J., Black C.A., and Kocan D.: Interchangeability of stress and amphetamine sensitization *Science* 207: 329-331, 1980.
- 57- Dilsaver S.T., Peck A.J., Miller S.H. et al.: Chronic swimming stress enhances the motoric inhibiting effects of a muscarinic agonist. *Pharmacol. Biochem., Behav.*, 37: 213-217, 1990.
- 58- Kitada Y., Mijuchi T., Kanazawa Y. et al.: Involvement of alpha and beta 1 adrenergic mechanisms in the immobility-reducing action of desipramine in the forced swimming test. *Neuropharmacol.*, 22: 1055-1060, 1983.
- 59- Kametani H., Nomura S. and Shimizu J.: The reversal effect of antidepressants on the escape deficit induced by inescapable shock in rats. *Psychopharmacology*, 80:206-208, 1983.
- 60- Kennett G.A., Chaouloff F., Marcou M. et al.: Female rats are more vulnerable in an animal model of depression; the possible role of serotonin. *Brain Res.* 382: 416-421, 1986.
- 61- McKinney W.T., Bunney W. E.: Animal model of depression: Review of evidence and implications for research. *Arch.-Gen. Psychiat.*, 21:240-248, 1969.
- 62- Hinde R.A., Leighton-Shapiro M.E., McGinnis L.: Effects of various types of separation experience on rhesus monkeys 5 months later. *J. Child. Psychol. Psychiat.*, 19: 199-211, 1978.
- 63- Hrdina P.D., VonKulmiz P., Strech R.: Pharmacological modification of experimental depression in infant macaques. *Psychopharmacol.*, 64: 89-93, 1979.
- 64- Lehr E.: Distress call reactivation in isolated chicks: A behavioral indicator with high selectivity for antidepressants. *Psychopharmacol.* 97: 145-146, 1989.
- 65- Crawley J.N.: A monoamine oxidase inhibitor reverses 'the separation syndrome' in a new hamster separation model of depression. *Eur. J. Pharmacol.*, 112:129-133, 1985.
- 66- Valzelli L., Bernasconi S.: Psychoactive drug effects on behavioral changes by prolonged socioenvironmental deprivation in rats. *Psychol. Med.*, 6:271-276, 1971.
- 67- Cornfeldt M., Fisher B. and Fielding S.: Rat internal and capsule lesion: a new test for detecting antidepressants. *Fed. Proc.* 41: 1006, 1982.
- 68- Bourgoin S., Artaud F., Bockert J. et al.: Paradoxical decrease of brain 5-HT turnover by metergoline, a central 5-HT receptor blocker. *Namyn-Schmiedebers Arch. Pharmacol.* 302: 313-321, 1978.
- 69- Hartig P.R., Adham N., Zgombick J. et al.: Molecular biology of the receptor subfamily. *Drug Dev. Res.* 26: 215-224, 1992.
- 70- Nagayama H., Hinton J.N., Aprison M.H.: Postsynaptic action by four antidepressive drugs in an animal model of depression. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 15: 125-130, 1981.
- 71- Van Loon G., De Souza E.: Effects of beta endorphin on brain serotonin metabolism. *Life Sci.* 23: 971-978, 1978.
- 72- Van Praag H.: Management of depression with serotonin precursors. *review. Biol. Psychiat.* 16:3, 291-307, 1981.
- 73- Wehr T.A., Wirz-Justice A.: Circadian rhythm mechanisms in affective illness and in antidepressant drug action. *Psychopharmacol.*, 15:31-39, 1982.

DUYURU

21 - 22 Nisan 1993 GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinde Psikiyatri Kliniği tarafından düzenlenmiş bulunan Klinik Psikofarmakolojide Yenilikler -III " SEROTONİN VE DAVRANIŞ", Uluslararası Katılımlı Sempozyumunda panelist, serbest ve poster bildiri sahiplerinin tamamından sözel ve poster bildiri metinlerini elde edemedik. Bu nedenle, sempozyum kitabı çıkarmak için vermiş olduğumuz sözü yerine getiremedik. Şimdiye kadar bize ulaşan sözel ve poster bildirimleri Klinik Psikofarmakoloji Bülteni'nin bu sayısında biraraya getirmemiz tesellimiz oldu.

İlgililerin bilgilerine sunulur.

Saygılanımızla,

SEMPOZYUM DÜZENLEME KURULU