

DENEYSSEL ŞİZOFRENİ MODELLERİ EXPERIMENTAL SCHIZOPHRENIA MODELS

Oğuz Mutlu^{1,*}, Havva Kaya¹

* Sorumlu Yazar,

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Umuttepe, 41380, Kocaeli, TÜRKİYE
E-posta: oguzmutlu80@hotmail.com

ÖZET

Anahtar Kelimeler:

Şizofreni, hayvan modelleri, antipsikotikler

Şizofreni deney hayvanlarında gerçek anlamda modellenemeyen yegane insan hastalığı olarak tartışılabilir. Deney hayvanlarında insanlardaki gibi düşüncenin konuşularak ifade edilmesi yeteneği olmaması araştırmalar için gerekli yeterliliğe sahip bir şizofreni modeli oluşturulmasına engel olmaktadır. Ancak, deney hayvanlarında şizofreninin fizyopatolojisini ve şizofreni tedavisinde kullanılan veya kullanım potansiyeli olan yeni ilaçların etkilerini değerlendirmeye olanak veren bazı modeller sınırlı bir yeterlilikle de olsa kullanılmaya çalışılmaktadır. Bunlardan bazıları lokomasyon ve stereotipi modelleri, koşullanmış sakınma cevabı, katatoni testi, sıçan pençe testi, kendini uyarma paradigmatları, ürkme refleksinin zayıf bir ön uyarı aracılığı ile inhibisyonu, latent inhibisyon paradigmatları, rodentlerde sosyal etkileşme testi ile şizofreninin değerlendirilmesi, bilişsel modeller, hücresel ve moleküler modeller, farmakolojik modeller, gelişimsel modeller, genetik modeller olarak sınıflandırılabilir.

ABSTRACT

Keywords:

Schizophrenia, animal models, antipsychotics

Schizophrenia is a unique disease which cannot be mimicked exactly in experimental animals. In experimental animals, the thoughts cannot be explained by talking like in men and this causes it difficult to form a sufficient schizophrenia model in experimental investigations. However, some models were used to investigate the effects of new drugs in the therapy of schizophrenia and in the physiopathology of schizophrenia. Some of these models can be classified as locomotion and stereotype models, conditioned avoidance responding, catalepsy test, rat paw test, self-stimulation paradigms, prepulse inhibition of the startle reflex, latent inhibition paradigms, evaluating schizophrenia by social interaction test in rodents, cognitive models, cellular and molecular models, pharmacological models, developmental models, genetic models.

Şizofreni deney hayvanlarında gerçek anlamda modellenemeyen yegane insan hastalığı olarak tartışılabilir. Ancak, deney hayvanlarında şizofreninin fizyopatolojisini ve şizofreni tedavisinde kullanılan veya kullanım potansiyeli olan yeni ilaçların etkilerini değerlendirmeye olanak veren bazı modeller kullanılmaya çalışılmaktadır. Davranış testleri şizofreninin hayvan modellerinin geçerliliğini belirlemek için yaygın olarak yapılır. Bu ölçümlerden bazıları şizofreni semptomları ile ilişkili değildir ve daha çok nöroleptiklerin antidopaminerjik aktivitesinin ölçümünü sağlamak için yararlıdır. Ön uyarı aracılı inhibisyonun bozulması gibi bazı davranış ölçümleri ise şizofreninin özelliklerini yansıtmaktadır. Bu ölçümler hayvan modellerinin geçerliliğini ve yapısını belirlemek açısından yararlıdır. Davranışsal değerlendirmeler yanında, postmortem insan dokularında ve görüntüleme çalışmalarında oluşan hücresel ve moleküler belirteçlerin belirlenmesi de önemlidir. Laboratuvar hayvanlarında modellemedeki kısıtlamalar, sanrı ve varsanılar gibi şizofreninin bazı göze çarpan davranışsal bozukluklarını belirlemekteki zorluklardan dolayı, hücresel ve moleküler faktörler şizofreninin gelişimsel ve genetik modellerinin değerlendirilmesinde önemlidir.

DeneySEL şizofreni modellerinden bazıları aşağıda açıklanmaktadır.

1. Lokomasyon ve Stereotipi modelleri

Hayvanlarda lokomotor aktivite değişiklikleri hem şizofreni modellerinde hem de antipsikotik tedavinin etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Locomotor aktivitenin değerlendirilmesi, şizofreninin dopamin hipotezine dayanan psikostimulan modellerden köken almaktadır¹. Bu model şizofreninin bazı semptomları ve yüksek doz amfetaminin etkileri ile uyum göstermektedir². Hayvanlarda yapılan çalışmalarda psikostimulanların lokomotor hiperaktivite oluşturduğu, yüksek dozlarda stereotipiye ve inatçı davranışlara yol açtığı gösterilmiştir, bu durum insanlarda amfetaminin oluşturduğu stereotipik davranışlarla benzeşmektedir². Locomotor hiperaktivitenin ölçümü hem dopaminerjik psikostimulanların hem de fensiklidin (PCP) gibi N-

metil-D-aspartat (NMDA) antagonistlerinin etkilerini değerlendirmek için kullanılmıştır, ancak PCP ile indüklenen hiperaktivite dopaminerjik psikostimülanlarla karşılaştırıldığında nitelik bakımından farklılıklar göstermektedir. Şizofrenik hastalar tipik olarak hiperaktif olmamalarına rağmen, genellikle inatçı ve stereotipik davranışlar gösterirler. Kemirgenlerde yapılan pek çok çalışma psikostimülanlar tarafından oluşturulan stereotipi şekilleri üzerine odaklanmıştır.

2. Koşullanmış sakınma cevabı

Bu testte daha çok rodentler kullanılır. Model rodentlerde tiksindirici (aversif) bir uyarıya karşı oluşan koşullanmış sakınma cevabı üzerine nöroleptik ilaçların inhibitör etkilerinin değerlendirilmesi esasına dayanır. Tiksindirici uyarıcı olarak ızgara zemine sahip, iki bölmeli mekik kutusuna benzer bir ortamda deneğin ayağına uygulanan elektrik şoku kullanılır. Denekte zaman içinde ayak şoku ile gelen istenmeyen uyarıya karşı kaçma veya sakınma davranışı ortaya çıkar.

Nöroleptik ilaçlar bu yanıtları kendilerine özgü etkileri ile inhibe ederler. Nöroleptiklerle gözlenen inhibisyon aynı cevabı inhibe eden barbitüratlar, MAO inhibitörleri ve benzodiazepinler gibi diğer ilaçlardan daha farklı özelliklere sahiptir ve kolayca ayırt edilir. Nöroleptiklerin rodentlerde elektriksel ayak şoku uyarısı ile oluşan sakınma ve kaçma yanıtını inhibe etme gücü ile klinik etkinlikleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır³. Bu bulgu aynı model üzerinde potansiyel bir şizofreni ilacının antipsikotik etkinliğinin gerek kontrol gerekse antipsikotik etki derecesi bilinen bir nöroleptik ile karşılaştırmalı olarak test edilebileceğine işaret etmektedir.

Bu model bazı farmakolojik sorunlara sahiptir ve bu sorunlar şizofreni ile ilgili psikofarmakolojik çalışmalarda yeterliğini kısıtlar. Şöyle ki: Sakınma yanıtını inhibe etmek için kullanılan nöroleptik antipsikotiklerin bu yanıtı inhibe edici etkilerine tekrarlanan dozlarda tolerans gelişebilir. Öte yandan bu testin kullanılabilirliği klasik nöroleptikler ile kısıtlıdır. Atipik bir antipsikotik olan klozapinin bu test üzerine etkisi olmadığı bulunmuştur⁴. Dolayısı ile testin güvenilirliği ve yeterliliği tüm nöroleptikleri kapsamamaktadır.

Bu kısıtlılıklarına rağmen test klasik nöroleptikler ve klasik nöroleptiklere benzer etki mekanizmasına sahip olabilecek potansiyel şizofreni ilaçları için tarama testi olarak kullanılabilir ve kullanılmaktadır.

3. Katatoni/Katalepsi Testi

Deney hayvanlarında katatoni oluşturan durumlar ekstrapiramidal sistemde bir hasara veya bozukluğa işaret eder⁵. Katatoni testi özellikle rodentlerde şizofreni tedavisinde kullanım potansiyeli olan ilaçların ekstrapiramidal yan etki oluşturup oluşturmadıklarının veya oluşturdukları ekstrapiramidal hasarın derecesinin örneğin klasik antipsikotiklerle karşılaştırılmasının yapılabilmesi için tarama testi olarak kullanılır.

4. Sıçan Pençe Testi

Ellenbroek ve diğerleri⁶ sıçanlarda spontan olarak gözlenebilen ön kol ve arka bacak çekme davranışının şizofreni ile ilişkili davranışsal bir model olarak kullanılabilirliğini ileri sürmüştür. Bu test sıçanlarda ilaçların spontan ön kol ve arka ayak çekme süreleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesi esasına dayanır. Nöroleptik ilaçlar ön kol ve arka bacak spontan geri çekme süresini arttırırken, atipik antipsikotikler ön kol çekme süresini arttıran dozlarından çok daha düşük dozlarda sadece spontan arka ayak çekme süresini arttırmazlar. Testin bu özelliği nöroleptik ve atipik antipsikotiklerin birbirinden ayırt edilmesine olanak sağlar. Sonuç olarak bu yöntem şizofreni tedavisinde kullanılacak potansiyel bir ilacın farmakolojik özelliği hakkında fikir verir. Bu testin önceki iki teste en önemli üstünlüğü tekrarlayan dozlarda tolerans gelişmemesidir.

5. Kendini uyarma paradigmaları

Nöroleptik ilaçlar başta olmak üzere birçok antipsikotik ilacın verilmesi deney hayvanlarında intrakraniyal elektriksel uyarıya bağlı koşullanmış pedala basma davranışını inhibe ederken kendine intravenöz kokain verme amacıyla pedala basmayı stimüle eder. İntrakraniyal uyarıya bağlı pedala basma beyin ödüllendirme sistemi ile ilişkilidir ve bu davranışta dopaminerjik sistemin önemli bir katkısı söz konusudur. Nöroleptik verilmesi durumunda intrakraniyal uyarıya bağlı pedala basmada azalma anhedonik bir durumun ortaya çıkması olarak kabul edilir ve bu davranış motor fonksiyonlar üzerine antipsikotiklerin etkilerini değerlendirmeye yönelik bir model olarak kullanılabilir. Burada tek istisna klozapindir. Klozapin diğer antipsikotiklerin aksine kendine kokain verme amacıyla pedala basmayı azaltır⁷.

Bu model klozapin dışında kalan gerek klasik gerekse atipik antipsikotiklerin ve antipsikotik etki potansiyeli bulunan ilaçların dopamin aracılı ödüllendirme sistemi üzerine negatif etkilerinin saptanması ve buna bağlı olarak ilaçların antipsikotik etki güçlerinin değerlendirilmesi ve/veya kestirilmesine olanak sağlar.

6. Ürkme refleksinin zayıf bir ön uyarı aracılığı ile inhibisyonu

Şizofrenik hastalardaki klinik gözlemler, anlamsız düşünceleri otomatik olarak süzmede veya kapılamada yetersizliğe bağlı olarak bilginin işlenmesinde bozukluklar olduğunu göstermiştir. Şizofrenik bozuklukların oluşumundaki teorilerin çoğu, normal insanların dışarıdan aldıkları duyuşal uyarıların süzme veya kapılama işlemlerinde yetersizlikler olduğu fenomenine dayanmaktadır⁸. Süzme bozukluklarının ölçümlerine dayanan pek

çok çalışmada, şizofrenik hastalarda irkilme refleksinin alışma fazında bozukluklar görülmüştür⁹ ve duyuşal süzmedeki bu bozukluklar bilişsel bozukluklara yol açmaktadır. Bu mekanizmaların daha spesifik bir adı duyuşal motor kapılama fenomenidir. Teorik olarak, süzme veya kapılamadaki bozukluklar, duyuşal aşırı yüklemeye ve bilişsel bozukluklara yol açar. Duyuşal motor kapılama fenomeni hem insanlarda hem de hayvanlarda çalışılmıştır. Bu fenomenin ölçümünde kullanılan cihaz “irkilme refleksi” cihazı olarak geçmektedir, “ön uyarar aracılı inhibisyonu (PPI)” ölçmektedir.

Bu model şizofreninin uyarının işlenerek cevaba dönüştürülmesi ile ilişkili filtre edici zihinsel fonksiyonlarda yaptığı bozukluğu yansıtır. Modelin esası ürkme refleksini uyarar sesli (akustik) veya dokunsal (taktil) bir uyarı verilmeden önce deney hayvanına zayıf bir uyarı verilmesine ve daha sonra asıl uyarıya deney hayvanının yeterli bir ürkme refleksi ile karşılık verip veremediğinin ölçülmesine dayanır. Normal deneklerde daha zayıf bir uyarı ile öncelendiğinde asıl uyarıya verilen ürkme refleksi inhibe olur. Şizofreni hastalarında daha zayıf bir ön uyarıyı izleyerek verilen asıl uyarıya karşı oluşan ürkme refleksinin şiddeti zayıflamaz. Aynı şiddettedir veya daha da şiddetli bir ürkme yanıtı ortaya çıkabilir¹⁰.

Deney hayvanlarında, özellikle sıçanlarda, dopaminerjik agonistlerin sürekli olarak verilmesi veya limbik korteks, striatum, pallidum ve retiküler formasyon ile ilişkili nöronal yollarda stereotaksik yöntemlerle lezyonlar oluşturulması daha zayıf bir ön uyarı ile öncelenen asıl uyarıya verilen ürkme yanıtı inhibisyonunu ortadan kaldırır. Nükleus akkumbens bölgesinde yer alan dopamin reseptörlerinin seçici olarak aktivasyonu veya medial prefrontal kortekste yer alan dopamin reseptörlerinin seçici olarak antagonize edilmesi benzer etkiler oluşturur ve şizofreni için hayvan modeli olarak kullanılabilir.

Sıçanlarda sosyal izolasyonun da ürkme refleksinin zayıf bir ön uyarı sonrası inhibisyonunu ortadan kaldırdığı gösterilmiştir¹¹. Diğerleri kadar sık olmasa da sosyal izolasyonu izleyerek ürkme refleksinin değerlendirilmesi şizofrenik hayvan modeli olarak kullanılmaktadır.

7. Latent inhibisyon paradigmaları

Latent inhibisyon nötral bir uyarı ile ilk kez karşılaşma ile ilişkilendirilmiş koşullanmış öğrenmenin gecikmesi olarak tanımlanabilir ve seçici dikkat hakkında doğrudan fikir verebilen bir fenomendir. Burada koşullanmış yanıt oluşturmak üzere kullanılacak uyarı önce nötral olarak bir kez uygulanarak deney hayvanının uyarı ile tanışması sağlanır. Daha sonra aynı uyarı koşullanmış öğrenme oluşturmak üzere kullanıldığında ilk nötral maruziyete bağlı olarak koşullanmış öğrenmede gecikme oluşur ve gecikme süresi “latent inhibisyon” olarak tanımlanır¹². Latent inhibisyon fenomeni şizofrenide dışarıdan gelen bir uyarıyı işleyerek geçerli ve sağlıklı bir yanıtı dönüştüren dikkatle ilişkili nörobiyolojik sistemlerdeki bozukluğu taklit edici niteliktedir. Bu model dopaminerjik aktivitede aşırı artış gibi şizofreninin daha çok akut dönemleri ve pozitif semptomları ile ilişkilendirilebilir; kronik şizofreni hakkında fikir verici değildir.

Latent inhibisyonun şizofreni çalışmalarında kullanılabileceği fikri bu davranışın uzun süre kullanıldığında çeşitli psikozlara neden olan amfetamin ile etkilenmesinden çıkmıştır. Daha yakın tarihli deneysel araştırmalar da bu davranışın çeşitli antipsikotik ilaçlar tarafından etkilendiğini göstermiştir. Örneğin sıçanlara haloperidol verilmesi latent inhibisyon yanıtını uyarır¹³. Haloperidol ile latent inhibisyonun uyarılması haloperidolün klinik antipsikotik etkileri ile benzer özelliklere sahiptir. İlacın yüksek dozları ile etkinlik kısıtlanırken tekrarlayan dozların oluşturduğu etkiye tolerans gelişmez. Haloperidol verilmesi şizofreni olmayan deneklerdeki latent inhibisyon yanıtını da artırıcı etkiye sahiptir. Latent inhibisyon yanıtı atipik antipsikotiklere daha az duyarlıdır¹⁴.

Latent inhibisyon paradigması ile ürkme refleksi inhibisyonunun değerlendirilmesine yönelik testlerin şizofreni ile ilişkili farklı semptomların ve şizofreninin farklı yönlerinin araştırılmasına olanak vermesidir. İlginç olarak normal deney hayvanlarına antipsikotik ilaçların verilmesi latent inhibisyonu anlamlı ölçüde etkilerken ürkme refleksinin inhibisyonu üzerinde anlamlı bir etki oluşturmamaktadır.

8. Rodentlerde sosyal etkileşme testi ile şizofreninin değerlendirilmesi

Sosyal etkileşme testi rodentlerde ilaçların anksiyolitik aktivitesini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu model aynı zamanda şizofreninin neden olabileceği sosyal davranış bozuklukları üzerine çeşitli antipsikotik ilaçların etkilerini değerlendirmek için de kullanılabilir¹⁵. Bu modelin esası uzun süre aynı ortamda yaşamış, birbirini tanıyan (familiar) veya aynı ortamda birlikte yaşamamış ve birbirini tanımayan (unfamiliar) sıçan çiftleri arasındaki aktif ve agresif olmayan davranışsal etkileşimler üzerine antipsikotik etkileri olan veya olmayan ilaçların akut olarak verilmesini izleyerek bu ilaçların sosyal etkileşme davranışları üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesine dayanır.

Antipsikotik ilaçlar birbirini tanımayan denekler arasındaki sosyal etkileşme davranışlarını değiştirirken, birbirini tanıyan denekler arasındaki sosyal etkileşmeyi değiştirmez. Nöroleptik antipsikotikler sosyal etkileşmeyi azaltırken atipik antipsikotikler rodentler arasındaki sosyal etkileşmeyi artırıcı yönde etki yapar. Anksiyolitik bir ilaç olan diazepamın da sıçanlarda sosyal etkileşmeyi artırdığı bilinmektedir. Bir atipik nöroleptik olan klozapinin de maymunlarda klasik nöroleptiklerin aksine sosyal etkileşmeyi artırması aynı zamanda anksiyolitik etkisinin de bulunması ile açıklanabilir.

Fensiklidin ve amfetamin gibi psikomimetikler de gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında sosyal etkileşme davranışlarında azalmaya neden olurlar. Bu ilaçların kronik olarak verildiği sıçanlarda sosyal etkileşmeye girmeme tersine sosyal etkileşimden kaçınma gözlenir¹⁶.

Fensiklidin ile indüklenen stereotipik davranış artışı şizofreninin pozitif semptomları, sosyal izolasyon ise negatif semptomları ile ilişkili davranışlar olarak değerlendirilebilir. Üç hafta veya daha uzun süreli kronik klozapin verilmesi veya klozapin benzeri başka antipsikotiklerin kronik olarak her gün verilmesi¹⁷ sıçanlarda gözlenen fensiklidin ile indüklenmiş stereotipi artışı ve sosyal izolasyonun etkilerini ortadan kaldırır veya hafifletir. Bu gözlemler fensiklidin ile indüklenen stereotipik aktivite ve sosyal izolasyonun sıçanlar üzerindeki şizofreni araştırmalarında değeri olabileceğine işaret etmektedir.

9. Bilişsel modeller

Bilişsel bozuklukların şizofreninin orijinal tanımında önemli bir rolü vardır ve şizofreninin tanımını manik-depresif bozukluk ve psikozun diğer formlarından ayırır. Bilişsel bozukluklar şizofreninin tüm alt tiplerinde bildirilmiştir ve dikkat ile işlem belleğinde bozulmayı içermektedir. Şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçların (yani hastaların çoğunda şizofreninin pozitif semptomlarını azaltan dopamin D2 veya dopamin D2/serotonin 5-HT2 antagonistlerinin) bilişsel fonksiyonlar üzerine minimal etkisi vardır. Tipik antipsikotik ilaçlar (örneğin haloperidol, klorpromazin) şizofrenik hastalarda belleği bozabilir¹⁸. Ancak bazı çalışmalarda atipik antipsikotik ilaç klozapin ve yeni jenerasyon kuşak antipsikotikler (örneğin pek çok dopamin ve serotonin reseptörü alt tipini hedefleyen olanzapin ve risperidon) bilişsel fonksiyonu düzeltebilir, ancak bu etki azdır ve laboratuarlarda hep aynı etki görülmemektedir¹⁹. Bu yüzden şizofrenide prelinik araştırmaların önemli bir hedefi, yeni hayvan modelleri ve bu bozuklukla ilişkili bilişsel bozuklukları hedefleyen yeni tedaviler geliştirmektir. Ancak şizofreninin bilişsel bozukluk olan hayvan modellerinin geçerliliğini belirlemek ve semptomların tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımları tasarlamak için laboratuvar hayvanlarında uygun davranış paradigmasını bulmak gerekir. Bu davranış modelleri şizofrenik hastaların sorunları ile örtüşmelidir. Ancak bu açıdan bakıldığında bu örtüşme az miktarda başarılmaktadır.

Laboratuvar hayvanlarındaki kısıtlı bilişsel kapasite, insanlarda uygulanan testlerdeki benzer parametrelerin değerlendirilmesini sınırlamaktadır. Bu yüzden, şizofreni ile alakalı bilişsel modelleri içeren birçok test maymunlarda uygulanmaktadır. Yine de, insan deneylerinde ölçülen bazı parametreler hayvanlardaki davranış testlerinde de ölçülmektedir.

Hayvan bilişsel modellerinden en yaygınlarından biri işlem belleğini içerendir. İnsanlardaki işlem belleği testlerinde de, şizofrenik hastalarda bozulma görülür. Deney hayvanlarında da işlem belleğin ölçüldüğü pek çok test mevcuttur ve insanlarda uygulanan testlerle benzerlikler göstermektedir.

Şizofrenik hastalar, frontal lob hasarı olan hastalar gibi, derin bilişsel bozukluklar gösterirler. Bu tür hastalara uygulanan testlerden bazıları, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Kategori Testi ve Hanoi Kule testidir. Bu testlerin hepsinde bilgi kullanılır veya hatırlanır. Ragozzino ve diğerleri²⁰ tarafından tanımlanan test de labirent orijinli bir testtir. Bu test bilginin kazanımı, farklı stratejileri uygulayabilme, inatçı davranış gibi şizofrenideki benzer bilişsel bozuklukların değerlendirilmesi açısından önemlidir.

Dikkat bozuklukları şizofreninin en önemli klinik semptomlarındanıdır. Hayvanlarda dikkat değerlendirilmesinde kullanılan en önemli testlerden biri Robbins ve diğerleri²¹ tarafından tasarlanmış 5 seçeneikli seri reaksiyon zaman testidir. Bu tür testlerin kullanımı şizofreni ile ilişkili bilişsel bozuklukların tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımların belirlenmesi açısından önemlidir.

10. Hüresel ve Moleküler Modeller

Postmortem çalışmalardan elde edilen morfolojik bilgiler, hüresel ve moleküler belirteçlerin, şizofreninin hayvan modellerinde artan oranda kullanılmasına neden olmuştur. Postmortem çalışmalar sonucunda, şizofrenik hastalarda prefrontal kortekste nöronal organizasyonda bozukluklar, kortikal hacimde azalma,²² nikotinamid adenin dinukleotid fosfat diaforaz enzimini içeren nöronlarda değişiklikler, artmış nöronal yoğunluk gözlenmiştir. Bu hastalarda kortikal nörotransmitter fonksiyonunda yine anormallikler bulunmuştur. γ -aminobutirik asid (GABA) miktarında değişiklikler,²³ tirozin hidroksilaz immünreaktif akson yoğunluğunda azalma ve NMDA reseptörlerinin NR_{2B} ve NR₁ alt tiplerinin gen ekspresyonlarında değişiklikler belirlenmiştir. Bu belirteçler özellikle gelişimsel hayvan modellerinin geçerliliğini sağlamak için kullanılır.

Şizofrenik hastalarda yapılan görüntüleme çalışmalarında da belirgin değişiklikler görülmüştür. Şizofrenik hastalarda yine beyinde amfetamin uygulanmasından sonra aşırı dopamin salınımı görülmüştür. Bu bulgular şizofreninin amfetamin duyarlılaştırma modelinin geçerliliğini desteklemek açısından önemlidir²⁴.

11. Farmakolojik Modeller

Hayvan modellerinde kullanılan en yaygın yaklaşımlardan birisi farmakolojik tedavi ile veya ilaç kullanımdan sonra şizofrenik olmayan öznelere şizofreni-benzeri semptomları oluşturmaktır. Bu modellerin yaygın geçerliliği

olup, şizofreninin 3 temel hipotezine dayanmaktadır, dopamin hipotezi, serotonin (veya serotonin-dopamin) hipotezi ve glutamat hipotezi.

a. Dopamin-Agonist Modeller

Şizofreninin ilaçla indüklenen modeli, özellikle amfetamin gibi psikostimülan ilaçların davranış üzerine etkilerine dayanmaktadır. Şizofreninin dopamin hipotezine göre, mezolimbik dopamin sistemi, nigrostriatal dopamin sistemine göre şizofreni ile daha çok ilgilidir. Nigrostriatal dopamin sistemi, antipsikotik tedavinin diskinetik yan etkileri ile daha çok ilgilidir. Mezolimbik sistem düşük doz amfetaminin lokomotor aktive edici etkilerini yönlendirmektedir, nigrostriatal sistem ise yüksek dozlarda oluşan stereotipi ile ilişkilidir²⁵. Amfetaminin hayvanlardaki davranışsal etkileri, lokomasyon artışı veya stereotipi gibi, şizofreninin tedavisinde kullanılan dopamin antagonistlerinin etkinliğinin belirlenmesi açısından da önemlidir. Ancak bu modellerin geçerliliğini dopaminerjik tedaviler ile sınırlamaktadır.

Hem dopamin agonistleri hem antagonistleri sıçanlarda latent inhibisyonu değerlendirmek için kullanılmıştır. Bu çalışma 3 bölümden oluşmaktadır: ön-maruziyet, koşullanma, ekspresyon. İlaçlar genellikle ön-maruziyet veya koşullanma bölümlerinde uygulanır. Farklı ilaçlar etkilerini gösterdikleri evreye göre farklı profiller oluşturabilirler. Hem sıçan hem sağlıklı insanlarda, amfetamin latent inhibisyonu haloperidole duyarlı şekilde bozar. Bunun tersine, apomorfın gibi direkt dopamin agonisti, latent inhibisyonu değiştirmez. Latent inhibisyon paradigmasının en ilginç yönlerinden biri hem tipik hem atipik antipsikotikler sıçanlarda latent inhibisyonu düzeltebilir.

Daha önceden incelendiği gibi,²⁶ şizofrenik hastalardaki irkilme refleksi aletinde ön uyarın aracılı inhibisyon ile ölçülen duyuşsal motor kapılama bozuklukları sıçanlarda da dopaminerjik sistemin aktivasyonu sonucu kendini gösterir. Direkt dopamin agonisti apomorfın, indirekt dopamin agonisti D-amfetamin ve kokain gibi ilaçlar kemirgenlerde ön uyarın aracılı inhibisyonu bozar. D₂-reseptör ailesi sıçanlarda ön uyarın aracılı inhibisyonun apomorfın tarafından bozulmasını yönetir, D₂ antagonistleri bu bozulmayı bloklar, D₁ antagonistlerine duyarsızdır, D₂ agonist kinpirol tarafından yeniden bozulma oluşurken, D₁ agonist SKF 38393 bu durumu etkilemez. D₂ reseptör alt-tipi de bu etkilerle ilişkilidir. D₂, D₃, D₄ dopamin reseptörleri silinmiş farelerde, amfetaminin ön uyarın aracılı inhibisyon üzerindeki etkisi, sadece D₂ alt tipi silinmiş farelerde mevcut değildir. Apomorfınle indüklenen ön uyarın aracılı inhibisyon bozulması, tipik antipsikotiklerle geri çevrildiği gibi, atipik antipsikotikler olan klozapin, olanzapin, ketiapin de bu durumu geri çevirir¹⁰ ancak bu ilaçların da nöroleptik etkileri bazı davranış parametrelerinde eksiktir. Örneğin, klozapin amfetamin ve apomorfınle indüklenen stereotipi sıçanlarda geri çevirmez veya apomorfınle-indüklenen bulantıyı köpeklerde geri çevirmez²⁵. Atipik antipsikotiklerin apomorfınle-tedavi edilen sıçanlarda ön uyarın aracılı inhibisyonu düzeltmesi, özellikle klinik potensleri ile ilişkilidir. Ön uyarın aracılı inhibisyon paradigması hem tipik hem atipik antipsikotiklere duyarlıdır fakat işin içine dopamin agonisti apomorfın girdiğinde, bu iki antipsikotik ajan sınıfı arasındaki ayrım net olarak yapılamamaktadır. Sonuçta ön uyarın aracılı inhibisyonun kontrolünde dopaminerjik sistem, özellikle D₂ reseptörleri üzerinden etki göstermektedir. Sıçanlarla insanlar ön uyarın aracılı inhibisyon bakımından incelendiğinde aynı sonuçları verir ve bu durumun hem tipik hem atipik antipsikotikler tarafından düzeldiği bildirilmiştir²⁷.

Maymunlarda amfetamin uygulanması sonrası ortaya çıkan stereotipi artışı, şizofrenik hastalardaki stereotipi ve paranoyak düşünceleri taklit edebilir. Tüm bu davranışsal etkiler haloperidol ve klorpromazin gibi antipsikotiklerle ön tedavi ile düzelebilmektedir. Ayrıca maymunlarda amfetamin tarafından indüklenen sosyal izolasyon genellikle şizofrenik hastalardaki sosyal geri çekilme ile ilişkili olarak düşünülebilir. Hem klozapin hem ketiapin maymunlarda amfetaminle indüklenen sosyal izolasyonu tersine çevirebilir.

Psikostimülan modellerinde dikkat edilmesi gereken bir durum, psikiyatrik olarak sağlam insanlarda psikotik benzeri davranışı ortaya çıkaracak amfetamin ve benzeri ilaçların uygulanacağı doz rejimidir. Amfetaminle-indüklenen psikozun, ilacın tekrarlanan uygulanması sonucu oluştuğu kabul edilmektedir² ve birçok prelinik araştırmacı amfetaminin tekrarlanan uygulanması sonucu etkideki artış veya duyarlılaşma üzerine çalışmaktadır. Diğer bazı çalışmalarda ise kronik maruziyetin gerekmediği ve psikotik epizotların amfetamin veya benzer ilaçların akut uygulanması sonucu da ortaya çıkabileceği belirlenmiştir¹. İnsanlarda amfetaminin psikoz indükleyici etkilerine tolerans gelişimi mevcut değildir. En geçerli hayvan modeli olarak, psikostimülanların akut uygulanmasından sonra ortaya çıkan durum gözükmektedir^{1,25}.

b. Serotonin-Agonist Modeller

Liserjik asid dietilamid (LSD)'in davranış üzerine etkileri anlaşıldıktan sonra, LSD sınıfı olarak adlandırılan ilaçların psikotomimetik veya psikojen olarak adlandırılabilceği belirlenmiştir. Bu hipotez LSD'nin algılama ve duygudurum üzerine etkileri ve psikotik semptomları tetikleme ile desteklenmiştir²⁸. Her şeye karşın bu sınıf ilaçlar yararlı bir şizofreni modeli olarak kabul edilmemektedir²⁹. Çünkü LSD-benzeri ilaçlara karşın hızla tolerans gelişmektedir, oysa şizofreni semptomları bir ömür boyu mevcuttur. İkinci olarak, LSD tarafından oluşan varsanılar işitsel olmaktan çok tipik olarak görseldir. Bu gözlemler şizofreni sendromunun varsandıran (halüsinojen) modelinin geçerliliğini zayıflatmaktadır.

Çeşitli varsandıranların vücut biyokimyasında yaptığı değişikliklerin bazı psikotik semptomlardan sorumlu olabileceği belirlenmiştir. Örneğin, transmetilasyon hipotezine göre serotoninin, N-dimetiltriptamin (DMT)'e benzer varsandıranların endojen üretimi için substrat olabileceği öne sürülmüştür³⁰. Ancak bu teori LSD ve meskalin gibi geleneksel varsandıranlara hızlı tolerans geliştiği için terk edilmiştir. Yine de bazı çalışmalarda insanlarda DMT'nin etkilerine tolerans gelişmediğine dair çalışmalar da yapılmış ve DMT'nin diğer varsandıranlardan farklılık gösterebileceği ve model olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür. Bu farklılıklar, farklı varsandıran ilaçların etkilerinde farklı mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Her şeye karşın bu ilaçlar psikotomimetik olabilir ve insanlardaki bazı psikotik epizotları taklit edebilirler. Yakın zamandaki çalışmalarda şizofrenideki serotonerjik anormallikler ve atipik antipsikotiklerin klinik etkinliğine 5HT_{2A} reseptörünün katkıları³¹ bu olasılıkları artırmıştır. Artık varsandıranların etkilerini 5-HT_{2A} agonistleri olarak gösterdiklerine inanılmaktadır. Birçok yeni atipik antipsikotik ilaç güçlü 5HT_{2A} antagonistidir³¹. Şizofrenik hastalarda görülen anormalliklerle ilişkili olarak varsandıranların etkilerinin çalışılması hayvan modelleri olarak kullanılabilir. Hem şizofrenik hem şizofreni benzeri semptomları olan hastalar irkilme alışmasında bozukluklar gösterirler. LSD ve meskalin gibi varsandıran 5-HT_{2A} agonistleri sıçanlarda irkilme alışmasında benzer bozukluklar gösterirler. Bazı antipsikotikleri³¹ de içeren 5-HT_{2A} antagonistleri ise zıt davranışsal etkiler gösterirler. Varsandıran 5HT-2 reseptör agonistlerinin ön uyarıcı aracılı inhibisyon bozucu etkileri, seçici 5HT_{2A} antagonisti M100907 tarafından bloke edilmiştir. Latent inhibisyon hem LSD hem diğer serotonerjik varsandıranlar tarafından bozulur. Bu etkiler antipsikotik M100907 tarafından bloke edilir. Halüsinasyonların ön uyarıcı aracılı inhibisyon ve latent inhibisyon üzerine oluşturduğu etkiler, antipsikotiklerin etkilerinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. 5HT_{2A} antagonizması şizofreninin bazı şekillerinin tedavisinde önemlidir. M100907 bazı şizofrenik hastalarda etki göstermektedir ve dopamin reseptörleri üzerinde etkisi yoktur. Tüm bu bulgular şizofreninin tedavisinde nondopaminerjik mekanizmanın varlığını açıklamakta ve çeşitli varsandıranların psikoz modeli olarak kullanılabilmesini göstermektedir.

c. Glutamaterjik Modeller

Glutamat nörotransmisyonunun disfonksiyonu şizofreni ile ilişkilidir. Fensiklidin ve ketamin gibi glutamat reseptörlerinin NMDA alt tipinin nonkompetitif antagonistleri normal insanlarda şizofrenin semptomlarını taklit eden bir durum ortaya çıkartır, bu durum akut şizofreni tablosu olarak adlandırılabilir³². Bu sendrom paranoya, ajitasyon ve işitsel varsanımlar gibi pozitif semptomları; apati, düşünce fakirliği, sosyal geri çekilme, dikkat ve işlem belleğinde bozulma gibi bilişsel bozuklukları da içeren negatif semptomları da içermektedir. Bu durumdan hareketle fensiklidin (ve onun analogu olan ketamin) hem temel hem klinik çalışmalarda şizofreninin farmakolojik modelleri olarak kullanılmaya başlanmıştır. Psikotik epizodlar genellikle amfetaminin uzamış kullanımı ile oluşabileceği gibi, fensiklidin veya ketamine tek bir maruziyet sağlıklı insanlarda bilişsel bozukluklar ve diğer birçok semptomu da ortaya çıkarabilmektedir. Bu yüzden bu ilaçlara akut maruziyet laboratuvar hayvanlarında şizofrenik model olarak kullanılabilir.

Bu modelin bazı ilginç yönleri monoamin-bazlı modellerden ayrılmasını sağlamaktadır. Örneğin, fensiklidin ve benzer bileşiklerin davranışsal etkileri genellikle artmış dopamin iletimi ile ilgili değildir ve bu yüzden tipik antipsikotikler tarafından bloke edilmez. Aynı şekilde, normal insan gönüllülerde, ketaminin psikotomimetik etkileri tipik antipsikotikler tarafından bloke edilmez, fakat prototip atipik antipsikotik klozapin tarafından anlamlı olarak azaltılır. Bu yüzden bu model daha çok yeni ve atipik antipsikotiklerin etkisinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. NMDA antagonist modeli, dopamin bazlı modellerden farklı olarak, şizofrenide görülen bilişsel ve dikkat bozukluklarının çalışılması için geçerli bir modeldir. NMDA antagonistleri işlem belleği, dikkat ve diğer bilişsel fonksiyonları şizofrenideki benzer şekilde bozar. Klinik çalışmalarda, şizofrenik hastalarla subanestezik dozda ketamin uygulanan sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında düşünce bozuklukları arasında fark görülmemiştir.

Sıçan ve maymunlarda, fensiklidin ve ketamin de içeren nonkompetitif NMDA antagonistleri, şizofreni semptomları ile ilişkili birçok davranışsal anomali oluşturur. Bu ilaçlar hem lokomotor hiperaktivite hem de stereotipik hareketlere neden olurlar. Limbik bölgelerde dopamin iletimini artırmakla birlikte, motor aktive edici etkileri dopaminden bağımsızdır. Düşük dozlarda fensiklidin, irkilme cevabı oluşmasını azaltmaktadır. Şizofrenide, fensiklidin ile tedavi edilen sıçanlar sosyal davranışta bozukluklar gösterirler. Tipik antipsikotikler sıçanlarda fensiklidin ile indüklenen sosyal davranışta bozulma üzerine etki göstermezken, klozapin, sertindol ve olanzapin gibi atipik antipsikotikler bu bozulmayı kısmen tersine çevirir³³. Duyusal motor kapılama ölçümleri açısından değerlendirildiğinde, fensiklidin, dizosilpin (MK-801) ve ketamin gibi psikotomimetik nonkompetitif NMDA antagonistleri ön uyarıcı aracılı inhibisyonu azaltır veya bozar⁸. NMDA antagonistlerinin ön uyarıcı aracılı inhibisyon-bozucu etkileri haloperidol gibi tipik antipsikotikler tarafından veya selektif D₁ veya D₂ antagonistleri tarafından geri çevrilmez. Bu etkiler atipik antipsikotikler klozapin, olanzapin, ketiapin ve remoksiprid tarafından geri çevrilir. Bu yüzden fensiklidin ile indüklenen ön uyarıcı aracılı inhibisyon bozulması daha çok atipik antipsikotiklerin etki potansiyelini değerlendirmek açısından önemli görülmektedir.

Fensiklidin ve ketaminin akut uygulanması dışında, fensiklidinin kronik uygulanması şizofrenin bazı semptomları açısından uygun bir model olabilir³⁴. Ancak bu model, akut modelin bazı önemli özelliklerini içermeyebilir.

12. Gelişimsel modeller

Bu modelin en iyi açıklananı Lipska ve Weinberger tarafından uygulanmıştır³⁵, yeni doğanda ventral hipokampusta lezyonlar oluşturulmuştur. Bu lezyonlar çocukta ergenlik sonrası amfetaminle veya NMDA antagonisti ile oluşan lokomasyon artışına benzer bir davranış bozukluğuna yol açmaktadır. Bu lezyon ayrıca apomorfinele indüklenen stereotiplerde artış, ön uyarın aracılı inhibisyonun bozulması, haloperidole verilen kataleptik cevapta azalma, işlem belleğinde bozulma, stres uyarısına karşı artmış duyarlılığa neden olmaktadır. Ayrıca bu durum, glutamat transporter eksitator amino asit taşıyıcı 1 (EAAT₁) ve glutamik asid dekarboksilazın (GAD₆₇) ekspresyonunda azalma gibi bazı hücrel ve moleküler belirteçlerde şizofreni ile bağlantılı değişikliklere neden olur³⁶. Klasik ve atipik antipsikotikleri içeren dopamin antagonistleri, yeni doğan ventral hipokampal lezyonlarına bağlı oluşan davranış anomalilerini düzeltirler.

Erken kortikal gelişimi bozmak için kullanılan diğer bir yöntem, nöronal gelişimi bozan bir nitrik oksit sentaz inhibitörü olan L-nitroarjinine veya antimitotik ajan olan metilazoksümetanole sistemik maruziyettir. Bu modeller nörojenezde değişiklik ve azalmış kortikal hacim gibi şizofrenidekine benzer morfolojik değişiklikler oluştururlar. Yine şizofreni ile ilişkili stereotipi, bilişsel bozukluklar ve ön uyarın aracılı inhibisyon bozuklukları gibi davranış bozuklukları oluştururlar. Bu modelin antipsikotik tedaviye duyarlılığı ise tam açıklanmamıştır.

13. Genetik modeller

Yukarıda anlatılan modeller her ne kadar şizofreninin psikofizyolojik yapısı hakkında fikir verse ve deney hayvanlarında gözlenen semptomlar insanlardaki bazı semptomlara benzerlik gösterse de ideal bir deneysel şizofreni modeli olmaktan oldukça uzaktır. Şizofreni tablosunun net bir şekilde tanısının konabilmesine olanak sağlayacak şiddet ve çeşitlilikte semptomların ortaya çıkması çok defa uzun süreli, yıllar içinde oluşan nöronal bozukluklara veya olumsuz psikolojik ve sosyal etkenlerin yıllarca bireyi stres altında tutmasına bağlı olarak gerçekleşmektedir. Deneysel modellerde ise çok defa daha kısa süreli nöronal bozukluklar ve çevresel kısıtlılıklar söz konusudur. Özellikle rodent modellerinin insandaki şizofreninin bazı semptom veya semptomlarını taklit etse bile gerçek şizofreni tablosunu ne kadar yansıttığı hala tartışmalıdır. Primatlarla çalışmak ise etik zorlukların yanı sıra oldukça masraflıdır ve özel donanımlı laboratuvarların kurulmasını gerektirmektedir. Bu noktada bilim insanları genetik olarak şizofrenik hayvan modellerinin oluşturulabilmesi için çalışmalarını yoğunlaştırmışlardır. Ancak şizofrenik genetik modeller henüz yaygın olarak kullanılamamaktadır.

Yukarıda anlatılan bazı deneysel modellerin türe bağlı farklılıklar sergilemesi ilginç ve bu alandaki araştırmaların giderek hızlanmasına neden olan bir veridir. Örneğin inbred sıçan zincirleri arasında akustik ürkme yanıtının ön uyarı ile inhibisyonuna duyarlılık bakımından farklılıklar gözlenmiştir³⁷. Genç rodentlerde hipokampal lezyonlara bağlı olarak ortaya çıkan spontan ve amfetamin ile indüklenmiş lokomotor aktivite yanıtlarındaki farklılıklar da belirgin bir şekilde tür ile ilişkilidir. Hipokampal hasarın genişliği de türe bağlı farklılıklar sergiler. Lewis sıçanlarda hipokampal hasar lokomotor aktivitede anlamlı bir değişiklik oluşturmazken, Fisher sıçanların lokomotor aktivitesi hipokampusun en küçük lezyonlarında bile anlamlı ölçüde değişmektedir. Sprague-Dawley sıçanlarda ise ancak daha geniş hipokampal lezyonlar ile lokomotor aktivitede değişiklikler oluşmaktadır³⁸. Bu veriler şizofreninin bazı semptomlarının genetik bir temeli olabileceğine işaret etmektedir.

Gerçekte şizofreni hastalarının nöroleptik tedaviye yanıt verme veya nöroleptik tedaviden yararlanma düzeyleri de farklılıklar sergilemektedir. Yapılan klinik çalışmalar hastaların %7-30'unun nöroleptik tedaviye hiç yanıt vermediğini göstermiştir. Nöroleptik tedaviye oldukça hızlı ve etkin yanıt veren hasta sayısı ise oldukça kısıtlıdır³⁹. Gerek insanlarda gerekse deney hayvanlarında tedaviye değişik duyarlılıkta yanıt vermenin genetik olarak dopamin D₂ reseptörlerinin sayısında ve/veya duyarlılığında bireyler arasındaki farklılıklar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Gerbillerde ve farelerde nöroleptiklere yanıt vermedeki duyarlılığa bağlı olarak spesifik üretme programları devam etmektedir. Kısa bir süre içinde şizofreninin bazı semptomlarını spesifik olarak sergileyebilen genetik modeller sunulabilecektir. Bu modellerin sunulması şizofreninin altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına ve daha etkin yeni ilaçların geliştirilmesine de yardımcı olacaktır.

Sonuç olarak, çeşitli davranış testleri hayvanlarda şizofreni modellerinin değerlendirilmesi için yaygın olarak yapılır. Davranışsal değerlendirmeler yanında, insan postmortem dokularında ve görüntüleme çalışmalarında oluşan hücrel ve moleküler belirteçler, hayvan modellerinin geçerliliğini belirlemek açısından önemlidir. Laboratuvar hayvanlarında modellemedeki kısıtlamalar, sanrı ve varsanılar gibi şizofreninin bazı göze çarpan davranışsal bozukluklarını belirlemekteki zorluklardan dolayı, hücrel ve moleküler faktörler şizofreninin gelişimsel ve genetik modellerinin değerlendirilmesinde önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Segal DS, Geyer MA, Schuckit A. Stimulant-induced psychosis: an evaluation of animal models. In: Youdim MBH, Lovenberg W, Sharman DF ve diğ. *Essays in neurochemistry and neuropharmacology*. John Wiley and Sons, New York, 1981: 95–130.
2. Snyder S. Amphetamine psychosis: a “model” schizophrenia mediated by catecholamines. *Am J Psychiatry*.1973; 130: 61–67.
3. Kuribara H, Todokoro S. Correlation between anti avoidance activities of antipsychotic drugs in rats and daily clinical doses. *Pharmacol Biochem Behav*.1981; 14: 181-192.
4. Sanger DJ. The effect of clozapine on shuttle box avoidance responding in rats: comparison with haloperidol and chlordiazepoxide. *Pharmacol Biochem Behav*.1985; 23: 231-236.
5. Sanberg PR, Bunsey MD, Giordano M ve diğ. The catalepsy test: its ups and downs. *Behav Neurosci*.1988; 102: 748-759.
6. Ellenbroek BA, Peeters BW, Honig WM ve diğ. The paw test: a behavioural paradigm for differentiating between classical and atypical neuroleptic drugs. *Psychopharmacology*.1987; 93: 343-348.
7. Roberts DCS, Vickers G. Atypical neuroleptics increase self-administration of cocaine: an evaluation of a behavioural screen for antipsychotic activity. *Psychopharmacology*.1984; 82: 135-139.
8. Geyer MA, Braff DL. Startle habituation and sensorimotor gating in schizophrenia and related animal models. *Schizophr Bull*. 1987; 13: 643–668.
9. Taiminen T, Jaaskelainen S, Ilonen T ve diğ. Habituation of the blink reflex in first-episode schizophrenia, psychotic depression and non-psychotic depression. *Schizophr Res*. 2000; 44: 69–79.
10. Swerdlow NR, Geyer MA. Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophr Bull*.1998; 24: 285–301.
11. Wilkinson LS, Killcross SS, Humby T ve diğ. Social isolation in the rat produces developmentally specific deficits in prepulse inhibition of the acoustic startle response with disrupting latent inhibition. *Neuropsychopharmacology*. 1994; 10: 61-72.
12. Lubow RE. Latent inhibition. *Psychol Bull*.1973; 79: 398-407.
13. Christison GW, Atwater GE, Dunn LA ve diğ. Haloperidol enhancement of latent inhibition: relation to therapeutic action? *Biol Psychiatry*. 1988; 23: 746-749.
14. Trimble KM, Bell R, King DJ. Enhancement of latent inhibition in the rat by the atypical antipsychotic agent remoxipride. *Pharmacol Biochem Behav*.1997; 56: 809-816.
15. Corbett R, Hartman H, Kerman LL ve diğ. Effects of atypical antipsychotic agents on social behavior in rodents. *Pharmacol Biochem Behav*.1993; 45: 9-17.
16. Kuppinger HE, Harrington A, Kaczmarek MJ ve diğ. The effects of phencyclidine and amphetamine on social behavior in tether-restrained and freely moving rats. *Exp Clin Psychopharmacol*.1996; 4: 77-81.
17. Sams-Dodd F. Effect of novel antipsychotic drugs on phencyclidine-induced stereotyped behavior and social interaction test. *Behav Pharmacol*.1997; 8: 196-215.
18. Goldberg TE, Gold JM, Braff DL. Neuropsychological functioning and time-linked information processing in schizophrenia. *RevPsychiatry*.1991; 10: 60–78.
19. Hoff AL, Faustman WO, Wieneke M ve diğ. The effects of clozapine on symptom reduction, neurocognitive function, and clinical management in treatment-refractory state hospital schizophrenic inpatients. *Neuropsychopharmacology*.1996;15: 361–369.
20. Ragozzino M, Wilcox C, Raso M ve diğ. Involvement of rodent prefrontal cortex subregions in strategy switching. *BehavNeurosci*.1999; 113: 32–41.
21. Robbins T, Everitt B, Marston H ve diğ. Comparative effects of ibotenic acid- and quisqualic acid-induced lesions of the substantia innominata on attentional function in the rat: further implications for the role of the cholinergic neurons of the nucleus basalis in cognitive processes. *BehavBrain Res*.1989; 35: 221–240.
22. Ellenbroek B, Cools A. Animal models with construct validity for schizophrenia. *BehavPharmacol*.1990; 1: 469–490.
23. Benes FM, McSparren J, Bird ED ve diğ. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48: 996–1001.
24. Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ. Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology*.1997; 17: 205–229.
25. Creese I. Stimulants: neurochemical, behavioral, and clinical perspectives. *New York: Raven Press*. 1983.
26. Geyer MA, Braff DL, Swerdlow NR. Startle-response measures of information processing in animals: relevance to schizophrenia. In: Haug M, Whalen RE, eds. *Animal models of human emotion and cognition*. Washington, DC: APA Books, 1999: 103–116.
27. Weike AI, Bauer U, Hamm AO. Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*. 2000; 47: 61–70.
28. Bowers M, Freedman D. “Psychedelic” experiences in acute psychosis. *Arch Gen Psychiatry*.1966; 15.
29. Hollister LE. *Chemical psychoses: LSD and related drugs*. Springfield, IL: Charles C Thomas Publisher, 1968.
30. 3Weil-Malherbe H, Szara SI. *The biochemistry of functional and experimental psychoses*. Springfield, IL: Charles C Thomas Publisher, 1971.
31. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D- 2 and serotonin-2 pKi values. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989; 251: 238–246.
32. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1991; 148: 1301–1308.
33. 33. Sams-Dodd R. Phencyclidine-induced stereotyped behaviour and social isolation in the rat: a possible animal model of schizophrenia. *BehavPharmacol*.1996; 7: 3–23.

34. Jentsch JD, Redmond DE Jr, Elsworth JD ve diğ. Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science*. 1997; 277: 953–955.
35. Lipska BK, Weinberger DR. Delayed effects of neonatal hippocampal damage on haloperidol-induced catalepsy and apomorphine- induced stereotypic behaviors in the rat. *Brain Res Dev Brain Res*. 1993; 75: 213–222.
36. Lipska BK, Weinberger DR. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology*. 2000; 23: 223–239.
37. Acri JB, Brown KJ, Saah MI ve diğ. Strain and age differences in acoustic startle responses and effects of nicotine in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1995; 50: 191-198.
38. Lipska BK, Weinberger DR. Genetic variation in vulnerability to the behavioral effects of neonatal hippocampal damage in rats. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92: 8906-8910.
39. Kolakowska T, Williams AO, Arden M ve diğ. Schizophrenia with good and poor outcome. I: early clinical features, response to neuroleptics and signs of organic dysfunction. *Br J Psychiatr*. 1985; 146: 229-239.