

# DeneySEL Depresyon Modelleri: Geçerlilik ve Güvenirlilik Kriterleri Üzerine Bir İnceleme

## Experimental Models of Depression: An Overview to Validity and Reliability Criteria

Ceren ÖZKARTAL,<sup>a</sup>  
Feyza ARICIOĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Farmakoloji AD,  
Psikofarmakoloji Araştırma Birimi,  
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 15.12.2017  
Kabul Tarihi/Accepted: 15.01.2018

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Feyza ARICIOĞLU  
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Farmakoloji AD,  
Psikofarmakoloji Araştırma Birimi,  
İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
feyz.a.ariocglu@gmail.com

**ÖZET** Depresyon; klinik semptomları hastadan hastaya büyük değişkenlik gösterebilen, kompleks patofizyolojisi olan heterojen bir psikiyatrik hastalıktır. Günümüzde depresyonun etiyojisi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Hastalığın tedavisinde geçmişe kıyasla önemli gelişmeler elde edilmesine karşın, bugün gelinen noktada yaklaşık her üç hastadan birinin hâlen mevcut tedavilere yanıt vermediği bilinmektedir. Bu doğrultuda; gerek daha etkili yeni tedavi stratejilerinin gündeme getirilebilmesi gerekse depresyon patofizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesine olanak tanınması bakımından hayvan modelleri ile yapılan deneysel çalışmalar büyük önem arz etmektedir. Diğer taraftan, depresyon gibi insana özgü davranış ve düşünce sisteminin etkilendiği psikiyatrik hastalıkların deney hayvanlarında tam manasıyla oluşturulması beklenemeyeceği gibi, günümüzde yararlanılan çeşitli deneysel modellerde depresyonun belli yönlerinin, belli seviye ve kısıtlılıklarda hayvanlarda taklit edilebilmesi mümkün olmaktadır. Bu kapsamda ele alındığında; kullanılan modelin geçerlilik ve güvenilirlik profilinin anlaşılması, yapılan çalışmaların kalitesi ve öne sürülen bulguların kliniğe uyarlanabilirliğinin belirlenmesi bakımından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, günümüzde yaygın kullanılan çeşitli deneysel depresyon modelleri ve akut tarama testlerine yer verilerek; geçerlilik ve güvenilirlikleri irdelenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Depresyon; hayvan modelleri; geçerlilik; güvenilirlik; sonuçların tekrar edilebilirliği

**ABSTRACT** Depression is a heterogeneous psychiatric disease with complex pathophysiology of which the clinical symptoms vary between the patients. At present, the etiology of depression has not been completely understood, yet. Despite the considerable progress made in the treatment of the disease so far, approximately one out of three patients still do not respond to current available treatments. Accordingly, experimental studies utilizing animal models are of great importance for allowing researchers to develop more effective novel treatment strategies and to better understand the pathophysiology of depression. On the other hand, it is not expected to fully create psychiatric illnesses such as depression that affect human behavior and thinking in experimental animals, yet it is still possible to mimic certain aspects of depression on a certain level and restrictions by using a variety of experimental models utilized today. In this context, understanding the validity and reliability profile of a model of interest is essential for designating the quality of conducted research and the translational aspect of the proposed results. In this review, the most commonly used experimental models of depression and acute screening tests were included, of which the validity and reliability profiles were also discussed.

**Keywords:** Depression; animal models; validity; reliability; reproducibility of the results

## DENEYSSEL DEPRESYON MODELLERİNDE GEÇERLİLİK KAVRAMI

**D**epresyon; dünyada yaygın olarak görülen, ciddi ve yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkileyebilen kompleks bir psikiyatrik hastalıktır.<sup>1</sup> Depresif duygudurum, haz veren aktivitelere karşı ilgi ve öz saygıda azalma, kendini değersiz ve suçlu hissetme, uyku ve yeme bozuklukları ile bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi temel belirtilerle karakterize bir hastalık olan depresyon; ölüm ve intihar düşüncelerinin eşlik edebildiği, yaşamı tehdit edebilen önemli bir sağlık sorunudur.<sup>2</sup> Hastalıkların topluma getirdiği sosyal ve ekonomik yük boyutu bakımından incelendiği Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre, depresyonun 2020 yılında iskemik kalp hastalığından sonra ikinci sırada; 2030 yılında ise dünya genelinde ilk sırada yer alacağı öngörülmektedir.<sup>3</sup>

Birçok psikiyatrik hastalıkta olduğu gibi depresyonun patofizyolojisi de günümüzde hâlâ net olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Toplumda yaygın olarak görülen ve çoğu hastada yeterli düzeyde tedavi başarısının sağlanamadığı depresyonun daha iyi anlaşılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için hayvan modelleri ile yapılan deneysel çalışmalar, gerek hastalık nörobiyolojisi gerekse davranış düzeyinde incelemelere olanak tanınması bakımından kritik bir öneme sahiptir. Ancak, depresyon gibi duygudurum ve entelektüel fonksiyonları da içeren, türümüze özgü davranış ve düşünce sisteminin etkilendiği psikiyatrik hastalıkların hayvanlarda tam anlamıyla oluşturulması şüphesiz ki mümkün değildir. Buna karşın, klinikte görülen hastalığa özgü bazı semptomlar (endofenotipler) veya patofizyolojik değişimlerin deney hayvanlarında da oluşturulması mümkündür. Nitekim, deneysel hayvan modelleri ile depresyon gibi çeşitli psikiyatrik hastalıkların belli yönleri, belli seviyelerde ve belli kısıtlılıklarda hayvanlarda taklit edilebilmektedir.<sup>4-7</sup>

Deneysel depresyon modellerinin geçerliliklerinin belirlenmesi ve kliniğe uyarlanabilirliklerinin anlaşılması; yapılan çalışmaların kalitesi ve öne sürülen bulguların literatürdeki yeri bakımından büyük önem taşımaktadır. Deney hayvanlarında

oluşturulan depresyon modellerinde geçerlilik kavramı, ilk kez 1969 yılında McKinney ve Bunny tarafından ortaya atılmıştır.<sup>8</sup> 1984 yılında Paul Willner ise deneysel depresyon modellerinin geçerliliği ile ilişkili olarak en az 3 kriterin önemine dikkat çekmiştir.<sup>9</sup> Bu kriterlerde; (1) Hayvandaki davranış fenotipi ile klinik semptomların benzer olmasını (görünüş geçerliliği), (2) Hastalığın gelişiminde rol oynadığı bilinen etiyolojik faktörlerin hayvanlarda tetiklenmesi ve hastalığın nörobiyolojisine benzer süreçlerin hayvanda da gelişmesini (yapısal geçerlilik), (3) Klinikte kullanılan tedavide etkili ilaçların, model oluşturulan hayvanda da etkili olması; diğer taraftan o hastalığa etkisiz olduğu bilinen moleküllerin modelde de etkisiz olması (öngörülme geçerliliği) gerekliliğini öne sürmektedir.<sup>5,9</sup> Yıllar içinde, bahsi geçen kriterlere etiyolojik geçerlilik gibi yenilerinin eklenmesiyle birlikte Willner'in kriterleri depresyon modellerinin geçerliliği ve kliniğe uyarlanabilirliğinin belirlenmesinde hâlen temel kılavuz niteliğini korumaktadır.<sup>5</sup>

## ANTİDEPRESAN AKTİVİTE TARAMA TESTLERİ

Akut tarama testleri, yeni geliştirilen antidepresan ilaçların etkinliklerinin değerlendirilmesinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Akut tarama testlerinin iyi valide edilmiş depresyon modellerinden ayrı tutulmaları gerekmektedir.<sup>5</sup> Nitekim, deneysel depresyon çalışmalarında model ve test kavramları arasında belirgin bir ayrım olduğu unutulmamalıdır.<sup>4-6</sup> Model; genel ifade ile insanda görülen bir patolojinin deney hayvanlarında geçerli bir şekilde taklit edilebilmesi iken, test; belli bir zaman noktasındaki fizyolojik veya davranışsal ölçümleri kapsamaktadır.<sup>4</sup> Günümüzde depresyon benzeri davranışlar ve antidepresan benzeri etkinin değerlendirilmesinde, zorunlu yüzme ve kuyruktan asma testleri olmak üzere iki temel akut tarama testi kullanılmaktadır.<sup>6</sup> Söz konusu testlerin öngörülme geçerlilik kriterlerini bir ölçüde sağlamalarına karşın, yapısal ve görünüş geçerliliklerinin bulunmadığı düşünülmektedir.<sup>4</sup>

### ZORUNLU YÜZME TESTİ

Zorunlu yüzme testi en yaygın kullanılan akut tarama testlerinin başında gelmektedir. Porsolt testi

olarak da anılan zorunlu yüzme testi, ilk kez 1977 yılında Porsolt tarafından geliştirilmiştir ve bazı modifikasyonlarla günümüzde antidepresan aktivitenin değerlendirilmesinde hâlâ sıklıkla tercih edilmektedir.<sup>10</sup> Zorunlu yüzme testi ilk geliştirildiği dönemde, antidepresan etkili moleküllerin farelerde test edilmesine olanak tanıyan bir depresyon modeli olarak sunulmuştur. Günümüzde ise hem fare hem de sıçanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Test, fare veya sıçanın belirli yükseklikte su ile doldurulmuş bir silindir fanus içinde yüzdürülmesi esasına dayanmaktadır. Silindir yapıdaki düzenek ve uygun su yüksekliği sağlanarak hayvanın kaçma veya tutunmasına imkân verilmemekte; böylece kaçınılmaz bir stres ortamı yaratılmaktadır. Tipik olarak; sıçan veya fare yüzme seansının başlarında aktif yüzme hareketleri ile karakterize kaçma davranışı sergilemekte, bunu; kaçma davranışının sergilenmediği, hareketsiz kalma (immobilite) periyotları izlemektedir. İmmobilite davranışı; deney hayvanının başını suyun üstünde tutmaya yetecek kadar küçük hareketler yapmak dışında hareketsiz kalma durumu; diğer bir ifade ile sıçanın aktif yüzme davranışını sergilemediği anlar şeklinde tanımlanmaktadır. Zorunlu yüzme testinde klinikte kullanılan çeşitli antidepresan ilaçların (monoamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri gibi), akut uygulama sonrası hareketsiz kalma sürelerini kısalttığı gösterilmiş ve immobilite süreleri çaresizlik benzeri davranış ile ilişkilendirilerek antidepresan etkinin göstergesi olarak kabul edilmiştir.<sup>4,7</sup>

Zorunlu yüzme testinin protokolü sıçan ve fareler arasında farklılık göstermektedir.<sup>4</sup> Sıçanlar testten 24 saat önce alıştırmaya seansına alınmaktadır. Alıştırma kapsamında, sıçanların 15 dk boyunca yüzdürülmeleri sağlanmaktadır ve bu periyodun immobilite davranışının test seansında daha iyi gözlenmesine olanak sağladığı rapor edilmiştir. Sıçanlar 24 saat sonra aynı koşullarda teste alınarak bu kez 5 dk boyunca yüzmeleri sağlanarak immobil kalma süreleri kaydedilmektedir. Farelerde gerçekleştirilen zorunlu yüzme testinde ise alıştırma periyodu bulunmamaktadır ve test süresi 6 dk olarak belirlenmiştir. Bu 6 dk'lık test süresinin ilk 2 dk'sı alıştırma periyodu olarak kabul edil-

mekte ve seansın son 4 dk'sındaki immobilite süreleri değerlendirilmektedir.<sup>4</sup>

Zorunlu yüzme testi; tekrarlanabilirliği yüksek, hızlı ve görece kolay bir test oluşu nedeni ile tercih görmektedir.<sup>4,6</sup> Lökomotor aktivitedeki değişimlere açık bir test oluşu dezavantaj olmasına karşın antidepresan ilaçların kemirgenlerde spontan lökomotor aktiviteyi değiştirmedeği kabul edilmektedir.<sup>4</sup>

#### KUYRUKTAN ASMA TESTİ

Kuyruktan asma testi; içerik ve değerlendirilen parametre yönünden zorunlu yüzme testine benzeyen, ancak yalnızca fareler üzerinde uygulanabilen bir akut tarama testidir.<sup>11</sup> Zorunlu yüzme testi gibi kuyruktan asma testi de farelerde akut antidepresan aktivitenin incelenmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Kuyruktan asma testinde, farelerin kaçmaları mümkün olmayan bir düzenekte kuyruklarından asılmaları sağlanarak, hareketleri kaydedilmektedir. Zorunlu yüzme testinde olduğu gibi değerlendirilen davranış parametresi immobilite süresi olup, depresyon-benzeri davranış olarak değerlendirilmektedir. Test süresi 6 dk'dır. Çeşitli antidepresan ilaçların kuyruktan asma testinde gözlenen hareketsiz kalma sürelerini kısaltarak kaçma davranışını tetiklediği gösterilmiştir. Kuyruktan asma testi de zorunlu yüzme testi gibi uygulaması kolay, hızlı ve yaygın kullanılan bir yöntemdir. Yalnızca farelerde uygulanabilir olması ise bir kullanım kısıtlılığı getirmektedir.<sup>4,6,7</sup>

Akut antidepresan etkinin değerlendirildiği zorunlu yüzme ve kuyruktan asma testlerinin, klinikte kullanılan antidepresan ilaçların kronik kullanımını sonucu meydana gelen ve yavaş başlayan etkilerini yansıtmaması bu testlerin ortak dezavantajı olduğu ve bu bakımdan zayıf görünüş geçerliliğine sahip oldukları kabul edilmektedir.<sup>4,5,11</sup>

Günümüzde geçerli kabul edilen deneysel depresyon modellerinin geliştirilmesi ile birlikte, zorunlu yüzme ve kuyruktan asma testlerinin uygulama alanları akut antidepresan etki tarama fonksiyonlarının ilerisine taşınmıştır. Bu testler günümüzde özellikle stres etkenli iyi valide edilmiş depresyon modellerinde oluşturulan depresyon-

benzeri davranışların tespiti ve ayrıca tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesinde güvenle ve yaygın kullanılmaktadır.<sup>4</sup>

## STRESLE OLUŞTURULAN DEPRESYON MODELLERİ

Strese maruziyetin depresyon gelişmesinde rol oynayan önemli bir çevresel risk faktörü olduğu bilinmektedir.<sup>7</sup> Bu noktadan hareketle, deneysel depresyon modellerinin büyük çoğunluğunu, çeşitli stres etkenlerinin kullanılmasıyla oluşturulan akut veya kronik stres modelleri oluşturmaktadır.<sup>6</sup> Bu modeller ile klinik depresyon tablosu ile uyumlu birtakım davranışsal ve patofizyolojik değişimler deney hayvanlarında da yaratılabilmekte ve bu değişimler antidepresan tedavi ile geri döndürülebilmektedir. Bu kapsamda deneysel depresyon çalışmalarında, birbirlerine göre birtakım farklılıklar gösteren çeşitli stres modelleri kullanılmaktadır.<sup>6</sup> Bunlar arasında; öğrenilmiş çaresizlik, sosyal stres, maternal yoksunluk ve kronik hafif stres modelleri en yaygın kullanılan stres modellerine örnek olarak verilebilmektedir.<sup>4,7,11</sup> Stres modellerinin genel olarak iyi etiyolojik, görünüş ve yapısal geçerlilik profiline sahip olduğu kabul edilmektedir. Kronik antidepresan ilaç tedavisine yanıtın değerlendirildiği öngörülse geçerlilik kriterinin ise bazı stres modellerinde başarıyla sağlanmasına karşın (örneğin; kronik hafif stres) diğer bazı modellerde (örneğin; öğrenilmiş çaresizlik) yeterli düzeyde olmadığı bilinmektedir.<sup>5</sup>

### KRONİK ÖNGÖRÜLEMİYEN HAFİF STRES MODELİ

Kronik öngörülemez hafif stres (KÖHS) modeli, en iyi geçerlilik profiline sahip deneysel depresyon modellerinden biri olarak kabul edilmektedir.<sup>5</sup> Model ile depresyonun en temel göstergelerinden biri olan anhedoninin deney hayvanlarında oluşturulması mümkün olmaktadır.<sup>12</sup> Model; deney hayvanlarının çeşitli çevresel stres etmenlerine öngörülemez bir düzende kronik olarak maruz bırakılması esasına dayanmaktadır. Bu kapsamda deney hayvanlarına; gündüz/gece döngüsünün ters çevrilmesi, eş değişimi, sosyal izolasyon, aç bırakma, soğuk ve sıcak suda yüzdürme, kafes salama, kafes eğilendirme, talaş ıslatma, kısıtlama,

ve kuyruktan kısıtlama gibi hafif etkili stresörler model süresince kronik olarak uygulanmaktadır. Bu süre zarfında deney hayvanları her gün söz konusu stresörlerin bir veya ikisine, aynı stresör dışında günlerde uygulanmayacak şekilde ve stresörler arasında belirli bir sıralama izlenmeksizin maruz bırakılmakta; böylece deney hayvanının stresörleri öngörülmesinin ve strese karşı adaptasyonun önüne geçilmektedir. Model süresi literatürde en az iki hafta olmak üzere, 4, 6 hafta veya kimi çalışmalarda aylarla ifade edilen farklı sürelerde bildirilmektedir.<sup>5,12,13</sup> Model ile meydana gelen davranışsal, nörokimyasal, nöroimmün ve nöroendokrin bozuklukların klinik depresyonu yansıtan düzeyde uzun sürmesi modelin önemli avantajlarından biri olarak kabul edilmektedir.<sup>12-14</sup> Ayrıca, model ile deney hayvanlarında oluşan anhedoni-benzeri davranışların yalnızca kronik antidepresan tedavi ile düzelmesi, modelin geçerlilik profilini öne çıkaran bir diğer önemli özelliğidir.<sup>5</sup>

Tarihsel boyutta incelendiğinde, model ilk kez 80'li yılların başlarında Katz ve ark. tarafından ortaya atılmış; daha sonra Willner'in izleyen çalışmalarıyla KÖHS adı altında geliştirilmiştir.<sup>9,15-17</sup> Katz ve ark.'nın geliştirdikleri modelde deney hayvanlarına 3 hafta süreyle ağır stresörler uygulanmış ve strese maruz kalan hayvanlarda bazal kortikosteron düzeylerinin yükseldiği ve anhedoninin göstergesi olarak sükröz tercihinin azaldığı gösterilmiştir.<sup>18,19</sup> Katz ve ark.'nın çalışmalarından hareketle Willner ve ark. daha hafif stresörlerin daha uzun süre uygulandığı bir modifikasyon geliştirmişlerdir.<sup>20</sup> Willner'in KÖHS adı altında tanımladığı bu yeni dizaynın insanların karşılaştığı günlük yaşam stresini Katz modeline göre daha iyi karşıladığı kabul edilmiştir.<sup>5,15,20</sup>

KÖHS modelinde depresyon-benzeri davranışlar yönünden değerlendirilen temel parametre hedonik aktivitedir. Bu bağlamda anhedoni-benzeri davranışlar sükröz tercih veya sükröz tüketim testleri ile saptanabilmektedir.<sup>12</sup> Bahsi geçen testlerde belli oranda hazırlanan sükröz çözeltileri deney hayvanlarına sunulmakta ve deney hayvanlarının tükettikleri sükröz çözeltisi miktarları suya karşı (tercih) veya tek başına (türetim) değerlendirilebilmektedir. Bu noktada, anhedoni-benzeri davranışlar yönünden değerlendirilen temel parametre hedonik aktivitedir. Bu bağlamda anhedoni-benzeri davranışlar sükröz tercih veya sükröz tüketim testleri ile saptanabilmektedir.<sup>12</sup> Bahsi geçen testlerde belli oranda hazırlanan sükröz çözeltileri deney hayvanlarına sunulmakta ve deney hayvanlarının tükettikleri sükröz çözeltisi miktarları suya karşı (tercih) veya tek başına (türetim) değerlendirilebilmektedir. Bu noktada, anhedoni-benzeri davranışlar yönünden değerlendirilen temel parametre hedonik aktivitedir.

nışların değerlendirilmesinde kullanılan sükröz tüketiminin, hayvanların sıvı ve gıda tüketimi yönelimlerinden etkilenebileceğine ilişkin eleştiriler gündeme gelmiştir. Ancak yapılan çalışmalarla KÖHS modelinin deney hayvanlarında sıvı tüketim davranışını etkilemediği gösterilmiş ve bundan hareketle sükröz tüketiminde meydana gelen azalmanın sükröze özgü bir tercih olduğu doğrulanmıştır.<sup>5,15</sup> Diğer taraftan, sükröz yerine kalori içermeyen sakarin çözeltisi kullanıldığı durumda hayvanların tercihinin etkilenmediği gösterilmiş ve dolayısıyla sükröz kalori içeriğinin sükröz tercihinde bir yanlılık oluşturmadığı kabul edilmiştir.<sup>21</sup> Ek olarak, model ile azalan sükröz tercihinin deney hayvanlarının açlık/tokluk durumundan etkilenmediği de gösterilmiştir.<sup>13,15,21</sup> Söz konusu bulgulardan hareketle, model ile azalan sükröz tercihi/tüketiminin fizyolojik değil mental bir fenomen olarak hedonik aktivitedeki azalmanın bir belirteci olabileceği kabul edilmektedir.<sup>14</sup> KÖHS modelinde anhedoni-benzeri davranışlar dışında; seksüel aktivite, agresyon ve keşifçi davranışlarda azalma gibi depresyon tablosunu yansıtan diğer bazı davranışsal değişimler de rapor edilmiştir.<sup>11</sup>

KÖHS modelinde yapısal geçerliliğin göstergesi olarak, depresyon nörobiyolojisinde rol oynayan temel patofizyolojik değişimlerin deney hayvanlarında da tetiklendiği bilinmektedir. Bunlar arasında; nörotrofik faktör düzeylerinin azalması, hipotalamo-pitiüter-adrenal (HPA) eksen aktivitesinin artması, antioksidan homeostazın bozulması, proinflamatuvar sitokinler aracılı inflamatuvar yanıtların artması ve nörotransmitter metabolizmasında meydana gelen değişimler örnek olarak gösterilebilmektedir.<sup>4</sup> Mevcut depresyon modelleri arasında KÖHS modelinin; etiyolojik, görünüş, öngörülme ve yapısal geçerlilik kriterlerini en iyi ölçüde sağladığı kabul edilmektedir.<sup>5,11</sup> Bu yönüyle en yaygın kullanılan deneysel depresyon modelidir. Bu önemli avantajının yanında modelin bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Bunlardan ilki; model kapsamında gerçekleştirilen deneylerin pratik uygulamalarının zor oluşu ile ilgilidir. Uygulamalar yoğun iş yükü başta olmak üzere, geniş alan ve uygun laboratuvar ortamı gerektirmekte ve söz konusu koşulların, görece uzun olan model sü-

resi boyunca kesintiye uğramaması gerekmektedir. Bu yönüyle KÖHS modelinin farklı laboratuvarlarda aynı şartlar altında uygulanması çoğu zaman güç olmakta; bu da modele ilişkin bilimsel verilerin tekrar edilebilirliğini zorlaştırmaktadır.<sup>4,11-13</sup>

## ÖĞRENİLMİŞ ÇARESİZLİK MODELİ

Majör depresyonun önemli ve yaygın görülen belirtilerinden biri de çaresizlik hissidir. Bundan hareketle, depresyonun ele alındığı klinik ve prelinik çalışmalarda çaresizlik hissi veya davranış sıklıkla araştırma konusu olmuştur.<sup>22</sup> Öğrenilmiş çaresizlik modeli; deneysel depresyon literatürüne bu anlamda ilk kazandırılan ve iyi valide edilmiş modellerden biridir.<sup>23</sup> Öğrenilmiş çaresizlik modelinde deney hayvanı; kontrol edilemeyen, öngörülemez ve kaçmanın mümkün olmadığı kapalı bir düzende tekrarlı olarak elektrik ayak şoku stresine maruz bırakılmaktadır. Daha sonra aynı deney hayvanı, bu kez kaçmanın mümkün ve kolay olduğu açık bir sistemde aynı elektrik şokuna maruz bırakıldığında, kaçma davranışını yeterli ölçüde veya hiç sergilemediği görülmektedir. Bu şekilde deney hayvanında çaresizlik tablosunun oluşturulduğu kabul edilmekte ve bu tablo öğrenilmiş çaresizlik olarak nitelendirilmektedir.<sup>4,6,24</sup>

Öğrenilmiş çaresizlik modeli oluşturulan hayvanlarda; motor aktivitede değişim, ağırlık kaybı, uyku düzeninde değişim, libido azalması, motivasyon kaybı ve bilişsel bozukluklar gibi klinik depresyon tablosuna benzer belirtilerin meydana geldiği bilinmektedir. Bu yönüyle modelin iyi görünüş geçerliliğine sahip olduğu kabul edilmektedir. Diğer taraftan, model ile beyinde azalmış noradrenalin ve serotonin düzeyleri, HPA eksen aktivitesinde artış ve hipokampal bölgede sinaps kaybı gibi depresyon ile ilişkili bazı patofizyolojik değişimlerin tetiklendiği gösterilmiştir.<sup>24</sup> Öğrenilmiş çaresizlik modeli uygulanan deney hayvanlarında meydana gelen depresyon-benzeri tablonun uzun sürmemesi, belirtilerin birkaç gün içinde ortadan kalkması model ile ilgili öne çıkan dezavantajlar arasında yer almaktadır. Klinikte anti-depresan ilaçlar ile kronik kullanımda görülen etkinin aksine; modelde oluşan depresyon-benzeri tablo kısa süreli antidepresan ilaç kullanımı ile geri



döndürülebilmektedir. Bu yönüyle modelin öngörülse geçerlilik kriterini belli bir düzeyde sağladığı kabul edilebilmektedir. Öğrenilmiş çaresizlik protokolünün farklı laboratuvarlarda farklı şekilde uygulanabilmesi, model ile ilgili bir diğer dezavantajı olarak gösterilebilmektedir.<sup>4,6,11,24</sup>

### ERKEN YAŞAM STRES MODELLERİ

Yaşamın erken döneminde maruz kalınan travmatik veya olumsuz deneyimlerin; erişkinlik döneminde depresyon gibi stresle ilişkili patolojilere yatkınlığı artırdığı, bu yönüyle erken yaşam stres maruziyetinin depresyon gelişmesinde rol oynayan önemli risk faktörlerinden biri olduğu kabul edilmektedir.<sup>25</sup> Ebeveyn kaybı, suistimal, fiziksel veya duygusal ihmal gibi olumsuz deneyimlerin ve pre-/postnatal dönemde karşılaşılan diğer çevresel stres maruziyetinin erişkin dönem duygudurum bozukluklarının etiolojisini belirleyen önemli faktörler olduğu yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>5,26</sup>

Erken postnatal dönem; sinir sisteminin yüksek plastisite göstererek hızla geliştiği dönemdir. Bu dönemde maruz kalınan çevresel etmenler; erişkin dönemde davranışları etkileyebilen, mevcut kapasiteyi şekillendirmesi bakımından büyük önem taşımaktadır.<sup>4</sup> Deneysel erken yaşam stres modelleri arasında pre-/postnatal stres ve maternal yoksunluk modelleri bulunmaktadır. Bahsi geçen modeller ile yaşamın erken döneminde stres maruziyeti, erişkinlik döneminde depresyon tablosunu yansıtan davranışsal ve nörobiyolojik fenotipler meydana getirmekte ve bu değişimler antidepresan tedaviler ile geri döndürülebilmektedir.<sup>6</sup>

Maternal yoksunluk modeli en sık kullanılan erken yaşam stres modellerinin başında gelmektedir. Bu model; anne ile yenidoğan arasındaki ilişkinin zarar gördüğü ihmal veya ebeveyn kaybını yansıtan, gelişimsel süreçte etkili erken dönem stresinin taklit edilmesi esasına dayanmaktadır. Bu modelde yavrular, postnatal dönemin ilk iki haftasında her gün belli sürelerde anneden ayrılmaktadır. Maternal yoksunluk oluşturulan yavruların erişkin dönemlerinde anksiyete ve depresyon-benzeri davranışlar sergilediği gösterilmiş; bu belirtilere HPA eksenii hiperaktivitesi ve nörotrofik

destekte azalmanın eşlik ettiği rapor edilmiştir. Diğer taraftan, antidepresan tedavilerle model ile oluşturulan depresyon-benzeri davranışlar geri çevrilmekte ve nörogenez indüklenmektedir.<sup>27,28</sup> Bu yönüyle modelin iyi geçerlilik ve güvenilirlik profiline sahip olduğu bildirilmektedir.<sup>4</sup> Maternal yoksunluk modeliyle ilgili öne çıkan problemlerden biri farklı protokollerin aynı başlık altında incelenmesi, yavruların anneden ayrı tutulma sürelerinin çalışmalar arasında değişkenlik gösterilmesi ve dolayısıyla model ile ilgili kimi zaman birbiriyle çelişen farklı etkilerin rapor edilmesidir.<sup>5</sup>

### SOSYAL YENİLGİ STRES MODELLERİ

Sosyal etkileşimle ilişkili stres faktörlerinin depresyon gelişmesinde rol oynayan önemli çevresel etkenlerden biri olduğu; sosyal yönden yenilgiye uğrayan bireylerde kendini yalnız hissetme, anksiyete, sosyal sakınma, özsaygının azalması gibi çeşitli depresyon belirtilerinin eşlik ettiği bilinmektedir.<sup>29,30</sup> Buradan hareketle deney hayvanlarında oluşturulan sosyal yenilgi modelleri; depresyonun bazı endofenotiplerinin araştırılmasına olanak tanınması bakımından dikkatleri üzerine toplamıştır.<sup>30</sup> Bu kapsamda kullanılan sosyal yenilgi modelleri, ikili veya grup şeklinde gerçekleştirilen sosyal etkileşim düzeyinde oluşturulabilmektedir. Sosyal yenilgi stres modeli, temel olarak yerleşik-işgalci paradigmasına dayanmaktadır. Model kapsamında erkek sıçan veya fareler kullanılmaktadır. Agresif ve dominant deney hayvanı işgalci olarak tanımlanmakta ve aynı türden bir başka hayvanın (yerleşik) bulunduğu ortama alınarak yerleşik hayvan ile fiziksel veya fiziksel olmayan tekrarlı bir etkileşime maruz bırakılmaktadır.<sup>31</sup> Bu etkileşim ile sosyal yenilgi oluşturulan yerleşik hayvanda başta anhedoni ve sosyal sakınma olmak üzere; seksüel aktivitede azalma, anksiyete, azalmış motor aktivite ve keşifçi davranış, uyku fizyolojisi veya sirkadiyen ritimde değişiklikler, ağırlık kaybı gibi depresyon tablosunu yansıtan değişimler meydana gelmektedir.<sup>7,31,32</sup> Model ile meydana gelen anhedoni ve sosyal sakınma davranışının uzun süre devam etmesi ve yalnızca kronik antidepresan tedavi ile düzelmesi modelin öne çıkan özellikleri olarak belirtilmektedir. Davranışlara ek olarak,

model ile meydana gelen ve klinik depresyonu yansıtan morfolojik, nöroendokrin, nörotrofik ve nörotransmitter sistemler üzerindeki değişimler de kronik antidepresan kullanımı ile geri döndürülebilmektedir.<sup>7,31</sup>

## OLFAKTÖR BULBEKTOMİ

Bilateral olfaktör bulbektomi; ilk kez Leonard tarafından 1984 yılında geliştirilen cerrahi bir depresyon modelidir.<sup>33</sup> Olfaktör bulbektomi; meydana getirdiği fizyolojik, nörokimyasal ve davranışsal değişiklikler bakımından klinik depresyon tablosunu iyi yansıttığı düşünülen, iyi valide edilmiş ve yaygın kabul görmüş bir depresyon modelidir.<sup>34,35</sup> Cerrahi olarak olfaktör bulbusların alınmasıyla oluşturulan model ile tipik davranışsal değişimler arasında motor aktivitede artış, keşifçi ve sosyal davranışlarda bozulma, öğrenme-bellek kayıpları ve anhedoni sayılabilmektedir.<sup>36</sup> Bu bağlamda görülen davranışsal değişimlerin olfaktör bulbusların korteks, amigdala, hipokampus gibi çeşitli mezokortikal ve subkortikal beyin bölgeleri ile olan yoğun sinirsel bağlantıları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Model ile bu bölgelerdeki iletişimin kesilmesi, söz konusu beyin yapılarında depresyon tablosunda görülen nörobiyolojik ve biyokimyasal bozukluklara yol açmaktadır.<sup>34,37</sup> Olfaktör bulbektomi modelinde gelişen depresyon-benzeri davranışlara, mevcut antidepresan ilaçların akut uygulamalarıyla yanıt alınmaz iken, kronik uygulamaları sonrası davranış düzeyinde iyileştirici etkilerin görülmesi, hastalığın klinik yönünü önemli ölçüde taklit eden bir model olarak kabul görmesini sağlamıştır. Bunun yanında, olfaktör bulbektomi sonucu limbik beyin bölgelerinde meydana gelen progresif, dejeneratif süreçler ve locus coeruleus, dorsal rafe çekirdekleri gibi yapılarda görülen noradrenerjik ve serotonerjik sistem disfonksiyonları gibi patolojik değişikliklerin, hastalığın klinik patogenezi önemli ölçüde yansıttığı düşünülmektedir.<sup>34,37,38</sup>

## DİĞER MODELLER

Deneysel depresyon çalışmalarında görece iyi geçerlilik profiline sahip ve yaygın olarak kullanılan stres modellerinin yanında, günümüzde daha az

kullanılan farmakolojik, genetik veya inflamasyon ile oluşturulan çeşitli depresyon modelleri de bulunmaktadır.<sup>11</sup>

Deney hayvanlarında depresyonun modellenmesinde geliştirilen ilk yaklaşımlar, monoamin hipotezini temel alan farmakolojik uygulamaları kapsamaktadır. Bu uygulamalar; çeşitli farmakolojik manipülasyonlar aracılığıyla deney hayvanlarında monoaminlerjik aşırımda düzensizlik veya monoamin eksikliği oluşturulması esasına dayanmaktadır.<sup>5,6,11</sup> Farmakolojik modellerin en tipik örneği; rezerpin uygulaması ile oluşturulan depresyon modelidir.<sup>9</sup> Antihipertansif ve antipsikotik etkileri bilinen rezerpin; monoamin yapıdaki nörotransmitterleri seçici olmayan bir şekilde tüketmesinden yola çıkılarak, geçmiş tarihli çalışmalarda deney hayvanlarında depresyon modeli oluşturmak için kullanılmış; lökomotor aktivite ve vücut sıcaklığında azalma, pitozis gibi etkileri rapor edilmiştir.<sup>5,6,9</sup> Rezerpin modeli ile oluşturulan lökomotor aktivitede azalma ve pitozis klinikte kullanılan ve monoamin hipotezini hedef alan bazı antidepresanlar ilaçlar ile geri çevrilebilir olmasına karşın; temel depresyon belirtilerinin deney hayvanlarında rezerpin uygulaması ile oluşmaması modele ilişkin en büyük kısıtlılıklardan biridir.<sup>5,6,9</sup>

Farmakolojik modellere bir diğer örnek ise psikostimülan yoksunluğu ile oluşturulan modellerdir.<sup>39</sup> Bu model; insanlarda amfetamin, kokain gibi psikostimülan maddelerin kronik kullanım sonucu, maddenin yoksunluğuna bağlı olarak görülen davranışsal ve fizyolojik değişikliklerin depresyonun bazı semptomları ile büyük ölçüde paralellik göstermesi esasına dayanmaktadır.<sup>6</sup> Benzer şekilde; deney hayvanlarına kronik olarak uygulanan amfetamin veya kokain gibi psikostimülan maddelerin yoksunluğunda; hayvanlarda ödül yanıtlarının bozulduğu, ödül eşik seviyelerinin yükseldiği ve akut tarama testlerinde hareketsiz kalma sürelerinin uzadığı gösterilmiştir. Modele bağlı olarak oluşan bu davranışsal değişimler antidepresan uygulaması ile geri döndürülebilmektedir.<sup>5,6,39</sup> Rezerpin modelinin aksine, psikostimülan yoksunluğu modelinde depresyon-benzeri davranışların gözlenmesi nedeni ile psikostimülan yoksunluğu modelinin rezerpin modelinden üstün olduğu kabul edilmekte-

dir.<sup>6</sup> Bahsi geçen farmakolojik modellerin kısıtlı geçerlilik profiline sahip olmaları, depresyon nörobiyolojisindeki güncel görüşleri yansıtmaması nedeni ile günümüzde bu modellerin yerini iyi valide edilmiş stres etkenli depresyon modelleri almıştır.<sup>11</sup>

Özellikle son yıllarda, genetik alandaki ilerlemeler doğrultusunda genetik depresyon modelleri de gündeme gelmiştir. Genetik yapıları değiştirilen mutant fareler ile yapılan çalışmalarla çeşitli genlerin depresyonla ilişkisi araştırılabilmektedir.<sup>11</sup> Bu kapsamda özellikle depresyon nörobiyolojisine ilişkin nörotrofik faktörler, HPA eksen aktivitesi veya monoamin teorilerini hedef alan genetik çalışmalar ön planda yer almaktadır (örneğin; 5-HT<sub>1A</sub> reseptör knockout, noradrenalin transporter knockout, kortikotropin salgılatıcı hormon reseptör-1 knockout, beyin kaynaklı nörotrofik faktör-knockout fare modelleri, gibi).<sup>40-43</sup> Bu alanda geliştirilen mutant farelerin ancak az bir kısmı genetik depresyon modeli veya stres maruziyeti ile gelişen depresif sendroma yatkınlık modeli olarak kabul edilebilmektedir.<sup>11</sup> Genetik modellerin geçerlilik kriterlerini iyi ölçüde sağlamadığı kabul edilmektedir. Bu modeller ile genellikle tek bir proteini (reseptör, taşıyıcı gibi) kodlayan gen üzerinden gerçekleştirilen manipülasyonlar; karmaşık depresyon patofizyolojisinin yeterli ölçüde yansıtılmasını mümkün kılmamaktadır.<sup>5</sup> Genetik modellerin zayıf görünüş ve öngörülse geçerliliğe sahip oldukları; etiyolojik ve yapısal geçerliliklerinin ise kısıtlı ölçüde olduğu kabul edilmektedir. Genetik modellere ilişkin bir sorun; modelin genellikle fareler ile kısıtlı kalışı, diğer taraftan farelerin davranışlarının değerlendirilmesinde kullanılan testlerin büyük çoğunluğunun ise sıçanlara yönelik oluşu ile ilgilidir.<sup>5</sup>

## SONUÇ

Her ne kadar deneysel depresyon modelleri ile görünüş, yapısal ve öngörülse geçerlilik kriterinin tam anlamıyla karşılanması mümkün değilse de günümüzde hastalığı belli yönleriyle taklit edilebilen, antidepresan yanıtın öngörülebildiği ve uygun bir biçimde test edilebildiği depresyon modelleri ve akut tarama testleri mevcuttur.<sup>4-7,9</sup> Bu kapsamda irdelendiğinde, özellikle çevresel stres etkeni ile oluşturulan kronik öngörülse hafif stres ve

**TABLO 1: Deneysel depresyon modelleri ve geçerlilik kriterleri.\***

	Kriter		
	Görünüş	Yapısal	Öngörülse
Akut tarama testleri (zorunlu yüzmeye ve kuyruktan asma)	-	-	-/+
Modeller			
Stresle oluşturulan depresyon modelleri			
Kronik öngörülse hafif stres	+	+	+
Öğrenilmiş çaresizlik	-/+	-/+	-/+
Erken yaşam stresi	+	+	+
Sosyal yenilgi stresi	+	+	-/+
Olfaktör bulbektomi	+	+	+
Diğer modeller			
Rezerpin uygulaması	-	-	?
Psikostimülan yoksunluğu	-/+	-	-/+
Genetik modeller	?	?	?

\*4,6 (-); kriterin karşılanmadığını, (+); kriterin önemli ölçüde sağlandığını, (-/+); kriterin kısıtlı oranda sağlandığını, (?) yeterli bilgi bulunmadığını ifade etmektedir.

erken yaşam stresi modelleri ile cerrahi yolla oluşturulan olfaktör bulbektomi modellerinin her üç kriteri de büyük oranda sağlayarak iyi geçerlilik ve güvenilirlik profiline sahip depresyon modelleri olduğu kabul edilmektedir (Tablo 1).<sup>5</sup>

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Ceren Özkartal, Feyza Arıcıoğlu

**Tasarım:** Ceren Özkartal, Feyza Arıcıoğlu

**Denetleme/Danışmanlık:** Ceren Özkartal, Feyza Arıcıoğlu

**Kaynak Taraması:** Ceren Özkartal, Feyza Arıcıoğlu

**Makalenin Yazımı:** Ceren Özkartal

**Eleştirel İnceleme:** Ceren Özkartal, Feyza Arıcıoğlu



## KAYNAKLAR

- Kessler RC. The costs of depression. *Psychiatr Clin North Am* 2012;35(1):1-14.
- Skolnick P. Beyond monoamine-based therapies: clues to new approaches. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 2:19-23.
- Lépine JP, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7(Suppl 1):3-7.
- Abelaira HM, Réus GZ, Quevedo J. Animal models as tools to study the pathophysiology of depression. *Rev Bras Psiquiatr* 2013;35 Suppl 2:S112-20.
- Czéh B, Fuchs E, Wiborg O, Simon M. Animal models of major depression and their clinical implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;64:293-310.
- Deussing JM. Animal models of depression. *Drug Discov Today Dis Models* 2006;3(4):375-83.
- Duman CH. Models of depression. *Vitam Horm* 2010;82:1-21.
- McKinney WT Jr, Bunney WE Jr. Animal model of depression. I. review of evidence: implications for research. *Arch Gen Psychiatry* 1969;21(2):240-8.
- Willner P. The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology (Berl)* 1984; 83(1):1-16.
- Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 1977; 266(5604):730-2.
- Yan HC, Cao X, Das M, Zhu XH, Gao TM. Behavioral animal models of depression. *Neurosci Bull* 2010;26(4):327-37.
- Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural- neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology* 2005;52(2):90-110.
- Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;134(4):319-29.
- Wiborg O. Chronic mild stress for modeling anhedonia. *Cell Tissue Res* 2013;354(1):155-69.
- Willner P, Muscat R, Papp M. Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 1992;16(4):525-34.
- Katz RJ, Roth KA, Schmaltz K. Amphetamine and tranlycypromine in an animal model of depression: pharmacological specificity of the reversal effect. *Neurosci Biobehav Rev* 1981;5(2):259-64.
- Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 1981;5(2):247-51.
- Katz RJ. Animal model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacol Biochem Behav* 1982;16(6):965-8.
- Katz RJ, Hersh S. Amitriptyline and scopolamine in an animal model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 1981;5(2):265-71.
- Willner P, Towell A, Sampson D, Sophocleous S, Muscat R. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;93(3):358-64.
- Ayenu WK, Pucilowski O, Mason GA, Overstreet DH, Rezvani AH, Janowsky DS. Effects of chronic mild stress on serum complement activity, saccharin preference, and corticosterone levels in flinders lines of rats. *Physiol Behav* 1995;57(1):165-9.
- Pryce CR, Azzinnari D, Spinelli S, Seifritz E, Tegethoff M, Meinschmidt G. Helplessness: a systematic translational review of theory and evidence for its relevance to understanding and treating depression. *Pharmacol Ther* 2011;132(3):242-67.
- Seligman ME, Maier SF, Geer JH. Alleviation of learned helplessness in the dog. *J Abnorm Psychol* 1968;73(3):256-62.
- Krishnan V, Nestler EJ. Animal models of depression: molecular perspectives. *Curr Top Behav Neurosci* 2011;7:121-47.
- Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry* 2001;49(12):1023-39.
- Heim C, Binder EB. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp Neurol* 2012;233(1):102-11.
- Réus GZ, Stringari RB, Ribeiro KF, Cipriano AL, Panizzutti BS, Stertz L, et al. Maternal deprivation induces depressive-like behaviour and alters neurotrophin levels in the rat brain. *Neurochem Res* 2011; 36(3):460-6.
- Rüedi-Bettschen D, Zhang W, Russig H, Ferger B, Weston A, Pedersen EM, et al. Early deprivation leads to altered behavioural, autonomic and endocrine responses to environmental challenge in adult Fischer rats. *Eur J Neurosci* 2006;24(10):2879-93.
- Björkqvist K. Social defeat as a stressor in humans. *Physiol Behav* 2001;73(3):435-42.
- Huhman KL. Social conflict models: can they inform us about human psychopathology? *Horm Behav* 2006;50(4):640-6.
- Blanchard RJ, McKittrick CR, Blanchard DC. Animal models of social stress: effects on behavior and brain neurochemical systems. *Physiol Behav* 2001;73(3):261-71.
- Rygula R, Abumaria N, Flügge G, Fuchs E, Rüter E, Havemann-Reinecke U. Anhedonia and motivational deficits in rats: impact of chronic social stress. *Behav Brain Res* 2005;162(1):127-34.
- Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Pol J Pharmacol Pharm* 1984;36(5):561-9.
- Song C, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29(4-5):627-47.
- Kelly JP, Wrynn AS, Leonard BE. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: an update. *Pharmacol Ther* 1997;74(3):299-316.
- Hendriksen H, Korte SM, Olivier B, Oosting RS. The olfactory bulbectomy model in mice and rat: one story or two tails? *Eur J Pharmacol* 2015;753:105-13.
- Rinwa P, Kumar A. Panax quinquefolium involves nitric oxide pathway in olfactory bulbectomy rat model. *Physiol Behav* 2014;129:142-51.
- Pudell C, Vicente BA, Delattre AM, Carabelli B, Mori MA, Suchecki D, et al. Fish oil improves anxiety-like, depressive-like and cognitive behaviors in olfactory bulbectomized rats. *Eur J Neurosci* 2014;39(2):266-74.
- Barr AM, Markou A. Psychostimulant withdrawal as an inducing condition in animal models of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29(4-5):675-706.
- Xu F, Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Bohn LM, Miller GW, et al. Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. *Nat Neurosci* 2000;3(5):465-71.

41. Müller MB, Zimmermann S, Sillaber I, Hagemeyer TP, Deussing JM, Timpl P, et al. Limbic corticotropin-releasing hormone receptor 1 mediates anxiety-related behavior and hormonal adaptation to stress. *Nat Neurosci* 2003;6(10):1100-7.
42. Barkus C. Genetic mouse models of depression. In: Cowen PJ, Sharp T, Lau JYF, eds. *Behavioral Neurobiology of Depression and Its Treatment*. 1st ed. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg; 2013. p.55-78.
43. Heisler LK, Chu HM, Brennan TJ, Danao JA, Bajwa P, Parsons LH, et al. Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT1A receptor mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(25):15049-54.