

Absans Epilepsili WAG/Rij Sıçanlarda Lokomotor Aktivite, Öğrenme ve Bellek

Locomotor Activity, Learning and Memory in WAG/Rij Rats with Absence Epilepsy

Ayşe Karson*, Filiz Onat**, Fuat Balcı***, Nurbay Ateş*

* Kocaeli Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı

** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

*** Department of Psychology and Rutgers Center for Cognitive Science, Rutgers University, New Brunswick, NJ

Özet

Amaç: Bu çalışma ile genetik absans epilepsili WAG/Rij sıçanların nöbet dışı davranışsal özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı. **Araç ve Yöntem:** Pasif sakınım, Morris'in su tankı ve açık alan testleri uygulanarak, WAG/Rij sıçanların performansları Wistar kontrol grubu ile karşılaştırıldı. **Bulgular:** Pasif sakınım testinde gruplar arası fark gözlenmedi. Morris' in su tankı deneyinde WAG/Rij grubunun ilk gün denemelerindeki düşük performansı devam eden öğrenme denemelerinde ve prop denemesi şeklinde ifade edilen platformuz test (bellek) denemesinde ortadan kalktı. Diğer taraftan açık alan testinde WAG/Rij sıçanların lokomotor aktivitenin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edildi. **Tartışma:** Bu çalışmada elde edilen veriler absans epilepsili hastaların bilinen bilişsel ve davranışsal özellikleri ele alınarak tartışıldı.

Summary

Objectives: The aim of this study was to evaluate the behavioral characteristics of WAG/Rij rats, a genetic model for absence epilepsy. **Materials and methods:** The performance of WAG/Rij rats in passive avoidance, Morris-water maze and open-field tests were compared with the Wistar rats (control group). **Results:** Passive avoidance and rota-rod performance did not differ between the two groups. WAG/Rij rats exhibited longer escape latencies on the first day of training in Morris water-maze, however, this difference disappeared with further training and during the probe day (without the platform). WAG/Rij rats exhibited increased locomotor activity in the open-field test. **Discussion:** Results are discussed with respect to known behavioral and cognitive deficits that characterize patients with absence epilepsy.

Giriş

Tipik absans epilepsi, sıklıkla 4-10 yaşlarında ortaya çıkan bir çocukluk çağı epilepsisidir. Absans nöbetlere eşlik eden elektroensefalografi (EEG) bulguları; çift taraflı, senkron ve simetrik, 3 - 4 Hz frekanslı, 100-1000 μ V genliğinde diken-dalga deşarjlarıdır (DDD). Absans nöbetler, devam eden aktivitenin kaybı, anlamsız bakışlar, uyarıya yanıtsızlık, gözlerin yukarıya doğru rotasyonu, bazen hafif klonik kasılmaların eşlik ettiği ani başlayan ve biten bilinç kaybı ve/veya değişikliğiyle karakterize nöbetlerdir. Absans nöbetler; juvenil absans epilepsi (JAE), juvenil myoklonik epilepsi (JME), miyoklonik absans (MAE) epilepsi gibi farklı prognoza sahip diğer idiyomatik jeneralize epilepsilerde de gözlenir.^{1,2}

Tipik absans epilepsili hastaların çoğu antiepileptik tedaviye iyi yanıt verirler. Adölesan dönemde yüksek oranda (% 60-75) iyileşme beklenir^{2,3,4,5} ya da juvenil miyoklonik epilepsi (%15-44) gibi farklı epilepsi sendromlarına dönüşebilir.^{2,3} Absans nöbetlerin ilerleyen yaşlarda devam etmesi de söz konusudur.⁶

Tipik absans epilepsi, bilişsel fonksiyonlar ve davranış özellikleri açısından iyi huylu bir bozukluk olarak kabul edilmişse de artan sayıda çalışma, bu konuda önemli farklılıklar olduğunu göstermektedir. Çocukluk çağı absans epilepsisinin içinde bulunduğu, idiyomatik epilepsili gruplarda, bilişsel bozukluk olarak nitelendirilebilecek değişikliklerin ve davranış bozukluklarının kronik hastalığı bulunan ve sağlıklı kontrol

Anahtar kelimeler: Absans epilepsi, WAG/Rij, sıçan, davranış, açık alan, pasif sakınım, su labirenti, hafıza, lokomasyon
Key words: Absence epilepsy, WAG/Rij, rat, behavior, open field, passive avoidance, water maze, memory, locomotion

Yayın kabul tarihi: 12.02.2009

gruplarına göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir.^{7,8,9,10,11,12} Farklı çalışmalarda, dikkat bozukluğu, hiperaktivite, depresyon, anksiyete, gibi psikiyatrik bozuklukların görülme oranlarının, diğer çocukluk çağı epilepsilerinde olduğu gibi absans epilepsili çocuklarda da yüksek olduğu gösterilmiştir.^{8,10,11,12,13} Tipik absans epilepsi hikayesi olan (%57'si iyileşme göstermiş) gençlerin, akademik performans, davranışsal özellikler, iş, aile ve sosyal ilişkilerinin, kronik juvenil romatoid artritli gençlerle karşılaştırıldığı bir çalışmada ise; absans epilepsi hikayesi bulunan kişilerin akademik performans ve davranışsal bozukluğa ait alt kategorilerde daha sorunlu oldukları ve bu durumun nöbetle ilişkili faktörlerle çok az ilinti gösterdiği tespit edilmiştir.¹⁴ Absans epilepsili çocuklar görsel uzaysal yeteneklerin değerlendirildiği testlerde düşük performans göstermektedir.^{15,16,17} Epilepside bilişsel fonksiyonları ve davranışsal sonuçları etkileyen bir çok faktörün olabileceği (başlangıç yaşı ve epilepsinin süresi, zeminde bulunan patoloji, nöbetlerin etkisi, anti epileptik tedavi, sosyal çevre...vs) açıklar. Deneysel hayvan modelleri, incelenen patolojinin biyolojik zeminine ait önemli bilgiler sağlamanın yanı sıra insan çalışmalarında kontrol edilemeyen bazı değişkenleri düzenleyebilme olanağı sunar.

GAERS ve WAG/Rij ırkı sıçanlar, absans benzeri epilepsi gösteren hayvan çalışmaları için inbred üretilen genetik epilepsili modellerdir.^{18,19} Genetik modeller üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, absans epilepsinin patofizyolojisinin aydınlatılmasında önemli katkılar sağlamıştır. Absans nöbetlerin EEG fenomeni olan diken dalga deşarjların DDD' ların talamokortikal döngünün anormal salınımlarından kaynaklandığı ve retiküler talamik çekirdeklerin bu anormal salınımların devamlılığından sorumlu olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan, korteks ve talamusun nöbet aktivitesindeki rollerine ilişkin tartışmalar güncelliğini korumaktadır.^{20,21,22} GAERS ve WAG/Rij sıçanların absans epilepsi modeli olarak tanımlandığı ilk yıllarda, hayvanların öğrenme ve hafıza özellikleri aktif sakınım, radial arm maze testleri ile değerlendirilmiş ve kontrol gruplarından farklı bulunmamıştır.^{23,24} Uzun bir aradan sonra özellikle WAG/Rij ırkının davranış özellikleri yeniden incelenmeye alınmıştır.^{25,26,27}

Bu çalışmada WAG/Rij ırkı genetik absans epilepsili sıçanların öğrenme, hafıza ve lokomotor aktivitelerini değerlendirmek amacıyla bir dizi deney planlandı. Öğrenme ve hafıza performansları pasif sakınım ve Morris'in su tankı deneyi ile

değerlendirildi. Locomotor aktiviteleri ise açık alan testinde ölçüldü.

Gereç ve Yöntem

Hayvanlar ve deney prosedürü

Çalışmamızda 220- 340 gr ağırlığında erkek Wistar albino (n= 14) ve WAG/Rij (n=14) ırkı sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar sabit ısı bir ortamda (20-21 OC) de 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık periyodunda, yiyecek ve su alımları serbest bırakılarak tutuldu. Çalışma için Marmara Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik kurulundan onay alındı.

Her bir test arasında 3 günlük dinlenme dönemleri bırakılarak, tüm hayvanlara sırasıyla; açık-alan (open-field), pasif sakınım (passive avoidance), Morris' in su labirenti (Morris's water maze) testleri uygulandı. Tüm deneylerin sonunda nörolojik bir kusuru devre dışı bırakmak için dönen çubuk (rota-rod) testi uygulandı.

Pasif sakınım performans testi

Pasif sakınım testinin uygulandığı düzenek 20 x 40 x 20 cm boyutlarında, zemini elektrik akımına izin veren çelik bir ızgara ile döşenmiş, ışık geçirmeyen karanlık bir oda ve aynı ölçülerde 60 Wattlık iki floresan lamba ile aydınlatılan aydınlık bir odadan oluşmaktaydı. İlk gün (öğrenme denemesi) deney hayvanları aydınlık bölme yerleştirildi. 60 sn sonra hayvanların karanlık bölme geçmelerine izin verecek şekilde iki odayı ayıran giyotin kapı açıldı. Sıçanlar karanlık bölme geçtiğinde, iki kızıl ötesi ışık-alıcı çifti yardımıyla kapı otomatik olarak kapandı ve sıçanlar karanlık odada 1 saniye süre ile 1,25 mA' lik bir elektrik akımına maruz kaldılar. Bu arada kapının kapanmasıyla otomatik olarak duran zaman sayacı yardımıyla deney hayvanının karanlık bölme geçmesi için gereken süre ekrandan izlendi. 24 saat sonra aynı işlem sırası elektrik şoku olmaksızın tekrarlandı. Test denemesinde hayvanların karanlık bölme geçmesi için azami bekleme süresi 300 sn olarak belirlendi.²⁸

Morris'in su labirenti deneyi

Morris'in su labirenti (MSL), 150 cm çapında 60 cm derinliğinde daire şeklinde bir yüzme havuzundan oluşmaktaydı. Havuza su yüzeyinin 2 cm altında kalacak şekilde bir platform yerleştirildi. Hayvanların platformu görmemesi için süt tozu ilave edilerek su opak hale getirildi. Havuz yüzeyi merkezden geçen 2 hayali çizgiyle 4 eşit kadrana bölündü (güneydoğu- güneybatı- kuzeydoğu- kuzeybatı). Odanın içinde çeşitli yerlere

yerleştirilen ipuçları, deney tamamlanincaya kadar değiştirilmeden bırakıldı.²⁹

İşlem sırası

Deneye başlamadan önce yüzme alıştırmaları için sıçanlar havuzun merkezine yerleştirildi ve 90 sn süreyle yüzmelerine izin verildi. Bu süre boyunca platformu bulamayan hayvanlar platforma bırakılarak 30 sn dinlendirildi. Bu yüzme alıştırmalarının ardından rasgele yönler seçilerek sıçanlar yüzleri duvara dönük olarak toplam 4 kez havuza bırakıldılar ve platforma kaçış süreleri kronometre yardımıyla kaydedildi. Her denemenin ardından 30 sn süreyle dinlenmelerine izin verildi. 90 sn süreyle platformu bulamayan sıçanlar gözlemci tarafından platforma yerleştirildi ve kaçış süresi 90 sn olarak kaydedildi. Platformun üzerinde 30 sn dinlendirildikten sonra bu kez farklı bir yönden havuza bırakıldılar. Hayvanların suya rasgele bırakıldığı toplam 4 deneme yapıldı. Günde toplam 4 denemeden oluşan deney, 4 gün tekrarlandı. Beşinci gün gizli platform sudan çıkarıldı ve sıçanlar suya bırakıldıktan sonra platformun önceden bulunduğu kadranda kalış süreleri kaydedildi. Her bir denemedeki platformu bulma kaçış süreleri ve platform kaldırıldıktan sonraki kadranda kalış süreleri değerlendirilmeye alındı.

Açık alan testi

Bir floresan lamba ile aydınlatılan açık alan düzeneği, kahverengi zemin üzerine beyaz çizgilerle ayrılmış, 20 x 20 ölçülerinde toplam 25 kareden oluşmaktaydı. Zemin 40 cm yüksekliğinde pleksiglas bir duvarla çevrelenmişti. Deney hayvanlarının her biri, aynı köşedeki kareden açık alan düzeneğine bırakıldı. 2 dakikalık gözlem periyodunda; gezilen kare sayısı, doğrulma sıklığı, temizlenme (grooming) süresi ve dışkılama (defekasyon) sayıları kaydedildi.

Dönen çubuk testi

Dönen çubuk aparatı sabit ivmede dönen bir çubuktan oluşmaktaydı. Çubuğun üzerinde durabilmeleri için önceden alıştırmaları hayvanların çubuğun üzerinde kalış süreleri kaydedildi.

Verilerin istatistiksel analizi

Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi. Morris'in su labirenti deneyinden elde edilen verilerin istatistiksel analizi, günlerin ve denemelerin tekrarlı ölçümler olarak kullanıldığı tek ve iki yönlü ayırma analizi (ANOVA) kullanılarak değerlendirildi. Tek yönlü fark analizi WAG/Rij ve Wistarlar için ayrı ayrı yapılırken, iki yönlü ayırma analizinde, genotip, denekler arası faktör olarak kullanıldı. Tekrarlı faktörlerde küreselliğin (sphericity) gözlenmediği durumlarda serbestlik derecesinde (df) Huynh-Feldt düzeltmesi

kullanıldı. Beşinci günde platformda kalış süreleri, genotipler arasında günlere ve denemelere bağlı kaçış süreleri ve açık alan deneyinden elde edilen veriler t-test uygulanarak değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

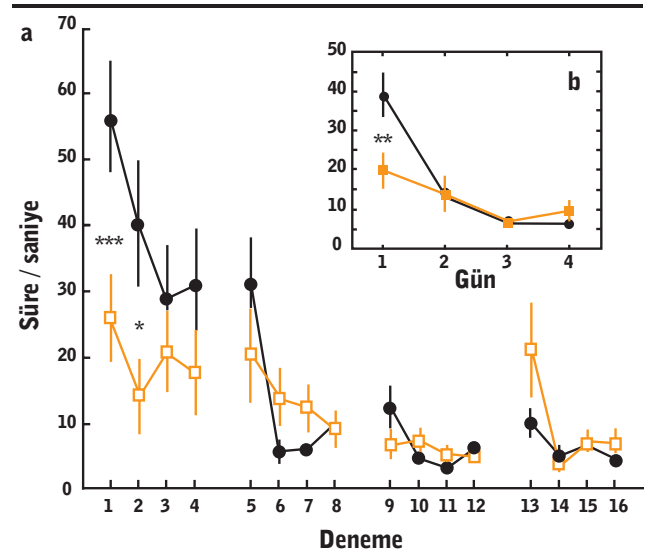
Sonuçlar

Pasif kaçınma

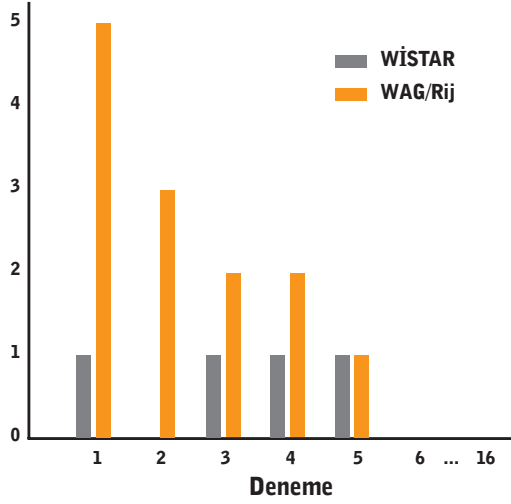
İlk gün aydınlık bölmeye yerleştirilen sıçanların 30 saniye içinde karanlık bölmeye geçtikleri gözlemlendi. İkinci gün her iki grupta bulunan hayvanlardan hiçbiri 300 sn boyunca karanlık bölmeye geçmediler.

Morris'in su labirenti

Her iki gruptaki hayvanlar ilerleyen denemelerde/günlerde platforma daha kısa sürede ulaştılar (Şekil 1a ve 1b). Denemelerin kaçış süreleri üzerindeki etkisi, tekrarlı tek yönlü ayırma analizi ile iki grup için test edildi. Her iki grupta da denemelerin kaçış süresi üzerinde anlamlı etkisi gözlemlendi; Wistar sıçanlar için $F(6.11,79.43) = 2.79$, $p < 0.05$ ve WAG/Rij sıçanlar için $F(5.26, 68.37) = 12.24$, $p < 0.001$ (Şekil 1a). Benzer etki günler için de her iki grupta anlamlı bulundu; Wistar sıçanlar için $F(1.97,25.66)$, 3.40 , $p = 0.05$ ve WAG/Rij sıçanlar için $F(1.24, 16.09) = 30.44$, $p < 0.001$ (Şekil 1b). Fakat ilk günde gerçekleştirilen her dört denemede, Wistar sıçanlara göre WAG/Rij sıçanların daha büyük bir kısmının izlem süresi olan 90 saniye boyunca platformu bulamadığı gözlemlendi (Şekil 2).



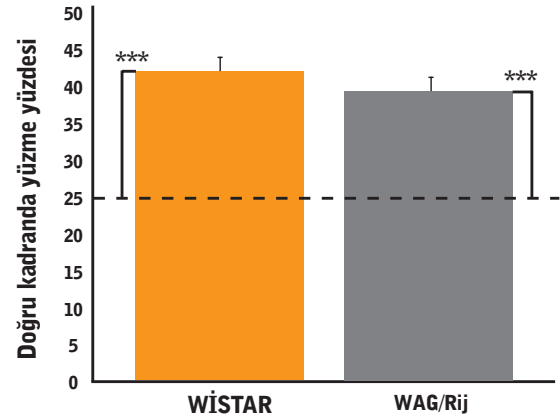
Şekil 1. Denemelere (a) ve günlere (b) bağlı olarak değişen kaçış süreleri. Kapalı daire/Koyu renk çizgiler WAG/Rij ve açık kare/açık renk çizgiler Wistar' larda kaçış sürelerini betimlemektedir. Bu grafik 1. gün ilk 2 denemede Wistar' ların WAG/Rij' lara göre daha düşük kaçış süreleri olduğunu göstermektedir. Bu fark sonraki denemelerde ortadan kalkmıştır. * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$.



Şekil 2. Platforma ulaşılamayan deneme sayıları. İlk 4 denemede gizli platformu bulamayan WAG/Rij sıçan sayısının Wistar' lara göre daha fazla olduğu gözlenmektedir. Beşinci denemeden sonra her iki genotipteki hayvanlar her denemede platformu 90 saniye içinde buldular.

Tekrarlı iki yönlü ayırma analizlerinin sonuçları genel olarak günlerin ve denemelerin kaçma süreleri açısından anlamlı etkisi olduğunu gösterdi, sırasıyla $F(1.67, 43.44) = 24.62$, $p < 0.001$ ve $F(5.95, 154.67) = 12.44$, $p < 0.001$. Fakat bu testlerde genotipler arası genel olarak bir fark gözlenmedi, p değerleri her iki grup için de 0.09 olarak bulundu. Her iki testte de genotiple gün ve deneme etkileşimi anlamlıydı, sırasıyla $F(1.67, 43.44) = 6.09$, $p < 0.01$ ve $F(5.95, 154.67) = 3.43$, $p < 0.01$. Bu etkileşimin WAG/Rij sıçanların ilk gün ve denemelerde daha geç kaçma sürelerinden kaynaklandığı tespit edildi. Gün ve denemeler baz alınarak, kaçış süreleri açısından ayrı ayrı yapılan t-test sonuçlarının, ilk günde $t(26) = 2.76$, $p = 0.01$ (Wistar: 19.71 ± 4.32 WAG/Rij: 39.14 ± 5.23) ve ilk iki denemede sırasıyla $t(26) = 2.87$, $p < 0.001$ (Wistar: 26.07 ± 6.45 WAG/Rij: 56.43 ± 8.40) ve $t(26) = 2.37$, $p < 0.05$ (Wistar: 14.00 ± 5.58 WAG/Rij: 40.14 ± 9.52) bulunması; WAG/Rij sıçanların kaçma sürelerinin anlamlı derecede daha geç olduğunu gösterdi (Şekil 1a ve 1b). Bu farklılıklar ikinci deneme dışında Bonferroni düzeltmesinden (günler için: $0.05/4 = 0.013$; denemeler için: $0.05/16 = 0.003$) sonra da istatistiksel anlamlılık gösterdi. Kaçma süresinde saptanan gruplar arası bu fark ilk gündeki ikinci denemeden itibaren tamamen ortadan kalkmıştı. Son olarak, deklaratif hafızanın değerlendirildiği platformsuz kadranda kalış süreleri karşılaştırıldığında, her iki grubun da rasgele değer olan % 25'den anlamlı olarak daha fazla bir yüzdeyle doğru kadranda

kaldıkları gözlemlendi. Wistarlar için $t(14) = 8.55$, $p < 0.001$ WAG/Rij için $t(14) = 7.67$, $p < 0.001$. Fakat genotipler arasında platformsuz kadranda kalma yüzdesi açısından anlamlı bir fark bulunmadı, $p = 0.34$ (Şekil 3). Gün bazındaki kaçma sürelerinin ve doğru kadranda kalış yüzdeslerinin ortalama \pm standart hata değerleri Tablo 1'de belirtilmiştir.



Şekil 3. Platformsuz kadranda yüzme yüzdesi. Doğru kadranda yüzme yüzdeslerinin her iki grup için de rastgele performanstan daha yüksek olduğu gözlemlendi, fakat, Wistar ve WAG/Rij'lar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Rasgele değer % 25. *** $p < 0.001$.

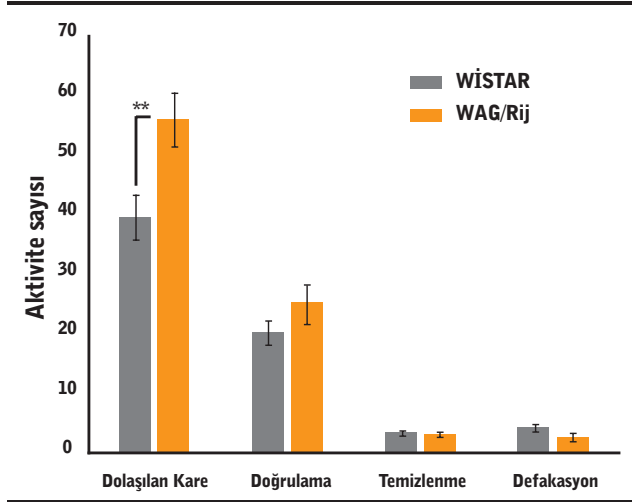
Tablo 1. Wistar ve WAG/Rij sıçanların Morris' in su tankı öğrenme ve test denemelerindeki ortalama performansları ve açık alan testindeki ortalama aktiviteleri. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak ifade edilmiştir.

Morris'in Su Tankı Testi	Wistar	WAG/Rij
Kaçma Süreleri (saniye)		
Gün 1	19.71 \pm 4.32	39.14 \pm 5.23
Gün 2	13.98 \pm 3.66	13.20 \pm 1.71
Gün 3	6.23 \pm 0.89	6.70 \pm 0.88
Gün 4	9.75 \pm 1.96	6.61 \pm 0.59
Doğru Kadranda Kalış (%)		
Test Günü	42 \pm 2.01	39.56 \pm 1.90
Açık alan testi		
Dolaşılın Kare (sayı)	39.41 \pm 3.71	55.82 \pm 4.43
Doğrulma (sayı)	20.06 \pm 1.85	25.00 \pm 3.22
Temizlenme (sayı)	3.29 \pm 0.36	3.00 \pm 0.34
Dışkılama (sayı)	4.24 \pm 0.55	2.71 \pm 0.61

Açık alan

Açık alan testinin sonuçları Şekil 4'de gösterilmiştir. Temizlenme (grooming) ve dışkılama (defakasyon) sıklıkları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Doğrulma sıklığı WAG/Rij sıçanlarda göreceli olarak daha yüksek düzeylerde bulundu ama istatistiksel

açından anlamlılık vermedi. Dolaşılan kare sayısı ise WAG/Rij grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti, $t(32) = 2.84, p < 0.01$ (Wistar: 39.41 ± 3.71 WAG/Rij: 55.82 ± 4.43 , Şekil 4). Açık alan aktivitesinin ortalama \pm standart hata değerleri Tablo 1'de belirtilmiştir.



Şekil 3. Açık alan testinde gözlenen dolaşılan kare, doğrulama, temizlenme ve dışkılama sıklığı. WAG/Rij sıçanların yatay lokomasyonlarının Wistar' lara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Diğer 3 ölçümde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. **p < 0.01

Tartışma

Çalışmanın sonuçları; WAG/Rij sıçanların, pasif sakınım yanıtlarında kontrol grubuna göre fark olmadığını; Morris' in su labirenti deneyinde, ilk denemeler hariç, platformun yerinin öğrenilmesi ve belleğinde kontrollere göre anlamlı bir farklılığın bulunmadığını; açık-alan testinde ise dolaşılan kare sayısı ile ifade edilen, lokomotor aktivitelerinin, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermektedir. Pasif sakınım testi, kemirgenlerde tek bir sakınımlı (aversive) uyarana karşı geliştirilen korku yanıtının, diğer bir ifadeyle emosyonel hafızanın değerlendirildiği bir testtir. Etkisi incelenen uygulamanın (ilaç, lezyon, uyarı, ...) zamanlaması, öğrenme ve hafızanın farklı süreçlerini etkilemektedir; şoktan önceki işlemler sakınma yanıtının edinilmesi, şoktan hemen sonraki işlemler bu belleğin sağlamlaştırılması, test denemesinden önceki uygulamalar ise bilginin hatırlanması süreçlerini etkilemektedir.^{30,31}

Bu çalışmada, kontrol ve deney grubundaki hayvanlar, test aşamasındaki izlem süresi boyunca karanlık bölmeye geçmemişlerdir. Uygulanan öğrenme testlerinin fiziksel

koşulları nedeniyle hayvanlarda EEG aktivitesi kaydedilmemiş olduğu için, testlerin uygulandığı dönemlerde hayvanların nöbet geçirip geçirmediğini belirleyemedik, fakat GAERS sıçanlar üzerine gerçekleştirilen bir çalışmada, hayvanların aktif uyanıklık gerektiren öğrenme testleri boyunca DDD aktivitesi göstermediği, testlerden önce ve testlerin hemen ardından DDD' lerin oldukça sık olduğu gösterilmiştir.²³ Benzer bir durum pasif sakınım testi için de söz konusu olabilir. WAG/Rij sıçanların gün içinde çok sayıda nöbet geçirdikleri düşünüldüğünde ise, uygulanan şoktan önce ve sonra geçirilen absans nöbetlerin, pasif sakınım testinde öğrenme ve hafıza süreçlerini olumsuz yönde etkilemediği söylenebilir.

Morris'in su labirenti deneyi, görsel-uzaysal hafızanın değerlendirildiği bir testtir. Bu testin çeşitli uyarlamaları; çalışan (working), prosedürel ve deklaratif olmak üzere öğrenme ve hafızanın farklı yönlerinin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.^{32,33,34} Her ne kadar böyle ayırım yapılmış olsa da klasik MSL' de gizli platformu buluş süresi, adı geçen strateji ve hafıza çeşitlerinin toplam fonksiyonu olarak sayılmaktadır.^{32,34,35} Platformu buluş stratejilerinin deklaratif kısmının hipokampus ve ilişkili yapılar, prosedürel kısmının ise bazal gangliyonlarla ilişkili olabileceği belirtilmektedir.^{32,34,35}

Bizim çalışmamızda WAG/Rij sıçanlar, ilk iki denemede anlamlı olmak üzere, ilk gün denemelerinde platforma daha geç ulaşmışlardır. Fakat bu fark ikinci günden itibaren ortadan kalkmıştır. Platformsuz test denemesinde iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Öğrenme denemelerindeki farkın, özellikle ilk iki denemeden kaynaklandığını göz önünde tutarsak, bu farkın spasyal yetilerden çok, düzenekten kaynaklanan yan etkilerinden kaynaklanabileceği düşünülmelidir. Wistar sıçanların daha ilk denemede (henüz bir nirengi oluşmadan) düşük kaçış süreleri bu testin hayvanlar için kolaylığı açısından bilgilendiricidir. Fakat bu koşullarda dahi WAG/Rij' ların özellikle ilk denemede daha düşük performansları, bu farkın daha çok, yüzme hızı ya da stratejisine (örneğin merkezi yüzme) veya platformu fark etme yetisindeki farka dayandığı ya da dikkat, güdülenme ve emosyonel durum ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Böylece, sonuçlar, WAG/Rij sıçanlarda, belirgin bir öğrenme ve hafıza bozukluğunun varlığından çok dikkat ve/veya güdülenme farklılığı olabileceğini düşündürmektedir. Sıçanların testler sırasında absans nöbet geçirme olasılıklarını da göz ardı

etmemek gerekir. Diğer taraftan özellikle ikinci denemedeki sonuçlar klinik çalışmalarla uyumludur. Tipik absans epilepside en sık karşılaşılan bilişsel yetersizlik görsel-uzaysal yeteneklerin değerlendirildiği testlerde ortaya çıkmaktadır.^{15,16,17,36} Çoklu ilaç tedavisi alan, çocukluk çağı absans epilepsili (CAE), temporal lob epilepsili (TLE) ve frontal lob epilepsili (FLE) hastaların sözel ve görsel hafızanın alt kategorilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, CAE' li çocukların performanslarının diğerlerine göre daha iyi olduğunu, fakat görsel-uzaysal becerileri yansıtan 2 alt teste hafif-orta düzeyde yetersizlik gösterdiklerini belirtmişlerdir.¹⁷ Yine CAE, sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi hikayesi olan ve epilepsi tablosu düzelmiş yetişkinlerin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, absans hikayesi olan yetişkinlerde görsel-uzaysal performansı ölçen bazı testlerde daha düşük puanlar kaydedilmiştir.³⁶ Bizim çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlar belirgin olmasa da klinik verilerle uyumlu bulunması, konunun daha detaylı incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Diğer taraftan deklaratif belleğin değerlendirildiği platformsuz kadranda kalış süreleri açısından Wistar grubu ile farklılığın bulunmayışı uzun süreli bellek bozukluğunun olmadığını göstermektedir. Yine de su labirentinin farklı uyarlamalarının gerçekleştirileceği ayrıntılı çalışmalar bu konuya açıklık getirebilir. Sıçanlar için daha zorlaştırılmış testlerin uygulanması olası farklılıkların daha net bir şekilde belirlenmesine yardımcı olabilir.

Açık alan testinde WAG/Rij sıçanların, dolaşılabilir kare sayısı ile ifade edilen lokomotor aktivitelerinin Wistar sıçanlara göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. WAG/Rij sıçanların doğrulma sayılarında da anlamlı olmayan bir artış eğilimi görülmektedir. Temizlenme ve dışkılama sayılarında fark gözlenmemiştir. Açık alan testi kemirgenlerin lokomotor aktivitelerini değerlendirmek üzere uygulanan bir testtir.³⁷ Open field, anksiyete^{38,39,40,41}, ödül ve bağımlılık çalışmaları^{38,41,42,43} sıklıkla uygulanan bir testtir. Ayrıca, tekrarlı uygulamalar şeklinde bazı hafıza deneylerinde kullanılmaktadır.^{38,45} WAG/Rij sıçanlarda en sık uygulanan davranış testi açık alan testidir, fakat içinde aynı araştırmacıların farklı zaman dilimlerinde gerçekleştirdikleri çalışmaları da içerecek şekilde çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.^{29,30,31} Sarkisova ve ark. geniş yelpazeli davranış testleri kullanarak, WAG/Rij sıçanların davranış özelliklerini inceledikleri bir çalışmada, WAG/Rij sıçanların depressif yanıtlarının artmış olduğunu ve açık alan testinde düşük lokomotor aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir.²⁵ Çalışmanın sonuçlarına bakıldığında bazal

değerler açısından dolaşılabilir kare sayısında fark olmadığı, doğrulma ve temizlenme sayılarının kontrollere göre düşük olduğu görülmektedir. Fakat ayak şoku uygulanmış ve uygulanmamış alt gruplarda gerçekleştirilen ikinci denemede, dolaşılabilir kare sayısının belirgin şekilde düştüğü izlenmektedir. İkinci test yanıtlarının, ortama alışma ve elektrik şokunun yarattığı koşullu inhibisyon yanıtlarına bağlı gelişebileceği düşünülebilir. Aynı araştırmacılar, WAG/Rij ve Wistar sıçanları odiojenik nöbete duyarlı olan ve olmayan alt gruplara ayırdıktan sonra açık alan aktivitelerini değerlendirmişler ve WAG/Rij sıçanların lokomotor aktivitelerinde artış tespit etmişlerdir.²⁷ Diğer taraftan, De Bruin ve ark., EEG kayıtlarında DDD aktivitesi gösteren iki sıçan ırkı olan WAG/Rij ve apomorfine duyarlı (APO-SUS) sıçanların, epileptik olmayan (ACI) ve apomorfine duyarlı olmayan (APO-UNSUS) kontrol gruplarıyla karşılaştırdıklarında, açık alan deneyinde ve apomorfine yanıt olarak lokomotor aktivitelerinin artmış olduğunu bulmuşlardır.^{26,46} Yeni bir çalışma WAG/Rij sıçanların odiojenik olmayan Wistar grubuna göre dolaşılabilir kare sayısı ile ifade edilen lokomotor aktivitelerinin düşük olduğunu göstermektedir.⁴⁷

Sonuçlardaki bu çelişki, yöntemsel farklılıklarla (açık alan düzeneğinin fiziksel özellikleri, testin uygulandığı zaman aralığı, ortamın aydınlanma derecesi, karşılaştırılan gruplar gibi) ilişkili olabilir. Diğer taraftan açık alan testinden önce uygulanan diğer testlerin uzamış etkileri de söz konusu olabilir. Bu düşünceyi destekleyen bir çalışmada, deney hayvanlarının daha önceden maruz bırakıldıkları durumların açık alan yanıtlarını etkilediği belirtilmiş ve fiziksel stresin inhibisyon yanıtlarına neden olurken emosyonel stresin lokomotor aktivite artışına neden olduğu gösterilmiştir.⁴⁸

Kemirgenlerde de insanda olduğu gibi değişik stres koşullarına verilen yanıtlarda bireysel farklılıklar mevcuttur.^{49,50} Stres yanıtlarındaki farklılıklar temel alınarak insandaki bazı psikopatolojileri taklit eden hayvan modelleri geliştirilmekte ve bunların geçerlilikleri sınanmaktadır.^{51,52,53} Açık alan test ortamı, yeni bir ortamda tek başlarına bulunmaları nedeniyle, hayvanlar için hafif- orta düzeyde stresli bir uyaran olarak kabul edilmektedir.⁵⁰ Yeni ortamın oluşturduğu strese verilen lokomotor yanıtının dopaminerjik sistemle ilişkili bir yanıt olduğu ifade edilmektedir.⁵⁴ Mesokortikolimbik dopamin sisteminin eksplorasyonu ve ödül süreçlerini kontrol ettiği ve bu sistemdeki değişikliklerin yeni ortamda artmış ya da azalmış aktivitenin fenotipik bulgularına yol açacağı

belirtilmektedir.^{55,56} Açık alan testinde lokomasyon artışı yanıtları gösteren sıçanların, amfetamin ve kokainin lokomotor aktiviteyi arttırıcı ve bağımlılık yapıcı etkilerine daha duyarlı oldukları farklı çalışmalarla gösterilmiştir.⁵⁴ WAG/Rij sıçanlarda gözlenen açık alan yanıtlarındaki farklılığın da dopaminerjik sistemdeki farklılıktan kaynaklanabileceği düşünülebilir ve bu düşüncüye destekleyen bulgular vardır. Dopaminerjik sistemi etkileyen ajanların absans nöbetleri etkilediği bilinmektedir; sistemik ya da bölgesel uygulanan D1 ve D2 reseptör agonistleri DDD aktivitesini baskılayarak, dopamin antagonistleri DDD aktivitesini arttırmaktadır.¹⁸ Absans epilepsinin genetik modellerinde dopaminerjik sistemin özellikleri çalışılmıştır: Deransart ve ark. yetişkin GAERS sıçanların beyin kesitlerinde nucleus accumbens' in çekirdek bölgesinde dopamin 3 reseptörünün (DR3) mRNA ifadesinde artış saptamışlar ve bu değişikliğin absans nöbetler açısından altta yatan bir faktör olmaktan çok adaptasyon yanıtı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.⁵⁷ Bir şizofreni modeli olarak sunulan APO-SUS sıçanların⁵⁸ EEG kayıtlarında WAG/Rij sıçanlarda olduğu gibi DDD aktivitesi kaydedilmektedir ve yukarıda değinildiği gibi açık alan ve apomorfinle oluşturulan lokomotor aktivite yanıtları açısından WAG/Rij sıçanlarla benzerlik göstermektedir.⁴⁶ APO-SUS sıçanlarda mesolimbik dopaminerjik sistemle mesostriyal dopaminerjik sistem arasındaki dengenin mezolimbik sistem lehine kaydığı, bu hayvanlarda gözlenen belirtilerin iki sistem arasındaki dengesizlikten kaynaklanabileceği iddia edilmektedir.⁴⁶ Birioukova ve ark.'nın WAG/Rij sıçanların beyin bölgelerinde D1 ve D2 reseptör yoğunluğunu, epileptik olmayan ACI sıçanlarla karşılaştırdıkları yakın zamanlı bir çalışmada oldukça çarpıcı sonuçlar elde etmişlerdir: WAG/Rij sıçanların nucleus accumbens'in core bölgesinde D1 yoğunluğunda azalma, dorsal striatumda (dorsal kaudat putamen) D1 ve D2 reseptörlerinde azalma, hipokampusun CA3 bölgesinde D2 reseptörlerinde azalmaya karşın, frontal ve parietal korteksde D2 reseptör yoğunluğunda artış saptamışlardır.⁵⁹ Bu sonuçlar, absans nöbet aktivitesine sahip iki sıçan modelinden (GAERS ve APO-SUS) farklı bir patern gibi görünmektedir. Bu durum WAG/Rij sıçanların su labirenti performanslarını da etkileyebilir. Özellikle frontal bölge bunun için aday görünmektedir.⁶⁰ Dopaminin motor performans, emosyonel süreçler, motivasyon, kognisyon ve nöroendokrin fonksiyonları düzenleyen temel bir nörotransmitter olduğu düşünülürse, bizim çalışmamızın sonuçlarının bu hayvanların dopaminerjik sistemlerindeki yaygın değişikliklerden kaynaklanabileceği söylenebilir. WAG/Rij sıçanların

dopaminerjik ve hipotalamo-hipofizer sistem ile ilişkili olabilecek davranış özelliklerinin ve farklı stres koşullarına yanıtlarının incelenmesi absans epilepsili çocuklarda tespit edilen davranış değişikliklerine ve bu çocuklarda sıklıkla epilepsiye eşlik eden psikiyatrik bozuklukların varlığına açıklık getirebilir.

Sonuç olarak, genetik absans epilepsili WAG/Rij sıçanların lokomotor aktivitelerinde ve ilk gün için görsel/ spasyal öğrenme performanslarında kontrol grubuna göre farklılık tespit edilmiştir. Her iki durumun emosyonel faktörlerle ve dikkat eksikliği ile ilişkisinin bulunması ve absans epilepsili hastaların görsel/spasyal yetilerinde yetersizliği gösteren klinik sonuçlarla uyumluluğu dikkate alınarak; tespit edilen farklılıkların altta yatan nedenlerini ve absans nöbetlerle ilişkisini belirlemek üzere daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Grosso S, Galimberti D, Vezzosi P, Farnetani M, Di Bartolo, et al. Childhood Absence Epilepsy: Evolution and Prognostic Factors. *Epilepsia* 2005; 46 (11):1796–80.
2. Duron RM, Medina MT, Martinez-Juarez IE, Bailey JN, Perez-Gosiengfiao KT, Ramos-Ramirez R, et al. Seizures of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46 (Suppl 9):34-47.
3. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, et al. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1996;47: 912–8.
4. Valentin A, Hindocha N, Osei-Lah A, Fisniku L, McCormick D, et al. Idiopathic generalized epilepsy with absences: syndrome classification. *Epilepsia* 2007;48(11): 2187-90.
5. Duncan JS. Idiopathic generalized epilepsies with typical absences. *J Neurol* 1997; 244: 403–11
6. Panayiotopoulos CP, Koutroumanidis M, Giannakodimos S, Agathonikou A. Idiopathic generalised epilepsy in adults manifested by phantom absences, generalised tonic-clonic seizures, and frequent absence status. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997;63: 622-627.
7. MacAllister WS, Schaffer SG. Neuropsychological deficits in childhood epilepsy syndromes. *Neuropsychol Rev.* 2007;17(4): 427-44.
8. Plioplys S, Dunn DW, Caplan R. 10-year research update review: psychiatric problems in children with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(11):1389-402.

9. Henkin Y, Sadeh M, Kivity S, Shabtai E, Kishon-Rabin L, Gadoth N. Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(2):126-32.
10. Caplan R, Siddarth P, Gurbani S, Hanson R, Sankar R, Shields WD. Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(5):720-30.
11. Caplan R, Siddarth P, Stahl L, Lanphier E, Vona P et al. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia* 2008;49(11):1838-46
12. Ott D, Siddarth P, Gurbani S, Koh S, Tournay A, Shield WD et al. Behavioral disorder in pediatric epilepsy: unmet psychiatric need. *Epilepsia* 2003;44: 591-7
13. Sinclair DB, Unwala H. Absence epilepsy in childhood: electroencephalography (EEG) does not predict outcome. *J Child Neurol*. 2007;22(7):799-802
14. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Dooley JM, Gordon KE, Smith B. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151(2):152-8.
15. Levav M, Mirsky AF, Herault J, Xiong L, Amir N, Andermann E. Familial Association of neuropsychological traits in patients with generalized and partial seizure disorders. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2002; 24(3):311-26.
16. Pavone P, Bianchini R, Trifiletti RR, Incorpora G, Pavone A, Parano E. Neuropsychological assessment in children with absence epilepsy. *Neurology* 2001 24; 56(8):1047-51.
17. Nolan MA, Redoblado MA, Lah S, Sabaz M, Lawson JA, Memory function in childhood epilepsy syndromes, *J. Paediatr. Child Health* 2004; 40: 20-27
18. Marescaux C, Vergnes M, Depaulis A. Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg--a review. *J Neural Transm Suppl* 1992; 35:37-69.
19. Coenen AM, Van Luijtelaaar EL. Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav Genet* 2003; 33(6):635-55.
20. Avanzini G, Panzica F, de Curtis M. The role of the thalamus in vigilance and epileptogenic mechanisms. *Clin Neurophysiol* 2000;111 (Suppl 2):19-26.
21. Blumenfeld H. Cellular and Network Mechanisms of Spike-Wave Seizures. *Epilepsia* 2005;46 (S 9):21-33.
22. Van Luijtelaaar; E.L.J.M., Sitnikova; E.Y. Global and focal aspects of absence epilepsy: The contribution of genetic models. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30(7):983-1003.
23. Vergnes M, Marescaux C, Boehrer A, Depaulis A. Are rats with genetic absence epilepsy behaviorally impaired? *Epilepsy Res* 1991;9(2):97-104.
24. Van Luijtelaaar EL, Van der Werf SJ, Vossen JM, Coenen AM. Arousal, performance and absence seizures in rats. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991;79(5):430-4.
25. Sarkisova KY, Midzianovskaia IS, Kulikov MA. Depressive-like behavioral alterations and c-fos expression in the dopaminergic brain regions in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. *Behavioural Brain Research* 2003;144:211-26.
26. de Bruin; NM, van Luijtelaaar EL, Cools AR, Ellenbroek B.A. Dopamine characteristics in rat genotypes with distinct susceptibility to epileptic activity: Apomorphine-induced stereotyped gnawing and novelty/amphetamine-induced locomotor stimulation. *Behav. Pharmacol* 2001; 12: 517-25.
27. Midzianovskaya IS, Shatskova AB, Sarkisova KY, van Luijtelaaar G, Tuomisto L, et al. Convulsive and nonconvulsive epilepsy in rats: effects on behavioral response to novelty stress. *Epilepsy Behav*. 2005;6(4):543-51.
28. Ebenezer IS. Can vasopressin alone act as an unconditioned stimulus to produce passive avoidance behaviour in rats in a typical memory experiment? *Neuropharmacology*. 1988;27(9):903-7.
29. Widy-Tyszkiewicz E, Scheel-Krüger J, Christensen AV. Spatial navigation learning in spontaneously hypertensive, renal hypertensive and normotensive Wistar rats. *Behav Brain Res*. 1993; 30;54(2):179-85.
30. Yildirim M, Marangoz C. Effects of nitric oxide on passive avoidance learning in rats. *Int J Neurosci*. 2004;114(5):597-606
31. Hou Y, Wu C, Yang JY, Guo T. Differential effects of haloperidol, clozapine and olanzapine on learning and memory functions in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1486-95.
32. Rossato JI, Zinn CG, Furini C, Bevilacqua LR, Medina JH, et al. A link between the Hippocampal and the Striatal Memory Systems of the Brain. *An Acad Bras Cienc* 2006;78(3): 515-523.
33. D'Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001 Aug;36(1):60-90.
34. Khakpour-Taleghani B, Lashgari R, Motamedi F, Naghdi N. Effect of reversible inactivation of locus ceruleus on spatial reference and working memory. *Behav Brain Res*. 2009 2;198(1):130-5.
35. Da Cunha C, Silva MH, Wietzikoski S, Wietzikoski EC, Ferro MM, et al. Place learning strategy of substantia nigra pars compacta-lesioned rats. *Behav Neurosci*. 2006;120(6):1279-84
36. Hommet C, Billard C, Motte J, Passage GD, Perrier D, et al. Cognitive function in adolescents and young adults in complete remission from benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Epileptic Disord*. 2001;3(4):207-16
37. Pechanova O, Jendekova L, Kojsova S, Jagla F. Possible role of nitric oxide in the locomotor activity of hypertensive rats. *Behav Brain Res*. 2006 1;174(1):160-6.

38. Ennaceur A., Michalikova S., Chazot PL. Do rats really express neophobia towards novel objects? Experimental evidence from exposure to novelty and to an object recognition task in an open space and an enclosed space, *Behavioural Brain Research* 2009; 197:17–34.
39. Ramos A. Animal models of anxiety: do I need multiple tests? *Trends Pharmacol Sci.* 2008;29(10):493-8.
40. Steimer T. Driscoll Divergent stress responses and coping styles in psychogenetically selected Roman high-(RHA) and low-(RLA) avoidance rats: behavioural, neuroendocrine and developmental aspects. *Stress.* 2003;6(2):87-100.
41. Kim S, Lee S, Ryu S, Suk J-G, Park C. Comparative analysis of the anxiety-related behaviors in four inbred mice. *Behav Proc* 2002;60:181–90.
42. Broderick PA, Phelix CF. I. Serotonin (5-HT) within dopamine reward circuits signals open-field behavior. II. Basis for 5-HT-DA interaction in cocaine dysfunctional behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1997; 21:227–60.
43. Burt MA, Ryan CL, Doucette TA. Altered responses to novelty and drug reinforcement in adult rats treated neonatally with domoic acid. *Physiol Behav* 2008; 93:327–36.
44. Robinet PM, Rowlett JK, Bardo MT. Individual differences in novelty-induced activity and the rewarding effects of novelty and amphetamine in rats. *Behav Proc* 1998; 44:1–9.
45. Schilder S, Huston JP, Schwarting RK. Injections of tacrine and scopolamine into the nucleus accumbens: opposing effects of immediate vs delayed posttrial treatment on memory of an open field. *Neurobiol Learn Mem.* 2000;73(1):21-30.
46. de Bruin NMWJ, van Luijtelaar ELJM, Jansen SJ, Cools AR, Ellenbroek BA. Dopamine characteristics in different rat genotypes: the relation to absence epilepsy *Neuroscience Research* 2000;38:165–73.
47. Sarkisova KY, Kulikov MA. Behavioral characteristics of WAG/Rij rats susceptible and non-susceptible to audiogenic seizures.
48. Pijlman FT, Herremans AH, van de Kieft J, Kruse CG, van Ree JM. Behavioural changes after different stress paradigms: prepulse inhibition increased after physical, but not emotional stress. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(5):369-80.
49. Kabbaj M, Evans S, Watson SJ, Akil H. The search for the neurobiological basis of vulnerability to drug abuse: using microarrays to investigate the role of stress and individual differences *Neuropharmacology* 2004; 47:111–22.
50. Kabbaj M. Individual differences in vulnerability to drug abuse: the high responders/low responders model. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006;5(5):513-20. *Behav Brain Res.* 2006; 166(1):9-18.
51. Kabbaj M, Akil H. Individual differences in novelty-seeking behavior in rats: A C-Fos Study. *Neuroscience* 2001;106(3):535-45.
52. Shumake J, Barrett D, Gonzalez-Lima F. Behavioral characteristics of rats predisposed to learned helplessness: Reduced reward sensitivity, increased novelty seeking, and persistent fear memories. *Behav Brain Res* 2005;164:222–30.
53. Stead JD, Clinton S, Neal C, Schneider J, Jama A, Miller S, et al. Selective breeding for divergence in novelty-seeking traits: Heritability and enrichment in spontaneous anxiety-related behaviors. *Behav Gen* 2006;36(5):697-712.
54. Althoff A, Ellera M, Hermb L, Rinkenb A, Harroa J. Amphetamine-induced locomotion, behavioral sensitization to amphetamine, and striatal D2 receptor function in rats with high or low spontaneous exploratory *Brain Res* 2007;1131(1):138-48.
55. Kalinichev M, White DA, Holtzman SG. Individual differences in locomotor reactivity to a novel environment and sensitivity to opioid drugs in the rat. I. Expression of morphine-induced locomotor sensitization. *Psychopharmacology* 2004;177(1-2):61-67.
56. Giorgi O, Piras G, Corda MG. The psychogenetically selected Roman high- and low avoidance rat lines: A model to study the individual vulnerability to drug addiction *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(1):148-63.
57. Deransart C, Landwehrmeyer GB, Feuerstein TJ, Lucking CH. Up-regulation of D3 dopaminergic receptor mRNA in the core of the nucleus accumbens accompanies the development of seizures in a genetic model of absence-epilepsy in the rat. *Brain Res Mol Brain Res* 2001; 94:166–177.
58. Ellenbroek BA, Geyer MA, Cools AR. The Behavior of APO-SUS Rats in animal models with construct validity for schizophrenia *J Neuroscience* 1995;15(11):7604- 7611.
59. Birioukova LM, Midzyanovskaya IS, Lensu S, Tuomisto L, van Luijtelaar G. Distribution of D1-like and D2-like dopamine receptors in the brain of genetic epileptic WAG/Rij rats. *Epilepsy Res* 2005;63(2-3):89-96.
60. Brown RW, Bardo MT, Mace DD, Phillips SB, Kraemer PJ. D-amphetamine facilitation of Morris water task performance is blocked by eticlopride and correlated with increased dopamine synthesis in the prefrontal cortex *Behav Brain Res* 2000;114:135–43.