

ÁLLATI VISELKEDÉSI TESZTEK ÉS ALKALMAZÁSAIK

Dobolyi Árpád

ELTE Élettani és Neurobiológiai Tanszék, MTA-ELTE
Molekuláris és Rendszer Neurobiológiai Kutatócsoport

Állati viselkedési tesztek célja

1. Az emberi viselkedés celluláris és molekuláris mechanizmusainak felderítése emberben nem alkalmazható módszerekkel, megfelelően kontrollált körülmények között
2. Különféle emberi vagy állatokat érintő betegségek (elsősorban idegrendszeri betegségek) mechanizmusának a megértése
3. Gyógyszermolekulák tesztelése betegségek gyógyítása céljából

Az előadás vázlata: a leggyakrabban vizsgált állati viselkedések

1. Szorongás
2. Depresszió
3. Psychózis
4. Fájdalom
5. Memória, tanulás

További viselkedések bemutatása:

6. Játék
7. Empátia

Alapvető viselkedési tesztek – avagy az egér/patkány „háziiorvosi” vizsgálata

Cél:

1. Olyan abnormalitások felfedése, melyek akadályozzák a kifinomult viselkedési teszteket.

Pl.: vakság, sükettség, mozgásszervi rendellenességek

2. Ötletadás további tesztelésre



Behavioral Phenotyping Level 1 Screen

Accession # _____

Date _____ Investigator _____ Genotype _____

Background strain(s) _____ Inbred / N# _____ Tg /TM KO/KI/Cond Gene Name _____

Key: 0 = zero; 1 = slow or reduced; 2 = normal; 3 = hyper

Animal #	WT Hemi -/-	Animal #	WT Hemi -/-
DOB/Age	Sex M F	DOB/Age	Sex M F
Weight (g) Condition Score	Fur color	Weight (g) Condition Score	Fur color
Empty Cage 2 mins:	Exploring 0..1..2..3 0= <1 side; 1 =< 1 circuit; 2= multiple circuits; 3= frantic	Empty Cage 2 mins:	Exploring 0..1..2..3 0= <1 side; 1 =< 1 circuit; 2= multiple circuits; 3= frantic
Gait abnormal Y N		Gait abnormal Y N	
Posture abnormal Y N		Posture abnormal Y N	
Freezing Y N		Freezing Y N	
Wild running Y N	Digging 0..1..2..3	Wild running Y N	Digging 0..1..2..3
Stereotypies Y N	Grooming 0..1..2..3	Stereotypies Y N	Grooming 0..1..2..3
Escape Y N	Rearing 0..1..2..3	Escape Y N	Rearing 0..1..2..3
 <p style="text-align: center;">DRAW</p> <p style="text-align: center;">Bald patches/abnormalities</p>		 <p style="text-align: center;">DRAW</p> <p style="text-align: center;">Bald patches/abnormalities</p>	
Bald patches? Y.. N	Piloerection? Y..N	Bald patches? Y.. N	Piloerection? Y..N
Physical abnormality Y..N	Whisker damage Y..N	Physical abnormality Y..N	Whisker damage Y..N
Body tone 0..1..2..3	Whisker response NA 0..1..2..3	Body tone 0..1..2..3	Whisker response NA 0..1..2..3
Petting escape 0..1..2..3	Ear twitch 0..1..2..3	Petting escape 0..1..2..3	Ear twitch 0..1..2..3
Passivity 0..1..2..3	Palpebral reflex 0..1..2..3	Passivity 0..1..2..3	Palpebral reflex 0..1..2..3
Trunk curl 0..1..2..3	Forelimb place 0..1..2..3	Trunk curl 0..1..2..3	Forelimb place 0..1..2..3
Righting 0..1..2..3	RL withdraw 0..1..2..3	Righting 0..1..2..3	RL withdraw 0..1..2..3
Visual placing 0..1..2..3	Biting 0..1..2..3	Visual placing 0..1..2..3	Biting 0..1..2..3
Reach c touch 0..1..2..3 NA	Clicker 0..1..2..3	Reach c touch 0..1..2..3	Clicker 0..1..2..3
	Grip: >60 <60 time		Grip: >60 <60 time

Testsúly mérése



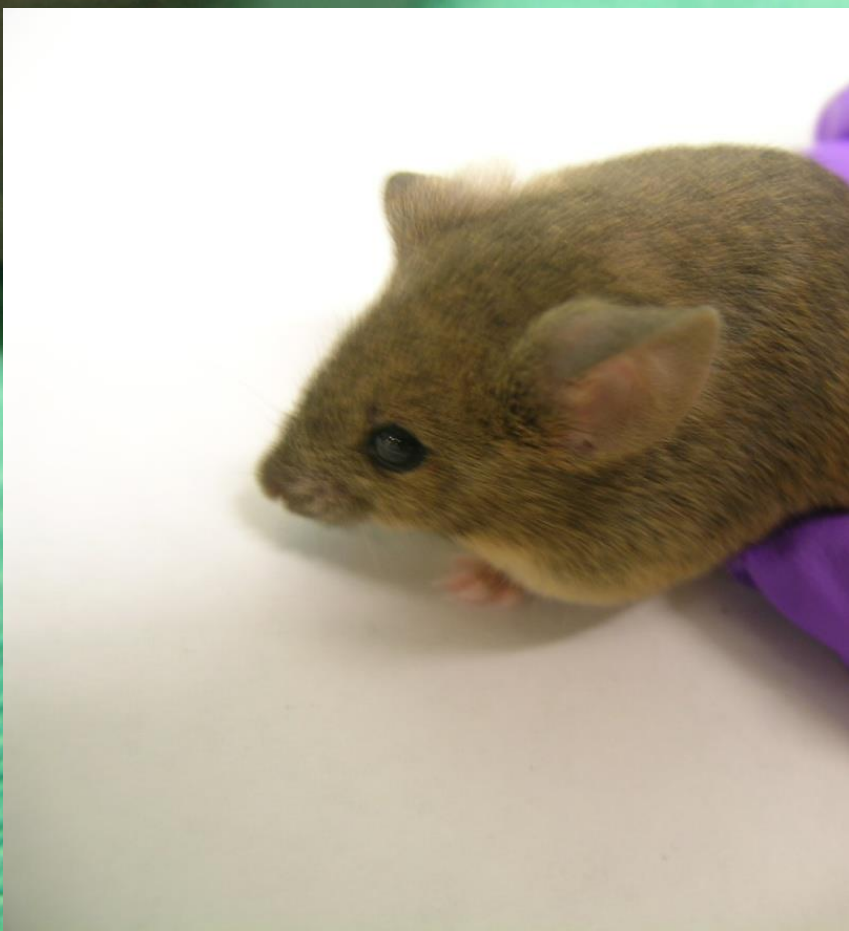
Fizikai megjelenés

- Bajuszvesztés
- Kopasz foltok a testen
- Piloerekció
- Szem, lábak és a farok vizsgálata

NORMÁLIS BAJUSZ



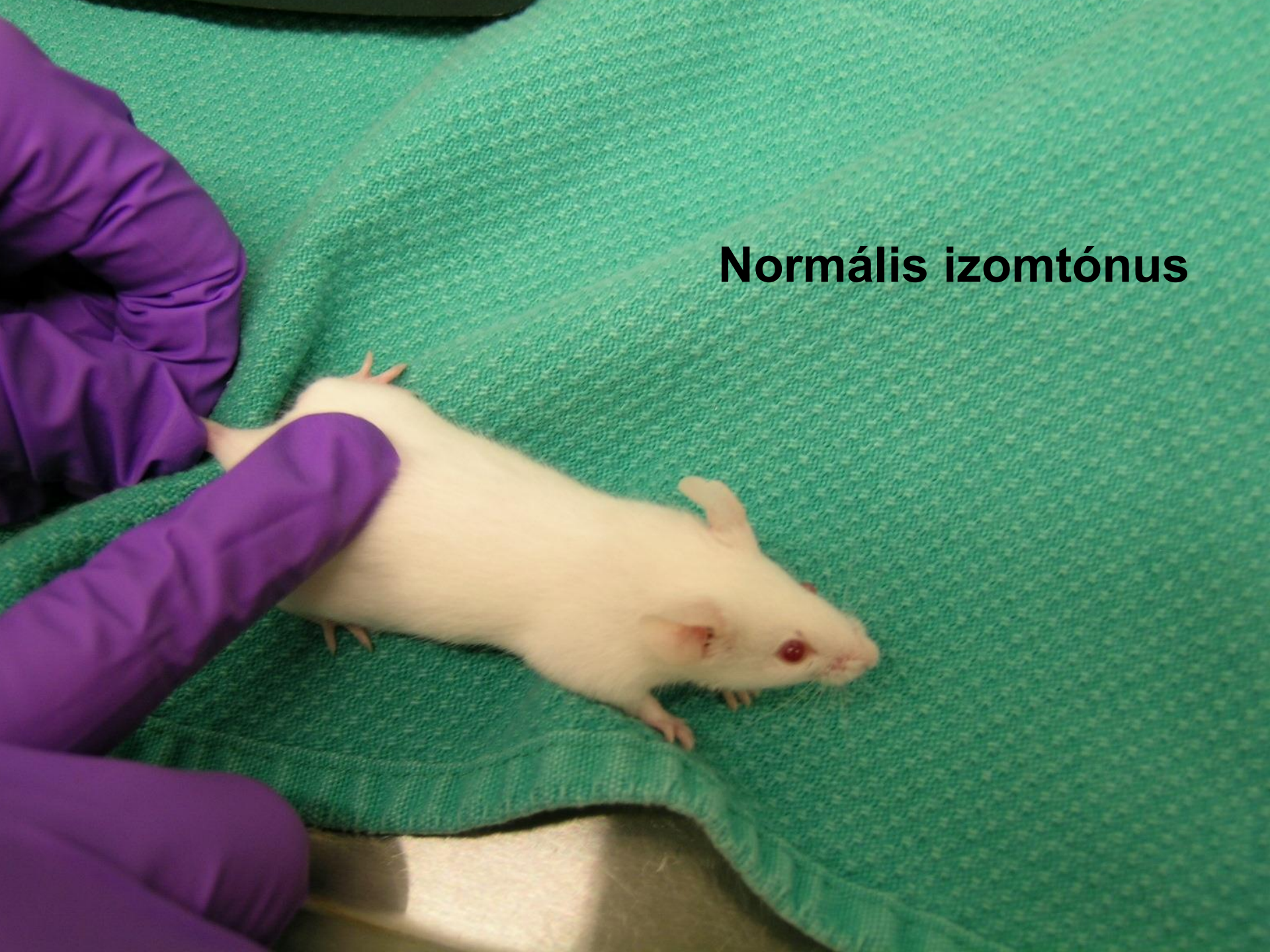
BAJUSZ VESZTÉS



Általános reaktivitás

- A törzs izomtónusa
- Aktivitás-passzivitás
- Megközelítésre adott válasz
- Menekülés megfogásra

Normális izomtónus



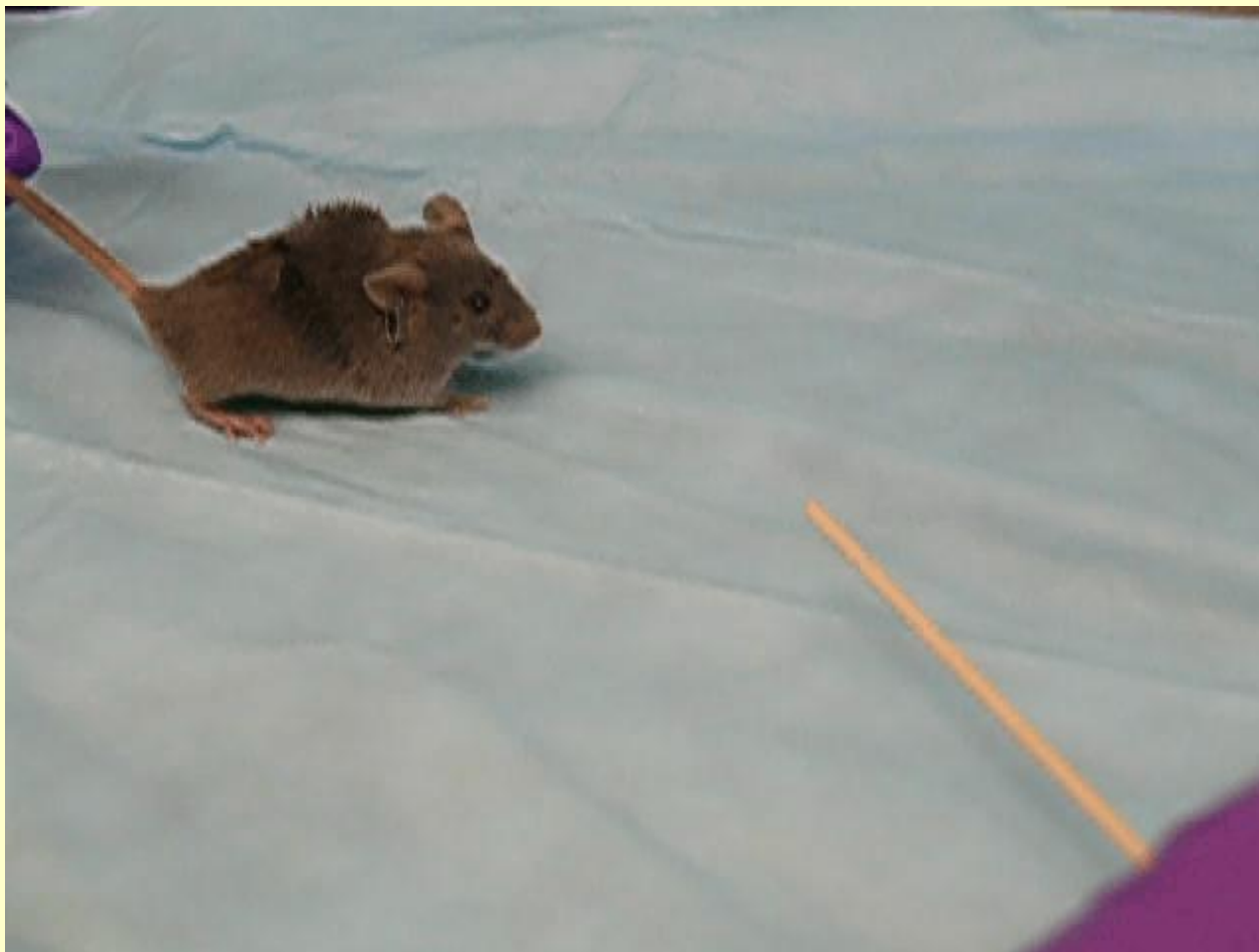
Fokozott izomtónus



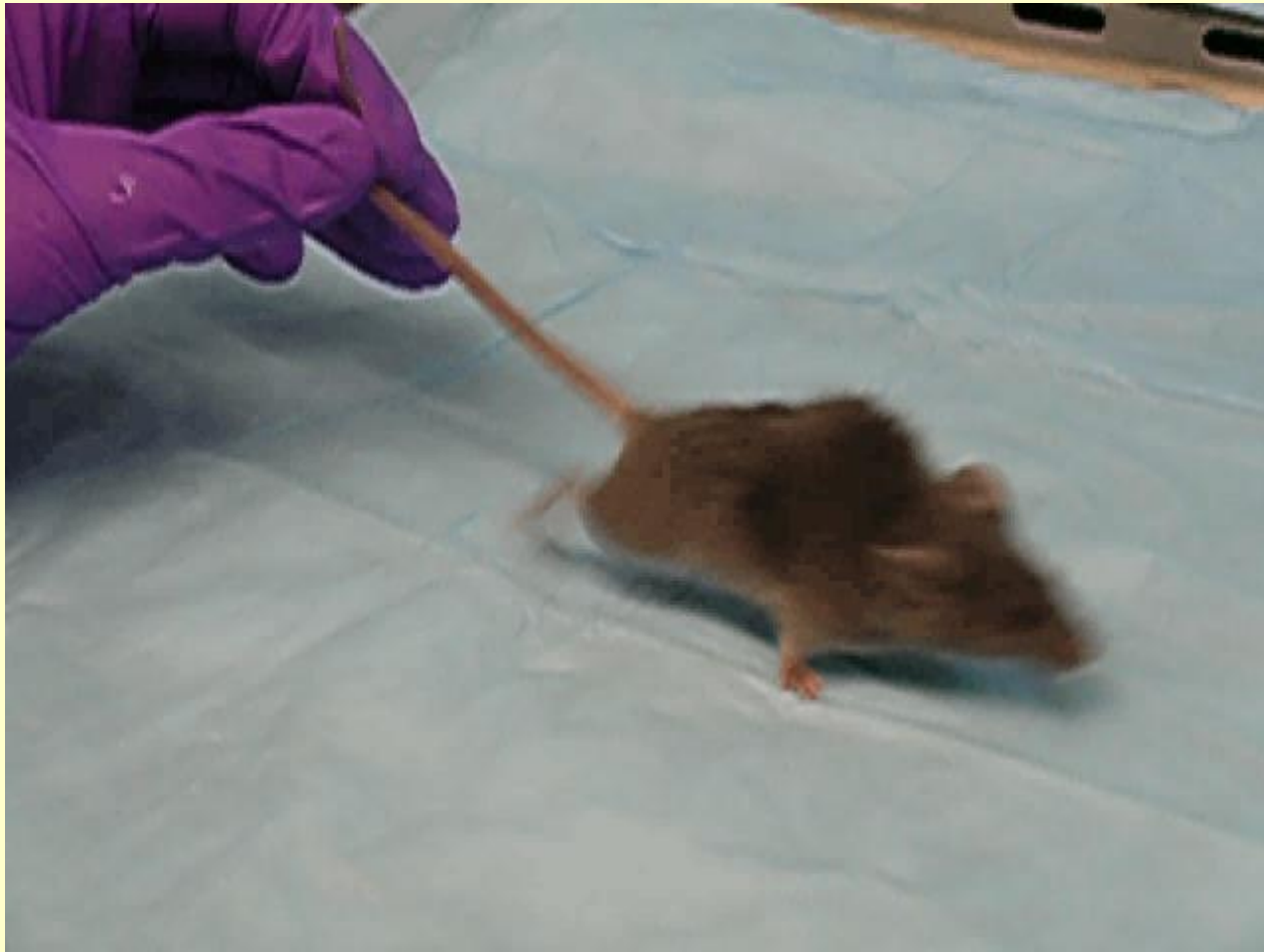
Általános reaktivitás

- A törzs izomtónusa
- Aktivitás-passzivitás
- Megközelítésre adott válasz
- Menekülés megfogásra
- Provokált harapás

Megközelítésre adott normális válasz



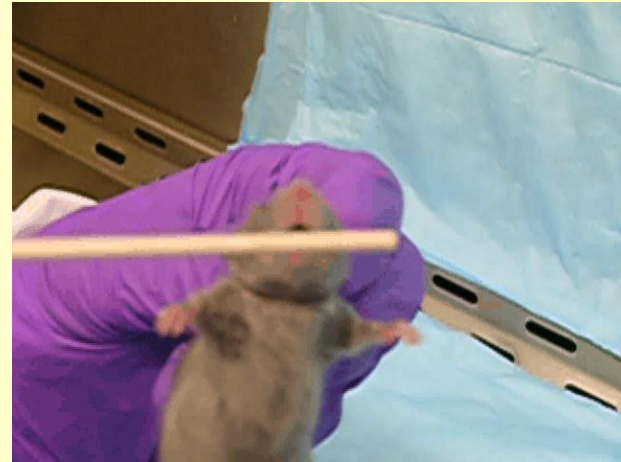
Szokatlan menekülési kísérletek



Általános reaktivitás

- A törzs izomtónusa
- Aktivitás-passzivitás
- Megközelítésre adott válasz
- Menekülés megfogásra
- **Provokált harapás**

Provokált harapás



Testtartás és reflexválaszok

- A törzs meggörbítése
- Kiegyenesedési (righting) reflex
- Az első lábak proprioceptív pozícionálása
- A hátsó láb visszahúzása
- Szemhéj reflex
- Bajuszválasz
- Fül elmozdítása érintésre

Kiegyenesedési (righting) reflex



RIGHTING REFLEX

Testtartás és reflexválaszok

- A törzs meggörbítése
- Kiegyenesedési (righting) reflex
- Az első lábak proprioceptív pozícionálása
- **A hátsó láb visszahúzása**
- Szemhéj reflex
- Bajuszválasz
- Fül elmozdítása érintésre

A hátsó láb visszahúzóása



WITHDRAWAL - FAST

Fül elmozdítása érintésre



VISUAL PLACING

Látás és hallás vizsgálata

- Felszínre helyezés
- Pupillareflex
- Hirtelen hangra megdermedés



VISUAL PLACING

Izomerősség tesztelése

1. Fogási erősség

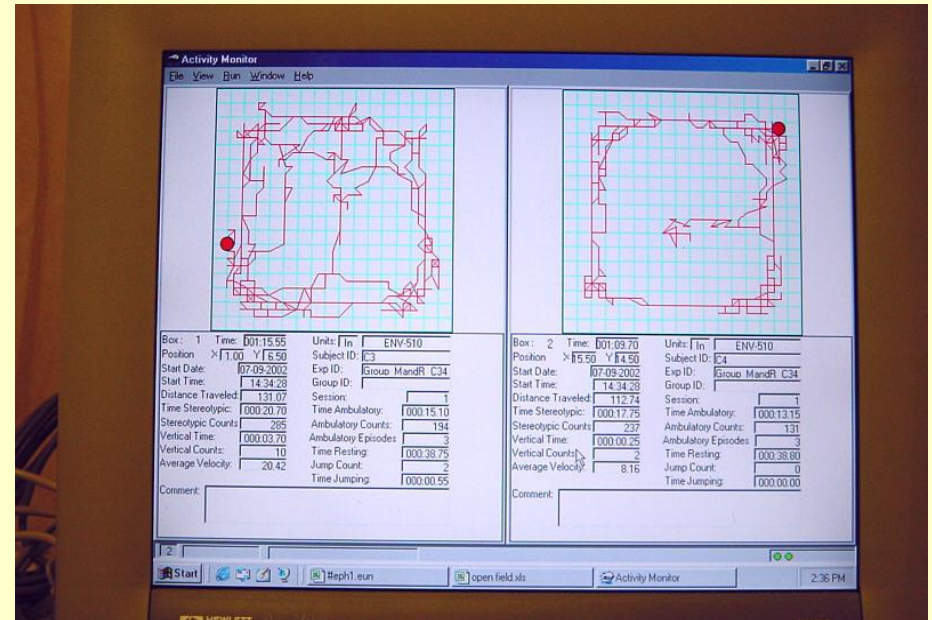


2. Forgódobon való fennmaradás képessége (rotarod teszt)

Alap viselkedési tesztek

- Viselkedés egy üres ketrecben:
 - Általános megjelenés, testtartás, járás
 - Jelen vannak a normális viselkedések?
 - Tér felderítése, thigmotaxis (fal mellett tartózkodás tendenciája), ásás, tisztálkodás, ágaskodás, harapás
 - Megjelennek abnormális viselkedések?
 - Lefagyás, vad futások, sztereotíp (ismétlődő) mozgások, rohamok, túlzott vakaródzás

Viselkedés arénában (open field test)



Mért paraméterek: bejárt összes terület, hol mennyit tartózkodik, egyéb viselkedések aránya (pl. ágaskodás, tisztálkodás)


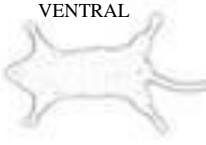

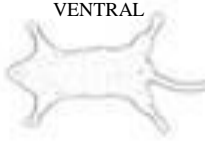
Behavioral Phenotyping Level 1 Screen

Accession # _____

Date _____ Investigator _____ Genotype _____

Background strain(s) _____ Inbred / N# _____ Tg /TM KO/KI/Cond _____ Gene Name _____

Key: 0 = zero; 1 = slow or reduced; 2 = normal; 3 = hyper

Animal #	WT Hemi -/-	Animal #	WT Hemi -/-
DOB/Age	Sex M F	DOB/Age	Sex M F
Weight (g) Condition Score 1 2 3 4	Fur color	Weight (g) Condition Score 1 2 3 4	Fur color
Empty Cage 2 mins: Gait abnormal Y N Posture abnormal Y N Freezing Y N Wild running Y N Stereotypies Y N Escape Y N	Exploring 0..1..2..3 0= <1 side; 1 =< 1 circuit; 2= multiple circuits; 3= frantic Digging 0..1..2..3 Grooming 0..1..2..3 Rearing 0..1..2..3	Empty Cage 2 mins: Gait abnormal Y N Posture abnormal Y N Freezing Y N Wild running Y N Stereotypies Y N Escape Y N	Exploring 0..1..2..3 0= <1 side; 1 =< 1 circuit; 2= multiple circuits; 3= frantic Digging 0..1..2..3 Grooming 0..1..2..3 Rearing 0..1..2..3
 DORSAL DRAW	 VENTRAL DRAW	 DORSAL DRAW	 VENTRAL DRAW
Bald patches/abnormalities		Bald patches/abnormalities	
Bald patches? Y.. N	Piloerection? Y..N	Bald patches? Y.. N	Piloerection? Y..N
Physical abnormality Y..N	Whisker damage Y..N	Physical abnormality Y..N	Whisker damage Y..N
Body tone 0..1..2..3	Whisker response NA 0..1..2..3	Body tone 0..1..2..3	Whisker response NA 0..1..2..3
Petting escape 0..1..2..3	Ear twitch 0..1..2..3	Petting escape 0..1..2..3	Ear twitch 0..1..2..3
Passivity 0..1..2..3	Palpebral reflex 0..1..2..3	Passivity 0..1..2..3	Palpebral reflex 0..1..2..3
Trunk curl 0..1..2..3	Forelimb place 0..1..2..3	Trunk curl 0..1..2..3	Forelimb place 0..1..2..3
Righting 0..1..2..3	RL withdraw 0..1..2..3	Righting 0..1..2..3	RL withdraw 0..1..2..3
Visual placing 0..1..2..3	Biting 0..1..2..3	Visual placing 0..1..2..3	Biting 0..1..2..3
Reach c touch 0..1..2..3 NA	Clicker 0..1..2..3	Reach c touch 0..1..2..3	Clicker 0..1..2..3
	Grip: >60 <60 time		Grip: >60 <60 time

Az állatmodellek jellemzői

- **Információtartalom:** mit tudunk mérni, mennyi adat nyerhető ki - viselkedési tesztek skálázása
- **Megbízhatóság:** egy egyénben mindig ugyanazt mérjük (vagyis kis szórással, legalábbis ha nincs időfüggés).

Két eset: ugyanaz a kísérletező többször egymás után, vagy több kísérletező egymáshoz viszonyítva.

- **Farmakológiai validitás:** ismert gyógyszerek teszteredményei
- **Prediktív érték:** annak a mértéke, hogy az állatból nyert adatok mennyire alkalmazhatók az emberre nézve
- **Hasonlóság:** az állat adott körülmények között az emberhez hasonlóan viselkedik
- **Konstrukciós validitás:** a viselkedés mögött meghúzódó mechanizmusok hasonlósága
- **Általánosíthatóság:** annak a mértéke, hogy az adott teszt eredménye mennyire általános emberi viselkedést jellemez (pl. szorongás, vagy specifikusan szociális szorongás)

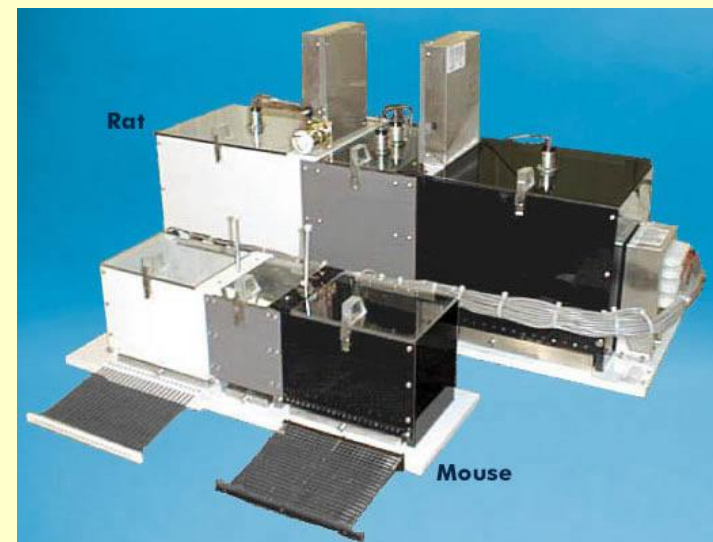
Az állatkísérletek skálázása

- A feladat ne legyen se túl könnyű, se túl nehéz
- Az állatok eredményei széles spektrumban mozogjanak



Világos-sötét doboz (light-dark box test)

- A szorongás gyakran alkalmazott tesztje
- Az aggodó / szorongó állat a sötét részben tartózkodik többet
- Az anxiolitikumok növelik a világos térrészbe való belépések számát és az ott tartózkodás időtartamát
- A teszt skálázásának módja:
a megvilágítás mértéke



Szorongás

- A szorongás egy emocionális állapot, amit valós vagy vélt veszély képzete vált ki.
- Fiziológiás szorongás:
 - Egy normális adaptív válasz stresszt okozó események hatására
 - Alapvetően hasznos, mert emeli a teljesítményt
 - Tranziens jellegű, a stressz elmúltával véget ér
 - Pl.: lámpaláz, vizsgadrukk
- Patológias szorongás:
 - Hosszan tart, a stressz elmúltával is fennáll
 - Kezelést igényel
 - Pl. pánikroham, túlzott félelem, rémálmok

A patológiás szorongás fajtái

- Általános szorongás (generalised anxiety disorder)
- Szociális szorongás (social anxiety disorder)
- Poszttraumás stressz
- Pánikrohamok
- Rögeszmés aggódás (obsessive compulsive disorder)

A szorongás neurobiológiája

Érintett agyterületek:

- Amygdala
- Neocortex
- Hippocampus
- Hypothalamus

Neurokémiai elméletek:

- Noradrenalin
- Szerotonin
- GABA

Anxiolítikumok (szorongáscsökkentők) in vitro tesztelése

- GABA_A receptor kötődés
- GABA_B receptor kötődés
- Benzodiazepine receptor kötődés
- Serotonin (5-HT_{1A}) receptor kötődés
- Serotonin (5-HT_{1B}) receptor kötődés

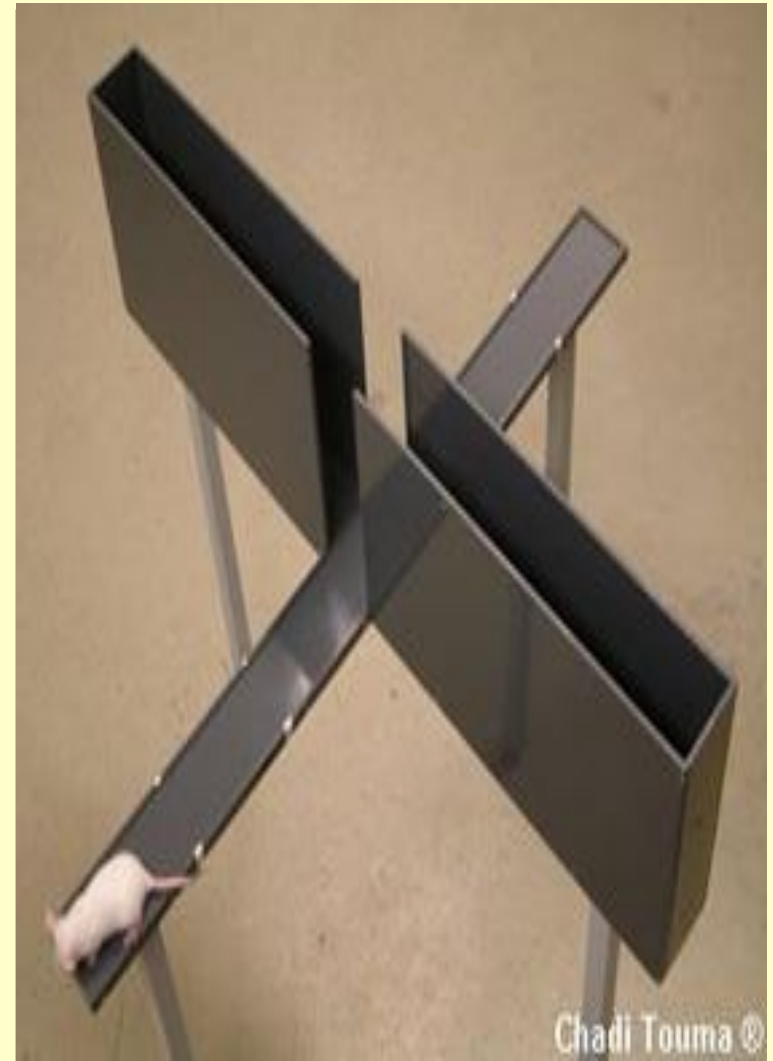
A szorongás viselkedési tesztjei

- **Feltétlen (spontán) válaszon alapuló módszerek:**
 - **Explorációs aktivitás**
 - Világos-sötét doboz
 - Emelt keresztpalló teszt (elevated plus-maze)
 - **Ismeretlentől való szabadulás**
 - Üveggolyó eltemetés (marble burying test)
 - **Szociális viselkedés**
 - Szociális interakciók
 - Izoláció indukálta agresszió
 - Kölykök ultrahangos vokalizációjának mérése

- **Feltételes (tanult) válaszon alapuló módszerek:**
 - **Konfliktus modellek**
 - Vogel féle büntetett ivás (punished drinking)
 - Keller-Seifter féle büntetett evés teszt

Emelt keresztpalló teszt

- A teszt alapja:
Az explorációs igény (kíváncsiság) és a nyílt terektől való félelem ellentéte
- Mért paraméterek (időtartam 5 perc):
Nyílt, illetve zárt karokba belépés száma, a nyílt, illetve zárt karokban tartózkodás ideje
- Az aggó / szorongó állat a zárt részben tartózkodik többet
- Az anxiolitikumok növelik a nyílt térrészbe való belépések számát és az ott tartózkodás időtartamát
- A teszt skálázásának módja
 1. A megvilágítás mértéke
 2. A keresztpalló magassága



A szorongás viselkedési tesztjei

- **Feltétlen (spontán) válaszon alapuló módszerek:**
 - **Explorációs aktivitás**
 - Világos-sötét doboz
 - Emelt keresztpalló teszt (elevated plus-maze)
 - **Ismeretlentől való szabadulás**
 - Üveggolyó eltemetés (marble burying test)
 - **Szociális viselkedés**
 - **Szociális interakciók**
 - Izoláció indukálta agresszió
 - Kölykök ultrahangos vokalizációjának mérése

- **Feltételes (tanult) válaszon alapuló módszerek:**
 - **Konfliktus modellek**
 - Vogel féle büntetett ivás (punished drinking)
 - Keller Seifter féle büntetett evés teszt

Szociális interakciók

- A teszt alapja:

Félelmetes (ismeretlen vagy nagyon világos) környezetben a szociális interakciók száma jelentősen csökken

- Mért paraméterek:

Exploráció, szagolgatás, támadás, verekedés, harapás, mászás, támadó és védekező testtartás, szexuális magatartás

- Az anxiolitikumok megakadályozzák a szociális interakciók gátlódását



A szorongás viselkedési tesztjei

- **Feltétlen (spontán) válaszon alapuló módszerek:**
 - **Explorációs aktivitás**
 - Világos-sötét doboz
 - Emelt keresztpalló teszt (elevated plus-maze)
 - **Ismeretlentől való szabadulás**
 - Üveggolyó eltemetés (marble burying test)
 - **Szociális viselkedés**
 - Szociális interakciók
 - Izoláció indukálta agresszió
 - Kölykök ultrahangos vokalizációjának mérése

- **Feltételes (tanult) válaszon alapuló módszerek:**
 - **Konfliktus modellek**
 - **Vogel féle büntetett ivás (punished drinking)**
 - Keller Seifter féle büntetett evés teszt

Vogel féle büntetett ivás

- A teszt alapja:

Szomjas állatok ivás közben időnként elektromos sokkot kapnak, amitől szoronganak, és kevesebbet isznak

- Mért paraméterek:

Az ivások száma

- Az anxiolitikumok növelik a büntetés elfogadását



A szorongás tesztjeinek eltérő felhasználásai

- **A normál (adaptív) szorongás vizsgálata**
 - Emelt keresztpalló teszt
 - Üveggolyó eltemetés
 - Szociális interakciók

- **Stressz-indukálta szorongás**
 - Vogel féle büntetett ivás
 - Tesztek stresszelt (pl. restrained) állatokon

- **Farmakológiailag kiváltott szorongás**
 - mCPP által indukált szorongás

mCPP-indukálta szorongás

Az mCPP [1-(3-chlorphenyl) piperazine] a trazodon nevű antidepresszáns szer metabolitjaként lett felfedezve.

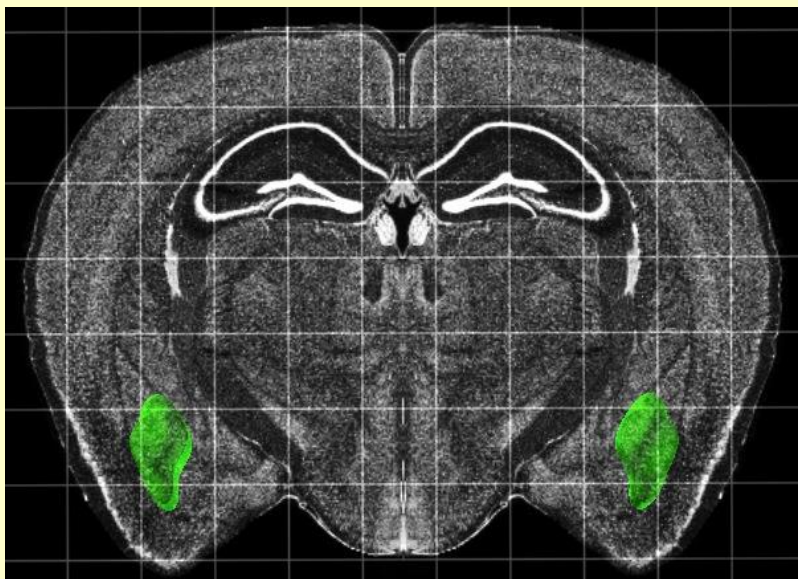
Az mCPP (7 mg/kg i.p. 20 perccel a teszt előtt) hatásai:

- hypophagia
- hypolokomóció
- a szociális interakciók gátlása
- az explorációs aktivitás csökkenése
- növeli a szorongás mértékét annak tesztjeiben

Ezen szimptomák antagonizálásának vizsgálata felhasználható anxiolitikumok tesztelésére

A szorongás tesztjeinek felhasználása a háttérmechanizmusok megértése céljából – az amygdala és a szorongás

Amygdala, bazolaterális mag (BLA)

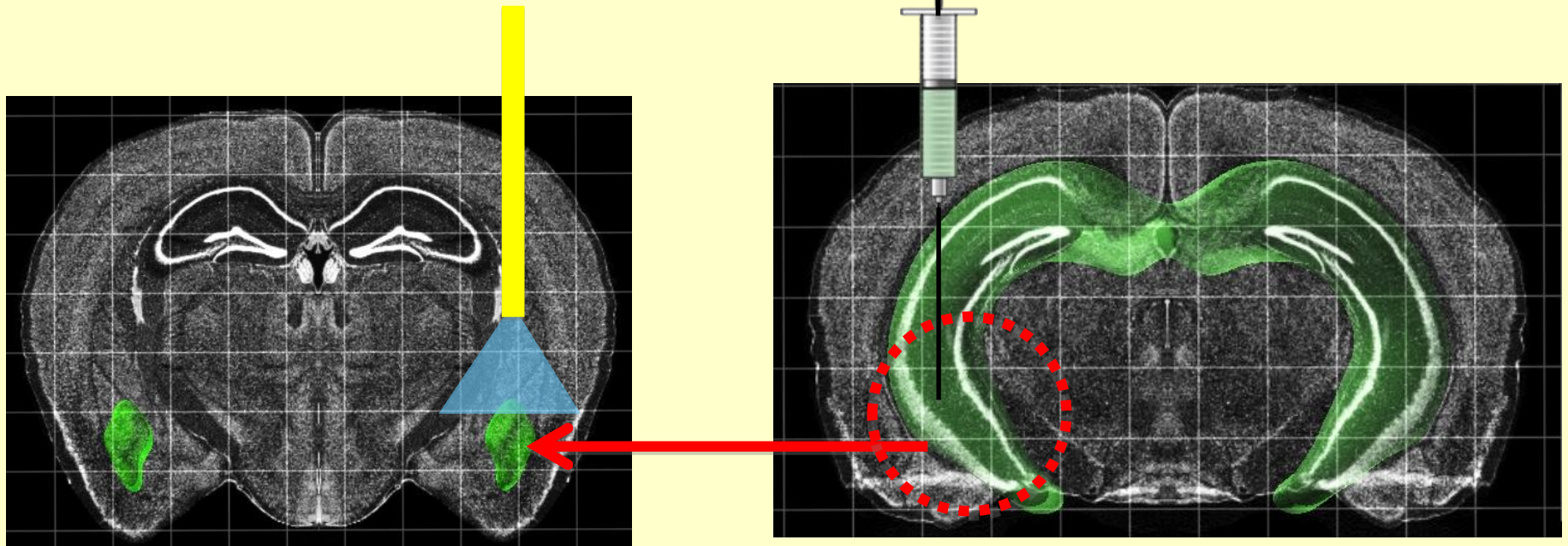


- Aktiválódás (c-Fos indukció) stressz hatására
- A BLA stimulációja (elektromos vagy kémiai – pl. GABA receptor antagonistá-bicucullin lokális injekciója) növeli a szorongás mértékét
- A BLA gátlása, aktivitásának csökkentése (pl. glutamát receptor antagonistá lokális injekciója) csökkenti a szorongást

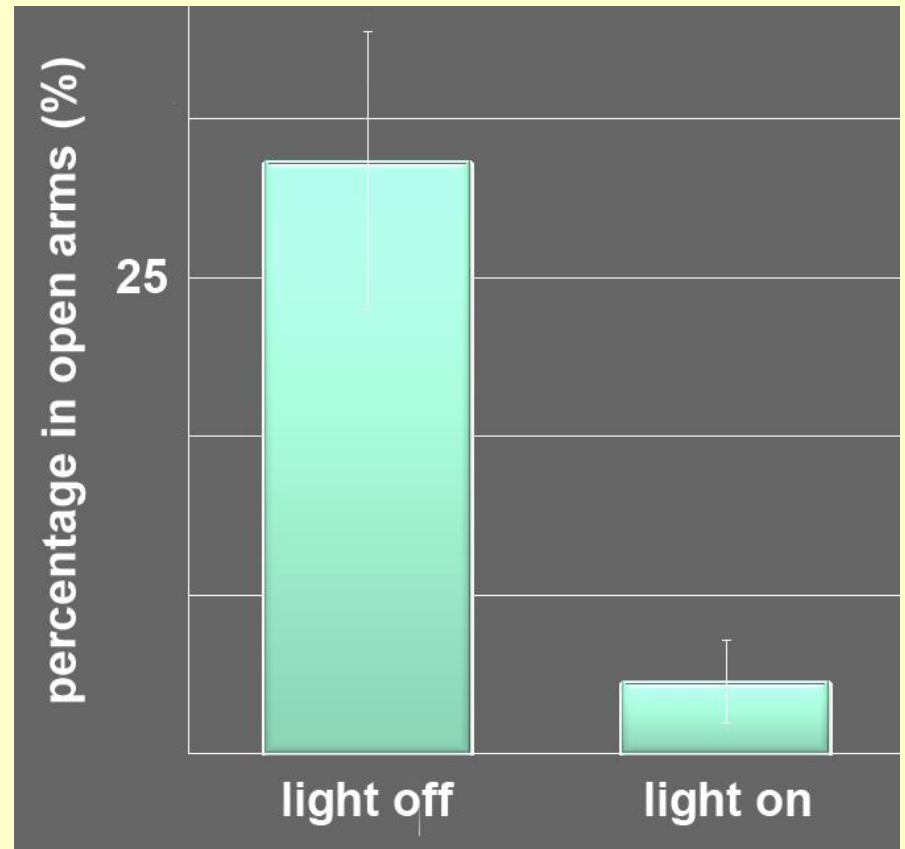
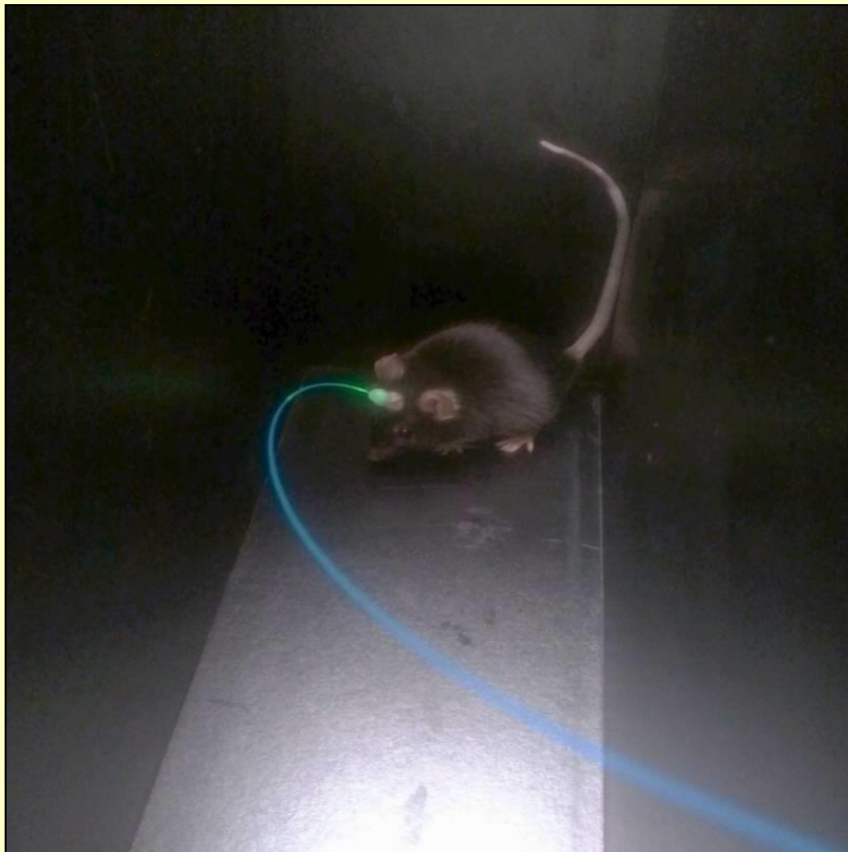
A ventrális hippocampusból származó BLA bemenetek optogenetikai stimulációja

AAV-hSyn-ChR2-YFP

473nm blue laser



A hippocampusból eredő és a bazolaterális amygdalába jutó bemenet optogenetikai stimulálása szorongásos viselkedést vált ki



Depresszív viselkedés



HANGULATZAVAROK

- KÓROSAN EMELKEDETT HANGULAT: **MÁNIA**
- KÓROSAN CSÖKKENT HANGULAT: **DEPRESSZIÓ**
- MÁNIA ÉS DEPRESSZIÓ VÁLTAKOZÁSA: **BIPOLÁRIS DEPRESSZIÓ**
- ENYHE, TARTÓS DEPRESSZIÓ: **DISZTÍMIA**
- ÉVSZAKI VÁLTOZÁS: **SZEZONÁLIS DEPRESSZIÓ**
- KIMERÜLÉS, VESZTESÉG, CSALÓDÁS, GYÁSZ: **NEUROTIKUS (REAKTÍV) DEPRESSZIÓ**
- TESTI BETEGSÉGEK (SZTRÓK, INFARKTUS, ANÉMIA, DEMENCIA) OKOZTA DEPRESSZIÓ: **ORGANIKUS DEPRESSZIÓ**
- TESTI TÜNETEK AZ ELŐTÉRBE: **MASZKÍROZOTT (LARVÁLT) DEPRESSZIÓ**

MÁNIÁS EPIZÓD

- Kórosan és állandóan emelkedett expanzív vagy izgatott hangulat, melyet nem kémiai szer vagy testi betegség okoz
- Tünetek:
Felfokozott önértékelés, beszédkésztetés, gondolatrohanás, kritikátlan viselkedés, figyelem terelhetősége, kisebb alvásigény, csökkent figyelem koncentráció

DEPRESSZIÓS EPIZÓD

- Deprimált hangulat
- Érdeklődés csökkenése (rezignáltság)
- Örömtelenség (anhedónia)
- Energiavesztés, fáradékonyság, aktivitás csökkenés
- Figyelemzavar
- Önértékelés és önbizalom csökkenés
- Bűnösség és önvád
- Önkárosítási gondolatok és készletések
- Alvászavar
- Étvágycsökkenés
- Fájdalmak

A depresszió kóroktana

Neurokémiai változások: szerotonin, noradrenalin, dopamin;
neuroendokrin rendszerek diszregulációja

- *monoamin hipotézis:*

Érv mellette: a használatban levő gyógyszerek jelentős része monoamin oxidáz vagy felvétel gátló.

Érv ellene: a gyógyszerek csak több hét után kezdenek hatni.

- *neuroendokrin hipotézis:*

a depresszió kialakulásában a HPA tengely, vagy más neuroendokrin mechanizmus játszik fontos szerepet.

Pszichológiai szemlélet:

- az anyai támasz elégtelensége: az önértékelés bizonytalansága, az agresszió kezelés gyengesége

- hibás tanulás: diszfunkcionális attitűdök és percepciók torzítások

- elégtelen szocializáció: az interperszonális viselkedés zavara

Antidepresszánsok *in vitro* tesztelése

- Monoaminok visszavételének tesztelése: [³H] noradrenalin, vagy szerotonin szinaptoszómákban való felvételének gátlása
- Monoamin receptorokhoz, illetve transzporterekhez való kötődésének mérése
- Monoamin receptorokon keresztül történő cAMP felszabadulás mérése

A depresszió állatmodelljei

A rezignáltság tesztelése:

- Farkon lógatás (tail suspension test; egér)
- Kényszerített úszásteszt (forced-swim test; egér, patkány)
- Tanult tehetetlenség (learned helplessness; patkány)
- Egér leölése (muricide behavior; patkány)

Az anhedónia tesztelése:

- Cukor preferencia teszt

Depresszió kiváltása állatokban:

- Neonatális clomipramin kezelés (egér, patkány)
- Anyai szeparáció (rágcsáló, főemlős)
- Krónikus enyhe stressz (pl. nedves alom, megbillentett ketrec, váltakozó napi fényciklus)

Farkon lógatás (tail suspension)

Cél és indoklás:

- Egerek elkerülhetetlen stressz okozta mozdulatlansága a humán depressziósok kétségbeesésének, rezignáltságának modellje lehet.

Az eljárás:

- Egereket a farkuknál fogva lógatunk. Kezdetben küzdenek, majd mozdulatlanul lógnak.

Kiértékelés:

A tesztet 6 percen át végezzük. Akkor tekintjük az állatot mozdulatlannak, ha 1 percen át nem mozdul. Antidepresszánsok hatására az állatok később válnak mozdulatlanná.



Porsolt féle kényszerített úszás teszt



Az eljárás:

- Naiv állatokat úsztatunk olyan átlátszó hengerben (pl. nagy mérőhengerben), ahonnan nem tudnak elmenekülni.
- Kezdetben az állatok aktívak, úsznak, küzdenek, de aztán egyre inkább csak mozdulatlanul lebegnek.

Kiértékelés:

- A 15 perc úszás utáni másnap kell elvégezni a tesztet, és 5 percen át mérni az aktív mozgások és a passzivitás arányát.
- Az antidepresszánsok növelik az aktív mozgások arányát.

A depresszió állatmodelljei

A rezignáltság tesztelése:

- Farkon lógatás (tail suspension test; egér)
- Kényszerített úszásteszt (forced-swim test; egér, patkány)
- **Tanult tehetetlenség** (learned helplessness; patkány)
- Egér leölése (muricide behavior; patkány)

Az anhedónia tesztelése:

- Cukor preferencia teszt

Depresszió kiváltása állatokban:

- Neonatális clomipramin kezelés (egér, patkány)
- Anyai szeparáció (rágcsáló, főemlős)
- Krónikus enyhe stressz (pl. nedves alom, megbillentett ketrec, váltakozó napi fényciklus)

Tanult tehetetlenség (learned helplessness)

Cél és indoklás:

- Az elkerülhetetlen elektromos sokknak kitett állatok később akkor sem menekülnek el, ha erre lenne lehetőségük. Ez az elkerülhetetlen stressz okozta rezignáltság a humán depressziósok kétségbeesésének modellje lehet.

Az eljárás:

- Apparátus: rácsozott aljú ketrec, amibe becsúsztatható egy menekülő platform.
- Tréning: Egy órán át percenként 10 áramütés (0,7 mA) a menekülő platform nélkül.
- Teszt: A platform behelyezése után 0,4 mA (vagy optimalizált) áramot adunk 10 s-on át. Tíz ilyen áramütést adunk 20 s-os szünetekkel.

Kiértékelés:

- Tréning hatására kevésbé megy az állat a platformra. Antidepresszánsok csökkentik ezt a tanult tehetetlenséget, azaz nő a platformra menekülés aránya.



A depresszió állatmodelljei

A rezignáltság tesztelése:

- Farkon lógatás (tail suspension test; egér)
- Kényszerített úszásteszt (forced-swim test; egér, patkány)
- Tanult tehetetlenség (learned helplessness; patkány)
- Egér leölése (muricide behavior; patkány)

Az anhedónia tesztelése:

- Cukor preferencia teszt

Depresszió kiváltása állatokban:

- Neonatális clomipramin kezelés (egér, patkány)
- Anyai szeparáció (rágcsáló, főemlős)
- Krónikus enyhe stressz (pl. nedves alom, megbillentett ketrec, váltakozó napi fényciklus)

Pszichótikus viselkedés (skizofrénia)



A skizofrénia diagnózisa

Pozitív tünetek:

- Összefüggéstelen gondolkodás
- Érzékcsalódások
- Téveszmék
- Szétesett viselkedés
- Deperszonalizáció
- Derealizáció
- Befolyásolhatóság

Negatív tünetek: (Mj. Cariprazine)

- Érzelmi elsivárosodás
- Indítékszegénység
- Alógia
- Apátia
- Szociális elzárkózás
- Szexuális aktivitás csökkenése

Féléves fennállás

Más betegség kizárható

KÓROKTANI ELMÉLETEK

- Öröklés (családi halmozódás, ikervizsgálatok)
- Idegfejlődési zavar (méhen belül, kisgyermekkorban)
- Neurobiológia (biogén aminok, dopamin!)
- Neuropatológia (agyi anyagcsere, szerkezeti változások)
- Immunológia (vírus)
- Pszichodinamika (pszichotikus regresszió)
- Családi okok
- Szociológiai (réteghelyzet, címkézés)
- **Multikauzalitás** (biológiai, pszichológiai, szociológiai)

KEZELÉS

Nagy testi kúrák (altatás, görcs, kóma)

Gyógyszerek (skizofrénia ellenes szerek, anti-pszichotikumok, vagy neuroleptikumok)

Dopamin-blokkolók:

1. Első generációs (mozgásszervi mellékhatások)
2. Második, harmadik generációs (csökkent mellékhatás)
3. Cariprazine, D₃- és D₂-receptor parciális agonista

Pszichoszociális kezelések

1. Családterápia
2. Önsegítő szerveződés
3. Egyéni és csoport pszichoterápia
4. Non-verbális terápiák (zene, tánc, kreatív)

A SKIZOFRÉNIA LEHETSÉGES KIMENETELEI KEZELÉS UTÁN

- Tünet- és panaszmentesség
- Rehabilitáció – munkaképesség
- Támogatással szociális beilleszkedés
- Időszakosan visszatérő romlás
- Folyamatos rosszabbodás

A SKIZOFRÉNIA ÁLLATMODELLJEI

- Agresszív viselkedés (hörcsög): csipesszel való érintés hatására harapás, vokalizáció
- **Sztereotíp viselkedés** (patkány, egér): ismétlődő, céltalan mozgások
- Rejtőzködés (Sigmodon hipidus – „cotton rat”) – neuroleptikumok hatására csökken a rejtőzködés
- Katalepszia (rigid izmok okozta viaszhajlékonyság - a neuroleptikumok mellékhatása) mérése rágcsálókban rúdon lógás hosszával
- Inger gátlása előingerrel (prepulse inhibition), pl. megdermedési (startle) reflex gátlása kisebb hangerejű ingerrel
- Kondicionált elkerülés válasz (conditioned avoidance responding)
- Ásítás gátlása
- Péniszerekció gátlása
- Apomorfin-indukálta kényszeres viselkedés gátlása
- Amfetamin- vagy PCP-indukálta túlmozgás gátlása



Hétsó lábra
állás
(rearing)



Felületek szaglászása



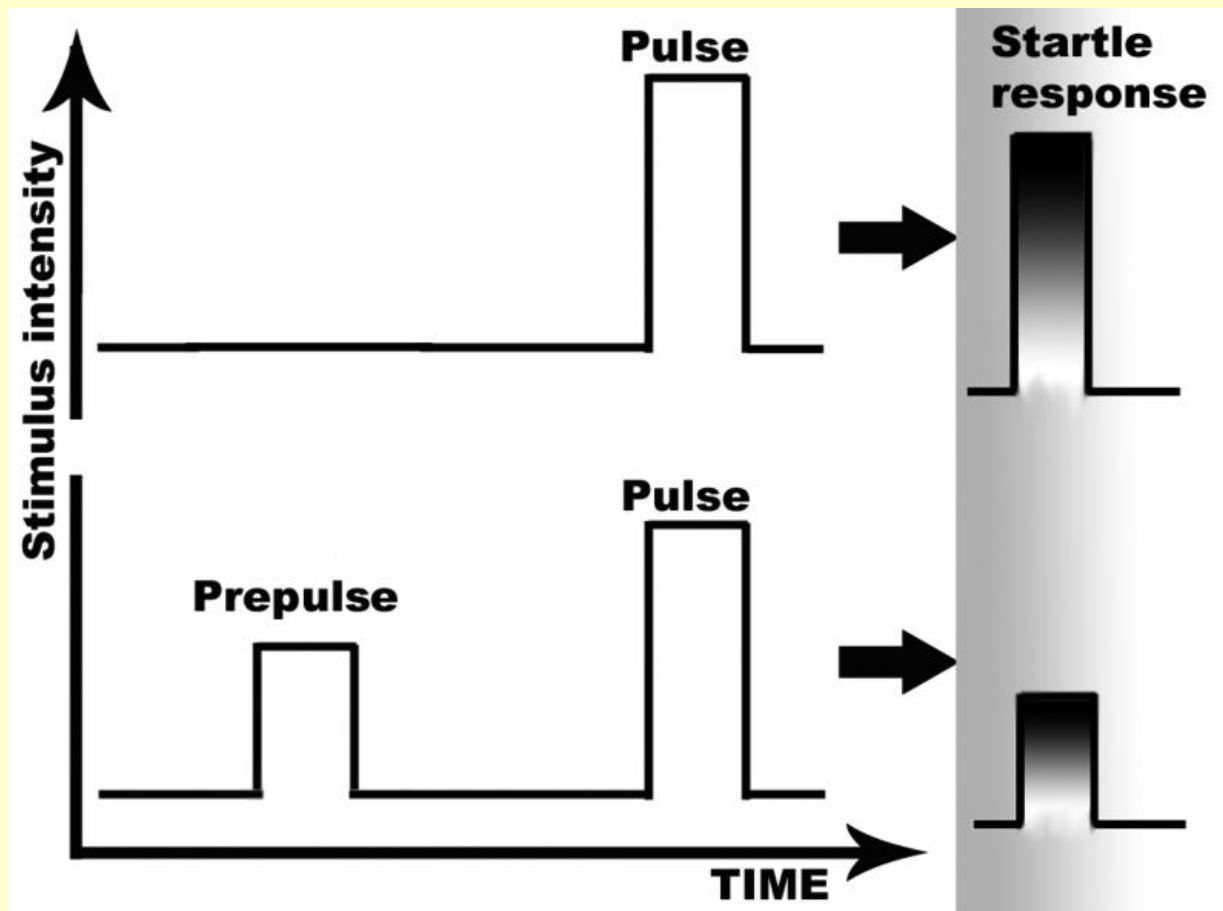
A ketrec
falának
nyalása



A SKIZOFRÉNIA ÁLLATMODELLJEI

- Agresszív viselkedés (hörcsög): csipesszel való érintés hatására harapás, vokalizáció
- Sztereotíp viselkedés (patkány, egér): ismétlődő, céltalan mozgások
- Rejtőzködés (Sigmodon hipidus – „cotton rat”) – neuroleptikumok hatására csökken a rejtőzködés
- Katalepszia (rigid izmok okozta viaszhajlékonyság - a neuroleptikumok mellékhatása) mérése rágcsálókban rúdon lógás hosszával
- Inger gátlása előingerrel (prepulse inhibition), pl. megdermedési (startle) reflex gátlása kisebb hangerejű ingerrel
- Kondicionált elkerülés válasz (conditioned avoidance responding)
- Ásítás gátlása
- Péniszerekció gátlása
- Apomorfin-indukálta kényszeres viselkedés gátlása
- Amfetamin- vagy PCP-indukálta túlmozgás gátlása

Inger gátlása előingerrel (prepulse inhibition)



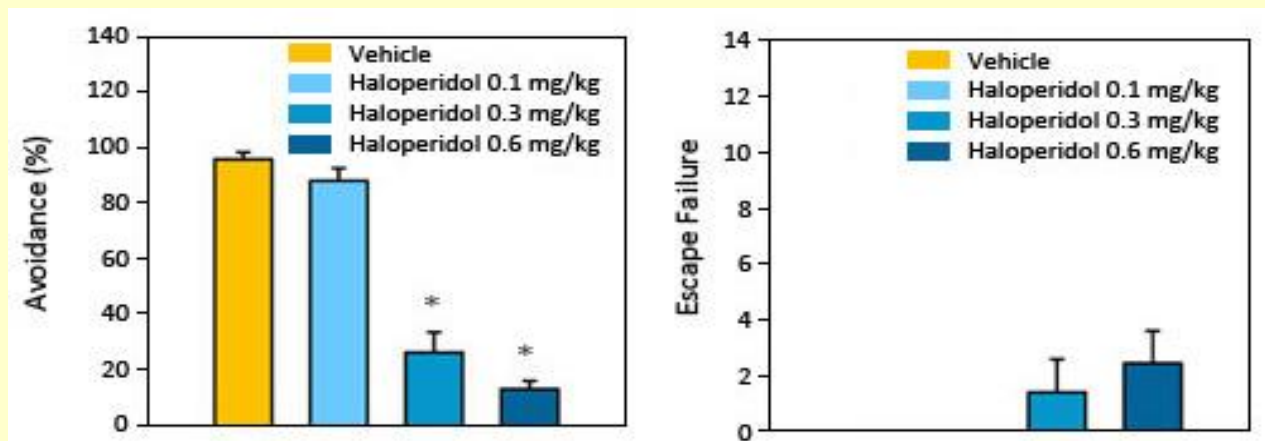
Skizofrén személyekben a gyenge előinger (prepulse) nem csökkenti le a választ. Az inger gátlásának deficitje összefügghet az információ értelmezésének csökkent képességével, ami jellemzi a skizofréniát (hasonlóság!).

A SKIZOFRÉNIA ÁLLATMODELLJEI

- Agresszív viselkedés (hörcsög): csipesszel való érintés hatására harapás, vokalizáció
- Sztereotíp viselkedés (patkány, egér): ismétlődő, céltalan mozgások
- Rejtőzködés (Sigmodon hipidus – „cotton rat”) – neuroleptikumok hatására csökken a rejtőzködés
- Katalepszia (rigid izmok okozta viaszhajlékonyság - a neuroleptikumok mellékhatása) mérése rágcsálókban rúdon lógás hosszával
- Inger gátlása előingerrel (prepulse inhibition), pl. megdermedési (startle) reflex gátlása kisebb hangerejű ingerrel
- **Kondicionált elkerülés válasz** (conditioned avoidance responding)
- Ásítás gátlása
- Péniszerekció gátlása
- Apomorfín-indukálta kényszeres viselkedés gátlása
- Amfetamin- vagy PCP-indukálta túlmozgás gátlása

Kondicionált elkerülés válasza (conditioned avoidance responding)

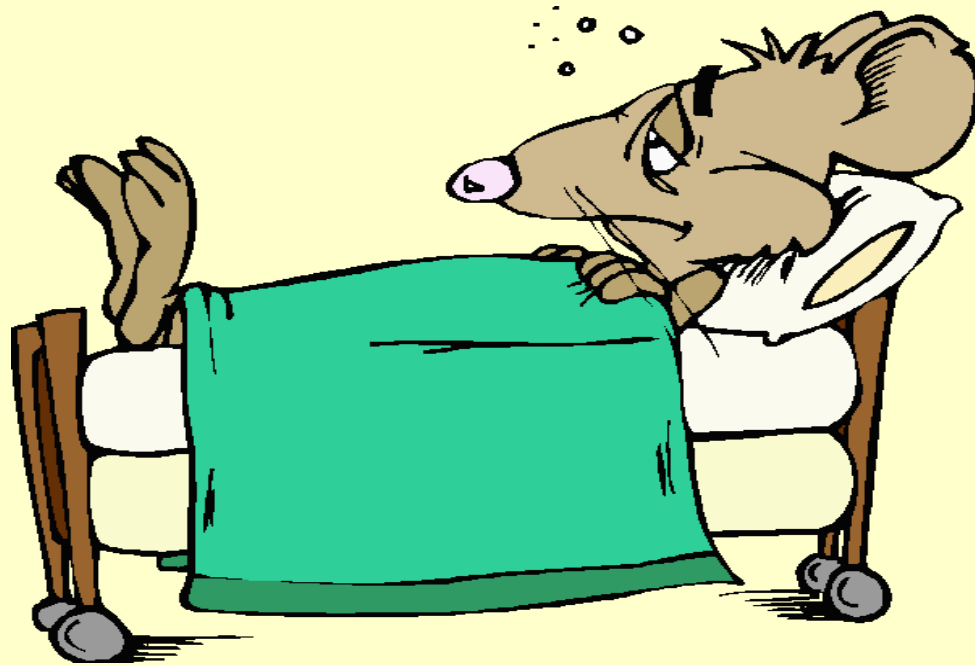
- Az állatot egy 2 kompartmentes dobozban semleges kondicionált ingerrel (fény vagy hang) ingereljük, amit rövid késéssel egy averzív feltétlen inger (pl. áram) követ. Az állat elkerülheti az averzív ingert, ha átmegy a másik dobozba a feltételes reflexet követően, amit az állatok könnyen megtanulnak.
- Anti-pszichotikumok hatására a menekülés elmarad. Ez a hatás specifikus, sem anxiolitikumok, sem antidepresszánsok nem adják. Hogy a szer nem hat a memóriára, azt tesztelni kell független módon.
- Egy gyakran alkalmazott verziója a Cook-féle oszlopra mászó berendezés (pole climbing apparatus).



A skizofrénia állatmodelljei

- Agresszív viselkedés (hörcsög): csipesszel való érintés hatására harapás, vokalizáció
- Sztereotíp viselkedés (patkány, egér): ismétlődő, céltalan mozgások
- Rejtőzködés (Sigmodon hipidus – „cotton rat”) – neuroleptikumok hatására csökken a rejtőzködés
- Katalepszia (rigid izmok okozta viaszhajlékonyság - a neuroleptikumok mellékhatása) mérése rágcsálókban rúdon lógás hosszával
- Inger gátlása előingerrel (prepulse inhibition), pl. megdermedési (startle) reflex gátlása kisebb hangerejű ingerrel
- Kondicionált elkerülés válasz (conditioned avoidance responding)
- Ásítás gátlása
- Péniszerekció gátlása
- Apomorfin-indukálta kényszeres viselkedés gátlása
- Amfetamin- vagy PCP-indukálta túlmozgás gátlása

Fájdalom modellek



A fájdalomtól szenvedő állat viselkedése

- Csökkent általános aktivitás
- Abnormális testtartás felvétele, hajlott hát, izommerevség
- Tisztálkodás (grooming) elmaradása, vagy túlzott tisztálkodás, gyakran a fájdalom célzott területén
- Csökkent táplálék és italfogyasztás
- Súlyvesztés (akár a testsúly 20-25%-al való csökkenése)
- Testhőmérséklet változása
- Légzési frekvencia változása
- Érintésre adott abnormális válasz (visszahúzódás, vokalizáció, légzési frekvencia változása)
- Fogcsikorgatás (pl. nyúlnál, szarvasmarhánál)
- Agresszió saját magával szemben
- A fájó testrész visszahúzása (pl. tail flick)
- Bandzsítás (pl. menyétnél)



Az elérhető testrészek tisztítása, nyalogatása

Fájdalom modellek

- **HAFFNER farokcsípéses tesztje:**
 - a farok tövére (1 cm-re a törzstől) érfogót teszünk. A latenciát mérjük, hogy mikor kezdi el az állat harapni az érfogót vagy a saját farkát.
- **Forró lemez teszt (hot plate):**
 - egyre növekvő hőmérsékletű tálcán mérik a hátsó talpak nyalogatásának, majd az ugrálásnak a kezdetét.
- **Fogpulpa stimuláció (nyúlban)**

Fájdalom modellek 2.

- **Gyulladás** méretének mérése. A gyulladás kiváltása a hátsó mancsba injektált gyulladáskeltő anyaggal történik, pl.
 - élesztő extraktum
 - Freund's adjuváns (komplett adjuváns: olajban szuszpendált mycobaktérium)
 - carrageenan (tengeri hínárból izolált emésztetetlen poliszacharid)
- **Talp nyomásteresztje** (paw pressure test – Randall-Selitto teszt): Egyre növekvő nyomás mellett nézzük, hogy mikor kapja el a lábát az állat. A teszt érzékenyíthető, ha előtte gyulladást váltunk ki az állat mancsában a fenti módszerek valamelyikével.
- **Vonaglás teszt** (writhing test): fájdalmas anyag (pl. ecetsav injekció a hasüregbe) hatására a hátgörbítések frekvenciájának mérése – betiltva 2004-ben.

Fájdalom modellek 3.

- **Farok elmozdítás** (tail flick) sugárzó hő hatására: a hőszugárzásnak kitett farok elmozdításának ideje
- **Farok bemártásos** (tail immersion) teszt: forró vízbe mártott farok elrántásának latenciája
- **Rács-sokk teszt** (grid shock): a vokalizáció, és az ugráló mozgás kezdetének mérése, miközben az állatok egyre nagyobb elektromos kisülésnek kitett rácson állnak.
- **A farok elektromos stimulációja**

Perifériáisan és centrálisan ható fájdalomcsökkentő szerek (analgézikumok)

Perifériáisan ható analgézikumok tesztelésére alkalmasabb tesztek:

- HAFFNER farokcsípéses tesztje
- Fogpulpa stimuláció
- Farok elmozdítás (tail flick) sugárzó hő hatására
- Farok bemártásos teszt
- A farok elektromos stimulációja

Centrálisan ható analgézikumok tesztelésére alkalmasabb tesztek:

- Forró lemez (hot plate) teszt
- Rács-sokk (grid shock) teszt

A krónikus fájdalom modelljei

- Jelentőségük – morfin

Krónikus fájdalommodellek

- Izomba injektált formalin teszt: az érintett láb használatának mellőzése, illetve nyalogatása, harapása

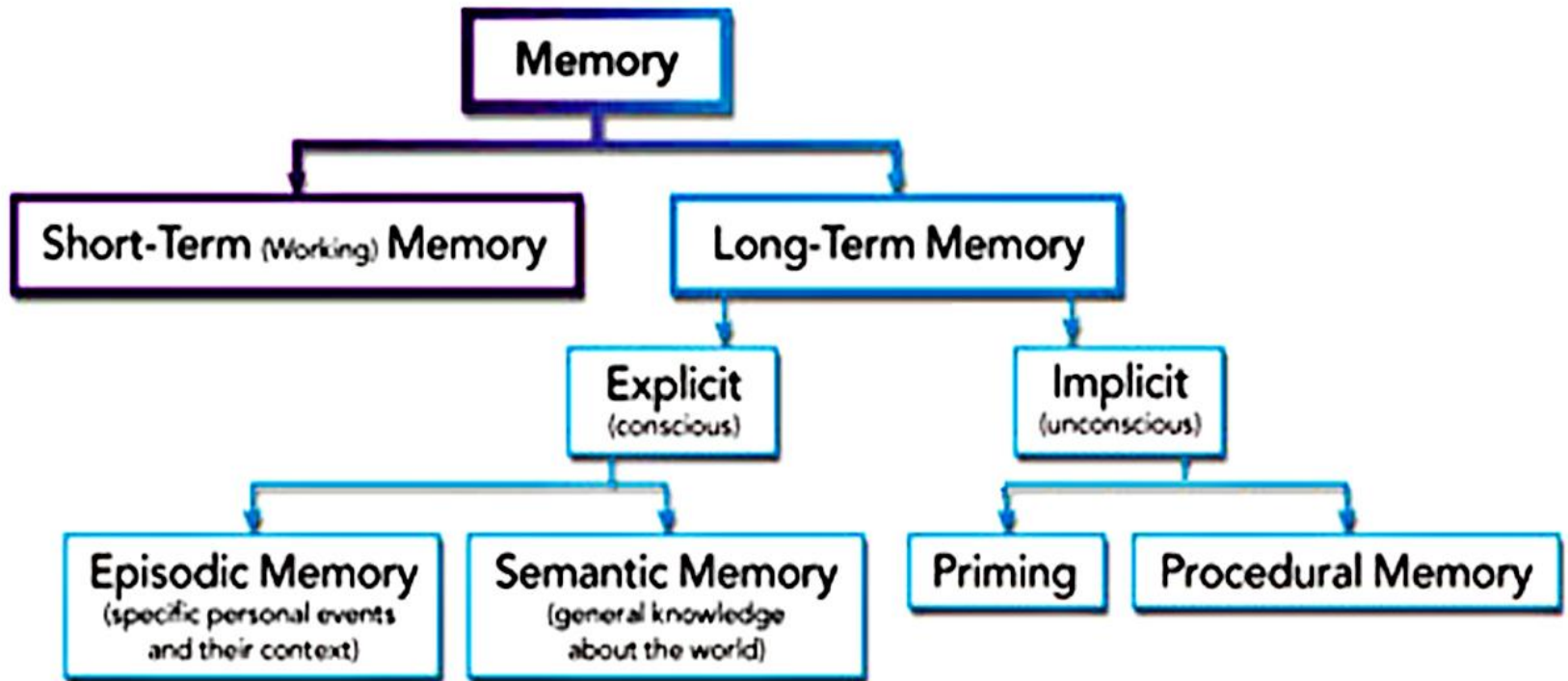
Neuropátiás fájdalommodellek

- Perifériás idegek ligatúrái, pl. az L4 gerincvelői ideg érző szárának lekötése: allodynia (nem fájdalmas inger fájdalomként való érzékelése) és hiperszenzitivitás mérése a fenti akut tesztekkel

Memória és tanulási viselkedés



A memória fajtái



Tanulás mérése: az Alzheimer kór modelljei

Feladattípus	Állatmodell
Térbeli memória feladatok	Morris-féle vízi labirintus (water maze)
	Csillagkarú labirintus szárazon vagy vizen (radial arm maze)
Kontextushoz kötött memória	Félelemhez való kondicionálás (fear conditioning)
	Passzív elkerüléssel tanulás (passive-avoidance learning)
Rövid távú memória tesztelése	Y-labirintus
	T-labirintus
	Tárgyfelismerés (object recognition)
Az Alzheimer kór transzgén egérmodellei	Amyloid- β -t és Tau-t kifejező transzgén egerek

Morris-féle vizi labirintus (water maze)

Cél és indoklás:

- A térbeli szemantikus memória mérése.

Az eljárás:

- Az állatot egy nagy kerek medencébe helyezzük, ahol meg kell találnia egy felszín alatti platformot, amire ráállva megmenekül a további úszástól. A teszt részletes elrendezésétől függően az állat 3 stratégiát követhet:
 1. Emlékszik a saját mozdulataira, amik szükségesek a platform megtalálásához (procedurális memória).
 2. A medencén belüli vizuális jeleket használ a tájékozódáshoz.
 3. Távoli azonosító pontokat használ, amik nem sokat változnak a mozgásához képest.

Kiértékelés:

- Mérjük az időt, ami alatt az állat megtalálja a platformot. Illetve azt a próbálkozásszámot, ami a platform gyors, rutinszerű megtalálásához szükséges.

Tanulás mérése: az Alzheimer kór modelljei

Feladattípus	Állatmodell
Térbeli memória feladatok	Morris-féle vízi labirintus (water maze)
	Csillagkarú labirintus szárazon vagy vizen (radial arm maze)
Kontextushoz kötött memória	Félelemhez való kondicionálás (fear conditioning)
	Passzív elkerülései tanulás (passive-avoidance learning)
Rövid távú memória tesztelése	Y-labirintus
	T-labirintus
	Tárgyfelismerés (object recognition)
Az Alzheimer kór transzgen egérmodellei	Amyloid- β -t és Tau-t kifejező transzgen egerek

Passzív elkerüléssel tanulás

Cél és indoklás:

- A rövid távú, vagy hosszú távú epizódikus memória mérése.

Az eljárás:

- Az állatnak 2 tartózkodási lehetősége van, az egyiket természetes módon jobban preferálja, mert az sötétebb, vagy egy aréna szélén van.
- Tréning (kondicionálási szakasz): Amikor az állat belép a preferált térrészbe, akkor áramütést kap. Vagyis az állat megtanulja, hogy abban a térrészben való tartózkodása negatív következményekkel jár. A teszt megfelelő szenzitivitása érdekében egy viszonylag enyhe áramütésre van szükség (skálázás).
- Tesztelési fázis: az állatot bizonyos idő elteltével ismét a készülékbe, konkrétan a nem preferált térrészbe helyezzük, és a preferált térrész (ahol viszont korábban az áramütést kapta) elkerülését figyeljük, vagyis mérjük azt az időt, amíg nem megy ki a nem preferált területről.

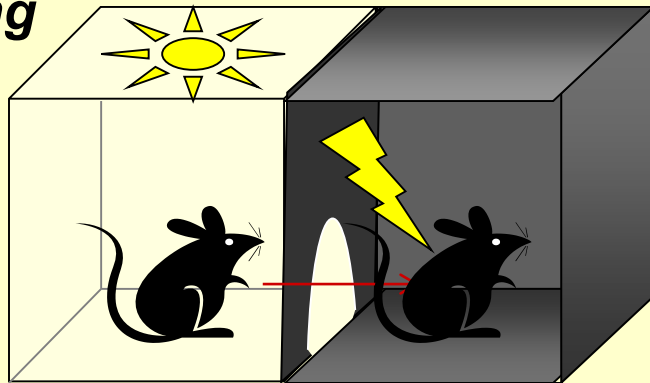
Kiértékelés:

- Az állat memóriája arányos a nem preferált részben való tartózkodás időtartamával.
- A tréning után eltérő idővel végzett teszt lehetővé teszi a rövid, vagy hosszú távú memória mérését.
- Mérhető a teszttel az állat természetes kognitív képessége, vagy drogok arra kifejtett hatása.
- Az állat szorongásának változását független teszttel kell kizárni.

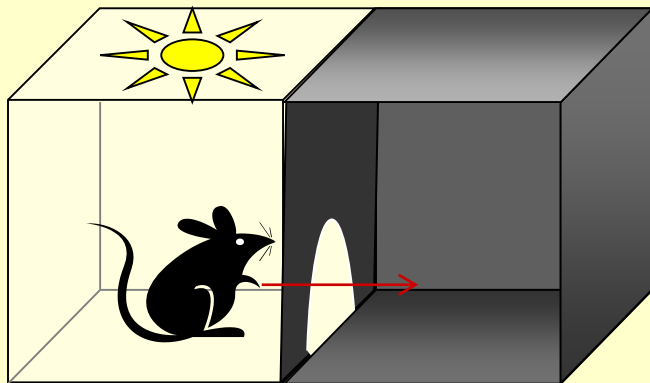
Passzív elkerüléssel tanulás típusai

Átlépéses
passzív elkerülés

Tréning

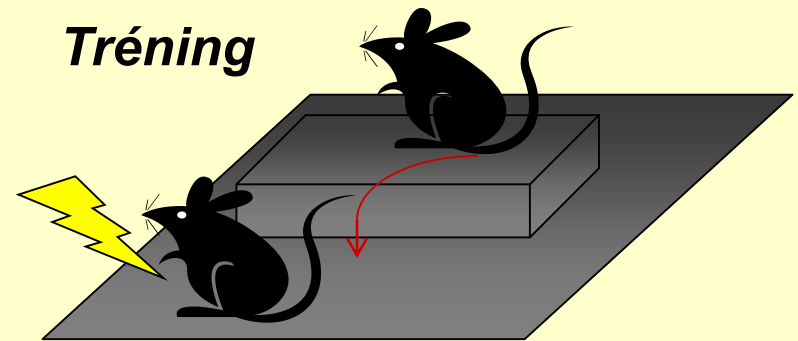


Teszt:
Az átlépés idejének mérése

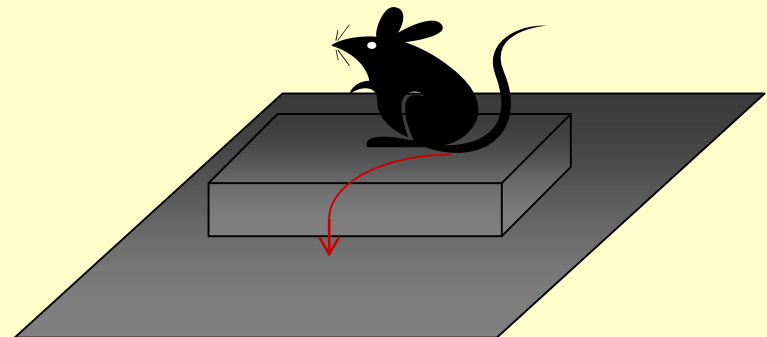


Lelépéses
passzív elkerülés

Tréning



Teszt:
A lelépés idejének mérése



Tanulás mérése: az Alzheimer kór modellei

Feladattípus	Állatmodell
Térbeli memória feladatok	Morris-féle vízi labirintus (water maze)
	Csillagkarú labirintus szárazon vagy vizen (radial arm maze)
Kontextushoz kötött memória	Félelemhez való kondicionálás (fear conditioning)
	Passzív elkerülései tanulás (passive-avoidance learning)
Rövid távú memória tesztelése	Y-labirintus
	T-labirintus
	Tárgyfelismerés (object recognition)
Az Alzheimer kór transzgén egérmodellei	Amyloid- β -t és Tau-t kifejező transzgén egerek

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!