



# „ANKSIOZNI“ MIŠ – EKSPERIMENTALNI MODEL ZA TESTIRANJE POTENCIJALNIH ANKSIOLITIKA

---

Izv. prof.dr.sc. Ante Tvrdeić





# ISHODI UČENJA

---

- Navesti neke primjere modela „anksioznog miša” i objasniti na čemu se temelje ti modeli.
- Objasniti značenje bihevioralnih modela na pokusnim životinjama za razvoj novih psihofarmaka.

*Travnik*



# POKUSNE ŽIVOTINJE KAO MODEL ZA NEUROPSIHIJATRIJSKE BOLESTI ČOVJEKA

---

- Istraživanja neuropsihofarmaka **na LJUDIMA** **ograničena su** iz etičkih razloga.
  - SŽS je **nedostupan** izravnom uzorkovanju materijala, rizici za zdravlje itd.
- Pokusne životinje kao modeli za neurološke i psihijatrijske bolesti ljudi i dalje su **NEZAMJENJIVE** u istraživanju i razvoju neuropsihofarmaka.

*Tvočić*

# BIHEVIORALNA NEUROFARMAKOLOGIJA

- Grana farmakologije koja se bavi učinkom lijekova na **PONAŠANJE** pokusnih životinja.
  - Koristi metode izvorno razvijene u krilu **komparativne psihologije/psihobiologije**.
- Nezamjenjiva je u **pretkliničkom testiranju neuropsihofarmaka**.
- U novije vrijeme dobiva na značenju radi **FENOTIPIZACIJE** sve brojnijih transgeničnih životinja i životinja sa spontanim i usmjerenim mutacijama.

*J. Vokac*

# “ANKSIOZNI” MIŠ JE SUROGAT MODEL?

- Miševi i štrakori **NEMAJU** shizofreniju, depresiju, manično-depresivno stanje ili anksiozne poremećaje!
- Vrijednost modela (tehnika, ekonomija, medicina, fizika itd.) ne ogleda se u njegovoj apsolutnoj istovjetnosti stvarnoj situaciji, već u tome da se pomoću tog modela **MOGU PREDVIDJETI REZULTATI U STVARNOJ SITUACIJI.**

*Tvorkić*

# “ANKSIOZNI” MIŠ JE VRIJEDAN MODEL!



---

- Vrijednost bihevioralnih modela u farmakologiji potvrđena je **PREDVIĐANJEM KLINIČKE EFIKASNOSTI** niza psihofarmaka koji su danas u rutinskoj kliničkoj upotrebi.

*T. Vuckić*

# “ANKSIOZNI” MIŠ

*Tvoorit*

## • TESTOVI OPREČNIH NAGONA BEZ KAZNE

- Oprečni nagon = **izbjeći** (opasnost) ili **istražiti** (novo)
  - Izlaganje nepoznatom prostoru sa 2 odjeljka - osvjetljenim/ otvorenim i mračnim/zatvorenim odjeljkom (engl. „light-dark box” test), **nalik agorafobiji** u ljudi
  - Izlaganje uzdignutom labirintu u obliku znaka + sa 2 otvorena/nezaštićena i 2 zatvorena/zaštićena kraka (engl. „elevated plus maze”), **nalik akrofobiji u ljudi**
  - Izlaganje poznatoj hrani u nepoznatom i otvorenom prostoru (engl. „neophobia supressed feeding”), **nalik neofobiji u ljudi**

## • TESTOVI OPREČNIH NAGONA SA KAZNOM

- Kažnjavanje udarom struje uzimanja vode ili hrane nakon 24-48 sati žeđanja ili gladovanja (Vogel-ov test)

## • TESTOVI BEZ OPREČNIH NAGONA I BEZ KAZNE

- Test ultrazvučnog glasanja mladunca
- Test na miris predatora
- Test socijalne interakcije

# TEST ULTRAZVUČNOG GLASANJA MLADUNCA

- Kada se mladunče štakora **staro 9-11 dana** odvoji od vlastitog legla i majke, učestalo **odašilje krikove** u **ultrazvučnom** području **30 do 50 kHz**.
  - Doziva vlastitu majku!
- **↑ broj UZ vokalizacija** (UZV) je **ZNAK STRAHA** odvojenog mladunčeta, čak kad mu i ne prijete aktualna opasnost.
  - **Majka uzvraća** UZV glasanjem, **mladunče se smiruje i prestaje** sa glasanjem.
  - Ovo je korisno u divljini, jer **u istom frekventnom području zvukove čuju i prirodni predatori** za glodavce (npr. sova!).



# TEST ULTRAZVUČNOG GLASANJA MLADUNCA

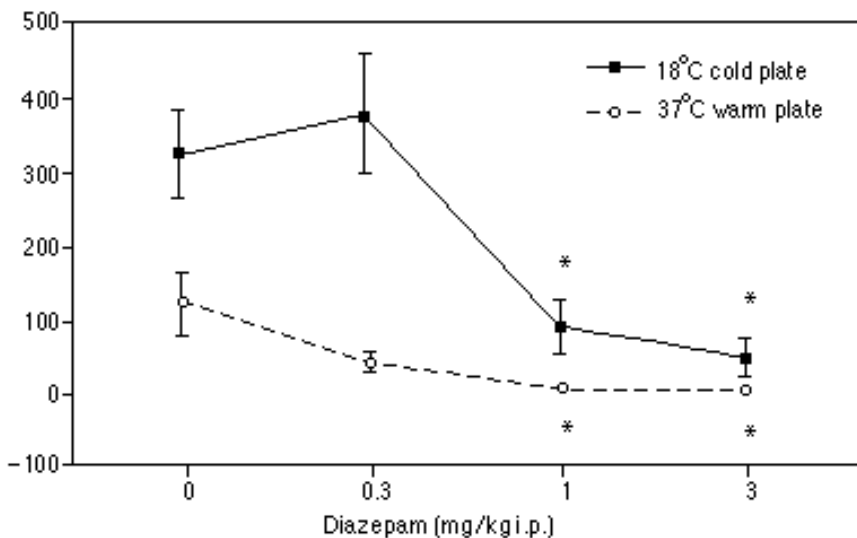
- Snimanjem UZV i mjerenjem njihovog broja i učestalosti u fiksnom testnom periodu (obično 5 min) može se **izmjeriti kvantum “anksioznosti”** u separiranog mladunca.
- **ANKSIOLITICI SMANJUJU BROJ I UČESTALOST USV.**
  - Izraziti anksiolitički učinak u ovom testu anksioznosti imaju benzodiazepinski (diazepam), ali i **nebenzodiazepinski anksiolitici!**
    - Učinak je **specifičan** za anksiolitike i **ovisi o dozi** lijeka.
- “Anticipirani” strah mladunčeta **BEZ PRISUTNOSTI AKTUALNE PRIJETNJE** nalikuje **separacijskoj anksioznosti u djece!**

# APARATURA ZA TEST UZV GLASANJA



Cilindrična arena izolirana od zvukova kojoj je **u sredini poklopca umetnut UZ mikrofoni**. Mladunče **leži na metalnoj bazi** koja se može grijati toplom vodom.

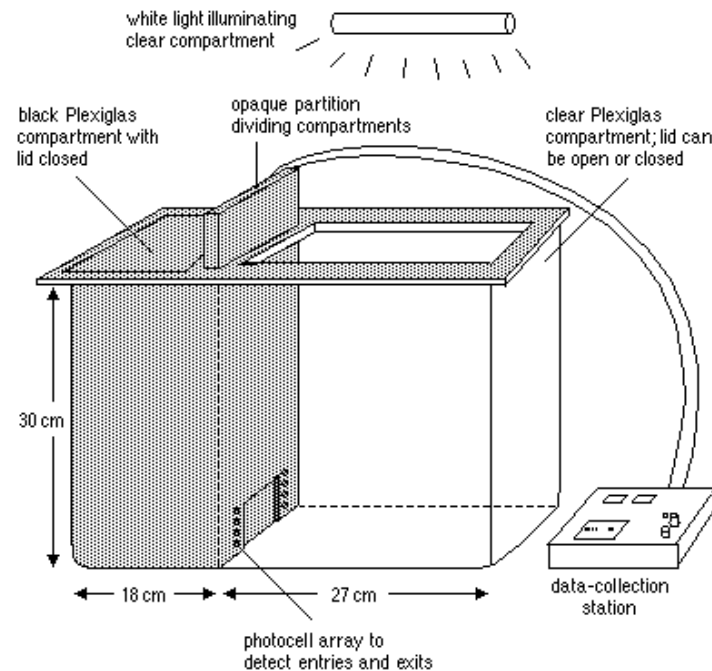
# UČINAK DIAZEPAMA NA UZV GLASANJE



- Benzodiazepinski anksiolitik **diazepam** ↓ broj UZV u odnosu na kontrolu (doza 0), a učinak je veći sa porastom doze (lijevo).
- Test je osjetljiviji kad mladunče leži **na hladnoj** (puna linija) nego na grijanoj podlozi.

# NEPOZNATI PROSTOR SA 2 ODJELJKA - OSVIJETLJENIM/OTVORENIM I NEOSVIJETLJENIM/ZATVORENIM ODJELJKOM – UREĐAJ

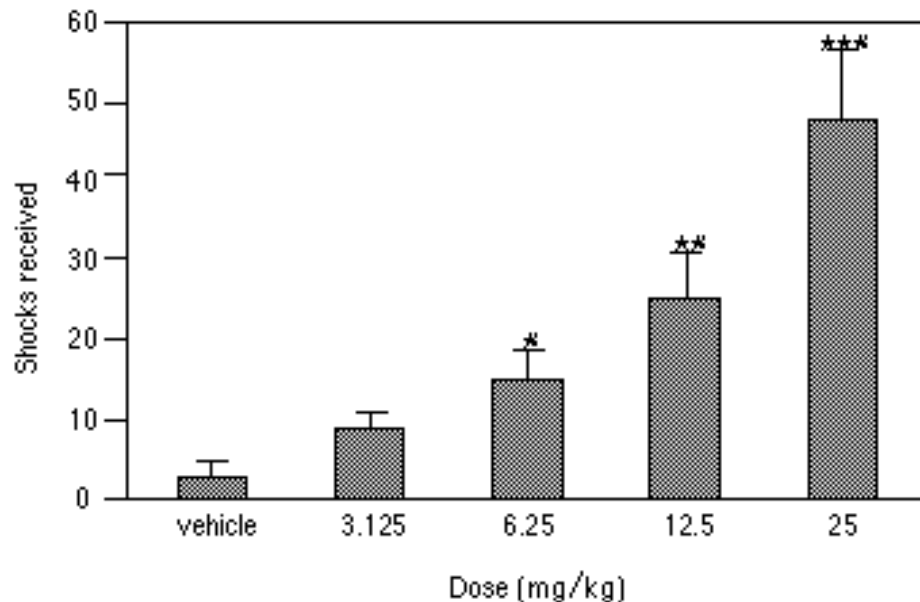
- Između odjeljaka nalaze se vrata, a prolaz kroz vrata je slobodan tijekom testa.
  - **Osvjetljeni odjeljak** je veći, otvoren i jako osvijetljen
  - **Neosvijetljeni odjeljak** je manji, zatvoren poklopcem i slabo osvijetljen.
- Glodavci imaju **AVERZIJU** prema osvijetljenom i otvorenom odjeljku, **PREFERIRAJU** neosvijetljeni i zatvoreni odjeljak.
  - Manji broj ulazaka u averzivni odjeljak i kraće vrijeme provedeno u njemu sugerira **ANKSIOZNOST!**



# NEPOZNATI PROSTOR SA 2 ODJELJKA - OSVIJETLJENIM/OTVORENIM I NEOSVIJETLJENIM/ZATVORENIM ODJELJKOM – TEST

- **Nagonu za istraživanjem** suprotstavljen je **nagonu za izbjegavanje opasnosti** od nepoznatog i otvorenog, svijetlog prostora.
- Mjerenjem broja ulazaka i vremena provedenog u odjeljcima uređaja u fiksnom testnom periodu (obično 5 min) može se izmjeriti **KVANTUM ANKSIOZNOSTI** u testirane životinje.
- Anksiolitici **↑ broj ulazaka i vrijeme provedeno u averzivnom, bijelom odjeljku.**
- Učinak je **specifičan za anksiolitike** i ovisi o dozi.
- Nalikuje **AGORAFOBIJI** u ljudi

# "ANKSIOZNI" MIŠ - UČINAK KLORDIAZEPOKSIDA U VOGELOVOM TESTU



- Temelji se na **sukobu oprečnih nagona**, koji se pojačava **kažnjavanjem** životinje
  - **Piti i biti kažnjen** → ostati žedan i **ne biti kažnjen**
- Životinja se **24-48 sati prije** testa izlaže **žedanju**.
- Pojilica je spojena sa **elektrošok aparatom**.
  - Ako se napije vode dobit će **blagi, ali neugodni elektrošok!**
- Anksiolitik **↑ broj uzimanja vode i primljenih elektrošokova** (lijevo).