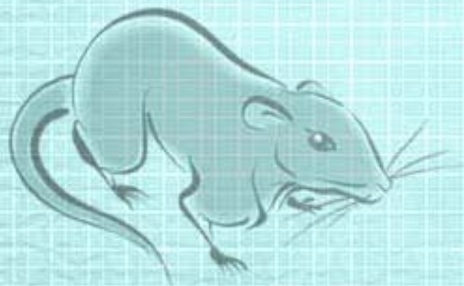


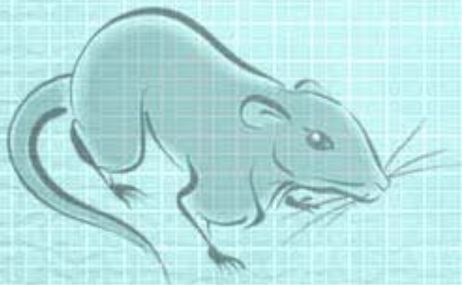
ISTRAŽIVANJA PONAŠANJA NA ANIMALNIM MODELIMA



dipl. ing. Maja Kesić
Laboratorij za neurokemiju i
molekularnu neurobiologiju,
IRB, Zagreb

Animalni modeli

- animalni model: životinje koje se koriste tijekom različitih istraživanja, sa svrhom da se poboljša naše razumijevanje različitih fizioloških i patoloških procesa kod čovjeka, a bez dodatnog rizika na ljude kao ispitanike
- animalni modeli koji se koriste u psihologiji i sociologiji
→ **animalni modeli ponašanja**

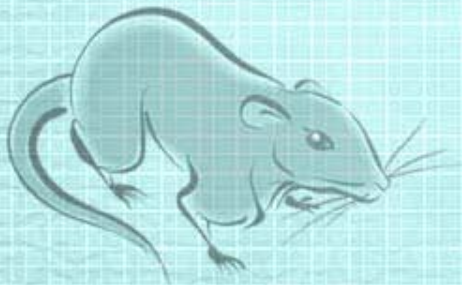


Animalni modeli ponašanja

➤ najčešće miševi i štakori

Štakori:

- veće životinje (uzimanje uzoraka tkiva i krvi je jednostavnije)
- imaju kompleksnija kognitivna ponašanja
- razvijaju ovisnosti

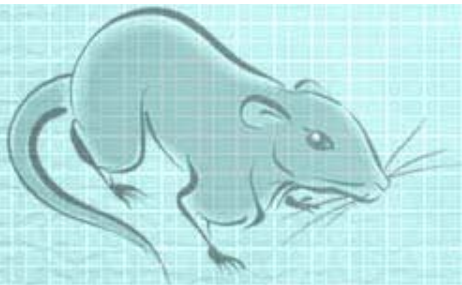
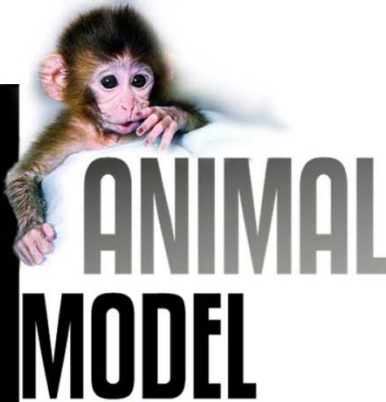
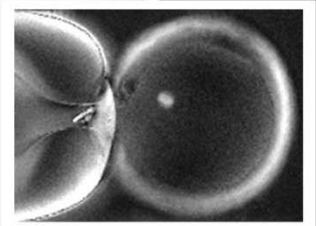


Istraživanja na animalnim modelima ponašanja

- Svrha: poboljšati naše razumijevanje mehanizama koji kontroliraju normalno i abnormalno ponašanje
- Problem: teško napraviti animalni model koji bi vjerno oponašao ponašanje ljudi; primjer: depresivno ponašanje
- Pristup tom problemu: kroz istraživanje **endofenotipova**
depresija, kao i ostali mentalni poremećaji, sastoje se od više svojstava koja se mogu do neke mjere reproducirati i evaluirati kod životinja;
takvo svojstvo nazivamo endofenotip



ANIMALNI MODELI



dragocjeni alat u analizi uzroka koji pružaju simptome homologne pacijentima sa specifičnom bolešću

AN
ANIMAL
MODEL

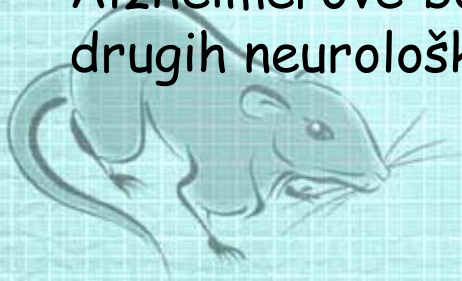


istraživanja na životinjama dala su doprinos razumijevanju procesa učenja i motivacije

animalni modeli su važni u situacijama kada se učinak stresa ne može proučavati kod ljudi zbog etičkih i drugih sličnih razloga

animalni modeli korišteni su u ispitivanjima novih supstanci s potencijalnim anksiolitičkim ili antidepresivnim djelovanjem, pomoću jednostavnih, brzih i jeftinih načina ocjenjivanja učinka lijeka na ponašanje životinja

animalni modeli koriste se i u istraživanju molekularnih mehanizama Alzheimerove bolesti, te u istraživanju mogućih načina liječenja te i drugih neuroloških i psihijatrijskih oboljenja



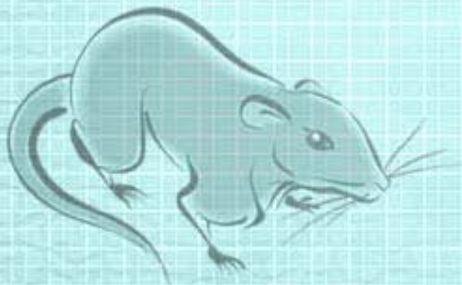
ANKSIOZNOST



anksiozni odgovor laboratorijskih životinja može se mjeriti koristeći odgovore ponašanja i/ili fiziološke odgovore na novu ili stresnu situaciju

animalne modele anksioznosti dijelimo na 2 podskupine:

- 1) uključuje animalni odgovor uvjetovan stresnim i bolnim učinkom
- 2) uključuje animalnu spontanu ili prirodnu reakciju na stresnu situaciju koja ne uključuje bol ili nemir

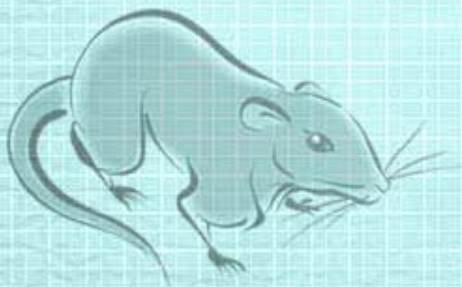


Test otvorenog prostora (Open field test)

temelji se na stavljanju životinje u nepoznatu okolinu

promatra se niz ponašanja (tendencija da životinja ostane na periferiji aparature), čišćenje i mokrenje)

viša razina anksioznosti → manji omjer br. kvadrata u centru/br. kvadrata na periferiji



Ploča sa rupama (Hole board)

aparatura: kutija bez poklopca sa rupama u podu

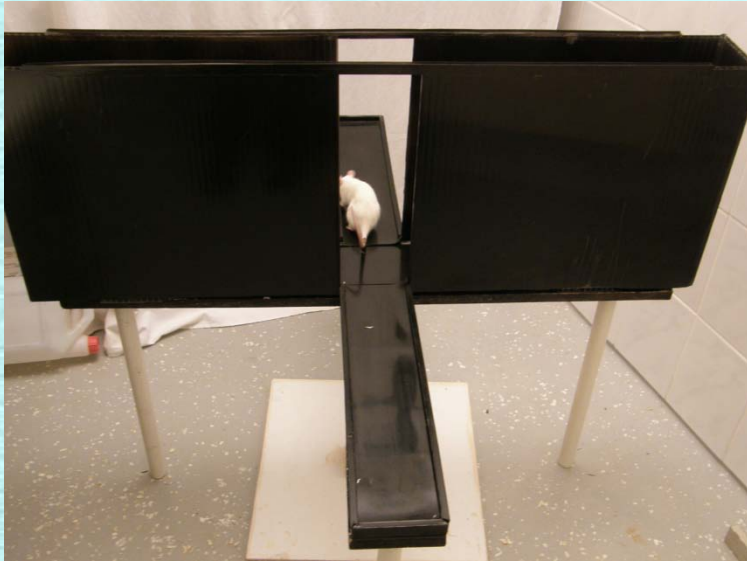
mjerimo: anksioznost, eksploratornu i lokomotornu aktivnost, istraživanje novoga („*novelty seeking*”) – broj koliko je puta životinja gurnula glavu u rupu

viša razina anksioznosti →
manji omjer br. kvadrata u centru/br. kvadrata na periferiji

→ manji broj guranja glave u rupu



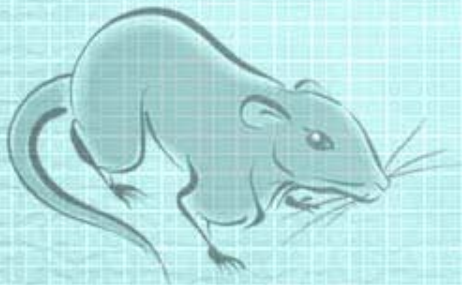
Test uzdignutog labirinta (Elevated plus maze)



aparatura ima oblik plusa

baziran je na prirodnoj averziji
glodavaca prema otvorenim prostorima

mjera anksioznosti je br. ulazaka u
otvorene grane i br. ulazaka u otvorene
grane izražen kao % ukupnog br. ulazaka u
grane i vrijeme provedeno o otvorenim
granama



Tamna/svijetla kutija (Light/dark box)

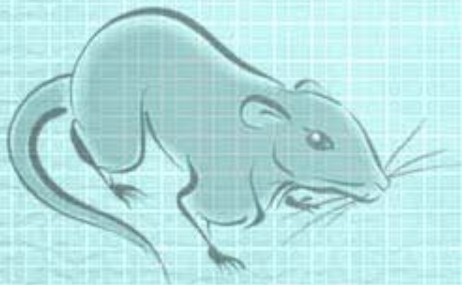


glodavci su skloni izbjegavanju svijetlo osvjetljenih prostora

baziran je na prirodnom konfliktu između motivacije za istraživanjem nove okoline i izbjegavanjem jarko osvjetljenih prostora

mjere se dva parametra:

- % vremena provedena u bijelom odjeljku (anksioznost je veća = % vremena u osvjetljenom nizak)
- broj prijelaza između odjeljaka (anksioznost je velika = taj broj prijelaza mali, što je ujedno i indikator smanjene motorne aktivnosti).



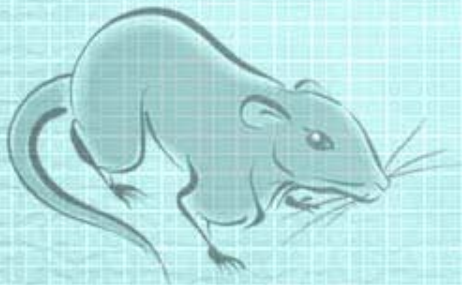
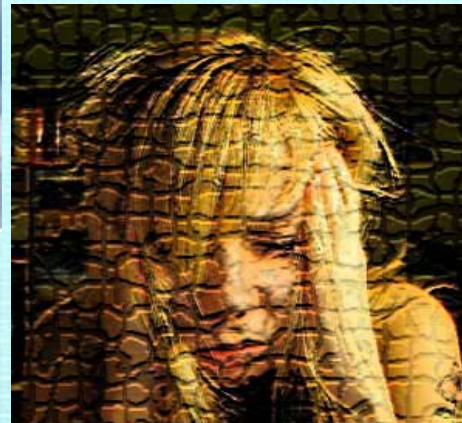
DEPRESIJA



animalni modeli depresije koriste se za ispitivanje neurobiologije depresije i mehanizma djelovanja antidepressiva

temelje se na izlaganju životinje stresu, na genetskoj manipulaciji i selektivnom uzgoju

cilj im je reproducirati samo neke simptome ljudske depresije

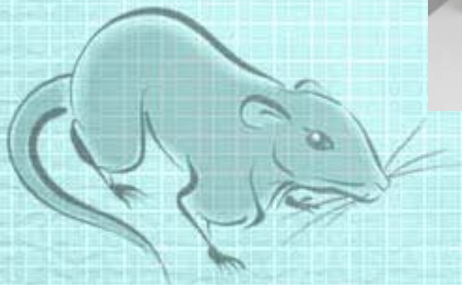


Model naučene bespomočnosti (Learned helplessness model)

životinje su izložene kontroliranoj ili nekontroliranoj stresnoj situaciji

životinje su zatim testirane u novom zadatku u kojoj je životinji ponuđena mogućnost da pobjegne od stresora

životinje ne nauče pobjeći → bespomočnost → depresija



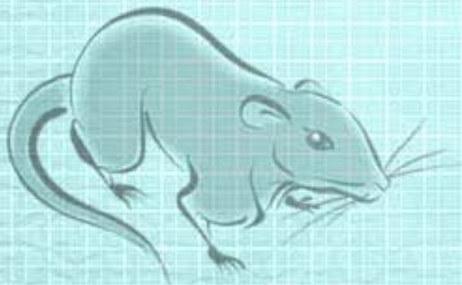
Kronični blagi stres (Chronic mild stress)

kontinuirana izloženost životinje blagim stresorima

rezultat toga je da glodavci smanjuju unos saharoze

smanjenje spolnog ponašanja, brige o sebi, promjene u spavanju i imunološke promjene

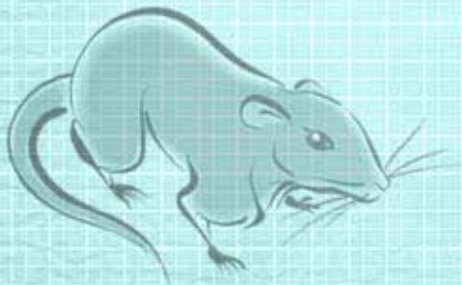
većina ovih promjena poništena je kroničnim, ali ne i akutnim tretmanom antidepresivnih lijekova



Test prisilnog plivanja (Forced swim test)

štakor je prisiljen da pliva u cilindru tijekom 2 pokušaja

životinja razvija karakteristično imobilno ponašanje → indeks očajja, a izmjenjeno je antidepresivnim tretmanom

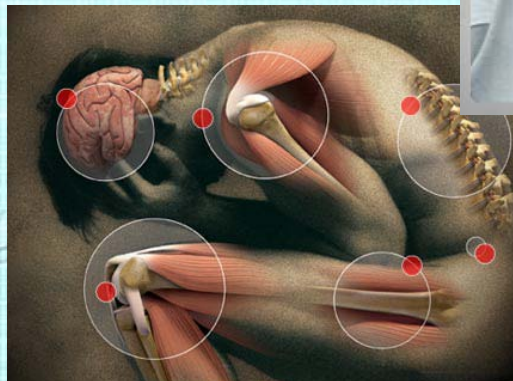


BOL

bol je percepcija i ima ulogu u zaštiti organizma

aktivira reakciju i inducira naučeno ponašanje izbjegavanja, koji može smanjiti izvor boli i kao rezultat može ograničiti posljedice ozljeđivanja

postoje brojni testovi za istraživanje boli kod životinja (refleksno ponašanje, nenaučeno ponašanje, naučeno ponašanje i kronični nociceptivni odgovor)

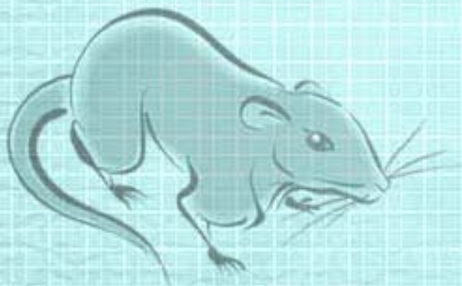


*Refleks naglog pokreta repom (Tail flick reflex) * refleksno ponašanje*

refleksno ponašanje je nasljedno kod većine životinja i služi kao zaštita od oštećivanja tkiva i ozlijeđa

test se bazira na zagrijavanje jednog dijela repa životinje pri čemu dolazi do refleksnog pomicanja repa od izvora

period latencije = vrijeme mjereno od trenutka započinjanja grijanja do trenutka refleksnog pomicanja repa



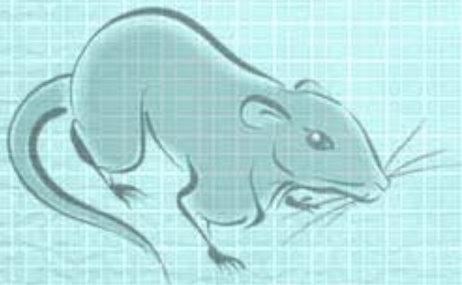
Test vruće ploče (Hot plate test)

* ne-naučeno ponašanje

glodavac se stavi na ploču zagrijanu na 50-60 C

glodavci reagiraju na vrućinu lizanjem ili pomicanjem šape

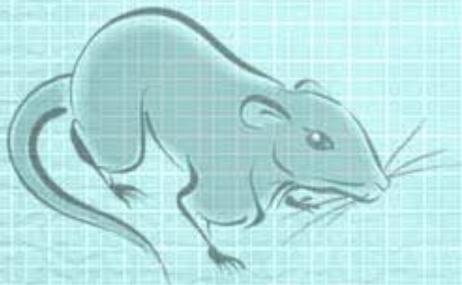
period latencije = vrijeme od početka djelovanja stimulansa do trenutka pomicanja ili lizanje šape



Naučeno ponašanje

naučeno ponašanje također se može ispitati animalnim testovima

životinja mora naučiti ponašanje kako bi dobila nagradu ili izbjegla bol (npr. životinja mora naučiti kako da prekine bol, najčešće pritiskom na polugu)

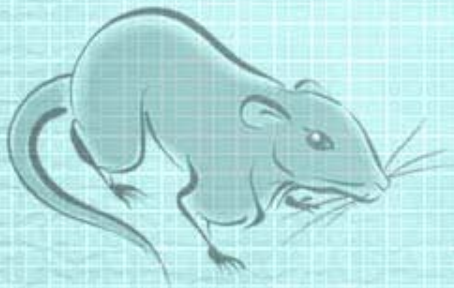


UČENJE I PAMĆENJE



obrada informacija (učenje) i mogućnost pohrane i prizivanja tih informacija nakon nekog vremena (pamćenje) kognitivne su funkcije

animalni modeli koriste se za istraživanje učinka oštećenja mozga, neuroloških bolesti i novih tvari na kogniciju

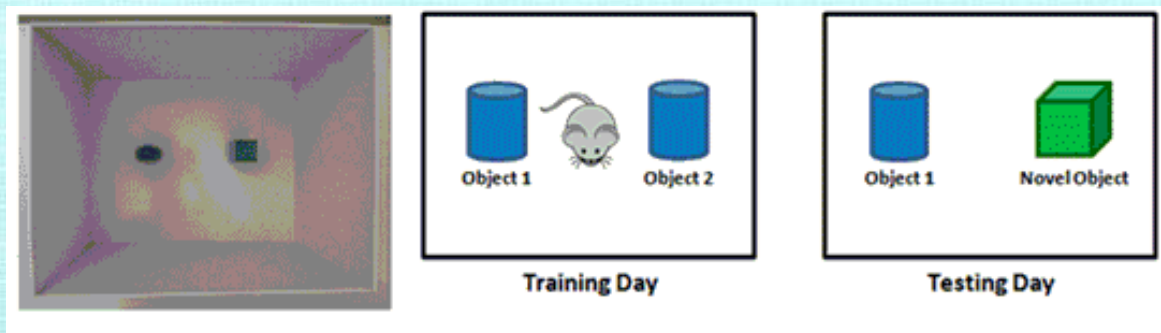
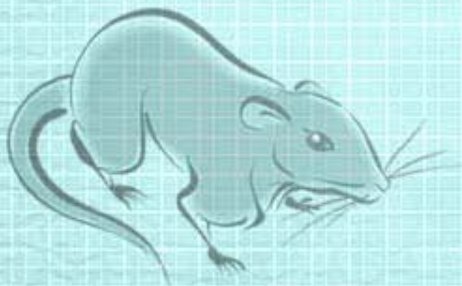


Test prepoznavanja novog objekta (Novel object recognition test)

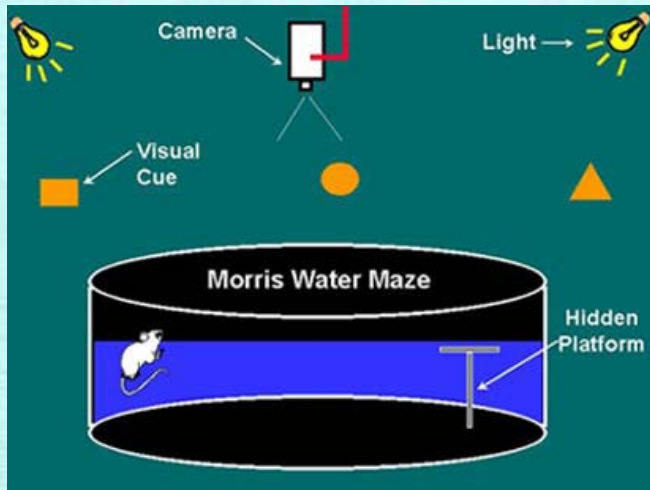
test se bazira na prirodnom nagonu životinja prema istraživanju nove okoline/predmeta

kao mjera prepoznavanja (pamćenja) računa se postotak vremena koji je životinja provela istražujući novi objekt u odnosu na vrijeme istraživanja poznatog objekta

ako je istraživanje novog i već poznatog objekta jednak, ovo se može tumačiti kao manjak memorije



Moriss-ov vodeni labirint (Moriss water maze)



za testiranje prostorne memorije

izvodi se u bazenu napunjenom vodom u kojem životinja pamti položaj platforme pomoću vizualnih oznaka na zidovima oko bazena

provodi se tokom pet uzastopnih dana:
- tijekom prva 4 dana životinje uče

položaj platforme koristeći oznake na zidovima

- peti dan se provodi test pamćenja - mjeri se prosječna udaljenost životinje od mjesta gdje se prethodnih dana nalazila platforma što predstavlja mjeru pamćenja



Kondicioniranje straha (Contextual fear conditioning)

jedan od prvih eksperimenata kondicioniranja straha proveden je na djetetu nazvanom Mali Albert

11.-mesečno dijete bilo je kondicionirano tako da strašni stimulans poveže sa bijelim štakorom tako da plaće svaki put kada se štakor stavi pokraj njega



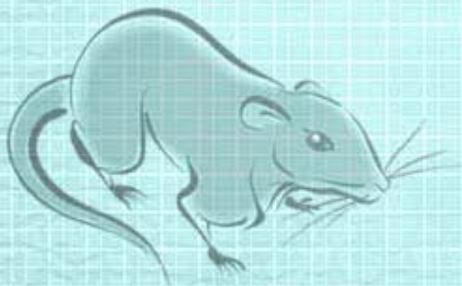
općeniti protokol u kojem se okolišni faktor povezuje s blagim averzivnim stimulansom, a mjeri se broj kojim glodavac pokazuje bojažljiv odgovor (npr. smrznuto ponašanje).



ZAKLJUČAK

animalni modeli → pokušaj da se ljudski poremećaji reproduciraju kod laboratorijske životinje

problem: razlike između ljudskog i ne-ljudskog živčanog sustava;
poteškoće u određivanju analognih ponašanja između različitih vrsta i
potreba za ekstrapolacijom rezultata sa životinje na ljude



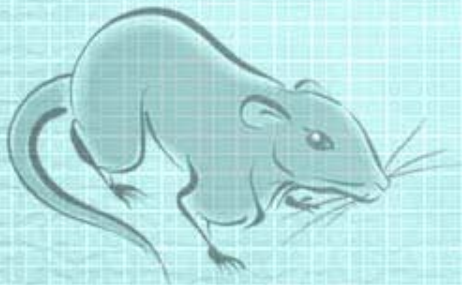
ZAKLJUČAK

ANKSIOZNOST

- Test otvorenog prostora
- Ploča sa rupama
- Test uzdignutog labirinta
- Tamna/svijetla kutija

DEPRESIJA

- Model naučene pespomoćnosti
- Kronički blagi stres
- Test prisilnog plivanja



BOL

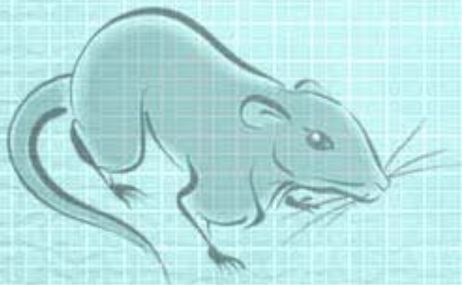
- Refleks naglog pokreta repom
- Test vruće ploče
- Naučeno ponašanje

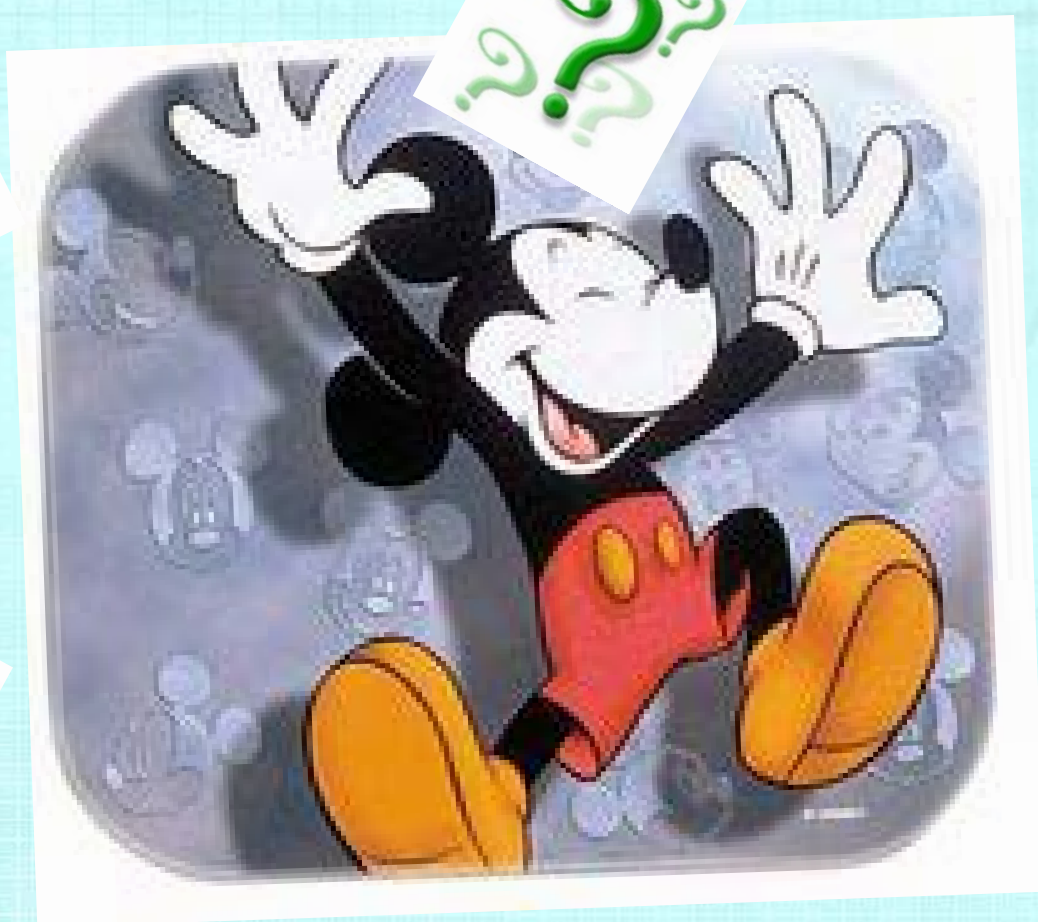
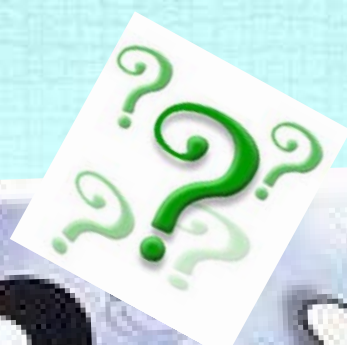
UČENJE I PAMĆENJE

- Test prepoznavanja novog objekta
- Moriss-ov vodeni labirint
- Kondicioniranje straha

LITERATURA

- Hitzemann R.: Disorders and their relevance to alcoholism, *Alcohol research & health*, Vol. 24, No. 3 (2000)
- Le Bars D., Gozariu M., Cadden SW.: Animal models of nociception, *Pharmacol Rev* 53:597-652 (2001)
- van der Staay FJ., Arndt SS., Nordquist RE.: Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders, *Behavioral and Brain Functions* 5:11 (2009)
- <http://animalbehaviorsociety.org:8786/Committees/ABSEducation>
- <http://www.acnp.org/g4/GN401000076/CH.html>





Hvala na pažnji!

