

# **A szorongás és depresszió állatkísérletes modelljei**

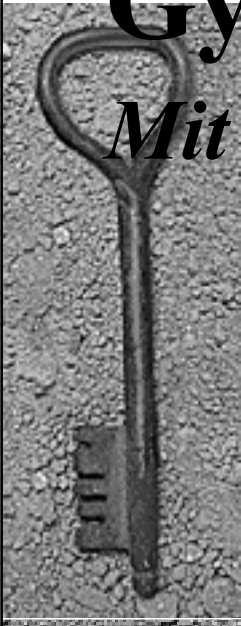
**Dr. Lévay György**

**2008.03.28.**

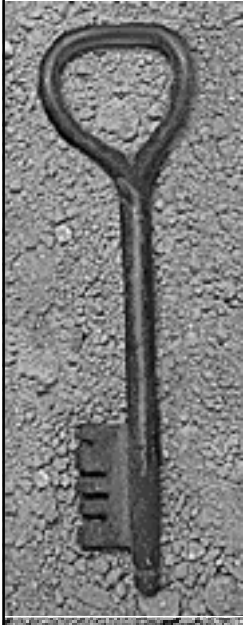
OKTATÁSI SEGÉDANYAG

# Gyógyszerhatástani vizsgálatok:

*Mit is vizsgálunk?*



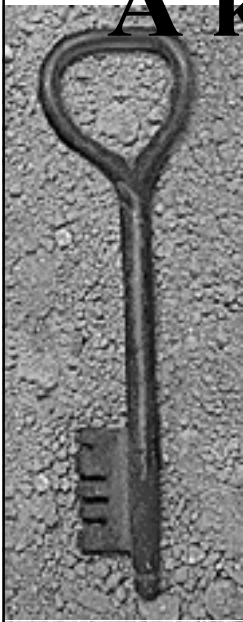
- ◆ **Farmakológiai hatékonyság (főhatás)**
- ◆ **Mellékhatás profil**
- ◆ **Egyéb kedvező hatások**
- ◆ **Biztonságharmakológia**
- ◆ **Hatásmechanizmus**



# CNS terápiás indikációk

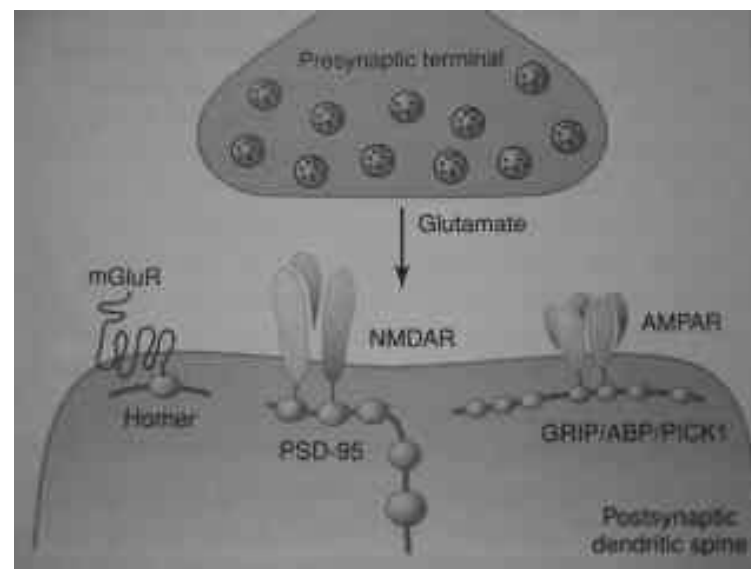
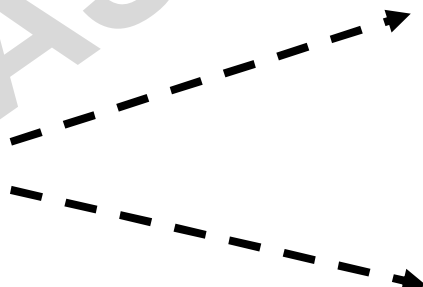
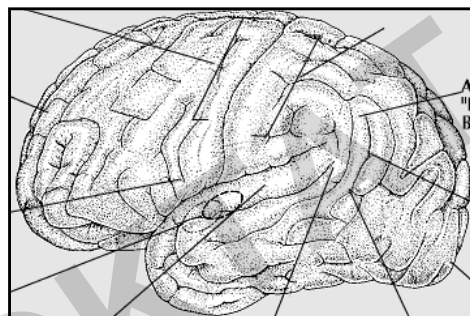
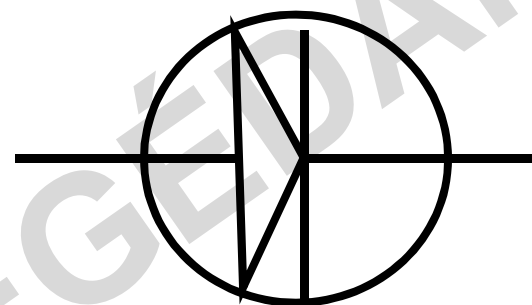
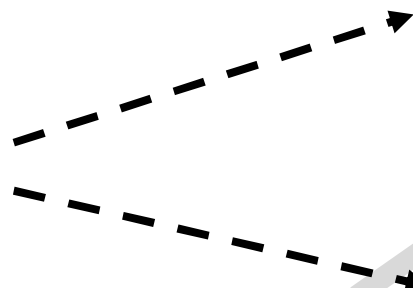
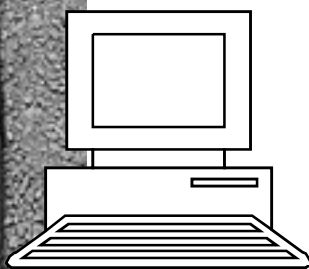
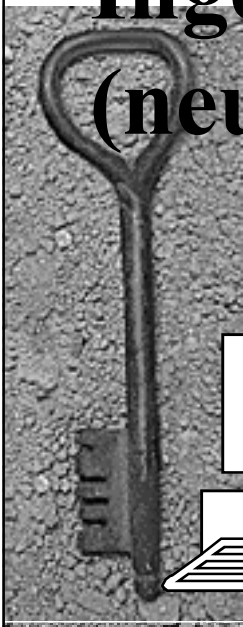
- ◆ **A vegetatív idegrendszer működési zavarai**
- ◆ **Neuroendokrin betegségek**
- ◆ **Táplálkozási zavarok**
- ◆ **Mozgászavarok**
- ◆ **Szorongásos kórképek**
- ◆ **Depresszió**
- ◆ **Függőség, megvonási tünetek**
- ◆ **Pszichózis, schizofrenia**
- ◆ **Kognitív funkciók**
- ◆ **Memória, demenciák,**
- ◆ **Neurodegeneratív kórképek (Alzheimer kór, Parkinson betegség, prion betegségek, stb)**
- ◆ **Alvászavarok, figyelem**
- ◆ **Fájdalom**
- ◆ **Migrén**
- ◆ **Epilepszia**
- ◆ **Stroke, agyi ischaemiás állapotok**
- ◆ **Tumorok**

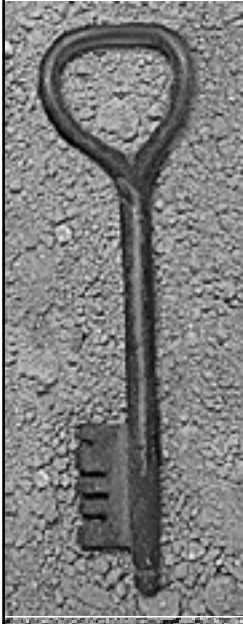
# A központi idegrendszerre ható szerek



- ◆ **Altatók és nyugtatók** (hipnotikumok és szedatívumok)
- ◆ **Anesztetikumok** (általános és helyi érzéstelenítők)
- ◆ **Szorongásoldók** (anxiolitikumok)
- ◆ **Antidepresszánsok**
- ◆ **Antipszichotikumok** (klasszikus, atípusos)
- ◆ **Fájdalomcsillapítók**
- ◆ **Görcsgátlók**
- ◆ **Antimigrén szerek**
- ◆ **Antiemetikumok**
- ◆ **Táplálékfelvételt szabályozó szerek**
- ◆ **Antiparkinson szerek**
- ◆ **Nootropikumok** (agyfényesítők)
- ◆ **Neuroprotektív, antiischaemiás szerek**
- ◆ **Pszichostimulánsok, kábítószer**
- ◆ **Drog függőség és megvonás esetén alkalmazható szerek**

# Ingerületátvitel a központi idegrendszerben (neurotranszmisszió)

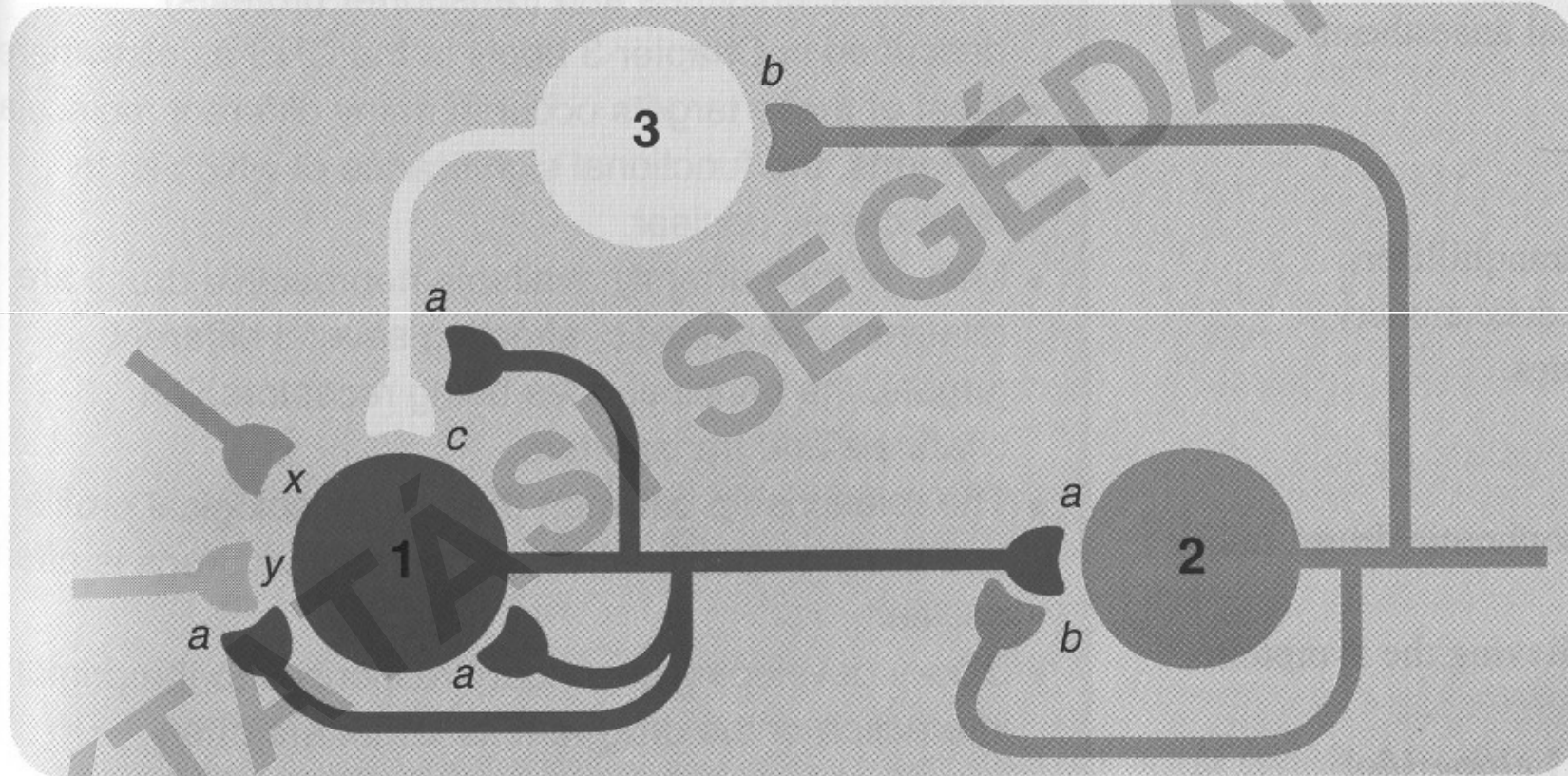




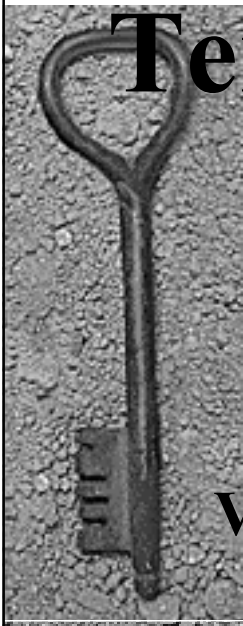
# Ingerületátviteli anyagok a központi idegrendszerben

- ◆ Glutamát
- ◆ GABA
- ◆ Glicin
- ◆ Dopamin (DA)
- ◆ Noradrenalin (norepinefrin) (NE, NA)
- ◆ Szerotonin (5-HT)
- ◆ Hisztamin
- ◆ Acetilolin (Ach)
- ◆ Opiátok (endorfinok, enkefalinok, dinorfinok)
- ◆ Cannabinoidok
- ◆ Neuropeptidek (CRF, NPY, CCK, ACTH, stb.)
- ◆ Purinok
- ◆ Szteroidok és neuroszteroidok
- ◆ Neurotróf faktorok (Neurotrofin, BDNF, GDNF, citokinek, stb)

# Egyszerű neuronhálózatok működése



# Természetes és kóros szorongás



**NORMÁLIS**

**KÓROS**

**Vizsgadrukk**

**Pánikroham**

**Lámpaláz**

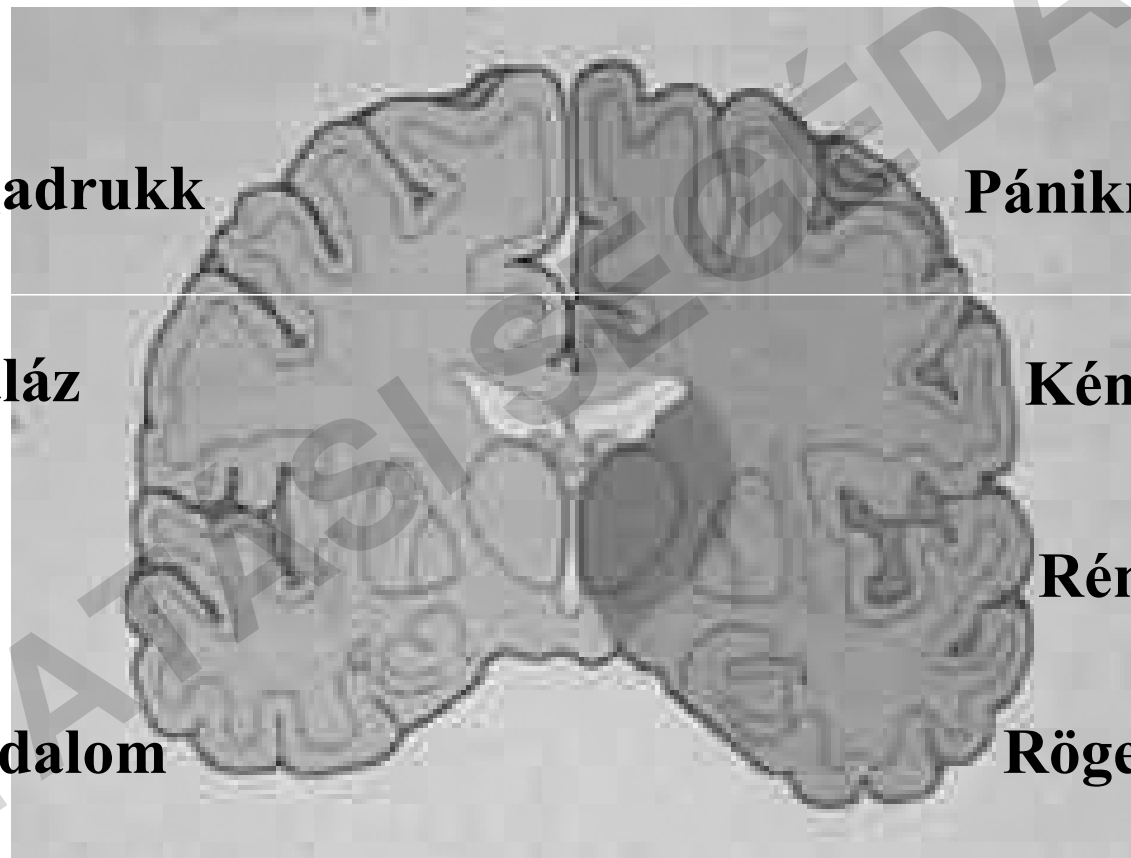
**Kényszercselekvés**

**Úti láz**

**Rémálmok**

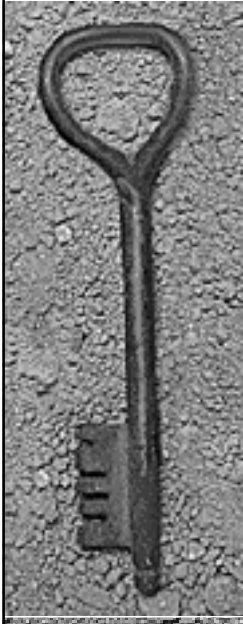
**Aggodalom**

**Rögeszmés félelem**



OKTATÁSI ANYAG



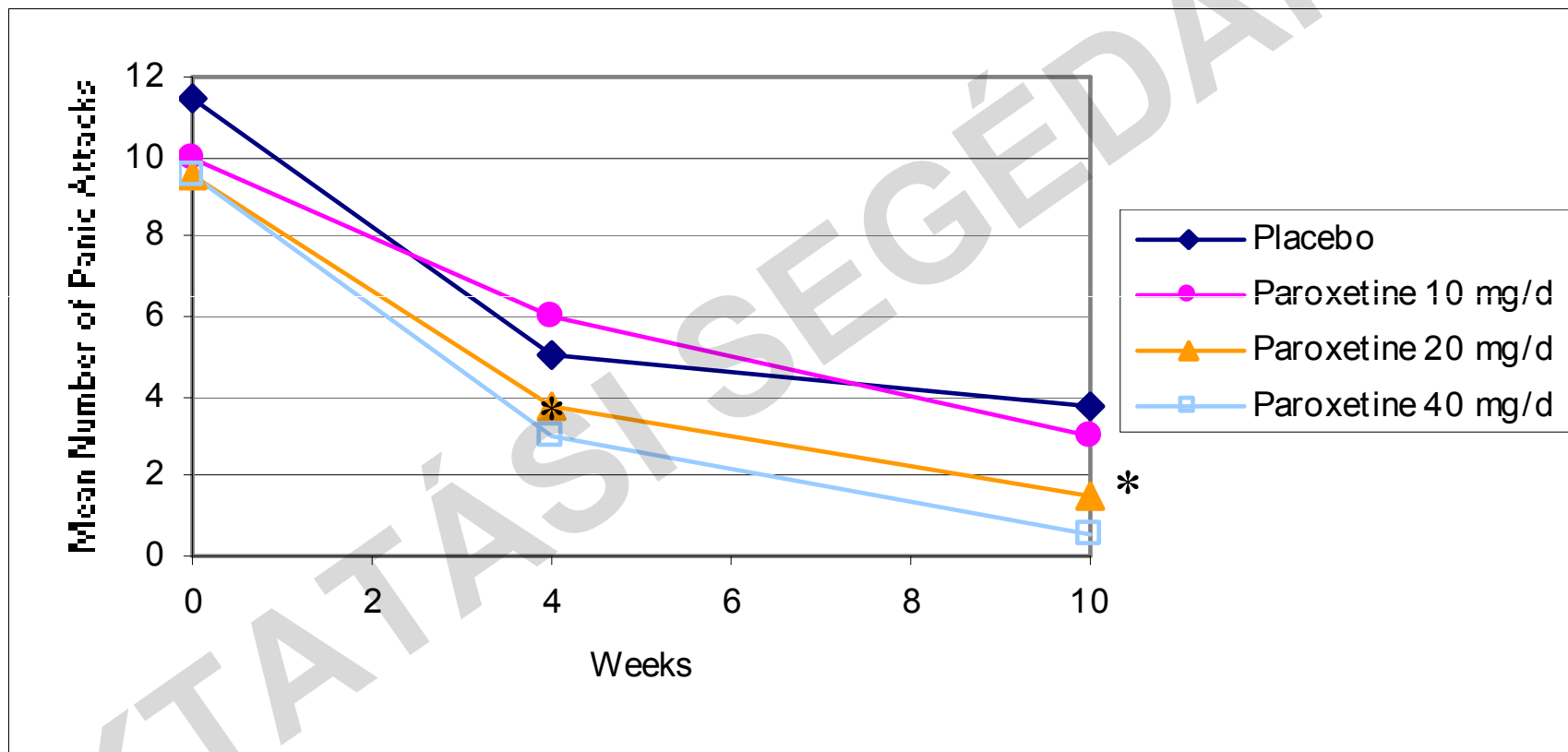


# A szorongásos kórképek I.

## ◆ Pánikbetegség (PD)

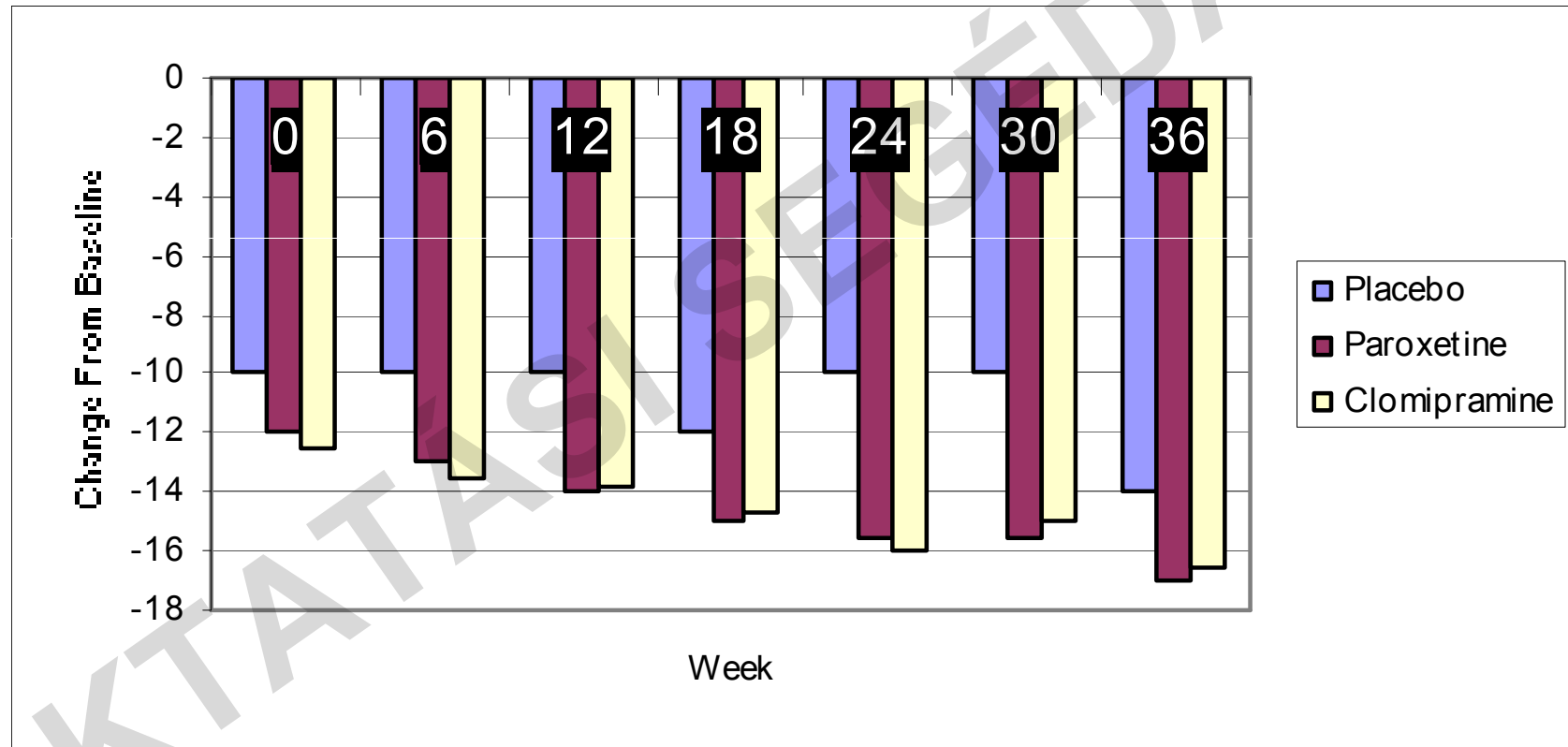
- váratlan pánik rohamok
- intenzív szorongás
- vegetatív tünetek
- fóbiák, félelem, elkerülő viselkedés gyakran kapcsolódik hozzá
- gyakran fordul elő depresszióval és alkoholizmussal együtt
- 2%, kétszer annyi nő, mint férfi
- általában tizes és korai huszas években kezdődik
- jelenleg alkalmazott terápia:
  - kognitív és magatartás terápia
  - krónikus antidepresszáns terápia (TCA, SSRI, MAOI)
  - esetenként benzodiazepinek (alprazolam, clonazepam)

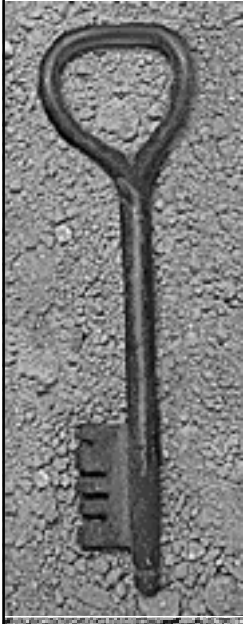
# Pánikrohamok számában beállt csökkenés paroxetinnel vagy placeboval kezelt betegekben (n=78)



\*p < 0.019 vs. placebo.

# Hamilton-A skálán mért szorongásszint csökkenés paroxetinnel, clomipraminnal vagy placeboval kezelt pánikbetegekben 36 hetes kezelést követően

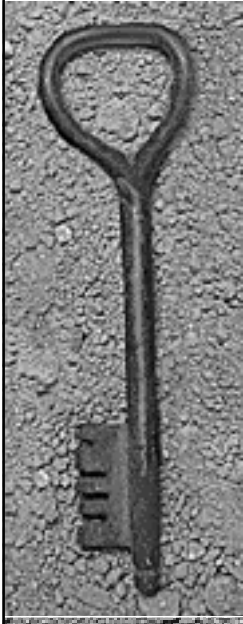




## A szorongásos kórképek II.

### ◆ Kényszerbetegségek (OCD)

- visszatérő kellemetlen gondolatok, képzetek vagy érzések
- kényszeres, rituális, ismétlődő viselkedésmintázatok
- napi legalább egy órát tesz ki
- jelentős kényelmetlenséget, munkaképtelenséget okoz
- gyakran fordul elő depresszióval
- 2%, férfiak és nők egyenlő mértékben
- korai kamaszkor, fiatal felnőttkor
- jelenleg alkalmazott terápia:
  - kognitív magatartás terápia
  - SSRI antidepresszánsok

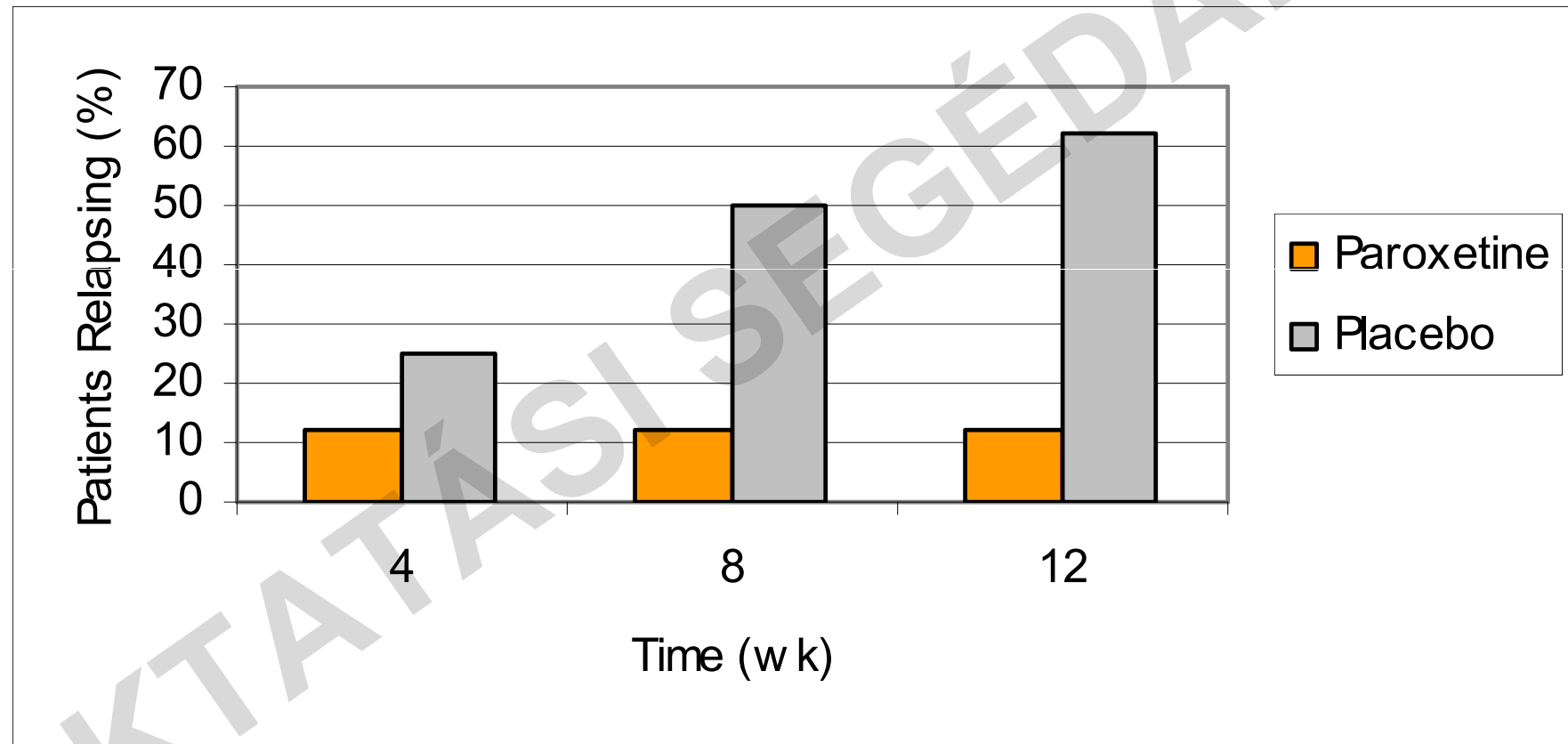


# A szorongásos kórképek III.

## ◆ Szociális fóbia (SA vagy SP)

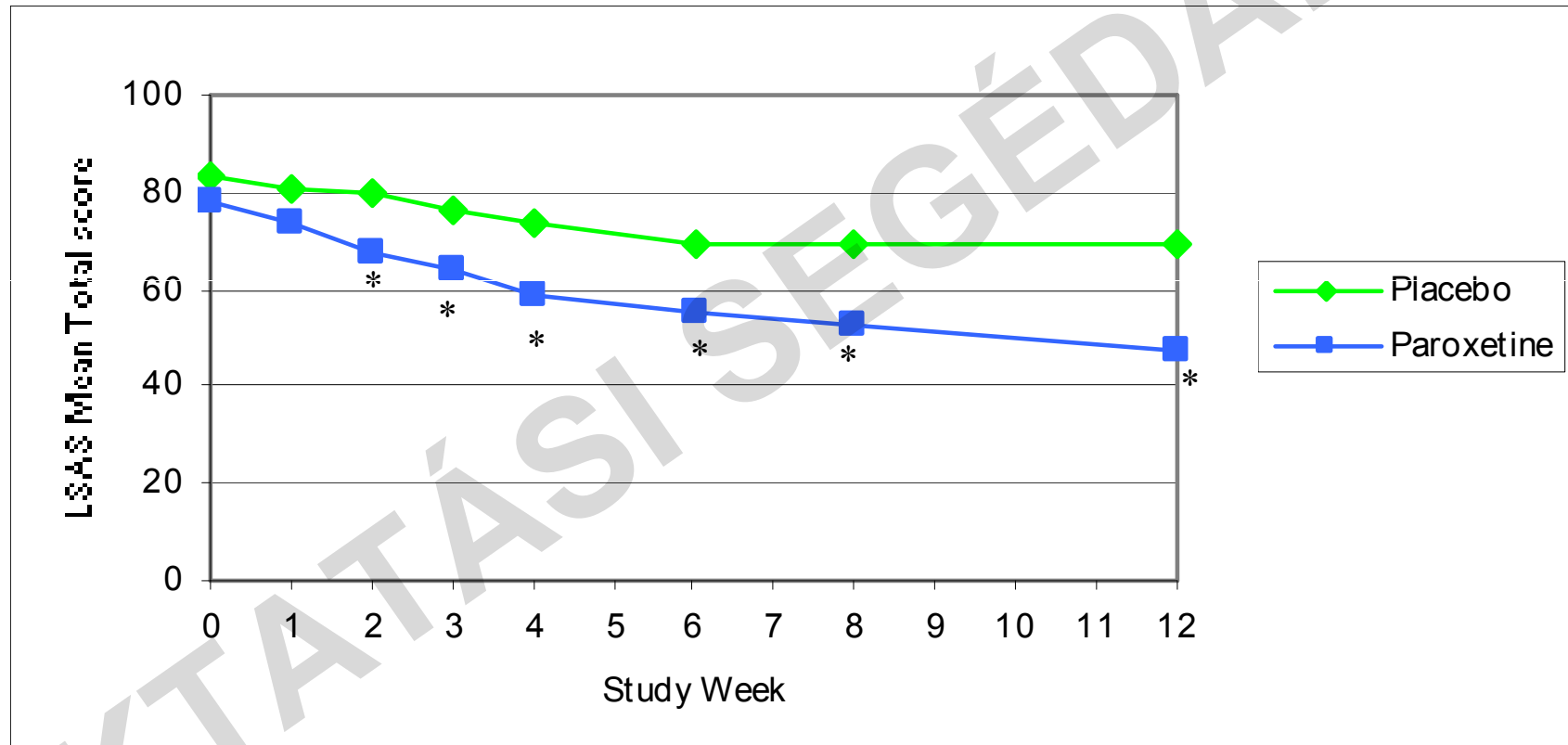
- erős félelem mások negatív értékelésétől
- figyelés-érzet, egyes helyzetekben extrém szorongás
- ilyen szociális helyzetek kerülése
- esetenként akár pánikrohamok
- gyakrabban fordul elő nőknél, de a férfiak gyakrabban fordulnak vele orvoshoz
- késői kamaszkor
- gyakran fordul elő depresszióval és túlzott alkohol fogyasztással
- jelenleg alkalmazott terápia:
  - magatartás terápia
  - krónikus SSRI vagy MAOI
  - akut benzodiazepin (clonazepam)

# Szociális szorongásban szenvedő betegek visszaesési gyakorisága paroxetin vagy placebo kezelést követően



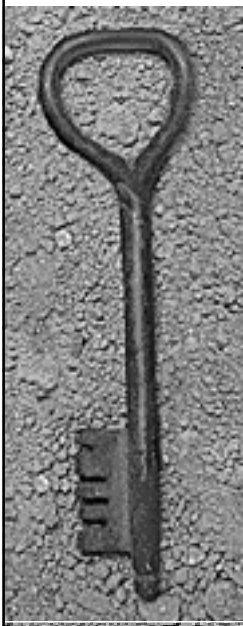
Percentage of responders to Paroxetine who relapsed within 12 weeks after randomisation to continued Paroxetine or placebo

# Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) segítségével meghatározott szorongási szint változása paroxetinnel vagy placeboval kezelt SA betegekben



\* $p \leq 0.001$  vs. placebo.

J Clin Psychiatry 1999;60 (suppl 18)



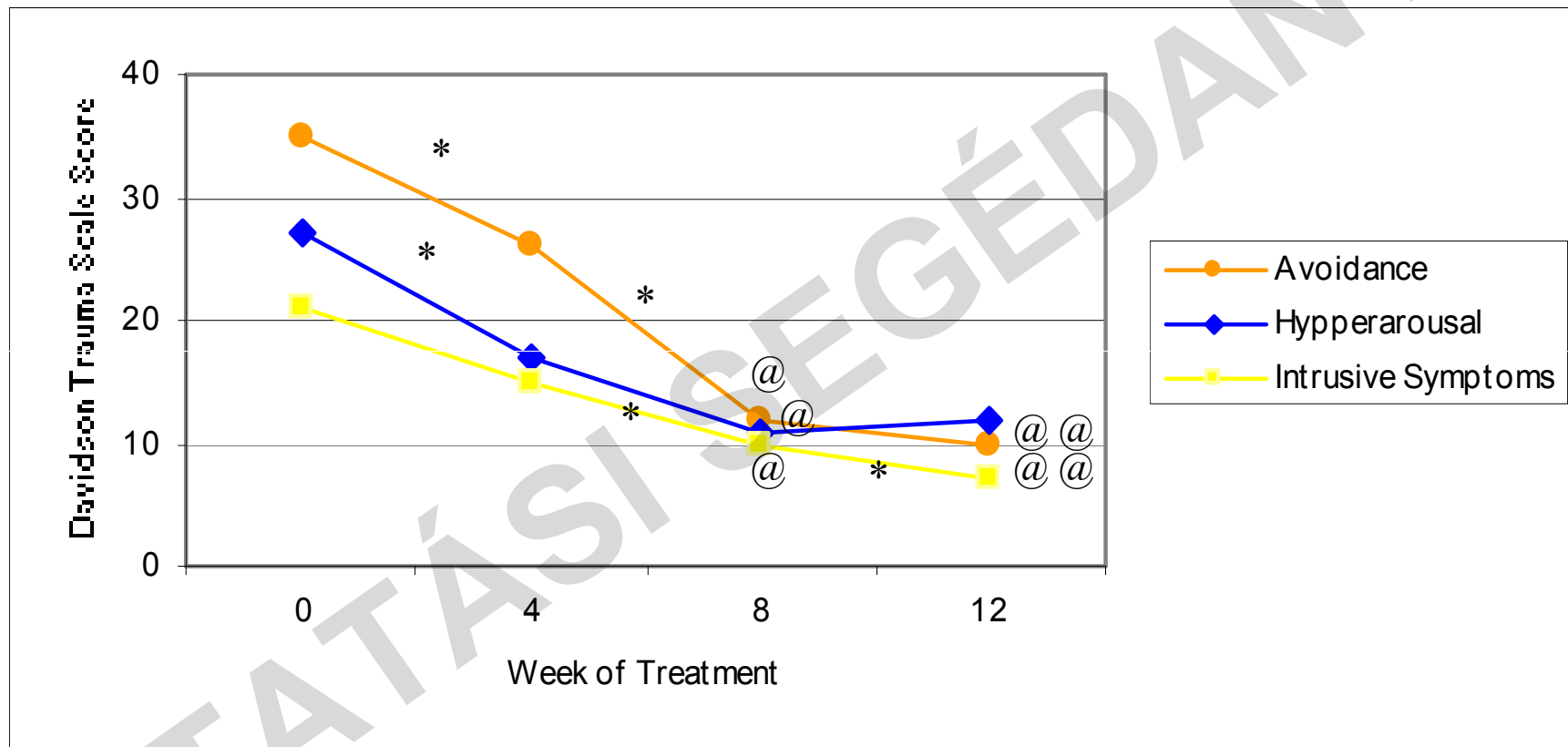
## A szorongásos kórképek IV.

### ◆ Post-traumás stressz betegség (PTSD)

- erős traumák átélése, vagy megfigyelése után
- életveszélyes helyzet indíthatja el, hetekig (legalább 4) tarthat
- trauma átélése (villanások, rémálmok, emlékek, stb.), a traumával kapcsolatos helyzet kerülése, fokozott, nem múltó éberség, érzelmek elnyomása
- 7-8%, kétszer annyi nő mint férfi
- jelenleg alkalmazott terápia:
  - kognitív magatartás terápia
  - krónikus SSRI vagy MAOI



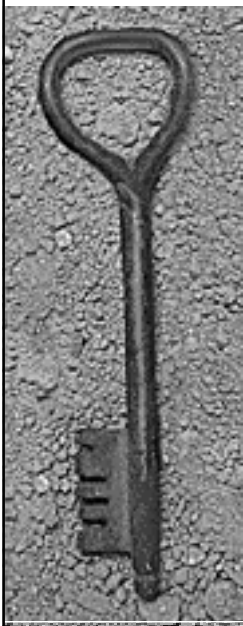
# PTSD tünetek javulása paroxetin kezelést követően (N=10)



\*Significant between 4-week intervals ( $p < 0.05$ ).

@ Significant between weeks 0 and 8 ( $p < 0.001$ ).

@@ Significant between weeks 4 and 12 ( $p < 0.001$ ).

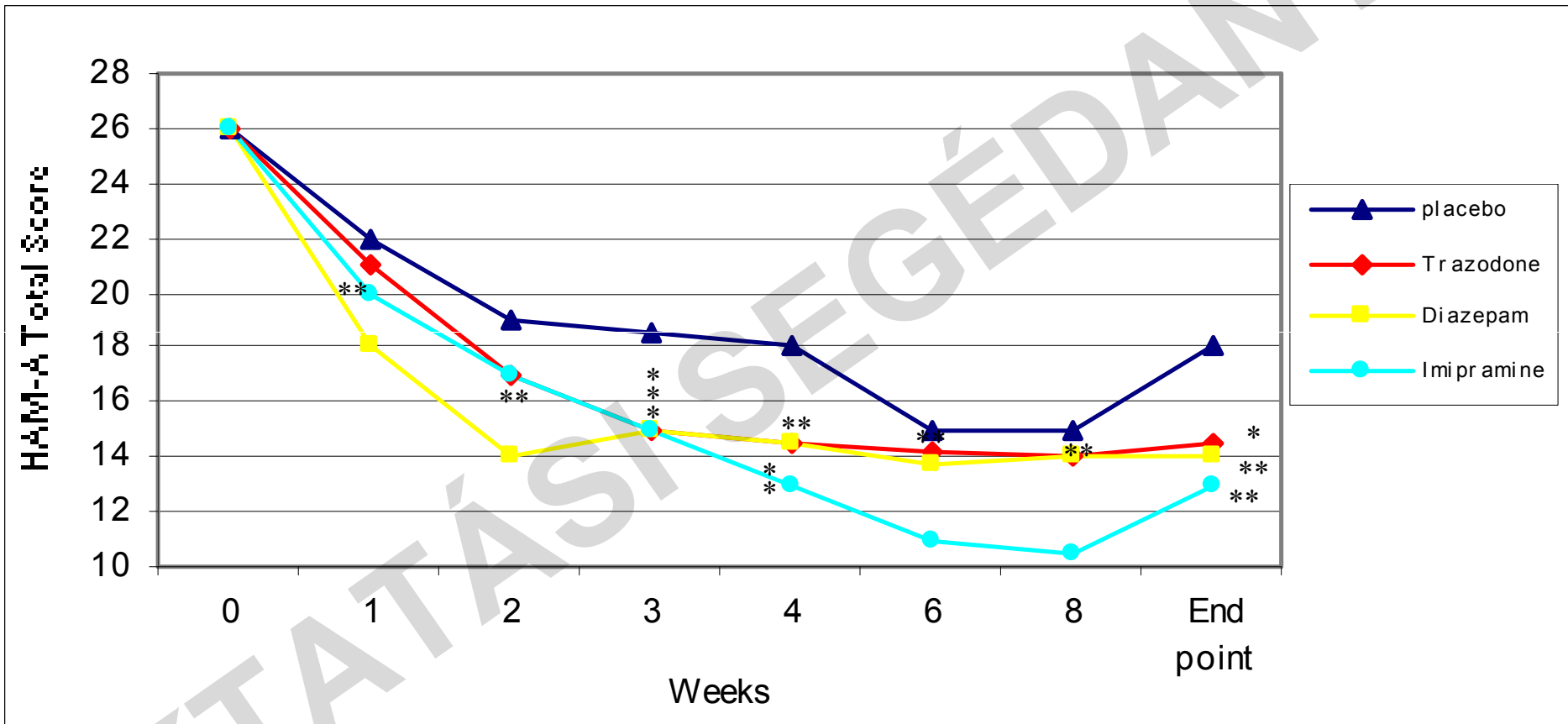


## **A szorongásos kórképek V.**

### **◆ Általános szorongásos kórkép (GAD)**

- erős, kontrollálhatatlan félelem egyébként normális eseményektől
- motoros nyugtalanság, fokozott éberség, vegetatív reakciók
- 3-4% több nő mint férfi, bármely korban
- legalább hat hónapig tart
- gyakran fordul elő depresszióval
- jelenleg alkalmazott terápia:
  - benzodiazepinek
  - antidepresszánsok korlátozottan alkalmazhatóak

# Diazepam, imipramin és trazodone hatékonyságának összehasonlítása GAD-ban



Adjusted posttreatment means; decreasing (visitwise) sample size and 2-week end point (n=210) (in drug-placebo differences, asterisk indicates  $p < 0.05$ , double asterisks,  $p < 0.01$ )

Rickels et al, 1993

# Szorongás különböző életkorokban I.

## ◆ Gyermekkor

- Általában nem örökletes (kivéve a speciális fóbiákat)
- Gyakran átmeneti (családi környezet, korai események)
- „Magatartási gátlás” (ismeretlen helyzetben, vagy ismeretlen személy közelében): született szorongó (alacsony arousal küszöb az amigdalában és a hipotalamuszban)
- PD 2-3-szor gyakoribb kamasz lányokban mint fiúkban a szexuális érés során
- Separation Anxiety Disorder (SAD): kizárólag gyermekkorban

# Szorongás különböző életkorokban II.

## ◆ Fiatal- és felnőttkor

- A populáció 14.6 %-a érintett
- Tipikusan komorbid depresszióval (MD speciálisan PTSD-vel) és drog abuzussal
- Drámaian csökkenő munkateljesítmény (kivéve az egyszerű fóbiákat)
- Éves költségek csak az USA-ban: 50 milliárd dollár

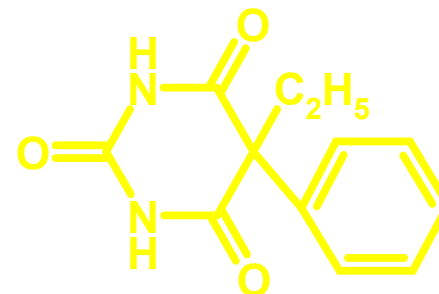
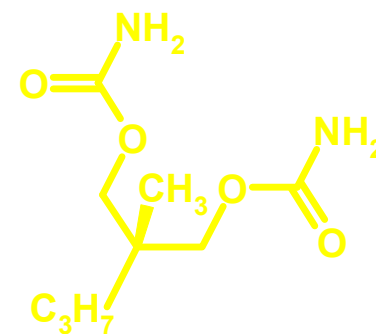
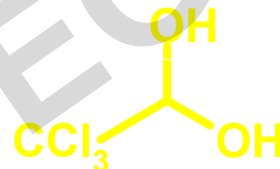
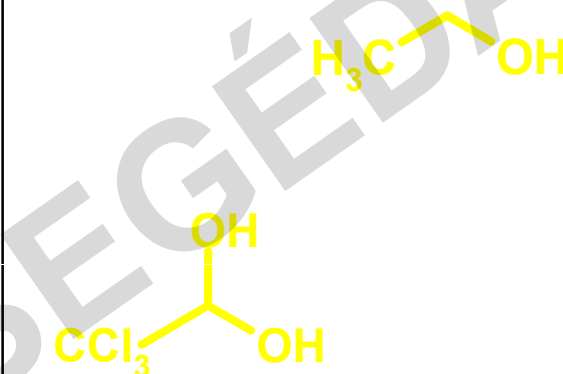
## ◆ Időskor

- A gyakoriság nem csökken szignifikánsan a korról (10% körül marad)
- A depressziós (MD) betegek 48 %-a szorongásos kórképben is szenved
- Az időskor szorongásos betegsége: sztrokot, pajzsmirigy betegségeket, tüdőbetegségeket, demenciákat követően alakul ki

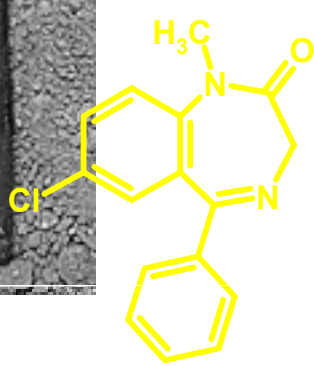
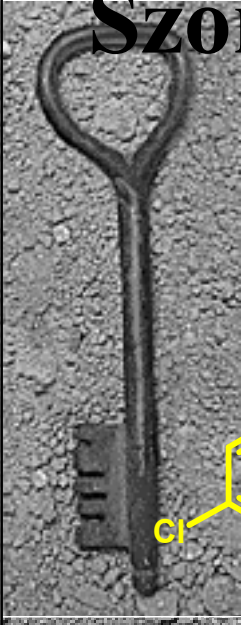
# Szorongásos kórképek farmakoterápiája I.

## ◆ Történeti áttekintés – Sedatív gyógyszerek

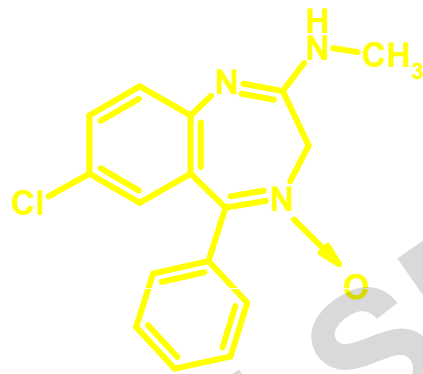
- Etanol
- Chloral hydrate
- Meprobumat
- Glutethimid
- Barbituratok



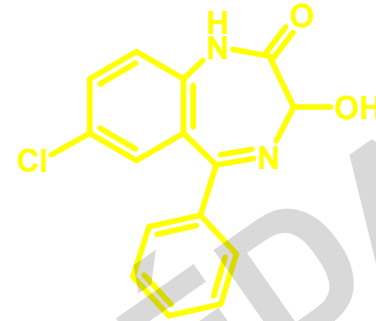
# Szorongásos kórképek farmakoterápiája II.



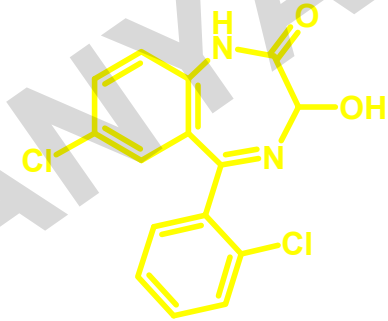
Diazepam



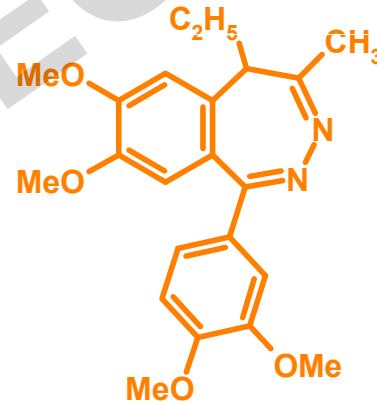
Chlordiazepoxide



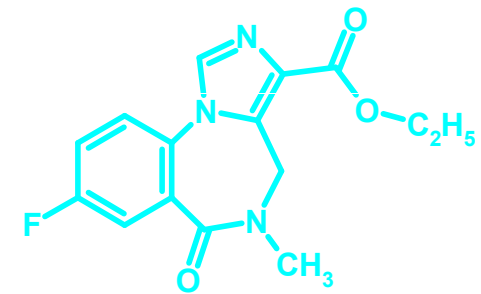
Oxazepam



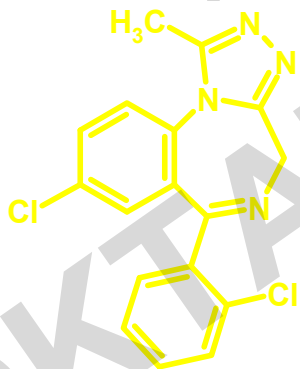
Lorazepam



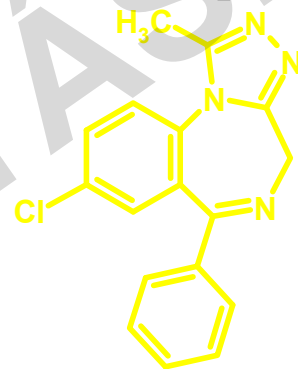
Tofizopam



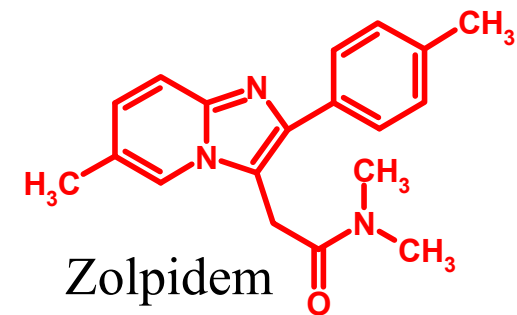
Flumazenil



Triazolam

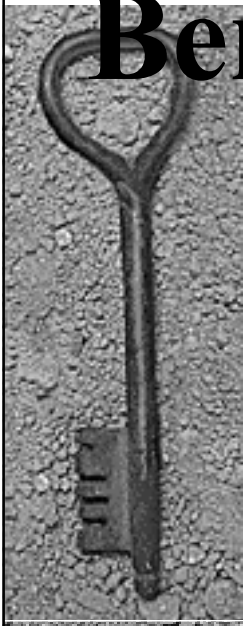


Alprazolam



Zolpidem

# Benzodiazepinek tipikus dózisa

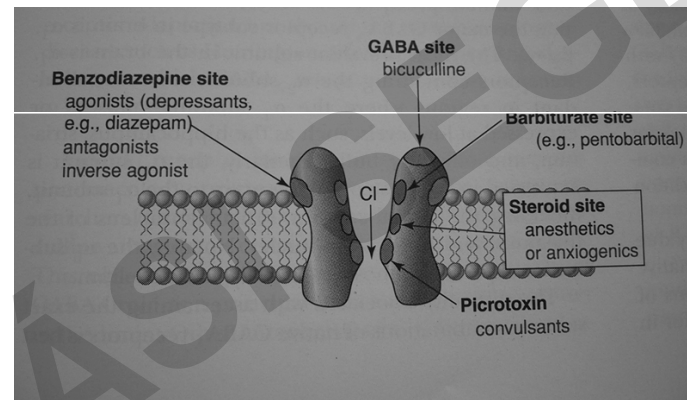


<b>Gyógyszer</b>	<b>Dózis (mg/d)</b>
<b>Alprazolam</b>	<b>0.25-2</b>
<b>Chlordiazepoxide</b>	<b>5-30</b>
<b>Diazepam</b>	<b>2-20</b>
<b>Lorazepam</b>	<b>0.5-4</b>
<b>Oxazepam</b>	<b>10-30</b>
<b>Triazolam</b>	<b>0.125-1</b>



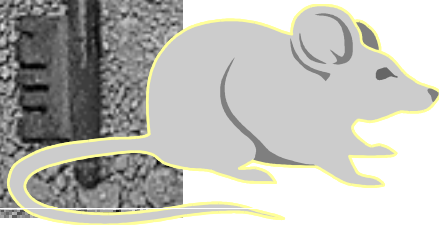
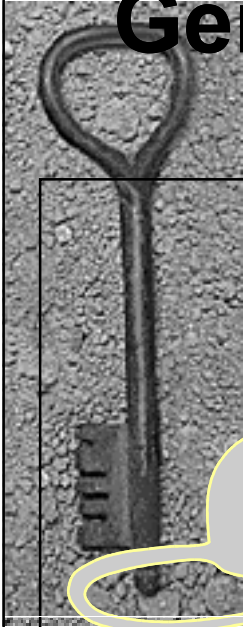
# Benzodiazepine receptorok

- ◆ Binding site on the GABA-Cl<sup>-</sup> ion channel receptor complex



- ◆ BZ<sub>1</sub>, ( $\omega_1$ ) high affinity to  $\alpha_1$  subunits and low affinity to  $\alpha_5$  subunits of GABA<sub>A</sub> receptors
- ◆ BZ<sub>2</sub>, ( $\omega_2$ )

# Genetic Dissection of Benzodiazepine-Induced Behavior



	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\alpha_3$	$\alpha_5$
Sedation	+++	-	-	-
Anticonvulsant	++	-	?	?
Memory impairment	+++	-	?	++
Anxiolytic	-?	++	+?	?
Myorelaxant	++	-	?	-
Ethanol Interaction	+	?	?	?
Tolerance	+++	?	?	?
Addiction	++?	?	?	?

# Benzodiazepinek terápiás indikációi

- ◆ Szorongásos kórképek (GAD, phobia, pánikbetegség-nagypotenciálú benzodiazepinek)
- ◆ Pszichiátriai és neurodegeneratív kórképeket kísérő szorongás
- ◆ Alkohol and drug abuse
- ◆ Vegetatív idegrendszeri panaszokat kísérő szorongás
- ◆ Insomnia
- ◆ Status epilepticus
- ◆ Bizonyos antipsychotikus, antidepresszáns terápiákat kísérő szorongás
- ◆ Izom spazmus
- ◆ Preoperatív sedatio

# **Benzodiazepinek mellékhatásai**

- ◆ **Limited clinical efficacy in certain diseases**
- ◆ **Sedation**
- ◆ **Muscle relaxant effect**
- ◆ **Anticonvulsant effect**
- ◆ **Tolerance**
- ◆ **Dependence**
- ◆ **Significant withdrawal reactions**
- ◆ **Deleterious impact on memory, particularly in the elderly**
- ◆ **Interaction with ethanol**

# Pharmacotherapy of Anxiety Disorders

## New Mechanisms and Perspectives

### ◆ Glutamate receptor ligands

- mGluR<sub>2</sub> agonists (LY-354740)
- AMPA allosteric modulators (negative and positive)
- NMDA antagonists

### ◆ CRF (corticotropin releasing factor) receptor antagonists

- Non-peptide CRF<sub>1</sub> antagonists: anxiolytic, antidepressant efficacy (CP-142635, CRA0165)
- CRF<sub>2</sub> antagonists

### ◆ CCK (cholecystokinin) receptor antagonists

- CCK<sub>B</sub> antagonist CI-988: antipanic effect

### ◆ Other neuropeptides (NPY, Substance P, CART, Orexin, stb) receptor ligands

### ◆ Serotonergic compounds

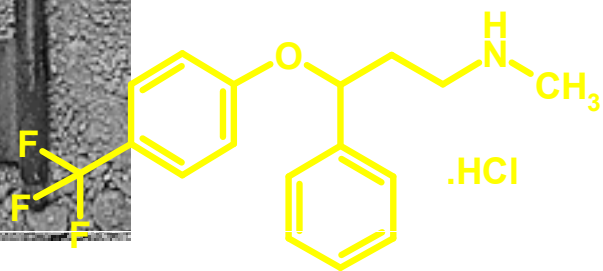
- 5-HT<sub>2C</sub> antagonists
- 5-HT<sub>7</sub> ligands

# Pharmacotherapy of Anxiety Disorders

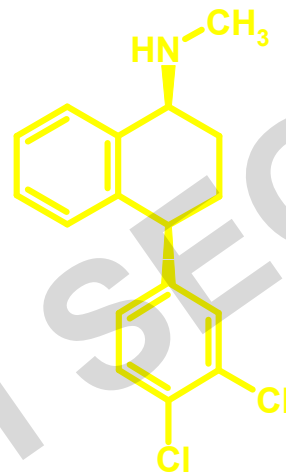
(cont.)

## ◆ Current therapies

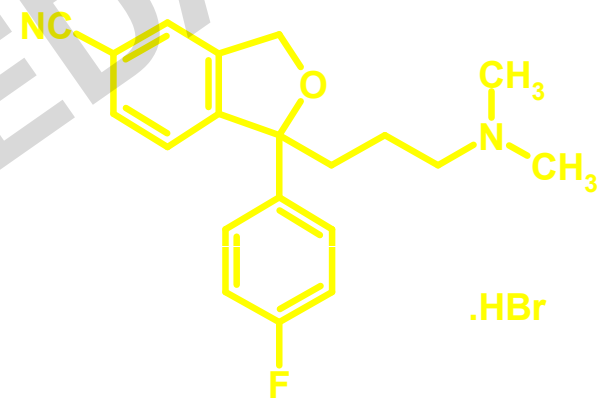
### — Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)



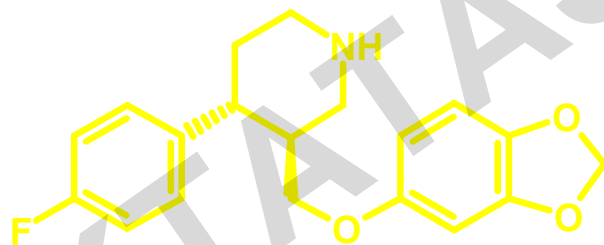
Fluoxetine



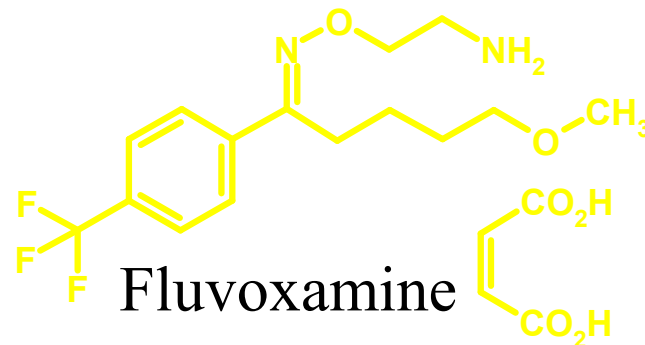
Sertraline



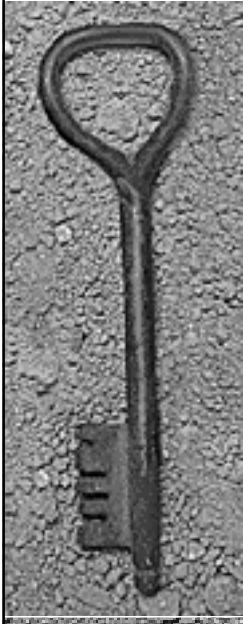
Citalopram



Paroxetine



Fluvoxamine



# Usual doses of SSRI drugs

<b>Drug</b>	<b>Dose (mg/d)</b>
<b>Citalopram</b>	<b>20-60</b>
<b>Fluoxetine</b>	<b>10-60</b>
<b>Fluvoxamine</b>	<b>100-300</b>
<b>Paroxetine</b>	<b>20-50</b>
<b>Sertraline</b>	<b>50-200</b>

Overdosing and/or combination with MAOI antidepressants might result in serotonin syndrome (severe hyperthermia, muscle rigidity, myoclonus, rapid changes in mental status and vital signs)



# **Therapeutic indications of SSRI compounds**

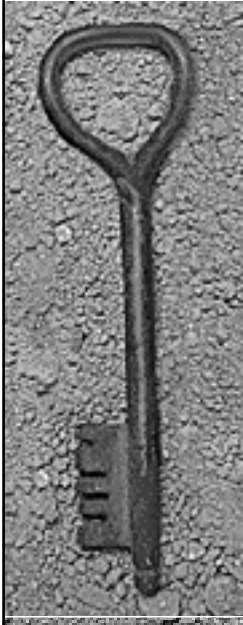
- ◆ **Depression**
- ◆ **Bulimia (fluoxetine)**
- ◆ **Panic disorder**
- ◆ **Post-traumatic stress disorder**
- ◆ **Obsessive compulsive disorder**
- ◆ **Social anxiety disorder**
- ◆ **Alcohol and drug abuse**
- ◆ **Anxiety accompanying other psychiatric or neurodegenerative disorders**





# Side effects of SSRIs

- ◆ **Slowly developing effect (minimum of 2+ weeks)**
- ◆ **Acute anxiogenic effect**
- ◆ **Nausea, vomiting**
- ◆ **Diarrhoea**
- ◆ **Insomnia**
- ◆ **Decreased libido**
- ◆ **Sexual dysfunction such as anorgasmia**
- ◆ **Agitation**
- ◆ **Aggressivity**

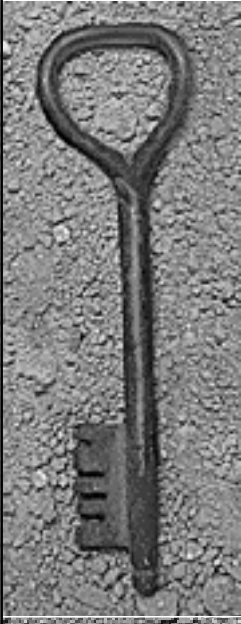


## ***Az *in vivo* állatmodellekkel szemben támasztott követelmények*** (McKinney és Bunney, 1969)

- ◆ **Megjelenés és tünetek tekintetében mutasson lényeges analógiákat az emberi betegséggel**
- ◆ **Rendelkezzen objektíven monitorozható magatartási változással**
- ◆ **A megfigyelt változás legyen visszafordítható a humán terápiában alkalmazott kezeléssel**
- ◆ **Széles körben reprodukálható legyen**

# A szorongás kísérletes modelljei I.

(a viselkedés típusa alapján)

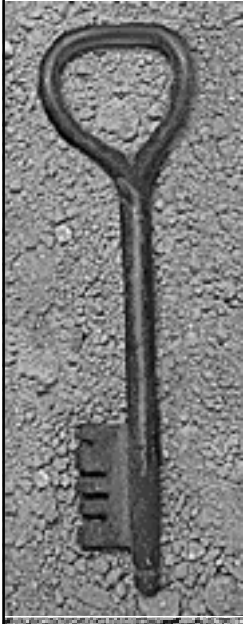


## ◆ Feltétlen (spontán) reakciókon alapuló módszerek

- Felfedező aktivitáson alapuló módszerek
  - emelt keresztpalló (elevated plus-maze)
  - két térfél (light-dark)
  - nyílt porond (open field)-zárt tér (closed field), stb.
- Szociális viselkedésen alapuló módszerek
  - szociális interakció
  - ultrahangos sírás (ultrasonic distress calls)
- Ragadozó elkerülésén alapuló tesztek
  - egér védekező viselkedése (mouse defence test battery)
  - emberi fenyegetés (főemlősökön)
  - ragadozó hangja, szaga által kiváltott reakciók

## ◆ Feltételes (tanult) reakciókon alapuló módszerek

- Konfliktus tesztek
  - Vogel büntetett ivás
  - Geller-Seifter konfliktus
  - majom, galamb konfliktus tesztek
- Egyéb
  - aktív/passzív tanulás
  - kondicionált érzelmi reakció (CER)
  - kondicionált ultrahang kibocsátás, stb.



# A szorongás kísérletes modelljei

(a szorongás szintje alapján)

## ◆ Normál (adaptációt kísérő) szorongás

- emelt keresztpalló (elevated plus-maze)
- ultrahangos sírás (ultrasonic distress calls)
- két térfél (light-dark)
- golyótemetés
- szociális interakció

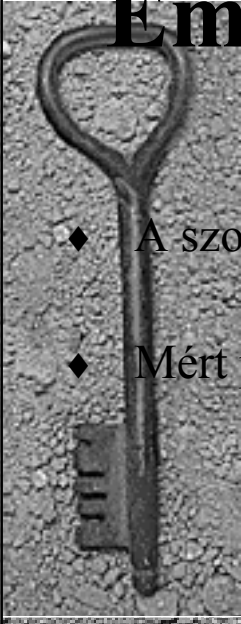
## ◆ Fokozott stresszt kísérő szorongás

- stressz indukálta hipertermia
- Vogel konfliktus teszt
- új ketrec okozta (novelty-induced) stressz

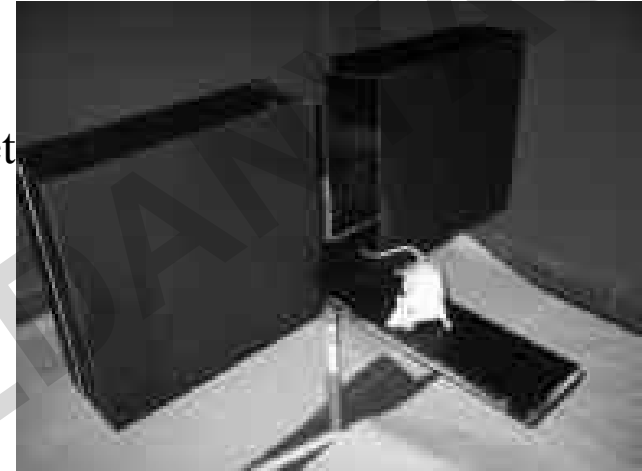
## ◆ Kóros szorongás

- neurokémiaailag indukált szorongás
  - mCPP, CCK4 vagy pentagasztrin, CRF, stb.
- transzgenikus modellek
  - CRF-overexpresszáló egér
  - 5-HT<sub>1A</sub> knock-out, stb

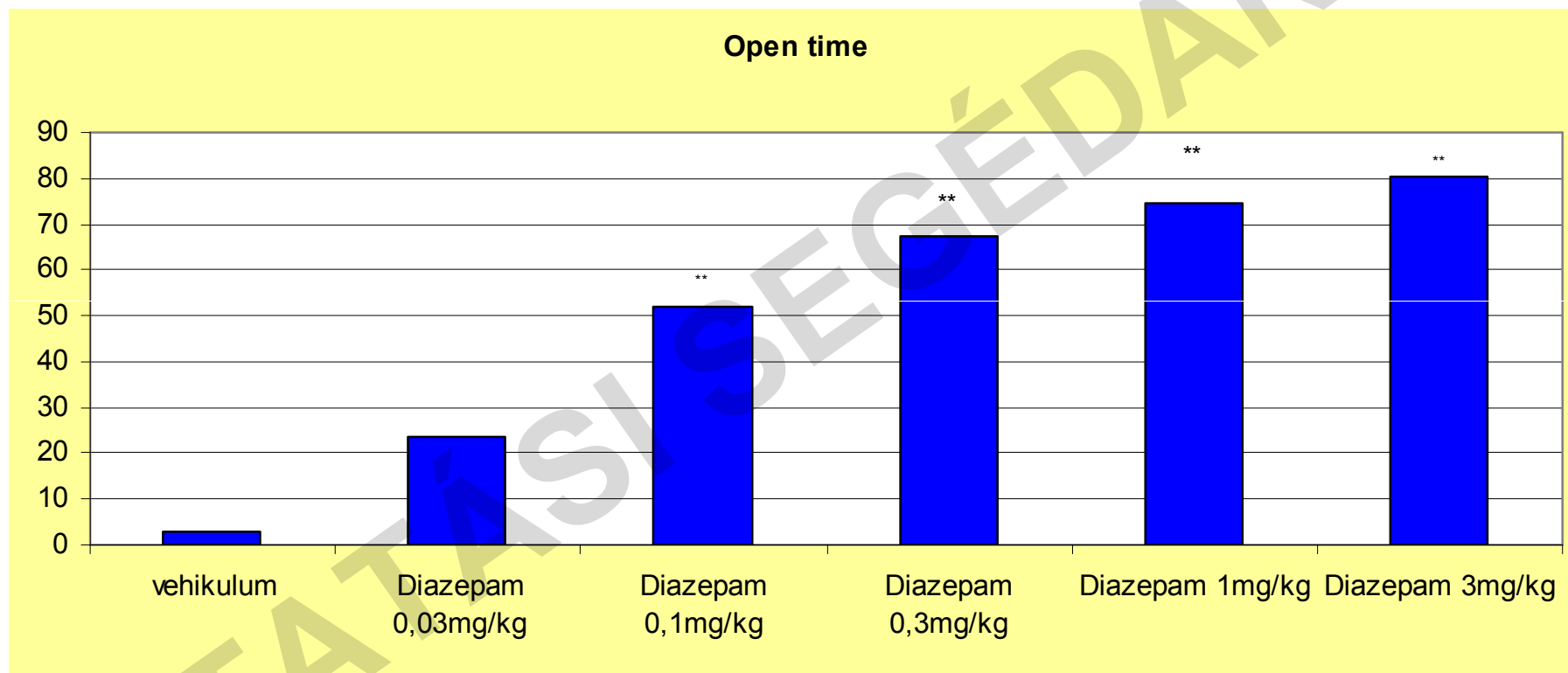
# Emelt keresztlabirintus



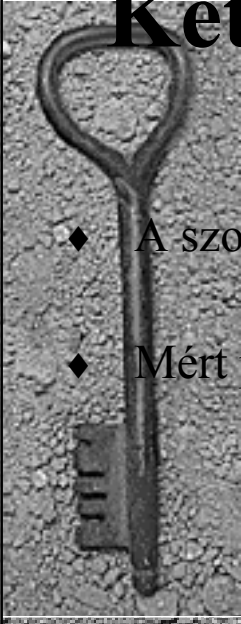
- ◆ A szorongás forrása: nyílt tér, magasság, új környezet
- ◆ Mért paraméterek:
  - nyílt karban töltött idő
  - belépések száma a nyílt karba
  - zárt karban töltött idő
  - belépések száma a zárt karba
  - az összes belépések száma
  - a központban eltöltött idő
- ◆ Anxiolitikus hatás: statisztikailag szignifikáns emelkedés a nyílt karban töltött időben vagy a belépések számában
- ◆ Pelow, S, Chopin, P., File, S.E. and Briley, M.: Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J. Neurosci. Methods*, 1985, 14: 149-167



# Emelt keresztlabirintus



# Két térfél



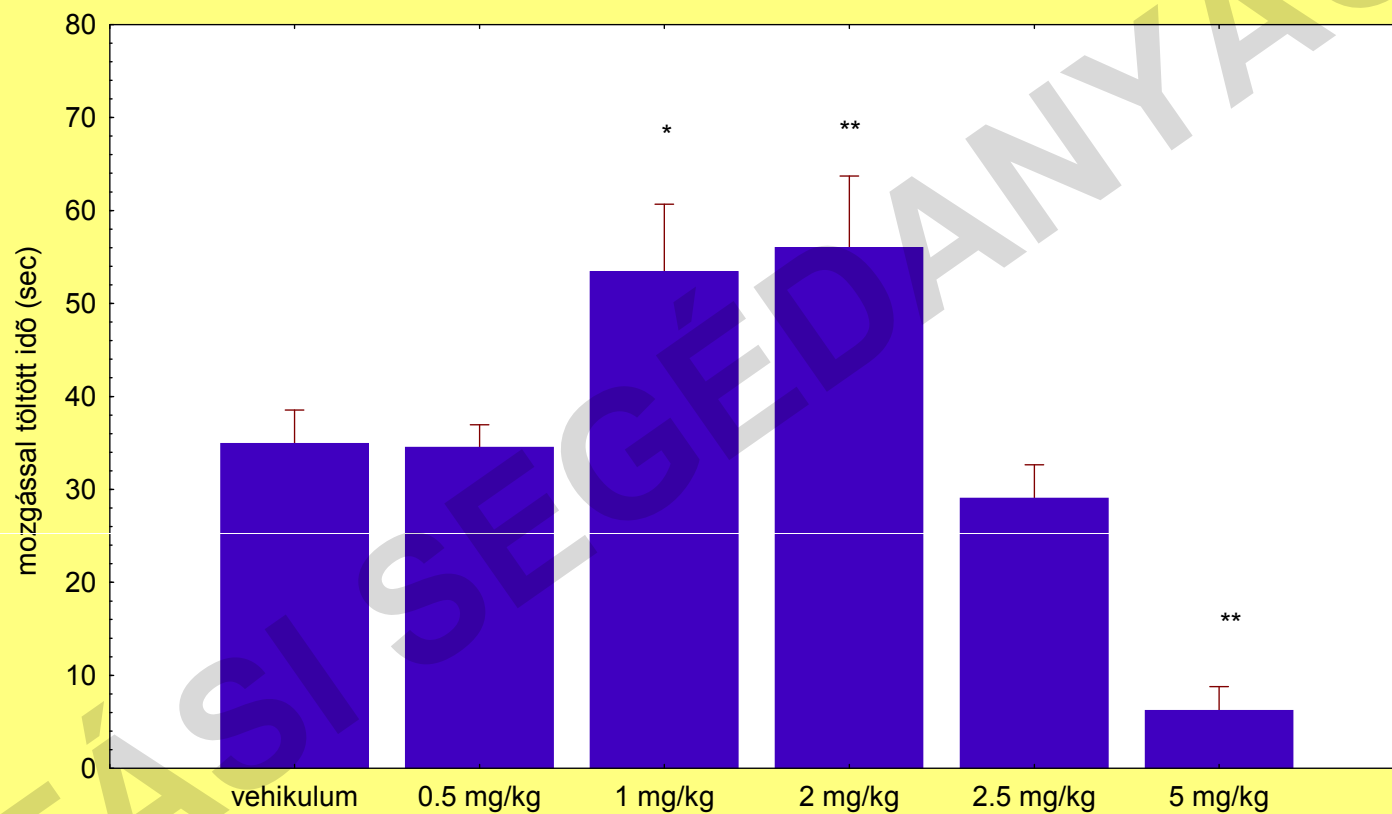
- ◆ A szorongás forrása: világosság, ismeretlen környezet
- ◆ Mért paraméterek: mindkét térfélen eltöltött idő (horizontális, vertikális aktivitás) mozgás gyakorisága átmenetek száma



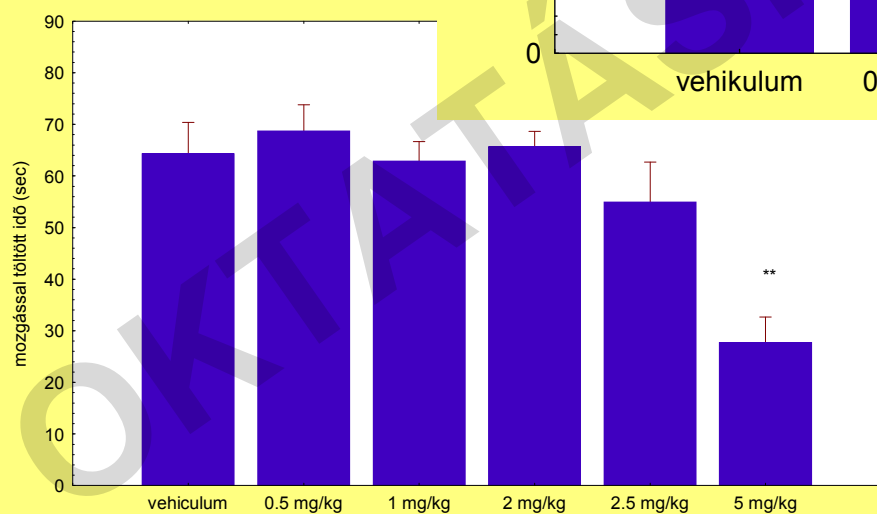
- ◆ Anxiolitikus hatás: statisztikailag szignifikáns emelkedés a világos térfélben mért aktivitásban, vagy az átmenetek számában
- ◆ Costall,B., Jones,B.J., Kelly,M.E., Naylor,R.J. and Tomkins,D.M.: Exploration of mice in a black and white test box: Validation as a model of anxiety. *Pharm.Biochem.Behav.*, 1989, 32: 777-785

# Két térfél modell

Világos térfélén mozgással töltött idő

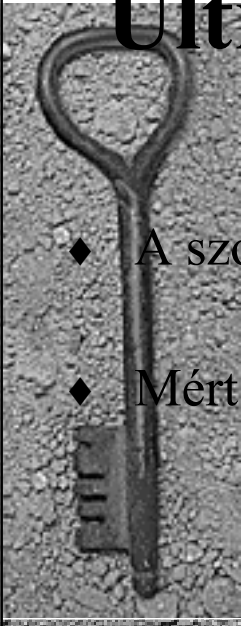


Sötét térfélén

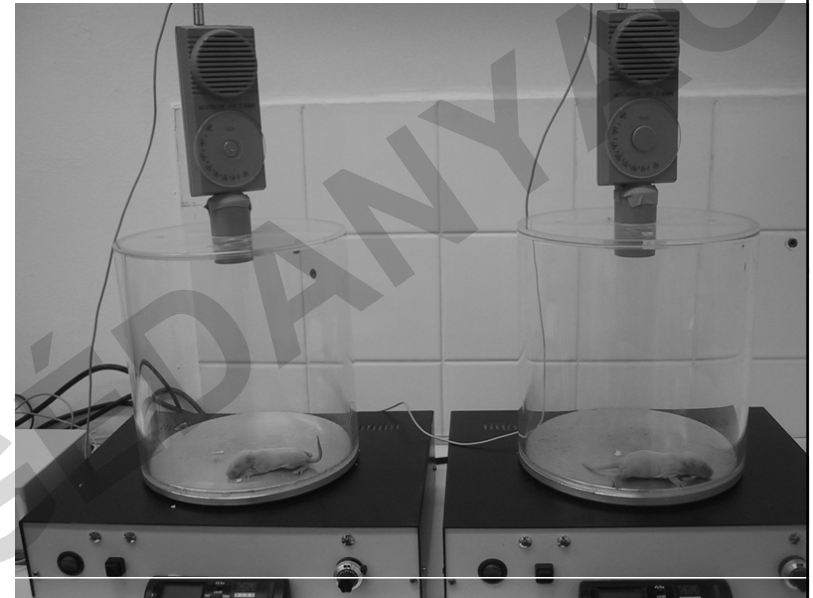




# Ultraszagos sírás

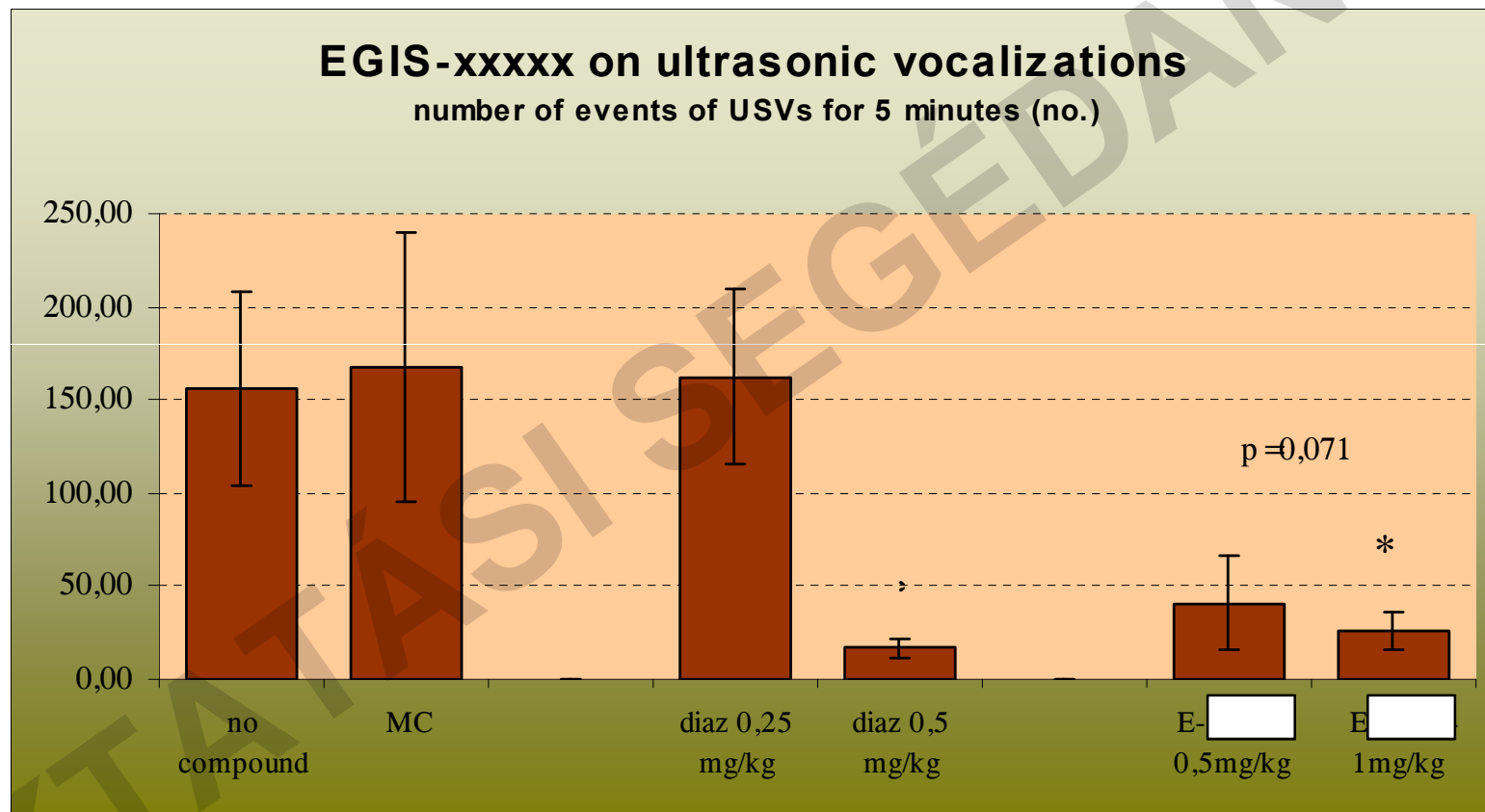


- ◆ A szorongás forrása: elkülönítés az anyától
- ◆ Mért paraméterek: ultrahang kibocsátás időtartama, ultrahang kibocsátás gyakorisága,

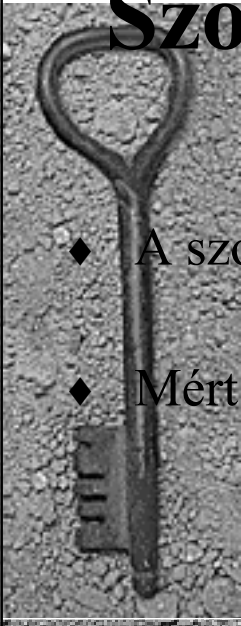


- ◆ Anxiolitikus hatás: statisztikailag szignifikáns csökkenés a fenti paraméterekben
- ◆ WINSLOW J.T. and INSEL T.R. (1991) Serotonergic modulation of the rat pup ultrasonic isolation call: studies with 5HT<sub>1</sub> and 5HT<sub>2</sub> subtype-selective agonists and antagonists. *Psychopharmacology* 105:513-520;

# Az EGIS-xxxx hatásain az ultrahangos sírásra patkányban



# Szociális interakció

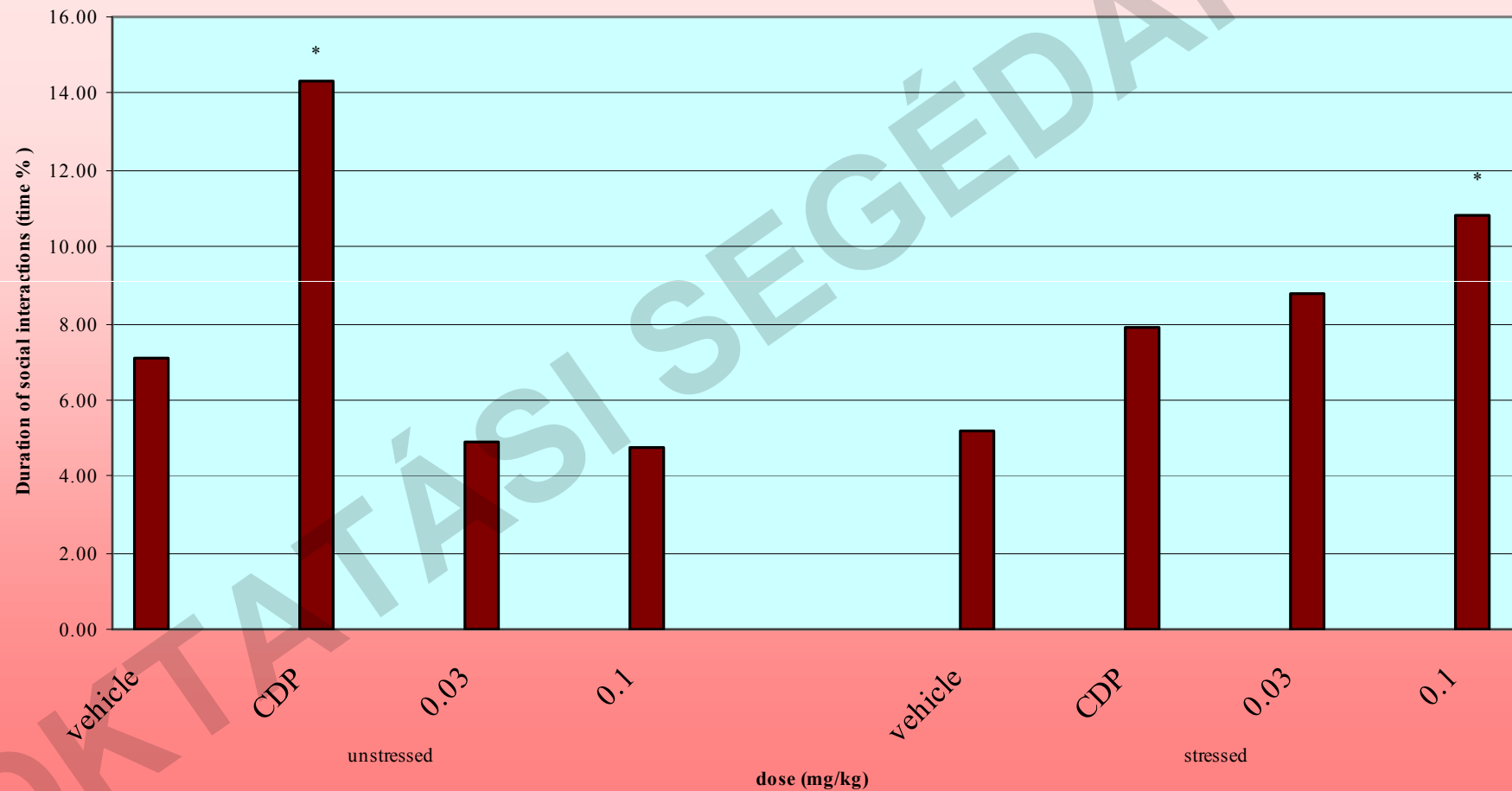


- ◆ A szorongás forrása: idegen fajtárs jelenléte
- ◆ Mért paraméterek: felderítés, járás, szaglászás, szociális kontaktusok, követés, együttes mosakodás, szexuális viselkedés, stb. támadás, verekedés, harapás védekezés, immobilitás, stb.
- ◆ Anxiolitikus hatás: statisztikailag szignifikáns emelkedés a szociális interakciók számában agresszivitás csökkenése



FILE, S.E. and HYDE, J.R.G.: Can social interaction be used to measure anxiety?.  
*Br. J. Pharmacol.* 1978, 62, 19-24

# Az EGIS-xxxx hatása a szociális interakciók időtartamára stresszt követően



# Marble burying

- ◆ **Source of anxiety:** presence of an unfamiliar objects (potential source of danger)
- ◆ **Parameters measured:** number of buried marbles
- ◆ **Anxiolytic effect:** statistically significant decrease in the number of buried marbles



- ◆ BROEKKAMP, C.L.E., JOLY-GELOUIN, D., LLOYD, K.L., and RIJK, H.W.: Major tranquilizers can be distinguished from minor tranquilizers on the basis of effects on marble burying and swim-induced grooming in mice. *Eur.J.Pharmacol.* 126:223, 1986

# Stress-induced hyperthermia (Handling order)

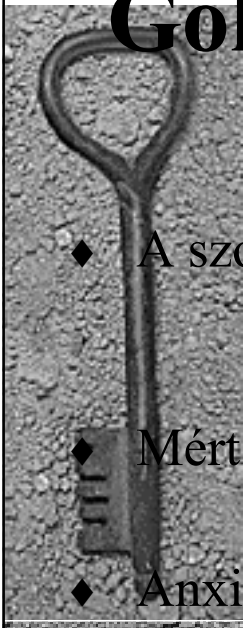
- ◆ **Source of anxiety:** anticipatory anxiety, handling, new environment
- ◆ **Parameters measured:** core temperature in the first three and last three animals in each group of 15 mice
- ◆ **Anxiolytic effect:** body temperature of the last three animals are not significantly different from the first three
- ◆ BORSINI,F, LECCI,A, VOLTERRA,G and MELI,A,: A model to measure anticipatory anxiety in mice? *Psychopharmacology*, 1989, 98: 207-211



# Effect of EGIS-xxxx on stress-induced hyperthermia



# Golyótemetés



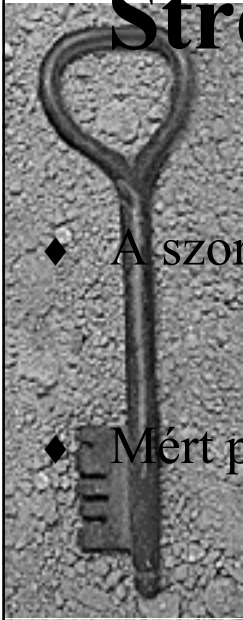
- ◆ A szorongás forrása: ismeretlen tárgyak (potenciális veszélyforrás)
- ◆ Mért paraméterek: betemetett golyók száma
- ◆ Anxiolitikus hatás: statisztikailag szignifikáns csökkenés a betemetett golyók számában



- ◆ BROEKKAMP, C.L.E., JOLY-GELOUIN, D., LLOYD, K.L., and RIJK, H.W.: Major tranquilizers can be distinguished from minor tranquilizers on the basis of effects on marble burying and swim-induced grooming in mice.  
*Eur.J.Pharmacol.* 126:223, 1986



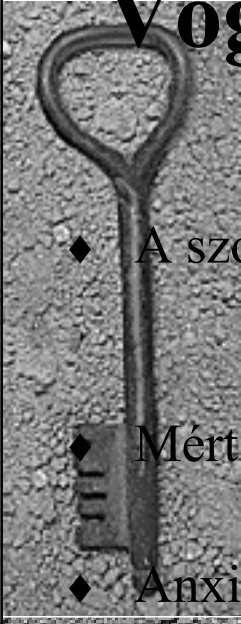
# Stressz-indukálta hipertermia



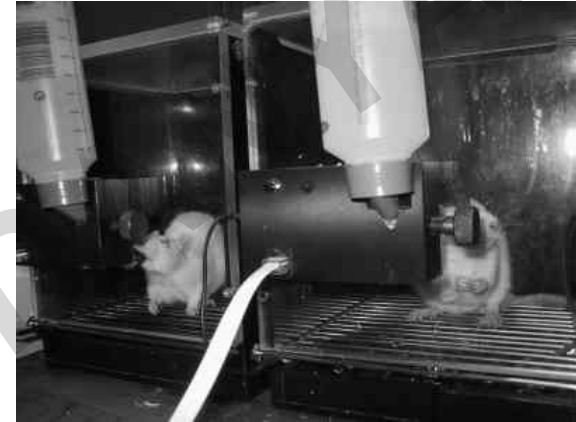
- ◆ A szorongás forrása: várakozás (bekövetkező fenyegetés)
- ◆ Mért paraméterek: testhőmérséklet az első és utolsó három állatban
- ◆ Anxiolitikus hatás: a kontrolltól nem különböző testhőmérséklet a várakozó állatokban
- ◆ BORSINI,F, LECCI,A, VOLTERRA,G and MELI,A,: A model to measure anticipatory anxiety in mice? *Psychopharmacology*, 1989, 98: 207-211



# Vogel konfliktus

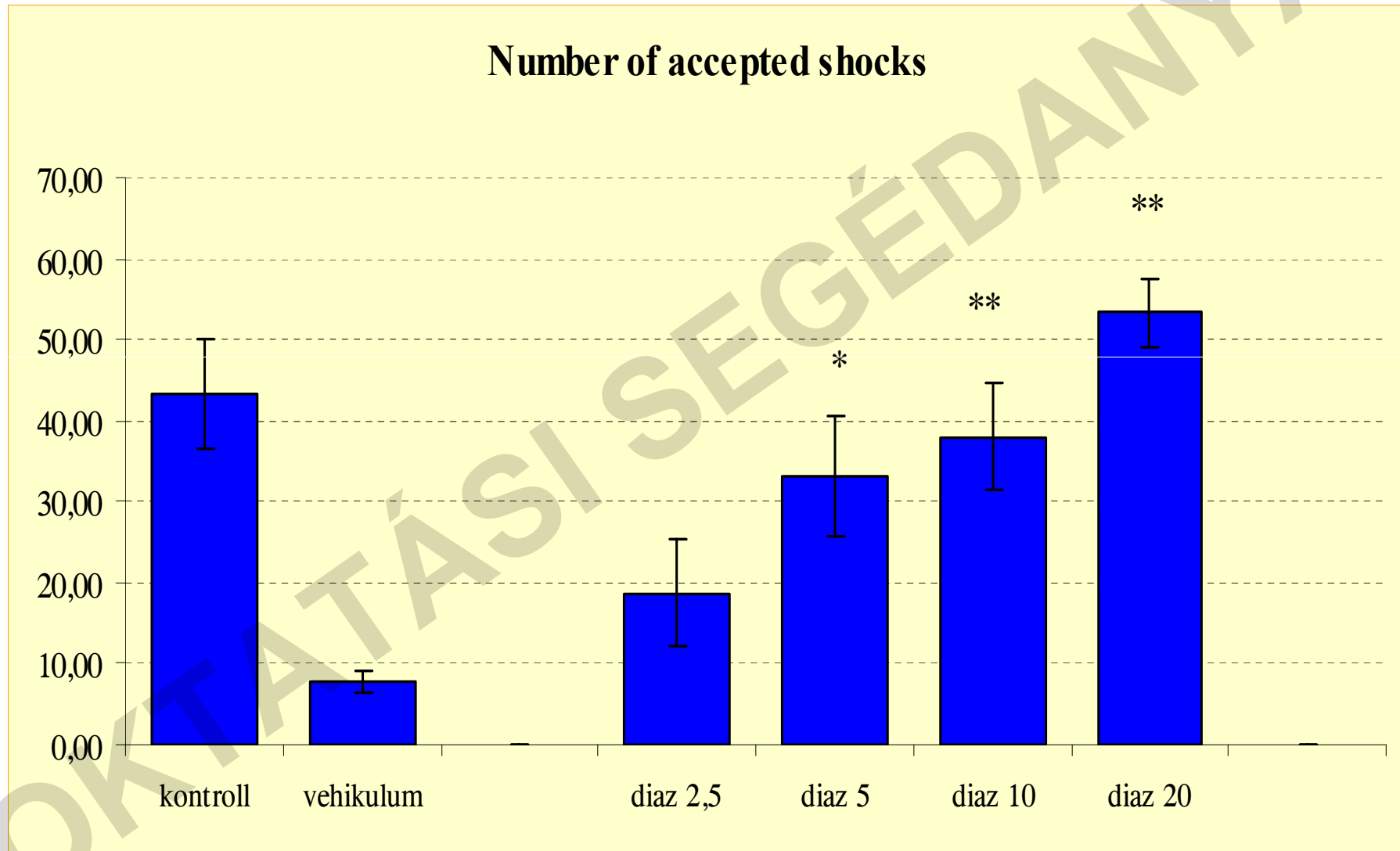


- ◆ A szorongás forrása: konfliktus  
(szomjúság ↔ büntetett ivás)
- ◆ Mért paraméterek: eltűrt áramütések száma
- ◆ Anxiolitikus hatás: statisztikailag szignifikáns  
növekedés a fenti paraméterben

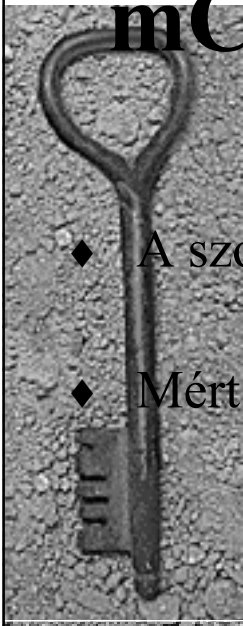


- ◆ VOGEL, J.R., BEER, B. and CLODY, D.E.: A simple and reliable conflict procedure for testing anti anxiety agents. Psychopharmacologia (Berl.), 1971, 21: 1-6

# Vogel konfliktus modell

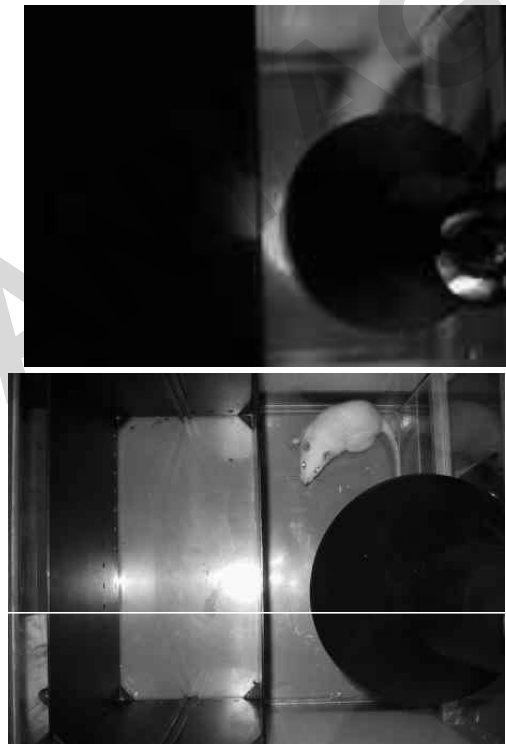


# mCPP-indukálta szorongás



- ◆ A szorongás forrása: kémiai úton keltett szorongás

- ◆ Mért paraméterek: mindkét térfélen eltöltött idő (horizontális, vertikális aktivitás) mozgás gyakorisága átmenetek száma

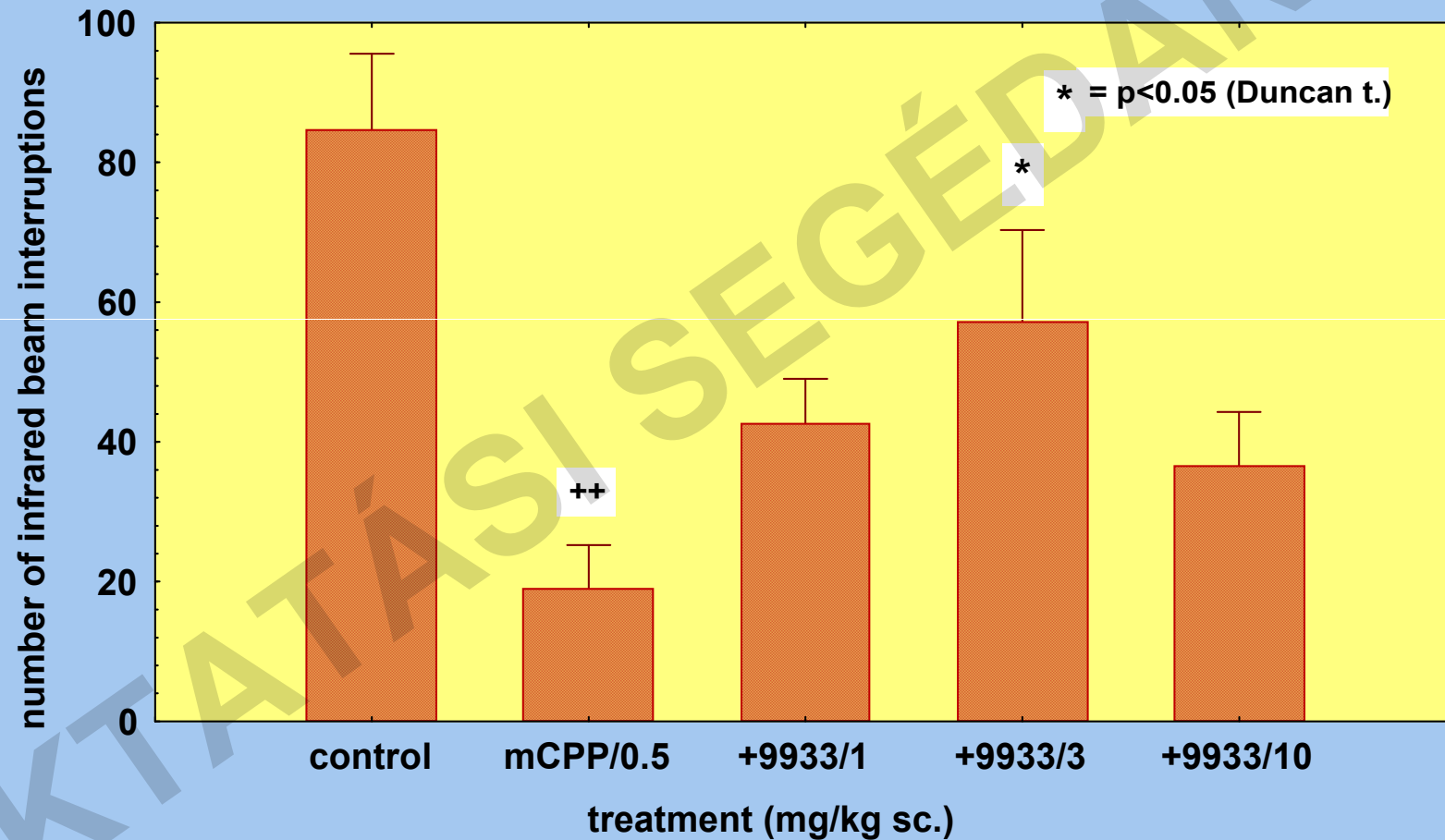


- ◆ Anxiolitikus hatás: statisztikailag szignifikáns emelkedés a világos térfélben mért paraméterekben, vagy az átmenetek számában

- ◆ BILKEI-GORZO,A, GYERTYAN,I and LEVAY,G,: mCPP-induced anxiety in the light-dark box in rats - a new method for screening anxiolytic activity, *Psychopharmacol.*, 1998, 136: 291-298

# mCPP-indukálta szorongás

Effect of EGIS-9933 (S-21406) on the mCPP induced hypomotility



# Depressziók (DSM-IV)

- ◆ Major (unipolaris) depresszió, epizód
- ◆ Major (unipolaris) depresszió, visszatérő
- ◆ Disztimia
- ◆ Egyéb minor depresszió
- ◆ Hipomániás epizód
- ◆ Mániás epizód
- ◆ Bipolaris I. and II. betegség
- ◆ Pszichotikus depresszió vagy mánia

# A depresszió etiológiája

## ◆ Genetikai faktorok

- 8-18-szor gyakoribb előfordulás közeli rokonok esetében
- Releváns géneket még nem azonosítottak (különböző lokuszok a 4-es, 16-os, 18-as, 21-es és az X kromoszómán)

## ◆ Pszichoszociális faktorok

- Premorbid személyiség
- Kiváltó események
- Szociális támogatás. szociális kapcsolatok

## ◆ Kor

- Gyermekkori események
- Általában fiatal felnőttkorban kezdődik
- Első epizód idős korban ritka

## ◆ Gyakoriság: nők 18-34%, férfiak 10-19%

# A depresszió neurokémiai-biokémiai háttere

## ◆ Neurotranszmitterek és aminosavak

- Noradrenalin
- Szerotonin
- Dopamin
- GABA
- Glutamát
- Acetilcolin
- Neuropeptidok

## ◆ Szignál transzdukció, másodlagos hírvívők

- Preszinaptikus NaK-ATP-áz
- Posztzinaptikus „second messenger”-ek
- Proteinkinázok
- Transzkripciós faktorok
- Neurotróf faktorok

## ◆ Neuroendokrin változások

- HPA-tengely: kortizol ↑, CRF-indukálta ACTH-kibocsátás ↓, CRF ↑
- HPT-tengely: TRH-indukálta TSH-válasz csökkent (30-40%), likvor TRH ↑



# **Neuroanatómiai és élettani változások depresszióban**

- ◆ **Csökken a hippocampus térfogata, csökken a dendrit arborizáció**
- ◆ **A limbikus rendszer és a bazális magvak abnormális működése**
- ◆ **Csökken a vérátáramlás a frontális cortexben és a bazális magvakban (PET)**
- ◆ **A membránok foszfolipid anyagcséréje megváltozik (fMRI)**
- ◆ **LTP ↓**

# A depresszió tünetei

- ◆ **Nyomott hangulat, fokozott kiábrándultság és boldogtalanság érzés**
- ◆ **Csökken a fizikai aktivitás, energia**
- ◆ **Csökken a figyelem, a koncentrációképesség elvesztése, memóriazavarok, mentális lassulás**
- ◆ **Csökken az önbecsülés, fokozott bűntudat**
- ◆ **Pesszimizmus, aggodalom, reménytelenségérzés**
- ◆ **Öngyilkossági gondolatok**
- ◆ **Pszichomotoros agitáció, vagy ellenkezőleg, csökkent mozgás**
- ◆ **A normál napi ritmus felborulása, alvászavarok, étvágyvesztés, anorexia**

# A depresszió terápiája

## ◆ Depresszió

### – Farmakoterápia

- Tri- vagy tetraciklusos antidepresszánsok
- MAO-A inhibitorok
- SSRI
- Kevert SSRI és SNRI

### – Pszichoterápia

- Támogató pszichoterápia,
- Kognitív magatartási terápia
- Családi terápia
- Dráma terápia

### – Egyéb

- Alvásmegvonás, fényterápia
- Elektrokonzulzív terápia

## ◆ Mánia

### – Farmakoterápia

- Litium, carbamazepine, valproate
- Kiegészítő 1,4-benzodiazepin terápia, antipszichotikumok
- Elektrokonzulzív terápia

# A depresszió állatkísérletes modelljei

## ◆ Szituációs modellek

- Porsolt erőltett úszás
- Farokfelfüggesztés
- Tanult kilátástalanság
- Muricid aktivitás gátlása

## ◆ Anatómiai – patofiziológiai modellek

- Bulbectomy
- Krónikus enyhe stress

## ◆ Biokémiai modellek

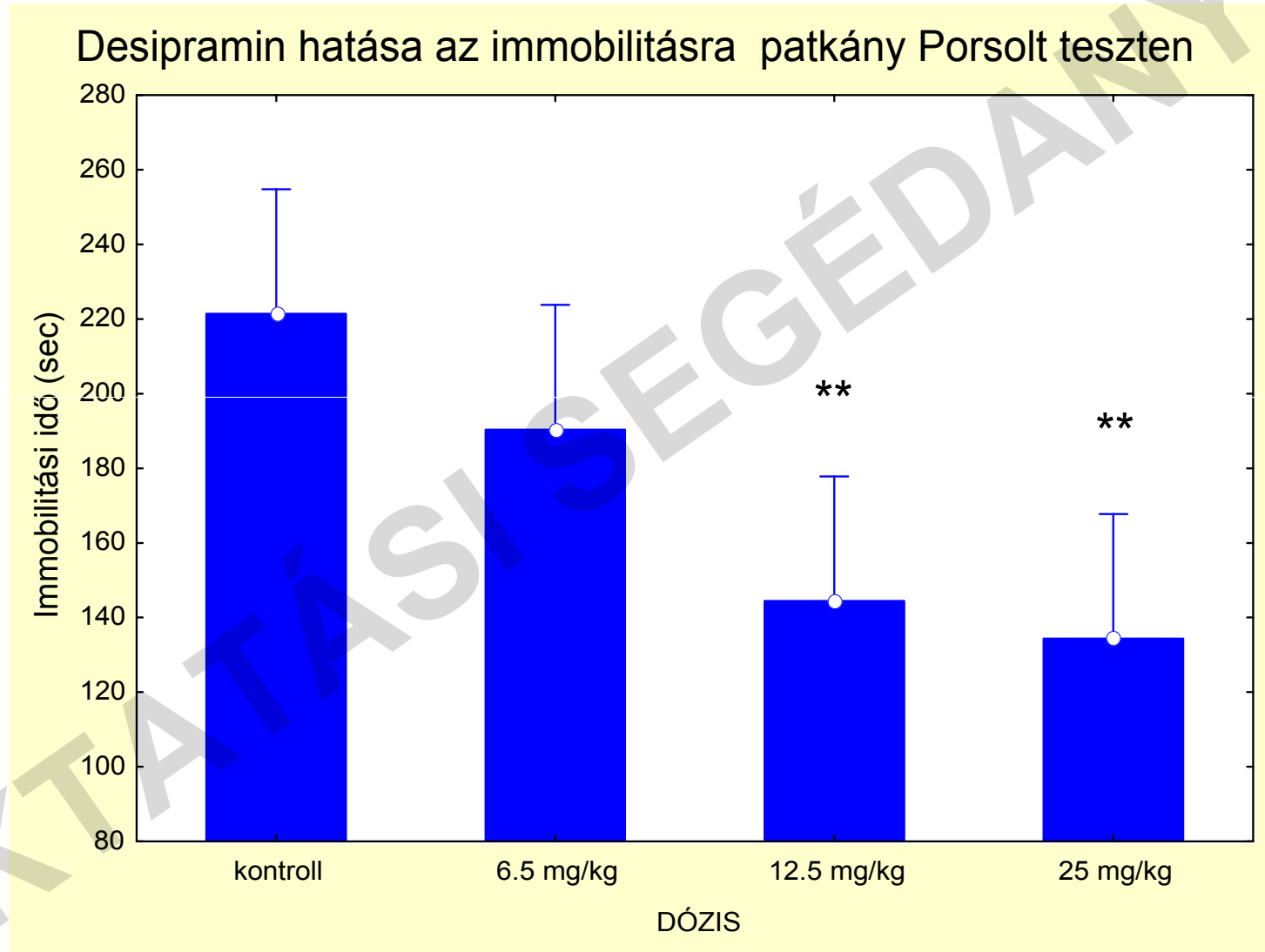
- Tetrabenazin-indukálta ptózis gátlása
- Apomorfín-indukálta hipotermia gátlása
- Yohimbin-toxicitás gátlása

# Porolt forced swimming

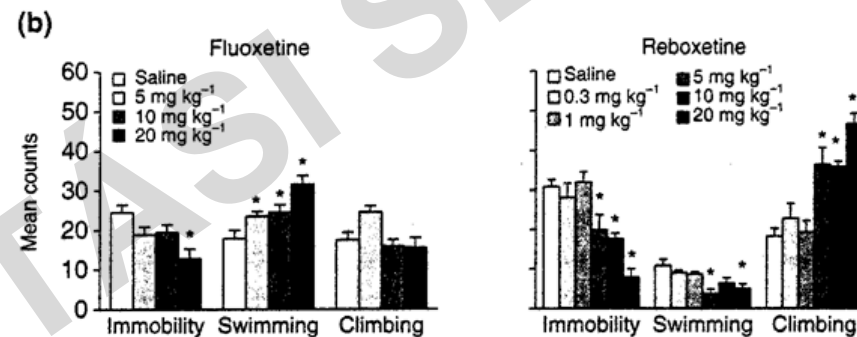
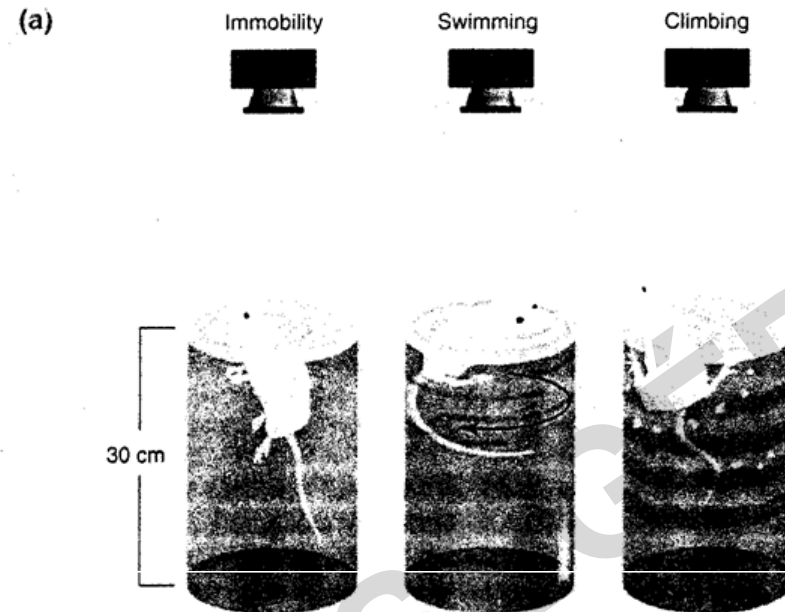
- ◆ **Depressziós tünetek:** reménytelenség,  
immobilitás,  
feladó magatartás  
menekülés felfüggesztése,
- ◆ **Mért paraméterek:** menekülő magatartással  
töltött idő,  
immobilitás  
(úszás, kapaszkodás)
- ◆ **Antidepresszáns hatás:** statisztikailag szignifikáns  
immobilitás csökkenés
- ◆ **Hátránya :** Az SSRI hatás nem konzekvens
- ◆ **PORSOLT, RD et al, (1977) Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. Nature, 266:730-732**



# Porolt modell



# Porolt forced swimming



TRENDS in Pharmacological Science.

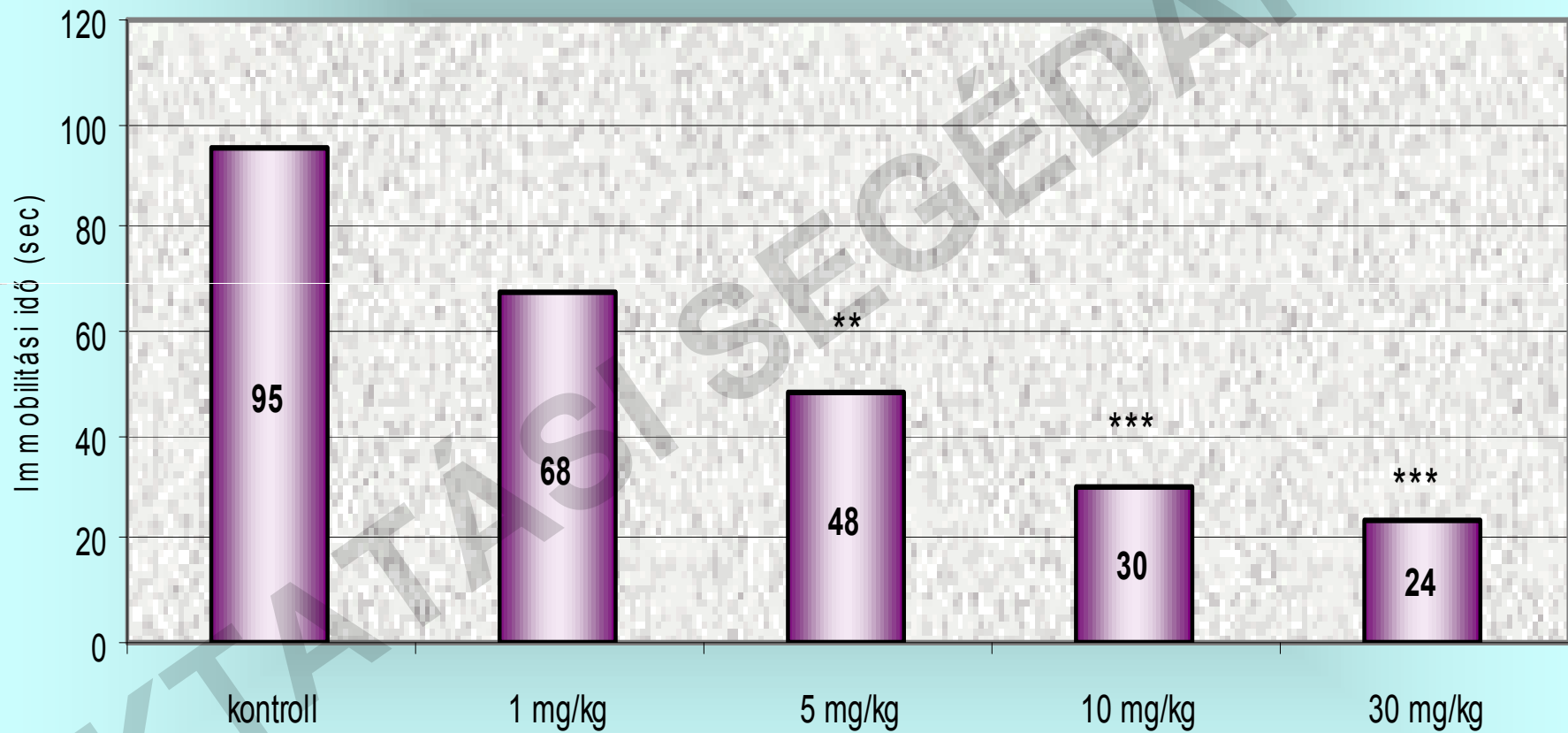
**g. 2.** Rats undergoing forced swim test (FST) behaviors. The modified FST is used to assess the effects of monoamines in antidepressant action. (a) Rats can engage in at least three different forms of behavior: immobility, swimming and climbing. (b) The differential effects of the selective 5-HT uptake inhibitor (SSRI) fluoxetine and the noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine on active behaviors in the FST are shown. Thus, antidepressants that primarily potentiate 5-HT-mediated neurotransmission increase swimming behavior whereas those with primary actions through catecholamines increase climbing behavior. Fluoxetine data are reproduced, with permission, from [10]; reboxetine data are reproduced, with permission, from [11].

# Tail suspension

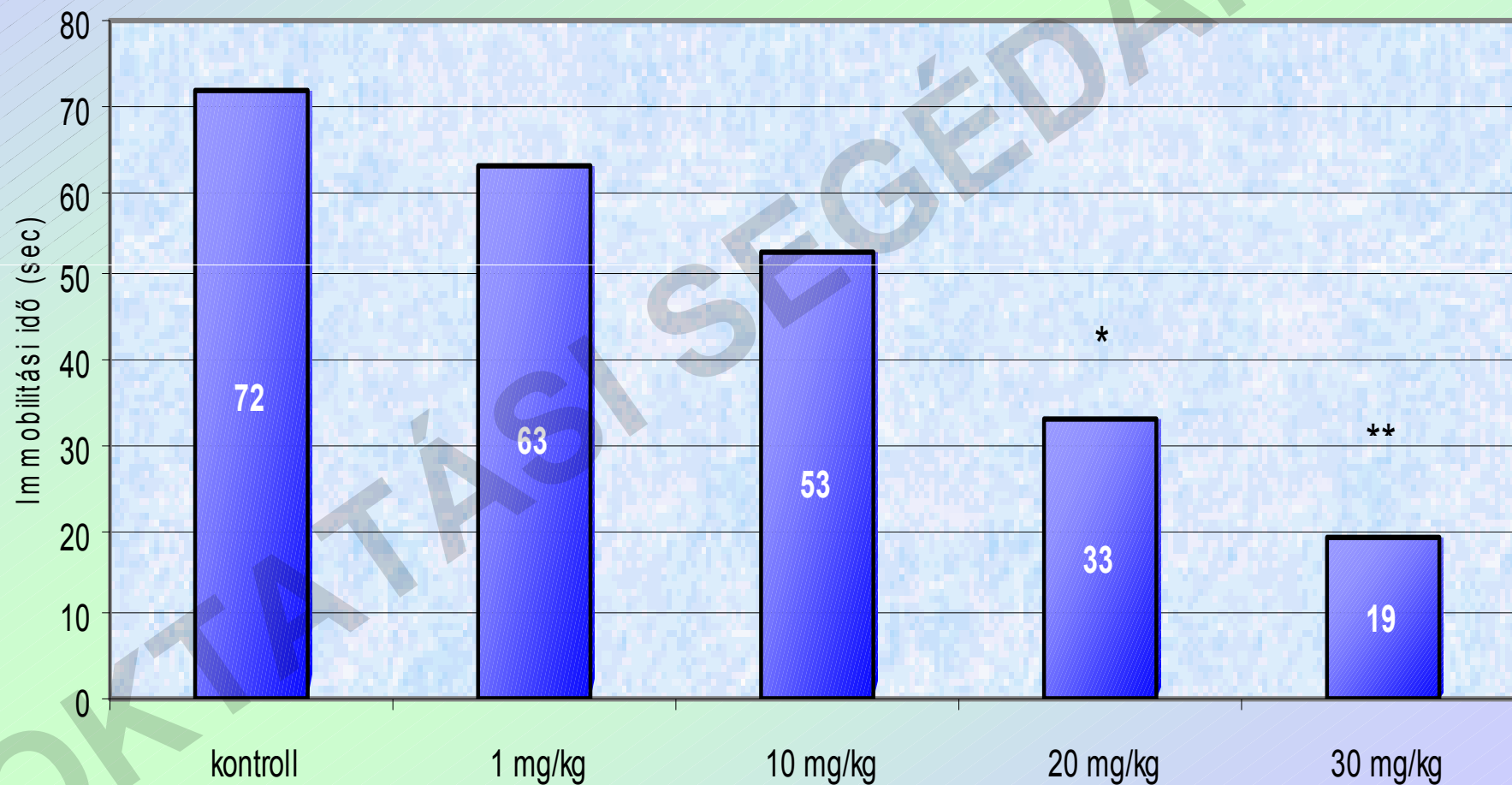
- ◆ **Depressziós tünetek:** reménytelenség,  
immobilitás,  
feladó magatartás  
„reménytelenség”
- ◆ **Mért paraméterek:** aktivitással  
töltött idő,  
immobilitás  
(mozdulatlan lógás)
- ◆ **Antidepresszáns hatás:** statisztikailag szignifikáns  
immobilitás csökkenés
- ◆ **Hátránya :** Az SSRI hatás nem konzekvens



## Citalopram hatása tail suspension teszten (NMRI, fordított ciklus)



## Imipramin hatása tail suspension teszten (NMRI, fordított ciklus)



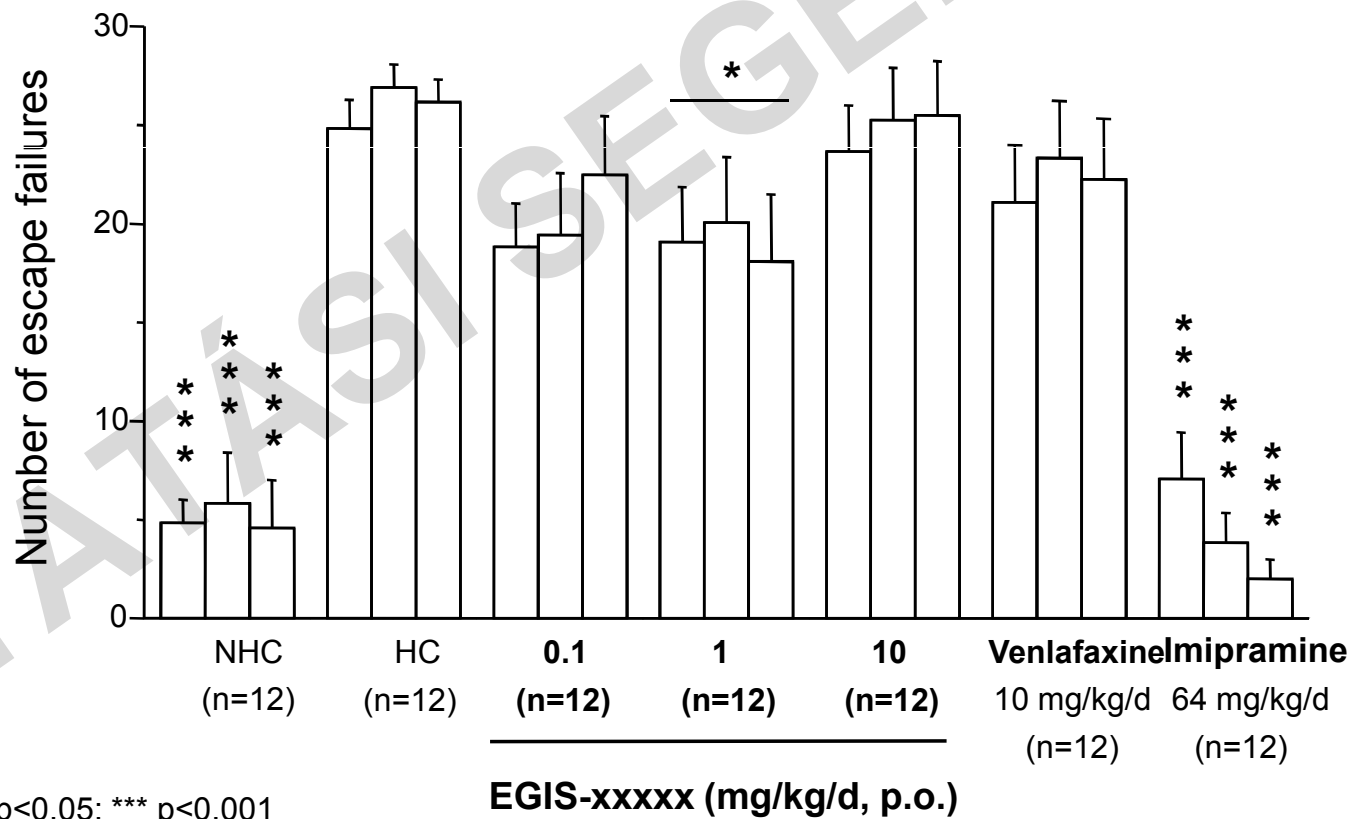
# Tanult kilátástalanság

- ◆ **A depresszió tünetei:** elháríthatatlan sokk, reménytelenség, csökkent aktivitás
- ◆ **Mért paraméterek:** menekülési kísérletek száma
- ◆ **Antidepresszáns hatás:** statisztikailag szignifikáns növekedés a menekülési kísérletek számában
- ◆ **hátránya:** rövidtávú hatás

WEISS, JM and KILTS, D (1998) Animal models of depression and schizophrenia. In: Textbook of Psychopharmacology eds Nemeroff, CB and Schatzberg, H pp88-123

# Tanult kilátástalanság modell patkányban

EFFECTS OF ORAL ADMINISTRATION OF EGIS xxxxx  
ON ESCAPE FAILURES DURING THE THREE DAYS OF SHUTTLE-BOX SESSIONS



# Bulbektómia

- ◆ **A depresszió tünetei:** irritabilitás, hiperaktivitás, csökkent kognitív funkciók, agresszivitás, neurokémiai, neuroendokrin változások
- ◆ **Mért paraméterek:** motoros aktivitás, tanulási és memóriára paraméterek
- ◆ **Antidepresszáns hatás:** csökkent hiperaktivitás, javuló kognitív funkciók, megnövekedett habituáció új környezetben
- ◆ **Hátránya:** időigényes, validitását nem mindenki fogadja el
- ◆ KELLY et al (1997) The olfactory bulbectomized rats as model of depression: an update. Pharmacol. Ther. 74: 299-316

# Knock-out depresszió modellek

Table I. Genetically altered mice that exhibit depression or antidepressant-related behavior<sup>a</sup>

Genetically altered mouse	Depression or antidepressant-related phenotype	Test used	Refs
5-HT <sub>1A</sub> receptor knockout	Antidepressant-like effects	FST, TST	[a-c]
5-HT <sub>1B</sub> receptor knockout	Increased sensitivity to the effects of SSRIs	TST	[g]
	Blockade of antidepressant-like effects	FST	[h]
Dopamine-β-hydroxylase knockout	Blockade of antidepressant-like effects of antidepressants from variety of classes	FST	[d]
α <sub>2A</sub> -Adrenoceptor knockout	Depressive-like effects and blockade of the antidepressant-like effect of imipramine <sup>b</sup>	FST	[i]
α <sub>2C</sub> -Adrenoceptor knockout	Antidepressant-like effects	FST	[j]
α <sub>2C</sub> -Adrenoceptor overexpressing	Depressive-like effects	FST	[j]
Noradrenaline transporter knockout	Antidepressant-like effects	FST, TST	[k]
Monoamine oxidase A knockout	Antidepressant-like effects	FST	[l]
Monoamine oxidase B knockout	Antidepressant-like effects	FST	[m]
Mu opioid receptor knockout	Antidepressant-like effects	FST	[n]
Delta opioid receptor knockout	Depressive-like effects	FST	[n]
G <sub>iα</sub> G-protein knockout	Blockade of antidepressant-like effects of desipramine and reboxetine <sup>c</sup>	FST	[o]
Glucocorticoid-receptor-impaired transgenic	Antidepressant-like effects	FST	[p]
Glutamic acid decarboxylase (65-kDa isoform) knockout	Antidepressant-like effects	FST	[q]
Neural cell adhesion molecule knockout	Antidepressant-like effects	FST	[r]
Tumor necrosis factor α knockout	Antidepressant-like effects	FST	[s]
Angiotensinogen knockout	Antidepressant-like effects	FST	[t]
Adenosine A <sub>2A</sub> receptor knockout	Antidepressant-like effects	FST, TST	[u]
Tachykinin NK <sub>1</sub> receptor knockout	Antidepressant-like effects	FST, TST	[v]
Interleukin-6 knockout	Blockade of the antidepressant-like effects of <i>Hypericum perforatum</i> <sup>d</sup>	FST	[w]
Dopamine D5 receptor knockout	Antidepressant-like effects	FST	[x]
DARPP-32 knockout	Reduced sensitivity to fluoxetine <sup>e</sup>	FST	[y]
CREB mutant (α and Δ isoforms)	Antidepressant-like effects	FST, TST	[z]

<sup>a</sup>Abbreviations: CREB, cAMP response element-binding protein; DARPP-32, dopamine- and cAMP-regulated phosphoprotein of molecular weight 32 000; FST, forced swim test; SSRI, selective 5-HT reuptake inhibitor; TST, tail suspension test.

<sup>b</sup>Imipramine is a nonselective monoamine reuptake inhibitor.

<sup>c</sup>Desipramine and reboxetine are noradrenaline reuptake inhibitors.

<sup>d</sup>Active constituent of St John's wort.

<sup>e</sup>Fluoxetine is an SSRI.

# Tanulási és memória modellek

## ◆ Klasszikus kondicionálás

- Passzív elhárító tanulás
  - Step through
  - Step down
- Aktív elhárító tanulás
  - One way
  - Two way

## ◆ Útvesztő modellek

- Y-útvesztő
- Morris vízi útvesztő
- T-útvesztő
- Nyolckarú labirintus

## ◆ Operáns kondicionálás

- Skinner box



Köszönöm a figyelmet