

# CAPITOLUL 3

## Modelele animale ale depresiei.

### Teoria "neajutorării învățate"

*Anne Vibeke Christensen*

#### INTRODUCERE

Anii din urmă au înregistrat o expansiune însemnată a numărului paradigmelor comportamentale ce au fost propuse ca modele animale ale depresiei (vezi, Willner 1990, Porsolt 1990).

Validitatea modelelor animale poate fi evaluată pe patru grupe de criterii: 1) gradul asemănării simptomatice dintre model și condiția clinică; 2) validitatea predictivă privind gradul în care modelul răspunde adecvat la medicamentele care sunt sau nu eficiente clinic; 3) similitudinea dintre mecanismele fundamentale; 4) similaritatea condițiilor inductoare.

Cel mai important criteriu din cele de mai sus, pentru un model farmacologic este dovedirea unei sensibilități maxime la diferite tipuri de antidepressive (absența unor falși negativi) și dovedirea unei maxime selectivități (absența unor falși pozitivi). Pentru a evita pe cât posibil falșii pozitivi, modelul farmacologic trebuie reevaluat continuu în măsura în care răspunde la noile antidepressive, în special la cele atipice. Falșii pozitivi reprezintă mai puțin o problemă, din moment ce pot fi apoi eliminați prin testări ulterioare.

Prezența unei similități comportamentale scopului clinic ar reprezenta un avantaj important, căci un asemenea model ar apărea mai puțin capabil să descopere doar compoziții asemănătoare.

În plus, similaritatea scopului clinic este necesară în investigarea etiologiei și patogeniei bolii.

Majoritatea modelelor farmacologice arată efectele acute ale antidepressivelor, în timp ce majoritatea antidepressivelor își încep efectul lor clinic doar după câteva săptămâni de tratament. În contrast cu modelele psihologice ale depresiei, unde sensibilitatea la tratamentul cronic, dar nu la cel acut, este o cerință, insistența față de necesitatea eficacității la administrarea cronică, față de cea acută, reprezintă un dezavantaj pentru modelul farmacologic din cauza scăderii rapidității. În orice caz, problema este de importanță minoră, căci efectele tratamentului cronic sunt studiate, în general, într-o fază secundară a evaluării medicamentului, de obicei în mai multe modele psihologice, astfel încât cele două tipuri se completează reciproc.

#### SIMPTOMATOLOGIA DEPRESIEI

Depresia este o tulburare multifățetată: o varietate de simptome pot fi prezente, dar nici unul dintre ele, inclusiv dispoziția depresivă, nu este esențial. În sistemul de clasificare DSM-III (Asociația Psihiatrică Americană, 1980), diagnosticul depresiei majore necesită prezența a cel puțin două săptămâni fie a dispoziției depresive, fie pierderea interesului sau plăcerii în activități care de obicei erau "gustate". În plus, patru dintre următoarele opt

simptome trebuie să fie prezente: lentoare psihomotorie sau agitație, sentiment de lipsă de valoare, autoreproș sau sentiment de culpă excesivă sau inadecvată, gânduri de suicid, scăderea abilității de concentrare, pierderea energiei, descreșterea libidoului, tulburări de somn, tulburări ale apetitului. Mai mult, a existat un larg consens privind existența a două tipuri de depresie. Distincția de bază pare să fie între o depresie reactivă, care răspunde prin ameliorarea dispoziției dacă se acordă atenție și suport, și depresia endogenă sau melancolia, care nu răspunde la astfel de tratament (Kendell, 1976; Willner, 1985).

Din moment ce evenimentele biochimice de bază din depresia endogenă nu sunt încă cunoscute explicațiile teoretice abundă. Un punct de vedere în general acceptat este acela că în depresie operează două mecanisme, unul caracterizat prin scăderea noradrenalinei (NA) și alta prin scăderea activității serotoninei (5-HT). În primul, tratamentul cel mai eficient este considerat inhibiția recaptării neuronale a NA, iar în al doilea, inhibiția recaptării 5-HT. Prima generație de antidepresive afectează atât recaptarea NA, cât și 5-HT, ori numai recaptarea NA. Majoritatea antidepresivelor mai noi sunt compuși care preferențial potenzează serotonina. Totuși, puține antidepresive noi, care nu se potrivesc cu acest model, sunt în practica clinică.

## MODELELE ANIMALE

După cum am menționat mai sus, lista modelelor animale ale depresiei este astăzi destul de largă. Bazându-ne pe teoriile menționate mai sus ele pot fi separate în trei părți: modelele farmacologice, etologice și psihologice ale depresiei. Cu toate acestea, există un grad mare de suprapunere între ele. Multe dintre modelele inițiale au pus în discuție interacțiunea antidepresivelor cu compuși din alte clase farmacologice. Au fost propuse în acest fel numeroase teste ca procedee de screening pentru antidepresive (vezi Danysz și alții, 1989). În general, aceste procedee servesc ca teste biologice pentru acțiunea neurochimică specifică a antidepresivelor și nu s-a sugerat în mod ferm că ar simula depresia. Alte grupe de modele au fost introduse pe baze empirice; pentru moment, ele nu au un context teoretic, dar pot dobândi la un moment dat unul (Willner, 1990; Porsolt și alții, 1991).

Modelele etologice sunt bazate pe faptul că izolarea socială este pe larg considerată a fi unul dintre factorii majori ce contribuie la declanșarea depresiei. Deși modelul de depresie prin izolare-inducere a "disperării" este accesibil primatelor, sarcina neuroștiinței ar fi facilitată printr-un model simplificat ce ar putea fi folosit în mod obișnuit. Asemenea modele etologice simple ale depresiei au fost recent introduse (Panksepp și alții, 1991) prin inducerea disperării prin izolare socială la pui și șoareci.

Printre modelele psihologice interesante sunt în special modelele stres (Willner 1990; Porsolt 1991). Modelul învățării neajutorării este unul dintre ele. Deoarece testul este unul dintre cele mai concludente, va fi expus mai jos.

## NEAJUTORAREA ÎNVĂȚATĂ

Motivul utilizării acestui model ca model al depresiei este similaritatea dintre simptomatologia clinică a depresiei și schimbările comportamentale induse la șoricea, după expunerea la un șoc inevitabil. Simptomele sunt după cum urmează: reducerea locomoției,

reducerea performanței în sarcinile alimentare sau adversive, scăderea agresivității, pierderea ponderală, creșterea nivelului plasmatic de corticosteron, non-supresia la testul de supresie la dexametazona, puternică diferență în vulnerabilitatea la șocul de neevitat. Procedura testului este consecința șocului de neevitat descris anterior în detaliu (Anisman și alții, 1979; Seligman și Weiss 1980 și Sherman și alții, 1982). Procedura de testare în aceste experimente este descrisă de Geoffroy și alții (1990) și în Geoffroy și Christensen (1992) și de aceea este menționată doar pe scurt.

**Procedura testului I.** Două cutii suveică au fost utilizate. În mijlocul fiecărei cutii a fost introdus un perete despărțitor astfel încât pot fi supuși șocului doi șoricici simultan.

*Administrarea subcronică:* La două ore după șocul inevitabil (ziua 1) șoarecii au fost injectați cu medicamentul test sau substanța vehicul. Injecțiile s-au administrat de două ori pe zi, în zilele de 2, 3 și 4. În ziua a 5-a, animalele au fost injectate cu două ore înainte de testul de scăpare din cutia suveică.

*Administrarea acută:* Același procedeu folosit pentru administrarea subcronică, dar șoarecele primește doar o injecție cu medicamentul test (două ore înainte de test).

**Procedura testului II.** Testul cutiei suveică din ziua a 5-a, constă într-o singură sedință. Se îndepărtează peretele despărțitor și se începe testul cu o perioadă de acomodare de 5 minute. Un total de 25 de încercări de evadare nesemnificate au fost prezentate. Șoarecele trebuie să naveteze doar o dată în timpul primelor 10 experiențe, iar în următoarele 15 este necesar să se deplaseze de două ori (FR2) pentru a scăpa de șoc. Eșecul de a răspunde în timpul unui test reprezintă eșecul de salvare.

**Răspunsurile interteste:** Intervalul liber dintre scoruri a durat 20 de minute, timp în care răspunsul nu a avut consecințe previzibile. În plus față de numărul tentativelor de răspuns prin fugă, au fost numărate și trecerile din intervalul dintre teste.

## REZULTATE

**Figura 3.1** arată profilul doză - răspuns la antidepresivele triciclice, precum imipramina și amitriptilina precum, și IMAO izocarboxazida asupra a doi parametri FR2 -eșecul scăpării și trecerile dintre teste. După cum se poate observa din figură, medicamentele au efect doar după administrarea subcronică și nu asupra trecerilor dintre testări.

**Figura 3.2** arată că atât tratamentul cronic, cât și cel subcronic cu substanțe psihostimulante, precum amfetamina (inhibitor de recaptare a dopaminei) apomorfina ca agonist de dopamină (agonist mixt pentru receptorii D1/D2) și quinpirola (agonist specific pentru receptorii D2) reduc numărul FR2-eșecuri ale scăpării. În plus, ele cresc de asemenea numărul trecerilor dintre probe după tratamentul acut. Caracteristic pentru toate cele trei substanțe în administrarea subcronică a fost că ele scad în mod eficient numărul eșecurilor de scăpare FR2 și cresc numărul trecerilor dintre probe.

**Figura 3.3** prezintă faptul că antagonistul dopaminic D1/D2 cis-Z-flupentixol antagonistul dopaminic D2 raclopridul și benzodiazepina diazepam cresc toate eșecurile de evadare (scăpare). Treceri între probe nu au fost văzute.

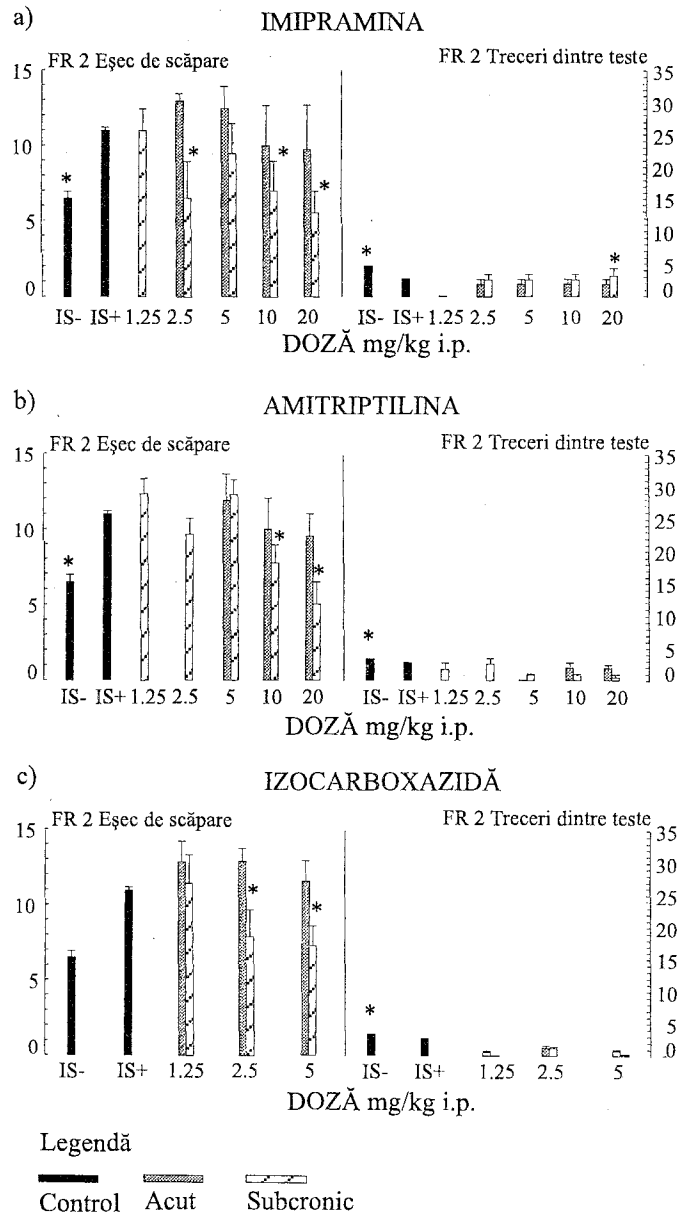


Fig. 3.1

Efectul a) imipraminei, b) amitriptilinei sau c) isocarboxazidei după tratamentul acut și subcronic. Tratamentul acut: o injecție intraperitoneală (IP) cu medicament. Tratamentul subcronic: doza indicată de două ori pe zi, timp de 4 zile. Partea dreaptă indică rata FR2 de trecere dintre teste, iar partea stângă FR2 - eșecul de fugă. IS<sup>-</sup> = neexpunerea la șocul inevitabil. # = IS<sup>+</sup> < alte grupe (p < .05). \* = IS<sup>+</sup> > alte grupe (p < .05).

Fiecare grup constă în cel puțin 8 animale.

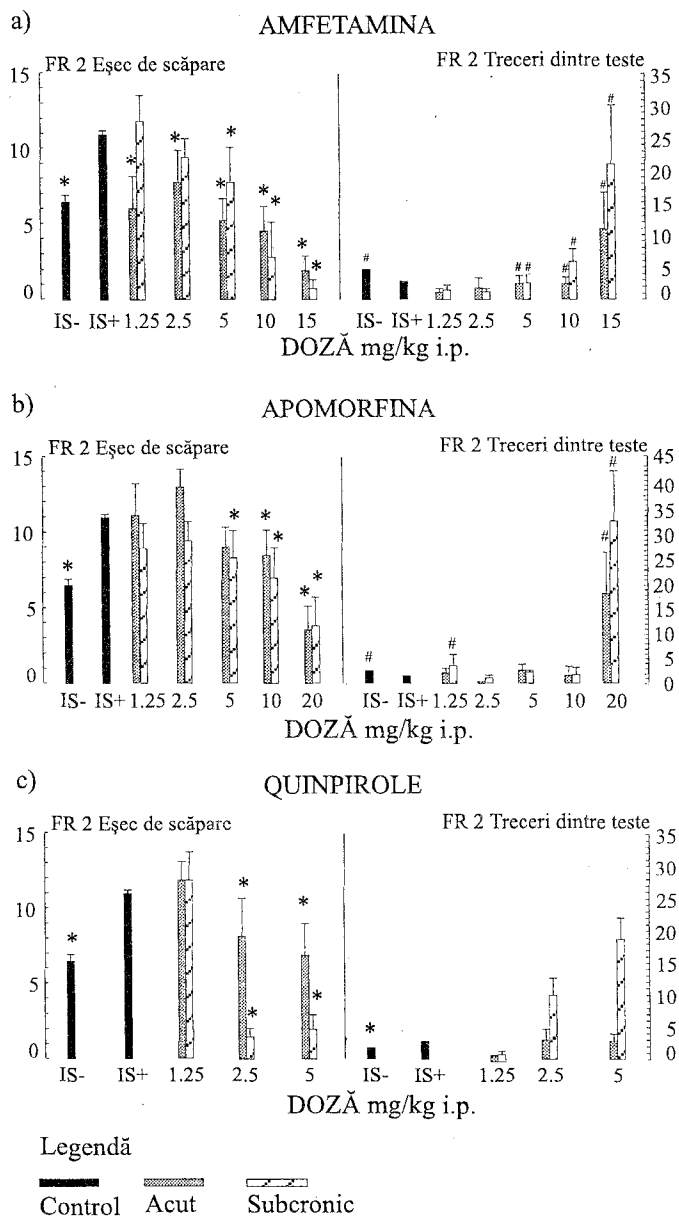


Fig. 3.2.

Legendă:  
 Efectul a) amfetaminei, b) apomorfinei și c) quinpirolului asupra eșecului de scăpare și trecerile dintre teste (simbolurile sunt aceleași ca pentru fig. 3.1).

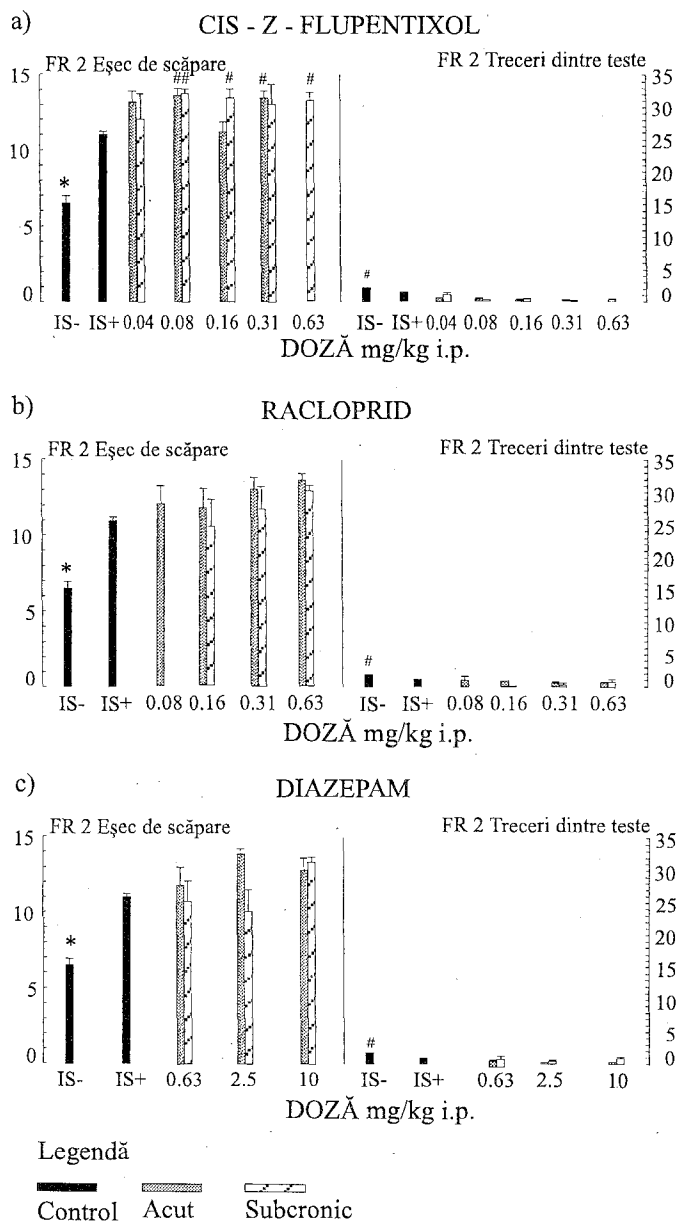


Fig. 3.3

Legendă:

Efectul a) cis-Z-flupentixol, b) raclopridului și c) diazepamului asupra eșecului la scăpare și trecerile dintre teste (simbolurile sunt aceleași ca pentru fig. 3.1).

## DISCUȚII

Anumite modele animale ale depresiei folosesc stresul pentru a induce comportamentul anormal. Neajutorarea învățată (Sherman și alții, 1982; Weiss și alții 1982, Geoffroy și alții, 1990) este printre cele mai bune modele.

Reversul neajutorării învățate este obținut după administrarea subcronică, dar nu după cea acută cu antidepressive triciclice, inhibitori de monoaminoxidază și electroșoc. De asemenea, au efect substanțe cu acțiune selectivă asupra neuronilor serotoninergici (Martin și colab. 1990). Totuși, din moment ce acest efect este bifazic, au existat anumite confuzii privind rezultatele (Geoffroy și colab. 1990, Christensen & Geoffroy 1991). Reversul neajutorării învățate este la fel obținut prin compușii stimulanți psihomotor (Christensen și Geoffroy 1992 in press). În contrast cu antidepressivele, acești compuși au efect după administrarea acută și în perioada dintre probe. Neurolepticele și benzodiazinele cresc tentativele de scăpare (Christensen, în pregătire).

## CONCLUZII

Modelul neajutorării învățate este mai degrabă, un model test specific pentru depresie. Rezultatele fals pozitive pot fi evitate prin includerea testării după administrarea acută și investigarea comportamentului animal în intervalul dintre probe.

### Bibliografie

- American Psychiatric Association:** DSM III-Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Disorders. A.P.A., Washington, 1980.
- Anisman, H.; Remington, G.; Sklar, L.S.:** Effect of inescapable shock on subsequent escape performance: Catecholaminergic and cholinergic mediation of response initiation and maintenance. *Psychopharmacol.* 61: 107 - 124, 1979.
- Christensen, A.V.; Geoffroy, M.:** The effect of different serotonin agonists/antagonists in the learned helplessness animal model of depression. In: Olivier, B.; Mos, J.; Slongen, J.L., eds. *Animal models in psychopharmacology*. Birkhäuser: Basel, 205 - 209, 1991.
- Christensen, A. V.:** The effect of Sertindole in the learned helplessness model of depression: Comparison with neuroleptics. In preparation.
- Danysz, W.; Archer, T.; Fowler, C.J.:** Screening for new antidepressant compounds. In: Willner, P. (Ed) *Behavioural Models in Psychopharmacology: Theoretical, Industrial and Clinical Perspectives*. Cambridge University Press, Cambridge 1990.
- Geoffroy, M.; Christensen, A.V.:** Psychomotor stimulants versus antidepressants in the Learned Helplessness model of depression. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1992 in press.
- Geoffroy, M.; Scheel-Krüger, J.; Christensen, A.V.:** Effect of imipramine in the "learned helplessness" model of depression in rats is not mimicked by combinations of specific reuptake inhibitors and scopolamine. *Psychopharmacology (Berlin)* 101; 371 - 375, 1990.
- Kendall, R. E.:** The classification of depression: A review of contemporary confusion. *Br. J. Psychiatr.* 129: 15 - 28, 1976.

- Martin, P.; Soubrié, P.; Puech, A.J.:** Reversal of helpless behavior by serotonin uptake inhibitors in rats. *Psychopharmacology*. 101: 403 - 407, 1990.
- Panksepp, J.; Yates, G.; Ikemoto, S.; Nelson, E.:** Simple ethological models of depression: Social-isolation induced "despair" in chicks and mice. In: Olivier, B.; Mos, J.; Slangen, J.L. (eds) *Animal models in psychopharmacology*. Birkhäuser: Basel, 161 - 181, 1991.
- Porsolt, R. D.; Lenègre, A.; McArthur, R.A.:** Pharmacological models of depression. In: Olivier, B.; Mos, J.; Slangen, J.L. (eds) *Animal models in psychopharmacology*. Birkhäuser: Basel, 137 - 159, 1991.
- Seligman, M.E.P.; Weiss, J.M.:** Coping behavior: Learned helplessness, physiological change and learned inactivity. *Behavior Research and Therapy*. 18: 459 - 513, 1980.
- Sherman, A.D.; Sacquitne, J.L.; Petty, F.:** Specificity of the learned helplessness model of depression. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 16 : 449 - 454, 1982.
- Weiss, J.M.; Bailey, W.H.; Goodman, P.A.; Goodman, P.A.; Hoffman, L.J.; Ambrose, M.J.; Salman, S.; Charry J.M.:** A model for neurochemical study of depression. In: Spiegelstein, M.Y.; Levy, A. (eds) *Behavioral models and the analysis of drug action*. Proceedings of the 27th. OHOLO conference. Elsevier Publ., 195 - 223, 1982.
- Willner, P.:** *Depression: A Psychobiological Synthesis*. Wiley. New York. 1985.
- Willner, P.:** Animal models of depression: An overview. *Pharmac. Ther.* 45 : 425 - 455; 1990.