

Duże zwierzęta jako potencjalne modele zaburzeń psychicznych i zachowania człowieka

Large animals as potential models of human mental and behavioral disorders

Michał Danek¹, Janusz Danek², Aleksander Araszkiewicz¹

¹ I Klinika Psychiatrii w Bydgoszczy, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

² Zakład Inżynierii Biomedycznej, Uniwersytet Technologiczno-Przyrodniczy w Bydgoszczy

Summary

Many animal models in different species have been developed for mental and behavioral disorders. This review presents large animals (dog, ovine, swine, horse) as potential models of these disorders. The article was based on the researches that were published in the peer-reviewed journals. A literature research was carried out using the PubMed database. The above issues were discussed in the several problem groups in accordance with the WHO International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10), in particular regarding: organic, including symptomatic, disorders; mental disorders (Alzheimer's disease and Huntington's disease, pernicious anemia and hepatic encephalopathy, epilepsy, Parkinson's disease, Creutzfeldt-Jakob disease); behavioral disorders due to psychoactive substance use (alcoholic intoxication, abuse of morphine); schizophrenia and other schizotypal disorders (puerperal psychosis); mood (affective) disorders (depressive episode); neurotic, stress-related and somatoform disorders (posttraumatic stress disorder, obsessive-compulsive disorder); behavioral syndromes associated with physiological disturbances and physical factors (anxiety disorders, anorexia nervosa, narcolepsy); mental retardation (Cohen syndrome, Down syndrome, Hunter syndrome); behavioral and emotional disorders (attention deficit hyperactivity disorder). This data indicates many large animal disorders which can be models to examine the above human mental and behavioral disorders.

Słowa kluczowe: zaburzenia psychiczne, zaburzenia zachowania, duże zwierzęta modelowe

Key words: mental disorders, behavioral disorders, large animal models

Wstęp

Pomimo coraz większej wiedzy na temat zaburzeń psychicznych i zachowania, ważnych w szeroko rozumianej problematyce zdrowia psychicznego, ciągle istnieje potrzeba jej pogłębiania, stąd zaburzenia te są także przedmiotem wielu badań prowadzonych na zwierzętach modelowych, w tym na zwierzętach laboratoryjnych – gryzoniach (najczęściej modyfikowanych genetycznie). Można tutaj wymienić najnowsze badania nad zaburzeniami psychicznymi na podłożu organicznym, wśród których występują choroby neurodegeneracyjne wywołujące otępienie lub przebiegające z otępieniem – choroba Alzheimera [1, 2], choroba Creutzfeldta-Jakoba [3], płasawica Huntingtona [4] i choroba Parkinsona [5], inne specyficzne choroby, takie jak padaczka [6] i stwardnienie rozsiane [7] oraz otępienie naczyniopochodne [8] czy encefalopatia wątrobowa [9]. Kolejną kategorią podlegającą badaniom na zwierzętach laboratoryjnych były zaburzenia psychiczne i zachowania spowodowane używaniem substancji psychoaktywnych [10, 11]. Wiele badań poświęcono także zaburzeniom psychotycznym – schizofrenii [12–14], zaburzeniom afektywnym – stanom depresyjnym, w tym depresji poporodowej [15–19] oraz manii [20]. Na gryzoniach prowadzono też wiele badań nad zaburzeniami nerwicowymi, w tym stanami lękowymi [21–24], zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi [25], zaburzeniami stereotypowymi [26] oraz zespołem stresu pourazowego [27]. Kolejne badania dotyczyły zespołów behawioralnych związanych z zaburzeniami fizjologicznymi i czynnikami fizycznymi, takich jak jadłowstręt psychiczny (anoreksja) [28], żarłoczność psychiczna (bulimia) [29], bezsenność [30] i dysfunkcje seksualne [31]. Szczególny przypadek to badania nad chorobami genetycznymi upośledzającymi sprawność intelektualną człowieka i rozwój psychospołeczny, takimi jak: zespół Downa [32], zespół Huntera [33], autyzm [34, 35] i zespół Retta [36] oraz nad zaburzeniem behawioralno-emocjonalnym, np. nad zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z zaburzeniami koncentracji uwagi (ADHD) [37].

Próby dostosowania naturalnych modeli zwierząt laboratoryjnych do zaburzeń psychicznych i zachowania człowieka są bardzo trudne i obarczone znacznymi problemami w ich interpretacji. Duże zwierzęta modelowe, ze względu na pewne podobieństwa genetyczne, fenotypowe, anatomiczne i fizjologiczne, wiele wniosły do zrozumienia problemów zdrowia człowieka oraz wyznaczenia nowych działań terapeutycznych [38]. Należy więc sądzić, że ich wykorzystanie jako modeli badań wieloczynnikowych chorób ludzi będzie również przydatne.

Cel

Celem niniejszego opracowania było omówienie – na podstawie piśmiennictwa znajdującego się w zasobach PubMed – badań wybranych zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania wykonanych na tzw. dużych zwierzętach modelowych – psach, owcach, świniach i koniach. U tych zwierząt, najczęściej w sposób naturalny, występują schorzenia, które mogą być potencjalnymi modelami wielu zaburzeń obserwowanych u człowieka. Zagadnienia te zostały opisane w kategoriach/podkategoriach ICD-10

(*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th*) i przedstawione w tabelach 1–5.

Zaburzenia psychiczne przebiegające z otępieniem

Tabela 1. **Badania nad chorobą Alzheimera, płasawicą Huntingtona i niedokrwiłością z niedoboru witaminy B₁₂ oraz encefalopatią wątrobową/katatonią wykonane na dużych zwierzętach doświadczalnych**

Gatunek	Model badań	Piśmiennictwo
Choroba Alzheimera (Alzheimer's disease – AD)		
Pies	Model AD wygenerowany przez nadekspresję genu ludzkiego APP, z użyciem technologii SCNT. Naturalny, przedkliniczny model AD/ccSDAT z problemami poznawczymi, nadmiernym gromadzeniem A β i stresem oksydacyjnym. Analiza funkcji poznawczych z użyciem OFT i CT u psów oraz analiza końcowych produktów peroksydacji lipidów: lipofuscyny (LFP), grup karbonylowych białek i witaminy E. Także ocena wpływu atorwastatyny na poziom BVR-A i wyznaczenie korelacji między regulacją „w górę” i potraslającą modyfikacją BVR-A a BACE1 w mózgu starych Beagle'i. W modelu AD badano też wpływ GSIs i GSMs na poziom A β (37), A β (38), A β (40) i A β (42) w CSF.	[39] [40-44] [45]
	Model CDS u starszych osobników oraz ocena zaburzeń poznawczych i poziomu A β 1-42 i A β 1-40 w osoczu krwi psów. Wyznaczenie stosunku A β 42/40 – jako markera rozwoju AD oraz vDNMP – jako wczesny marker spadku funkcji poznawczych w modelu ludzkiego starzenia się i demencji. Także określenie poziomu APP i profilów A β w tkankach mózgu u psów Beagle.	[46-48]
Płasawica Huntingtona (Huntington's disease – HD)		
Owca	GABAA α 1 receptor i immunoreaktywność leu-enkefaliny oraz molekularna charakterystyka agregatów neutrofilów w korze mózgowej owiec OVT73, w transgenicznym modelu postaci HD/JHD.	[49]
Choroba Addisona-Biermera (niedokrwiłość z niedoboru witaminy B ₁₂) (Pernicious Anemia – PA)		
Pies	Podłoże genetyczne IGS u psów rasy Beagle i Border collie – potencjalny model PA u ludzi.	[50]
Encefalopatia wątrobowa/stan podobny do katatonii (Hepatic Encephalopathy – HE/Catatonic-Like Symptoms – CLS)		
Pies	SCPS jako naturalny model HE oraz zmiany behawioralne w zapisie EEGs i VEPs były badane u psów rasy Beagle z zespoleniem wątrobowo-systemowym, Eck's fistula (Portacaval shunt – PCS), prowadzącej do rozwoju HE.	[51-53]

APP – Amyloid Precursor Protein, BACE1 – Beta (β)-secretase 1, BVR-A – Biliverdin Reductase-A, ccSDAT – canine counterpart of Senile Dementia of the Alzheimer Type, CDS – Cognitive Dysfunction Syndrome, CSF – Cerebrospinal Fluid, CT – Curiosity Test, EEGs – Electroencephalograms, GSIs

– Gamma-secretase inhibitors, GSMs – Gamma-secretase modulators, IGS – Imerslund-Gräsbeck syndrome, JHD – Juvenile Huntington’s Disease, LFP – Lipofuscin-like Pigments, OFT – Open-Field Test, SCNT – Somatic Cell Nuclear Transfer, SCPS – Spontaneous Congenital Portosystemic Shunt, vDNMP – Visuospatial Delayed Non-Matching to Position, VEPs – Visually Evoked Potentials

Tabela 2. **Badania nad padaczką, chorobą Parkinsona oraz chorobą Creutzfeldta-Jakoba wykonane na dużych zwierzętach doświadczalnych**

Gatunek	Model badań	Piśmiennictwo
Padaczka (Epilepsia – EPI)		
Pies	Behawioralne zmiany (strach/lęk, agresja defensywna i nienormalne postrzeganie) u psów jako następstwa idiopatycznej EPI odpornej na leczenie. Także ocena czynników ryzyka spontanicznej EPI.	[54, 55]
	Naturalny model pourazowej (uraz głowy) padaczki u psów oraz terapia przeciwpadaczkowa.	[56]
	Zapis iEEG w ogniskowych napadach padaczkowych (w porównaniu z dynamiką międzynapadowych wyładowań) oraz długoterminowe prognozowanie napadów padaczkowych z użyciem iEEG.	[57, 58]
Owca	U dorosłych owiec model badania nad wyładowaniami w czasie ogniskowej EPI (wywołanej iniekcją penicyliny do prawej kory przedczołowej), z użyciem iEEG i fMRI.	[59]
Świnia	Charakterystyka sekwencji czasowych napadów padaczkowych w zapisie EEG w czasie ogniskowej EPI wywołanej dynamiczną iniekcją penicyliny do kory somatosensorycznej podczas głębokiego znieczulenia izofluranem.	[60]
Koń	Potencjalne podobieństwo między JIE/BFNC a idiopatyczną EPI noworodków ludzkich, w odniesieniu do genu KCNQ2.	[61]
Choroba Parkinsona (Parkinson’s disease – PD)		
Pies	Model PD u rasy Beagle wywołany podaniem MPTP (izochinolina) oraz objawy depresji i narastające otępienie. Także model PD po intoksykacji MPTP oraz ocena metabolicznych zmian w mózgu (prążkowiu) z użyciem ¹ H-MRS.	[62, 63]
Świnia	Model PD po iniekcji MPTP u świni miniaturowej. W ocenie zmian behawioralnych zastosowano nowy system skringowy oparty na UPDRS u ludzi z PD, natomiast w ocenie zmian patologicznych mózgu – PET-CT oraz INC.	[64]
Koń	NPE („Chewing Disease”) jako model toksycznej postaci PD (TEP), z obrazem klinicznym zmian istoty czarnej i gałki bladej mózgu i neuronów dopaminergicznych.	[65]
Choroba Creutzfeldta-Jakoba (Creutzfeldt-Jakob disease – CJD)		
Owca	Model scrapie oraz ocena działania kwinakryny, w potencjalnym odniesieniu do leczenia CJD.	[66]

fMRI – functional Magnetic Resonance Imaging, ¹H-MRS – Single voxel ¹H water suppressed magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS at 3 T), IHC – Invasive Immunohistochemistry, iEEG – intracranial Electroencephalography, JIE – Juvenile Idiopathic Epilepsy/BFNC – Benign-Familial

Neonatal Convulsion, MPTP – 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine, NPE – Nigropallidal Encephalomalacia, PET-CT – Positron Emission Tomography-Computed Tomography, TEP – Toxic Equine Parcinsonism, UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Zgodnie z danymi zawartymi w tabelach 1 i 2 poszczególne zwierzęta domowe były modelami wielu zaburzeń psychicznych przebiegających z otępieniem u ludzi. Pierwszą opisaną jest choroba Alzheimera, której towarzyszą neurodegeneracyjne zmiany w mózgu, w tym powstanie splotów neurofibrilarnych (*Neurofibrillary Tangles* – NFT) i płytek starczych (*Senile plaques* – SP). Podłoże genetyczne formy rodzinnej AD o późnym początku związane jest z mutacją w genie APP (*Amyloid Precursor Protein*) zlokalizowanym w chromosomie 21, który koduje białko prekursorowe amyloidu- β ($A\beta$). U psów wygenerowano (przez nadekspresję genu ludzkiego APP zawierającego mutację charakterystyczną dla rodzinnej postaci AD) model choroby Alzheimera z jej charakterystycznymi objawami (*AD-like symptoms*) i zmianami patologicznymi podobnymi do tych, jakie obserwuje się w AD u ludzi (powiększenie komórek, zmiany zanikowe w hipokampie i obecność blaszek β -amyloidu w mózgu) [39]. Z kolei w naturalnych modelach ccSDAT/CDS u psów Beagle wykazano liczne problemy poznawcze, nadmierne gromadzenie $A\beta$ i stres oksydacyjny, oraz dokonano oceny produktów peroksydacji lipidów: lipofuscyny (LFP), grup karbonylowych białek i witaminy E, związanych z uszkodzeniami oksydacyjnymi mózgu psów z demencją. U psów tej rasy (w zależności od wieku) stwierdzono także wzrost aktywności reduktazy biliwerdynowej (BVR-A) w płacie ciemieniowym po podaniu atorwastatyny oraz korelację między regulacją „w górę” BVR-A i potranslacyjną modyfikacją α -sekretazy 1 (BACE1) w mózgu tych zwierząt. W innych badaniach określono mózgowy profil $A\beta$ i poziom $A\beta$ 1-42 i $A\beta$ 1-40 w osoczu krwi oraz oceniono wpływ GSIs (inhibitor γ -sekretazy) i GSMs (modulator γ -sekretazy) na poziom $A\beta$ (37), $A\beta$ (38), $A\beta$ (40) i $A\beta$ (42) w płynie mózgowo-rdzeniowym psów. Wyznaczono również stosunek $A\beta$ 42/40 jako marker rozwoju AD i vDNMP jako wczesny marker spadku funkcji poznawczych dla modelu ludzkiego starzenia się i otępienia [40-48].

Płásawica Huntingtona jest genetyczną chorobą neurodegeneracyjną OUN (mutacja w genie HD kodującym białko huntingtynę, położonym na chromosomie 4), przebiegającą z mimowolnymi, niekontrolowanymi ruchami płásawicznymi oraz zaburzeniami psychicznymi i otępieniem. W młodocianej postaci HD – JHD (dzieci i niektórzy nastolatki) zamiast płásawicy częściej występuje sztywność mięśni. Także, w przeciwieństwie do dorosłych ludzi z HD, padaczka może wystąpić częściej u pacjentów z JHD.

W modelu transgenicznym (OVT73) owiec wykazano spadek GABAA α 1 receptora w prądkowiu i immunoreaktywności neuroprzekaźnika leu-enkefaliny (*leu-enkephalin*) w gałce bladej. U tych zwierząt zidentyfikowano postępujące z wiekiem zmiany neurozwyrodnieniowe występujące w HD: agregaty neutrofilów (NAs) w korze mózgowej oraz neuronalne wewnątrzjądrowe wtręty (NIIs) w korze gruszkowatej [49].

Choroba Addisona-Biermera (*Pernicious Anemia* – PA) jest chorobą autoimmunologiczną. Niedobór witaminy B₁₂ oprócz niedokrwistości megaloblastycznej może spowodować nieodwracalne zmiany w OUN przejawiające się objawami neurologicznymi i psychiatrycznymi, w tym od łagodnych zaburzeń poznawczych (*Mild Cognitive*

Impairment – MCI) po otępieniu, zaburzenia świadomości, zespoły urojeniowe i stany depresyjne. U psów rasy Beagle i Border collie zbadano podłoże genetyczne IGS (Zespół Imerslund-Gräsbeck albo zaburzenie wchłaniania jelitowego kobalaminy) – potencjalnego modelu PA u ludzi. W tych badaniach znaleziono związek między fenotypem psów z IGS i wariantem genu CUBN:c.786delC [50].

Zespolenie wrotno-systemowe, przetoka wrotna, *Eck's fistula (Portacaval Shunt* – PCS), prowadzi do rozwoju encefalopatii wątrobowej (HE), dlatego psy (wilczarze) dotknięte SCPS (u psów możliwe jest wewnątrzwątrobowe i zewnątrzwątrobowe zespolenie) mogą być modelem badań nad tym schorzeniem u ludzi. U chorych psów rasy Beagle stwierdzono objawy apatii, ospałości i zbliżone do symptomów opisywanych w katatonii (*Catatonic-Like Symptoms*) oraz wzrost poziomu białka C-reaktywnego [51-53].

Padaczka (specyficzne zaburzenie neurologiczne przebiegające z napadami padaczkowymi jako efekt nadmiernej aktywności komórek nerwowych kory mózgu) została opisana przez wielu autorów z wykorzystaniem zwierząt modelowych – psów, owiec, świń i koni. U tych pierwszych przeprowadzono badania nad padaczką spontaniczną (EPI). Omówiono czynniki ryzyka i zaburzenia zachowania (strach/lęk, agresja defensywna i nienormalne postrzeganie) u psów dotkniętych EPI, przedstawiono zapis iEEG w ogniskowych napadach padaczkowych (w porównaniu z dynamiką wyładowań międzynaapadowych) oraz długoterminowe prognozowanie napadów padaczkowych z użyciem iEEG [54-58]. Opisano również przypadki padaczki u psów wywołanej urazami głowy (*Posttraumatic Epilepsy* – PTE), które mogą być modelami EPI wywołanymi przez uszkodzenia pourazowe mózgu (*Traumatic Brain Injury* – TBI) u ludzi [58].

Padaczka ogniskowa była również wywoływana iniekcją penicyliny do prawej kory przedczołowej (dorosłe owce) oraz dynamiczną iniekcją tego antybiotyku do kory somatosensorycznej (świnie). W tych modelach prowadzono badania diagnostyczne z użyciem iEEG i/lub fMRI [59, 60]. Zachodzi też potencjalne podobieństwo między JIE/BFNC u koni a łagodną rodzinną padaczką dziecięcą u ludzi (*Bening Familial Infantile Epilepsy* – BFIE), w związku z istnieniem genu KCNQ2. W literaturze z zakresu weterynarii wskazuje się, że człowiek może być modelem badań nad JIE u źrebiąt koni arabskich [61].

Choroba Parkinsona to neurodegeneracyjna choroba układu pozapiramidowego, w której dochodzi do zwyrodnienia komórek nerwowych dopaminergicznych i upośledzenia uwalniania neurotransmitera – dopaminy w istocie czarnej i prążkowie. U ludzi prowadzi ona do bradykinezy/akinezy, drżenia spoczynkowego, sztywności mięśniowej i niestabilności postawy oraz do licznych zaburzeń vegetatywnych i spowolnienia procesów psychicznych i pamięciowych. Zwierzęta domowe były również modelami choroby Parkinsona (PD). U psów rasy Beagle wywołano PD podaniem MPTP, Izochinoliny – związku odpowiadającego za uszkodzenia układu nerwowego. U tych zwierząt oprócz objawów depresji wykazano narastające otępienie. Model PD po intoksykacji MPTP posłużył także do oceny metabolicznych zmian w mózgu (prążkowie), z użyciem ¹H-MRS [62, 63]. Opisano również model PD po iniekcji MPTP u świni miniaturowej. U tych zwierząt wykazano liczne zaburzenia zachowania

oraz zmiany patologiczne mózgu (destrukcja neuronów dopaminergicznych mózgu w obrazowaniu PET-CT oraz w badaniach INC) [64]. U koni naturalnym modelem toksycznego (zatrucie spowodowane przez spożycie roślin z rodziny astrowatych, *Centaurea solstitialis*) parkinsonizmu jest NPE („Chewing Disease”). W badaniach wykazano degeneracyjne zmiany istoty czarnej oraz gałki bladej mózgu [65].

Choroby prionowe, pasażowalne encefalopatie gąbczaste (*Transmissible Spongiform Encephalopathies* – TSE), to grupa specyficznych chorób zakaźnych układu nerwowego ludzi i zwierząt wywoływanych przez patologiczne białka PrP^{sc}. Wydaje się, że badania nad chorobą Creutzfeldta-Jakoba (*Creutzfeldt-Jakob disease* – CJD), także w ocenie substancji hamujących proces akumulacji patologicznych protein w komórkach nerwowych, mogą być prowadzone z wykorzystaniem modelu scrapie u owiec. W przedstawionych badaniach *in vivo* nie potwierdzono działania terapeutycznego kwinakryny [66].

Zaburzenia psychiczne i zachowania spowodowane używaniem substancji psychoaktywnych oraz zaburzenia afektywne i psychotyczne

Tabela 3. Badania nad zatruciem alkoholowym i wpływem morfiny, manią i depresją oraz schizofrenią i psychozą poporodową wykonane na dużych zwierzętach doświadczalnych

Gatunek	Model badań	Piśmiennictwo
Zatrucie alkoholowe (Alcoholic Intoxication – AI)		
Owca	Model upojenia alkoholowego (alkohol podawany dożylnie) u ciężarnych owiec rasy Suffolk, ze zmianami rozwojowymi neuronów u płodów.	[67]
Nadużywanie morfiny (Abuse of Morphine – AM)		
Pies	Model wielokrotnego podania opiatu (AM) u psów Beagle i jego wpływu na obecność receptora mózgowego 5-HT _{2A} mierzoną z użyciem (123)I-R91150 SPECT.	[68]
Świnia	Model AM (oraz działanie opiatopodobnych komponentów) wywołany ostrym i przewlekłym, dożylnym podaniem morfiny u świń.	[69]
Mania (Manic Episode – ME)		
Świnia	Przedstawiono tu indukcję (po centralnym podaniu pCRF) nadpobudliwości psychoruchowej i stereotypowego zachowania – jako nowy model badań nad ME oraz centralne podanie astresyny (CRH antagonist – Corticotropin-Releasing Hormone Antagonist).	[70]
Epizody depresyjne (Depressive Episode – DE)		
Konie	Etologiczny model spontanicznej ekspresji „behavioural despair” u koni domowych (68% – French Saddlebred, 32% – rasy mieszane) w odniesieniu do DE u człowieka. Stosowano tu metodę FSM obserwacji postury koni umieszczonych w boksach w reakcji na stymulację środowiskową – bodźce dotykowe i nagle podejście człowieka. Oceniano także odczuwanie/poziom lęku (wykorzystując testy oceniające emocjonalność: AT, NOT, HT) oraz oznaczano stężenie kortyzolu w plazmie krwi – jako wykładnik stresu.	[71]

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Schizofrenia (Schizophrenia)		
Owca	Maciczna endotoksemia (dożylnie podanie wysokiej dawki LPS) u ciężarnych zwierząt oraz ocena zmian cytoarchitektonicznych, ACC i w interneuronach GABA-ergicznym w mózgu płodów.	[72]
Psychoza poporodowa (Puerperal Psychosis – PP)		
Świnia	Naturalny model psychozy poporodowej oraz identyfikacja QTL genetycznego podłoża matczynej agresji (PMI) – nienormalnego zachowania w PP.	[73]

ACC – Anterior Cingulate Cortex, AT – Arena Test, FSM – Focal Samplic Method, HT – Handling Test, LPS – Lipopolysaccharide/ENDO – Endotoxin, NOT – „Novel Object” Test, PMI – Porcine Maternal Infanticide, QTL – Quantitative Trait Loci, SPECT – Single-Photon Emission Computed Tomography

Badania w tej grupie tematycznej (tab. 3) prowadzone były na wielu gatunkach zwierząt domowych. Problem upojenia alkoholowego kobiet w ciąży oraz zagrożenie rozwoju Spektrum Alkoholowego Uszkodzenia Płodu (*Fetal Alcohol Spectrum Disorders* – FASDs) są ciągle aktualne. U owiec opisano model upojenia alkoholowego (alkohol podawano dożylnie ciężarnym owcom rasy Suffolk), ze zmianami rozwojowymi neuronów u płodów, dodatkowo potęgowanymi przez kortyzol [67].

Zaburzenia psychiczne i zachowania obserwuje się także u osób będących pod wpływem substancji narkotycznych. U psów opisano model wielokrotnego podania opiatu (AM) na poziom receptora mózgowego 5-HT_{2A} (spadek), wykazując także związek między opiatami a układem serotoninowym [68]. U świń wywołano stan ostrego i przewlekłego upojenia narkotykowego po dożylnym podaniu morfiny (sprawdzono tutaj też działanie opiatopodobnych komponentów) [69].

Mania i depresja to zaburzenia psychiczne należące do grupy zaburzeń afektywnych. W chorobie afektywnej dwubiegunowej występują fazy depresyjne i maniakalne (ekstremalne podniecenie) oraz między tymi okresami normalny nastrój. Wielu pacjentów dotkniętych tym zaburzeniem może mieć problemy z pamięcią.

U świń opisano (po centralnym podaniu pCRF) nadpobudliwość psychoruchową i stereotypowe zachowanie – jako nowy model badań nad ME. Centralne podanie astresyny (antagonista CRH) przeciwdziała niektórym indukowanym przez pCRF zaburzeniom w zachowaniu tych zwierząt [70]. Z kolei model „behavioural despair” u koni domowych może mieć potencjalne odniesienie do DE u człowieka i w pewnym stopniu przybliżyć skomplikowaną etiologię tego problemu. W tych badaniach wykazano u większego odsetka koni tendencję wzrostową odczuwania emocji/lęku oraz niższy poziom stężenia kortyzolu u osobników „zamkniętych w sobie”, „wycofanych” („withdrawn”) w porównaniu do koni „non-withdrawn” [71].

Schizofrenia jest bardzo poważnym schorzeniem psychicznym najczęściej przebiegającym z psychozą, o szerokim spektrum zaburzeń zachowania socjalnego i właściwej oceny rzeczywistości. Przyczynami schizofrenii są czynniki genetyczne oraz środowiskowe.

U owiec wewnątrzmaciczna endotoksemia (spowodowana podaniem wysokiej dawki LPS) u ciężarnych zwierząt indukuje liczne zmiany cytoarchitektoniczne ACC

i w interneuronach GABA-ergicznym w mózgu płodów, podobne do tych obserwowanych w schizofrenii u ludzi [72].

Psychoza poporodowa jest poważnym zaburzeniem psychicznym i wyjątkowo skrajną reakcją kobiety na urodzenie dziecka. Badania genetyczne u agresywnych świń (atak i zagryzienie nowo narodzonych prosiąt w ciągu 24 godzin od ich urodzenia) pozwoliły na identyfikację w ich kariotypach 4. QTL (na chromosomie 2 (SSC2), 10 (SSC10) i X (SSCX)), mających związek cech ilościowych z PMI. U ludzi w tych regionach znajduje się potencjalnie kilka genów kandydujących do powiązania ich z tym nienormalnym zachowaniem [73].

Zaburzenia nerwicowe i stany lękowe związane ze stresem oraz zespoły behawioralne związane z zaburzeniami fizjologicznymi i czynnikami fizycznymi

Tabela 4. Badania nad wybranymi stanami nerwicowymi i zaburzeniami stresowymi (lękowymi) oraz zaburzeniami snu i żywienia wykonane na dużych zwierzętach doświadczalnych

Gatunek	Model badań	Piśmiennictwo
Zespół stresu pourazowego (Posttraumatic Stress Disorder – PTSD)		
Świnia	Model farmakologiczny u świń <i>Sus Scrofa</i> (będących w stanie krytycznym po przedawkowaniu TCAs – amitryptyliny) w odniesieniu do zastosowania ILE i SB oraz ocena niedociśnienia i EKG.	[74]
Zaburzenie obsesyjno-kompulsywne (Obsessive-Compulsive Disorder – OCD)		
Pies	CTC u psów z grupy terierów (Standard, BT, Miniature, MBT, Staffordshire Bull Terriers, SBT oraz u owczarków niemieckich (German Shepherds, GS) – jako klasyczne zaburzenie kompulsywne, które może być potencjalnym modelem OCD u ludzi. Naturalny model CTC (wyodrębnienie genów i niekodowanych funkcjonalnych wariantów związanych z CCD) u psów rasy Doberman i Pinczer.	[75, 76]
	Model CCD oraz ocena zmian strukturalnych mózgu z użyciem RM3Tesla, podobnych do tych, jakie odnotowuje się u ludzi w nerwicy natręctw.	[77]
	Naturalny model CCD w ocenie poziomu receptora serotoninowego (5-HT 2A) oraz DAT i SERT z użyciem SPECT z (123)I-R91150 i (123)I-FP-CIT oraz w kombinacji z (99m)Tc-ECD w korze czołowej i skroniowej.	[78]
Świnia	Podanie centralne różnych dawek kortykoliberyny (pCRF) – model nadpobudliwości psychoruchowej i stereotypowego zachowania, w badaniach nad OCD.	[70]
Konia	Zaburzenie stereotypowe (tkanie) u koni jako potencjalny model CSB u ludzi.	[79]
	Zachowania stereotypowe u koni roboczych (French Saddlebred) – potencjalny model niekorzystnego wpływu warunków pracy na wystąpienie pewnych zaburzeń zachowania u człowieka.	[80]
Lęk napadowy (Panic Disorder – PD)		

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Pies	ANPD to model badania zaburzeń lękowych u psów rasy Pointer (należącej do grupy wyżłów), szczególnie nad PD. Wyniki uzyskane w tym modelu zwierzęcym zostały omówione w kontekście noradrenergiczno-podwzgórzowego-GH (odpowiedź na klonidynę) i w odniesieniu do wybranych rodzajów zaburzeń lękowych u ludzi.	[79, 81]
Owce	Farmakologiczny model badań dotyczący wysokiego i niskiego poziomu lęku u owiec rasy Merynos, w odniesieniu do mCPP i diazepamu. U owiec zastosowano testy oceniające ich globalne zachowanie ruchowe i wokalizację oraz zachowania na wybiegu do pokarmu, wraz ze stymulacją silnego bodźca dźwiękowego (98 dB), a także zachowania tych zwierząt w izolacji (RT/RST, FMT, IBT) (General Movement Test, Runway Task, Runway Startle Task and Isolation Box Test or Feed Motivation Test).	[82]
Jadłowstręt psychiczny (Anorexia Nervosa – AN), jadłowstręt psychiczny atypowy (Atypical Anorexia Nervosa – AAN)		
Pies	Neurohormonalna kontrola funkcji układu somatostatynergicznego u psów Beagle żywionych dietą niskokaloryczną (glukoza albo TRH) oraz pacjentów z AN/AAN (arginina), po iniekcji, iv, somatoliberyny i pirenzepiny.	[83]
Narkolepsja (Narcolepsy)		
Pies	Ocena poziomu hipokretyny 2 u psów rasy Doberman (mutacja Hcrtr – 2) w mózgu i CSF, w odniesieniu do rodzinnej i sporadycznej postaci choroby u tych zwierząt oraz ocena ekspresji MHC class II (zależnej od wieku) w CNS (w mikrogleju).	[84, 85]

ANPD – Adult Nervous Pointer Dog, CCD – Canine Compulsive Disorder, CNS – Central Nervous System, CTC – Compulsive Tail Chasing, CSF – Cerebrospinal Fluid, CSB – Compulsive Spectrum Behaviors, ECG – Electrocardiogram, FMT – Feed Motivation Test, GH – Growth Hormone, GMT – General Movement Test, ILE – Intravenous Lipid Emulsion, IBT – Isolation Box Test, mCPP – 1-(m-chlorophenyl)piperazine, MHC class II – Major histocompatibility class II molecules, RT/RST – Runway Task/RST – Runway Startle Task, SB – Sodium Bicarbonate, TCAs – Tricyclic Antidepressants, TRH – Thyrotropin-releasing Hormone

W tabeli 4 przedstawiono modele dużych zwierząt dotyczące szeregu problemów związanych ze stanami nerwicowymi i zaburzeniami lękowymi oraz zaburzeniami snu i żywienia u człowieka.

Zespół stresu pourazowego jest zaburzeniem psychicznym (specyficzną formą reakcji) w odpowiedzi na uraz/przeżycie sytuacji ekstremalnej o złożonych kryteriach diagnostycznych, złożonym obrazie klinicznym oraz programie terapeutycznym, w tym stosowaniu leków przeciwdepresyjnych. Spośród TCAs (trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych) amitryptylina charakteryzuje się najsilniejszym działaniem cholinolitycznym i kardiotoksycznym. U świni domowej zastosowano amitryptylinę w wysokiej dawce (model stanu krytycznego) oraz dożylnie emulsje tłuszczowe i wodorowęglan sodowy jako leki przeciwdziałające toksycznemu działaniu tego TCAs [74].

Zaburzenie obsesyjno-kompulsywne (nerwica natręctw) charakteryzuje się występowaniem natrętnych myśli (obsesje) i/lub czynności (kompulsje), którym trudno się oprzeć. CTC (Compulsive Tail Chasing) może być wyrazem nieszkodliwego podniecenia, ale u pewnych ras psów (z grupy terierów oraz owczarków niemieckich)

przebiega bardzo ciężko i jest oznaką poważnych zaburzeń neurologicznych lub CCD/autyzmu. CTC/CCD jest więc klasycznym zaburzeniem kompulsywnym, które może być potencjalnym modelem OCD u ludzi. Geny, funkcjonalne warianty oraz szlaki regulacyjne złożonych zaburzeń psychiatrycznych są w swoim mechanizmie podobne u psów i ludzi. Także zmiany strukturalne mózgu (wykazane z użyciem RM 3Teslowym) są podobne do tych, jakie stwierdza się u ludzi w nerwicy natręctw. Z kolei ocena receptora serotoniny (5-HT_{2A}), transportera dopaminy (DAT) i transportera serotoniny (SERT) z użyciem SPECT z (123)I-R91150 i (123)I-FP-CIT oraz w kombinacji z (99m)Tc-ECD w korze czołowej i skroniowej wykazała obniżoną perfuzję podkorową i dostępność w (pod) wzgórzu SERT u kompulsywnych psów [75-78]. Podanie centralne różnych dawek kortykoliberyny (pCRF) wywołuje stan nadpobudliwości psychoruchowej i stereotypowego zachowania u świń [70]. Z kolei obserwacja zaburzeń stereotypowych u koni (szczególnie o użytkowości roboczej) pozwala na ocenę wpływu niekorzystnych warunków pracy na wystąpienie pewnych zaburzeń zachowania, co może mieć swoje odniesienie do człowieka [79, 80].

Zaburzenia i stany lękowe (ataki paniki) to grupa powszechnych zaburzeń nerwicznych zazwyczaj uniemożliwiających prawidłowe funkcjonowanie człowieka. ANPD to model zaburzeń lękowych np. u psów rasy Pointer. Wyniki uzyskane w tym modelu zwierzęcym zostały omówione w kontekście noradrenergiczno-podwzgórzowego-GH, w odpowiedzi na podanie klonidyny (agonista receptorów α_2 adrenergicznych) i w odniesieniu do wybranych rodzajów zaburzeń lękowych u ludzi [81]. U owiec rasy Merynos opisano farmakologiczny model wysokiego i niskiego poziomu lęku związany z podaniem substancji psychoaktywnej – mCPP (1-(3-chlorofenyl)piperazyna) (wzrost odczuwania strachu i dystresu podczas izolacji) i benzodiazepiny – diazepam [82].

Jadłowstręt psychiczny (*Anorexia Nervosa* – AN) to bardzo silne uczucie niechęci do jedzenia i w rezultacie niska waga ciała (ludzie często są głodni, ale odmawiają jedzenia). W przypadku postaci atypowej obraz kliniczny choroby nie uzasadnia takiego rozpoznania. Sugeruje się, że przyczynami tego zaburzenia mogą być złożone cechy osobowości, emocje i wzorce myślowe, a także czynniki biologiczne i środowiskowe.

Badania u psów Beagle (model jadłowstrętu) poddawanych stopniowym ograniczeniom spożycia kalorii oraz u młodych kobiet z AN w fazie ostrej i w czasie poprawy apetytu oraz u pacjentów z AN nie wspierają poglądu, że funkcja układu somatostatynergicznego jest zaburzona w opisywanych stanach niedożywieniowych [83].

Narkolepsja to złożone zaburzenie obejmujące nadmierną senność w ciągu dnia i napady, porażenie przysenne oraz omamy hipnagogiczne i hipnopompiczne. W patogenezie narkolepsji ważną rolę odgrywa hipokretyna – białko związane z podtrzymaniem stanu czuwania (jego obniżona synteza przyczynia się do rozwoju tego zaburzenia). W modelach narkolepsji u psów rasy Doberman oceniano poziom hipokretyny 2 (mutacja *Hcrtr* – 2) w mózgu i CSF, w odniesieniu do rodzinnej i sporadycznej postaci zaburzenia, oraz oceniono ekspresję MHC class II (zależnej od wieku) w CNS (w mikrogleju) tych zwierząt [84, 85].

Upośledzenie umysłowe oraz zaburzenie behawioralne i emocjonalne

Tabela 5. **Badania nad zespołem Cohena, Downa i Huntera oraz ADHD na dużych zwierzętach doświadczalnych**

Gatunek	Model badań	Piśmiennictwo
Zespół Cohena (Cohen syndrome – CS, COH1)		
Pies	TNS – potencjalny model CS, COH1 u ludzi, w odniesieniu do transkrypcji VPS13B w mózgu psów rasy Border collie.	[86]
Zespół Downa, Trisomia 21 (Down syndrome – DS, Trisomy 21)		
Pies	CMA – w odniesieniu do DS i AD u człowieka, w immunomolekularnych badaniach progresji d7C16 A β (Amyloid- β) w DS i w mózgu starych psów (co występuje we wszystkich podtypach płytek starczych).	[87]
Zespół Huntera (Hunter syndrome – HS)		
Pies	Kliniczny i morfologiczny obraz MPS II u psów rasy Labrador retriever jako naturalny model HS u ludzi. Badanie genetyczne, kliniczne i morfologiczne.	[88]
Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z zaburzeniami koncentracji uwagi (Attention Deficit Hyperactivity Disorder – ADHD)		
Pies	Ocena zachowania psów różnych ras z użyciem zmodyfikowanej skali oceny ADHD (dog-ADHD Rating Scale) oraz podskali IA i HA-IM.	[89]

AD – Alzheimer's disease, CMA – Canine Model of Aging, TNS – Trapped Neutrophil Syndrome, VPS13B – Vacuolar Protein Sorting 13 Homolog B, IAS – Inattention Scale, HA-IM – Hyperactivity-Impulsivity Scale

W tabeli 5 przedstawiono badania przeprowadzone u psów w odniesieniu do wybranych zaburzeń neurorozwojowych. Autosomalnie recesywny zespół Cohena (*Cohen syndrome*) indukowany jest przez mutację genu COH1, znanego także jako VPS13B (*Vacuolar Protein Sorting 13B*). U psów Border collie występuje zespół uwięźniętych neutrofilów (TNS), recesywna neutropenia, która może być potencjalnym modelem COH1 u ludzi (w 99% przypadków psy wykazują upośledzenie umysłowe). Badając sekwencje 63 eksonów (regionów kodujących) VPS13B u psów, odkryto, że mutacja związana jest z delecją w obszarze 4 pz, w 19. aksonie [86].

Z kolei CMA u psów może być modelem DS (także AD) u ludzi. U osób z zespołem Downa często obserwuje się pogłębianie się z wiekiem stopnia upośledzenia umysłowego. Osoby z zespołem Downa mają dodatkowy chromosom 21 (trisomia 21), na którym znajduje się gen (APP) białka prekursorowego amyloidu beta. Progresję d7C16 A β (Amyloid- β) stwierdzono we wszystkich podtypach płytek starczych w indywidualnych przypadkach DS u ludzi i w mózgu starych psów [87].

Zespół Huntera (mukopolisacharydoza typu II) jest chorobą genetyczną (gen tej choroby zlokalizowany jest na chromosomie płciowym X), która należy do lizosomalnych chorób spichrzeniowych wywołanych przez niedobór (albo brak) sulfatazy-L-iduronianu (IDS). W jednym z badań [88] opisano kliniczny (z zaburzeniami neurologicznymi) i morfologiczny obraz MPS II u psów rasy Labrador retriever jako naturalny

model HS u ludzi. U tych zwierząt wykazano też obniżoną aktywność lizosomalnej IDS w fibroblastach skóry w porównaniu ze zdrowymi psami. Analiza genetyczna korzeni włosów wykazała także, że matka była nosicielem wadliwego chromosomu X.

Zaburzeniem współistniejącym z ASDs (*Autism Spectrum Disorders*) jest ADHD, gdzie wyróżnia się 3 podtypy: podtyp z izolowanymi deficytami uwagi (*ADHD Predominantly Inattentive Type* – ADHD-PI), podtyp z nasiloną impulsywnością i nadruchliwością (*ADHD Hyperactive-Impulsive Type* – ADHD-HI) i podtyp mieszany (*ADHD Combined Type* – ADHD-C). U osób dotkniętych zaburzeniami z grupy ADHD obserwuje się deficyt uwagi, hiperaktywność, nadpobudliwość ruchową lub impulsywność.

Z użyciem zmodyfikowanej skali oceny ADHD (*The Human ADHD Rating Scale, modified for dogs*) przeprowadzono badania różnych ras psów w Europie [89]. Wiarygodność tych analiz potwierdzono za pomocą subskali: nieuwagi (*Inattention* – IA) i aktywności-impulsywności (*Hyperactivity-Impulsivity* – HA-IM). Informacje zdobyte w czasie tych analiz mogą być podstawą ocen genetycznych i środowiskowych uwarunkowań zaburzeń ADHD u psów w potencjalnym odniesieniu do człowieka.

Podsumowanie

U wymienionych gatunków zwierząt omawiane zaburzenia występowały w większości przypadków w sposób naturalny, stając się potencjalnymi modelami chorób zwyrodnieniowych mózgu, które mogą przebiegać z objawami otępienia, stanów lękowych i zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych, narkolepsji, upośledzenia umysłowego oraz nadpobudliwości psychoruchowej (psy), gąbczastej encefalopatii (owce), psychozy poporodowej z zabójstwem potomstwa (świnie) oraz choroby Parkinsona, stanów depresyjnych, zaburzeń behawioralnych i zachowań stereotypowych (konie). Pewne zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania zostały wywołane podaniem substancji psychoaktywnych (owce – alkohol; psy – morfina), dokomorową iniekcją penicyliny (owce, świnie – model padaczki), LPS (owce – model schizofrenii), kortykoliberyny, CRF (świnie – model manii i zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych) i MPTP – izochinoliny (psy i świnie – model choroby Parkinsona) oraz ubogim żywieniem (psy – model jadłowstrętu psychicznego), a także urazem głowy (psy – model padaczki pourazowej). Wyjątkowe były też przypadki badania zwierząt z określonymi mutacjami genetycznymi, takimi jak np. mutacja genu APP u psów (choroba Alzheimera), transgeniczny model owcy, OVT73 (płasawica Huntingtona) i mutacja Hcrtr-2 u psów (narkolepsja).

Z danych zawartych w niniejszej pracy wynika, że duże zwierzęta (psy, owce, świnie i konie) mogą być potencjalnymi modelami badań (w niektórych przypadkach po przyszej walidacji) wielu zaburzeń psychicznych i zachowania człowieka, w odniesieniu do pewnych ich aspektów, w tym dotyczących podłoża genetycznego, patomechanizmu, obrazu klinicznego i diagnostyki oraz ich farmakoterapii. Mimo niewątpliwych zastrzeżeń etycznych zwierzęta te mogą być użyteczną alternatywą wobec badań prowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych znacznie bardziej różniących się od człowieka, w porównaniu z dużymi zwierzętami modelowymi (psy, owce, świnie i konie).

Piśmiennictwo

1. Zahedi M, Hojjati MR, Fathpour H, Rabiei Z, Alibabaei Z, Basim A. *Effect of Rheum Ribes Hydro-Alcoholic Extract on Memory Impairments in Rat Model of Alzheimer's Disease*. Iran J. Pharm. Res. 2015; 14(4): 1197–1206.
2. Zhuo JM, Praticò D. *Acceleration of brain amyloidosis in an Alzheimer's disease mouse model by a folate, vitamin B6 and B12-deficient diet*. Exp. Gerontol. 2010; 45(3): 195–201.
3. Jackson WS, Borkowski AW, Watson NE, King OD, Faas H, Jasanoff A i wsp. *Profoundly different prion diseases in knock-in mice carrying single PrP codon substitutions associated with human diseases*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013; 110(36): 14759–14764.
4. Jiang W, Wei W, Gaertig MA, Li S, Li XJ. *Therapeutic effect of berberine on Huntington's Disease Transgenic Mouse Model*. PLoS One. 2015; 10(7): e0134142. Doi: 10.1371/journal.pone.0134142.
5. Osterberg VR, Spinelli KJ, Weston LJ, Luk KC, Woltjer RL, Unni VK. *Progressive aggregation of alpha-synuclein and selective degeneration of lewy inclusion-bearing neurons in a mouse model of parkinsonism*. Cell Rep. 2015; 10(8): 1252–1260.
6. Bercum FM, Rodgers KM, Benison AM, Smith ZZ, Taylor J, Kornreich E i wsp. *Maternal stress combined with terbutaline leads to comorbid autistic-like behavior and epilepsy in a Rat Model*. J. Neurosci. 2015; 35(48): 15894–15902.
7. Binyamin O, Larush L, Frid K, Keller G, Friedman-Levi Y, Ovadia H i wsp. *Treatment of a multiple sclerosis animal model by a novel nanodrop formulation of a natural antioxidant*. Int. J. Nanomed. 2015; 10: 7165–7174.
8. Sudduth TL, Powell DK, Smith CD, Greenstein A, Wilcock DM. *Induction of hyperhomocysteinemia models vascular dementia by induction of cerebral microhemorrhages and neuroinflammation*. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2013; 33(5): 708–715.
9. Dhanda S, Sandhir R. *Role of dopaminergic and serotonergic neurotransmitters in behavioral alterations observed in rodent model of hepatic encephalopathy*. Behav. Brain Res. 2015; 286: 222–235.
10. Drew PD, Johnson JW, Douglas JC, Phelan KD, Kane CJ. *Pioglitazone blocks ethanol induction of microglial activation and immune responses in the hippocampus, cerebellum, and cerebral cortex in a mouse model of fetal alcohol spectrum disorders*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2015; 39(3): 445–454.
11. Motaghinejad M, Sadeghi-Hashjin G, Koochi MK, Karimian SM. *Attenuation of Withdrawal Signs, Blood Cortisol, and Glucose Level with Various Dosage Regimens of Morphine after Precipitated Withdrawal Syndrome in Mice*. Iran J. Med. Sci. 2016; 41(1): 53–58.
12. Bator E, Latusz J, Radaszkiewicz A, Wędzony K, Maćkowiak M. *Valproic acid (VPA) reduces sensorimotor gating deficits and HDAC2 overexpression in the MAM animal model of schizophrenia*. Pharmacol. Rep. 2015; 67(6): 1124–1129.
13. Horvath G, Kekesi G, Petrovszki Z, Benedek G. *Abnormal motor activity and thermoregulation in a Schizophrenia Rat Model for translational science*. PLoS One. 2015; 10(12): e0143751. Doi: 10.1371/journal.pone.0143751.
14. Ratajczak P, Kus K, Murawiecka P, Słodzińska I, Giermaziak W, Nowakowska E. *Biochemical and cognitive impairments observed in animal models of schizophrenia induced by prenatal stress paradigm or methylazoxymethanol acetate administration*. Acta Neurobiol. Exp. (Warsz.) 2015; 75(3): 314–325.
15. Arbabi L, Baharuldin MT, Moklas MA, Fakurazi S, Muhammad SI. *Antidepressant-like effects of omega-3 fatty acids in postpartum model of depression in rats*. Behav. Brain Res. 2014; 271: 65–71.

16. Sá-Calçada de D, Roque S, Branco C, Monteiro S, Cerqueira-Rodrigues B, Sousa N i wsp. *Exploring female mice interstrain differences relevant for models of depression*. Front. Behav. Neurosci. 2015; 9: 335.
17. Schaulfer J, Ronovsky M, Savalli G, Cabatic M, Sartori SB, Singewald N i wsp. *Fluoxetine normalizes disrupted light-induced entrainment, fragmented ultradian rhythms and altered hippocampal clock gene expression in an animal model of high trait anxiety – and depression-related behavior*. Ann. Med. 2015; 18: 1–11.
18. Stachowicz A, Głombik K, Olszanecki R, Basta-Kaim A, Suski M, Lason W i wsp. *The impact of mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2) activation by Alda-1 on the behavioral and biochemical disturbances in animal model of depression*. Brain Behav. Immun. 2016; 51: 144–153.
19. Thiele S, Spehl TS, Frings L, Braun F, Ferch M, Rezvani AH i wsp. *Long-term characterization of the Flinders Sensitive Line rodent model of human depression: Behavioral and PET evidence of a dysfunctional entorhinal cortex*. Behav. Brain Res. 2015; 300: 11–24.
20. Valvassori SS, Dal-Pont GC, Steckert AV, Varela RB, Lopes-Borges J, Mariot E i wsp. *Sodium butyrate has an antimanic effect and protects the brain against oxidative stress in an animal model of mania induced by ouabain*. Psychiatry Res. 2015; pii: S0165-1781(15)30656-9. Doi: 10.1016/j.psychres.2015.11.017.
21. Borralleras C, Sahun I, Pérez-Jurado LA, Campuzano V. *Intracisternal Gtf2i gene therapy ameliorates deficits in cognition and synaptic plasticity of a Mouse Model of Williams-Beuren Syndrome*. Mol. Ther. 2015; 23(11): 1691–1699.
22. Chen Y, Liu X, Jia X, Zong W, Ma Y, Xu F i wsp. *Anxiety – and depressive-like behaviors in olfactory deficient Cnga2 knockout mice*. Behav. Brain Res. 2014; 275: 219–224.
23. Fuertig R, Azzinnari D, Bergamini G, Cathomas F, Sigrist H, Seifritz E i wsp. *Mouse chronic social stress increases blood and brain kynurenine pathway activity and fear behaviour: Both effects are reversed by inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase*. Brain Behav. Immun. 2015; pii: S0889-1591(15)30082-9. Doi: 10.1016/j.bbi.2015.12.020.
24. Naegeli KJ, O'Connor JA, Banerjee P, Morilak DA. *Effects of milnacipran on cognitive flexibility following chronic stress in rats*. Eur. J. Pharmacol. 2013; 703(1–3): 62–66.
25. Tucci MC, Dvorkin-Gheva A, Johnson E, Wong M, Szechtman H. *5-HT2A/C receptors do not mediate the attenuation of compulsive checking by mCPP in the quinpirole sensitization rat model of obsessive-compulsive disorder (OCD)*. Behav. Brain Res. 2015; 279: 211–217.
26. Zhang Y, Yang C, Yuan G, Wang Z, Cui W, Li R. *Sulindac attenuates valproic acid-induced oxidative stress levels in primary cultured cortical neurons and ameliorates repetitive/stereotypic-like movement disorders in Wistar rats prenatally exposed to valproic acid*. Int. J. Mol. Med. 2015; 35(1): 263–270.
27. Wang Z, Zhu K, Chen L, Ou Yang L, Huang Y, Zhao Y. *Preventive effects of ginsenoside Rg1 on post-traumatic stress disorder (PTSD)-like behavior in male C57/B6 mice*. Neurosci. Lett. 2015; 605: 24–28.
28. Chowdhury TG, Chen YW, Aoki C. *Using the activity-based Anorexia Rodent Model to study the neurobiological basis of Anorexia Nervosa*. Jove-J. Vis. Exp. 2015; 22: 105.
29. Sinclair EB, Culbert KM, Gradl DR, Richardson KA, Klump KL, Sisk CL. *Differential mesocorticolimbic responses to palatable food in binge eating prone and binge eating resistant female rats*. Physiol. Behav. 2015; 152(PtA): 249–256.
30. Chang HT, Rumbelha WK, Patterson JS, Puschner B, Knight AP. *Toxic equine parkinsonism: An immunohistochemical study of 10 horses with nigropallidal encephalomalacia*. Vet. Pathol. 2012; 49(2): 398–402.

31. Sakamoto H, Matsuda K, Zuloaga DG, Nishiura N, Takanami K, Jordan CL i wsp. *Stress affects a gastrin-releasing peptide system in the spinal cord that mediates sexual function: Implications for psychogenic erectile dysfunction*. PLoS One. 2009; 4(1): e4276. Doi: 10.1371/journal.pone.0004276.
32. Begenisic T, Sansevero G, Baroncelli L, Cioni G, Sale A. *Early environmental therapy rescues brain development in a mouse model of Down syndrome*. Neurobiol. Dis. 2015; 82: 409–419.
33. Friso A, Tomanin R, Salvalaio M, Scarpa M. *Genistein reduces glycosaminoglycan levels in a mouse model of mucopolysaccharidosis type II*. Br. J. Pharmacol. 2010; 159(5): 1082–1091.
34. Anomal RF, Villers-Sidani de E, Brandão JA, Diniz R, Costa MR, Romcy-Pereira RN. *Impaired processing in the primary auditory cortex of an animal model of autism*. Front. Syst. Neurosci. 2015; 9: 158.
35. Smith JD, Rho JM, Masino SA, Mychasiuk R. *Inchworming: A novel motor stereotypy in the BTBR T+ Itpr3tf/J mouse model of autism*. J. Vis. Exp. 2014; (89). Doi: 10.3791/50791.
36. Abdala AP, Toward MA, Dutschmann M, Bissonnette JM, Paton JF. *Deficiency of GABAergic synaptic inhibition in the Kölliker–Fuse area underlies respiratory dysrhythmia in a mouse model of Rett syndrome*. J. Physiol. 2016; 594(1): 223–237.
37. Hayward A, Tomlinson A, Neill JC. *Low attentive and high impulsive rats: A translational animal model of ADHD and disorders of attention and impulse control*. Pharmacol. Ther. 2015; 23; pii: S0163-7258(15)00223-5.
38. Whitelaw CB, Sheets TP, Lillico SG, Telugu BP. *Engineering large animal models of human disease*. J. Pathol. 2016; 238(2): 247–256.
39. Lee GS, Jeong YW, Kim JJ, Park SW, Ko KH, Kang M i wsp. *A canine model of Alzheimer's disease generated by overexpressing a mutated human amyloid precursor protein*. Int. J. Mol. Med. 2014; 33(4): 1003–1012.
40. Barone E, Mancuso C, Di Domenico F, Sultana R, Murphy MP, Head E i wsp. *Biliverdin reductase-A: A novel drug target for atorvastatin in a dog pre-clinical model of Alzheimer disease*. J. Neurochem. 2012; 120(1): 135–146.
41. Head E, Murphey HL, Dowling AL, McCarty KL, Bethel SR, Nitz JA i wsp. *A combination cocktail improves spatial attention in a canine model of human aging and Alzheimer's disease*. J. Alzheimers Dis. 2012; 32(4): 1029–1042.
42. Rosado B, González-Martínez A, Pesini P, García-Belenguer S, Palacio J, Villegas A i wsp. *Effect of age and severity of cognitive dysfunction on spontaneous activity in pet dogs – part 1: Locomotor and exploratory behaviour*. Vet. J. 2012; 194(2): 189–195.
43. Rosado B, González-Martínez A, Pesini P, García-Belenguer S, Palacio J, Villegas A i wsp. *Effect of age and severity of cognitive dysfunction on spontaneous activity in pet dogs – part 2: Social responsiveness*. Vet. J. 2012; 194(2): 196–201.
44. Skoumalova A, Rofina J, Schwippelova Z, Gruys E, Wilhelm J. *The role of free radicals in canine counterpart of senile dementia of the Alzheimer type*. Exp. Gerontol. 2003; 38(6): 711–719.
45. Borghys H, Tuefferd M, Van Broeck B, Clessens E, Dillen L, Cools W i wsp. *A canine model to evaluate efficacy and safety of γ -secretase inhibitors and modulators*. J. Alzheimers Dis. 2012; 28(4): 809–822.
46. González-Martínez Á, Rosado B, Pesini P, Suárez ML, Santamarina G, García-Belenguer S i wsp. *Plasma β -amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease*. Exp. Gerontol. 2011; 46(7): 590–596.
47. Pop V, Head E, Berchtold NC, Glabe CG, Studzinski CM, Weidner AM i wsp. *$A\beta$ aggregation profiles and shifts in APP processing favor amyloidogenesis in canines*. Neurobiol. Aging 2012; 33(1): 108–120.

48. Studziński CM, Christie LA, Araujo JA, Burnham WM, Head E, Cotman CW i wsp. *Visuospatial function in the beagle dog: An early marker of cognitive decline in a model of human aging and dementia*. Neurobiol. Learn. Mem. 2006; 86(2): 197–204.
49. Reid SJ, Patassini S, Handley RR, Rudiger SR, McLaughlan CJ, Osmand A i wsp. *Further molecular characterisation of the OVT73 transgenic sheep model of Huntington's disease identifies cortical aggregates*. J. Huntingtons Dis. 2013; 2(3): 279–295.
50. Drögemüller M, Jagannathan V, Howard J, Bruggmann R, Drögemüller C, Ruetten M i wsp. *A frameshift mutation in the cubilin gene (CUBN) in Beagles with Imerlund-Gräsbeck syndrome (selective cobalamin malabsorption)*. Anim. Genet. 2014; 45(1): 148–150.
51. Gow AG, Marques AI, Yool DA, Crawford K, Warman SM, Eckersall PD i wsp. *Dogs with congenital porto-systemic shunting (cPSS) and hepatic encephalopathy have higher serum concentrations of C-reactive protein than asymptomatic dogs with cPSS*. Metab. Brain Dis. 2012; 27(2): 227–229.
52. Gow AG, Frowde PE, Elwood CM, Burton CA, Powell RM, Tappin SW i wsp. *Surgical attenuation of spontaneous congenital portosystemic shunts in dogs resolves hepatic encephalopathy but not hypermanganesemia*. Metab. Brain Dis. 2015; 30(5): 1285–1289.
53. Watanabe M, Ozaki T, Mushiroy T, Ukai Y, Ueda F, Kimura K i wsp. *Behavioral and electroencephalographic studies of beagles with an Eck's fistula: Suitability as a model of hepatic encephalopathy*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1997; 57(1–2): 367–375.
54. Packer RM, Shihab NK, Torres BB, Volk HA. *Clinical risk factors associated with anti-epileptic drug responsiveness in canine epilepsy*. PLoS One. 2014; 9(8): e106026.
55. Shihab N, Bowen J, Volk HA. *Behavioral changes in dogs associated with the development of idiopathic epilepsy*. Epilepsy Behav. 2011; 21(2): 160–167.
56. Steinmetz S, Tipold A, Löscher W. *Epilepsy after head injury in dogs: A natural model of posttraumatic epilepsy*. Epilepsia 2013; 54(4): 580–588.
57. Davis KA, Ung H, Wulsin D, Wagenaar J, Fox E, Patterson N i wsp. *Mining continuous intracranial EEG in focal canine epilepsy: Relating interictal bursts to seizure onsets*. Epilepsia 2015. Doi: 10.1111/epi.13249.
58. Howbert JJ, Patterson EE, Stead SM, Brinkmann B, Vasoli V, Crepeau D i wsp. *Forecasting seizures in dogs with naturally occurring epilepsy*. PLoS One. 2014; 9(1): e81920. Doi: 10.1371/journal.pone.0081920.
59. Opdam HI, Federico P, Jackson GD, Buchanan J, Abbott DF, Fabinyi GC i wsp. *A sheep model for the study of focal epilepsy with concurrent intracranial EEG and functional MRI*. Epilepsia 2002; 43(8): 779–787.
60. Silfverhuth MJ, Kortelainen J, Ruohonen J, Suominen K, Niinimäki J, Sonkajärvi E i wsp. *A characteristic time sequence of epileptic activity in EEG during dynamic penicillin-induced focal epilepsy – a preliminary study*. Seizure. 2011; 20(7): 513–519.
61. Lichter-Peled A, Polani S, Stanyon R, Rocchi M, Kahila Bar-Gal G. *Role of KCNQ2 and KCNQ3 genes in juvenile idiopathic epilepsy in Arabian foals*. Vet. J. 2013; 196(1): 57–63.
62. Choi CB, Kim SY, Lee SH, Jahng GH, Kim HY, Choe BY i wsp. *Assessment of metabolic changes in the striatum of a MPTP-intoxicated canine model: In vivo ¹H-MRS study of an animal model for Parkinson's disease*. Magn. Reson. Imaging 2011; 29(1): 32–39.
63. Lee SH, Jahng GH, Choe IH, Choi CB, Kim DH, Kim HY. *Neural pathway interference by retained acupuncture: A functional MRI study of a dog model of Parkinson's disease*. CNS Neurosci. Ther. 2013; 19(8): 585–595.
64. Moon JH, Kim JH, Im HJ, Lee DS, Park EJ, Song K i wsp. *Proposed motor scoring system in a Porcine Model of Parkinson's Disease induced by Chronic Subcutaneous Injection of MPTP*. Exp. Neurobiol. 2014; 23(3): 258–265.

65. Chang HT, Rumblei WK, Patterson JS, Puschner B, Knight AP. *Toxic equine parkinsonism: An immunohistochemical study of 10 horses with nigropallidal encephalomalacia*. Vet. Pathol. 2012; 49(2): 398–402.
66. Gayraud V, Picard-Hagen N, Viguié C, Laroute V, Andréoletti O, Toutain PL. *A possible pharmacological explanation for quinacrine failure to treat prion diseases: Pharmacokinetic investigations in a ovine model of scrapie*. Br. J. Pharmacol. 2005; 144(3): 386–393.
67. Washburn SE, Tress U, Lunde ER, Chen WJ, Cudd TA. *The role of cortisol in chronic binge alcohol-induced cerebellar injury: Ovine model*. Alcohol. 2013; 47(1): 53–61.
68. Adriaens A, Polis I, Vermeire S, Waelbers T, Croubels S, Duchateau L i wsp. *The effect of prolonged exposure to morphine on canine cerebral 5-HT_{2A} receptors measured with (123) I-R91150 SPECT*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2014; 24(7): 1133–1138.
69. Risdahl JM, Chao C, Murtaugh MP, Peterson PK, Molitor TW. *Acute and chronic morphine administration in swine*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1992; 43(3): 799–806.
70. Salak-Johnson JL, Anderson DL, McGlone JJ. *Differential dose effects of central CRF and effects of CRF antagonist on pig behavior*. Physiol. Behav. 2004; 83(1): 143–150.
71. Fureix C, Jégo P, Henry S, Lansade L, Hausberger M. *Towards an ethological animal model of depression? A study on horses*. PLoS One. 2012; 7(6): e39280. Doi: 10.1371/journal.pone.0039280.
72. Gantert M, Kreczmanski P, Kuypers E, Jellema R, Strackx E, Bastian N i wsp. *Effects of in utero endotoxemia on the ovine fetal brain: A model for schizophrenia?* Front. Biosci. (Elite Ed.). 2012; 4: 2845–2853.
73. Quilter CR, Blott SC, Wilson AE, Bagga MR, Sargent CA, Oliver GL i wsp. *Porcine maternal infanticide as a model for puerperal psychosis*. Am. J. Med. Genet. 2007; 144B(7): 862–868.
74. Varney SM, Bebartha VS, Vargas TE, Boudreau S, Castaneda M. *Intravenous lipid emulsion therapy does not improve hypotension compared to sodium bicarbonate for tricyclic antidepressant toxicity: A randomized, controlled pilot study in a swine model*. Acad. Emerg. Med. 2014; 21(11): 1212–1219.
75. Tang R, Noh HJ, Wang D, Sigurdsson S, Swofford R, Perloski M i wsp. *Candidate genes and functional noncoding variants identified in a canine model of obsessive-compulsive disorder*. Genome Biol. 2014; 15(3): 25.
76. Tiira K, Hakosalo O, Kareinen L, Thomas A, Hielm-Björkman A, Escricou C i wsp. *Environmental effects on compulsive tail chasing in dogs*. PLoS One. 2012; 7(7): e41684. Doi: 10.1371/journal.pone.0041684.
77. Ogata N, Gillis TE, Liu X, Cunningham SM, Lowen SB, Adams BL i wsp. *Brain structural abnormalities in Doberman pinschers with canine compulsive disorder*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2013; 45: 1–6.
78. Vermeire S, Audenaert K, De Meester R, Vandermeulen E, Waelbers T, De Spiegeleer B i wsp. *Serotonin 2A receptor, serotonin transporter and dopamine transporter alterations in dogs with compulsive behaviour as a promising model for human obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry Res. 2012; 201(1): 78–87.
79. Nurnberg HG, Keith SJ, Paxton DM. *Consideration of the relevance of ethological animal models for human repetitive behavioral spectrum disorders*. Biol. Psychiatry 1997; 41(2): 226–229.
80. Hausberger M, Gautier E, Biquand V, Lunel C, Jégo P. *Could work be a source of behavioural disorders? A study in horses*. PLoS One. 2009; 4(10): e7625.
81. Uhde TW, Malloy LC, Benson BB. *Growth hormone response to clonidine in the nervous pointer dog model of anxiety*. Anxiety 1994; 1(2): 45–49.

82. Doyle RE, Lee C, McGill DM, Mendl M. *Evaluating pharmacological models of high and low anxiety in sheep*. PeerJ. 2015; 3: e1510. Doi: 10.7717/peerj.1510.
83. Müller EE, Rolla M. *Aspects of the neuroendocrine control of somatotrophic function in calorically restricted dogs and patients with eating disorders: Studies with cholinergic drugs*. Psychiatry Res. 1996; 62(1): 51–63.
84. Ripley B, Fujiki N, Okura M, Mignot E, Nishino S. *Hypocretin levels in sporadic and familial cases of canine narcolepsy*. Neurobiol. Dis. 2001; 8(3): 525–534.
85. Tafti M, Nishino S, Aldrich MS, Liao W, Dement WC, Mignot E. *Major histocompatibility class II molecules in the CNS: Increased microglial expression at the onset of narcolepsy in canine model*. J. Neurosci. 1996; 16(15): 4588–4595.
86. Shearman JR, Wilton AN. *A canine model of Cohen syndrome: Trapped Neutrophil Syndrome*. BMC Genomics. 2011; 12: 258. Doi: 10.1186/1471-2164-12-258.
87. Azizeh BY, Head E, Ibrahim MA, Torp R, Tenner AJ, Kim RC i wsp. *Molecular dating of senile plaques in the brains of individuals with Down syndrome and in aged dogs*. Exp. Neurol. 2000; 163(1): 111–122.
88. Wilkerson MJ, Lewis DC, Marks SL, Prieur DJ. *Clinical and morphologic features of mucopolysaccharidosis type II in a dog: Naturally occurring model of Hunter syndrome*. Vet. Pathol. 1998; 35(3): 230–233.
89. Lit L, Schweitzer JB, Iosif AM, Oberbauer AM. *Owner reports of attention, activity, and impulsivity in dogs: A replication study*. Behav. Brain Funct. 2010; 6: 1. Doi: 10.1186/1744-9081-6-1.

Adres: Michał Danek,
I Klinika Psychiatrii w Bydgoszczy,
Collegium Medicum w Bydgoszczy,
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Otrzymano: 14.06.2016

Zrecenzowano: 1.12.2016

Otrzymano po poprawie: 9.03.2017

Przyjęto do druku: 1.06.2017