

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

LAURI SAASTAMOINEN: Ehdollistumisen hermostollisista mekanismeista ja endogeenisen GDNF:n roolista amfetamiinilla ehdollistetussa paikkahakuisuudessa

Pro gradu –tutkielma, 68 s.
Terveyden biotieteiden koulutusohjelma
Lääkekehitys
Syyskuu 2015

Ehdollistuminen on yksi oppimisen muodoista ja sillä on merkittävä rooli eläinten käyttäytymisessä. Se jaetaan klassiseen ja operatiiviseen ehdollistumiseen. Klassisessa ehdollistumisessa eläin oppii yhdistämään kaksi ärsykettä toisiinsa, operatiivisessa ehdollistumisessa se taas oppii muuttamaan käyttäytymistään tekojensa seurauksien perusteella. Aivojen limbisellä järjestelmällä on keskeinen rooli näissä toiminnoissa.

Tärkein tekijä assosiatiivisessa oppimisessa on tapahtuman ennakoimattomuus. Tätä kutsutaan ennakointivirheeksi. Tällä hetkellä yleisimmin hyväksytyyn selitykseen mukaan sen taustalla on keskiaivojen lyhytaikainen dopamiinisignalointi, joka aktivoituu uusien ja erityisesti voimakkaiden aistiärsykkeiden ja palkkioiden seurauksena. Kun odotetun ja tapahtuneen välillä havaitaan ero, dopamiini antaa signaalin, minkä seurauksena eläin oppii. Toisaalta dopamiinin ennakointivirnehypoteesia on epäilty. Vaihtoehtoinen rooli lyhytaikaiselle dopamiinisignaloinnille on uusien käyttäytymismallien vahvistajana. Tässä hypoteesissa dopamiini auttaisi eläintä erottamaan sen itse aiheuttamat tapahtumat ulkopuolisten tekijöiden aiheuttamista. Uusilla menetelmillä voi aktivoida lyhytaikaista dopamiinin eritystä, minkä on havaittu lisäävän ehdollistumista. Tämä tukee dopamiinin ennakointivirnehypoteesia.

GDNF on hermokasvutekijä, jolla on rooli keskiaivojen dopamiinijärjestelmien ylläpidossa ja mahdollisesti kehityksessä ja toiminnassa, minkä vuoksi sen merkitystä ehdollistumisessa ja huumeriippuvuuksissa on syytä selvittää. Tutkiaksemme endogeenisen GDNF:n roolia aivojen palkkio- ja ehdollistumisjärjestelmien toiminnassa käytimme GDNF-hypermorfihiirimallia (GDNFh), jolla endogeeninen GDNF ilmentyy normaalia voimakkaammin. Mittasimme GDNFh-hiirten ehdollistumista amfetamiinilla aiheutetussa paikkahakuisuudessa. GDNFh-hiirten ehdollistuminen pysyi yllä huomattavasti kauemmin verrattuna villityypin sisaruksiin. Retkahtamisessa ei ollut eroja genotyyppien välillä. Tulosten perusteella endogeenisellä GDNF:llä vaikuttaisi olevan rooli ehdollistumisessa ja huumausaineiden pitkäaikaisempien vaikutusten välittämisessä, mikä voisi olla seurausta mahdollisista muutoksista limbisessä järjestelmässä. Mahdollinen mekanismi on kuitenkin tuntematon ja tulokset tarvitsevat vahvistusta.

Asiasanat:

Ehdollistuminen, ennakointivirhe, dopamiini, limbinen järjestelmä, GDNF, ehdollistettu paikkahakuisuus, amfetamiini