

Turun yliopisto
Terveyden biotieteiden laitos, Lääketieteellinen tiedekunta

Karjalainen, Maija:
Skitsofreniaan liittyvät kognitiiviset häiriöt ja niiden mallintaminen MAM-E17-rotassa
Pro gradu -tutkielma, 92 s.
Lääkekehitystiede
2015

Tiivistelmä

Skitsofrenia on vaikea psyykinen sairaus, josta kärsii noin 1 % väestöstä maailmanlaajuisesti. Yksi merkittävimmistä potilaiden toimintakykyä heikentävistä tekijöistä on sairauteen liittyvät kognitiiviset häiriöt. Toisin kuin skitsofrenian psykoottisiin oireisiin, kognitiivisten häiriöiden hoitoon ei toistaiseksi ole hyväksytty lääkettä. Lääkeaineen löytymistä ovat hidastaneet skitsofrenian perinteiset eläinmallit, jotka eivät kapea-alaisuutensa vuoksi riittävän hyvin mallina kaikkia skitsofrenian osa-alueita. Tämä on johtanut uusien skitsofrenian etiologista taustaa jäljittelevien mallien kehitykseen. Yksi näistä on MAM-E17-rotta, joka perustuu teoriaan skitsofreniasta keskushermoston kehityshäiriönä. Mallissa yksittäinen annos mitotoksiini metyyliasoksimetanoliasetaattia tiineyden 17. päivänä saa poikueessa aikaan neuropatologisia muutoksia, jotka johtavat skitsofrenian positiivisia, negatiivisia ja kognitiivisia oireita muistuttaviin poikkeavuuksiin eläinten käytöksessä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida MAM-E17-rotan validiteettia skitsofrenian kognitiivisten oireiden prekliinisenä mallina. Tutkimuksessa karakterisoitiin mallin ilmentämiä kognitiivisia puutoksia Morrisin vesisokkelotestin viitemuistiversiossa sekä uudenaikaisessa huomiokykyä mittaavassa CPT-tehtävässä (engl. continuous performance task). Tässä 5-CSRTT-tehtävää (engl. 5-choice serial reaction time task) muistuttavassa tehtävässä eläimen on tunnistettava kosketusnäytölle peräjälkeen ilmestyvistä kuviosta se, jonka koskettamisesta seuraa ruokapalkkio. Sekä Morrisin vesisokkelotestissä että CPT-tehtävässä tutkittiin myös, miten vireystilaa nostava modafiniili vaikutti rottien suoritukseen. MAM-E17-käsittelyn onnistuminen varmistettiin tutkimalla rottien liikeaktiivisuutta avoinkenttäkokeessa sekä määrittämällä rottien aivojen paino.

CPT-tehtävässä kahdella stimuluksella MAM-E17-käsittely lisäsi rottien tekemien oikeiden, väärin ja ennenäikaisten kosketusten lukumäärää ($p < 0,01$) sekä lyhensi reaktion viivettä ($p < 0,05$) vastaavan salinikäsitteilyn saaneisiin rottiin ("sham") verrattuna. Tulokset ovat yhdenmukaisia skitsofreniaan liittyvän lisääntyneen impulsiivisuuden kanssa. Huomiokykyä kuvaavassa stimulusten erottamiskyvyssä ei vastaavilla asetuksilla saatu aikaan eroa ryhmien välillä. Morrisin vesisokkelotestissä MAM-rotat suoriutuivat läpi kokeen huomattavasti sham-rottia heikommin laiturin löytämistä kuvaavien suureiden osalta ($p < 0,01$). Päivittäisistä modafiniilikäsittelyistä (16 mg/kg ja 64 mg/kg) etenkin pienempi annos paransi MAM-rottien suoritusta ($p < 0,05$). Modafiniilin vaikutus sham-rottien suoritukseen oli vähäisempi, ja toisin kuin MAM-rotissa, modafiniili vaikutti huonontavan niiden suoritusta. Avoinkenttäkokeessa niin rottien luontainen liikeaktiivisuus kuin fensyklidiinin aikaan saama liikeaktiivisuuden lisääntyminen oli MAM-rotissa selvästi suurentunut ($p < 0,01$). MAM-rottien aivot olivat 13 % sham-rottia kevyemmät ($p < 0,001$). Lisäksi MAM-rottien aivopaino korreloi negatiivisesti oikean kosketuksen viiveen kanssa CPT-tehtävässä ja laiturin löytämiseksi kuluneen ajan kanssa Morrisin vesisokkelotestissä ($p < 0,01$). Pienemmät aivot vaikuttivat siis liittyvän heikompaan kognitiiviseen suoriutumiseen. Vastaavia korrelaatioita ei havaittu sham-rotissa.

AVAINSANAT: skitsofrenia, kognitio, MAM-E17, CPT, Morrisin vesisokkelo, modafiniili