

Tiedekunta/Osasto — Fakultet/Sektion		Laitos — Institution	
Matemaattis-luonnontieteellinen		Farmasian laitos	
Tekijä — Författare			
Mikkola Janne Antti Ville			
Työn nimi — Arbets titel			
Opioidireseptorit ja striatumin dopamiini			
Oppiaine — Läroämne			
Farmakologia			
Työn laji — Arbets art	Aika — Datum	Sivumäärä — Sidoantal	
Pro gradu-tutkielma	Marraskuu 1995	60+6 liites.	
Tiivistelmä — Referat			
<p>Hypoteeseja opioidireseptorien olemassaolosta esitettiin jo v. 1954 mutta kokeellisesti niiden olemassaolo osoitettiin v.1973. Sen jälkeen uusien menetelmien avulla opioidireseptorit on jaettu kolmeen päätyyppiin: μ-, δ- ja κ-reseptoreiksi, joilla kaikilla on lisäksi alatyyppejä. Tutkielman kirjallisessa osassa tarkastellaan opioidireseptorien rakennetta, toimintaa, jakautumista rotan aivoissa sekä osittain reseptoriproteiinien synteesiapaikkojen korrelaatiota reseptorien sijaintiin. Kokeellisessa osassa tutkittiin paikallisesti striatumiin annetun morfiinin vaikutuksia striatumin ekstrasellulaariseen dopamiinipitoisuuteen sekä dopamiinimetaboliaan mikrodialyysiteknikalla.</p> <p>Morfiinin ja sen kaltaisten opioidien hyvin tunnettu vaikutus on, että systeemisen annon jälkeen dopamiinin synteesi, metabolia ja vapautuminen lisääntyvät rotan striatumissa ja täten ne lisäävät dopaminergistä hermovälitystä. Morfiinin on kuitenkin havaittu vähentävän dopamiinin vapautumista striatumin kudოსvalmisteista. Osastollamme tehdyissä aikaisemmissa tutkimuksissa akuutti suuri morfiiniannos on myös laskenut dopamiinin vapautumista kuvaavan metaboliitin, 3-metoksityramiinin, pitoisuutta. Täten morfiinilla nigrostriataalisia dopamiinineuroneita aktivoivan vaikutuksen lisäksi saattaisi olla estävä vaikutus striataaliseen dopamiinin vapautumiseen. Kroonisen morfiinikäsittelyn on havaittu lisäävän akuutin morfiiniannon dopamiinin vaihduntaa ja vapautumista stimuloivaa vaikutusta. Kroonisen morfiinikäsittelyn on myös havaittu aiheuttavan toleranssia akuutin morfiiniannon 3-metoksityramiinin pitoisuutta vähentävälle vaikutukselle. Täten on mahdollista, että krooninen morfiinikäsittely aiheuttaa toleranssia akuutin morfiiniannon dopamiinin vapautumista estävälle vaikutukselle ja tämä liittyy vieroituksen aikaiseen dopamiinivaihdunnan herkistymiseen.</p> <p>Kokeellisessa osassa tutkittiin intrastriataalisen morfiinin (1, 10 ja 100 μM) vaikutuksia vapaasti liikkuvan rotan striatumin ekstrasellulaariseen dopamiinin pitoisuuteen ja metaboliaan sekä miten toistetusti viikon ajan ihonalaisesti annettu morfiinikäsittely vaikuttaa tähän. Intrastriataalinen morfiini laskee annosriippuvaisesti striatumin ekstrasellulaarista dopamiinipitoisuutta, mutta ei vaikuttanut merkittävästi dopamiinin metaboliittien, DOPAC:in ja HVA:n pitoisuuksiin. Toistettu morfiinikäsittely aiheutti toleranssia morfiinin dopamiinipitoisuutta laskevalle vaikutukselle. Tutkimuksen tulokset todistavat, että paikallisesti striatumiin annetulla morfiinilla on estävä vaikutus dopamiinin vapautumiseen striatumissa. Tulokset osoittavat myös, että toistettu morfiinikäsittely aiheuttaa toleranssia tälle estävälle vaikutuksella. Tämä toleranssin muodostuminen saattaa osittain selittää nigrostriataalisen dopamiinijärjestelmän herkistymisen kroonisen morfiinikäsittelyn jälkeen.</p>			
Avainsanat — Nyckelord			
Morfiini, dopamiini, opioidi, rotta, striatum, mikrodialyysi, vapautuminen, reseptori			
Säilytyspaikka — Förvaringställe			
Farmasian laitos, farmakologian ja toksikologian osasto			
Muita tietoja — Övriga uppgifter			