

Tiedekunta/Osasto $\hookrightarrow$ Fakultet/Sektion $\hookrightarrow$ Faculty Matemaattis-luonnontieteellinen		Laitos $\hookrightarrow$ Institution $\hookrightarrow$ Department Farmasian laitos
Tekijä $\hookrightarrow$ Författare $\hookrightarrow$ Author Lähde, Terhi Johanna		
Työn nimi $\hookrightarrow$ Arbetets titel $\hookrightarrow$ Title Aivojen nikotiinireseptorit kroonista nikotiinin antoa seuranneen vieroituksen jälkeen		
Oppiaine $\hookrightarrow$ Läroämne $\hookrightarrow$ Subject Farmakologia		
Työn laji $\hookrightarrow$ Arbetets art $\hookrightarrow$ Level Pro gradu-tutkielma	Aika $\hookrightarrow$ Datum $\hookrightarrow$ Month and year Huhtikuu 1997	Sivumäärä $\hookrightarrow$ Sidoantal $\hookrightarrow$ Number of pages 102 + 17 liitesivua
Tiivistelmä $\hookrightarrow$ Referat $\hookrightarrow$ Abstract		
<p>Aivojen kolinergisten nikotiinireseptorien tehtäviä ei vielä tunneta kovin hyvin. Ne ovat tekemisissä oppimisen ja muistin kanssa, ja niiden määrä on vähentynyt sekä Parkinsonin että Alzheimerin taudin yhteydessä. Aivojen nikotiinireseptorien kautta välittyy todennäköisesti myös riippuvuus tupakassa olevalle nikotiinille. Viime vuosina tämän kationikanava-reseptorin tutkimus on edistynyt merkittävästi. Tutkielman kirjallisessa osassa tarkastellaan keskushermoston nikotiinireseptorien rakennetta, alueellista jakautumista aivoissa sekä eri alayksikkökominaatioista muodostuneiden keskushermoston nikotiinireseptorien ominaisuuksia. Lisäksi tarkastellaan tämän nikotiinireseptorityypin säätelyä ja selvitetään muutamia käsitteitä. Aivojen nikotiinireseptorien lukumäärä lisääntyy kroonisen nikotiinin annon seurauksena, vaikka yleensä agonistin krooninen anto johtaa tutkittavan reseptorityypin lukumäärän kompensatoriseen vähenemiseen elimistössä. Erittäin mielenkiintoiseksi ilmiön tekee myös se, että aivojen nikotiinireseptorien lisääntymistä on havaittu myös ihmisellä tupakoinnin seurauksena.</p> <p>Erikoistyössäni tutkin nikotiinireseptorisitoutumista hiiren aivojen eri osista tehdyissä homogenaateissa kroonista nikotiinin antoa seuranneen vieroituksen jälkeen. Tutkitut aivososat olivat keskiaivot, isojen aivojen kuorikerros ja pikkuaivot. Tarkoituksena oli selvittää palautuuko kroonisen nikotiinin annon seurauksena kohonnut reseptorisitoutuminen normaalille tasolle vieroituksen aikana. Hiiret saivat nikotiinia per os juomavedessä 4 viikon ajan ja vieroitusajat olivat 72 tuntia, 1, 2 ja 4 viikkoa. Nikotiinijuomaliuosten pitoisuutta nostettiin vuorotellen 3 ja 4 päivän välein alkaen 50 <math>\mu\text{g/ml}</math> liuoksella päättyen 400 <math>\mu\text{g/ml}</math> liuokseen. Vieroituksen aikana hiiret saivat puhdasta vesijohtovettä, jota kontrollihiiret joivat koko kokeen ajan. Lisäksi tarkasteltiin hiirten painonkehitystä ja nestekulutusta kokeen aikana. Osa erikoistyötäni oli menetelmän kehittelyä. Tarkoituksena oli optimoida nikotiinireseptorisitoutumiskokeen olosuhteita siten, että epäspesifinen sitoutuminen vähenisi. Menetelmää kehiteltäessä tehtiin muun muassa saturaatio- ja syrjäytymiskokeita. Varsinaisissa reseptorisitoutumiskokeissa <math>^3\text{H}</math>-(-)-nikotiinia (5 nM) inkuboitin homogenaatin kanssa 0-4 <math>^{\circ}\text{C}</math>:ssa (pH 8,0) 40 minuuttia. Epäspesifisen sitoutumisen mittaamiseksi oli osaan koeputkista pipetoitu lisäksi leimaamatonta nikotiinia (<math>10^{-5}</math> M). Vapaa ja sitoutunut tritioitu nikotiini erotettiin suodattamalla ja radioaktiivisuus mitattiin nestetuikelaskimella.</p> <p>Kroonisen nikotiinin annon seurauksena todettiin hiirillä painonlaskua ja nestekulutuksen vähenemistä. Eräänä syynä hypodipsiaan voidaan pitää nikotiinin antidiureettista luonnetta. Vieroitus palautti nestekulutuksen ja painon nopeasti kontrollin tasolle. Sekä hiiren keskiaivoissa että isojen aivojen kuorikerroksessa <math>^3\text{H}</math>-nikotiinin spesifinen sitoutuminen lisääntyi odotetusti ja oli koholla 72 tunnin vieroituksen jälkeen. Viikon vieroitusaika riitti laskemaan sitoutumista niin, ettei se ollut enää tilastollisesti merkitsevää. Pikkuaivot olivat pääasiassa menetelmän testikudoksena. Saattaa olla, etteivät nikotiinin aiheuttamat muutokset ihmisenkään aivoissa tupakoinnin lopettamisen jälkeen ole pysyviä. Lisäksi on mahdollista, että nikotiiniaddiktioon löytyy ratkaisu samalla, kun löytyy selitys kroonisen nikotiinin aiheuttamalle aivojen nikotiinireseptorien lisääntymiselle.</p>		
Avainsanat $\hookrightarrow$ Nyckelord $\hookrightarrow$ Keywords Hiiri, nikotiini, nikotiinireseptorit, reseptorisitoutuminen, vieroitus		
Säilytyspaikka $\hookrightarrow$ Förvaringsställe $\hookrightarrow$ Where deposited Farmasian laitos, farmakologian ja toksikologian osasto		
Muita tietoja $\hookrightarrow$ Övriga uppgifter $\hookrightarrow$ Additional information		