

Předmětem práce bylo vypracovat neurovývojový model schizofrenie.

Neurovývojový model schizofrenie je založen na předpokladu, že experimentální poškození vyvíjejícího se mozku změní celkové chování jedince v dospělosti, které je charakterizováno jako schizofrenii-podobné. Poškození v časném postnatálním období potkana (12. postnatální den) bylo navozeno intracerebroventrikulární (icv) infuzí N-acetyl-L-aspartyl-L-glutamátu (NAAG). Histomorfologické rozložení poškození, včetně kvantitativní analýzy, jsme zhodnotili 24 a 96 hodin po podání NAAG. Chování potkanů jsme pozorovali v časně adolescenci a dospělosti potkana. NAAG je neuropetid, který je přítomen v mozku savců ve velkém množství. Tento dipeptid aktivuje metabotropní glutamátové receptory (mGluR II), ale také NMDA receptory.

Neonatální icv infuze NAAG poškodila především neurony gyrus dentatus 24 hodin po infuzi. Poškozené neurony jsme prokázali barvením dle Nissla, barvením Fluoro Jade B v kombinaci s Hoechst 33342 a technikou TUNEL.

Neonatální léze změnila některé projevy chování potkana v časně dospělosti v testu otevřeného pole (zvýšení čištění). Potkani po podání NAAG vykazovali zvýšenou reakci po podání GBR 12909 (inhibitor dopaminového transportéru) v testu otevřeného pole (snížení imobility a čištění). Naopak tyto potkani byli méně citliví na podání antagonisty NMDA receptorů (MK-801) v testu otevřeného pole (imobilita) a v testu prepulzní inhibice úlekové reakce. Změna chování v časně dospělosti potkana po neonatálním podání NAAG koreluje se sníženou specifickou vazbou [3H]glutamátu v entorhinální kůře a také se sníženou vazbou [35S]TBPS v hipokampu dospělého potkana.

Následně byl model založený na neonatálním podání NAAG porovnán s neurovývojovým modelem založeným na neonatálním poškození mozku kyselinou chinolinovou (QUIN). Po podání QUIN jsme pozorovali rozsáhlejší poškození hipokampu i korových oblastí ve srovnání s NAAG. Neonatální infuze QUIN snížila specifickou vazbu [3H]glutamátu ve striatu, hipokampu a entorhinální kůře a také snížila aktivitu vysokoafinitního transportéru pro cholin (HACU) v levém hipokampu dospělého potkana. Je možné, že poškození cholinergního systému má za následek pozorované zhoršení referenční paměti v Morrisově vodním bludišti. Tyto změny nebyly pozorovány u potkanů po podání NAAG. Dále, potkani po podání QUIN si méně hráli 22. postnatální den a také měli zkrácenou dobu imobility v testu otevřeného pole v časně dospělosti potkana. Potkani po podání QUIN ve srovnání s NAAG byli citlivější na podání GBR 12909 v lokomoční a explorační aktivitě v testu otevřeného pole.

Závěrem lze říci, že časně postnatální podání NAAG i QUIN potkanům může sloužit jako neurovývojový model schizofrenii-podobného chování a vykazuje částečně konstruktivní a fenomenologickou validitu.