

**IKÄÄNTYMISEN JA SYNNYNNÄISEN AEROBISEN SUORITUSKYVYN
VAIKUTUKSET VARHAISEEN TIEDONKÄSITTELYYN ROTILLA**

Minna Utriainen
Pro gradu -tutkielma
Psykologian laitos
Jyväskylän yliopisto
Lokakuu 2016

JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO

Psykologian laitos

UTRIAINEN, MINNA: Ikääntymisen ja synnynnäisen aerobisen suorituskyvyn vaikutukset varhaiseen tiedonkäsittelyyn rotilla

Pro gradu -tutkielma, 25 s.

Ohjaaja: Jan Wikgren

Psykologia

Lokakuu 2016

Fyysisen aktiivisuuden vaikutukset aivojen toimintaan ja kognitiivisiin kykyihin ovat viime aikoina herättäneet kiinnostusta tutkijoiden keskuudessa. Näitä teemoja tutkii myös Active, Fit and Smart (AFIS) -tutkimushanke, jonka päämääränä on selvittää liikunnan yhteyksiä oppimiseen ja sen edellytyksiin elämän eri vaiheissa. Tämä tutkielma on toteutettu osana AFIS-projektia, ja se lähestyy aihetta aerobisen suorituskyvyn näkökulmasta. Tutkielman tavoitteena on selvittää, miten synnynnäinen aerobinen suorituskyky ja ikääntyminen vaikuttavat varhaiseen tiedonkäsittelyyn, joka sijoittuu aivan kognitiivisen tiedonkäsittelyketjun alkuun. Tämä tapahtui vertailemalla kahta synnynnäiseltä aerobiselta kapasiteetiltaan erilaista rottalinjaa (HCR ja LCR) kahdessa eri ikäluokassa (nuoret ja vanhat). Synnynnäisen aerobisen suorituskyvyn ja ikääntymisen vaikutuksia varhaiseen tiedonkäsittelyyn tutkittiin akustista startle-refleksiä ja sen modulaatioita, startle-habituatiota ja prepulse inhibitiota, mittaavalla koeasetelmalla. Tulostemme mukaan synnynnäinen aerobinen suorituskyky vaikuttaa varhaiseen tiedonkäsittelyyn jo nuorena, jolloin matala aerobinen suorituskyky on yhteydessä tehottomampaan tiedonkäsittelyyn. Kun aerobinen suorituskyky on matala, myös ikääntymisen rappeuttavat vaikutukset varhaiseen tiedonkäsittelyyn ovat suuremmat. Hyvä synnynnäinen aerobinen suorituskyky vaikuttaisi siis edistävän tiedonkäsittelyn tehokkuutta jo hyvin varhaisella tasolla.

Avainsanat: aerobinen suorituskyky, ikääntyminen, varhainen tiedonkäsittely, startle-habituatio, prepulse inhibitiio

SISÄLLYS

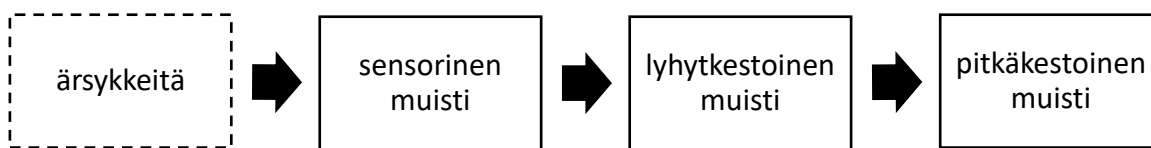
JOHDANTO	1
Startle-refleksi	4
Startle-habituatio	5
Prepulse inhibitio ja sensorimotorinen gating	5
Tutkimuksen tavoitteet	7
MENETELMÄT	8
Tutkittavat ja olosuhteet	8
Akustinen startle -koeasetelma.....	9
Aineiston analysointi	10
TULOKSET	11
Startle-habituatio	11
Prepulse inhibitio.....	12
POHDINTA	13
Yhteenveto.....	16
LÄHTEET	18

JOHDANTO

Fyysisellä aktiivisuudella tiedetään olevan kokonaisvaltaisia terveyttä edistäviä vaikutuksia. Viime aikoina kiinnostusta ovat herättäneet etenkin liikunnan positiiviset vaikutukset aivoihin ja tätä kautta luonnollisesti myös kognitiivisiin kykyihin. Liikunnan on todettu vaikuttavan aivojen toimintaan muun muassa lisäämällä hermosolujen kuolemaa ehkäisevän hermokasvutekijän eli neurotrofiini BDNF:n määrää (Cotman & Engesser-Cesar, 2002) ja edistämällä uusien solujen muodostumista eli neurogeneesiä (Nokia et al., 2016). Fyysinen aktiivisuus vaikuttaa myös aivojen rakenteisiin: sen on todettu muun muassa lisäävän valkean aineen määrää (Benedict et al., 2013), jonka merkittävä rooli oppimisessa on viime aikoina tullut yhä tunnustetummaksi (esim. Bennett, Madden, Vaidya, Howard Jr., & Howard, 2011; Fields, 2010). Näitä teemoja tutkii myös AFIS-tutkimushanke (Active, Fit and Smart), jonka päämääränä on selvittää liikunnan vaikutuksia oppimiseen ja sen edellytyksiin eri vaiheissa elämää. Tämä tutkielma sijoittuu AFIS-projektin neurobiologiseen osahankkeeseen, joka lähestyy aihetta erityisesti aerobisen suorituskyvyn näkökulmasta vertaillen kahta synnynnäiseltä aerobiselta kapasiteetiltaan erilaista rottalinjaa. Tutkielma keskittyy tarkastelemaan synnynnäisen aerobisen suorituskyvyn, ikääntymisen sekä oppimisen edellytyksenä toimivan varhaisen tiedonkäsittelyn suhdetta. Varhaisella tiedonkäsittelyllä viitataan tiedonkäsittelyketjun esitietoiseen vaiheeseen, jossa sensorinen informaatio tavoittaa aistijärjestelmän, ja jonka jälkeen se voidaan tarvittaessa ottaa tarkemman käsittelyn kohteeksi.

Ihmisen tiedonkäsittelyä on vakiintuneesti kuvattu kolmen muistijärjestelmän kautta: sensorinen muisti, lyhykestoinen työmuisti ja pitkäkestoinen muisti (kts. esim. Atkinson & Shiffrin, 1968). Informaatio etenee näissä järjestelmissä vaiheittain, eli sen on ensin täytynyt saavuttaa edellinen järjestelmä, jotta se voisi jatkaa seuraavaan (kaavio 1). Kaikki aistikanavien välittämät ärsykkeet tavoittavat ensin sensorisen muistin, jossa informaatio säilyy korkeintaan joitakin sekunteja, ellei sitä luokitella merkitykselliseksi ja siirretä eteenpäin. Merkitykselliset ärsykkeet siirtyvät tiedonkäsittelyketjussa työmuistiin, jossa alkaa niiden varsinainen tietoinen käsittely. Oppiminen vaatii tiedon siirtämistä työmuistiin ja sieltä edelleen pitkäkestoiseen muistiin, sekä kykyä palauttaa tieto pitkäkestoisesta muistista takaisin työmuistiin. Varhainen tiedonkäsittely sijoittuu sensorisen muistin alueelle, eli aivan tiedonkäsittelyketjun alkuun. Tässä vaiheessa tiedonkäsittelyjärjestelmään saapuu valtava määrä tietoa, joten sen täytyy jo näin varhaisella tasolla pystyä erottelemaan olennaista tietoa epäolennaisesta, jotta tiedonkäsittely olisi

tarkoituksenmukaista. Toimiva varhainen tiedonkäsittely on siis edellytys korkeamman tason tiedonkäsittelylle, myös oppimiselle. Edellä esitetty kuvaus on hyvin yksinkertainen malli tiedonkäsittelyjärjestelmästä. Todellisuudessa siihen liittyy huomattava määrä muitakin tekijöitä, mutta niiden tarkka kuvaaminen ei ole tämän tutkielman kannalta tarkoituksenmukaista. Tässä tutkielmassa synnynnäisen aerobisen suorituskyvyn ja ikääntymisen vaikutuksia varhaiseen tiedonkäsittelyyn tutkittiin säikähdysrefleksiä ja sen muunnoksia mittaavalla koeasetelmalla, joka esitellään myöhemmin tässä tekstissä.



KAAVIO 1. Yksinkertainen malli ihmisen tiedonkäsittelyjärjestelmästä

Matalan aerobisen suorituskyvyn tiedetään liittyvän suurentuneeseen riskiin sairastua useisiin eri sairauksiin, kuten sydän- ja verisuonitauteihin, metaboliseen oireyhtymään ja diabetekseen (Sawada et al., 2010; Wisløff et al., 2005; Yusuf et al., 2004) sekä syöpään (Wiggins & Simonavice, 2010). Juuri aerobisen kapasiteetin ja sairastavuuden yhteyksistä kiinnostuneina Koch ja Britton alkoivat vuonna 1996 kehittää alun perin sekarotuisista rotista kahta rottalinjaa, jotka olisivat synnynnäiseltä aerobiselta suorituskyvyltään toistensa vastakohdat (L. G. Koch & Britton, 2001). Jaottelu luokkiin tapahtui maksimijuoksu-testin avulla, jossa rottia juoksetettiin juoksumatolla uupumukseen saakka. Pisimmälle juosseista alettiin jalostaa HCR-rottia (High Capacity Runners), ja lyhimmän matkan juosseista LCR-rottia (Low Capacity Runners). Näiden rottien 30. sukupolven jälkeläisten kohdalla HCR-rotat juoksivat 5-6 kertaa pidemmän matkan kuin LCR-rotat (Lehtonen & Nukari, 2015). Rotat, joita tässä tutkielmassa käsitellään, ovat sukupolvea 36.

Tänä päivänä HCR- ja LCR-rotat poikkeavat toisistaan monessa suhteessa, ja näitä eroavaisuuksia on hyödynnetty tutkittaessa aerobisen suorituskyvyn yhteyksiä moniin eri tutkimuskysymyksiin. Suurin osa terveyttä käsittelevistä tutkimuksista puhuu HCR-rottien paremman terveydentilan puolesta suhteessa LCR-rottiin. HCR-rotilla on luonnollisesti parempi hapenottokyky (L. G. Koch et al., 2011), ja niillä näyttäisi esiintyvän vähemmän sydämen toiminnan häiriöitä, kuten rytmihäiriöitä (esim. Høydal et al., 2014; Lujan, Britton, Koch, & DiCarlo, 2006) ja vajaatoimintaa

(Palpant et al., 2009). LCR-rotille tyypillisiä ovat myös monet metaboliseen oireyhtymään liittyvät ominaisuudet, kuten korkea verenpaine, sisäelinten ympärille kertynyt rasva sekä kohonneet veren triglyseridi- eli rasva-arvot (Wisløff et al., 2005). Eräässä tutkimuksessa LCR-rottien elinikä osoittautuikin lyhyemmäksi kuin HCR-rottien (L. G. Koch et al., 2011). Myös ihmisillä matalan aerobisen suorituskyvyn tiedetään olevan voimakas aikaisempaa kuolleisuutta ennustava tekijä sekä terveillä että sydän- ja verisuonitauteja sairastavilla henkilöillä (Kokkinos et al., 2008; Myers et al., 2002; Newman et al., 2006).

HCR-rottien hyvä aerobinen suorituskyky näyttäisi olevan yhteydessä myös aivojen parempaan terveyteen ja toimintaan. Niillä on muun muassa havaittu LCR-rottia enemmän neurogeneesiä hippokampuksessa (Koski, 2015), joka on oppimisen ja muistin kannalta tärkeä aivoalue (esim. Milner, 1972). Kuten yllä mainittiin, LCR-rotilla on taipumista metaboliseen oireyhtymään liittyviin ominaisuuksiin. Metabolinen oireyhtymä on yhdistetty kognitiivisten kykyjen heikentymiseen, ja ikääntyneiden LCR-rottien hippokampuksessa näyttäisikin tapahtuvan enemmän hermosolujen rappeutumista eli neurodegeneraatiota verrattuna saman ikäisiin HCR-rottiin (Choi et al., 2014). Tutkittaessa aerobisen kapasiteetin yhteyksiä aivovaurioihin on huomattu, että HCR-rottien aivot eivät kärsi yhtä vakavia vahinkoja aivoverenvuodon seurauksena kuin LCR:n (He et al., 2013; Zheng et al., 2015). Myös kognitiivisten kykyjen kannalta HCR-rotat pärjäävät LCR-rottia paremmin. HCR-rotat pärjäsivät paremmin joustavaa kognitiota (Wikgren et al., 2012) ja spatiaalista muistia mittaavissa kokeissa (Choi et al., 2014; Sarga et al., 2013), ja niillä vaikuttaisi olevan tehokkaampi ja aktiivisempi coping-tyyli stressaavissa tilanteissa (Burghardt et al., 2011). Synnynnäisen aerobisen suorituskyvyn vaikutuksista varhaiseen tiedonkäsittelyyn tiedetään vielä vähän, mutta AFIS-projektin puitteissa aiemmin toteutetuissa tutkimuksissa HCR-rottien tiedonkäsittely osoittautui LCR-rottien tiedonkäsittelyä tehokkaammaksi (Lehtonen & Nukari, 2015).

Ikääntymisen vaikutuksia kognitiivisiin kykyihin on tutkittu paljon. Tiedetään, että jotkin kyvyt heikentyvät toisia enemmän, ja että ikääntymisen tuomat muutokset ovat hyvin yksilöllisiä (esim. Ylikoski et al., 1999). Kognitiiviseen ikääntymiseen vaikuttavat sekä perimä (Benedict et al., 2011; Keller et al., 2011) että elämäntavat (Bishop, Lu, & Yankner, 2010). Fyysinen aktiivisuus on yksi näistä elämäntapoihin liittyvistä tekijöistä. Ikääntyneillä ihmisillä fyysisen aktiivisuuden on osoitettu olevan yhteydessä parempiin suorituksiin kognitiivisia kykyjä mittaavissa testeissä sekä suurempaan aivokudoksen määrään verrattuna passiivisempiin ikätovereihinsa (Benedict et al., 2013; Colcombe et al., 2003; Willey et al., 2016). On myös viitteitä siitä, että myöhemmällä iällä aloitettu aerobinen liikunta suojaaisi ikääntymiseen liittyvältä aivojen rappeutumiselta, vaikka

elämäntyyli olisi aiemmin ollut passiivinen (Erickson et al., 2011). Rottia tutkittaessa on saatu samansuuntaisia tuloksia: aerobinen liikunta on yhdistetty sekä lisääntyneeseen oppimiskykyyn että hippokampuksen neurogeneesiin (Nokia et al., 2016; van Praag, Shubert, Zhao, & Gage, 2005). Liikunnallisuus vaikuttaisi ehkäisevän myös dementoivien sairauksien syntyä vanhetessa (Ahlskog, Geda, Graff-Radford, & Petersen, 2011; Larson et al., 2006). Aerobinen liikunta on siis potentiaalinen tekijä, joka saattaisi ehkäistä vanhenemisen myötä ilmeneviä rappeutumia aivoissa ja samalla myös hidastaa kognitiivisten kykyjen heikkenemistä.

Seuraavaksi siirrytään tarkastelemaan tässä tutkielmassa käytettyä koeasetelmaa ja siihen liittyviä keskeisiä käsitteitä: startle-refleksiä, startle-habituatiota, prepulse inhibitiota ja sensorimotorista gatingia. Varhaista tiedonkäsittelyä on koeasetelmassa operationalisoitu akustisen säikähähdys- eli startle-refleksin avulla.

Startle-refleksi

Startle-refleksillä tarkoitetaan nopeaa, tahdosta riippumatonta defensiivistä reaktiota johonkin riittävän voimakkaaseen ja yllättävään ympäristön aiheuttamaan ärsykkeeseen, kuten ääni-, näkö- tai tuntoaistimukseen (Landis & Hunt, 1939). Se on synnynnäinen refleksi, joka ilmenee hyvin samankaltaisena kaikilla nisäkkäillä: silmät sulkeutuvat, sydämen syke kiihtyy ja lihakset kasvoissa, niskassa ja selkärangan alueella jännittyvät (M. Koch, 1999). On arveltu, että refleksin tarkoituksena on suojella yksilöä ulkopäin suuntautuvilta uhilta ja valmistaa sitä joko taistelemaan tai pakenemaan. Tässä tutkielmassa keskitytään akustiseen eli ääni-informaatiolla tuotettuun startle-refleksiin (ASR, acoustic startle response) ja sen modulaatioihin. ASR:n voimakkuus ei ole vakio, vaan sitä pystytään koeolosuhteissa muuntelemaan, sekä voimistamaan että vaimentamaan (M. Koch, 1999). Refleksin voimakkuuteen vaikuttavat muun muassa startle-ärsykkeen voimakkuus (Pilz, Caeser, & Ostwald, 1988), ärsykkeiden välinen aika (Davis, 1970), koettu tunnetila (Davis, Walker, & Lee, 1997; Schmid, Koch, & Schnitzler, 1995) sekä jotkin lääkkeet (Davis, 1980). Muunneltavuutensa vuoksi ASR onkin käytetty menetelmä tutkittaessa varhaista tiedonkäsittelyn tasoa edustavaa sensorimotorista toimintaa; sen vasteiden plastisiteettia ja hermostollista perustaa, sekä siihen liittyviä tiedonkäsittelyn häiriöitä (M. Koch, 1999). On myös havaittu, että samankaltaisia koeasetelmia käyttämällä pystytään tuottamaan verrannollisia käyttäytymismalleja ASR:ssa eläinten ja ihmisten välillä, joten eläinkokeista saatuja tuloksia on voitu hyödyntää tarkasteltaessa ihmisten tiedonkäsittelyä. Ihmisillä startle-refleksin mittarina on toiminut silmäniskukomponentin aiheuttama muutos lihassähkökäyrässä eli EMG:ssa (elektromyografia),

eläimillä sitä taas tutkitaan kiihtyvyyssantureiden avulla, jotka mittaavat startle-ärsykkeen aiheuttaman kehon säpsähdysreaktion voimakkuutta (Geyer, 2006).

Startle-habituatio

Habituatio on yksinkertaisen non-assosiativisen oppimisen muoto, joka tarkoittaa reaktion pienenemistä ärsykkeeseen, jota on esitetty riittävän monta kertaa peräkkäin (Rankin et al., 2009; Thorpe, 1963; Valsamis & Schmid, 2011). Habituatio ei johdu sensorisesta adaptaatiosta eikä sensorisesta tai motorisesta väsymisestä (Rankin et al., 2009). Sen vastakohta on sensitiisaatio, jossa refleksin voimakkuus toistettuun ärsykkeeseen suurenee (Groves & Thompson, 1970). Habituoitumisen myötä organismi ei enää reagoi koettuun ärsykkeeseen yhtä voimakkaasti, joten sen on arveltu toimivan sensorisena suodattimena, joka vaimentaa ei-uhkaavaa, irrelevanttia aisti-informaatiota (Poon & Young, 2006; Valsamis & Schmid, 2011). Samalla mahdollistuu keskittyminen merkityksellisiin ärsykeisiin, ja tämän vuoksi habituatiota on pidetty edellytyksenä muille oppimisen muodoille (Rankin et al., 2009). Habituatiolla on siis tärkeä rooli prosessissa, joka suuntaa ja säilyttää yksilön tarkkaavaisuutta merkityksellisiin kohteisiin (Cowan, 1988). Habituatio on usein jaoteltu kahteen erilliseen prosessiin: lyhytaikaiseen habituatioon, eli yhden tutkimuskerran ajan vaikuttavaan heikentymään startle-refleksissä, ja pitkäaikaiseen habituatioon, jolloin habituation vaikutus voidaan havaita vielä tutkimuskertojen välilläkin (Davis, 1970; Typlt et al., 2013; Valsamis & Schmid, 2011).

Prepulse inhibitio ja sensorimotorinen gating

Prepulse inhibitiolla (PPI) tarkoitetaan ASR:n heikentymistä, kun juuri ennen startle-ärsykettä esitetään heikompi esiärsyke (Graham, 1975; Hoffman & Ison, 1980). Esiärsyke (prepulse) esitetään yleensä 30–150 millisekuntia ennen varsinaista startle-ärsykettä, vaikkakin efektin kannalta ihanteellisimmaksi intervalliksi sekä rotilla että ihmisillä on osoittautunut noin 100 ms (Graham & Murray, 1977; Hoffman & Ison, 1980). Mikäli tämä intervalli on liian lyhyt (< 15 ms), tuottaa se päinvastaisen, voimistuneen startle-refleksin, jolloin kyseessä ei enää ole PPI-ilmiö (Ison, McAdam, & Hammond, 1973). Tämä johtuu oletettavasti siitä, että ärsykeitä ei pystytä enää käsittelemään erillisinä, kun niiden välillä on liian lyhyt aika. PPI:n voimakkuuteen vaikuttaa lisäksi myös esiärsyksen voimakkuus: voimakkaammat esiärsykkeet vaimentavat startle-refleksiä tehokkaammin (Reijmers & Peeters, 1994). Yleisimmin käytetään akustisia esiärsykeitä (Valsamis & Schmid, 2011), mutta myös muita aistikanavia voidaan käyttää esiärsyksen tuottamisessa

(esim. Campeau & Davis, 1995; Pinckney, 1976). PPI-ilmion on ajateltu toimivan automaattisena esiärsyksen kognitiivista käsittelyä suojaavana prosessina, joka inhiboi huomion suuntautumista myöhemmin esitettävään startle-ärsykkeeseen, jotta esiärsyksen häiriötön käsittely voisi jatkua riittävän pitkään (Graham, 1992). PPI ei ole oppimisen tulosta, sillä efekti on havaittavissa jo ensimmäisestä esiärsyke-startle-ärsyke -yhdistelmästä lähtien (M. Koch, 1999).

PPI-ilmiotä on käytetty laajalti sensorimotorisen gatingin mittarina. Sensorimotorinen gating on hyvin varhaisella tiedonkäsittelyn tasolla tapahtuva hermostollinen prosessi, joka suodattaa epäoleellista aisti-informaatiota organismin sisäisestä ja ulkoisesta havaintomaailmasta (Braff & Geyer, 1990). Näin sen on ajateltu ehkäisevän liiallista aistikuormitusta (Ahmari, Risbrough, Geyer, & Simpson, 2012). Suodattaminen tapahtuu, kun heikko sensorinen ärsyke onnistuu estämään tai heikentämään motorista vastetta voimakkaaseen aistiärsykkeeseen (N. Swerdlow, Geyer, & Braff, 2001).

Startle-refleksiä ja sen modulaatioita on siis käytetty kognitiivisen toiminnan mittareina. PPI:ta itsessään ei ole luokiteltu kognitiiviseksi prosessiksi, mutta sen avulla voidaan tutkia varhaisen tiedonkäsittelyn poikkeavuuksia, joiden on ajateltu toimivan ennustavina tai jopa laukaisevina tekijöinä kognitiivisten häiriöiden synnyssä (Geyer, 2006). Toimiva sensorimotorinen gating on puolestaan yhdistetty terveiden aivojen toimintaan (Hoffman & Ison, 1980), ja sitä mittaavan PPI:n on ihmisillä huomattu olevan positiivisesti yhteydessä moniin kognitiivisiin kykyihin (Peleg-Raibstein, Philipp, Feldon, & Yee, 2015). Henkilöillä, joilla on korkea PPI, on havaittu matalan PPI:n omaavia tehokkaampi suunnittelukyky (Bitsios & Giakoumaki, 2005), strategianmuodostuskyky ja suoritusnopeus (Bitsios, Giakoumaki, Theou, & Frangou, 2006; Csomor et al., 2007) sekä paremmat strategiavalinnat spatiaalista työmuistia mittaavissa tehtävissä (Holstein et al., 2011). PPI:n yhteyksiä kognitiivisiin kykyihin on usein tutkittu skitsofreniapotilailla, sillä heillä PPI:n toiminnassa esiintyy häiriöitä ja sairauteen liittyy laaja-alaista kognitiivisten kykyjen heikkenemistä (Braff & Geyer, 1990; Young, Powell, Risbrough, Marston, & Geyer, 2009). Skitsofrenia ei kuitenkaan ole ainoa PPI:n poikkeukselliseen toimintaan liittyvä sairaus. Sitä esiintyy lisäksi muun muassa etenevässä keskushermoston sairaudessa, Huntingtonin taudissa (N. R. Swerdlow et al., 1995), nykimishäiriössä eli Touretten syndroomassa (Zebardast et al., 2013) ja pakko-oireisessa häiriössä (Ahmari et al., 2012). Näille sairauksille on yhteistä se, että kaikkiin liittyy jonkinlaisia inhiboimisen eli estämisen ongelmia: Huntingtonin taudissa liittyen motoriseen toimintaan, Touretten syndroomassa tic- eli nykimisoireisiin ja pakko-oireisessa häiriössä pakkoajatuksiin tai -toimintoihin (Huttunen, 2015a; Huttunen, 2015b; Suomen Parkinson-liitto ry, 2015). Näin ollen tulokset heikentyneestä PPI:sta näissä sairauksissa eivät ole

yllättäviä, sillä PPI:n on ajateltu mittaavan juuri inhihoivia toimintoja (Ellwanger, Geyer, & Braff, 2003). Eläimillä tehdyistä kokeista ei ole onnistuttu löytämään yhtä voimakkaita viitteitä PPI:n yhteydestä kognitiivisiin toimintoihin (esim. Peleg-Raibstein et al., 2015). Erään hiirillä tehdyn tutkimuksen mukaan korkea PPI olisi yhteydessä parempaan työmuistiin, mutta tällaiset positiiviset yhteydet vaikuttaisivat kuitenkin olevan eläintutkimuksen puolella poikkeuksellisia (Peleg-Raibstein et al., 2015; Singer et al., 2013).

Koska ikääntymisen ja varhaisen tiedonkäsittelyn suhde on yksi tämän tutkielman pääteemoista, on syytä tarkastella aiempaa tutkimustietoa aiheesta. Ikääntymiseen tunnetusti liittyy kognitiivisten kykyjen heikkenemistä, ja useita teorioita on esitetty tämän heikentymisen selittämiseksi. Erään vallitsevan käsityksen mukaan syynä olisi ikääntymiseen liittyvä inhihoivien toimintojen heikkeneminen (Woodruff-Pak, 1997). Tämän perusteella voisi olettaa, että ikääntyminen vaikuttaisi heikentävästi myös startle-refleksin plastisiteettia mittaaviin ilmiöihin, habituaatioon ja prepulse inhibitioniin, sillä ne edustavat nimenomaan näitä inhihoivia kognitiivisia toimintoja (Ellwanger et al., 2003). Startle-tutkimukset eivät kuitenkaan tue tätä oletusta, sillä ikääntymisen ei ole osoitettu liittyvän johdonmukaiseen heikentymiseen prepulse inhibitionissa ihmisillä (Ellwanger et al., 2003) eikä jyrsijöillä (Ison, Bowen, Pak, & Gutierrez, 1997; Varty, Hauger, & Geyer, 1998). Eräässä tutkimuksessa PPI:n huomattiin heikentyneen tietyissä koeolosuhteissa, kun rotat olivat 22 kuukauden ikäisiä, mutta vielä 11 tai 17 kuukauden ikäisillä rotilla tätä heikentymää ei havaittu (Varty et al., 1998). Havainnot PPI:n heikkenemisestä ikääntyessä ovat siis harvinaisia. Myöskään habituaation ei ole osoitettu heikentyvän ikääntymisen myötä ihmisillä (Ellwanger et al., 2003; Harbin & Berg, 1983) eikä jyrsijöillä (Varty et al., 1998).

Tutkimuksen tavoitteet

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, millaisia vaikutuksia ikääntymisellä ja synnynnäisellä aerobisella suorituskyvyllä on kognitiiviseen toimintakykyyn. Kognitiivista toimintakykyä tarkastellaan varhaisen tiedonkäsittelyn osalta, ja sitä mitataan akustisella startle-koeasetelmalla (ASR). Vaikka tutkimus toteutettiin eläinmalleja käyttäen, on AFIS-projektin ja samalla myös omalta osaltaan tämän tutkielman tarkoituksena kerätä tietoa, jota voisi hyödyntää ihmisten hyvinvoinnin edistämiseksi. ASR onkin hyvä menetelmä tätä ajatusta silmällä pitäen, sillä sen on osoitettu tuottavan verrannollisia käyttäytymismalleja ihmisten ja rottien välillä (M. Koch, 1999). Aiemman tutkimuksen perusteella tiedetään, että HCR- ja LCR-rottien varhaisessa tiedonkäsittelyssä on eroja, ja että HCR-rotilla tämä prosessi on tehokkaampi (Lehtonen & Nukari,

2015). Näissä tutkimuksissa tutkittiin kuitenkin vain yhden ikäisiä rottia (noin 5–6 kuukautta), joten ei voitu tietää, missä vaiheessa erot kantojen välillä alkoivat näkyä tai olivatko ne olemassa jo aivan nuoresta alkaen. Lisäksi aiemmin tutkitut rotat eivät sijoittuneet selkeästi nuorien tai vanhojen rottien luokkaan, joten tämänkään perusteella ei voitu tehdä johdonmukaisia oletuksia erojen syntyhetkestä. Tässä tutkielmassa pyritäänkin vastamaan seuraavaan kysymykseen: ovatko erot varhaisessa tiedonkäsittelyssä läsnä rottakantojen välillä jo nuoruudesta alkaen, vai ovatko ne seurausta ikääntymiseen liittyvästä kognitiivisesta heikentymisestä, joka on LCR-rotilla oletettavasti voimakkaampaa.

Vaikkei ikääntymisen ja perityn aerobisen suorituskyvyn vaikutuksia varhaiseen tiedonkäsittelyyn ole ennen tässä kontekstissa tutkittu, voidaan aiemman tutkimuksen perusteella tehdä joitakin oletuksia. Tiedetään, ettei tavanomaiseen ikääntymiseen kuulu PPI:n tai startle-habituaation heikkenemistä (Ellwanger et al., 2003). HCR-rottien voidaan ajatella edustavan tätä tavanomaisen ikääntymisen luokkaa, sillä niiden aivoissa ei ole ikääntymisen myötä havaittu radikaaleja toimintakykyä heikentäviä muutoksia (Choi et al., 2014; Koski, 2015), jotka eivät myöskään kuulu tavanomaiseen ikääntymiseen (Harada, Natelson Love, & Triebel, 2013). LCR-rottien tapauksessa tiedonkäsittelyn voidaan sen sijaan olettaa hidastuvan, sillä ne ovat alttiita metabolisen oireyhtymän lisäksi myös siihen liittyville kognitiivisille heikentymille, joita ikääntyminen tuo mukanaan (Choi et al., 2014). Oletuksena siis oli, että HCR- ja LCR-rottien varhaisessa tiedonkäsittelyssä on eroja HCR:n eduksi, ja että ikääntyminen heikentää LCR:n muttei HCR:n varhaista tiedonkäsittelyä.

MENETELMÄT

Tutkittavat ja olosuhteet

Tutkimuksessa käytetyt rotat erosivat keskenään synnyntäisen aerobisen suorituskykynsä suhteen. Niistä noin puolet oli HCR- rottia (High Capacity Runners), ja puolet LCR-rottia (Low Capacity Runners). Rotat syntyivät Suomessa maaliskuussa 2015. Niiden emot tuotiin Yhdysvalloista, ja ne paritettiin Suomessa olleiden urosrottien kanssa. Tutkimuksessa käytettiin sekä nuoria (n.7 viikkoa) että vanhoja (9 kuukautta) urosrottia molemmista kannoista. Nuoria rottia oli yhteensä 39 kpl, 20 HCR- ja 19 LCR- kannan edustajaa. Vanhoja rottia oli vastaavasti 39 kpl, 20 HCR- ja 19

LCR- rottaa. Tutkimusvaiheessa nuorten rottien paino vaihteli välillä 122–211 g, ja vanhojen välillä 290–555 g. Rotat oli sijoitettu niille tarkoitettuihin huoneisiin, joissa valot syttyivät päivittäin klo 8 ja sammuiivat klo 20. Kaikki rotat elivät muovisissa häkeissä, joissa oli ritilämäinen katto. Rotat olivat siis tottuneet ulkomaailman ärsykkeisiin, muun muassa ääniin ja hajuihin. Yhdessä häkissä eli kaksi tai kolme rottaa. Rotille oli koko ajan tarjolla ruokaa (R36), pois lukien muutama sokkelotestejä edeltävä päivä, jolloin ruuan saanti oli säännösteltyä. Vettä oli tarjolla jatkuvasti.

Rotat vieroitettiin emoistaan noin kuukauden ikäisinä, jonka jälkeen alkoi totutusjakso. Rottia totutettiin käsittelyyn päivittäin noin viikon ajan, jolloin niitä myös punnittiin. Totutusjakson jälkeen rotille tehtiin kolmenlaisia käyttäytymistestejä seuraavassa järjestyksessä: Open Field-avokenttäkoe (kts. Hall & Ballachey, 1932), T-sokkelokoe (kts. Olton, 1979) ja viimeisenä akustinen startle-refleksi -koe (ASR), joka tässä tutkielmassa on kiinnostuksen kohteena. Kaikki rotat testattiin Jyväskylässä, nuoret huhti-kesäkuussa 2015 ja vanhat marraskuun 2015 ja tammikuun 2016 välillä. Kokeita tehtiin klo 8.00–20.00 välisenä aikana erillisissä tutkimuskäyttöön tarkoitetuissa huoneissa, joihin rotat tuotiin aina muutamia minuutteja ennen kokeen aloittamista. Kun kaikki kokeet oli tehty, rotat lopetettiin ja niiden aivot otettiin talteen immunohistokemiallisia tutkimuksia varten. Näitä tutkimuksia ei käsitellä tässä tutkielmassa.

Akustinen startle -koeasetelma

Kahtena päivänä ennen varsinaista koetta rottia totutettiin koeolosuhteisiin. Ne laitettiin akryylilasista tehtyyn pieneen laatikkoon, jonka lattia oli tehty terästangoista, ja joka oli mitoiltaan 16,5 cm x 8,1 cm x 9,1 cm. Rotta ei siis juurikaan mahtunut liikkumaan laatikossa. Laatikko asetettiin äänieristettyyn, suljettuun startle-kammioon (ENV-022S, Standard Acoustic Startle Sound Attenuation Cubicle, MED-ASR-PRO1-ADD), jossa se totutusvaiheessa oli noin viisi minuuttia kerrallaan. Kammiossa oli tasainen 65-68 desibelin taustakohina. Kammion pohjassa oli kiihtyvyyssanturit, jotka mittasivat startle-refleksin voimakkuutta rotan hätkähdysreaktion perusteella. Kammioita oli kaksi, joten rottia pystyttiin testaamaan kaksi samalla kertaa.

Myös testivaiheessa oli aluksi viiden minuutin totutusjakso, jota seurasi kolme varsinaista testijaksoa. Jaksojen aikana esitettyjen startle-ärsykkeiden voimakkuus oli 120 dB, kesto 38 millisekuntia ja niissä oli yhden millisekuntin nousu- ja laskuajat. Prepulse-ärsykkeiden voimakkuus oli 85 dB, 4000 hertsin taajuudella, kesto 18 ms ja niissäkin oli millisekuntin nousu- ja laskuajat. Jaksojen aikana esitettiin erilaisia trialeita, joilla tarkoitetaan joko kokonaan ärsykeetöntä trialia, startle-ärsykettä yksin, tai prepulse- ja startle-ärsykkeiden yhdistelmää.

Ensimmäinen jakso kesti 2,5 minuuttia, ja sen aikana esitettiin 10 startle yksin -trialia. Seuraavassa jaksossa esitettiin 15 minuutin aikana yhteensä 60 trialia, joita esitettiin 10 trialin sarjoissa. Jakson aikana esitettiin kolmenlaisia trialeita: ensin 10 ärsykkeetöntä trialia, seuraavaksi 10 startle-trialia, ja viimeisenä 40 prepulse + startle -trialia, joissa prepulsen alkamisesta startlen alkuun oli satunnaisessa järjestyksessä 20, 50, 100 tai 200 millisekuntia. Viimeinen eli kolmas jakso kesti taas 2,5 minuuttia, ja sen aikana esitettiin 10 startle yksin -trialia.

Määriteltäessä PPI-efektiä jaettiin kunkin prepulse + startle -trialityypin (20 ms, 50 ms, 100 ms ja 200 ms) aikana esiintyneen startle-refleksin voimakkuuden arvo startle yksin -trialin arvolla, ja kerrottiin tulos sadalla. Mikäli PPI-efekti toimi, eli esiärsyke vaimensi rotan reaktiota startle-ärsykkeeseen, oli tämä arvo pienempi kuin 100. Mitä voimakkaampi PPI-efekti, sitä pienempi tämä arvo oli. Habituaatiota määriteltäessä jaettiin kolmannen jakson startle-refleksin arvo ensimmäisen jakson startle-arvolla, ja tämä arvo kerrottiin sadalla. Mitä enemmän habituaatiota oli kokeen aikana tapahtunut, sen pienempi tämä saatu arvo luonnollisesti oli.

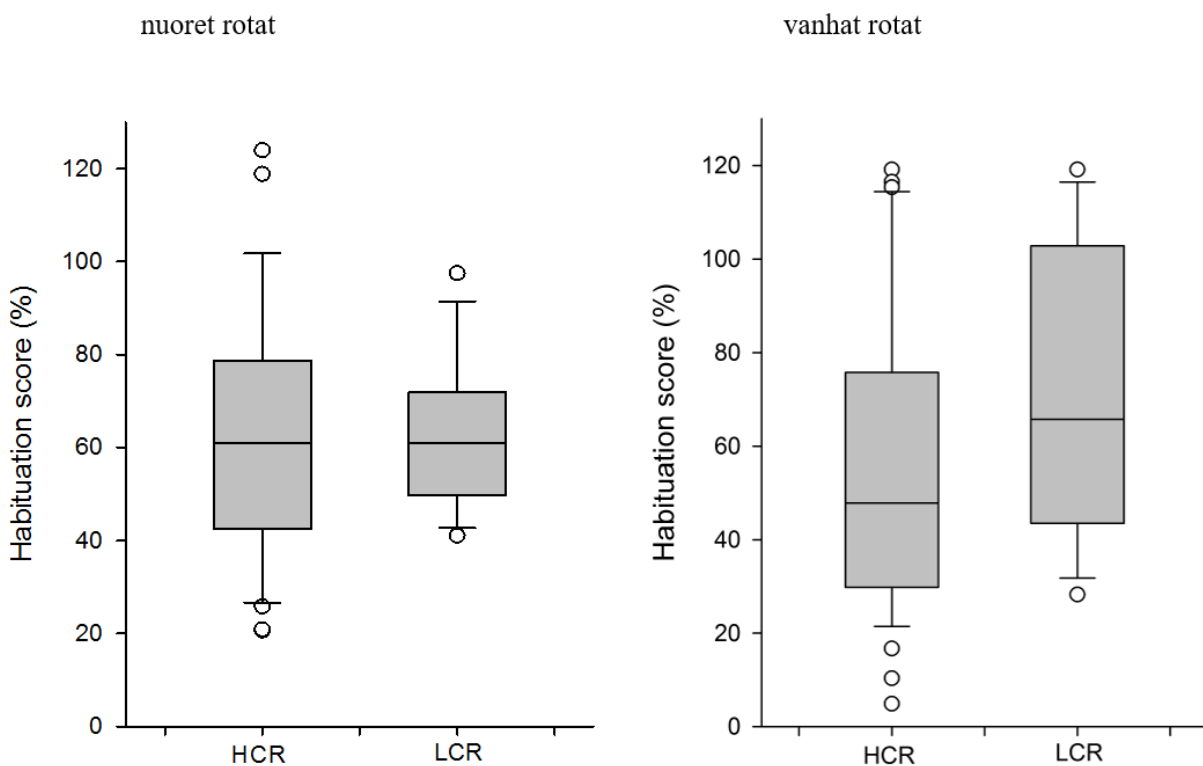
Aineiston analysointi

Tutkittaessa iän ja kannan vaikutuksia PPI-ilmiöön käytettiin toistomittausasetelmaa (rmANOVA), jossa ikä (nuori, vanha) ja kanta (HCR, LCR) toimivat ryhmittelevinä, riippumattomina muuttujina (between subjects), ja trialityyppi (50 ms, 100 ms, 200 ms prepulsen alkamisesta startle-ärsykkeen esittämiseen) toimi toistomittaustekijänä (within subjects). Trialeita, joissa prepulsen esittämisestä startle-ärsykkeen alkuun oli 20 ms, ei otettu mukaan analyysiin. Kun intervalli on liian lyhyt, ei prepulse-ärsykkeen esittäminen enää vaimenna rotan reaktiota startle-ärsykkeeseen, vaan päinvastoin suurentaa sitä (Ison et al., 1973). Näin kävi 20 ms intervallin tapauksessa, joten se ei tarjonnut tutkimuskysymyksen kannalta olennaista informaatiota, ja se voitiin jättää analyysien ulkopuolelle. Habituaatiota tutkittaessa käytettiin kaksisuuntaista varianssianalyysia (two-way ANOVA), jossa ikä ja kanta toimivat ryhmittelevinä, riippumattomina muuttujina ja habituaatio riippuvana muuttujana. Mikäli sfäärisyysoletus ei ollut voimassa, käytettiin analyyseissä Greenhouse-Geisserin korjattuja vapausasteita. Kaikki analyysit on suoritettu SPSS-ohjelmiston versiolla 22 (IBM SPSS Statistics 22).

TULOKSET

Startle-habituatio

Tutkittaessa iän ja kannan vaikutuksia startle-habituatioon käytettiin 2 x 2 (ikä x kanta) kaksisuuntaista varianssianalyysia (two-way ANOVA). Ainoa tilastollisesti merkitsevä tulos oli kannan päävaikutus [$F(1, 72) = 4.76$; $p < 0.05$]. Kannan ja iän yhdysvaikutus oli lähes merkitsevä [$F(1, 72) = 3.77$; $p = 0.056$]. Riippumattomien otosten t-testillä selvitettiin, että HCR- ja LCR-rottien habituatiot erosivat toisistaan vain vanhojen rottien ikäryhmässä [$t(36) = -2.92$; $p < 0.05$], jolloin HCR-rottien habituatio oli suurempaa.



KAAVIO 2. Nuorten ja vanhojen rottien suhteelliset startle-habituatiot

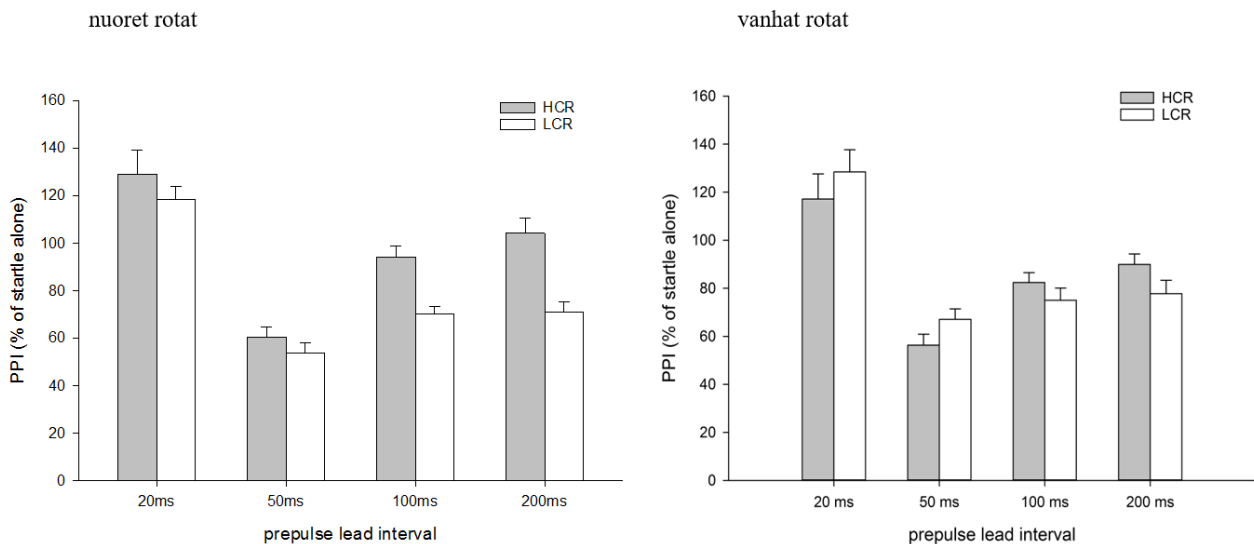
Prepulse inhibitio

Tutkittaessa iän, kannan ja triali-tyyppin vaikutusta prepulse inhibitioon käytettiin 2 x 2 x 3 [ikä x kanta x triali-sarja (50 ms, 100 ms, 200 ms)] toistomittausasetelmaa (rmANOVA). Triali-sarjalla ja kannalla havaittiin tilastollisesti merkitsevä yhdysvaikutus [$F(2, 154) = 21.2$; $p < 0.001$], samoin triali-sarjalla ja iällä [$F(2, 154) = 3.08$; $p = 0.049$]. Tilastollisesti merkitsevä päävaikutus havaittiin kannalla [$F(1, 77) = 8.87$; $p < 0.005$] ja triali-sarjalla [$F(2, 154) = 61.39$; $p < 0.001$].

Seuraavaksi vertailtiin molempia ikäryhmiä erikseen 2 x 3 (kanta x triali-sarja) toistomittausasetelmalla (rmANOVA). Nuoria rottia tarkasteltaessa triali-sarjalla ja kannalla havaittiin yhdysvaikutus [$F(2, 80) = 9.67$; $p < 0.005$]. Triali-sarjalla oli tilastollisesti merkitsevä päävaikutus prepulse inhibitioon [$F(2, 80) = 35.58$; $p < 0.005$], samoin kannalla [$F(1, 40) = 9.89$; $p < 0.005$]. Haluttiin selvittää myös, minkä triali-sarjojen kohdalla nuoret HCR- ja LCR-rotat poikkesivat toisistaan. Vertailu tehtiin riippumattomien otosten t-testillä. Tulokset osoittivat, että kannat erosivat tilastollisesti merkitsevästi toisistaan, kun aikaa prepulse- ja startle-ärsykkeiden välillä oli kulunut 100 ms [$t(40) = 3.31$; $p < 0.005$] ja 200 ms [$t(26.32) = 3.59$; $p < 0.005$]. Tällöin LCR-rottien PPI-efekti oli suurempi.

Vanhoille rotille tehtiin vastaava toistomittaus (rmANOVA). Triali-sarjalla ja kannalla havaittiin yhdysvaikutus [$F(2, 74) = 13.55$; $p < 0.005$]. Triali-sarjalla havaittiin myös tilastollisesti merkitsevä päävaikutus prepulse inhibitioon [$F(2, 74) = 28.32$; $p < 0.005$]. Riippumattomien otosten t-testi osoitti kantojen eroavan tilastollisesti merkitsevästi toisistaan ärsykkeiden välisen ajan ollessa 100 ms [$t(37) = 2.11$; $p < 0.05$] ja 200 ms [$t(37) = 2.51$; $p < 0.05$]. Myös tässä ikäluokassa LCR-rottien PPI-efekti oli suurempi.

Molemmille rottakannoille erikseen tehtiin myös 2 x 3 (ikä x triali-sarja) toistomittaus (rmANOVA). Ainoa tilastollisesti merkitsevä tulos sekä HCR- [$F(2, 76) = 55.23$; $p < 0.005$] että LCR-rottien [$F(2, 78) = 8.49$; $p < 0.005$] tapauksessa oli triali-sarjan päävaikutus prepulse inhibitioon.



KAAVIO 3. Nuorten ja vanhojen rottien PPI-efektit kullakin trialityypillä (20 ms, 50 ms, 100 ms ja 200 ms)

POHDINTA

Tämän tutkielman tarkoituksena oli selvittää, miten synnynnäinen aerobinen suorituskyky ja ikääntyminen vaikuttavat varhaiseen tiedonkäsittelyyn. Tämä tapahtui vertailemalla nuorten ja vanhojen HCR- ja LCR-rottien käyttäytymismalleja akustista startle-refleksiä (ASR) mittaavassa koeasetelmassa. Varhaisen tiedonkäsittelyn tutkiminen tässä yhteydessä on perusteltua, sillä toimiva varhainen tiedonkäsittely on edellytys korkeammille kognitiivisille toiminnoille, mukaan lukien oppimiselle, josta ollaan AFIS-projektissa kiinnostuneita. Koska aerobisen suorituskyvyn ja ikääntymisen vaikutuksia varhaiseen tiedonkäsittelyyn ei juurikaan ole vielä tutkittu, tuo tämä tutkimus tärkeää tietoa tutkimuskentälle. Aiempien tutkimusten perusteella voitiin kuitenkin olettaa aerobisen suorituskyvyn vaikuttavan varhaiseen tiedonkäsittelyyn, sillä HCR-rottien varhainen tiedonkäsittely on osoittautunut tehokkaammaksi (Lehtonen & Nukari, 2015). Voitiin myös olettaa, että ikääntyminen hidastaa LCR- muttei HCR-rottien tiedonkäsittelyä, sillä LCR-rottien taipumus metaboliseen oireyhtymään lisää niiden altistumista myös oireyhtymään liittyviin kognitiivisiin heikentymiin (Choi et al., 2014). Lisäksi niillä on havaittu enemmän neurodegeneraatiota ikääntyessä (Choi et al., 2014; Koski, 2015). HCR-rottien ikääntymiseen puolestaan ei ole liitetty huomattavia muutoksia aivojen rakenteissa tai toiminnassa, eikä myöskään kognitiivisissa kyvyissä.

Nopeat ja radikaalit muutokset edellä mainituissa eivät ole tyypillisiä tavanomaiselle ikääntymiselle (Harada et al., 2013), joten HCR-rottien ajateltiin edustavan tätä ryhmää. Tavanomaiseen ikääntymiseen ei kuulu myöskään PPI-efektin tai habituaation heikkenemistä (Ellwanger et al., 2003), joten voitiin olettaa, ettei sitä esiintyisi HCR-rotillakaan. Tutkimustuloksemme tukevat aiempaa tutkimustietoa.

Tulostemme mukaan HCR- ja LCR-rottien startle-habituatio erosi toisistaan vain niiden ollessa vanhoja. Tällöin HCR-rottien habituaatio oli suurempaa kuin LCR-rottien. Nämä tulokset tukevat aiempaa käsitystä HCR-rottien voimakkaammasta startle-habituatiosta (Lehtonen & Nukari, 2015). Ikääntymisellä oli myös erisuuntaiset vaikutukset eri kantoihin: HCR-rottien tapauksessa habituaatio suurentui ikääntyessä, LCR-rotilla se taas pieneni. Koska rottakantojen välillä ei ollut eroa habituaatiossa vielä nuorena, ja koska ikääntymiseen ei tavallisesti kuulu habituaation heikkenemistä (Ellwanger et al., 2003; Harbin & Berg, 1983; Varty et al., 1998), voidaan ikääntyessä päätellä LCR-rottien tapauksessa tapahtuvan jotakin, joka heikentää niiden kykyä suodattaa epäoleellista informaatiota tiedonkäsittelyjärjestelmästä.

PPI-tulosten osalta rottakannat erosivat toisistaan sekä nuorina että vanhoina, kun aikaa esiärsykkeen ja startle-ärsykkeen välillä oli 100 ms ja 200 ms. Nämä tulokset tukevat AFIS-projektissa aiemmin saatuja tuloksia, joissa ero rottakantojen väliltä löytyi samojen intervallien kohdalta (Lehtonen & Nukari, 2015). Tuloksemme ovat linjassa näiden aiempien tutkimusten kanssa myös sen suhteen, että tässäkin tutkimuksessa LCR-rotilla havaittiin HCR-rottiin verrattuna voimakkaampi PPI-efekti 100 ms ja 200 ms intervallien kohdalla (kaavio 3). 50 ms kohdalla PPI-efekti oli voimakkaimmillaan molemmissa rottakannoissa. HCR-rottien PPI-efekti oli voimakkaampi kuin LCR-rottien, mutta tämä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Tilanne oli sama molemmissa ikäluokissa.

Kuten aiemmin todettiin, heikentynyt PPI on usein yhdistetty heikompiin kognitiivisiin kykyihin ja näihin liittyviin sairauksiin, kuten skitsofreniaan (Braff & Geyer, 1990; Peleg-Raibstein et al., 2015; Young et al., 2009). Tämän vuoksi HCR-rottien heikommat PPI-efektit 100 ms ja 200 ms kohdalla olivat äkkiseltään yllättäviä, sillä niillä kognitiiviset kyvyt ovat osoittautuneet paremmiksi (Choi et al., 2014; Sarga et al., 2013; Wikgren et al., 2012) ja neurodegeneraation on havaittu olevan vähäisempää LCR-rottiin verrattuna (Choi et al., 2014). Kyse ei siis todennäköisesti ole siitä, että HCR-rottien tiedonkäsittely olisi näillä intervaleilla hitaampaa. Päinvastoin – oletettavasti 100 ms on jo riittävä aika ärsykkeiden välillä, jotta HCR-rotat ovat jo ehtineet käsitellä esiärsykkeen ja niiden tiedonkäsittelystä vapautuu kapasiteettia uusien ärsykkeiden, kuten startle-ärsykkeen, käsittelemiseen. Kuten johdannossa mainittiin, PPI-efektin onkin ajateltu toimivan esiärsykkeen

käsittelyä suojaavana tekijänä, joka inhiboi muita ärsykeitä, kunnes esiärsyke on prosessoitu (Graham, 1992).

Emme saaneet tilastollisesti merkitseviä tuloksia koskien intervallia, jossa ärsykkeiden välinen aika oli 50 ms. Näitä tuloksia on kuitenkin syytä tarkastella hieman. HCR-rotilla tämän intervallin aiheuttama PPI-efekti oli voimakkuudeltaan lähes täysin sama molemmissa ikäluokissa, kun taas LCR-rotilla vanhojen rottien ryhmässä efekti oli heikompi kuin nuorten ryhmässä (kaavio 3). Jatkotutkimusten kannalta olisi mielenkiintoista selvittää, tulisivatko myös nämä 50 ms intervallia koskevat tulokset merkitseviksi sekä rottakantojen sisällä, että niiden välillä, mikäli vanhojen rottien ikä olisi korkeampi kuin tässä tutkimuksessa (9 kuukautta).

Yhteenvedonä PPI-tuloksista voidaan sanoa, että HCR-rottien varhainen tiedonkäsittely on LCR-rottia nopeampaa, ja että erot rottakantojen välillä tulevat ilmi jo nuorilla, noin 7 viikkoa vanhoilla rotilla. Erot tulevat ilmi siinä, että HCR-rotille jo 100 ms on riittävä aika esiärsykkeen käsittelyyn, kun taas LCR-rotilla vielä 200 millisekuntiakaan ei vaikuta riittävän tähän.

Matala peritty aerobinen suorituskyky vaikuttaisi siis olevan nuoresta iästä alkaen yhteydessä heikompaan varhaiseen tiedonkäsittelyyn, jota ikääntyminen entisestään heikentää. On tarpeen pohtia, mitä nämä tulokset tarkoittavat ihmisen toimintakyvyn ja tätä kautta laajemman yhteiskunnallisen näkökulman kannalta. Koska toimiva varhainen tiedonkäsittely on portti seuraaviin tiedonkäsittelyn vaiheisiin, voivat tämän vaiheen ongelmat heijastua korkeamman tason kognitiivisiin toimintoihin. Toimivat varhaisen kognitiivisen tason toiminnot, kuten havaitseminen, ovat edellytys korkeamman tason kognitiivisille toiminnoille, kuten oppimiskyvylle. Hyvä oppimiskyky on puolestaan tärkeä ominaisuus esimerkiksi koulumenestyksen ja kouluttautumisen kannalta. Yhteiskunnassamme arvostetaan koulutusta, ja kouluttautuminen lisää yksilön arvoa työmarkkinoilla. Tämän vuoksi edes jonkinasteinen kouluttautuminen edesauttaa yksilön mahdollisuuksia tulla kokonaisvaltaiseksi yhteiskunnan jäseneksi. Vaikka todistusaineisto matalan aerobisen suorituskyvyn yhteyksistä kognitiivista toimintakykyä heikentäviin tekijöihin näyttää vain kasvavan, on asiassa onneksi myös positiivinen puoli: aerobista liikuntaa lisäämällä pystytään ilmeisesti vähentämään tai jopa kumoamaan aiemman fyysisen passiivisuuden aiheuttamia haittoja (Ahlskog et al., 2011; Colcombe et al., 2006; Lessard et al., 2011). Aerobisen liikunnan lisääminen saattaisi siis olla tekijä, joka oppimisen edellytyksiä parantamalla voisi parantaa yksilön valmiuksia koulutukseen ja työntekoon, sekä edelleen lisätä yksilöllistä ja yhteiskunnallista hyvinvointia.

Viimeiseksi tarkastellaan vielä tämän tutkimuksen vahvuuksia, rajoitteita ja mahdollisia jatkotutkimuksia. Käyttämämme akustiseen startle-refleksiin perustuva tutkimusmenetelmä on

vakiinnuttanut paikkansa varhaisen tiedonkäsittelyn ilmiöiden, kuten PPI:n ja habituaation, mittaamisessa. Menetelmään liittyvä reliabiliteetti on siis hyvä, ja tutkimusten toistaminen on tarvittaessa helppoa. Lisäksi käyttämämme rottamalli mahdollistaa tulosten yhdistämisen nimenomaan aerobisen kapasiteetin eroihin muiden mahdollisesti taustalla vaikuttavien tekijöiden sijaan, mikä on usein ihmistutkimuksessa ongelmana. Tulosten voidaan uskoa olevan seurausta synnynnäisistä eroista HCR- ja LCR-rottien välillä, sillä rotat eivät tehneet liikuntaharjoitteita tutkimusten aikana. Kyse ei siis ollut hankitusta aerobisesta kapasiteetista. Tässä tutkimuksessa oltiin myös otettu huomioon aiemmissa tutkimuksissa esiin nostettu asia: rottien häkit. Edellisissä AFIS-projektin tutkimuksissa rotat oli sijoitettu suljettuihin muovihäkkeihin, joten ne eivät olleet tottuneet ulkomaailman ärsykkeisiin. Ne siis altistuivat näille ärsykkeille vain tutkimustilanteissa, mikä saattoi aiheuttaa tavallisesta poikkeavia reaktioita. Tässä tutkimuksessa rottien häkit olivat avonaisempia, jolloin ne olivat tottuneet ulkomaailman ääniin ja hajuihin. Tämä vahvistaa tutkimuksen validiteettia, sillä tulosten voitiin varmemmin uskoa johtuvan eroista varhaisessa tiedonkäsittelyssä, eikä rottien korkeasta jännittyneisyystilasta tutkimustilanteissa.

Rottakantojen välinen painoero on eräs tekijä, joka herättää tutkimuksen validiteettiin liittyviä kysymyksiä. HCR- rotat olivat huomattavasti LCR-rottia kevyempiä, joten niiden startle-reaktiot kiihtyvyyssantureilla mitattuina saattaisivat olla systemaattisesti pienempiä kuin LCR-rottien. Tämä johtuu siitä, että pienempi massa saa aikaan pienempiä vasteita. Koska analyysimme perustuivat kuitenkin suhteellisiin eivätkä absoluuttisiin arvoihin startle-habituuaation ja PPI:n suhteen, voidaan tuloksiamme pitää vertailukelpoisina kantojen välillä.

Vaikka PPI-tulokset 50 ms intervallin kohdalla eivät olleet tilastollisesti merkitseviä, ovat ne kuitenkin tulevaisuuden tutkimuksen kannalta mielenkiintoisia. Tulevaisuudessa kannattaisi siis selvittää, millaisia tuloksia PPI-efektin suhteen saataisiin tämän intervallin kohdalla, jos ikä olisi vielä korkeampi vanhojen rottien ryhmässä.

Yhteenveto

Tämä tutkielma toteutettiin osana Active, Fit and Smart -tutkimushanketta. Hankkeen päämääränä on selvittää, voisiko liikunnalla edistää oppimisen kognitiivisia edellytyksiä eri vaiheissa elämää. Varhainen tiedonkäsittely on oppimisen edellytys, joten sen tutkiminen on aiheen kannalta olennaista. Tutkimuksemme tukee aiempaa käsitystä aerobisen suorituskyvyn ja kognitiivisen toimintakyvyn yhteyksistä. Synnynnäisen aerobisen suorituskyvyn ja ikääntymisen vaikutuksia varhaiseen tiedonkäsittelyyn ei ennen ollut tutkittu yhdessä, joten tutkimus tuo myös uutta tietoa

tutkimuskentälle. Havaintojemme mukaan synnynnäinen aerobinen suorituskyky vaikuttaa jo nuorena kognitiiviseen toimintakykyyn, ja ikääntyminen hidastaa enemmän jo aiemmin tehottomampaa tiedonkäsittelyä, kun aerobinen kapasiteetti on matala. Hyvä synnynnäinen aerobinen suorituskyky vaikuttaisi siis edistävän tiedonkäsittelyn tehokkuutta jo hyvin varhaisella, tiedostamattomalla tasolla. Tästä herää jatkokysymys, voisiko varhaista tiedonkäsittelyä mahdollisesti parantaa myös hyvän *hankitun* aerobisen suorituskyvyn avulla, vaikka aiempi fyysinen passiivisuus olisi jo ehtinyt vaikuttaa yksilön toimintakykyyn. Tällaisilla tuloksilla olisi huomattavaa käytännön merkitystä muun muassa oppimista edistävien menetelmien kehittämisen kannalta.

LÄHTEET

- Ahlskog, J. E., Geda, Y. E., Graff-Radford, N. R., & Petersen, R. C. (2011). Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(9), 876-884.
- Ahmari, S. E., Risbrough, V. B., Geyer, M. A., & Simpson, H. B. (2012). Physiological evidence of exaggerated startle response in a subgroup of vietnam veterans with combat-related PTSD. *Neuropsychopharmacology*, 37, 1216-1223.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. *Psychology of Learning and Motivation*, 2, 89-195.
- Benedict, C., Brooks, S. J., Kullberg, J., Nordenskjöld, R., Burgos, J., Le Grevès, M., . . . Schiöth, H. B. (2013). Association between physical activity and brain health in older adults. *Neurobiology of Aging*, 34(1), 83-90.
- Benedict, C., Jacobsson, J. A., Rönnemaa, E., Sällman–Almén, M., Brooks, S., Schultes, B., . . . Schiöth, H. B. (2011). The fat mass and obesity gene is linked to reduced verbal fluency in overweight and obese elderly men. *Neurobiology of Aging*, 32(6), 1159.e1-1159.e5.
- Bennett, I. J., Madden, D. J., Vaidya, C. J., Howard Jr., J. H., & Howard, D. V. (2011). White matter integrity correlates of implicit sequence learning in healthy aging. *Neurobiology of Aging*, 32(12), 2317.e1-2317.e12.
- Bishop, N. A., Lu, T., & Yankner, B. A. (2010). Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*, 464(7288), 529-535.
- Bitsios, P., & Giakoumaki, S. G. (2005). Relationship of prepulse inhibition of the startle reflex to attentional and executive mechanisms in man. *International Journal of Psychophysiology*, 55(2), 229-241.
- Bitsios, P., Giakoumaki, S. G., Theou, K., & Frangou, S. (2006). Increased prepulse inhibition of the acoustic startle response is associated with better strategy formation and execution times in healthy males. *Neuropsychologia*, 44(12), 2494-2499.

- Braff, D. L., & Geyer, M. A. (1990). Sensorimotor gating and schizophrenia: Human and animal model studies . *Arch Gen Psychiatry*, *47*(2), 181-188.
- Campeau, S., & Davis, M. (1995). Prepulse inhibition of the acoustic startle reflex using visual and auditory prepulses: Disruption by apomorphine. *Psychopharmacology*, *117*(3), 267-274.
- Choi, J., Chandrasekaran, K., Demarest, T. G., Kristian, T., Xu, S., Vijaykumar, K., . . . Russell, J. W. (2014). Brain diabetic neurodegeneration segregates with low intrinsic aerobic capacity. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *1*(8), 589-604.
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Raz, N., Webb, A. G., Cohen, N. J., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2003). Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *58*(2), 176-180.
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., . . . Kramer, A. F. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *61*(11), 1166-1170.
- Cotman, C. W., & Engesser-Cesar, C. (2002). Exercise enhances and protects brain function. *Exercise & Sport Sciences Reviews*, *30*(2), 75-79.
- Cowan, N. (1988). Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information-processing system. *Psychological Bulletin*, *104*(2), 163-191.
- Csomor, P. A., Stadler, R. R., Feldon, J., Yee, B. K., Geyer, M. A., & Vollenweider, F. X. (2007). Haloperidol differentially modulates prepulse inhibition and P50 suppression in healthy humans stratified for low and high gating levels. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *33*(3), 497-512.
- Davis, M. (1970). Effects of interstimulus interval length and variability on startle-response habituation in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *72*(2), 177-192.
- Davis, M., Walker, D. L., & Lee, Y. (1997). Amygdala and bed nucleus of the stria terminalis: Differential roles in fear and anxiety measured with the acoustic startle reflex. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *352*(1362), 1675-1687.

- Davis, M. (1980). Neurochemical modulation of sensory-motor reactivity: Acoustic and tactile startle reflexes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 4(2), 241-263.
- Ellwanger, J., Geyer, M. A., & Braff, D. L. (2003). The relationship of age to prepulse inhibition and habituation of the acoustic startle response. *Biological Psychology*, 62(3), 175-195.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., . . . Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3017-3022.
- Fields, R. D. (2010). Change in the brain's white matter: The role of the brain's white matter in active learning and memory may be underestimated. *Science*, 330(6005), 768-769.
- Geyer, M. A. (2006). The family of sensorimotor gating disorders: Comorbidities or diagnostic overlaps? *Neurotoxicity Research*, 10(3-4), 211-220.
- Graham, F. K. (1975). The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology*, 12(3), 238-248.
- Graham, F. K. (1992). Attention: The heartbeat, the blink, and the brain. In B. A. Campell, H. Hayne & R. Richardson (Eds.), *Attention and information processing in infants and adults: Perspectives from human and animal research* (pp. 3-29). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Graham, F. K., & Murray, G. M. (1977). Discordant effects of weak prestimulation on magnitude and latency of the reflex blink. *Physiological Psychology*, 5(1), 108-114.
- Groves, P. M., & Thompson, R. F. (1970). Habituation: A dual-process theory. *Psychological Review*, 77, 419-450.
- Hall, C. S., & Ballachey, E. L. (1932). A study of the rat's behavior in a field: A contribution to method in comparative psychology. *University of California Publications in Psychology*, 6, 1-12.
- Harada, C. N., Natelson Love, M.,C., & Triebel, K. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29(4), 737-752.

- Harbin, T. J., & Berg, W. K. (1983). The effects of age and prestimulus duration upon reflex inhibition. *Psychophysiology*, *20*(6), 603-610.
- He, Y., Liu, W., Koch, L. G., Britton, S. L., Keep, R. F., Xi, G., & Hua, Y. (2013). Susceptibility to intracerebral hemorrhage-induced brain injury segregates with low aerobic capacity in rats. *Neurobiology of Disease*, *49*, 22-28.
- Hoffman, H. S., & Ison, J. R. (1980). Reflex modification in the domain of startle: I. some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychological Review*, *87*(2), 175-189.
- Holstein, D. H., Csomor, P. A., Geyer, M. A., Huber, T., Brugger, N., Studerus, E., & Vollenweider, F. X. (2011). The effects of sertindole on sensory gating, sensorimotor gating, and cognition in healthy volunteers . *Journal of Psychopharmacology*, *25*(12), 1600-1613.
- Høydal, M. A., Stølen, T. O., Johnsen, A. B., Alvez, M., Catalucci, D., Condorelli, G., . . . Wisløff, U. (2014). Reduced aerobic capacity causes leaky ryanodine receptors that trigger arrhythmia in a rat strain artificially selected and bred for low aerobic running capacity. *Acta Physiologica*, *210*(4), 854-864.
- Huttunen, M. (2015a). Nykimishäiriöt (touretten oireyhtymä). *Lääkärikirja Duodecim*. [viitattu 03.10.2016]. Saatavissa: http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00524
- Huttunen, M. (2015b). Pakko-oireinen häiriö. *Lääkärikirja Duodecim*. [viitattu 03.10.2016]. Saatavissa: http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00403
- Ison, J. R., McAdam, D. W., & Hammond, G. R. (1973). Latency and amplitude changes in the acoustic startle reflex of the rat produced by variation in auditory prestimulation. *Physiology & Behavior*, *10*(6), 1035-1039.
- Ison, J. R., Bowen, G. P., Pak, J., & Gutierrez, E. (1997). Changes in the strength of prepulse inhibition with variation in the startle baseline associated with individual differences and with old age in rats and mice. *Psychobiology*, *25*(3), 266-274.

- Keller, L., Xu, W., Wang, H. X., Winblad, B., Fratiglioni, L., & Graff, C. (2011). The obesity related gene, FTO, interacts with APOE, and is associated with alzheimer's disease risk: A prospective cohort study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 23(3), 461-469.
- Koch, M. (1999). The neurobiology of startle. *Progress in Neurobiology*, 59(2), 107-128.
- Koch, L. G., Kemi, O. J., Qi, N., Leng, S. X., Bijma, P., Gilligan, L. J., . . . Wisløff, U. (2011). Intrinsic aerobic capacity sets a divide for aging and longevity: Koch & kemi-rat models link exercise capacity with mortality. *Circulation Research*, 109(10), 1162-1172.
- Kokkinos, P., Myers, J., Kokkinos, J. P., Pittaras, A., Narayan, P., Manolis, A., . . . Singh, S. (2008). Exercise capacity and mortality in black and white men. *Circulation*, 117(5), 614.
- Koski, K. (2015). Intrinsic aerobic capacity and hippocampal neurogenesis in rat brain. Pro gradu - tutkielma. Jyväskylän yliopisto. Yhteiskuntatieteellinen tiedekunta. Psykologian laitos.
- Landis, C., & Hunt, W. (1939). *The startle pattern*. Oxford, England: Farrar & Rinehart.
- Larson, E. B., Wang, L., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Crane, P., & Kukull, W. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of Internal Medicine*, 144(2), 73-81.
- Lehtonen, H., & Nukari, N. (2015). Synnynnäisen aerobisen suorituskyvyn vaikutukset varhaiseen tiedonkäsittelyyn HCR- ja LCR-rotilla. Pro gradu -tutkielma. Jyväskylän yliopisto. Yhteiskuntatieteellinen tiedekunta. Psykologian laitos.
- Lessard, S. J., Rivas, D. A., Stephenson, E. J., Yaspelkis, B. B., 3rd, Koch, L. G., Britton, S. L., & Hawley, J. A. (2011). Exercise training reverses impaired skeletal muscle metabolism induced by artificial selection for low aerobic capacity. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 300(1), R175-82.
- Lujan, H. L., Britton, S. L., Koch, L. G., & DiCarlo, S. E. (2006). Reduced susceptibility to ventricular tachyarrhythmias in rats selectively bred for high aerobic capacity. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 291(6), H2933-H2941.
- Milner, B. (1972). Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clinical Neurosurgery*, 19, 421-446.

- Myers, J., Prakash, M., Froelicher, V., Do, D., Partington, S., & Atwood, J. E. (2002). Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*, *346*(11), 793-801.
- Newman, A. B., Simonsick, E. M., Naydeck, B. L., Boudreau, R. M., Kritchevsky, S. B., Nevitt, M. C., . . . Harris, T. B. (2006). Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *Jama*, *295*(17), 2018-2026.
- Nokia, M. S., Lensu, S., Ahtiainen, J. P., Johansson, P. P., Koch, L. G., Britton, S. L., & Kainulainen, H. (2016). Physical exercise increases adult hippocampal neurogenesis in male rats provided it is aerobic and sustained. *The Journal of Physiology*, *594*(7), 1855-1873.
- Olton, D. S. (1979). Mazes, maps, and memory. *American Psychologist*, *34*(7), 583-596.
- Palpant, N. J., Szatkowski, M. L., Wang, W., Townsend, D., Bedada, F. B., Koch, L. G., . . . Metzger, J. M. (2009). Artificial selection for whole animal low intrinsic aerobic capacity cosegregates with hypoxia-induced cardiac pump failure. *PLoS ONE*, *4*(7), e6117.
- Peleg-Raibstein, D., Philipp, S., Feldon, J., & Yee, B. K. (2015). Individual difference in prepulse inhibition does not predict spatial learning and memory performance in C57BL/6 mice. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *15*(4), 878-888.
- Pilz, P. K. D., Caeser, M., & Ostwald, J. (1988). Comparative threshold studies of the acoustic pinna, jaw and startle reflex in the rat. *Physiology & Behavior*, *43*(4), 411-415.
- Pinckney, L. A. (1976). Inhibition of the startle reflex in the rat by prior tactile stimulation. *Animal Learning & Behavior*, *4*(4), 467-472.
- Poon, C., & Young, D. L. (2006). Nonassociative learning as gated neural integrator and differentiator in stimulus-response pathways. *Behavioral and Brain Functions*, *2*(1), 1-21.
- Rankin, C. H., Abrams, T., Barry, R. J., Bhatnagar, S., Clayton, D. F., Colombo, J., . . . Thompson, R. F. (2009). Habituation revisited: An updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of Learning and Memory*, *92*(2), 135-138.

- Reijmers, L. G. J. E., & Peeters, B. W. M. M. (1994). Effects of acoustic prepulses on the startle reflex in rats: A parametric analysis. *Brain Research*, 667(1), 144-150.
- Sarga, L., Hart, N., Koch, L. G., Britton, S. L., Hajas, G., Boldogh, I., . . . Radak, Z. (2013). Aerobic endurance capacity affects spatial memory and SIRT1 is a potent modulator of 8-oxoguanine repair. *Neuroscience*, 252, 326-336.
- Schmid, A., Koch, M., & Schnitzler, H. U. (1995). Conditioned pleasure attenuates the startle response in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 64(1), 1-3.
- Singer, P., Hauser, J., Lopez, L. L., Peleg-Raibstein, D., Feldon, J., Gargiulo, P. A., & Yee, B. K. (2013). Prepulse inhibition predicts working memory performance whilst startle habituation predicts spatial reference memory retention in C57BL/6 mice. *Behavioural Brain Research*, 242, 166-177.
- Suomen Parkinson-liitto ry. (2015). Huntingtonin tauti. [viitattu 03.10.2016]. Saatavissa: <https://www.parkinson.fi/huntingtonin-tauti-1>
- Swerdlow, N. R., Paulsen, J., Braff, D. L., Butters, N., Geyer, M. A., & Swenson, M. R. (1995). Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 58(2), 192-200.
- Swerdlow, N., Geyer, M., & Braff, D. (2001). Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: Current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology*, 156(2), 194-215.
- Thorpe, W. H. (1963). *Learning and instinct in animals*. London: Methuen.
- Typlt, M., Mirkowski, M., Azzopardi, E., Ruth, P., Pilz, P., & Schmid, S. (2013). Habituation of reflexive and motivated behavior in mice with deficient BK channel function. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7, 79.
- Valsamis, B., & Schmid, S. (2011). Habituation and prepulse inhibition of acoustic startle in rodents. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, (55), 3446.
- van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C., & Gage, F. H. (2005). Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *The Journal of Neuroscience*, 25(38), 8680-8685.

- Varty, G. B., Hauger, R. L., & Geyer, M. A. (1998). Aging effects on the startle response and startle plasticity in Fischer F344 rats. *Neurobiology of Aging*, *19*(3), 243-251.
- Wikgren, J., Mertikas, G. G., Raussi, P., Tirkkonen, R., Äyräväinen, L., Pelto-Huikko, M., . . . Kainulainen, H. (2012). Selective breeding for endurance running capacity affects cognitive but not motor learning in rats. *Physiology & Behavior*, *106*(2), 95-100.
- Willey, J. Z., Gardener, H., Caunca, M. R., Moon, Y. P., Dong, C., Cheung, Y. K., . . . Wright, C. B. (2016). Leisure-time physical activity associates with cognitive decline: The northern Manhattan study. *Neurology*, *86*(20), 1897-1903.
- Wisløff, U., Najjar, S. M., Ellingsen, Ø, Haram, P. M., Swoap, S., Al-Share, Q., . . . Britton, S. L. (2005). Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity. *Science*, *307*(5708), 418-420.
- Woodruff-Pak, D. S. (1997). *The neuropsychology of aging*. Oxford: Blackwell.
- Ylikoski, R., Ylikoski, A., Keski-Vaara, P., Tilvis, R., Sulkava, R., & Erkinjuntti, T. (1999). Heterogeneity of cognitive profiles in aging: Successful aging, normal aging, and individuals at risks for cognitive decline. *European Journal of Neurology*, *6*(6), 645-652.
- Young, J. W., Powell, S. B., Risbrough, V., Marston, H. M., & Geyer, M. A. (2009). Using the MATRICS to guide development of a preclinical cognitive test battery for research in schizophrenia. *Pharmacology & Therapeutics*, *122*(2), 150-202.
- Zebardast, N., Crowley, M. J., Bloch, M. H., Mayes, L. C., Wyk, B. V., Leckman, J. F., . . . Swain, J. E. (2013). Brain mechanisms for prepulse inhibition in adults with Tourette syndrome: Initial findings. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *214*(1), 33-41.
- Zheng, M., Du, H., Ni, W., Koch, L. G., Britton, S. L., Keep, R. F., . . . Hua, Y. (2015). Iron-induced necrotic brain cell death in rats with different aerobic capacity. *Translational Stroke Research*, *6*(3), 215-223.