

Petri Hyytiä

## Addiktion neurobiologia

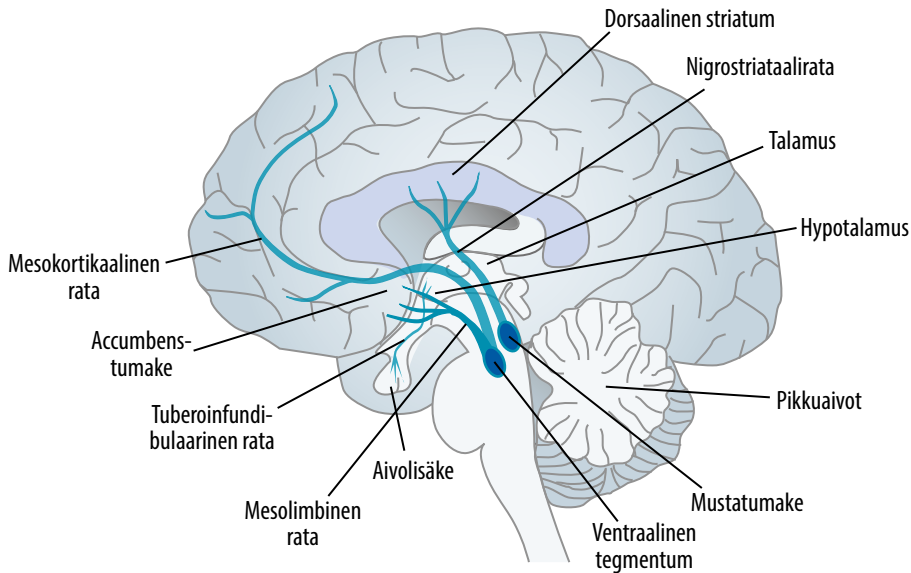
Päihderiippuvuuden keskeisiä piirteitä kutsutaan yleisesti addiktioksi. Addiktion käsitteellä tarkoitetaan pakonomaista ja hallitsematonta päihteiden käyttöä, johon liittyy voimakas päihteiden himo, päihteiden muodostuminen elämän keskipisteeksi ja käytön jatkuminen koetuista haitoista huolimatta. Alkususäyksen addiktion kehittymiselle antaa päihteiden aikaansaama aivojen palkitsemisjärjestelmien toistuva aktivoituminen. Palkitsemisjärjestelmän keskeinen osa on keskiaivoista nucleus accumbensin (makaava tumake) projisoituva dopamiinirata. Pitkäaikaisen päihteiden käytön myötä etuotsalohkon toiminnanohjaus heikkenee ja aivojen stressijärjestelmät herkistyvät. Nämä muutokset johtavat negatiivisiin somaattisiin ja affektiivisiin tiloihin, joita päihdekäytön jatkamisen koetaan lievittävän. Nykyinen tieto addiktion neurobiologiasta pohjautuu sekä addiktion koe-eläinmalleista että päihderiippuvaisten aivokuvantamisesta saatuihin havaintoihin.

**A**ddiktion neurobiologisten selitysmallien haasteena on se, että sairauden kehittymiseen vaikuttavat hermosolujen ja -verkkojen sopeutumiset ovat päihdekokeilujen alkuvaiheessa todennäköisesti luonteeltaan erilaisia kuin pitkälle kehittyneessä addiktiossa. Lisäksi addiktiolle on tunnusomaista jaksoittaisuus: päihteiden käyttöjaksoa seuraa usein vieroitusvaihe ja raitis jakso, jonka relapsi katkaisee, jolloin addiktiojakso mahdollisesti kertaantuu. Esimerkiksi suurin osa hoidossa oleista alkoholiriippuvaisista retkahtaa vuoden kuluessa uudelleen hallitsemattomaan juomisputkeen. Addiktiojaksoon voi liittyä myös päihteen vaikutusten toleranssi ja aineelle tyypillinen vieroitusoireyhtymä pitkäaikaisen käytön lakatessa. Näissä ilmiöissä on pohjimmiltaan kyse päihteiden primaarisissa vaikutuskohteissa tapahtuvista sopeutumista. Niiden avulla ei kuitenkaan kyetä selittämään addiktion pakonomaista ja hallitsemattomia piirteitä, jotka eivät häviä vieroitusoireiden laantuessa. Nykyinen käsitys addiktion neurobiologiasta nojaa vahvasti tutkimushavaintoihin aivojen motivaatioita, emootioita ja kognitiota säätelevistä järjestelmistä.

### Dopamiinin rooli palkitsemisessa

Useimpien päihteiden käytön alkuvaiheisiin liittyy luultavimmin voimakas subjektiivisen mielihyvän kokemus, jota voidaan laajemmin kutsua positiiviseksi vahvistamiseksi. Positiivinen vahvistaminen perustuu aivojen mesolimbisen dopamiinijärjestelmän aktivaatioon (1). Tämä nouseva hermorata saa alkunsa keskiaivojen ventraalisen tegmentumin alueelta, josta dopamiinineuronit lähettävät aksoneita etuaivoihin striatumin alaosan accumbens-tumakkeeseen ja manteliumakkeeseen (amygdala) (KUVA 1). Niin luontaiset mielihyvän lähteet kuten ruoka ja seksi kuin riippuvuutta aiheuttavat päihdeetkin aktivoivat dopamiinineuroneja, jolloin dopamiinia vapautuu hermopääteistä synapsirakoon accumbens-tumakkeessa (2). Tällä dopamiinijärjestelmän aktivaatiolla on luultavasti tärkeä evolutiivinen merkitys, sillä se tukee ruokailua ja lisääntymistoimintoja ja edistää näin lajin säilymistä.

Eri päihdeet aktivoivat dopamiinineuroneja eri mekanismein. Stimulantit lisäävät dopamiinin määrää synapsiraossa sitoutuessaan dopamiininkuljetusproteiiniin, kun taas alkoholi,



**KUVA 1.** Aivojen dopaminergiset radastot. Keskiaivoista ventraalisen tegmentumin alueelta saavat alkunsa accumbens-tumakkeeseen projisoituva mesolimbinen rata, etuotsalohkoon projisoituva mesokortikaalinen rata sekä aivolisäkkeeseen projisoituva tuberoinfundibulaarinen rata. Mustatumakkeesta (substantia nigra) alkunsa saava nigrostriataalirata projisoituu striatumiin.

opioidit ja nikotiini hillitsevät ventraalisen tegmentumin alueella dopamiinineuroneja estäviä GABAergisiä välineuroneita, jonka seurauksena dopamiinineuronit vapautuvat estosta. Dopamiinijärjestelmän merkitys ei ilmeisesti ole kuitenkaan yhtä keskeinen kaikkien päihteiden tuottamien akuuttien vaikutusten osalta. Ihmiskuvantaminen on antanut viitteitä siitä, että esimerkiksi stimulantit, alkoholi ja nikotiini aktivoivat dopamiinijärjestelmää kannabista enemmän (3).

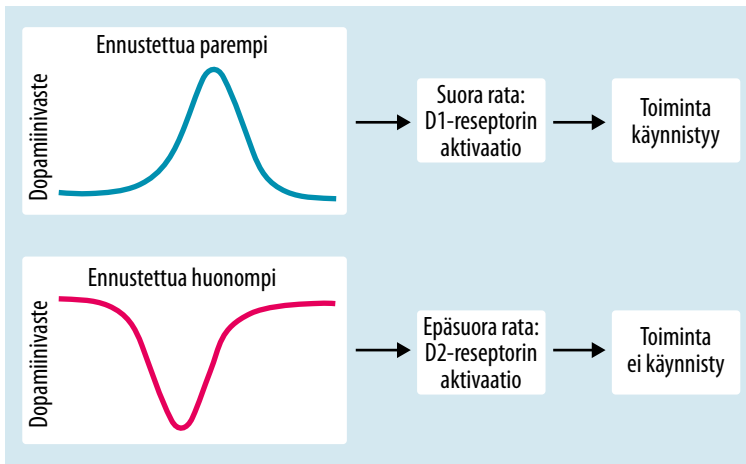
Ajallisesti mesolimbisen dopamiiniradan aktivaatio liittyy subjektiiviseen mielihyvän kokemiseen, ja siten sitä voidaan pitää päihteiden tuottaman mielihyvän vastineena. Dopamiinineuronien tärkein tehtävä on kuitenkin seuloa aistiärsykkeiden tulvaa ja yhdistää tämä tarkoituksenmukaisiin liikevasteisiin. Tähän eliön toimintaa suuntaavaan tehtävään liittyvät myös ennakoivat vasteet, joita dopamiinineuronit tuottavat palkkiosta ja siihen liittyvistä ympäristöärsykkeistä. Näitä vasteita tuottaa dopamiinijärjestelmän ehdollistuminen (4).

Ehdollistumisessa on kyse siitä, että palkkiota ajallisesti edeltävä aistiärsyke vapauttaa

toistuessaan jo sellaisenaan dopamiinia, kun taas itse palkkio ei sitä enää tee. Ennustavien ärsykkeiden avulla dopamiinijärjestelmä mittaa myös odotetun ja havaitun palkkion välistä eroa. Jos vastaanotettu palkkio on ennustettua pienempi, dopamiinineuronit hiljentyvät, mutta vastaavasti ennustetta suurempi palkkio aktivoi ne. Näin ennakoitua suuremmat dopamiinivasteet ovat omiaan vahvistamaan käyttäytymistä ja motivoimaan toimintaa, joka näitä vasteita tuottaa (4,5).

Koska päihteiden suorat farmakologiset vaikutukset aktivoivat dopamiinijärjestelmää luonnollisia palkkioita enemmän, ne todennäköisesti myös ehdollistavat tämän järjestelmän tehokkaasti. Siksi dopamiinijärjestelmän merkitys on keskeinen riippuvuuden alkuvaiheissa. Toisaalta myös rahapalkkiot ja niiden odotusarvot aktivoivat mesolimbisen dopamiinijärjestelmän, mikä viittaa siihen, että tämän järjestelmän ehdollistuminen voisi liittyä myös peliriippuvuuden syntyyn ja mahdollisesti muihin toiminnallisiin riippuvuuksiin (6).

Synapsirakoon vapautunut dopamiini aktivoi sekä D1- että D2-dopamiinireseptoreita,



**KUVA 2.** Dopamiinineuronien hetkellinen aktivaatio vastaanotetun palkkion yhteydessä aktivoi D1-dopamiinireseptorien välityksellä tyvitumakkeiden suoran radan, joka tukee motorisia vasteita. Jatkuva vähäinen dopaminerginen tonus tai ennustettua pienempi dopamiinivaste aktivoi pelkästään D2-reseptoreita, minkä seurauksena epäsuora rata hillitsee toimintaa.

jotka sijaitsevat accumbens-tumakkeessa ja muualla striatumin alueella GABAergisissä hermosoluissa (medium spiny neurons). Dopamiinin affiniteetti D2-reseptoreihin on D1-reseptoreita suurempi, ja siten ne aktivoituvat vähäisen dopamiinitonuksen aikana, esimerkiksi dopamiinineuronien hiljentyessä aversiivisen tapahtuman yhteydessä. Voimakas dopamiinin vapautuminen aktivoi puolestaan D1-reseptorit, mikä välittyy motorista aktiivisuutta tukevan tyvitumakkeiden suoran radan kautta. D2-reseptorien aktivaatio sen sijaan hillitsee motorisia käskyjä, sillä se nojaa niin sanotun epäsuoran radan toimintaan (KUVA 2) (7). Ilmeisesti D1-dopamiinireseptorien välittämä palkitsevuus liittyy myös dopamiinin vapautumisen kinetiikkaan siten, että addiktiivisimpia ovat suonensisäisesti tai hengitysteiden kautta saadut päihdeannokset, jotka vapauttavat dopamiinia nopeasti palkitsemisradoissa.

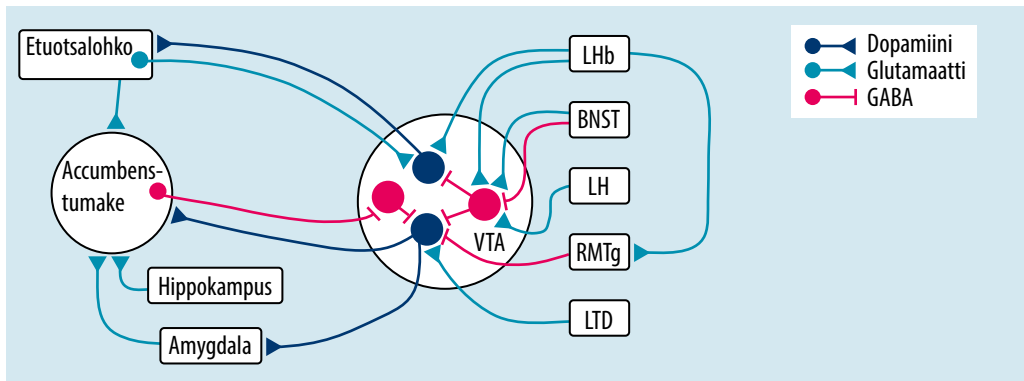
## Dopaminergisen järjestelmän yhteydet

Aivojen dopamiinijärjestelmän rooli integroivana motivaatiokeskuksena edellyttää runsaita yhteyksiä aivojen muihin järjestelmiin. Dopamiinineuroneita sääteleeekin muita välittäjäaineita käyttävien hermosolujen verkosto.

Accumbens-tumakkeeseen saapuu glutaminergisia afferentteja muun muassa etuotsalohkosta, hippokampuksesta ja mantelitumakkeesta, jotka välittävät sensorista, kontekstuaalista ja emotionaalista informaatiota (KUVA 3) (2).

Keskiaivojen ventraalisen tegmentumin alue puolestaan muodostuu dopaminergisten neuronien lisäksi GABAergisistä välineuroneista, jotka joko säätelevät paikallisesti dopaminergistä aktiivisuutta tai lähettävät aksoneita etuivoihin. Lisäksi ventraalisen tegmentumin alueella on glutaminergisia hermosoluja. Mainittujen hermosolutyypien väliset yhteydet ja vuorovaikutukset tunnetaan vielä varsin huonosti, ja toistaiseksi käsitys ventraalisen tegmentumin alueen hermoverkoista perustuu koe-eläintutkimuksiin (8).

Vaikka dopamiinineuronien aktivaatio on tavattu liittää palkitsemiseen, on ilmeistä, että joukko ventraalisen tegmentumin alueen dopamiinineuroneita reagoi myös aversiivisiin ärsykkeisiin (4). Toistaiseksi sekä näiden neuronien osuus ventraalisen tegmentumin alueen hermosoluista että niiden tarkka anatominen sijainti on selvittämättä. On luultavaa, että dopamiinineuronien välittämät vasteet riippuvat myös siitä, miltä aivoalueilta ne vastaanottavat informaatiota. Ventraalisen tegmentumin alueen välittämiä palkitsevia tai aversiivisia



**KUVA 3.** Accumbens-tumakkeen ja ventraalisen tegmentumin alueen (VTA) tärkeimmät afferentit yhteydet ja niiden hermovälittäjäaineet sekä accumbens-tumakkeen ja etuotsalohkon lähettämät GABAergiset radat ventraaliseen tegmentumiin. Sen alueella on GABAergisiä välineuroneita, joiden aktiivisuutta useilta alueilta saapuvat afferentit säätelevät.

LHb = lateraalinen habenula, BNST = bed nucleus of stria terminalis, LH = lateraalinen hypothalamus, RMTg = rostromediaalinen tegmentum, LTD = laterodorsaalinen tegmentum

vasteita säätelevät sen dopamiinineuroneihin synapseja muodostavat, eri aivoalueilta saapuvat glutaminergiset ja GABAergiset yhteydet. Esimerkiksi laterodorsaalisen tegmentumin glutaminergiset afferentit muodostavat synapseja sellaisten dopamiinineuronien kanssa, jotka lähettävät aksoneja accumbens-tumakkeen kuoriosaan (KUVA 3). Näiden hermosolujen aktivoituminen lisää dopamiinin vapautumista ja vahvistaa positiivisesti käyttäytymistä (9,10).

Ventraalisen tegmentumin hermoverkkojen kompleksisuutta kuvastavat hyvin myös lateraalisen habenulan lähettämät kiihdyttävät afferentit. Niillä on synapseja sekä ventraalisen tegmentumin alueen dopamiini- että GABA-neuronien kanssa, mutta sen lisäksi se projisoituvat rostromediaalisen tegmentumin GABAergisiin neuroneihin. Ilmeisesti nämä yhteydet vastaavat lähinnä nousevien dopamiiniratojen hiljentämisestä, mikä aiheuttaa aversiivisen tilan. Muita tärkeitä ventraalisen tegmentumin alueita hermottavia alueita ovat BNST-tumake (bed nucleus of stria terminalis) ja lateraalinen hypothalamus. Molemmat lähettävät sekä kiihdyttäviä että hiljentäviä ratoja ventraalisen tegmentumin alueelle, jossa ne todennäköisesti muodostavat synapseja GABAergisten välineuronien kanssa, mikä joko lisää tai vähentää dopamiinineuronien estoa (9,10).

## Päihteet ja synapsien muovautuvuus

Addiktiolle ominaiset toistuvat, pakonomaiset ja automatisoituneet käyttäytymisen piirteet viittaavat vahvasti aivojen toimintojen muovautumiseen. Viime kädessä addiktoitumisen perustana voitaisiin pitää synapsien toiminnassa ja rakenteessa tapahtuvia muutoksia, jotka heijastuvat laajasti hermoverkkojen toiminnallisiin yhteyksiin ja lopulta aivojen toimintaan (11). Vastaava synapsien muovautuvuus on kuvattu myös oppimisen ja muistin mekanismien yhteydessä. Päihteiden vaikutuksia synapsien toimintaan on selvitetty etenkin sähköfysiologisin menetelmin ex vivo.

Ventraalisen tegmentumin alueella jopa yksittäiset päihdeannokset muovaavat dopamiinineuronien ja kiihdyttävien glutamaattia käyttävien dendriittien välisiä synapseja. Tällöin synapsinjälkeisten AMPA-reseptorien välittämä potentiaali lisääntyy, kun taas NMDA-reseptorien välittämä synapsinjälkeinen potentiaali heikkenee. Tämän AMPA:n ja NMDA:n suhteen suureneminen havaitaan muutamia tunteja kokaiinin, amfetamiinin, morfiinin, nikotiinin, alkoholin ja bentsodiatsepiinien systeemisen antamisen jälkeen, ja se säilyy useita päiviä (12,13). Ilmeisesti tämä plastinen, synapsin

toimintaa vahvistava muutos johtuu AMPA-reseptorien kalsiuminläpäisevyyden lisääntymisestä (14). Merkille pantavaa on, että kyseinen muovautuvuus rajoittuu vain tiettyihin ventraalisen tegmentumin alueen synapseihin. Tällaisia ovat etenkin laterodorsaalista tegmentumista saapuvien glutaminergisten hermosolujen muodostamat synapsit accumbens-tumakkeeseen projisoituvien dopamiinineuronien kanssa (KUVA 3). Nämä hermosolut välittävät myös päihdeiden palkitsevia ominaisuuksia (15).

Päihdealtistus muovaa aivojen toimintaa muuallakin kuin ventraalisen tegmentumin alueella, mutta koska ventraalisen tegmentumin alue on niin keskeinen dopaminergisen hermovälityksen kannalta, tämän alueen synapsien muutokset heijastuvat laajasti etuaivojen toimintaan (16). Ventraalisen tegmentumin alueen synapsien muovautuminen saattaa sytätä liikkeelle synapsien plastisia muutoksia esimerkiksi accumbens-tumakkeessa, jossa toistuvat päihdeannosten aiheuttamat synaptiset muutokset näkyvät jopa viikkokausia. Accumbens-tumakkeen alueella on havaittu useita toisistaan poikkeavia synaptisen muovautuvuuden muotoja, jotka riippuvat siitä, mitä aivoalueelta kiihdyttävä yhteys saapuu (14).

## Kroonisen päihdealtistuksen aiheuttamat muutokset

Vaikka dopamiinijärjestelmän aktivaatioon perustuva positiivinen vahvistaminen antaa selitysmallin addiktion kehittymiselle, se ei riitä perustaksi pitkälle edenneelle riippuvuudelle, johon voi liittyä myös negatiivisen vahvistamisen piirteitä. Tämä saattaa tarkoittaa päihdeiden käyttöä vieroitusoireiden välttämiseksi tai niiden lievittämiseksi, mutta myös negatiivisia affektiivisia tiloja, kuten anhedoniaa, ahdistusta ja masennusta, joita päihdeiden koetaan lievittävän. Rajoittamattoman päihdekäytön koe-eläinmalleissa aivojen sähköisen itsestimulaation kynnyksarvo suurenee päihdeiden kulutuksen lisääntyessä, minkä on tulkittu viittaavan palkitsemisjärjestelmien vajaatoiminnan lisääntymiseen (17).

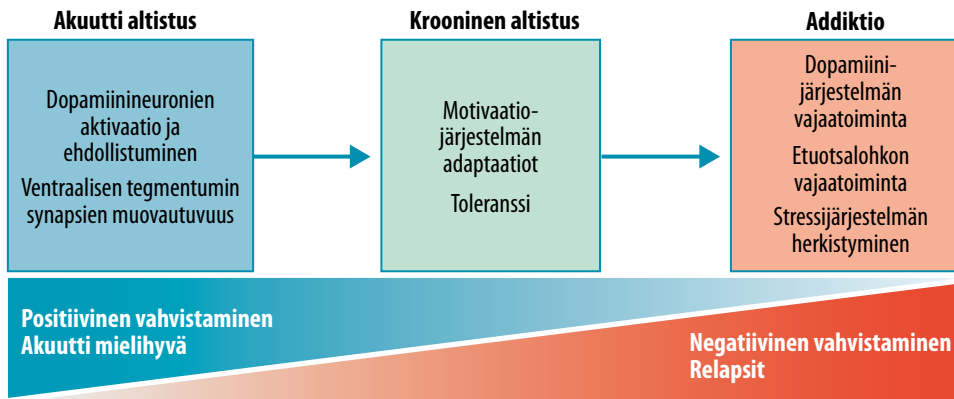
Tämän vajaatoiminnan yksi neurobiologinen perusta saattaa olla striatum D2-dopamiini-

## Ydinasiat

- ▶ Addiktion kehittyessä päihdeiden positiiviset palkitsevat ja ehdollistuneet vaikutukset perustuvat pääosin mesolimbisen dopamiiniradan aktivoitumiseen.
- ▶ Tähän aktivoitumiseen osallistuvat useat muutkin välittäjäainejärjestelmät ja hermoradat.
- ▶ Kroonisen päihdekäytön aiheuttama motivaatio- ja palkitsemisjärjestelmien vajaatoiminta ja stressijärjestelmien herkistymisen altistavat muun muassa itselääkinnälle ja relapseille.
- ▶ Pitkäaikaisen päihdekäytön aiheuttamat muutokset etuotsalohkossa liittyvät pakonomaisuuteen, toiminnanohjauksen heikkenemiseen ja kognitiivisten toimintojen häiriöihin.

reseptorien määrän väheneminen kroonisen päihdealtistuksen aikana. Ilmiö on havaittu useiden päihdeiden pitkäaikaisen altistuksen jälkeen sekä ihmisillä että koe-eläimillä, joiden vähäiset D2-reseptorimäärät liittyvät myös impulsiivisuuteen ja ennustavat päihdekäytön eskaloitumista (7). Alkoholistien kuolemanjälkeiset striatumnäytteet viittaavat myös D1-dopamiinireseptorien ja dopamiininkuljettajaproteiinin määrän vähenemiseen (18). Sekä stimulanttien käyttäjiä että alkoholisteja tutkittaessa on lisäksi havaittu, että dopamiinin vapautuminen accumbens-tumakkeessa on verrokkeja vähäisempää silloin, kun dopamiinijärjestelmää aktivoidaan pienellä stimulanttiansioksella (19,20). Löydös voi viitata puutteellisiin dopaminergisiin vasteisiin palkitsemisen yhteydessä, mikä saattaa heikentää myös tavanomaisempien palkkioiden motivaatioarvoa.

Normaalitilassa striatum D2-dopamiinireseptorit välittävät epäsuoran radan tyvitumakkeiden ja talamuksen kautta tapahtuvaa etuotsalohkon alueiden stimulaatiota. Kun krooninen päihdealtistus vähentää D2-reseptorien määrää, tämän kortikotalaamisen radan toiminta hiljenee, minkä seurauksena esi-



**KUVA 4.** Addiktion kehittyminen palkitsemis- ja stressijärjestelmissä tapahtuvien, kroonisen päihdekäytön kuluessa kumuloituvien muutosten myötä. Tämän prosessin aikana positiivisen vahvistamisen ja akuutin mielihyvän merkitys pienenee ja negatiivisen vahvistamisen merkitys vastaavasti korostuu, mikä johtaa toistuviin relapseihin.

merkiksi pihtipoimun etualue (gyrus cinguli anterior) ja orbitofrontaalinen aivokuori aktivoituvat tavanomaista vähemmän (21). Koska näiden alueiden tehtäviin kuuluvat impulssien hallinta ja toiminnanohjaus, päihdekäytön aiheuttama D2-dopamiinireseptorien määrän väheneminen lisää relapsien riskiä etuotsalohkon toiminnan heikennyttä.

Krooninen päihdealtistus aiheuttaa suureksi osaksi tuntemattomien mekanismien välityksellä muutoksia myös aivojen harmaan ja valkean aineen määrään ja rakenteeseen. Lähes kaikki päihteinä käytettävät aineet pienentävät kortikaalisten alueiden tilavuutta etenkin etuotsalohkossa siten, että muutokset heijastavat päihdekäytön kestoa (22). Alkoholisteilta mediaalisen etuotsalohkon ja pihtipoimun etualueen muutokset ennustavat myös relapsin todennäköisyyttä (23). Diffuusiotensorikuvaus on paljastanut niin alkoholin, kokaiinin kuin opioidienkin pitkäaikaisilla käyttäjillä corpus callosumin (aivokurkiainen) valkean aineen eheyden heikentymistä, joka pahenee käyttövuosien myötä (22).

Päihneiden kroonisen käytön aikana lisääntyvän negatiivisen vahvistamisen perustaan liittyy luultavasti aivojen stressijärjestelmien herkistyminen. Esimerkiksi kortikotropiinin vapauttajahormoni (CRH) säätelee hormonaalisia ja sympaattisia stressivasteita hypotalamuksen paraventrikulaariturmakkeen, aivolisäkkeen ja li-

sämunuaisten kautta. Stressitilanteessa lisämunuaisten erittämät glukokortikoidit hillitsevät CRH:n eritystä, mutta pitkäaikainen päihdealtistus herkistää etenkin amygdalan CRH-järjestelmän, mitä ilmentää lisääntynyt CRH:n vapautuminen amygdalassa päihdevieroituksen aikana (24). Koe-eläinmalleissa CRH-antagonistit hillitsevät kroonisen altistuksen myötä lisääntynyttä päihdekäyttöä ja vähentävät vieroitusajan aikaista ahdistusta, mutta kliinisissä tutkimuksissa nämä lääkeaineet ovat toistaiseksi osoittautuneet tehottomiksi (25).

## Lopuksi

Nykyinen neurobiologinen näkemys addiktios- ta on useaan tutkimusperinteeseen perustuva synteesi. Siinä on sijansa sekä prekliinisellä koe-eläinmalleja käyttävällä että kliinisellä tutkimuksella (KUVA 4). Alkujaan addiktion käsite liitettiin lähes yksinomaan mesolimbisen dopamiinijärjestelmän välittämään akuuttiin mielihyvään, mutta nykyisin dopamiinijärjestelmä nähdään osana laajempaa, oppivaa ja eliön toimintaa orientoivaa järjestelmää, joka jakaa informaatiota aisti- ja liikejärjestelmien kanssa.

Accumbens-tumakkeella on tärkeä merkitys varsinkin addiktion alkuvaiheessa, jolloin se tukee päihteisiin liittyvää ehdollistumista ja oppimista. Ehdollistuneisiin päihdeärsykkeisiin liittyvä mesolimbinen aktivaatio havaitaan

sekä koe-eläinmalleissa että päihderiippuvaisilla ihmisillä aivokuvantamisen avulla. Addiktion kehittymiseen vaikuttavat pitkäaikaisen päihdealtistuksen myötä kehittyvät hermoston sopeutumukset, joita voidaan kuvata eri tasoilla synaptisesta muovautuvuudesta alkaen.

Teoreettisesti addiktiota voidaan tarkastella myös allostaattisena prosessina, jossa keskushermoston tasapainotilaa ylläpidetään homeostaattisten järjestelmien muutosten myötä (24). Alun perin käsitteellä on kuvattu stressijärjestelmien herkistymistä, mutta sen avulla voidaan luonnehtia myös kroonisen päihdekäytön aikaansaamia motivaatio- ja palkitsemisjärjestelmien muutoksia, joiden seurauksena ne toimivat vajaasti. Etuotsalohkon toiminnan ja konnektiivisuuden muutoksilla on luultavasti tärkeä merkitys addiktioon liittyvissä kognitiivisissa ja sosiaalisen toimintakyvyn ongelmissa.

Kuinka hyvin neurobiologinen tieto addiktiosta edistää päihdehäiriöiden hoitoa? Käy-

tettävissä oleva lääkehoito perustuu pääosin päihdeiden vaikutusten korvaamiseen niiden pääasiallisiin vaikutuskohtiin sitoutuvilla lääkeaineilla (26). Tähän nojaavat esimerkiksi opioidi- ja nikotiinikorvaushoidot. Alkoholismin hoidossa käytettävät opioidiantagonistit vähentävät alkoholivihjeiden aiheuttamaa aivojen aktivaatiota ja mahdollisesti ehkäisevät relapseja tai lyhentävät juomisputkea (27).

Vaikka päihdeiden aiheuttamat muutokset keskushermostossa palautuvat ajan myötä, niiden estäminen tai kääntäminen voisi nopeuttaa toipumista päihdehäiriöistä. Toistaiseksi käytettävissä ei kuitenkaan ole tarpeeksi tietoa sellaisista kohdemolekyyleistä, jotka sopisivat lääkekehityksen perustaksi. Tietoa yksittäisten hermoratojen tai aivoalueiden toiminnasta voidaan mahdollisesti käyttää hyväksi kohdenettaessa addiktioiden hoidossa kokeiltua magneettistimulaatiota (28). ■

**PETRI HYYTIÄ, dosentti, FT, yliopistotutkija**  
Farmakologian osasto, Medicum, Helsingin yliopisto

**SIDONNAISUDET**  
Apuraha (Orion Oyj)

#### **SUMMARY**

##### **Neurobiology of addiction**

The core features of drug dependence are generally called addiction. The concept of addiction encompasses compulsive and uncontrolled drug use, associated with intense drug craving, a central role of drugs in life, as well as continued drug use in spite of harmful consequences. Development of addiction is initiated by repeated activation of the brain reward systems by drugs of abuse. The principal component of the reward system is the dopamine pathway projecting from the midbrain to the nucleus accumbens. With long-term drug use, however, executive control exerted by the prefrontal cortex gets weaker and the brain stress systems become sensitized. These changes lead to negative somatic and affective states that are alleviated by continued drug use. Current knowledge of the neurobiology of addiction is based on data from animal models of addiction and human brain imaging.



**KIRJALLISUUTTA**

1. Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:483–94.
2. Morikawa H, Paladini CA. Dynamic regulation of midbrain dopamine neuron activity: intrinsic, synaptic, and plasticity mechanisms. *Neuroscience* 2011;198:95–111.
3. Nutt DJ, Lingford-Hughes A, Erritzoe D, ym. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:305–12.
4. Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron* 2010;68:815–34.
5. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997;275:1593–9.
6. D'Ardenne K, McClure SM, Nystrom LE, ym. BOLD responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area. *Science* 2008;319:1264–7.
7. Volkow ND, Morales M. The brain on drugs: from reward to addiction. *Cell* 2015;162:712–25.
8. Morales M, Margolis EB. Ventral tegmental area: cellular heterogeneity, connectivity and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18:73–85.
9. Lammel S, Lim BK, Malenka RC. Reward and aversion in a heterogeneous mid-brain dopamine system. *Neuropharmacology* 2014;76:351–9.
10. Cardozo Pinto DF, Lammel S. Viral vector strategies for investigating midbrain dopamine circuits underlying motivated behaviors. *Pharmacol Biochem Behav* 2017. DOI: 10.1016/j.pbb.2017.02.006.
11. Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:565–98.
12. Saal D, Dong Y, Bonci A, ym. Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron* 2003;37:577–82.
13. Korpi ER, den Hollander B, Farooq U, ym. Mechanisms of action and persistent neuroplasticity by drugs of abuse. *Pharmacol Rev* 2015;67:872–1004.
14. Luscher C, Malenka RC. Drug-evoked synaptic plasticity in addiction: from molecular changes to circuit remodeling. *Neuron* 2011;69:650–63.
15. Lammel S, Lim BK, Ran C, ym. Input-specific control of reward and aversion in the ventral tegmental area. *Nature* 2012; 491:212–7.
16. Mamelì M, Bellone C, Brown MT, ym. Cocaine inverts rules for synaptic plasticity of glutamate transmission in the ventral tegmental area. *Nat Neurosci* 2011;14: 414–6.
17. Koob GF. Negative reinforcement in drug addiction: the darkness within. *Curr Opin Neurobiol* 2013;23:559–63.
18. Hirth N, Meinhardt MW, Noori HR, ym. Convergent evidence from alcohol-dependent humans and rats for a hyperdopaminergic state in protracted abstinence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:3024–9.
19. Martinez D, Gil R, Slifstein M, ym. Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biol Psychiatry* 2005;58:779–86.
20. Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, ym. Stimulant-induced dopamine increases are markedly blunted in active cocaine abusers. *Mol Psychiatry* 2014;19:1037–43.
21. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, ym. Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108:15037–42.
22. Suckling J, Nestor LJ. The neurobiology of addiction: the perspective from magnetic resonance imaging present and future. *Addiction* 2017;112:360–9.
23. Beck A, Wustenberg T, Genauck A, ym. Effect of brain structure, brain function, and brain connectivity on relapse in alcohol-dependent patients. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:842–52.
24. Koob GF. A role for brain stress systems in addiction. *Neuron* 2008;59:11–34.
25. Schwandt ML, Cortes CR, Kwako LE, ym. The CRF1 antagonist verucerfont in anxious alcohol-dependent women: translation of neuroendocrine, but not of anti-craving effects. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:2818–29.
26. Korpi ER. Addiktion neurobiologia – mahdollisuuksia lääkahoitoon? *Duodecim* 2006;122:2559–61.
27. Heilig M, Goldman D, Berrettini W, ym. Pharmacogenetic approaches to the treatment of alcohol addiction. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:670–84.
28. Diana M, Raji T, Melis M, ym. Rehabilitating the addicted brain with transcranial magnetic stimulation. *Nat Rev Neurosci* 2017;18:685–93.