Päihderiippuvuuden neurobiologinen tausta

Petri Hyytiä, FT, dosentti
Kansanterveyslaitos
Mielenterveyden ja alkoholitutkimuksen osasto

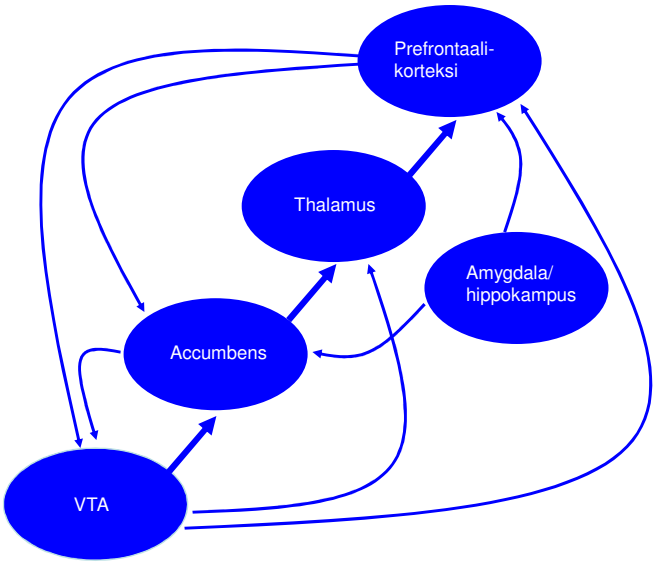
Sisältö

- Akuutti päihdealtistus:dopamiinin merkitys
- Päihteet ja ehdollistuminen
- Kroonisen päihdealtistuksen aiheuttamat muutokset
- Päihteet ja aivojen stressijärjestelmä

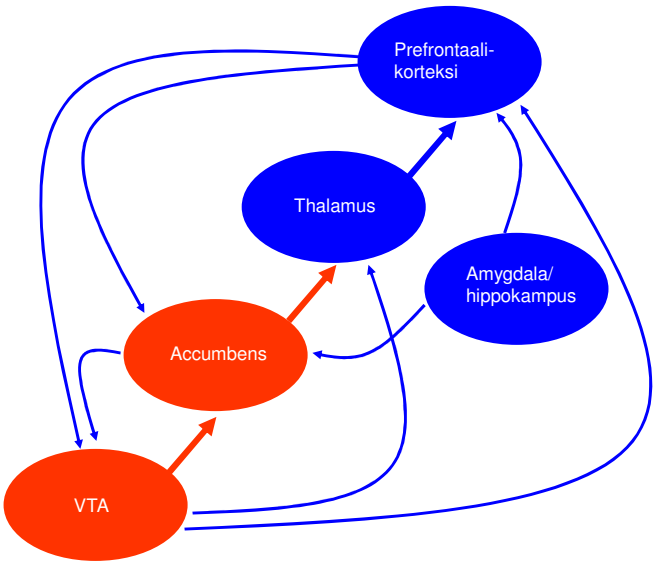
Akuutti päihdealtistus

- Accumbens-tumakkeen dopaminergisen aktiivisuuden vilkastuminen
- Accumbens-tumake ja päihteiden vaikutuksiin liittyvät vihjeet

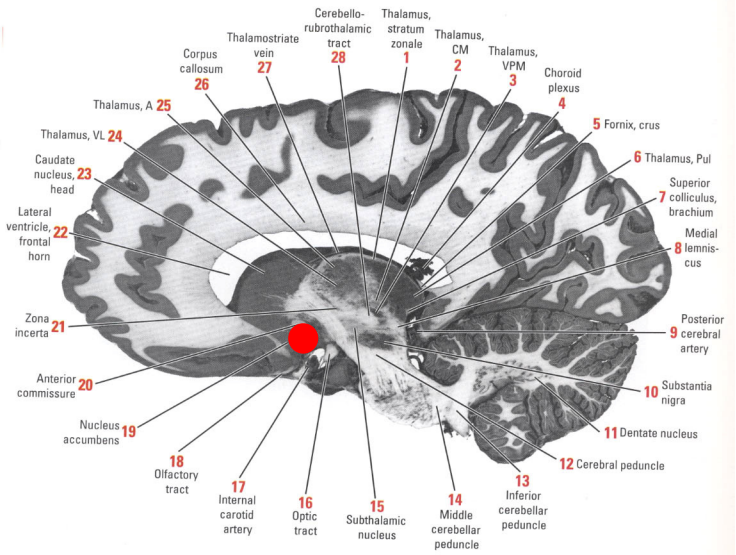
Aivojen motivaatio- ja palkitsemisjärjestelmät



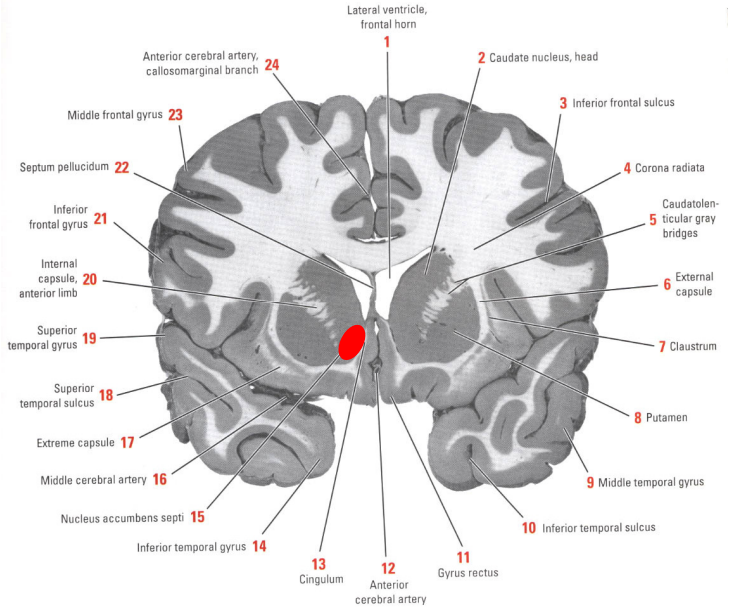
Aivojen motivaatio- ja palkitsemisjärjestelmät



Accumbens-tumake



Accumbens-tumake



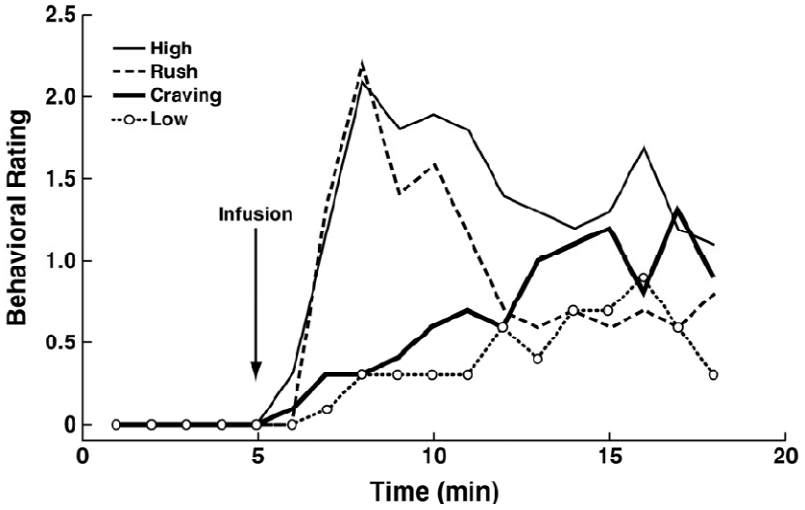
Accumbens-tumake ja päihteet

- Säätelee motivaatiota: luonnolliset käyttäytymistä ylläpitävät ja palkitsevat ärsykkeet
- Suodattaa emotionaalista ja sensorista informaatiota ja integroi sen motoriseen suoritukseen
- Säätelee käyttäytymisen toistuvuutta ja joustavuutta
- Säätelee päihteiden akuutteja ja kroonisia vaikutuksia

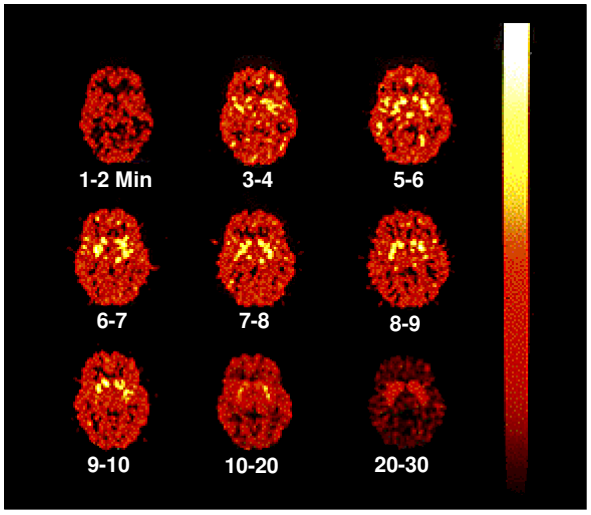
Accumbens-tumake ja päihteet

- Akuutti päihdealtistus ja siihen liittyvät ärsykkeet stimuloivat accumbens-tumakkeen dopaminergistä toimintaa
- Muita tärkeitä välittäjäaineista: GABA, glutamaatti, serotoniini, opioidipeptidit
- Kroonisen altistus: pitkäaikainen accumbens-tumakkeen dopaminergiseen vajaatoimintaan

Kokaiini-infuusio: euforia ja dysforia



Kokaiini-infuusio: accumbens-tumakkeen aktivaatio



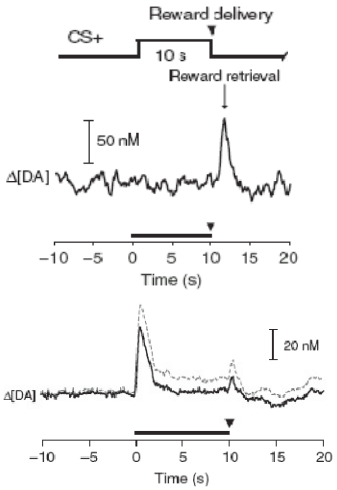
Akuutti päihdealtistus

- Accumbens-tumakkeen dopaminergisen aktiivisuuden vilkastuminen
- Accumbens-tumake ja päihteiden vaikutuksiin liittyvät vihjeet

Accumbens-tumake ja päihteet

- Kun palkkio esiintyy toistuvasti, mesolimbinen dopamiinijärjestelmä aktivoituu enemmän palkkioon liittyvästä ärsykkeestä kuin itse palkkiosta
- Dopamiinineuronit liittyvät siten aktivaatio- ja motivaatioprosesseihin, eivätkä enää välitä tietoa palkkion erityispiirteistä
- Ehdollistuminen, tapojen syntyminen

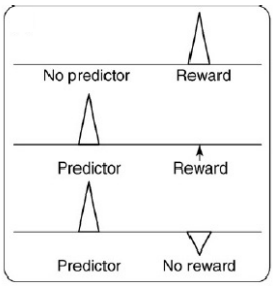
Dopamiinineuroneiden aktivaatio palkkion ja siihen liittyvän vihjeen (CS) aikana

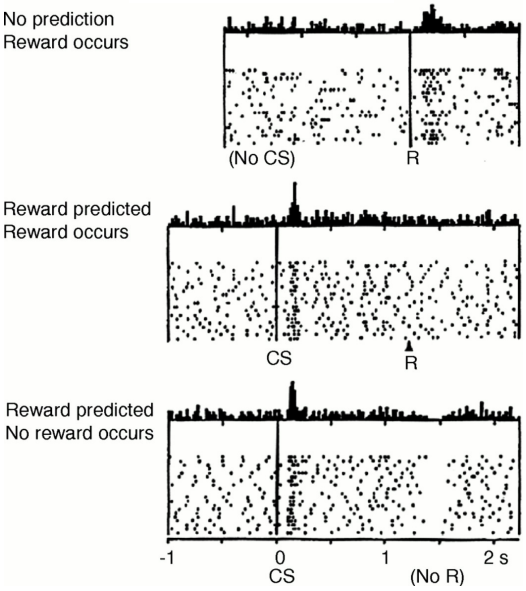


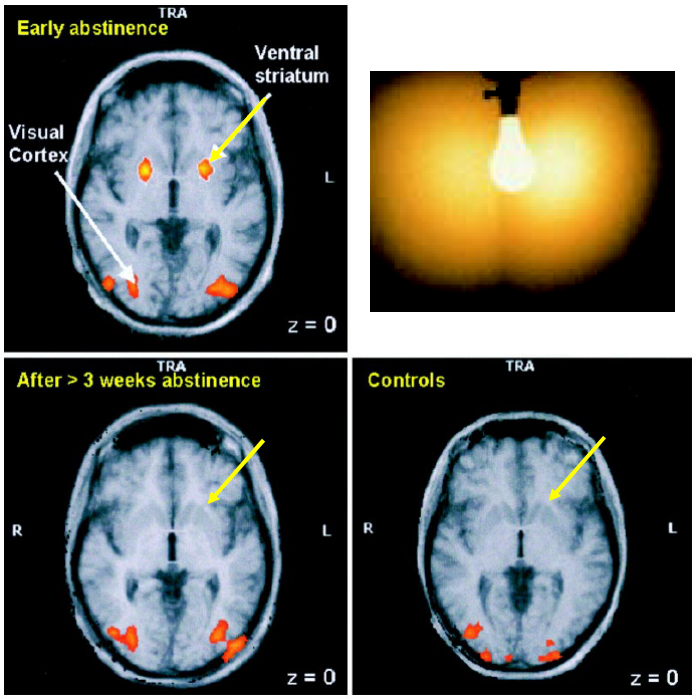
Palkkion aikaansaama dopamiinin vapautuminen

Vihjeen aikaansaama dopamiinin vapautuminen ehdollistumisen jälkeen

Dopamiinineuroneiden aktivaatio palkkion ja siihen liittyvän vihjeen (CS) aikana



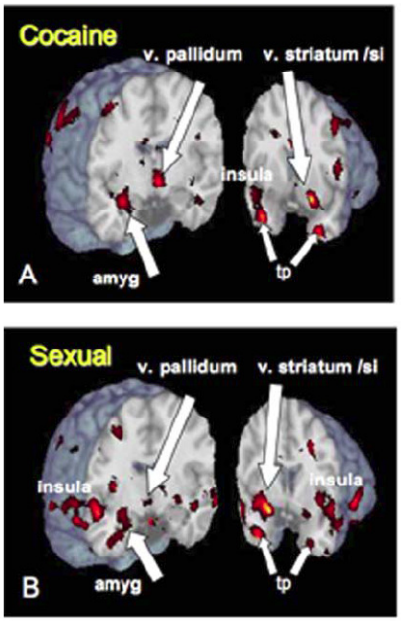




Braus et al. 2001

”Tiedostamattomat” ärsykkeet aktivoivat aivoja

- 4 kuvakategoriaa
- 33 ms kuva
- 467 ms neutraali taustakuva

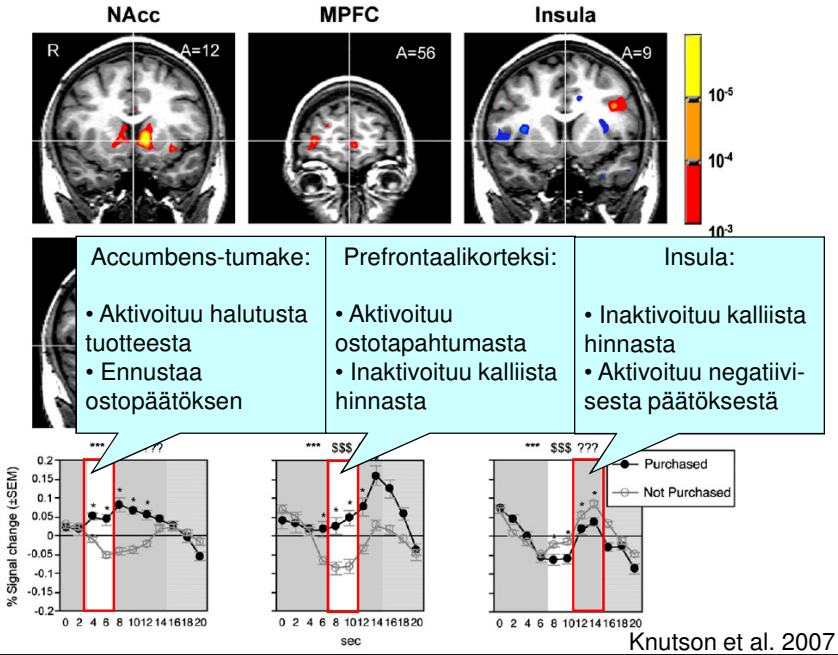


Childress et al. 2008

Aivojen palkitsemisjärjestelmä ja palkkion suuruus

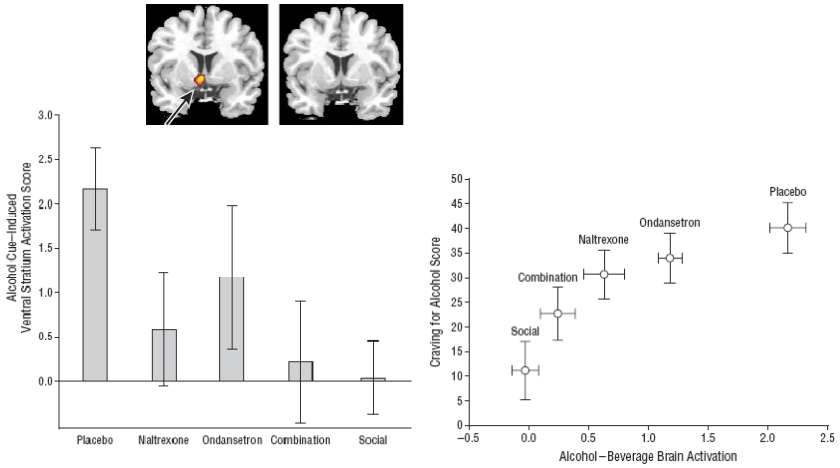
Knutson et al. 2007

Aivojen palkitsemisjärjestelmä ja palkkion suuruus



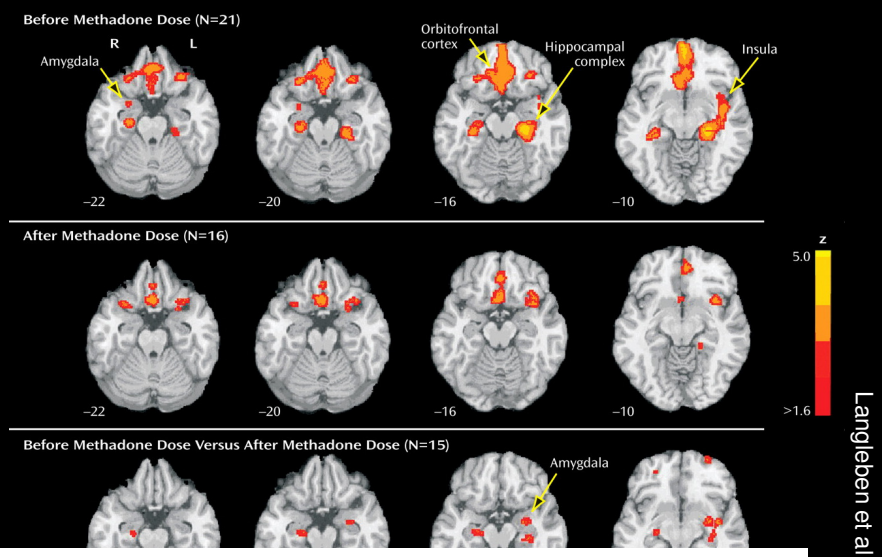
Knutson et al. 2007

Alkoholivihjeet: naltreksoni ja ondansetroni vähentävät accumbens-tumakkeen aktivaatiota ja viinanhimoa



Myrick et al. 2008

Heroiiniin liittyvät vihjeet ja metadoni-ylläpitohoito

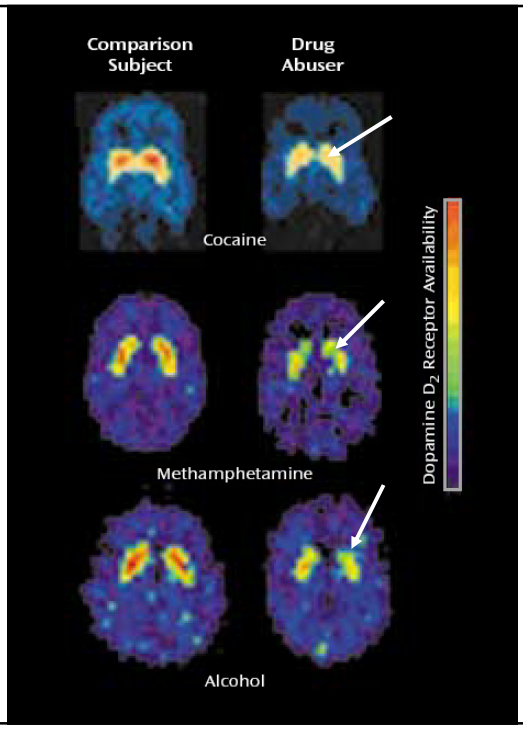


Ylläpitohoito vaimentaa heroiiniin liittyvien vihjeiden aiheuttamaa aktivaatiota, mutta ei poista sitä kokonaan

Langleben et al. 2008

Krooninen päihdealtistus

- Accumbens-tumakkeen D2/3 dopamiini-reseptorien määrän väheneminen
- Päihteiden aiheuttaman dopamiinin vapautumisen (accumbens-tumake) vaimeneminen



Pitkäaikainen päihdekäyttö:

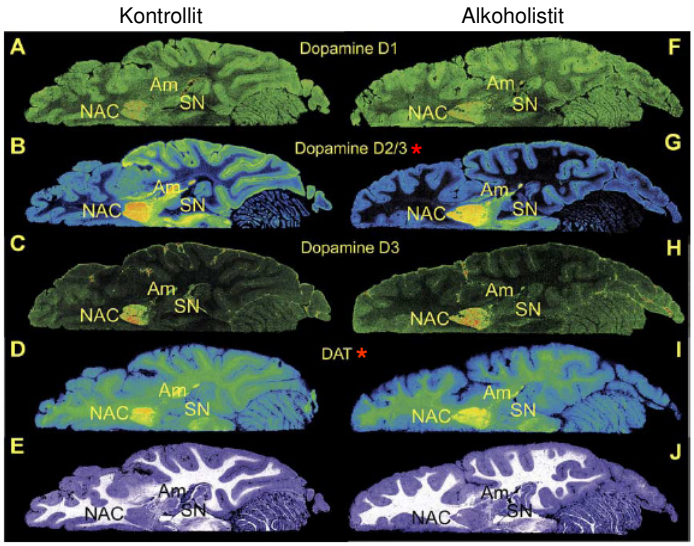
D2/3-dopamiinireseptorien määrän väheneminen accumbens-tumakkeessa

Aivojen mesolimbisen motivaatio- ja palkitsemisjärjestelmän pitkä-kestoinen toimintavaje vieroituksen jälkeen

Lisääntynyt motivaatio jatkaa päihdekäyttöä?

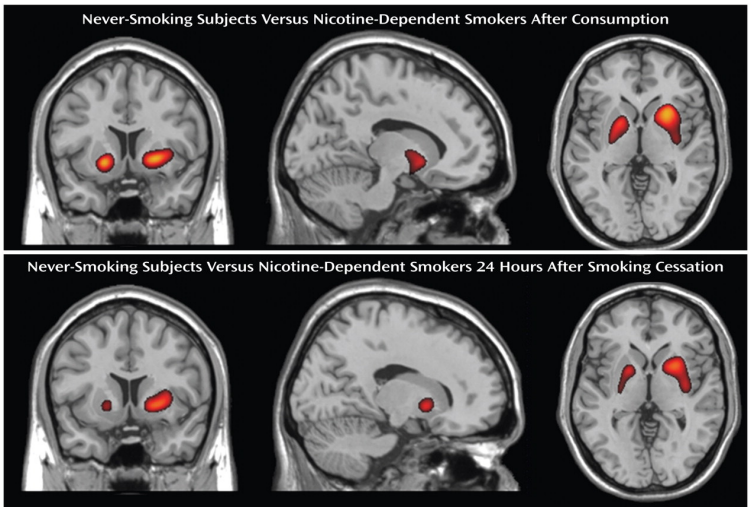
Volkow & Fowler 2003

Dopamiinin sitoutumiskohtien määrän väheneminen alkoholistien aivoissa



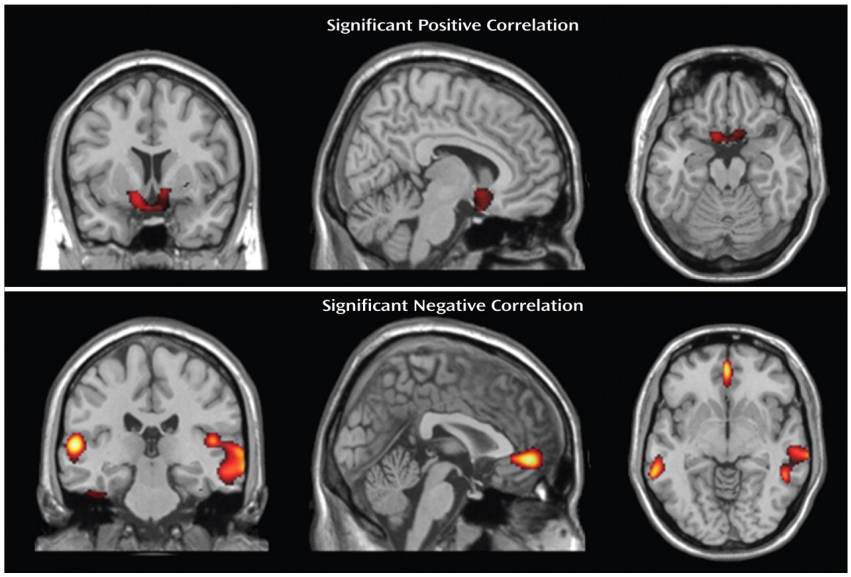
Tupala & Tiihonen 2004

Nikotiiniriippuvuus: D2/3-reseptorien määrän väheneminen striatumissa



Fehr et al. 2008

Nikotiinin himo ja dopamiinin D2/3-reseptorien määrä

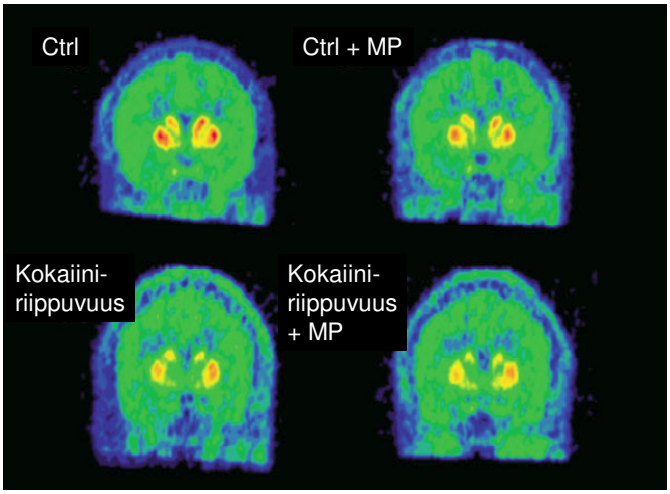


Fehr et al. 2008

Krooninen päihdealtistus

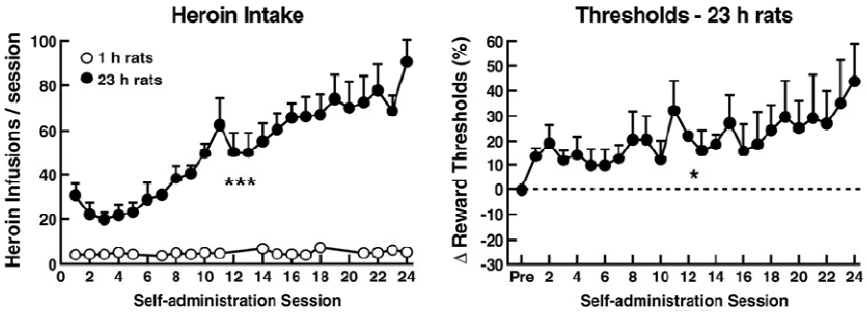
- Accumbens-tumakkeen D2/3 dopamiini-reseptorien määrän väheneminen
- Päihteiden aiheuttaman dopamiinin vapautumisen (accumbens-tumake) vaimeneminen

Metyylifenidaatin (MP) vaikutus DA:n vapautumiseen: vaste pienenee kokaiiniriippuvaisilla



Narendran & Martinez 2008

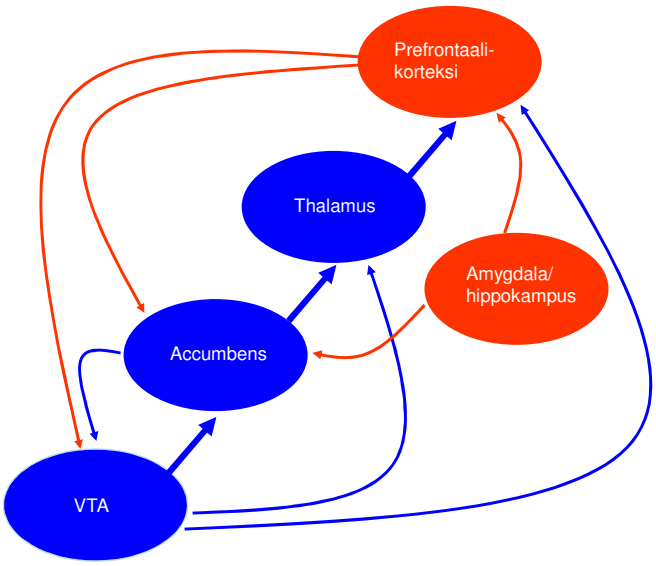
Aivojen sähköisen stimulaation kynnysarvo kohoaa heroiinin käytön eskaloituminen myötä rotilla: dopaminergisen motivaatiojärjestelmän vajaatoiminta



Krooninen päihdealtistus

- Päihdealtistuksen aiheuttamat prefrontaalikorteksin häiriöt ja riippuvuus

Prefrontaalikorteksi: motivaatioon ja emootioihin liittyvä informaatio



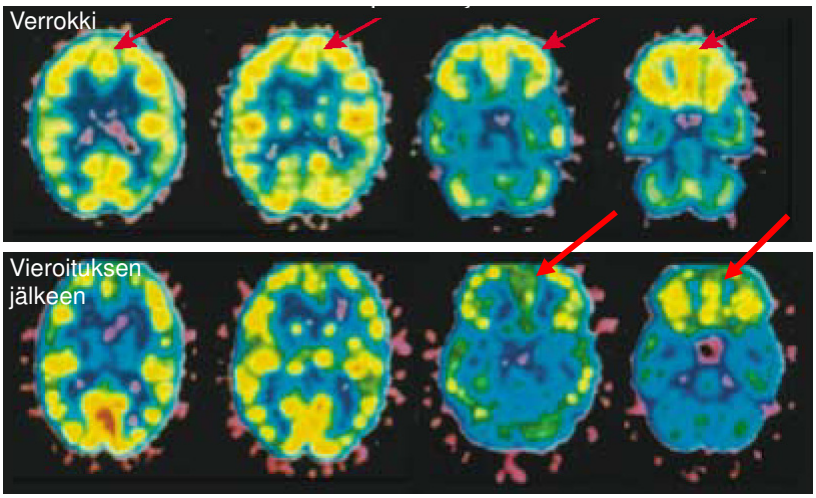
Prefrontaalikorteksi

- Dorsolateraalinen prefrontaalikorteksi: eksekutiivinen toiminta (oman toiminnan suunnitteleminen, ohjaus, arviointi)
- Gyrus cinguli: inhiboiva kontrolli
- Orbitofrontaalikorteksi: ärsykkeiden motivaatiota ja toimintaa ohjaava sisältö

Prefrontaalikorteksin häiriöt

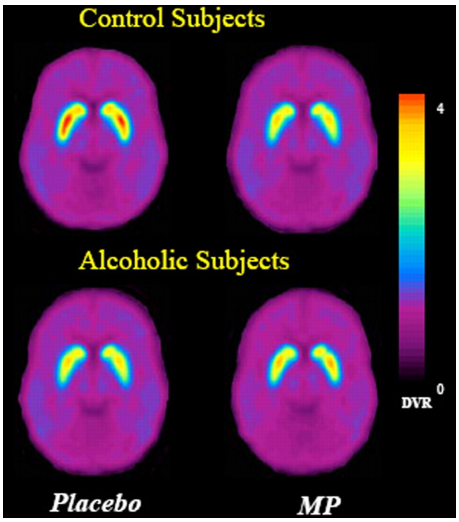
- Dorsolateraalinen prefrontaalikorteksi:
  Intentionaalisen toiminnan säätelyn häiriö
- Gyrus cinguli:
  Impulsiivisuus
- Orbitofrontaalikorteksi:
  Pakonomaisuus, obsessiivisuus

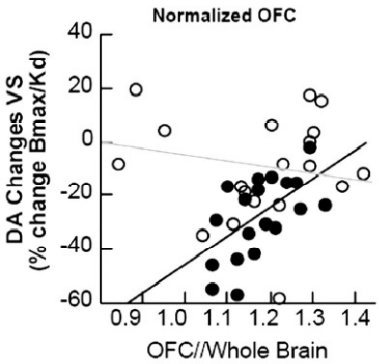
Päihteiden käytön vaikutus orbitofrontaalikorteksin metaboliseen aktiivisuuteen



Useiden päihteiden käyttäjillä havaitaan pitkäaikaisia päihteiden käytöstä aiheutuneita orbitofrontaalikorteksin häiriöitä.

Alkoholisteilla accumbensin ja orbitofrontaalikorteksin toiminnallinen yhteys häiriytyy

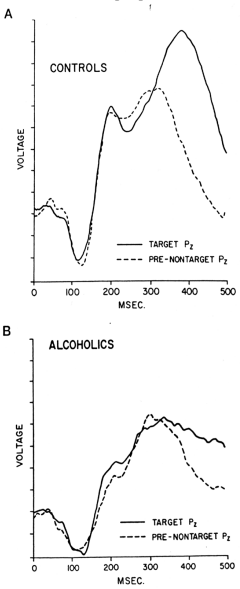




● Kontrollit
○ Alkoholistit

Volkow et al. 2007

Riippuvuuden ”endofenotyyppi”



ERP (Event-Related Brain Potential):n P3-komponentti:

- **esiintyy 300-500 ms ärsykkeen jälkeen**
- **alkoholisteilla esiintyy poikkeava P3-komponentti**
- **P3:n amplitudi kääntäen verrannollinen alkoholiriippuvuuden vakavuuteen**
- **abstinenssi (5-10 vuotta) ei aiheuta muutoksia**
- **vastaava poikkeama alkoholistien lapsilla, joilla ei kokemuksia alkoholista**
- **P3:n heritabiliteetti 50-60%**

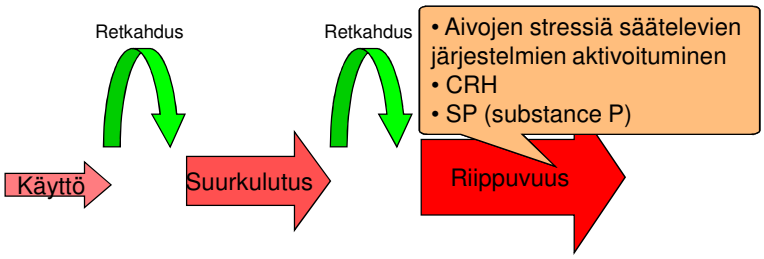
- **Merkitys:**
  Keskushermoston vähentyneen inhiboivan kontrollin neurofysiologinen osoitin?

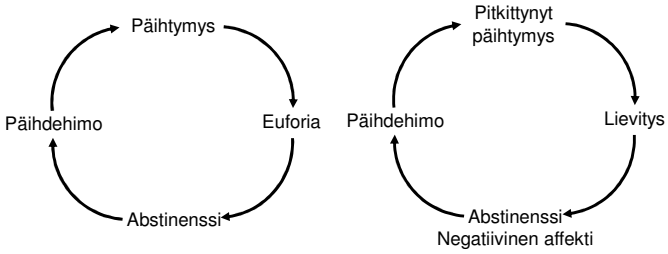
- **Huumeriippuvuus, ADHD, epäsosiaalinen persoonallisuushäiriö**

Krooninen päihdealtistus

- Aivojen stressijärjestelmien merkitys riippuvuudessa: negatiivinen affektiivinen tila ja retkahdus

Päihderiippuvuuden kehittyminen

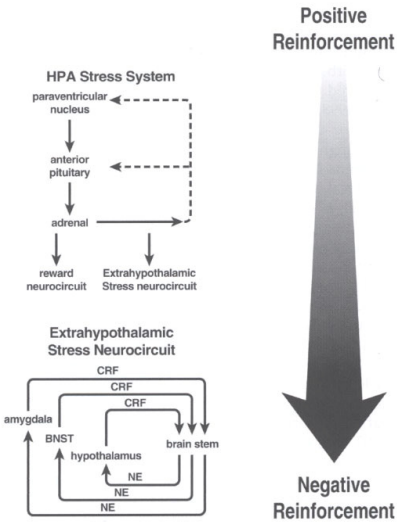




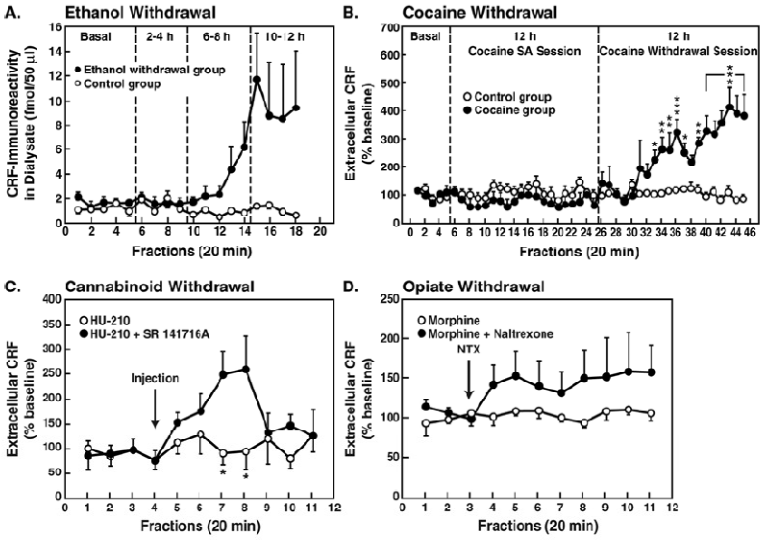
Stressi ja riippuvuus: koe-eläinmallit

- Hypotalamus-aivolisäke –akseli
- Päihdekäytön aloittaminen
- Kortikosteronin ja accumbens-tumakkeen dopamiinin yhteys

- Ekstrahypotalaminen stressi-järjestelmä
- CRH:n erittyminen vieroitustilassa
- Retkahduksen esto CRH-salpaajilla

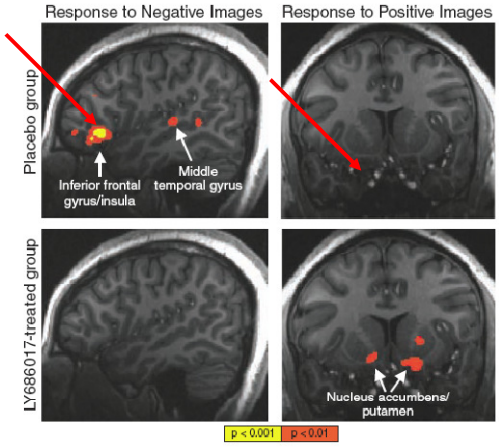


Akuutti vieroitus lisää CRH:n eritystä amygdalassa



Alkoholistit:

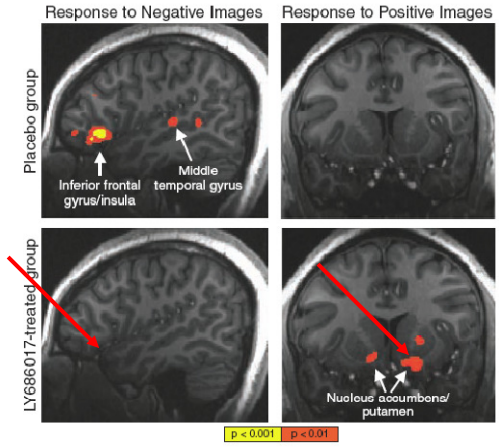
- Vahva reagointi negativiisiin ärsykkeisiin
- Heikko reagointi positiivisiin ärsykkeisiin



George et al. 2008

Alkoholistit:

- SP:n reseptorin NK1R salpaaja LY686017 kumoaa alkoholisteille tyypilliset reaktiot
- Salpaaja vähentää viinanhimoa



George et al. 2008

Päihderiippuvuuden kehittyminen

Akuutti altistus

- Accumbensin DA-välityksen vilkastuminen
- Accumbensin välittämä ehdollistuminen: päihteeseen liittyvät vihjeet

Krooninen altistus

- Accumbensin DA-välityksen lama: D2/3 reseptorien määrä, DA:n vapautuminen
- Päihteeseen liittyvien vihjeiden korostuminen
- Prefrontaalikorteksin häiriöt
- Aivojen stressi-järjestelmien aktivaatio