

DUODECIM-
TEEMA 2010–12

Kliininen tutkimus

GABA-site agonist gaboxadol induces addiction-predicting persistent changes in ventral tegmental area dopamine neurons but is not rewarding in mice or baboons

 Elena Vashchinkina¹, Anne Panhelainen¹, Olga Yu. Vekovisheva¹, Teemu Aitta-aho¹,
Bjarke Ebert², Nancy A. Ator³, Esa R. Korpi¹
J Neurosci 2012;32:5310–20.

Farmakologinen dopamiinineuronien plastisuus ja aversio

Tuore neurofarmakologian alan tutkimustulos voi auttaa kehittämään uusia lääkkeitä esimerkiksi bentsodiatsepiinien käyttöaiheisiin ilman näiden väärinkäyttöriskiä. Sedatiivi gaboksadoli sai hiirten aivoissa aikaan samankaltaisen neuroplastisuuden kuin huumeet. Lääke ei kuitenkaan aiheuta riippuvuutta.

Väliaivojen ventraalisen tegmentumin dopamiinineuronit ovat huumeiden ja riippuvuutta aiheuttavien aineiden ensimmäisiä kohdesoluja aivoissa. Jo yksi annos stimulantteja, alkoholia, opioideja tai bentsodiatsepiineja aiheuttaa päiviä kestävästä mukautumisesta dopamiinisolujen glutamaattisynapseissa. Dopamiinisolujen aktivoituminen johtaa NMDA-tyyppin glutamaattireseptoreista riippuvaan synaptiseen vahvistumiseen, jolloin määrättyjen AMPA-tyyppin reseptorien toiminta voimistuu näissä soluissa. Mekanismi aktivoituu jopa stimuloimalla geenitekniisesti dopamiinisoluihin asennettuja valoherkkiä eksitoivia kanavia. Tämä dopamiinisolujen optogeneettinen stimulaatio saa myös aikaan palkkiokäyttäytymistä hiirillä.

Yksi annos synapsien ulkopuolisia GABA-A-reseptoreja selektiivisesti aktivoivaa gaboksadolia aiheutti pitkäkestoisen glutamaattireseptorien neuroplastisuuden dopamiinineuroneissa villin tyyppin hiirillä, mutta ei hiirillä, joilta puuttui GABA-A-delta-alayksikkö ja siten synapsien ulkopuoliset GABA-reseptorit. Vaikutus välittyi todennäköisesti dopamiinineuronien seassa olevien GABAergisten välineuronien eston kautta (disinhibiatio, kuten

bentsodiatsepiinien ja opioidien vaikutusmekanismi), mikä johtaa dopamiinisolujen aktivoitumiseen. Tämä tulos viittasi vahvasti siihen, että gaboksadoli olisi käyttäytymisessä palkitseva. Hiirille kehittyi kuitenkin aversio gaboksadolia kohtaan. Paviaaneilla gaboksadoli ei myöskään ylläpitänyt itseannostelua bentsodiatsepiini triatsolaamin tapaan.

Dopamiinineuronien toimintaa on selvitetty viime aikoina myös aversiivisissa tilanteissa. Niiden on havaittu aktivoituvan usein stressin ja muiden välttämistä aiheuttavien tilanteiden yhteydessä. Eri dopamiinineuronipopulaatiot reagoivatkin joko ärsykkeiden voimakkuuteen tai merkitykseen tai vain odottamattomiin herättäviin ärsykkeisiin. On mahdollista, että myös kemialliset aineet aktivoivat eri dopamiinisoluryhmiä vaikuttamalla joko paikallisesti tai ensin muilla aivoalueilla ja siten aiheuttavat erilaisia käyttäytymisen muutoksia ja hermosolujen adaptaatioita. Näiden mekanismien yksilölliset variaatiot saattavat selittää, miksi vain osa ihmisistä tulee riippuvaiseksi alkoholista tai huumeista. ■

¹Biolääketieteen instituutti, farmakologia, Helsingin yliopisto; ²H. Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark; ³Division of Behavioral Biology, Psychiatry and Behavioral Sciences, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

