



**TURUN
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen
tiedekunta

Opioidit kivunlievityksessä ja niiden vaikutus opioidiriippuvuuden kehittymiseen

Noora Lahtela

Biologia

LuK-tutkielma

Laajuus: 6 op

13.5.2024

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO
Biologian laitos
Matemaattis-luonnontieteellinen tiedekunta

LAHTELA NOORA: Opioidit kivunlievityksessä ja niiden vaikutus opioidiriippuvuuden kehittymiseen

LuK-tutkielma
Fysiologia ja genetiikka
Toukokuu 2024

Opioidit ovat laajalti käytettyjä keskushermostoon vaikuttavia aineita ja siksi myös erittäin tehokkaita kivunlievityksessä. Opioideja käytetään vahvan ja keskivahvan kivun lievitykseen, mutta myös esimerkiksi yskänlääkkeenä. Opioidit aiheuttavat erilaisia sivuvaikutuksia, kuten riippuvuutta ja toleranssin muodostumista, mikä tekee opioidien käytöstä kipulääkkeenä kompleksista. Opioidien käyttö kipulääkkeenä johti opioidiepidemiaan Yhdysvalloissa 1990-luvulla niiden addiktoivan sivuvaikutuksen ja näin ollen väärinkäytön vuoksi. Opioidit mimikoivat kehon omia endogeenisiä opioideja sitoutumalla samoihin keskushermoston opioidireseptoreihin, jotka ovat osa kehon omaa kivunlievitystä sekä aivojen palkkiojärjestelmän eli mesolimbisen dopamiiniradan toimintaa. Tämän vuoksi opioidien käyttö saa aikaan vahvemman vasteen kuin kehon omat opioidit. Opioidit aktivoivat aivojen palkkiojärjestelmää vahvemmin aiheuttaen muun muassa euforiaa, joka on yksi riippuvuuden muodostumiseen osallistuvista tekijöistä. Opioidien negatiivisista sivuvaikutuksista huolimatta opioidien käyttö lääkinällisessä tarkoituksessa jatkuu, sillä yhtä tehokkaita keskushermostoon vaikuttavia kipulääkkeitä, joilla ei olisi sivuvaikutuksia, ei ole pystytty kehittämään. Tämä johtuu siitä, että opioidit vaikuttavat kompleksisten solu- ja hermostollisten mekanismien kautta, joita ei vielä tunneta perinpohjaisesti. Opioidireseptorien sekä opioidien farmakologinen tutkimus ja yksityiskohtainen tuntemus edistää opioidipohjaisten lääkkeiden kehitystyötä, mikä voi tulevaisuudessa johtaa uusien ja tehokkaiden lääkkeiden tulemiseen markkinoille.

Avainsanat: Opioidi, opioidireseptorit, riippuvuus

Sisällysluettelo

1	Johdanto	1
2	Opioidit ja niiden reseptorit.....	2
2.1	Opioidiryhmät	3
2.1.1	Endogeeniset, synteettiset ja luonnonopioidit.....	3
2.1.2	Heikot ja vahvat opioidit.....	5
2.2	Opioidireseptorit ja niiden toiminta.....	6
3	Opioidiriippuvuus	10
3.1	Opioidien hermostolliset vasteet kivunlievityksessä.....	10
3.2	Opioidiriippuvuuden synty	12
3.2.1	Opioidiriippuvuuden neurobiologinen mekanismi.....	13
3.2.2	Vieroitusoireet	16
3.2.3	Krooninen opioidiaddiktio	17
3.3	Riippuvuuden hoito ja tulevaisuuden hoitonäkymät	18
4	Yhteenveto.....	19
5	LÄHTEET	20

1 JOHDANTO

Opioidit ovat laajalti käytettyjä kipulääkkeitä, jotka mimikoivat kehon omia endogeenisiä opioideja, joita neuronit tuottavat osana kehon omaa kivunlievitystä sekä palkkioihin perustavaa ärsykkeiden arviointia. Opioideja käytetään pääasiallisesti kivunlievityksessä, sillä opioidit kuten morfiini estävät kipuaistimuksen synnyn keskushermostossa aiheuttaen sivuvaikutuksena euforiaa ja rauhoittavan olon. Eri opioidiryhmien opioideja käytetään erinäisiin tarkoituksiin esimerkiksi leikkauksen jälkeisen ja kroonisen kivun hoitoon sekä yskänlääkkeenä ja anestesiassa.

1980-luvulla opioidit todettiin virheellisesti ilman tieteellistä näyttöä ei-addiktoiviksi aineiksi (Porter & Jick, 1980). Vuosikymmen myöhemmin lääkeyhtiöt vakuuttivat lääketieteellisen yhteisön siitä, että potilaat eivät tule opioidilääkkeistä riippuvaisiksi. Erityisesti Purdue Pharmedan oksikodonia sisältävää OxyContin-lääkevalmistetta markkinoitiin lääkäreille ei-addiktoivana kipulääkkeenä, ja OxyContinin lääkemääräykset kasvoivat monikertaisesti. Lääkkeen väärinkäyttö johti USA:ssa 1990-luvulla alkaneeseen opioidiepidemiaan (Mularski ym., 2006). Epidemian seurauksena opioidien yliannostuksia Yhdysvalloissa rekisteröitiin 645 000 kpl vuosina 1999–2021 (CDC, 2023.) Purdue Pharma myönsi vuonna 2007 markkinoineensa OxyContinia alun perin harhaanjohtavasti. (Jones ym., 2018.) Suomessa yleisimmin riippuvuutta aiheuttava väärinkäytetty opioidi on opioidiantagonisti buprenorfiini eli subutex (Mäenpää & Karttunen, 2017).

Opioidit toimivat osana luonnollista kivunlievitystä kehossa sitoutumalla opioidireseptoreihin, mikä johtaa laskevien eli aivoista kohti selkäydintä lähtevien hermoratojen aktivoitumiseen ja nousevien eli periferiasta aivoihin tulevien hermoratojen inaktivoitumiseen (Law & Loh, 2013). Opioidin sitoutuminen tiettyyn reseptoriin aiheuttaa reseptorispesifisen vasteen keskushermostossa. Monet kivunlievityksessä käytettävät opioidit vaikuttavat pääosin μ -opioidireseptorin agonisteina. Opioidien addiktoivan sivuvaikutuksen takia opioidien pitkäaikainen käyttö voi johtaa hermoston muutosten myötä addiktioon.

Tämän tutkielman tarkoituksena on käsitellä opioidien käytön aiheuttamaa riippuvuuden neurobiologista mekanismia muun muassa kivunlievitykseen tarkoitettujen opioidien käytön seurauksena. Tutkielmassa käsitellään eri opioidiryhmiä ja niiden käyttötarkoitusta esimerkiksi kivun hoidossa niin solu- kuin hermostotasolla. Tutkielmassa selvitetään, miten eritasoisista kipua hoidetaan opioideilla, jotka vaikuttavat keskushermostoon eri tavoin riippuen aineen farmakologisista ominaisuuksista. Lopuksi tarkastellaan opioidien käytön aiheuttamaa riippuvuusmekanismia sekä sen hoitoa.

2 OPIOIDIT JA NIIDEN RESEPTORIT

Opioidit ovat aineita, jotka vaikuttavat keskushermostoon aivoissa olevien opioidireseptorien kautta. Opioidireseptorit, joita ovat μ , κ sekä δ ilmentyvät eri aivoalueilla (Le Merrer ym., 2009). Näistä reseptorityypeistä käytetään kirjallisuudessa myös lyhenteitä MOR (engl. Mu opioid receptor), KOR (engl. Kappa opioid receptor) sekä DOR (engl. Delta opioid receptor). Reseptorit ovat lokalisoituneet yleisimmin aivokuorelle, isoaivojen reunaosissa sijaitsevaan autonomisten toimintojen, motivaation ja tunteiden säätelyyn osallistuvaan limbiseen järjestelmään sekä aivorunkoon. Opioidit lisäävät muun muassa dopamiinin tuotantoa ja vaikuttavat siten myös aivojen palkkiojärjestelmän toimintaan. Aivojen palkkiojärjestelmä on aivorungosta accumbens-tumakkeeseen (engl. nucleus accumbens, NAc) kulkeva mesolimbinen rata. Se on evolutiivisessa mielessä vanha aivojen osa ja hyvin keskeinen mielihyvän kokemisessa ja näin ollen myös riippuvuussairauksissa. Tämä johtuu siitä, että kyseisen järjestelmän keskeisin välittäjäaine on dopamiini, jota vapautuu hermosolun synapsirakoon luonnollisten palkkioiden seurauksena ja, joka näin ollen aiheuttaa mielihyvän tunteen. Opioidilla on suuri merkitys positiivisen vahvistuksen ilmiössä (engl. positive reinforcement), joka on oleellista oppimisessa, mielihyvän tuottamisessa ja sen myötä hedonistisen käyttäytymisen lisäämisessä. Positiivisen vahvistuksen ilmiön saavat aikaan esimerkiksi ruoka, juoma ja potentiaaliset kumppanit. Positiivisen vahvistuksen ilmiö aikaansaa endogeenisten opioidien vapautumisen, mikä johtaa mesolimbisen dopamiinijärjestelmän eli palkkiojärjestelmän aktivoitumiseen ja dopamiinin vapautumiseen accumbens-tumakkeessa (Kiiänmaa ym., 2003). Myös eksogeeniset opioidit saavat aikaan mesolimbisen dopamiinijärjestelmän aktivoitumisen. Näin ollen opioidien ja niiden reseptorien toiminta ovat osana hedonista arviointia. Positiiviseen vahvistukseen liittyvissä prosesseissa kyseistä ilmiötä aiheuttavat μ ja δ -reseptorien agonistit eli ligandit, jotka sitoutumisen myötä aiheuttavat fysiologisen vasteen. Näiden reseptorityyppien antagonistit eli reseptoriin sitoutuvat ligandit, jotka estävät reseptorin aktiivisuutta, vaimentavat luonnollisista palkkioista aiheutuvan sekä opioidien aikaansaaman positiivisen vahvistuksen vaikutuksia. κ -reseptorityypin antagonistit päinvastoin vahvistavat näitä efektejä. (Le Merrer ym., 2009.)

Opioidit aiheuttavat kivunlievityksen lisäksi euforisen olon, minkä vuoksi opioidien väärinkäyttö voi johtaa riippuvuuden syntyyn hermosolujen desensitisaation myötä. Tämän vuoksi opioidien lääkinnällinen käyttö on tarkoin säädeltyä, sillä pitkäaikaisen tai suurien lääkeannostuksien käytön myötä opioidien vaikutukselle kehittyä toleranssi, minkä seurauksena annosta on kasvatettava. Lisäksi opioidit ovat voimakkaasti addiktoivia eli käyttäjille voi syntyä riippuvuus. Opioidien käyttö

voi johtaa riippuvuuden syntyyn jo muutaman päivän kestäneen säännöllisen käytön jälkeen (Azadfarid ym., 2023).

2.1 Opioidiryhmät

2.1.1 Endogeeniset, synteettiset ja luonnonopioidit

Opioidit jaetaan niiden farmakologisten ominaisuuksien perusteella neljään pääryhmään, jotka ovat luonnon opioidit, synteettiset ja semisynteettiset opioidit sekä endogeeniset opioidit. Luonnon opioidit eli opiaatit ovat oopiumiunikon (*Papaver somniferum*) sekundaarisia metaboliatuotteita, oopiumin alkaloideja. Kasvien bentsyyli-isokinoliinialkaloidien (BIA) aineenvaihduntatuotteita ovat muun muassa kasviemäkseksi luokiteltu morfiini (Pyne ym., 2016). Raakaoopiumista valmistetaan lääkinnälliseen käyttöön soveltuvat aineet, kuten morfiini ja kodeiini (Meririnne & Seppälä, 2004). Morfiini on kivunlievityksessä yleisimmin käytetty opiaatti ja μ -reseptorin agonisti (Law & Loh, 2013). Dhaliwalin ja Guptan (2023) mukaan morfiini on ainoa selektiivisesti tiettyyn opioidireseptoriin sitoutuva opiaattialkaloidi. Morfiinin sitoutuminen opioidireseptoriin aiheuttaa analgesiaa eli kivunlievitystä, minkä takia sitä käytetään keskivahvan ja vahvan kivun hoitoon. Luonnon opioideista käytetään nimitystä opiaatti (engl. opiate), mutta tässä tutkielmassa käytetään kaikista opioidiryhmistä yhteisnimitystä opioidi.

Semisynteettiset opioidit, kuten heroini, prosessoidaan morfiinista 6-asetyylimorfiiniksi kemiallisesti deasetylaatiolla. Heroiinista käytetään myös nimityksiä diasetyylimorfiini ja diamorfiini. Heroini on morfiinin aihiolääke (engl. prodrug) eli lääkeaineen esimuoto, joka muuttuu aktiiviseksi vasta elimistössä metaboloitumisen myötä. Semisynteettiset opioidit sitoutuvat opioidireseptoreihin aiheuttaen analgesiaa mutta myös euforiaa ja uneliaisuutta. Myös naloksoni, jota käytetään opioidiylännostuksissa, on semisynteettinen opioidi. Naloksoni on opioidireseptorien ei-selektiivinen antagonisti. Se sitoutuu vahvalla affiniteetilla reseptoreihin ja estää muiden opioidien sitoutumisen indusoimat vaikutukset. (EMCDDAU, 2024.)

Synteettiset opioidit, kuten fentanyyli ovat synteettisesti valmistettuja opioidipeptidejä, jotka sitoutuvat samoihin reseptoreihin kuin muutkin opioidiryhmät, mutta eroavat kemialliselta rakenteeltaan opiaateista ja semisynteettisistä opioideista. Fentanyylistä, joka on μ -reseptorin agonisti, on syntetisoitu eri muotoja, mikä vaikuttaa sen analgeettiseen tehoon. Fentanyyli on 80 kertaa vahvempi opioidi kuin morfiini, minkä vuoksi sitä käytetään vain vahvan kivun hoidossa, kuten

leikkauksen jälkeiseen kivunlievitykseen. Fentanyylin vahvuuden takia sitä voidaan käyttää myös kirurgisessa anestesiassa. (EMCDDA, 2024.)

Neljännän ryhmän muodostavat aivojen tuottamat luontaiset neuropeptidit eli endogeeniset opioidit, jotka muodostavat oman endogeenisten opioidien järjestelmän. Endogeenisiä opioideja tuottavia hermosoluja on eri aivoalueilla, kuten aivorungossa, josta ne projisoituvat monille eri alueille aivoihin ja selkäyttimeen. Osa endogeenisiä opioideja tuottavista neuroneista projisoi laajalle ja osa paikallisesti. (Holden ym., 2005.)

Endogeenisiä opioideja ovat endorfiinit, enkelfaliinit ja dynorfiinit. Endogeeniset opioidit sitoutuvat samoihin opioidireseptoreihin kuin edellä mainitut eksogeeniset opioidit ja tuottavat kivunlievitystä ja mielihyvää aiheuttavan efektin. Eksogeeniset opioidit, kuten morfiini tai fentanyyli, siis mimikoivat aivojen tuottamia kehon luontaisia opioidipeptidejä (Dhaliwal & Gupta, 2023).

Endogeeniset opioidit tuotetaan pääosin lisämunuaisessa ja keskushermoston eri rauhasrakenteissa, kuten aivolisäkkeessä, josta ne siirtyvät verenkiertoon ja kulkeutuvat kaikkialle elimistöön aivan kuten hormonitkin. Endogeeniset opioidit toimivat myös neuromodulaattoreina eli muiden välittäjäaineiden toimintaa muokkaavina aineina. Nämä opioidit tuotetaan ja eritetään hermosoluista.

Endogeeniset opioidit muodostuvat, kun tietty geeni koodaa prekursoripeptidiä, josta prosessoidaan toiminnallinen opioidi. Opioidipeptidit tuotetaan siis niiden prekursorien eli proenkelfaliinien, prodynorfiinien ja proopiomelanokortinien post-translationalisella modifikaatiolla. Endogeeniset opioidit prosessoidaan eri endogeenisten opioidien esiasteesta, eli pro-opiomelanokorttiinista (POMC) prosessoidaan β -endorfiini ja proenkelfaliinista prosessoidaan met- ja leu-enkelfaliinit sekä prodynorfiinit, joista saadaan A- ja B-dynorfiini sekä neoendorfiini. (Waldhoer ym., 2004.)

Endogeeniset opioidit sitoutuvat selektiivisesti eri opioidireseptoreihin; β -endorfiini sitoutuu selektiivisesti μ -reseptoriin, enkelfaliinit sitoutuvat δ -reseptoriin ja dynorfiinit κ -reseptoriin. Endo- ja eksogeenisten opioidien sitoutuminen spesifeihin reseptoreihin saa aikaan kivunlievityksen inhiboimalla jänniteohjattuja Ca^{2+} -kanavia ja avaamalla K^{+} -kanavia, jolloin hermosolujen eksitaatio eli aktiopotentialien muodostumismahdollisuus vähenee. Vaikka opioidit sitoutuvat selektiivisesti eri reseptoreihin, niiden sitoutuminen ei kuitenkaan ole reseptorispesifistä. Esimerkiksi morfiini sitoutuu selektiivisesti μ -reseptoriin, mutta se voi sitoutua myös muihin reseptoreihin. (Holden ym., 2005).

2.1.2 Heikot ja vahvat opioidit

Farmakologisten ominaisuuksien lisäksi opioidit voidaan jakaa farmakokineettisesti vahvoihin, keskivahvoihin ja heikkoihin opioideihin. Opioidit eroavat farmakokineettisesti niiden vaikutusajan, puoliintumisajan ja reseptoriaffiniteetin perusteella. Myös annostelutapa vaikuttaa farmakokineettisiin eroavaisuuksiin vaikuttamalla opioidin biosaatavuuteen (engl. bioavailability). Esimerkiksi oraalisesti annosteltu lääke vaikuttaa hitaammin, koska se imeytyy ruuansulatuselimistöstä verenkiertoon, kun taas suonensisäisesti (engl. Intravenous, IV) annetun opioidilääkkeen vaikutus on välitön.

Heikkoja opioideja ovat muun muassa syntetttinen opioidi tramadoli sekä dektropropoksifeeni. Buprenorfiini on keskivahva, ja fentanyyli, morfiini ja oksikodoni ovat vahvoja opioideja. Opioidien vahvuus viittaa ligandin sitoutumisaffiniteettiin reseptoriin. Vahvat opioidit ovat agonisteja, eli opioidilla saadaan maksimaalinen vaikutus, ja heikot ovat osittaisia agonisteja, eli maksimaalista tehoa ei saavuteta millään annoksella. Opioidien vahvuus korreloi myös niiden analgeettisen vaikutuksen kanssa. Vahvalla opioidilla on vahva reseptoriaffiniteetti ja näin ollen voimakkaampi kipuaistimuksen esto aivoissa, selkäytimessä ja ääreishermostossa. Opioidit voidaan siis jakaa vahvoiksi ja heikoiksi kipulääkkeiksi. Esimerkiksi keskivaikeaan kipuun käytetään keskivahvaa opioidia, kuten buprenorfiinia, kun taas vaikeaan kipuun vahvaa opioidia, kuten oksikodonia tai fentanyyliä. (Crow ym., 2021; Mäenpää & Karttunen, 2017; Yartsev, 2021.)

Opioidin vahvuus ja affiniteetti eri reseptoreihin vaikuttavat myös toleranssin muodostumisnopeuteen. Mitä helpommin tietty opioidi sitoutuu moneen eri reseptoryyppiin, sitä nopeammin toleranssi syntyy, jolloin opioidia pitää käyttää enemmän alkuperäisen vaikutuksen aikaansaamiseksi. Jos opioidi on selektiivinen ja reseptorispesifinen, tarvitaan vähemmän reseptoreja vasteen aikaansaamiseksi ja näin ollen toleranssi syntyy hitaammin. (Holden ym., 2005.) Esimerkiksi fentanyyli on erittäin vahvan reseptoriaffiniteetin perusteella 80 kertaa vahvempi opioidi kuin morfiini. Tämän vuoksi addiktio muodostuminen on hitaampaa, koska fentanyyli sitoutuu spesifisesti pääosin μ -reseptoriin eikä mihin tahansa opioidireseptoriin. Yksittäin μ -reseptoreita on määrällisesti vähemmän kuin kaikkia opioidireseptoryyppäjä yhteensä, minkä takia addiktio muodostuu hitaammin. Erittäin vahvan reseptoriaffiniteetin takia hitaasti muodostunut addiktio on kuitenkin vahvempi, sillä vasteen saamiseksi tarvittavan fentanyylin määrä on hyvin pieni, jolloin pienikin määrä reseptorin aktivaatioon riittää. Osittaiset agonistit, kuten buprenorfiini, aktivoivat reseptorin ja signaalinvälityksen, mikä johtaa analgesiaan, mutta reseptoriaktivaatio ei ole niin vahva, että se indusoisi toleranssin syntymistä yhtä vahvasti kuin agonistit.

2.2 Opioidireseptorit ja niiden toiminta

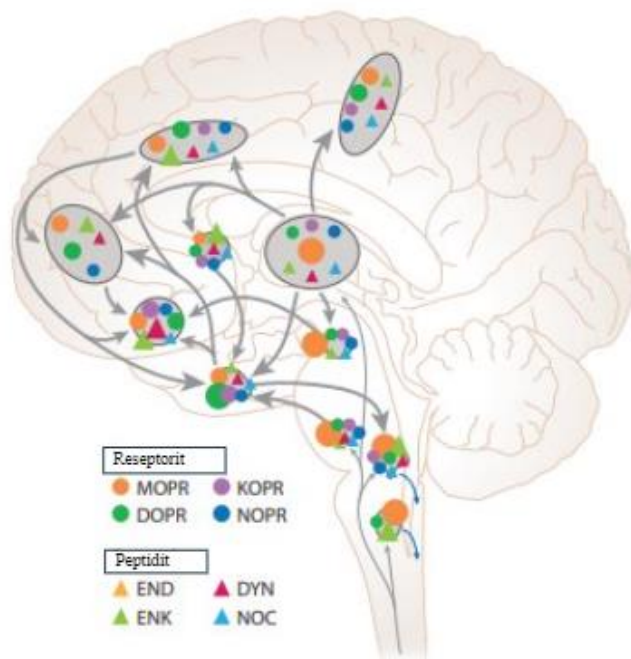
Opioidireseptorit ovat G-proteiinikytkentäisiä 7-transmembraani reseptoreita, jotka ovat metabotrooppisia heterotrimeereitä ja koostuvat G-proteiinista sekä sen α , β , ja γ -alayksiköistä. Opioidireseptoreiden μ , δ , ja κ aktivaation aiheuttamia solunsisäisiä vasteita on tutkittu paljon. Osa vasteista ovat samoja, osa erilaisia. Kaikki reseptorien alatyypit saavat aikaan analgeettisen vaikutuksen ligandin sitoutuessa, mutta hengitystoimintoihin liittyvä vaste, kuten hengitystiheyden väheneminen ja sen myötä opioidien sivuvaikutuksena ilmentyvä hengityslama aiheutuu pääosin vain μ -reseptorin aktivaatiolla.

Endogeeniset ja eksogeeniset opioidit aktivoivat opioidireseptorin samalla tavalla. Endorfiinin sitoutuminen μ -reseptoriin saa aikaan jänniteohjattujen Ca^{2+} -kanavien sulkeutumisen presynaptisessa hermosolussa. Ca^{2+} -kanavien inhiboituminen vähentää myös tiettyjen muun muassa kivuntuntemuksen synnyssä tärkeiden hermovälittäjäaineiden, kuten glutamaatin, substanssi P:n ja CGRP (engl. Calcitonin Gene-Related Peptide) vapautumista. Eksogeenisten opioidien tavoin myös endogeeniset opioidit aikaansaavat hyperpolarisaation K^+ -kanavien aukeamisen myötä, mikä johtaa hermoimpulssien synnyn vähenemiseen.

Opioidireseptoreita ilmenee yleisesti koko aivojen alueella. Ne ovat osittain kuitenkin keskittyneet aivoalueille, jotka ovat vastuussa reseptorien kautta saatavista vasteista, kuten limbiseen järjestelmään, aivokuorelle ja aivorunkoon. Tarkemmin jaoteltuna Le Merrer ym. (2009) mukaan μ -reseptoreita ekspressoidaan amygdalassa, talamuksessa, keskiaivoissa sekä aivorungon tumakkeissa. κ -reseptoreita ekspressoidaan taas etuaivojen basaali-anteriorisessa osassa (engl. Basal Anterior Forebrain) sekä aivomuurin (engl. Claustrum) ja endopiriformisen aivokuoren, hajutuberkerlin (engl. Olfactory tubercle) alueella, striatumissa, preoptisella alueella, hypotalamuksessa ja aivolisäkkeessä. δ -reseptoreita taas on hajujuostevanassa (engl. Olfactory tract) sekä neokorteksin ja mantelitumakkeen (engl. Amygdala) sekä striatumin alueilla. Reseptoreista μ - ja κ -reseptorit esiintyvät yhdessä monilla eri aivoalueilla, kun taas δ -reseptorien ekspressio rajoittuu enemmän vain tietyille alueille. Näin ollen reseptorien sijainti aivoissa korreloi opioidien aiheuttamien vasteiden kanssa. Esimerkiksi opioidiligandin liittyminen aivorungossa olevaan μ -reseptoriin indikoi vastetta hengitystoiminnan muutoksena, sillä aivorungon ydinjatkeessa on hengityksestä vastaava hengityskeskus.

Opioidireseptorien sijainti on yhteydessä myös eri immunoreaktiivisten endogeenisten opioidipeptidien prekursorien sijaintiin projektioneuroneissa aivojen eri alueilla. Proenkelfaliini (PENK) on ekspressoitu laajalti aivoissa, mutta enimmäkseen talamuksen alueella. Prodynorfiinia

(PDYN) ekspressoidaan myös monilla eri alueilla, mutta enimmäkseen accumbens-tumakkeen ja talamuksen alueilla. POMC (engl. proopiomelanocortin) esiintyy hypotalamuksen, aivolisäkkeen ja aivorungon alueilla. Koska myös endogeeniset opioidipeptidit sitoutuvat selektiivisesti tiettyihin opioidireseptoreihin, korreloi opioidireseptorin sijainti siihen liittyvän endogeenisen opioidin sijainnin kanssa (kuva 1). (Le Merrer ym., 2009.)



Kuva 1. Opioidireseptorit lokalisoituvat monille eri aivoalueille ja näin ollen niihin sitoutuvat endogeeniset opioidipeptidit ovat havaittavissa reseptorien läheisyydessä. Tiettyjen opioidireseptorien (pallokuviot) ja -peptidien (kolmiokuviot) ekspressointi näkyy kuvassa muodon koon perusteella. Mitä suurempi muoto sitä enemmän kyseinen reseptori tai peptidi ekspressoituu kyseisellä alueella. μ = MORP, κ = KOPR, δ = DOPR, Nosiseptiivinen reseptori = NOPR (Muokattu 18.3.2024, Corder ym., 2018).

Opioidireseptorien ja -peptidien sijainti ei rajoitu vain aivoihin, sillä analgesiaa välittävät reseptorit sijaitsevat aivojen lisäksi myös selkäytimessä, erityisesti selkäytimen takasarvessa (engl. Dorsal horn). Opioidireseptoreita ja -peptideitä on myös selkäytimessä keskeisen harmaan aineen alueella (engl. periaqueductal gray matter, PAG) ja ventromediaalisessa tumakkeessa, joiden neuroneita opioidit stimuloivat (Froehlich, 1993). Koska opioideilla on normaalisti hermosoluja inhiboiva vaikutus, kyseisten alueiden hermosolujen aktivaatio riippuu alueiden hermosolujen anatomisesta sijainnista ja siitä, pystyvätkö opioidipeptidit inhiboimaan GABAergisiä välineuroneita näillä alueilla.

Opioidin sitoutumisen aiheuttamasta μ -reseptoriaktivaatiosta seuraa analgeettisen vasteen lisäksi myös voimakas euforiaa, eli mielihyvää aiheuttava vaikutus. Opioidianalgeettien käytön suurin ongelma on se, että ne aiheuttavat erittäin helposti suurta riippuvuutta. Rauhoittava vaste voidaan

indusoida myös κ -reseptorin aktivaatiolla. Esimerkiksi tietyillä κ -reseptorin agonisteilla riippuvuuden riski on vähäisempi kuin jos käytetään μ -reseptoria aktivoivia ligandeja. Kipua lievittävä vaikutus κ -reseptorin agonisteilla on vähäisempi verrattuna μ -reseptorin täysagonisteihin, mutta toisaalta myös niiden aiheuttamat haitat ovat vähäisemmät ja väärinkäytön riski on alhaisempi. Muut κ -reseptoriaktivaation vasteet liittyvät pääosin opioidien sivuvaikutuksiin kuten dysforiaan ja hallusinaatioihin, joita koetaan muun muassa opioidien aiheuttamien vieroitusoireiden aikana. δ - ja μ -reseptoriaktivaatiot saavat yhdessä aikaan myös suoliston toiminnan vähentymisen. Näiden vasteiden lisäksi kaikki reseptorityypit ovat osallisena aivojen palkkiojärjestelmän toiminnassa, sillä reseptorit ovat lokalisoituneet palkkiojärjestelmän keskeisille alueilla ja siten vaikuttavat riippuvuuden muodostumiseen. Opioidit, kuten morfiini voivat siis sitoutua ja olla vuorovaikutuksessa useamman kuin yhden opioidireseptorityypin kanssa. (El Daibani ym., 2023; Dhaliwal & Gupta, 2023; Holden ym., 2005; Le Merrer ym., 2009.)

Opioidireseptorit aktivoituvat klassisen G-proteiinikytkentäisen reseptorin tavoin. Ligandin sitoutuessa reseptoriin, reseptorin konformaatio muuttuu ja sen sytoplasmiseen osaan sitoutuu G-proteiini. Tämä johtaa G-proteiinin aktivaatioon, kun α -alaysikön GDP vaihtuu GTP:ksi ja α -alaysikkö irtoaa $\beta\gamma$ -alaysiköstä. Sekä α -alaysikkö, että $\beta\gamma$ alaysikkö aktivoivat toisiolähettijärjestelmien toimintaa, joko aktivoimalla tiettyjä ionikanavia tai entsyymejä, jotka säätelevät toisiolähettien kuten cAMP, cGMP tai DAG muodostumista. Toisiolähetit aktivoivat erilaisia vasteita, kuten tiettyjen geenien ekspressiota. Koska eri opioidireseptorit ovat spesifioituneet tiettyihin vasteisiin, kuten analgesiaan, euforiaan tai ruuansulatuskanavan motiliteettimuutokseen, niiden signaalintireitit myös eroavat toisistaan. Kaikissa toimivat kuitenkin samat G-proteiinikytkentäisen reseptoriaktivaation peruseräkkeet, mutta toisiolähettijärjestelmät vaihtelevat vasteen mukaan.

Kun opioidipeptidi sitoutuu G-proteiinikytkentäiseen opioidireseptoriin se aktivoi muun muassa kaksi erilaista signaalintireittiä; yleisen G-proteiinin sekä β -arrestiinin indusoiman signaalireitin (kuva 2). Ensimmäinen niistä noudattaa yleistä G-proteiini aktivoitumisreittiä, jossa G-proteiinin aktivoituessa ligandin sitoutumisen myötä alaysiköt irtoavat toisistaan ja α -alaysikkö eli G-alfa ($\alpha_{i/o}$) inhiboi adenylaattisyklaasia. Adenylaattisyklaasi on entsyymi, joka indusoi cAMP:n (engl. Cyclic Adenosine 3', 5' -Monophosphate) muodostumista, jolloin adenylaattisyklaasin inhiboituminen vähentää myös cAMP:n muodostumista. Yleisesti G-proteiinikytkentäisen reseptorin toiminnassa cAMP:n muodostuminen aktivoisi proteiinikinaasi A:n (engl. PKA, protein kinase A) toiminnan, joka aktivoisi CREB:n (engl. cAMP response element-binding protein) fosforylaation

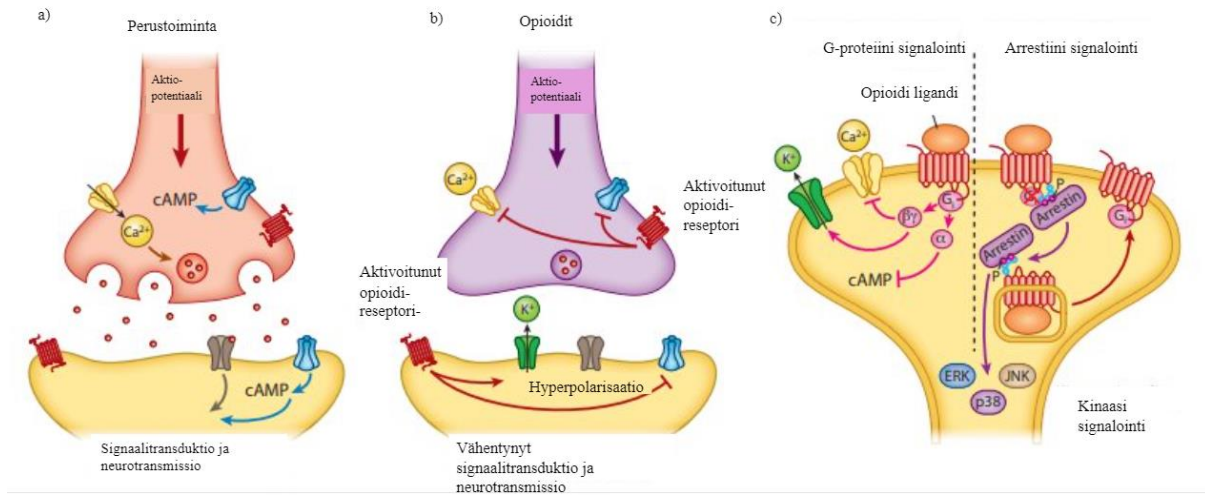
myötä mutta, koska opioidit inhiboivat cAMP:n muodostumista myöskään PKA tai CREB eivät aktivoitu.

Normaalisti opioidipeptidin sitoutuminen opioidireseptoriin inhiboi adenyylaattisyklaasin toimintaa. Kuitenkin opioidien pitkäaikaisessa käytössä adenyylaattisyklaasin määrä lisääntyy ja se aktivoituu, mikä lisää näin ollen myös cAMP:n muodostumista ATP:sta vaikuttamalla CREB:n aktiivisuuteen. CREB:n aktivoituminen vaikuttaa geenien transkriptioon ja näin ollen myös opioidireseptorien toimintaan esimerkiksi toleranssin kehittymisessä, jossa μ -reseptori on suurella osalla. cAMP voi myös aktivoita jotakin ionikanavia itsenäisesti tai proteiinikinaasien avulla. Opioidin pitkäaikaisen käytön jälkeiset vierotusoireet syntyvät, kun G-proteini-signaalireitti on yliaktiivinen, jolloin myös välittäjäaineita vapautuu normaalia entistä enemmän synapsirakoon (Meririnne & Seppälä, 2004). Reseptoriaktivaatio aiheuttaa myös interaktiota opioidireseptorin ja jänniteohjattujen Ca^{2+} -kanavien välillä, mikä estää Ca^{2+} -kanavien aukeamisen. Tämän myötä opioidit estävät aktiopotentiaalin synnyn ja hermoimpulssin kulun solussa, jolloin hermovälittäjäainetta ei vapaudu, sillä Ca^{2+} , joka indusoisi välittäjäaineväestöjen vapautumisen presynaptisesta solusta postsynaptiseen soluun, ei vapaudu. Näin esimerkiksi analgesia muodostuu, kun kipusignaali ei pääse etenemään.

Toinen opioidipeptidin indusoima signaalireitti johtaa β -arrestiinin aktivaatioon. Monet opioididiagonistit aktivoivat tämän signaalitien yleisen G-proteiinin indusoiman signaalireitin lisäksi. G-proteiini aktivoitumisreitin lisäksi β -arrestiini signaalireitin aktivoituminen saa aikaan pidempikestoisen vasteen, minkä takia tämän reitin aktivoituminen on isossa osassa toleranssin muodostumista. β -arrestiini signaalireitti aktivoituu G-proteiinikytkentäisen reseptorin fosforylaation myötä. $\beta\gamma$ alayksikön interaktio saa aikaan K^+ -kanavien avautumisen sekä Ca^{2+} -kanavien inhibition. K^+ -kanavien avautuminen lisää K^+ -pitoisuutta solussa, joka saa aikaan hyperpolarisaation, joka estää aktiopotentiaalin muodostumisen, koska solukalvon membraanipotentiaali on negatiivisempi kuin aktiopotentiaalin laukeamiskynnys. Ionivaikutusten lisäksi kyseinen signaalireitti aktivoi myös tiettyjä proteiinikinaaseja (engl. MAPK, Mitogen-Activated Protein Kinase), jotka vaikuttavat signaalireitin toisiin kinaaseihin fosforyloimalla niitä. Tämä johtaa lopulta muun muassa opioidireseptoreiden desensitisaatioon vaikuttamalla proteiinisynteesiä sääteleviin transkriptiotekijöihin. (Meririnne & Seppälä, 2004.)

Koska β -arrestiinin aktivaatioon johtanut signaalireitti saa aikaan pitkäkestoisemman vasteen, se on liitetty myös hengityslaman muodostumiseen μ -reseptorin aktivoitumisen vuoksi sekä reseptorin fosforyloitumisen myötä ja β -arrestiini-2 reseptorisitoutumisen myötä. Tämä johtuu siitä, että kyseinen reitti johtaa μ -reseptorin desensitisaatioon, joka johtaa toleranssin syntyyn. (Kliewer ym., 2019.) Kliewer ym. (2019) havaitsivat β -arrestiini-2 poistogeenisillä hiirillä μ -reseptorin

desensitisaation vähenevän. Tutkimuksessa osoitettiin, että morfiini, joka vaikuttaa kyseisen reseptorin kautta, aiheutti poistogeenisillä hiirillä analgesiaa, mutta hyvin vähän toleranssia. Tulokset osoittavat β -arrestiini signaalireitin osallisuuden toleranssin muodostumiseen ja edistävät esimerkiksi ei riippuvuutta aiheuttamien opioidilääkkeiden kehittämistä.



Kuva 2. Opioidit vaikuttavat kahden eri signaalireitin kautta. Opioidi ligandin aktivoimat signaalintireitit: a) G-proteiinin aktivoitumisreitin normaalitoiminta: ligandi aktivoi neurotransmission ja sen kautta signaalitransduktion b) Opioidin aktivoima G-proteiinin aktivoitumisreitti: ligandin sitoutuminen saa aikaan vähentyneen neurotransmission ja estää aktipotentiaalin kulun postsynaptisessa solussa hyperpolarisoimalla solun. c) Arrestiini signaalintireitti: Opioidin sitoutuminen reseptoriin saa aikaan G-proteiinikytkentäisen reseptorin aktivaation fosforylaation kautta ja johtaa hyperpolarisaatioon ja tiettyjen kinaasireittien aktivaatioon. (engl. ERK = Extracellular signaling kinase, JNK = c-Jun N-terminal kinase, p38 = mitogen activated protein kinase) (Muokattu 22.3.2024, Corder ym., 2018)

3 OPIOIDIRIIPPUUUS

3.1 Opioidien hermostolliset vasteet kivunlievityksessä

Vakavista sivuvaikutuksista huolimatta opioideja käytetään paljon kipulääkkeinä. Kaikki kliinisesti käytetyt opioidit vaikuttavat enimmäkseen μ -reseptorin kautta. Myös endogeeniset opioidit toimivat kivunlievityksessä kehon oman endogeenisen analgesiajärjestelmän kautta. Endogeenisten opioidien vapautuminen estää kivuntunteuksen synnyn samankaltaisesti kuin eksogeeniset opioidit.

Kansainvälisen kivuntutkimusyhdistyksen (engl. International Association for the Study of Pain, IASP) määritelmän mukaan kipu on epämielekäs sensorinen aistikokemus sekä emotionaalinen tunnekokemus, johon liittyy oletettu kudosaaurio. Kivun määritelmä voidaan jakaa vielä

nosiseptiseen kipuun ja neuropaattiseen kipuun. Nosiseptisellä kivulla tarkoitetaan kudosaaurion aiheuttamaa kipua, kun taas neuropaattinen kipu luokitellaan hermovaurion aiheuttamaksi kivuksi. Kipu luokitellaan myös viskeraaliseen kipuun eli sisäelinperäiseen kipuun sekä akuuttiin eli alle vuorokauden kestäneeseen kipuun ja krooniseen kipuun eli yli kolme kuukautta kestävään kipuun.

Kipusignaloinnissa tärkeässä osassa ovat kipureseptorit eli nosiseptorit ja kivunlievityksessä taas opioidireseptorit, jotka sijaitsevat selkäytimen takasarvessa, jossa nosiseptinen reitti sijaitsee. Täällä periferian primaariset afferentit nosiseptiset c-tyypin hermosäikeet kohtaavat nousevien hermoratojen kanssa (engl. Ascending Neuronal Pathway). Kipuaistimuksen signaali etenee afferentteja hermoja pitkin selkäytimen takasarveen, jossa synapsoidaan eksitatorisia välittäjäaineita. Eksitatorisen välittäjäaineen, kuten substanssi P:n vapautuminen saa aikaan nousevien hermoratojen aktivoitumisen ja näin ollen signaali kulkee perifeeraalisia hermoja pitkin supraspinaalisesti aivojen somatosensoriselle alueelle, jossa signaali tulkitaan kipuna. (Holden ym., 2005.)

Kipusignaali saa aikaan endogeenisten opioidien vapautumisen selkäytimen takasarvessa, jossa on paljon enkelfaliineja tuottavia neuroneita, jotka toimivat välineuroneina. Afferentit hermot projisoivat selkäytimen takasarveen ja vapauttavat enkelfaliineja kipustimuluksen myötä. Endogeenisten opioidien vapautuminen toimii kehon omana kivunlievityksenä. Kivunlievityksessä opioidin sitoutuminen reseptoriin inhiboi nosiseptiivistä reittiä selkäytimen takasarvessa sekä stimuloi inhibitorisia laskevia hermoratoja, aktivoimalla PAG-alueen neuroneita. Neuronien projektio PAG-alueelta ylempään ventraalisen ydinjatkeeseen, joka laskee selkäytimen takasarveen, on isossa osassa opioidiriippuvaisessa laskevien hermoratojen kautta syntyvässä analgesiassa. Näin kipusignaalin kulku aivoihin estetään eikä kivunaistimusta synny. (Holden ym., 2005.)

Myös eksogeeniset opioidit, kuten morfiini estävät kivun välittymistä inhiboimalla afferentteja ja nousevia hermoratoja tai muita inhibitorisia neuroneita. Opioidien vaikutus kipusignaalin etenemiseen voi tapahtua myös muilla tavoilla kuin suoralla inhiboinnilla, kuten disinhiboinnilla sekä eri reseptorityyppien välisen vuorovaikutuksen kautta. Disinhiboinnilla tarkoitetaan sitä, kuinka yksi opioidireseptorityyppi voi vaikuttaa toisen reseptorin toimintaan. Esimerkiksi μ -reseptori voi lisätä substanssi P:n eritystä. Tämän myötä muut reseptorityypit alkavat inhiboida μ -reseptorin toimintaa, joka johtaa substanssi P:n vähenemiseen ja näin ollen kipusignaalin inhiboitumiseen. (Holden ym., 2005.)

Opioidien pitkäaikainen käyttö kivunlievityksessä voi johtaa analgeettisen toleranssin syntyyn solujen desensitisaation kautta. Desensitisaation myötä tarvitaan suurempi määrä ainetta saman efektin saamiseksi eli kivunlievityksessä käytetyn opioidin määrä kasvaa. Opioidien analgeettisen

efektin lisäksi opioidit stimuloivat dopaminergisiä neuroneita, mikä saa kivunlievityksen lisäksi euforisen olon. Euforisen olon eli mielihyvän synty sekä opioidien käyttömäärän kasvu on yksi riippuvuuden muodostumiseen vaikuttavista tekijöistä.

Opioidien analgeettisen ja euforisen vaikutuksen lisäksi opioidit aiheuttavat myös erilaisia sivuvaikutuksia. Sivuvaikutukset indusoituvat enimmäkseen μ -reseptorin kautta. Yksi opioidien yleisistä kroonisista sivuvaikutuksista on ummetus, joka aiheutuu enteerisessä hermostossa olevien μ -reseptorien välityksellä. Toinen yleinen akuutti sivuvaikutus on pahoinvointi ja oksentaminen, joita indusoivat dopamiini, serotoniini ja opioidireseptorit aivorungon postremassa. Kolmas yleinen sivuvaikutus on hengityslama, joka indusoituu aivorungon μ -reseptorien kautta. Hengityslama on useasti myös yksi opioidiriippuvuuden ja yliannostusten aiheuttamista kuolinsyistä. Neljäs ja vakavin opioidien sivuvaikutus on riippuvuuden ja analgeettisen toleranssin synty. Muita opioidien aiheuttamia sivuvaikutuksia ovat sedaatio, dysforia ja hallusinaatiot sekä mioosi. (Paul ym., 2021.)

3.2 Opioidiriippuvuuden synty

Opioidiriippuvuus muodostuu yleisesti silloin, kun opioideja väärinkäytetään. Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL, 2023) mukaan väärinkäytöllä tarkoitetaan muun muassa vahvojen kipulääkkeiden ei-lääkinnällistä käyttöä eli reseptilääkkeiden suurten annosmäärien käyttöä sekä lääkkeen väärinkäyttöä ilman lääkärin määräystä. Väärinkäyttöä seuraa lääkeannosten suurentaminen ja pakonomainen tarve käyttää ja saada lisää päihdettä, esimerkiksi opioideja. Riippuvuus voidaan luokitella fyysiseen, psyykkiseen ja sosiaaliseen riippuvuuteen. Fyysinen riippuvuus tarkoittaa sitä, että elimistö on riippuvainen ja käytön lopettaminen saa aikaan erilaisia fyysisiä vierotusoireita. Psyykinen riippuvuus tarkoittaa pakonomaista tarvetta ja halua käyttää päihdettä. Sosiaalisella riippuvuudella tarkoitetaan riippuvuutta sosiaalisista suhteista, jotka rakentuvat ja vahvistavat päihteiden käyttöä. (MIELI ry, 2023.) Opioidien väärinkäyttöön ja sen aiheuttaman toleranssin muodostumiseen vaikuttaa negatiivisen ja positiivisen vahvistamisen ilmiö, jossa riippuvuutta vahvistaa opioideista saatava euforia sekä fyysisten vierotusoireiden välttäminen. (Meririnne & Seppälä, 2004.)

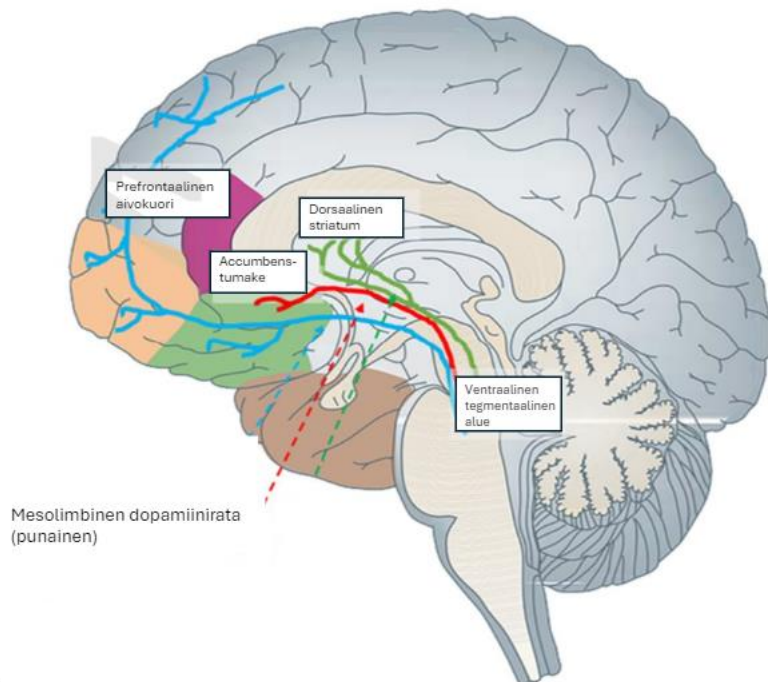
Euforia muodostuu, kun dopamiinineuronit aktivoituvat, jolloin dopamiinia vapautuu synapsirakoon neuronien hermopäätteistä G-proteiinikytkentäisen reseptorin toiminnan kautta. Dopamiinin vapautuminen synapsirakoon saa aikaan palkkiojärjestelmän aktivoitumisen. Synapsirakoon vapautumisen jälkeen dopamiini otetaan takaisin pre-synaptiseen soluun solukalvon

dopamiinikuljettimilla. Takaisinotolla varmistetaan, ettei post-synaptinen solu aktivoidu liikaa. (Alila Medical, 2014.)

3.2.1 Opioidiriippuvuuden neurobiologinen mekanismi

Opioidit lisäävät dopamiinin tuottoa ja erityistä mesolimbisessä järjestelmässä kiihottamalla epäsuorasti ventraalisen tegmentaalisin alueen (engl. Ventral Tegmental Area, VTA) dopamiinineuroneita. Tämä saa aikaan neuroneiden kiihottumisen ja aktiopotentiaaliden määrän lisääntymisen. Normaalisti inhibitorinen GABA välittäjäaine estää dopamiinin vapautumista accumbens-tumakkeesta, mutta opioidin sitoutuessa GABAergisten neuroneiden opioidireseptoreihin dopamiinineuroneja estävät GABAergisiä välineuronit inhiboituvat ja lisäävät dopamiinin vapautumista. Tämä lisää euforisen tunteen muodostumista. Opioidit saavat siis aikaan normaalia korkeamman dopamiinitason aivoissa, joka palautuu normaaliksi, kun opioidin vaikutus lakkaa. Pitkäaikainen opioidien jatkuva käyttö ylläpitää normaalia korkeampaa dopamiinitasoa. Aivot adaptoituvat tähän neuronien desensitisaation myötä ja palauttavat dopamiinitasot normaalitasolle opioidien käytöstä huolimatta. Tällöin aiemmin tehonnut annosmäärä ei enää aiheuta samaa euforista efektiä ja tarvitaan suurempi opioidimäärä saman vasteen saamiseksi. Kyseistä tapahtumaa kutsutaan toleranssin muodostumiseksi. Toleranssin muodostuminen on yksi opioidiylännöksen päätekijöistä. Jos opioidin käyttö lopetetaan, syntyy toleranssin takia myös fyysisiä vieroitusoireita. (Alila Medical Media, 2017.)

Opioidiriippuvuudessa keskeisenä on palkkiojärjestelmän toiminta eli mesolimbinen dopamiinirata (kuva 3), jonka aivoalueita ovat muun muassa accumbens-tumake sekä ventraalinen tegmentaalisin alue. Kyseinen rata on nouseva hermorata, jossa keskiaivojen ventraalisen tegmentumin alueen dopamiinineuronit projisoivat etuaivoihin striatumin alaosan accumbens-tumakkeeseen ja mantelitumakkeeseen. Mesolimbinen dopamiinirata vaikuttaa kognitiivisiin toimintoihin, kuten huomion suuntaamiseen subjektiivisesti tärkeisiin ärsykkeisiin, joten mesolimbinen dopamiinirata aktivoi kognitiivisten toimintojen kannalta tärkeitä assosiaatiomekanismeja. (Meririnne & Seppälä, 2004.)



Kuva 3. Opioidiriippuvuudessa keskeinen mesolimbinen dopamiinirata (punainen) ja sen keskeiset aivoalueet. Mesolimbinen dopamiinirata kulkee aivorungon ventraaliselta tegmentaaliselta alueelta striatumiin ja accumbens-tumakkeeseen. Aivokuori vastaa toiminnan ohjauksesta sekä impulssikontrollissa, jotka ovat keskeisiä toimintoja riippuvuudessa. (Muokattu 20.4.2024, Ferrer-Pérez ym., 2024)

Dopamiinin tuotosta vastaava accumbens-tumake on yhteydessä limbiseen järjestelmään ja erityisesti mantelitumakkeeseen. Vaikka Meririnteen ja Seppälän (2004) mukaan opioidiriippuvuuden kannalta kyseisen aivoalueen merkitys on vielä heikosti tunnettu, on mantelitumakkeen todettu vaikuttavan tunnetiloihin liittyvään alitajuiseen oppimiseen eli ehdollistumisen mekanismiin. Ehdollistumisen mekanismeissa tärkeää on dopamiinineuronien suorittama aistiärsykkeiden suodatus ja se, että saatava palkkio, tässä tapauksessa opioidit, vapauttavat jo ennen opioidin käyttöä dopamiinia esimerkiksi jo pelkästään substanssin tai sen käytön näkemisen vuoksi. Dopamiinijärjestelmän aktivoituminen ja dopamiinin vapautuminen ennakoivan aistiärsyksen myötä arvioi odotetun ja havaitun palkkion eroa. Dopamiinineuronit eivät aktivoitu, jos palkkio on ennustettua pienempi eli esimerkiksi opioidien vahvuus on odotettua pienempi tai annosteltavien opioidien määrä on vähäinen. Ennustetta suurempi palkkio taas aktivoi dopamiinin erityksen. Näin ennustettua suuremmat palkkiot vahvistavat riippuvuutta odotettua suurempien dopamiinivasteiden kautta. Tämä taas vahvistaa käyttäytymistä ja motivoi toimimaan tavalla, joka saa aikaan kyseisen vasteen. Eli opioidiriippuvuudesta kärsivä henkilö vahvistaa opioidin saamiseen ja hankkimiseen tarvittavaa käytöstä. (Hyytiä, 2018.) Opioidit aktivoivat dopamiinijärjestelmää vahvemmin kuin luontaiset palkkiot, kuten ruoka ja myös ehdollistuminen tietyn vasteen saamiseksi on tehokkaampi.

Dopamiinineuroneiden hermopäätteestä vapautunut dopamiini aktivoi D1- ja D2-tyypin dopamiinireseptoreita. Dopamiinin affiniteetti on suurempi D2- kuin D1-reseptoreihin. Tämä tarkoittaa siis sitä, että dopamiinia tarvitaan vähemmän D2-reseptorin aktivoitumiseen. Kun dopamiinia vapautuu paljon, D1-reseptori aktivoituu, mikä saa aikaa palkitsevuuden signaalin. Koska suonensisäisesti käytetyt opioidit, kuten fentanyyli vaikuttavat palkkiojärjestelmässä nopeasti dopamiinin vapautumiseen, ne ovat myös kaikista addiktoivimpia opioideja. (Hyytiä, 2018.)

Opioidiriippuvuudessa ehdollistumiseen vaikuttavat myös muistiin vaikuttavat aivoalueet, kuten hippokampus sekä orbitofrontaalinen ja singulaarinen aivokuori. Dalgleish ym. (2001) mukaan heroiniin ja sen käyttöön liittyvät ärsykkeet aktivoivat orbitofrontaalista ja singulaarista aivokuorta opioidiriippuvaisilla. Muita riippuvuudessa keskeisiä aivoalueita ovat prefrontaalinen aivokuori, joka vastaa toiminnanohjauksesta ja impulssikontrollin säätelystä, globus palliduksen alaosa, jonka tehtävänä on säädellä motivaatiota ja sen säätelyä motorista toimintaa esim. päihdehakuista käytöstä. Myös lateraalinen hypotalamus sekä keskeinen harmaa alue ja nucleus tegmentalis pedunculopontinuksen välittäjäainejärjestelmä ovat osana opioidiriippuvuutta. (Meririnne & Seppälä, 2004.)

Opioidiriippuvuuden fyysisen riippuvuuden muodostumisessa aivorungon dorsaalisen aivosillan locus coeruleus (LC) -neuronit ovat keskeisessä osassa. Fyysisen riippuvuuden muodostuminen liittyy LC-neuronien lisääntyneeseen cAMP:n ja noradrenergiseen signalointiin. Opioidit vähentävät cAMP:n muodostumista, joka vähentää myös noradrenaliinin vapautumista LC-neuroneissa. Kuten aiemmin luvussa 2 sekä alaluvussa 2.2 mainittiin, jatkuva opioidien käyttö johtaa hermosolujen ja opioidireseptorien desensitisaatioon. Vaikka LC-neuronien opioidipitoisuus olisi korkea, neuronit tuottavat saman määrän ATP:ta ja cAMP:tä, Pitkäaikainen opioidien käyttö johtaa cAMP-reitin hyperaktiivisuuteen, jolloin opioidien käytön lopettaminen johtaa noradrenaliinin massiiviseen vapautumiseen LC-neuroneissa, joka saa aikaan vierotusoireita, kuten ahdistusta, hermostuneisuutta ja lihaskrampeja. (Kosten & George, 2002.; Nestler & Aghajanian, 1997.)

Opioidiriippuvuus ei paikannu vain tietylle aivoalueelle, minkä takia myös riippuvuuden hoito on hankalaa. Opioidiriippuvuus muovaa aivoja ja eri aivoalueihin vaikuttavat vasteet ilmenevät vasta pitkäaikaisen käytön ja siitä johtuvan eri aivoalueilla tapahtuvan synaptisen plastisuuden vuoksi. Ventraalisen tegmentumin alueella dopaminergisten neuronien lisäksi GABAergiset välineuronit lähettävät aksoneita etuaivojen alueelle sekä säätelävät paikallisesti dopaminergistä aktiivisuutta. Opioidien käyttö muovaa kyseisen alueen synapseja glutaminergisten ja dopaminergisten neuronien välillä lisäämällä AMPA-reseptoreiden toimintaa ja vähentämällä NDMA-reseptoreiden toimintaa

muistissakin tärkeän prosessin (engl. Long-Term Potentiation, LTP) myötä. Muutokset ventraalisen tengmentumin alueella indikoivat muutoksia myös etuaivojen toiminnassa ja muun muassa accumbens-tumakkeen alueella. (Hyttiä, 2018.)

3.2.2 Vieroitusoireet

Pitkäaikaisen opioidien käytön ja toleranssin muodostuminen johtaa useasti opioidien lopettamisen jälkeen erilaisiin vieroitusoireisiin. Kuten riippuvuus, vieroitusoireetkin voidaan jakaa fyysisiin ja psyykkisiin vieroitusoireisiin. Fyysisiä vieroitusoireita ovat vatsakipu, ripuli, flunssan oireet, oksentelu, ruumiinlämmön vaihtelu sekä erilaiset lihaskivut ja -kouristukset. Psyykkisinä vieroitusoireina voi esiintyä levottomuutta, masentuneisuutta ja ahdistusta. Opioidien aiheuttamat vieroitusoireet riippuvat siitä, mitä opioidia on käytetty ja kuinka kauan sekä millaisia annoksia. Myös käytetyn opioidin puoliintumisaika vaikuttaa vieroitusoireiden ilmenemisen. Nopeasti vaikuttavien opioidien aiheuttamat vieroitusoireet ovat vakavimpia, koska kyseiset opioidit ovat myös vahvoja opioideja. Opioidien aiheuttamien vieroitusoireiden kesto vaihtelee riippuen opioidista. Esimerkiksi heroiinin aiheuttamat vieroitusoireet alkavat 12 tuntia viimeisen käyttöannoksen jälkeen ja ne kestävät noin 7–10 päivää. (Pergolizzi ym., 2020.)

Vieroitusoireiden syntyyn vaikuttavat samat aivoalueet kuin riippuvuuden syntyyn. LC-neuronien toiminta johtaa fyysisten riippuvuusoireiden syntyyn, kun taas mesolimbisen dopamiiniradan indusoima euforia saa aikaan vieroitusoireena himoa ja päihdehakuisuutta eli pakottavaa tarvetta opioidille, joka useasti johtaa toistuvaan opioidien käyttöön (Kosten & George, 2002). Jatkuva opioidien käyttö kuitenkin vaimentaa dopamiinin vapautumista, joten ajan myötä myös palkkiojärjestelmän sensitiivisyys palkkioille vähenee. Tämän vuoksi opioidien pitkäaikainen käyttö ei enää saa aikaan samaa euforiaa kuin ensimmäisen käytön jälkeen. Muutokset mesolimbisessa dopamiiniradassa eivät ole välittömästi kumottavissa, vaikka lääkkeen käyttö lopetettaisiin. (Volkow ym., 2016.)

Opioidien vieroitusoireiden kannalta tärkeä aivoalue on LC-neuronien sekä mesolimbisen dopamiiniradan lisäksi stria terminalis, joka on ydinjatkeen tumakkeista lähtevien noradreergisen hermoran päättymisspiste. Stria terminalis liittyy psyykkisten vieroitusoireiden, kuten negatiivisten tunnetilojen ilmentymiseen käytön lopettamisen jälkeen. Muita keskeisiä aivoalueita ovat myös riippuvuusmekanismin synnyssä olevat alueet, kuten accumbens- ja mantelitumake, jotka ovat yhteydessä keskeiseen harmaaseen alueeseen ja välittävät vieroitusoireita keskenään. (Meririnne & Seppälä, 2004.)

3.2.3 Krooninen opioidiaddiktio

Opioidien pitkäaikainen käyttö voi ajan kuluessa muuttua krooniseksi addiktioksi eli pitkälle edenneeksi riippuvuudeksi. Kroonisessa addiktiossa negatiivinen vahvistaminen on isossa osassa. Negatiivisella vahvistamisella tarkoitetaan opioidien käyttöä vierotusoireiden lievittämiseksi tai välttämiseksi. Kroonisessa addiktiossa myös palkkiojärjestelmän vajaatoiminta kasvaa, joka on todettu Koob (2013) tekemässä eläinmalleilla tehdyssä kokeessa. D2-dopamiinireseptorien määrän väheneminen kroonisen addiktion seurauksena on mahdollisesti yksi palkkiojärjestelmä vajaatoiminnan lisääntymistä aiheuttavista tekijöistä. (Hyytiä, 2018.)

Striatumin D2-dopamiinineuronit projisoivat etuotsalohkon alueiden stimulaatiota epäsuoran radan tyvitumakkeiden sekä talamuksen kautta. Näin ollen D2-reseptorien määrän väheneminen vaikuttaa myös kortikotalaamisen radan vaimentumiseen, joka saa aikaan myös pihtipoimun etualueen sekä orbitofrontaalisen aivokuoren toiminnan vähenemisen. Kortikotalaminen rata sekä orbitofrontaalinen aivokuori ovat vastuussa muun muassa toiminnan ohjauksesta ja siksi näiden alueiden toiminnan väheneminen voi johtaa häiriöihin myös toiminnanohjauksessa ja impulssikontrollissa ja näin ollen johtaa retkahtamiseen. (Hyytiä, 2018.)

Opioidien pitkäaikainen käyttö eli käytön kroonistuminen aiheuttaa muutoksia myös neurovälittäjäaineissa. Pitkäaikainen korkealle dopamiinipitoisuudelle altistuminen lisää reaktiivisuutta stressille sekä negatiivisia tunteita, kuten ahdistusta. Kortikotropiinia vapauttava hormoni (engl. corticotropin-releasing factor, CRH) ja dynorfiinin kasvavat määrät vaikuttavat stressin ja palkkion vastaisen vasteen eli palkkiojärjestelmän sensitiivisyyden vähenemisen ilmentymiseen ja yliaktiivisuuteen. Opioidien käyttäjillä aivojen palkkiojärjestelmän toiminnan vähentyminen sekä yliaktiivinen palkkion vastainen järjestelmä vahvistavat opioidien käyttöä, vaikkakin käytön tavoitteena ei ole enää kivunlievitys eikä välttämättä euforian ylläpito vaan vierotusoireiden helpottaminen. (Volkow ym., 2016.) Opioidit säätelevät myös GABA:n, glutamaatin ja serotoniinin vapautumista, jolla on keskeinen tehtävä opioidien käytön vahvistumisessa (Xi & Stein, 2002). GABAergisten hermosolujen toiminnan voimistuminen vaikuttaa myös opioidien käytön palkitsevaan vaikutukseen (Madhavan ym., 2010).

Kroonisen addiktion on todettu myös vaikuttavan myös aivoihin toiminnallisesti sekä rakenteellisesti. Esimerkiksi aivojen valkoisen ja harmaan aineen määrän on todettu muuttuvan. Myös kortikaalisilla alueilla on todettu tapahtuvan muutoksia etenkin alueiden tilavuudessa. Aivoissa tapahtuvat muutokset korreloivat päihteen käytön keston kanssa. (Fowler ym., 2007).

3.3 Riippuvuuden hoito ja tulevaisuuden hoitonäkymät

Tämänhetkinen lääkehoito opioidiriippuvuuteen perustuu opioidien vaikutusten korvaamiseen opioidiantagonisteilla. Eli suurin osa opioidiriippuvuuden hoidoista perustuu korvaushoitoihin. (Hyytiä, 2018.) Yleisimmin Suomessa käytetty opioidiantagonisti on buprenorfiini eli naloksonin ja suboxonen yhdistelmä, joka sitoutuu suuremmalla affiniteetillä kaikkiin opioidireseptorityyppeihin, mutta erityisesti μ -reseptoriin estäen opioidin vaikutuksen. Naloksoni on eniten käytetty opioidiylännostuksissa, sillä se kumoaa opioidien vaikutukset.

Riippuvuuden hoito aloitetaan pitkäaikaisen hoitosuunnitelman tekemisellä sekä opioidien asteittaisella lopettamisella sekä korvaushoidolla fyysisten vierotusoireiden vähentämiseksi. Opioidien korvaushoidossa voidaan käyttää burprenorfiinin lisäksi myös metadonia sekä naltrexonia. Metadonia, joka on pitkävaikutteinen opioidiagonisti, käytetään vierotusoireiden hallintaan sekä pakonomaisen tarpeen ja halun tuntemuksen hillitsemiseksi. Naltrexoni toimii samankaltaisesti kuin naloksoni, mutta hillitsee retkahtamista pidemmän vaikutusajan takia. Tämän vuoksi sitä käytetään naloksoniin verrattuna enemmän riippuvuuden hoitoa ylläpitävänä lääkkeenä. (National Institute on Drug Abuse, 2014;2022; SAMHSA, 2024.)

Opioidien korvaushoidon lisäksi riippuvuuden hoidossa voidaan käyttää myös ei-opioidipohjaisia lääkkeitä, kuten α_2 -adrenergisten reseptoreiden agonisteja; lofexidiinia ja clonidiinia. α_2 -adrenergisten reseptoreiden agonistien käyttö perustuu noradrenergisen toiminnan yliaktiivisuuteen ja sen vähentämiseen agonistin aiheuttaman inhibitorisen efektin vuoksi. (Pergolizzi ym., 2020) Opioidiriippuvuuden hoidossa keskitytään lääkinällisen hoidon lisäksi myös riippuvuuden taustalla oleviin psykologisiin tekijöihin. Riippuvuuden psykologisia ja sosiaalisia аспекteja hoidetaan kognitiivisbehavioraalisen terapian sekä vertaistukiryhmien avulla. (National Institute on Drug Abuse, 2014.)

Opioidiriippuvuuden hoito on kompleksista, sillä osaa korvaushoidossa käytettävistä lääkkeistä, kuten buprenorfiinia ja metadonia, jotka perustuvat farmakologisilta ominaisuuksiltaan samoihin vaikutuksiin kuin opioidit, käytetään väärin. Tämän vuoksi tulevaisuudessa pyritään kehittämään opioidipohjaisia lääkkeitä, jotka eivät aiheuta riippuvuutta. Tavoitteena on kehittää lääkkeitä, jotka vaikuttavat kahteen eri reseptoriin samanaikaisesti. Paul ym. (2021) mukaan jyräjämalleilla tehdyissä tutkimuksissa morfiinin eli μ -agonistin sekä δ -agonistin samanaikainen annostelu indusoi analgesiaa, mutta vähensi toleranssia. Tämä indikoi siis siitä, että kahta eri reseptorityyppiä aktivoiva lääkeaine voisi saavuttaa halutun kivunlievityksen ilman toleranssin muodostumista. Myös eri signaalireittien,

kuten β -arrestiinireitin inhibointi voisi olla yksi toleranssin muodostamista estävä tekijä. Opioidien selektiivisyyteen vaikuttaminen esimerkiksi kehittämällä lääkkeitä, jotka vaikuttavat vain κ -reseptorin kautta on yksi tutkimuskohde. Kyseinen reseptori indusoi dysforiaa sivuvaikutuksena, joka vaikuttaisi opioidien addiktoivaan vaikutukseen sitä vähentävästi. Tämänkaltaista lääkettä ei ole kuitenkaan pystytty vielä kehittämään useiden reseptorityyppien sekä näihin reseptorityyppiin selektiivisesti sitoutuvien opioidien vuoksi.

4 YHTEENVETO

Opioidien aiheuttama riippuvuus on maailmanlaajuinen ongelma ja siitä johtuvaa epidemiaa on pyritty ratkaisemaan jo useita vuosikymmeniä. Opioidiriippuvuus on monitasoinen aihe, joka kattaa aivojen eri alueiden sekä koko hermoston väliset hermostolliset ja solutasoiset yhteydet ja vuorovaikutukset. Riippuvuus on myös hermostollisten ja solutasonmekanismien lisäksi fyysistä, psyykkistä ja sosiaalista, joka tekee siitä vieläkin monimutkaisemman aiheen. Opioidipohjaisia uusia lääkkeitä on pyritty kehittämään, mutta opioidien ja niiden reseptoreiden monimutkaisen ja selektiivisen toiminnan takia uusia hoitomuotoja ei vielä ole saatu markkinoille. Monimutkaisten hermosto- ja solumekanismien tutkiminen opioidiriippuvuuden taustalla tuo kuitenkin mahdollisuuksia kehittää riippuvuutta aiheuttaville opioideille vaihtoehtoisia lääkkeitä, jotka eivät ilmennä samoja ongelmia kuin opioidien käyttö aiheuttaa niin yksilötasolla kuin yhteiskunnassa.

5 LÄHTEET

- Alila Medical Media (2014). Mechanism of drug addiction in the brain, animation. <<https://www.alilamedicalmedia.com/-/galleries/narrated-videos-by-topics/addiction-science/-/medias/64c6e72c-f3af-4b26-aba2-f4dbfad29cca-mechanism-of-drug-addiction-in-the-brain-narrated-animation>> [Luettu 21.4.2024]
- Alila Medical Media (2017). Opioids mechanism of action, addiction, dependence and tolerance, animation. <<https://www.alilamedicalmedia.com/-/galleries/narrated-videos-by-topics/addiction-science/-/medias/70934a39-17e8-4184-be4f-474b76e7dae2-opioids-mechanism-of-action-narrated-animation>> [Luettu 22.4.2024]
- Azadfard, M., Huecker, M. R., Leaming, J. M. (2023). Opioid addiction. Teoksessa StatPearls. StatPearls Publishing, Florida. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448203/>> [Luettu 29.3.2024]
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2023). Understanding the opioid overdose epidemic: Opioids. <<https://www.cdc.gov/opioids/basics/epidemic.html#print>> [Luettu 8.3.2024]
- Corder, G., Castro, D. C., Bruchas, M. R., & Scherrer, G. (2018). Endogenous and exogenous opioids in pain. *Annu Rev Neurosci.* 41:453-473. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080317-061522>
- Crow, J. R., Davis, S. L., & Jarrell, A. S. (2021). Pharmacology and pharmacokinetics of opioids in the ICU. Teoksessa: Opioid use in critical care: A practical guide, 31–64. Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-77399-1_3
- Daglish, M. R., Aviv Weinstein, Malizia, A. L., Wilson, S., Melichar, J. K., Britten, S., Brewer, C., Lingford-Hughes, A., Myles, J. S., Grasby, P. & Nutt, D. J. (2001). Changes in regional cerebral blood flow elicited by craving memories in abstinent opiate-dependent subjects. *Am J Psychiatry.* 158:1680-1686.
- Dhaliwal, A., & Gupta, M. (2023). Physiology, Opioid receptor. Teoksessa StatPearls. StatPearls Publishing, Florida. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546642/>> [Luettu 22.3.2024]
- El Daibani, A., Paggi, J. M., Kim, K., Laloudakis, Y. D., Popov, P., Bernhard, S. M., Krumm, B. E., Olsen, R. H. J., Diberto, J., Carroll, F. I., Katritch, V., Wunsch, B., Dror, R. O., & Che, T. (2023). Molecular mechanism of biased signaling at the kappa opioid receptor. *Nature Communications*, 14:1, 14, 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37041-7>
- EMCDDA (2011). Fentanyl drug profile. <https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/fentanyl_en> [Luettu 1.2.2024]
- Ferrer-Pérez, C., Montagud-Romero, S., & Blanco-Gandía, M. C. (2024). Neurobiological theories of addiction: A comprehensive review. *Psychoactives*, 3(1), 35–47. <https://doi.org/10.3390/psychoactives3010003>
- Fowler, J. S., Volkow, N. D., Kassed, C. A., & Chang, L. (2007). Imaging the addicted human brain. *Science & Practice Perspectives*, 3, 4-16. <https://doi.org/10.1151/SPP07324>
- Froehlich, J. C. (1997). Opioid peptides: Neurotransmitter review. *Alcohol health res world*, 21, 132-136.

- Holden, J. E., Jeong, Y., & Forrest, J. M. (2005). The endogenous opioid system and clinical pain management. *AACN Clinical Issues*, 16, 291-301.
- Hyytiä P. (2018). Addiktio neurobiologia. *Duodecim lehti*, 134, 2013–2038.
<<https://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14556>> [Luettu 9.2.2024]
- International Association for the Study of Pain (IASP). (1979/2011). Terminology.
<<https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/?ItemNumber=1698>> [Luettu 22.3.2024]
- Jones, M.R., Viswanath, O., Peck, J., Kaye, A. D., Gill J.S. & Simopoulos, T. T. (2018). A Brief History of the opioid epidemic and strategies for pain medicine. *Pain Ther.* 7:13-21.
<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.6133172>
- Kiiänmaa K., Tiihonen J., & Hyytiä P. (2003). Alkoholiriippuvuuden hermostollinen perusta: Alkoholihaitat. *Duodecim lehti*, 119, 2494-2500.
- Kliwer, A., Schmiedel, F., Sianati, S., Bailey, A., Bateman, J. T., Levitt, E. S., Williams, J. T., Christie, M. J., & Schulz, S. (2019). Phosphorylation-deficient G-protein-biased μ -opioid receptors improve analgesia and diminish tolerance but worsen opioid side effects. *Nature Communications*, 10, 367. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08162-1>
- Koob, G. F. (2013). Negative reinforcement in drug addiction: the darkness within. *Current Opinion in Neurobiology*, 23, 559–563. <https://doi.org/10.1016/J.CONB.2013.03.011>
- Kosten, T. R., & George, T. P. (2002). The neurobiology of opioid dependence: Implications for treatment. *Science & Practice Perspectives*, 1, 13-20. <https://doi.org/10.1151/spp021113>
- Law, P. Y., & Loh, H. H. (2013). Opioid receptors. Encyclopedia of biological chemistry. 2. painos. Academic Press, 354-358. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378630-2.00347-9>.
- Le Merrer, J., Becker, J. A. J., Befort, K., & Kieffer, B. L. (2009). Reward processing by the opioid system in the brain. *Physiological Reviews*, 89, 1379-1421.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2009>.
- Madhavan, A., Bonci, A., & Whistler, J. L. (2010). Opioid-induced GABA potentiation after chronic morphine attenuates the rewarding effects of opioids in the ventral tegmental area. *The Journal of Neuroscience*, 30, 14029-14035. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3366-10.2010>
- Meririnne, E., & Seppälä, T. (2004). Katsaus opiaattiriippuvuuden neurobiologiaa. *Duodecim lehti*, 120, 951-9.
- MIELI ry. (2023). Päihderiippuvuus vaikuttaa koko elämään. <<https://mieli.fi/mielenterveys-koetuksella/paihderiippuvuus-vaikuttaa-koko-elamaan/>>[Luettu 1.4.2024]
- Mularski, R. A., White-Chu, F., Overbay, D., Miller, L., Asch, S. M., & Ganzini, L. (2006), Measuring pain as the 5th vital sign does not improve quality of pain management. *Journal of general internal medicine*, 21, 607–612. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2006.00415.x>
- Mäenpää S., & Karttunen N. (2017). Opioidit.
<<https://paihdelinkki.fi/fi/tietopankki/tietoiskut/laakkeet/opioidit>> [Luettu 1.11.2023]
- National institute on drug abuse (NIDA); National institutes of health; U.S Department on health and human services (2014). Principles of Drug Addiction Treatment. Teoksessa: A Research-Based Guide. 3. painos.

- National institute on drug abuse (NIDA) (2022). Naloxone DrugFacts. <<https://nida.nih.gov/publications/drugfacts/naloxone>> [Luettu 19.4.2024]
- Nestler, E. J., & Aghajanian, G. K. (1997). Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, 278, 58–63. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.278.5335.58>
- Paul, A. K., Smith, C. M., Rahmatullah, M., Nissapatorn, V., Wilairatana, P., Spetea, M., Gueven, N., & Dietis, N. (2021). Opioid analgesia and opioid-induced adverse effects: A review. *Pharmaceuticals*, 14, 1091. <https://doi.org/10.3390/ph14111091>
- Pergolizzi, J. V., Raffa, R. B., & Rosenblatt, M. H. (2020). Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: Current understanding and approaches to management. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 45, 892–903 <https://doi.org/10.1111/jcpt.13114>
- Porter, J., & Jick, H. (1980). Addiction rare in patients treated with narcotics. *New England Journal of Medicine*, 302, 123.
- Pyne, M. E., Narcross, L., Fossati, E., Bourgeois, L., Burton, E., Gold, N. D., & Martin, V. J. J. (2016). Reconstituting plant secondary metabolism in *saccharomyces cerevisiae* for production of high-value benzyloquinoline alkaloids. *Methods in Enzymology*, 575, 195–224. <https://doi.org/10.1016/BS.MIE.2016.02.011>
- Substance abuse and mental health services administration (SAMHSA) (2024). Naltrexone. <<https://www.samhsa.gov/medications-substance-use-disorders/medications-counseling-related-conditions/naltrexone>> [Luettu 19.3.2024]
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL) (2023). Lääkkeiden väärinkäyttö. <<https://thl.fi/tutkimus-ja-kehittaminen/tutkimukset-ja-hankkeet/paihdetutkimus/tutkimustuloksia/laakkeiden-vaarinkaytto>> [Luettu 29.3.2024]
- Volkow, N. D., Koob, G. F., & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *New England Journal of Medicine*, 374, 363–371. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1511480>
- Waldhoer, M., Bartlett, S. E., & Whistler, J. L. (2004). Opioid receptors. *Annual Review of Biochemistry* 73, 953–990. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.73.011303.073940>
- XI, Z-X., & STEIN, E. A. (2002). GABAergic mechanisms of opiate reinforcement. *Alcohol & Alcoholism*, 37, 485–494. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/alcalc/37.5.485>
- Yartsev A. (2021/2023). Pharmacology of opioids. *Deranged Physiology*. <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/nervous-system/Chapter%20334/pharmacology-opioids> [Luettu 24.11.2023]