



Kandidaatintutkielma

ADHD:n neurobiologia

Henna Uusitalo

Oulun yliopisto
Biokemian ja molekyyli lääketieteen tiedekunta
2021

Sisällys

1. ADHD	3
2. Aivotoiminta ja ADHD	4
2.1. Aivojen rakenne.....	4
2.2. Hermosolut	6
2.3. Välittäjäaineet	7
2.3.1. Serotoniini.....	8
2.3.2. Katekoliamiinit	9
2.4. Dopamiinireseptorit	10
2.5. Monoamiinitransportterit.....	12
2.6. Dopaminerginen palkitsemisjärjestelmä ja aivojen palkitsemiskeskus.....	13
2.7. Sirkadiaaninen rytmi, uni ja ADHD	14
3. Geneettiset assosiaatiot	15
3.1. DAT1-geeni	17
3.2. DRD4-geeni.....	17
3.3. 5HTT-geeni	18
3.4. SNAP-25-geeni.....	18
4. ADHD:n hoito ja yleisimmät lääkehoidot.....	18
4.1. Psykostimulantit	20
4.1.1 Metyylifenidaatti.....	21
4.1.2 Deksa- ja lisdeksamfetamiini.....	21
4.2 Ei stimulantit.....	22
4.2.1 Atomoksetiini.....	22
4.2.2 Guanfasiini	22
4.3. Psykostimulanttien sitoutuminen dopamiinireseptoriin	23
4. ADHD:n tutkimuksen tulevaisuus	24
5. Lähteet.....	26

Käytetyt lyhenteet

aABS	Autoantibody
AADC	Aminohappodekarboksylaasi
Ach	Asetylikoliini
ADRA2A	Alfa-2A adrenerginen reseptori
ADHD	Attention deficit hyperactivity disorder, tarkkaavaisuus ja ylivilkkaushäiriö
ATP	Adenosiinitrifosfaatti
BH4	Tetrahydrobiopteriini
cAMP	Syklinen adenosiinimonofosfaatti
CREB	cAMP response element binding protein
COMT	Katekoli-O-metyylitransferaasi
DA	Dopamiini
DAT	Dopamiinitransportteri
DAT aAbs	Dopamiinitransportteri autoantibody
DRD2	Dopamiinireseptori D4
DRD4	Dopamiinireseptori D4
DOPAC	3,4-dihydroksifenyyliasetaattihappo
DOPAL	3,4-dihydroksifenyyliasetaldehydi
DOPET	3,4-dihydroksifenyylietanoli
EEG	Elektroenkefalografia
GABA	γ -aminovoihappo
GTP	Guanosiinitrifosfaatti
L-DOPA	Dihydroksifenyylialaniini
LTP	Long term potentiation (hermosolun toimintaa)
MAT	Monoamiinikuljettaja
NREM	Non-rapid eye movement,
PET	positroniemissiotomografia
PFC	Prefrontal cortex, etuaivolohko
PKA	Proteiinikinaasi A
REM	Rapid eye movement (vilkeuni)
SNAP-25	Synaptosomal-associated protein 25
SNARE	Soluble NSF attachment protein receptor
TH	Tyrosiinihydroksylaasi
VMAT	Vesikulaarinen monoamiinikuljettaja
VNTR	Variable number tandem repeat, toistojakso
VTA	Ventral tegmental area, keskiaivojen osa

1. ADHD

Aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö ADHD (Attention deficit/ Hyperactivity disorder) on yksi yleisimmistä aivojen kehityshäiriöistä. Sen tunnusomaisia piirteitä ovat levottomuus tai yliaktiivisuus, impulsiivisuus ja haasteet pitkäaikaisessa keskittymisessä. Sen nähdään esiintyvän kolmessa eri muodossa, joista yhden kriteerit perustuvat keskittymisen ja tarkkaamattomuuden ongelmiin, toisen ylivilkkauteen ja kolmannen näiden yhdistelmään. (ADHD: Käypä hoito -suositus, 2019) ADHD-diagnoosi tehdään kartoittamalla edellä mainittujen piirteiden esiintyvyys erilaisin haastattelumenetelmin. Keskustelua häiriöstä aiheuttaa biologisten tutkimus- ja todentamismenetelmien puuttuminen, häiriölle tyypillisten oireiden yleisyys väestössä, oireiden helpottuminen myöhemmin noin puolella lapsena diagnoosin saaneista ja mahdolliset ongelmat lääkityksen kanssa. (Giedd & Rapoport 2010)

ADHD:ta esiintyy noin 3–5 %:lla lapsista ja n. 2,5 %:lla aikuisista (Faraone *et al.* 2003a) (Simon *et al.* 2009). ADHD:ta diagnosoidaan enemmän pojilla kuin tytöillä suhteen ollessa 5,3:1 (Joelsson *et al.* 2016). Etenkin pojilla ADHD on tunnistettu häiriölle tyypillisestä hyperaktiivisuudesta, mutta tytöillä tunnistaminen on ollut vaikeampaa liittyen korostuneisiin keskittymisvaikeuksiin, ei niinkään hyperaktiivisuuteen (Franke, Barbara *et al.* 2018). Pienten lasten nähdään olevan erityisen aktiivisia ja impulsiivisia, kouluikässä ja aikuisuudessa keskittymisongelmat korostuvat, mutta iän karttuessa hyperaktiivisuus vähenee. Aikuisilla esiintyvyys on suurempaa miehillä kuin naisilla. Häiriön esiintyvyys laskee iän karttuessa, mutta oireita voidaan havaita käyttäytymisessä läpi elämän ja ne voivat muuttaa muotoaan. (ADHD: Käypä hoito -suositus, 2019) ADHD vaikuttaa potilaan elämässä aiheuttaen suurentuneen riskin mm. masennukseen ja erilaisiin addiktioihin. (Purper-Ouakil *et al.* 2011) ADHD:ta diagnosoidaan enemmän teollisuusmaissa kuin kehittyvissä maissa (Fayyad *et al.* 2007).

Riski ADHD:n syntyä useiden geenien yhteisvaikutuksesta, ympäristön vaikutuksista sekä näiden riskien mahdollistamista toiminnallista ja rakenteellisista poikkeavuuksista aivoissa. Aivojen toiminnallisia poikkeavuuksia ovat mm. niiden normaalia alhaisempi aktiivisuustaso ja nopeutunut välittäjäaineiden hajotustoiminta. (McGough, 2014; Selikowitz 2009)

2. Aivotoiminta ja ADHD

2.1. Aivojen rakenne

Aivot ja selkäydin muodostavat keskushermoston, joka vastaanottaa ja käsittelee informaatiota ääreishermostosta. Aivokudoksen uloimmat kerrokset koostuvat harmaasta aivokudoksesta, joka muodostuu hermosolujen sooma-osista, ja tuojahaarakkeista (dendriitti), sekä glia-, eli hermotukisolusta. Valkea aivokudos sijaitsee aivojen sisällä ja muodostuu pääosin hermosolujen aksoneista ja gliasoluista. (Mercadante & Tadi 2020)

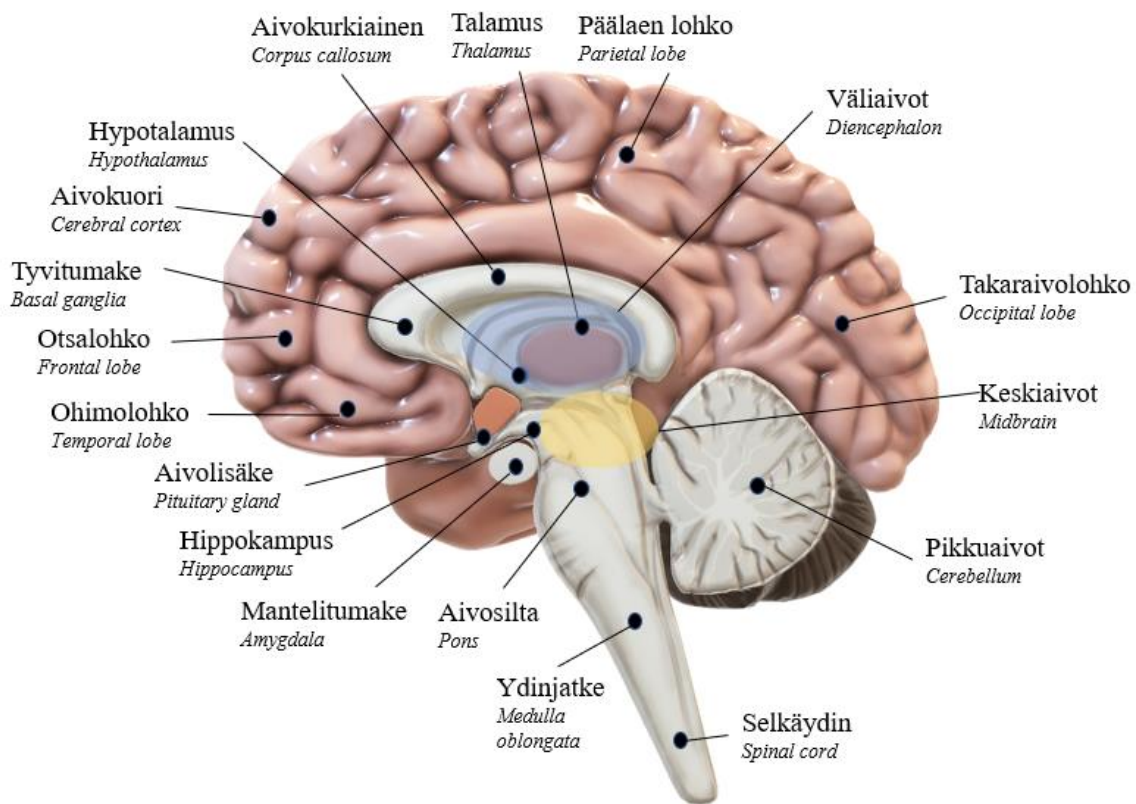
Aivot voidaan jakaa ja luokitella monella eri tavalla. Kaikki aivojen osat ovat yhteydessä toisiinsa, vaikka ne ovatkin erikoistuneet tiettyjen aistien keräämään informaation käsittelyyn tai toiminnan tuottamiseen. Aivot voidaan nähdä koostuvan isoaivoista, pikkuaivoista, aivorungosta, limbisestä järjestelmästä ja aivokammioista (Kuva 1). (Kandel *et al.* 2013)

Isoaivot koostuvat otsa-, pääläen-, ohimo-, ja takaraivolohkosta. Niiden uloin kerros muodostaa aivokuoren, joka on tiheästi poimuttunutta harmaata aivokudosta. Aivokuoren eri alueet vastaavat erilaisista tehtävistä. Kognitiivinen toimintakyky, suunnittelu ja työmuisti sijoittuvat aivokuoren otsalohkoalueelle. Ohimolohkon sisäosassa ovat hippokampus ja mantelitumake, joiden vastuualueita ovat oppiminen, muistin toiminta ja tunteiden säätely. Ohimolohkon ulko-osa vastaa kuulosta, ja takaraivolohko näöstä. Pääläenlohko on tärkeässä roolissa somatosensorisena alueena kehon tuntemuksien havainnoinnissa, sekä avaruudellisessa hahmottamisessa. (Kandel *et al.* 2013)

Aivokurkiainen yhdistää oikean ja vasemman isoavon aivopuoliskot. Aivorunko yhdistää aivot selkäyttimeen, ja pikkuaivot isoihin aivoihin. Aivorunko koostuu keskiaivoista, aivosillasta ja ydinjatkeesta. Se välittää selkäytimestä tulleita viestejä aivoihin, käsitellen samalla pään alueen sensoreista tullutta informaatiota. Aivorungon ydinjatkeessa tapahtuu paljon autonomista säätelyä liittyen mm. hengitykseen, ruoansulatukseen ja sydämen toimintaan. Aivosilta välittää tietoa kehon liikkeistä pikkuaivoille, joka puolestaan vastaa lihasten jännitystilasta ja koordinaatiosta. (Kandel *et al.* 2013)

Aivojen limbisestä järjestelmästä puhuttaessa tarkoitetaan isoavojen etu-, sisä- ja keskiosiin sijoittuvia alueita, joissa sijaitsevat mm. hippokampus ja mantelitumake. Limbisen järjestelmän

on havaittu olevan yhteydessä tunteisiin ja niiden hallintaan. Hippokampus on merkittävässä roolissa mm. muistin toiminnassa ja oppimisessa. (Antonucci *et al.* 2016)



Kuva 1. Poikkileikkaus aivojen rakenteesta, rakenteiden nimet koottu lähteen ”Principles of neural science” -kuvista (Kandel *et al.* 2013)

Kuva: Microsoft PowerPoint 3D

ADHD:n on havaittu vaikuttavan eri aivoalueiden morfologiaan. Sukupuolella ja iällä näyttäisi olevan vaikutusta aivokuoren alaisten osien kuten mantelitumakkeen, palkitsemiskeskuksen, hypotalamuksen, hippokampuksen ja häntätumakkeen morfologisiin muutoksiin ADHD:n yhteydessä. ADHD-diagnoosin saaneiden tyttöjen aivokuoren alaisten osien tilavuus on esikouluikässä pienempi kuin terveiden tyttöjen, mutta pojilla eroa ei ollut havaittavissa. Sen sijaan kouluikäisillä tytöillä tilavuuseroa ei enää ollut, mutta kouluikäisillä pojilla oli. (Wang, Xu *et al.* 2018, Rosch, Crocetti *et al.* 2018) Sekä lisääntyvällä iällä, että psykostimulanttien käytöllä ADHD:n hoitamisessa on havaittu olevan aivojen harmaan kudoksen tilavuutta normalisoiva vaikutus. (Nakao *et al.* 2011)

2.2. Hermosolut

Aivojen toiminnan erilaiset tapahtumat kuten oppiminen, muistin toiminta, nukkuminen, unien näkeminen, käyttäytyminen suhteessa ympäröivään maailmaan, mielialan vaihtelut ja keskittyminen perustuvat tiiviiseen hermosolujen muodostaman verkoston toimintaan.

Erilaisten hermosolujen verkosto koostuu sadoista miljardeista hermosoluista, joista jokainen on yhteydessä yli tuhanteen muuhun, spesifisti valittuun hermosoluun. Hermosolut voidaan luokitella unipolaarisiin, bipolaarisiin ja multipolaarisiin niiden muodon ja prosessointitavan mukaan, mutta ne voidaan myös luokitella liikehermosoluiksi tai sensorihermosoluiksi. Hermosolujen lisäksi aivoissa on hermosoluihin verrattuna jopa kymmenkertaisesti erilaisia gliasoluja, kuten oligodendrosyyttejä ja astrosyyttejä, jotka ympäröivät hermosoluja eristäen niitä ympäristöstään. (Kandel *et al.* 2013)

Suurimmassa osassa hermosoluja impulssit liikkuvat sähköisenä varauksena. Na^+ -ionit pääsevät solun ulkopuolelta solun sisään Na^+ -kanavien auetessa, aiheuttaen paikallisen depolarisaation. Na^+ -kanavan aukeaminen aiheuttaa myös viereisen Na^+ -kanavan aukeamisen. Depolarisaatio johtaa hyperpolarisaatioon, jossa jänniteporteilla toimivat K^+ -kanavat aukeavat, ja K^+ -ionit kulkevat solusta pois. Potentiaalimuutos solun membraanilla aiheuttaa siis aktiopotentiaalin, joka kulkee yhteen suuntaan kerrallaan ja jonka nopeus on n. 10 m/s. Näitä aktiopotentiaaleja hermosolu voi lähettää millisekuntien välein. (Voet *et al.* 2016).

Solusta toiseen sähköimpulssit kulkeutuvat pääasiassa solujen välitilojen, eli synapsien kautta. Synapseissa tiedonsiirto tapahtuu kemiallisesti tai sähköisesti. Näiden tiedonsiirtomuotojen voimakkuutta voidaan säädellä solutasolla. Sähköisissä synapseissa signaali välittyy nopeasti ja samanlaisena seuraavaan soluun. Suurin osa aivojen synapseista on kuitenkin kemialliseen tiedonsiirtoon perustuvia, jolloin pienet välittäjäaineiksi kutsutut molekyylit aiheuttavat uuden aktiopotentiaalin saavuttuaan synapsin jälkeisen kohdesolun solukalvolle, välittäjäaineelle spesifiseen reseptoriin. (Kandel *et al.* 2013)

Aivojen adaptaatio mm. oppimisessa ja muistamisessa perustuu aivojen muokkautumiskykyyn hermosolujen aktiivisuutta ja yhteyksiä muuttamalla. Hermosolujen aktiivisuus kyseisessä

asiayhteydessä tarkoittaa tilaa, jossa hermosolun käyttö lisää siihen tarvittavien aineenvaihduntatuotteiden ja biokemiallisten molekyylien määrää solussa ja sen ympärillä. Tällöin solun valmiustila seuraavan informaation eteenpäinviemiseksi on parempi. (Power & Schlaggar 2017) Tietyn hermoradan toistuva aktivaatio aiheuttaa pitkäaikaista hermosolujen toiminnan voimistumista (Long term potentiation, LTP), ja toisaalta niiden käyttämättömyys johtaa pitkäaikaiseen toiminnan heikkenemiseen. (Bliss & Collingridge 1993)

ADHD:n kannalta tutkituimpia hermosoluja ovat dopaminergiset hermosolut. Tyypillisesti hermosolut kommunikoivat synapsien välisin viestein, mutta dopaminergiset hermosolut pystyvät vapauttamaan dopamiinia myös aksoneista, soluvartalosta ja dendriiteistä synapsien ulkopuolella. Näin dopaminergiset neuronit voivat aktivoida reseptoreja myös kauempana solusta. Kyseisten signaalinvälitystapojen toimintamekanismeja ei kuitenkaan osata vielä täysin selittää. Tiedetään kuitenkin, että Ca^{2+} tarvitaan käynnistämään dopamiinin vapautus (Liu & Kaeser 2019)

2.3. Välittäjäaineet

Välittäjäaineet voidaan jakaa karkeasti kahteen ryhmään: neuroaktiivisiin peptideihin ja pienimolekyyllisiin välittäjäaineisiin. Pienimolekyyllisiä välittäjäaineita ovat mm. aminohapot, kuten glutamaatti, GABA ja glysiini, biogeeniset amiinit kuten katekoliamiinit: dopamiini, norepinefriini, epinefriini, serotoniini ja histamiini, purinergiset kuten ATP ja adenosini ja lopuksi asetylikoliini. Neuroaktiivisten peptidien luokka on hyvin monimuotoinen, mutta niillä on paljon yhteneväisyyksiä esimerkiksi aminohapposekvenssissä, minkä perusteella ne on jaoteltu ryhmiin. Neuroaktiivisia peptidejä ovat esimerkiksi erilaiset aivoissa vaikuttavat hormonit, kuten melatoniini, tai muualla elimistössä vaikuttavat hormonit, kuten vasopressiini. Ne voivat aktivoida tai inhiboida hermosolun toimintaa vapautuessaan lähelle kohdesolua. (Kandel *et al.* 2013)

Hermosolujen välisessä kemiallisessa tiedonsiirrossa voidaan havaita neljä eri vaihetta. Ensimmäinen ja toinen vaihe ovat välittäjäaineen synteesi ja varastointi. Pienimolekyylliset välittäjäaineet syntetisoidaan hermopäätteessä erilaisista aminohappoesiasteista tai hiilihydraattisubstraateista. Sen jälkeen ne varastoidaan kalvopusseihin, eli vesikkeleihin. Vesikkelit estävät välittäjäaineiden hajoamista ennen aikaisesti. Neuroaktiiviset peptidit, joita tiedetään olevan yli 50, syntetisoidaan proteiiniestasteesta hermosolun soomassa, muokataan

Golgin laitteessa, pakataan erityisjyväseen, ja kuljetetaan hermopäätteisiin. Välittäjäaineet vapautuvat eksosytoosissa, eli solukalvojen fuusioituessa synapsirakoon. Kolmannessa vaiheessa välittäjäaine kiinnittyy reseptoriin synapsin jälkeisen hermosolun solukalvolla. Lopuksi välittäjäaine poistetaan synapsiraosta. (Kandel *et al.* 2013) Useita välittäjäaineita, joiden alkuperä on sama, kuljetetaan samoissa vesikkeleissä hermosoluissa. On havaittu, että moni välittäjäaine voidaan vapauttaa synapsirakoon samanaikaisesti. (Hnasko & Edwards 2012)

ADHD on yhdistetty usean eri välittäjäaineen vajaaseen toimintaan. Tutkimus on keskittynyt etenkin katekoliamiinien, dopamiinin ja norepinefriinin, epänormaalin toiminnan vaikutuksiin aivoissa. Häiriö yhdistetään kuitenkin myös serotoniinin, asetyylikoliinin, opioidien ja glutamaatin epänormaaliin toimintaan.

2.3.1. Serotoniini

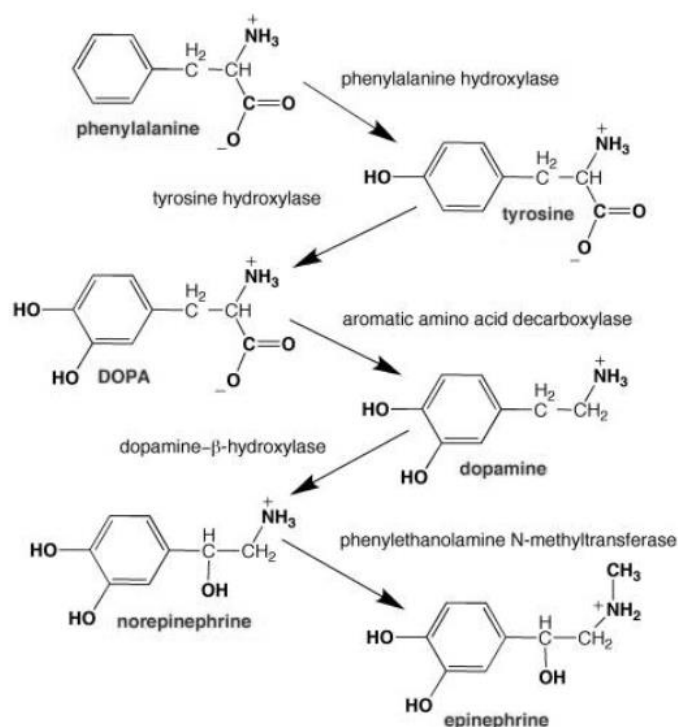
Serotoniini (5-hydroksitryptamiini, 5-HT) on välittäjäaine, joka vaikuttaa sekä keskus-, että ääreishermostossa ja muualla elimistössä. Serotonergiset hermosolut ulottuvat raphe-tumakkeesta aivorungosta kaikkialle aivoihin ja serotoniini on tärkeä monille keskushermoston toiminnolle. (Berger *et al.* 2009; Visser *et al.* 2011) 5-HT:a voidaan tuottaa aivorungon hermosoluissa, mutta suurin osa siitä tuotetaan keskushermoston ulkopuolella enterokromafiinisoluissa suolistossa. (Gershon & Tack 2007)

5-HT:a syntetisoidaan kahden entsyymin, tryptofaanihydroksylaasi-1:n (TpH-1) ja tryptofaanihydroksylaasi-2:n (TpH-2) avulla aminohappo tryptofaanista ensin 5-hydroksitryptofaaniksi (5-HTP) ja edelleen aminohappodekarboksylaasin (AADC) avulla 5-HT:ksi. Substraatteina AADC:n toiminnalle tarvitaan L-DOPA ja 5-HTP. Hermosolussa 5-HT kuljetetaan vesikulaaristen monoamiinitransporttereiden avulla vesikkelissä synapsin terminaaliin ja hermosolun aktivoituessa se vapautuu synapsirakoon kiinnittyen serotoniinireseptoriin tai serotonergiseen uudelleenotto-transportteriin (SERT). Erilaisia serotoniinireseptoreita on ainakin 15 erilaista ja ne joko inhiboivat viestin välitystä tai jatkavat sitä. Serotoniinin hajotus 5-hydroksi-indoleasetatitahapoksi tapahtuu monoamiinioksidaasin (MAO) avulla. (Visser *et al.* 2011)

2.3.2. Katekoliamiinit

Dopamiini, norepinefriini ja epinefriini ovat katekoliamiineja, jotka yhdistetään useisiin kognitiivisiin toimintoihin kuten keskittymiseen, itsekontrolliin ja työmuistiin aivokuoren etuosassa (prefrontal cortex, PFC). (Kandel *et al.* 2013) Katekoliamiinit koostuvat katekolista, eli bentseenirenkaasta ja siihen liittyneistä hydroksyyliiryhmistä, sekä monoamiinista. Aivoissa ne syntetisoidaan välttämättömästä aminohaposta fenyylialaniinista, jonka hydroksylaation tuotteensa saadaan tyrosiinista. (Daubner *et al.* 2011) Katekoliamiineista dopamiinia tuotetaan aivojen lisäksi runsaasti myös suolistossa (Eisenhofer *et al.* 1997).

Tyrosiinista katekoliamiinit syntetisoidaan viiden entsyymin avulla (Kuva 2). Tyrosiinihydrokylaasi (TH) hapettaa tyrosiinin dihydroksifenyylialaniiniksi (L-DOPA). TH toimii reaktiotien nopeuden määrittäjänä, kun GTP:sta hydrolysoitu tetrahydrobiopteriini (BH₄) tarvitaan kofaktoriksi hapetusreaktioon. (Meiser *et al.* 2013) Negatiivinen takaisinkytkentä syntyy katekoliamiinien inhiboidessa sen toimintaa liittymällä hapettuneen raudan avulla entsyymin aktiiviselle puolelle. Aromaattinen aminohappo-dekarboksylaasi dekarboksyloi L-DOPA:n, jolloin tuotteena syntyy dopamiini (DA). Synaptisessa vesikkelissä dopamiiniβ-hydroksylaasi lisää dopamiiniin hydroksyyliiryhmän, tuottaen norepinefriiniä. Fenyyliletanoliamiini-N-metyylitransferaasi metyloi norepinefriinin, jolloin reaktiotuotteena on epinefriini. Vesikkelien liikkettä solun sisällä ohjaa vesikulaarinen monoamiinitransportteri 2 (VMAT-2). (Harriott *et al.* 2018) Kalsiumin virratessa soluun, vesikkelit fuusioituvat solukalvon kanssa ja vapauttavat katekoliamiinit synapsirakoon. (Daubner *et al.* 2011)



Kuva 2. Kuvassa katekoliamiinien synteesi lähtien fenyylialaniinista, päättyen tyrosiiniin.

Lähde: Daubner & Wang (2011)

Synapsirakoon vapautunut dopamiini aiheuttaa signaloinnin dopamiiniautoreseptorisoluissa tai postsynaptisessa solussa dopamiinireseptoreihin sitouduttuaan. Dopamiini voidaan ottaa takaisin soluun dopamiinitransporttereiden avulla ja kierrättää dopaminergisissä hermosoluissa, tai se voidaan hajottaa ympäröivissä gliasoluissa. Solussa MAO hapettaa ja deaminoi dopamiinin, jolloin muodostuu vetyperoksidia ja 3,4-dihydroksifenyyliaasetaldehydiä (DOPAL). DOPAL voidaan joko hapettaa edelleen 3,4-dihydroksifenyyliaasetatthapoksi (DOPAC), kuten useimmiten tapahtuu, tai pelkistää 3,4-dihydroksifenyylitanoliksi (DOPET). Gliasoluissa MAO ja katekoli-O-metyylitransferaasi (COMT) metaboloii dopamiinin DOPAC:sta 3-O-metylaatiolla homovanilliinihapoksi. (Meiser *et al.* 2013)

2.4. Dopamiinireseptorit

Riippuen hermosolun tyypistä, eri solut käyttävät eri välittäjäaineita ja niillä on myös toisistaan poikkeavia reseptoreita välittäjäaineille, jolloin hermosolujen vaste eri välittäjäaineisiin on hyvinkin erilainen. Reseptorit voidaan jakaa kahteen ryhmään: ionikanavareseptoreihin ja metabotropisiin reseptoreihin. Ionikanavareseptorit mahdollistavat nopean informaation

kulun aukaisemalla ionikanavan välittäjäaineen liittyessä reseptoriin. Välittäjäaineen liittyessä metabotropiseen reseptoriin, käynnistyy reaktioketju, jonka reseptorin konformaation muutos aiheuttaa. (Kandel *et al.* 2013) Metabotrooppiset dopamiinireseptorit ovat G-proteiinikytkentäisiä, eli ne tarvitsevat G-proteiinin ja toisiohäettejä, jotta signaali välittyy hermosolusta toiseen. Tästä syystä G-proteiinikytkentäiset reseptorit ovat hitaita ja pitkävaikutteisempia, verrattuna ligandiriippuvaisiin ionikanavareseptoreihin. Aivojen G-proteiinivälitteistä informaation välitystä kutsutaan neuromodulatoriseksi aiheuttaessaan toisiovälityksen ja usean muun toiminnon muokkautumista signaalin etenemiseksi. (Lovinger 1966) G-proteiinikytkentäisten reseptorien perhe on hyvin monimuotoinen ja samalla suurin proteiiniperhe. Jopa 30-40 % lääkeshoidoista perustuu kyseisen proteiiniperheen toiminnan modulointiin. G-proteiinikytkentäisissä reseptoreissa on neljä membraanin lävistävää heliksiä, jotka yhdistyvät neljän solunulkoisen ja kolmen solukalvon sisäisen loop-rakenteen avulla. (Bueschbell *et al.* 2019) Dopamiinia vapauttavien hermosolujen on havaittu vapauttavan dopamiinia hermosoluille epätyypillisesti synapsin lisäksi myös soluvartalossa ja dendriiteissä. (Beckstead *et al.* 2004)

Dopamiinireseptorit jaetaan D1-, ja D2- tyyppisiin reseptoreihin. D1-tyypin reseptoreita ovat D1- ja D5- reseptorit ja ne ovat G_{α_s} - ja $G_{\alpha_{olf}}$ -proteiinikytkentäisiä. Ne lisäävät adenylyylisykloasiin aktiivisuutta, cAMP:n muodostumista solussa ja nostavat kalsiumin määrää solun sisässä. (Baik, 2013) Tämän seurauksena PKA (proteiini kinaasi A) fosforyloi useampia substraatteja, kuten tyrosiinihydroksylaasia ja transkriptiofaktori CREB:a (cAMP response element binding protein). Tämä aiheuttaa tyrosiinihydroksylaasia koodaavan geenin transkriptiota, jolloin dopamiinin synteesissä reaktionopeutta määrittävän tekijän määrä lisääntyy ja dopamiinia voidaan tuottaa lisää (Kandel *et al.* 2013).

D2- tyyppin reseptoreita ovat D2, D3, ja D4, ja ne ovat G_{α_i} ja G_{α_o} -proteiinikytkentäisiä. (Baik, 2013) D2-tyypin reseptoreista D2-reseptorit ovat joko neuronien herkkyyttä vähentäviä somatodendriittisiä autoreseptoreja, tai dopamiinin tuotantoa ja sen synapsiin vapautumista vähentäviä terminaaliautoreseptoreita. Ne huolehtivat dopamiinin negatiivisesta palautesäätelystä vähentämällä dopamiinineuroneiden aktivointia, dopamiinin synteesiä ja dopamiinin vapautumista vesikkeleistä. (Bello *et al.* 2011) Dopamiinin sitoutuessa niihin, adenylyylisykloasiin toimintaa inhiboidaan, jolloin toisiohäette cAMP:n pitoisuus solussa laskee. Tällöin myös fosforylointi proteiinkinaasi A:n toimesta vähenee, ja K^+ -kanavien

aktivaatio lisääntyy. (Missale *et al.* 1998a) Näin siis D2 reseptorit inhiboivat informaation välitystä.

Dopamiinin affiniteetti sen eri reseptoreihin vaihtelee, esimerkiksi D5 reseptoriin dopamiinilla on liki 10-kertainen affiniteetti verrattuna D1 -reseptoriin. D5- reseptori on siis huomattavasti aktiivisempi D1-tyypin reseptoreista. (Missale *et al.* 1998b)

2.5. Monoamiinitransportterit

Ihmisellä esiintyvät monoamiinikuljettajat (MAT) kuuluvat liuotettavan aineen kuljettajaperheeseen 6 (solute carrier 6 family of transporters) ja niitä ovat dopamiinitransportteri (DAT, SLC6A3), norepinefriinitransportteri (NET, SLC6A2) ja serotoniinitransportteri (SERT, SLC6A4). Niiden tehtävänä on kuljettaa synapsirakoon vapautunut välittäjäaine takaisin hermosolun presynaptiseen tilaan ja näin ylläpitää välittäjäaineiden homeostaasia. Monoamiineja kuljettaakseen transportteri kuljettaa myös Na^+ ja muita ioneita, joita Na^+/K^+ ATPaasi solukalvolla tuottaa. Näin ionien liike tuottaa energiaa, ja kuljettamisesta tulee energiataloudellisesti suotuisaa. Tarkkaa MAT:n kuljetusmekanismia ja toimintaa ei kuitenkaan tunneta. (Aggarwal & Mortensen 2017)

MAT:n rakenne koostuu 12 solukalvon läpäisevästä alfa-heliksistä, jotka ovat yhteydessä toisiinsa solun sisäisillä ja ulkoisilla silmukoilla. Molemmat, sekä N-, että C- päädyt proteiinista ovat solun sisäpuolella. Substraatin sitoutumiskohta on hydrofobinen tasku, johon välittäjäaineiden aromaattiset ryhmät sitoutuvat, sekä hydrofiilinen alue, jossa on aspartaattitähde, joka muodostaa ionisidoksen sitoutuvien substraattien aminoryhmien kanssa. (Aggarwal & Mortensen 2017)

MAT:n rooli monoamiinien signaalinvälityksessä on merkittävä, koska niiden toiminta määrittää signaalin voimakkuutta ja kestoaa. Tästä syystä niiden toiminta hermosolussa voi vaikuttaa välittäjäaineiden ja näin aivojen aktiivisuuteen. Esimerkiksi dopamiinin takaisinotto soluun riippuu DAT:n määrästä solukalvolla, mikä puolestaan on dynaamisen säätelyn kohteena. (Lai *et al.* 2018) MAT:n toimintaan vaikuttaa geenituotteiden lisäksi substraatteina myös synteettiset aineet, kuten amfetamiini ja sen johdannaiset, sekä muut lääke- ja huumausaineet. Osa substraateista, esimerkiksi metyylylfenidaatti, inhiboi MAT:n toimintaa, jolloin välittäjäaineiden kuljetus synapsiraosta pois on hitaampaa ja välittäjäaineen vaikutus

pitkäkestoisempi. (Aggarwal & Mortensen 2017) MAT inhibiittorit toimivat siis aivoja aktivoivina yhdisteinä, ja näin ollen yhtenä ADHD:n lääkinnällisenä hoitomuotona.

2.6. Dopaminerginen palkitsemisjärjestelmä ja aivojen palkitsemiskeskus

Aivojen keskiosassa, ventraalisen keskiaivojen alueella (VTA) 55 % - 60 %:a hermosoluista on dopaminergisiä, n. 30 % GABAergisiä ja 5 % glutamatergisiä. VTA:n hermosolujen muodostama mesokortikolimbinen järjestelmä on vastuussa tietynlaisen käyttäytymisen palkitsemisesta ja mahdollistaa motivaation. (Pignatelli & Bonci 2015)

Dopamiinineuronien rooli eri tehtävien ja tapahtumien palkitsevuudessa perustuu osittain dopamiinineuronien toimintaan suhteessa aivojen muodostamiin odotuksiin tapahtumien palkitsevuudesta. Lepotilassa, eli kun odotukset kohtaavat todellisuuden kanssa, dopamiinineuronit aktivoituvat ja inaktivoituvat tasaisella rytmillä. Odottamattomien tapahtumien seurauksena, odotusten ylittyessä, dopamiinineuronit voivat kuitenkin aktivoitua impulsiivisemmin, ja näin vapauttaa enemmän dopamiinia. Mikäli odotukset eivät täyty hidastuu neuronien impulssien rytmi, jolloin dopamiinia erittyy vähemmän. Dopamiinihermosolujen on havaittu aiheuttavan myös tehtävien vastenmielisyyden. (Pignatelli & Bonci 2015)

Aivoissa on useita dopaminergisiä ratoja, joista VTA:ssa mm. mesolimbinen, nigrostriataalinen, mesokortikaalinen ja tuberoinfundibulaarinen (Liu & Kaeser 2019; Nummenmaa, 2016; (Stagkourakis *et al.* 2019)). Mesolimbinen reitti kulkee keskiaivoista aivokuorukan vatsanpuoleiseen osaan mielihyvakeskukseen, missä palkkio käsitellään. Tällä reitillä dopamiini vaikuttaa oppimiseen ja muistin toimintaan mm. vaikuttamalla D1 ja D2 reseptoreihin. Nigrostriataalisen reitin dopaminergiset hermosolut kulkevat mustatumakkeen tiiviiltä osalta selän puoleiselle aivokuorukalle ja se yhdistetään liikkumiseen ja liikkeen hallintaan. (Liu & Kaeser 2019) Mesokortikaalinen dopamiinireitti yhdistää keskiaivot otsalohkoon (Nummenmaa, 2016). Tuberoinfundibulaarinen rata kulkee hypotalamuksen kaaritumakkeelta aivolisäkkeen median eminence:n ja vaikuttaa mm. maitohormoni prolaktiinin tuotantoon. (Stagkourakis *et al.* 2019)

2.7. Sirkadiaaninen rytmi, uni ja ADHD

Kaikille organismeille tyypillisesti päivän ja yön vaihtelu näyttelee suurta roolia, näin myös ihmisaivojen ja koko elimistön aineenvaihdunnassa. Sirkadiaaninen rytmi aiheuttaa unen ja valveen rytmin. Uni on elossa pysymisen kannalta välttämätön osa organismin toimintaa. Ihmisellä se määritellään tilaksi, jossa reagoiminen ulkopuoliseen ärsykkeeseen on pienentynyt huomattavasti verrattuna valvetilaan ja tietoisuus nykyhetkestä on menetetty. Univajeen on todettu aiheuttavan mm. monenlaisia kognitiivisia ongelmia. Täydellistä unettomuutta ei jatku pitkään, sillä se johtaa ihmisen kuolemaan. (Rasch & Born, 2013)

Nisäkkäillä unen on havaittu vaihtelevan eri jaksojen välillä, joissa aivoista mitattujen aaltojen nopeus vaihtelee. Elektroenkefalografia (EEG) -mittauksissa non rapid eye movement -unessa (NREM) aivoaaltojen amplitudit ovat suuria ja ns. hitaita. NREM unen jakso sijoittuu yöunen ensimmäiselle puoliskolle. Rapid eye movement -unessa (REM) EEG-mittaukset näyttävät epäsynkronissa olevia nopeampia aivoaaltoja, ja ne sijoittuvat yön myöhemmälle puoliskolle, aamuyöhön. (Rasch & Born, 2013; Chen *et al.* 2018)

Unen aikana aivokemia muuttuu ja eri hermosolujen ja välittäjäaineiden aktiivisuus ja erityisvaihtelee. Esimerkiksi asetyylikoliinin, dopamiinin, glutamaatin ja kortisolin erityisvaihtelee huomattavasti NREM-unen aikana, mutta voi REM-unen aikana olla jopa suurempaa kuin hereillä ollessa. (Rasch & Born, 2013; Van Erum *et al.* 2019). GABA:n aktiivisuus on puolestaan suurinta NREM-unen aikana ja matalaa sekä valvetilassa, että REM-unen aikana. (Van Erum *et al.* 2019)

NREM-unen aikana aivoselkäydinneste kiertää aivoissa aivoverisuonien ympäröivässä perivaskulaaritulassa ja huuhtoo aivokudoksen solunulkoista nestettä, ja ottaa mukaansa sen sisältämiä aineenvaihduntatuotteita kulkeutuen mm. aivokalvojen imusuonien kautta pois. Merkittävän osan puhdistuksen tehokkuudesta muodostaa perivaskulaaritulojen ulkoreunan jalkalisäkkeissä olevat akvaporini 4-kanavat, joista neste virtaa aivokudokseen ja ulos. Kyseinen mekanismi voi häiriintyä syvän unen määrän vähentyessä ja aiheuttaa erilaisia ongelmia aivojen toiminnassa muistin heikkenemisestä aivojen rappeutumiseen. (Lohela *et al.* 2020)

ADHD:sta kärsivistä lapsista 25–55 %:lla raportoidaan olevan erilaisia uniongelmiä, kuten nukahtamisen ongelmia, yöheräämisiä, ja levottomat jalat -oireyhtymää. (Scarpelli *et al.* 2019) Myös ADHD:sta kärsivillä aikuisilla nukahtamisvaikeudet ja heikko unenlaatu ovat yleisempiä terveisiin aikuisiin verrattuna. (Becker 2020) Vaikka moni ADHD-diagnoosin saanut kärsii uneen liittyvistä ongelmista, eivät psykostimulantit helpota tilannetta unen osalta, päinvastoin. ADHD-lääkityksen on havaittu aiheuttavan uniongelmiä, kuten nukahtamisajan pidentymistä, unitehokkuuden heikentymistä ja unen kokonaisajan lyhenemistä. (Käypä hoito -suositus, 2017).

3. Geneettiset assosiaatiot

ADHD on perinnöllisyytensä puolesta verrattavissa pituuden periytyvyyteen, ja näin yksi periytyvimmistä neuropsykiatrisista sairauksista. Kaksostutkimuksissa ADHD:n periytyvyyden on todettu olevan n. 77–88 %. (Faraone & Larsson 2018a) Tuoreimmassa meta-analyysissä on löydetty useita geenejä, jotka viittaavat ADHD:n suurempaan todennäköisyyteen. Erilaisten neurologisten kehityshäiriöiden kuten skitsofrenian, epilepsian ja autismin genetiikasta on löytynyt yhteisiä tekijöitä ADHD:n kanssa. (Demontis *et al.* 2019)

ADHD:n lääkintä on pitkään perustunut katekoliamiinien määrän lisäämiseen etuaivolohkon alueen synapseissa, ja siksi suuri osa geenitutkimuksista on perehtynyt geeneihin, joiden toiminta näkyy dopamiinin ja norepinefriinin toiminnassa neuroneissa. ADHD-fenotyyppiin yhdistetään useimmiten dopamiinireseptori D4:n (DRD4), dopamiinireseptori D5:n (DRD5, dopamiinitransportterin (SLC6A3/DAT1), serotoniinireseptori 1B:n (HTR1B), serotoniinitransportterin (SLC6A4/5HTT) ja SNAP-25:n (synaptosomal-associated protein 25) geenit. (Purper-Ouakil *et al.* 2011) Taulukossa 1 on koottuna ADHD-assosioituja geenejä, niiden tutkittuja variaatioita, sekä kyseisen geenin proteiinituotteen toiminta.

Taulukko 1, ADHD:n assosioituja geenejä

Taulukossa nähdään listattuna muutamia ADHD:n kannalta kiinnostavina pidettyjä geenejä, niiden tutkituimpia variaatiota sekä niiden tuottamien proteiinien toimintoja.

Taulukko on koottu lähteiden (Faraone & Larsson 2018) (Purper-Ouakil *et al.* 2011) pohjalta. Lyhennykset: bp (base pair), VNTR (variable number of tandem repeats), SNP (single nucleotide polymorphism)

Geeni	Tutkitut variaatiot	Proteiinituotteen toiminta
<i>Dopaminergiset geenit</i>		
DAT1/SLAC6A3	40 bp:n VNTR polymorfia 3' translatoimattomalla alueella. 2 alleelia erityisesti: 9R (toisto) ja 10R -alleelit	Dopamiinitransportteri
DRD4	Promoottorialueella 48 bp:n VNTR eksonissa 7:n toiston alleeli	Dopamiinireseptori D4
DRD5	148 bp:n mikrosatelliittimarkkeri	Dopamiinireseptori D5
DUSP6		Dopamiinitasojen säätely
<i>Serotonergiset geenit</i>		
5HTT/SLC6A4	44 bp:n poisto tai lisäys	Serotoniini transportteri
HTR1B	SNP eksonissa 1	Serotoniini 1B reseptori
<i>Muita geenejä</i>		
SNAP 25	SNP T1065G geenin 3' päässä	Välittäjäaineen säätely
BAIAP 2		Aivospesifinen angiogeneesi inhibiittori 1, hermoston kehitys, toiminta ja kasvu

ADHD assosioidut geenitutkimukset ovat kuitenkin ristiriitaisia, sillä laajat genomitutkimukset (GWAS, genome-wide association studies) ovat tuottaneet täysin uusia ja odottamattomia tuloksia, kun taas paljon tutkitut, edellä esitetyt geeniassoosiaatiot liittyen katekoliamiineihin ja niiden toimintaan eivät ole saaneet vahvistusta genomitutkimuksista. Onkin ehdotettu, että katekoliamiinien toiminnan ongelmat olisivat sekundäärisiä oireita vielä pimennossa olevalle syyllle. (Faraone & Larsson 2018b)

3.1. DAT1-geeni

Yksi eniten ADHD:n yhteydessä tutkittu geeni on Dopamiinitransportteria (DAT1) koodaava DAT1 (SLC6A3). Geenillä on 40 emäsparin mittainen VNTR (variable number tandem repeat) -toistojakso, 3' translatoimattomalla alueella. Siitä esiintyy alleeleja, joissa toistuva jakso toistuu 3–13 kertaa. (Adriani *et al.* 2018) 9R (repetition) -alleeli on yhdistetty etenkin aikuisiän ADHD:een, kun taas 10R -alleeli lapsuusiän ADHD:een. PET-kuvantamismenetelmin tehtyjen tutkimusten pohjalta aikuisilla 9R-alleelin ja kohonneen dopamiinitransportteriaktiivisuuden välillä on havaittu assosiaatiota. (Faraone & Larsson 2018)

DAT1-geenin (SLC6A3) metylaation määrä CpG tähteessä, 5' translatoimattomalla (untranslated region, UTR) - alueella on havaittu olevan yksi mahdollinen epigeeneettinen biomarkkeri ADHD:n tunnistamiseksi. ADHD-potilailla metylaation määrä kyseisessä geenissä on merkittävästi matalampi kuin terveiden verrokkien geenissä. On kuitenkin mainittava, ettei metylaation määrä välttämättä korreloi taudinkuvan kanssa. (Tonelli *et al.* 2020) Metylaation määrän lisäksi seerumista mitattu DAT:n vastakkaisten autoantibodien määrä (DAT aAbs) on korkeampi kuin verrokeilla. (Adriani *et al.* 2018)

3.2. DRD4-geeni

DRD4 (dopamiini reseptori D4) -geeni muodostuu neljästä eksonista ja koodaa 387:sta aminohaposta koostuvaa proteiinia, jolla on seitsemän membraanin lävistävää domainia. (Bonvicini *et al.*, 2020) Proteiinin kolmatta sytosolin puoleista silmukkarakennetta koodaa 48:n emäsparin mittainen geeni, jonka 11:sta kopiosta 4:n, 7:n ja 2:n toiston (R) alleeleita esiintyy eniten. Geenin alleeleista 7R -alleelin on havaittu suurentavan ADHD:n todennäköisyyttä eurooppalaisilla lapsilla verrattuna muihin alleeleihin. 7R -alleeli on yhdistetty pienempään dopamiinireseptori- ja dopamiini-ilmentyvyyteen. Saman geenin 4R -alleeli puolestaan suojasi häiriöltä Euroopan, Kaukaasian ja Etelä-Amerikan populaatioissa. 4R -alleelin havaittiin aiheuttavan suurempaa dopamiinireseptorilmentyvyyttä, sekä kohonnutta dopamiiniherkkyyttä verrattuna 7R alleeliin. (Bonvicini *et al.* 2020)

3.3. 5HTT-geeni

Serotoniinitransportteria koodaavan geenin (5HTT) promoottorialueella 44 bp:n poisto tai lisäys on liitetty moneen psykiatriseen diagnoosiin, mutta tutkimustulokset assosiaatioista ADHD:hen ovat ristiriitaisia. Intronissa 2, 17 bp:n VNTR alueesta on myös ristiriitaisia tutkimustuloksia assosiaatiossa ADHD:n. (Franke, B. *et al.* 2012)

3.4. SNAP-25-geeni

SNAP-25-geenin (synaptosomal associated protein -25) mutaatioita introneissa 3 ja 4 epäillään vaikutuksista SNAP-25-proteiinin vähentyneeseen tuotantoon. Myös intronin 7 ja transloimattoman 3'pään mutaatioita on yhdistetty ADHD:n ja muihin aivojen toiminnan häiriöihin. SNAP-25 on osa SNARE (Soluble NSF attachment protein receptor) -proteiinikompleksia, jossa SNAP-25 muodostaa syntaxin-1:n ja synaptobreviini 2:n kanssa kierteisen proteiinikompleksin, ja mahdollistaa vesikkelin fuusioitumisen presynaptisen solukalvon läpi. SNAP-25:a tuotetaan paljon mm. hermosoluissa ja hippokampuksessa. Kyseisen geenin mutaatiot voivat aiheuttaa ongelmia proteiinin toiminnassa ja edelleen eksosytoosissa. (Antonucci *et al.* 2016)

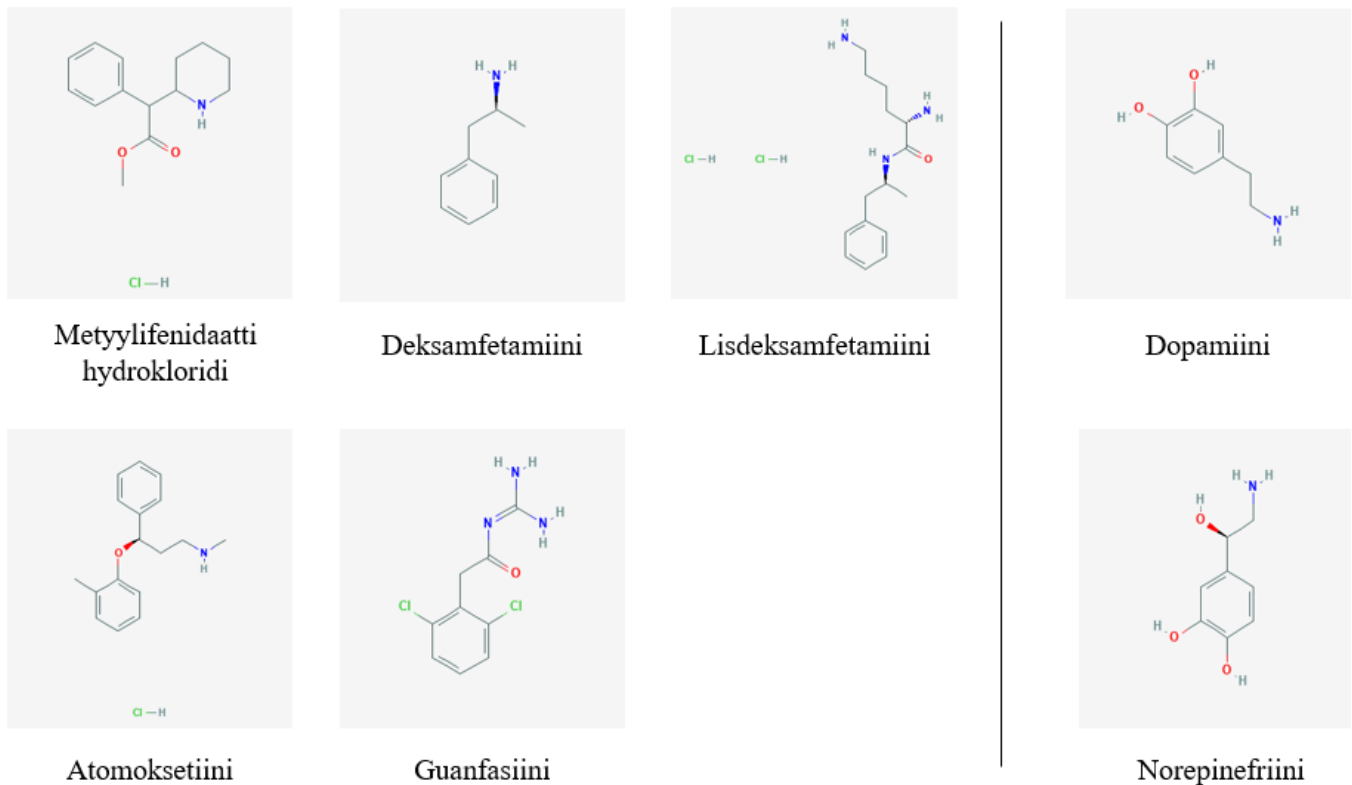
4. ADHD:n hoito ja yleisimmät lääkehoidot

ADHD:n hoito perustuu usein psykososiaalisten hoitojen ja lääkehoitojen yhdistelmään. Psykososiaaliset hoidot mm. käyttäytymishoito, neuropsykologinen kuntoutus ja valmennus, sekä toimintaterapia ovat tärkeitä lääkehoidon ohessa. ADHD:n lääkinnällinen hoito perustuu keskushermostoa aktivoiviin, sekä ei-aktivoiviin yhdisteisiin. (ADHD: Käypä hoito -suositus, 2019) Taulukossa 2, nähdään Suomessa ADHD:n lääkehoidossa käytettäviä lääkkeitä ja niiden toimintamekanismeja ja kuvassa 3 niiden molekyyliarakenteet.

Taulukko 2, Suomessa käytettäviä ADHD-lääkkeitä

Taulukko on koottu lähteiden (Faraone 2018a), National Center for Biotechnology Information (2021) ja (ADHD: Käypä hoito -suositus, 2019) pohjalta.

	Kemiallinen nimi (IUPAC)	Geneerinen nimi	Toimintamekanismi
Stimulantit	metyyli 2-fenyyli-2-piperidiini-2-ylasettaatti	Metyylifenidaatti	Estää DAT:n ja NET:n toimintaa mahdollistaen dopamiinin ja norepinefriinin suurentuneen konsentraation synapsiraossa
	(2 <i>S</i>)-2,6-diamino- <i>N</i> -[(2 <i>S</i>)-1-fenyylipropani-2-yyli]-heksanamidi	Lisdeksamfetamiini	Estää DAT:n ja NET:n toimintaa. VMAT-2 inhibitio, monoamiinioksidiaasin aktivaation esto
	(2 <i>S</i>)-1-fenyylipropani-2-amiini	Dextroamfetamiini	Estää DAT:n ja NET:n toimintaa. VMAT-2 inhibitio, monoamiinioksidiaasin aktivaation esto
Muut	<i>N</i> -metyyli-3-fenyyli-3-(otolyloksi)propyyliamiini hydrokloridi	Atomoxetiini HCL	Presynaptisen norepinefriini transportterin inhibitio
	<i>N</i> -(diaminometyylidene)-2-(2,6-diklorofenyyli)-asetamidi	Guanfasiini	Adrenerginen alfa-A2 agonisti



Kuva 3. Suomessa ADHD:n hoidossa käytettävien psykostimulanttien (metyylifenidaatti ja amfetamiinijohdannaiset) sekä ei-stimulanttien (atomoksetiini ja guanfasiini) molekyyliarakenteet. Koska psykostimulantit toimivat mm. kilpailevina agonisteina endogeenisille ligandeille, dopamiinille ja norepinefriinille, on oikealla kuvassa myös vertailun vuoksi niiden molekyyliarakenteet.

Lähteet: National Center for Biotechnology Information (2021)

4.1. Psykostimulantit

Keskushermostoa aktivoivina yhdisteinä metyylifenidaatti ja amfetamiinit ovat eniten käytettyjä, ja niiden vaikutus perustuu aivojen keskiosien dopamiinin ja norepinefriinin aktiivisuuden lisäämiseen. (Faraone 2018b). Kyseisten stimulanttien käyttö ja havaitut hyödyt ADHD:n hoidossa onkin kohdistanut tutkimuksen juuri dopamiinin toimintaan ja sen häiriöihin aivoissa. (Tong *et al.* 2013) Stimulanttien pääasiallisena kohteena ovat D1-dopamiinireseptorit etuaivolohkossa, ja D2-reseptorit tyvitumakkeen aivojuoviossa (Purper-Ouakil *et al.* 2011). Suhteellisen merkittävällä osalla hoidettavista (35 %) lääkkeet eivät kuitenkaan vähennä oireiden ilmentymistä. (Bonvicini *et al.* 2020)

Yleisiä haittavaikutuksia psykostimulanttien käytöstä ovat mm. sykkeen ja verenpaineen nousu, ruokahaluttomuus, nukkumiseen liittyvät ongelmat, päänsärky ja vatsakipu. (ADHD: Käypä hoito -suositus, 2019)

4.1.1 Metyyliifenidaatti

Metyyliifenidaatti (metyyli-2-fenyyli-2-piperidiini-2-ylasettaatti, MPH) inhiboi dopamiini- ja norepinefriinitransporttereiden toimintaa, jolloin niiden takaisinotto hermosoluun estyy lääkeaineen niihin sitoutuessa kasvattaen dopamiinin ja norepinefriinin konsentraatiota synapsiraossa. (National Center for Biotechnology Information 2021; Faraone 2018) MPH:n affiniteetin dopamiinitransporttereihin on havaittu olevan jopa 10-kertainen verrattuna norepinefriinitransporttereihin. (Wenthur 2016) MPH toimii myös serotoniini tyyppi 1A-reseptorin agonistina ja vaikuttaa vesikulaarisen monoamiinitransportteri 2:n uudelleenjaotteluun, mikä puolestaan vaikuttaa välittäjäaineiden vapautumiseen. (Faraone 2018).

Jyrsijöillä MPH on havaittu vaikuttavan keskushermostossa uusien hermosolujen tuotantoon, kehitykseen ja erilaistumiseen. Laboratoriokokeissa MPH on havaittu lisäävän hiiren hermosolujen erilaistumista, mutta ei niiden lisääntymistä. Koska Wnt-siganlointi vaikuttaa merkittävästi solun jakautumiseen ja kehitykseen, on MPH:n ja Wnt-signaloinnin yhteyttä tutkimalla havaittu MPH:n vaikuttavan Wnt-signalointiin. (Grünblatt *et al.* 2018)

ADHD:n dopamiinitransmission haasteita on tutkittu myös immunologian näkökulmasta, ja on havaittu, että autoimmuunivasteena dopamiinitransportteriautoantibodien määrä veressä on suurempi ADHD-diagnoosin saaneilla. MPH:n on havaittu alentavan ADHD-potilaiden DAT-aAbs:n (autoantibody) konsentraatiota veressä terveiden verrokkien tasolle 12–24 kuukautta kestävä hoidon tuloksena. (Giana *et al.* 2015)

4.1.2 Deks- ja lisdeksamfetamiini

Amfetamiinilla ja sen johdannaisilla on suhteellisen samankaltainen vaikutus hermosoluissa. Nostaakseen solun ulkoisen dopamiinin ja norepinefriinin konsentraatiota, amfetamiini inhiboi dopamiini- ja norepinefriinitransporttereiden toimintaa, jolloin niiden takaisinotto presynaptiseen hermosoluun hidastuu tai estyy. Amfetamiini lisää vesikulaarisen dopamiinin vapautumista estäessään VMAT-2:n toimintaa. Dopamiinin metaboliassa monoamiinioksidaasi

hajottaa sitä solun sisällä, mutta amfetamiini estää myös kyseisen entsyymin toimintaa vähentäen dopamiinin hajotusta. (Faraone 2018)

Eläinkokeissa amfetamiinin on pieninä annoksina havaittu lisäävän hermosolujen LTP:a, mutta toisaalta heikentävän sitä suuremmilla annoksilla. (Xu *et al.* 2010)

4.2 Ei stimulantit

4.2.1 Atomoksetiini

Atomoksetiinia (N-metyyli-3-fenyyl-3-(otolyloksi) propyyliamiini hydrokloridi) ei luokitella stimulantiksi, ja sen biokemiallinen toimintamekanismi on vielä epäselvä. Sen uskotaan kuitenkin vaikuttavan etuaivolohkossa estävästi norepinefriinin takaisinottoon presynaptisissa soluissa, koska sen affiniteetti norepinefriinitransporttereihin on suuri. Sen affiniteetti välittäjäaineiden reseptoreihin postsynaptisella kalvolla vaikuttaa kuitenkin olevan hyvin pieni, jolloin sen toimintamekanismin oletetaan liittyvän erityisesti norepinefriinin vaikutusajan pidentymiseen synapsissa, atomoksetiinin sitoutuessa presynaptisiin transporttereihin. (Garnock-Jones & Keating, 2009) Etuaivolohkossa Atomoksetiinin on myös havaittu lisäävän solunulkoisen dopamiinin konsentraatiota. (Fedder *et al.* 2020) ADHD:lle tyypillisestä hyperaktiivisuudesta kärsivillä hiirimalleilla atomoksetiinin on havaittu lisäävän LTP:a hermosoluissa. (Piña *et al.* 2020)

Atomoksetiinin käytön haittavaikutuksia on raportoitu ruokahaluttomuutta, vatsavaivoja, sykkeen ja verenpaineen nousua, sekä väsymystä. (ADHD: Käypä hoito -suositus, 2019)

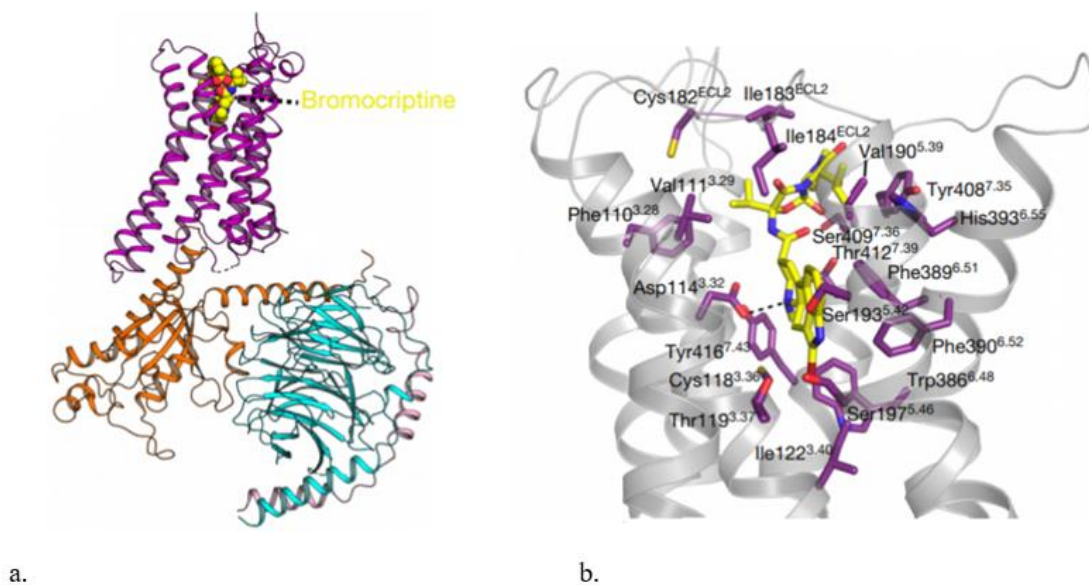
4.2.2 Guanfasiini

Guanfasiini (N-amidino-2-(2,6-diklorofenyyl) asetamidi monohydrokloridi) on sympatolyytti, eli se estää sympaattisen hermoston välittäjäaineiden toimintaa stimuloimalla adrenergista alfa-A2-reseptoria (ADRA2A), parantaen noradrenaliinin toimintaa hermosoluissa. Kyseisten reseptorien stimulaation on havaittu parantavan keskittymistä, työmuistin toimintaa ja oppimista. (Huss *et al.* 2016)

Haittavaikutuksina guanfasiinin käytöstä on raportoitu verenpaineen, sykkeen ja vireystilan alenemista, sekä väsymystä. (ADHD: Käypä hoito -suositus, 2019)

4.3. Psykostimulanttien sitoutuminen dopamiinireseptoriin

Suurimmassa osassa neuropsykiatrisia häiriöitä lääkehoidot perustuvat G-proteiinikytkentäisiin reseptoreihin (esim. dopamiinireseptoreihin) vaikuttamalla, mutta ligandien todellisia mekanismeja reseptoreihin sitoutumisessa ei ole voitu kuvantaa. Vaikka dopamiinireseptorien rakenteita ja vuorovaikutusta ei ole tutkittu ADHD:n hoidossa käytettävien lääkkeiden kanssa, muita synteettisiä agonisteja on onnistuttu kuvantamaan kiderakenteissa. Esimerkiksi parkinsonin taudin hoidossa käytetyn bromokriptiinin (kuva 4.), sekä käänteisen agonistin, psykoosilääke risepriidonin, sitoutumista ja vuorovaikutusta DRD2-reseptorin kanssa on tutkittu ja reseptorin rakenne on kuvattu fosfolipidikaksoiskalvossa. (Yin *et al.* 2020)



Kuva 4.

Piirroskuvassa a. nähdään kryoelektronimikroskopian avulla muodostettu kuva ihmisen DRD2-G_i-bromokriptiini-kompleksista. Keltainen molekyyli on bromokriptiini sitoutuneena violettina näkyvään reseptoriin. Reseptori on kuvattuna heterotrimeerikompleksissa G_{αi}:n (oranssi), G_β:n (vaaleansininen) ja G_γ:n (vaaleanpunainen) kanssa. Piirroskuvassa b. on DRD2-reseptori ja bromokriptiini ligandina (keltainen). Tähteet, jotka ovat lähimpänä kontaktissa ligandin kanssa, nähdään violetin värisinä tikkumalleina. (Yin *et al.* 2020)

Kuvalähde: (Yin *et al.* 2020)

Tutkimalla eri ligandien sitoutumista eri reseptoreihin, saadaan kerättyä informaatiota, jonka avulla voidaan mallintaa ja tuottaa vuorovaikutuksiltaan tarkempia lääkkeitä. Lääkkeiden tarkkojen mekanismien selvittämiseksi tarvitaan puolestaan lisää tietoa mm. dopaminergiseen transmissioon liittyvien reseptoreiden ja kuljettajien rakenteista. Kuvassa 3. voidaan havaita

synteettisten ja endogeenisten ligandien samankaltaisuus, mutta lisää tietoa tarvitaan, jotta vaikutusten eroja esimerkiksi lääkehoidossa voidaan ymmärtää. Uuden rakenteellisen tutkimustiedon valossa yhä spesifisempien lääkeaineiden kehittäminen olisi mahdollista. Epäspesifin sitoutumisen vähentäminen on tärkeää, koska sivuvaikutukset voivat estää lääkeaineen käytöstä saatavat hyödyt. (Wang *et al.* 2017)

4. ADHD:n tutkimuksen tulevaisuus

ADHD:n ja siihen assosioitujen geenien saralla tutkimuksessa voisi olla hyödyllistä keskittyä häiriöön assosioitujen geenien yhteisvaikutuksiin. Tässä ajatusmallissa muutamien päägeenien voidaan nähdä olevan merkittävimpiä häiriön syntyyn vaikuttavia tekijöitä, joiden ilmenemiseen puolestaan monet muut geenit vaikuttavat. Koska geeniassosiaatiotutkimuksissa tulokset ovat olleet ristiriitaisia, olisi tärkeää erottaa toisistaan nämä oleellisesti häiriön syntyyn vaikuttavat geenit, sekä geenit, joiden toiminta vaikuttaa päägeenien toimintaan. Näin esimerkiksi mahdollisten biomarkkereiden löytämiseen johtava tutkimustyö ja lääkekehitys voi keskittyä päägeeneihin ja niiden tuotteiden toimintaan. (Faraone & Larsson 2018) Mahdollisten biomarkkereiden löytäminen olisi tärkeää, koska tämänhetkinen ADHD:n diagnosointi perustuu vain lääkärin kartoitukseen henkilön käyttäytymisestä erilaisin haastatteluin ja kyselyin. Auto-antibodien määrät veressä herättävät myös kiinnostusta immuunijärjestelmän merkityksestä neurologiaan ja aivoterveuteen. (Giana *et al.* 2015)

Lääkekehityksen kannalta esille tulleiden asioiden lisäksi ADHD:seen käytettävien lääkkeiden pitkän aikavälin vaikutuksia ei tiedetä, joten kyseinen tutkimusnäkökulma kaipaakin lisähuomiota. (Cortese & Coghill 2018)

Koska suuri osa ADHD-diagnoosin saaneista kärsii uniongelmissa, on ADHD:seen suhtautumiseen ehdotettu ajatusta siitä, että se on ympärivuorokautinen häiriö. (Becker 2020) Tällä hetkellä ADHD:n lääkintä perustuu valvetilan toimintojen helpottamiseen, mutta unen merkitystä aivoterveydelle ei voi väheksyä. Siksi myös paremman unenlaadun mahdollistaminen unitutkimuksen kehittyessä voisi olla merkittävä keino helpottaa ADHD:n oireita.

Aivojen ja suoliston välisen kommunikaation tutkimus lisääntyy ja se voi olla edistyksellistä myös ADHD:n kannalta. Koska dopamiinin prekursori fenyyialaniini on välttämätön

aminohappo, voi sen imeytymisellä ruokavaliosta olla vaikutusta myös dopamiinin ja norepinefriinin toimintaan. Tutkimukset ovat osoittaneet, että lasten ruokavaliolla on merkitystä ADHD:n oireiden ilmenemiseen. Niin kutsutun ”Few foods diet:n”, eli eräänlaisen eliminaatoruokavalion on havaittu vaikuttavan vähentävästi ADHD:n oireisiin. Kyseinen tutkimusaihe vaatii kuitenkin lisää huomiota. (Stobernack *et al.* 2019)

5. Lähteet

- ADHD. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Lastenneurologinen yhdistys ry:n, Suomen Nuorisopsykiatrisen yhdistyksen ja Suomen Lastenpsykiatriyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019 (viitattu 5.11.2020). Saatavilla Internetissä: www.käypähoito.fi
- Adriani W, Romano E, Pucci M, Pascale E, Cerniglia L, Cimino S ym. (2018). Potential for diagnosis versus therapy monitoring of attention deficit hyperactivity disorder: a new epigenetic biomarker interacting with both genotype and auto-immunity. *European Child & Adolescent Psychiatry* 27(2): 241-252.
- Aggarwal S & Mortensen O (2017). Overview of Monoamine Transporters. *Current Protocols in Pharmacology* 79: 12.16.1-12.16.17.
- Antonucci F, Corradini I, Fossati G, Tomasoni R, Menna E & Matteoli M (2016). SNAP-25, a Known Presynaptic Protein with Emerging Postsynaptic Functions. *Frontiers in Synaptic Neuroscience* 8.
- Baik J. H. (2013). Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Frontiers in neural circuits*, 7, 152. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00152>
- Becker SP (2020). ADHD and sleep: recent advances and future directions. *Current Opinion in Psychology* 34: 50-56.
- Beckstead MJ, Grandy DK, Wickman K & Williams JT (2004). Vesicular Dopamine Release Elicits an Inhibitory Postsynaptic Current in Midbrain Dopamine Neurons. *Neuron* 42(6): 939-946.
- Bello EP, Mateo Y, Gelman DM, Noain D, Shin JH, Low MJ ym. (2011). Cocaine supersensitivity and enhanced motivation for reward in mice lacking dopamine D2 autoreceptors. *Nature Neuroscience* 14(8): 1033-1038.
- Berger M, Gray JA & Roth BL (2009). The Expanded Biology of Serotonin. *Annual Review of Medicine* 60: 355-366.
- Bliss TVP & Collingridge GL (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361(6407): 31-39.
- Bonvicini C, Cortese S, Maj C, Baune BT, Faraone SV & Scassellati C (2020). DRD4 48 bp multiallelic variants as age-population-specific biomarkers in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry* 10.
- Bueschbell B, Barreto CAV, Preto AJ, Schiedel AC & Moreira IS (2019). A Complete Assessment of Dopamine Receptor- Ligand Interactions through Computational Methods. *Molecules* 24(7).
- Chen KS, Xu M, Zhang Z, Chang WC, Gaj T, Schaffer DV, Dan Y. A Hypothalamic Switch for REM and Non-REM Sleep. *Neuron*. 2018 Mar 7;97(5):1168-1176.e4. doi: 10.1016/j.neuron.2018.02.005. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29478915.
- Cortese S & Coghill D (2018). Twenty years of research on attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): looking back, looking forward. *Evidence-Based Mental Health* 21(4): 173-176.

- Daubner SC, Le T & Wang S (2011). Tyrosine Hydroxylase and Regulation of Dopamine Synthesis. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 508(1): 1-12.
- Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E ym. (2019). Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics* 51(1): 63-75.
- Eisenhofer G, Åneman A, Friberg P, Hooper D, Fändriks L, Lonroth H ym. (1997). Substantial Production of Dopamine in the Human Gastrointestinal Tract. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82(11): 3864-3871.
- Faraone SV & Larsson H (2018a). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry* 24(4): 562-575.
- Faraone SV & Larsson H (2018b). Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry* 24(4): 562-575.
- Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C & Biederman J (2003). The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition? *World Psychiatry* 2(2): 104-113.
- Faraone SV (2018a). Neuroscience and biobehavioral reviews. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 87: 255-270.
- Faraone SV (2018b). The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 87: 255-270.
- Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K ym. (2007). Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 190: 402-409.
- Fedder D, Patel H and Saadabadi A (2020). Atomoxetine. Teoksessa Anonymous StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Franke B, Faraone SV, Asherson P, Buitelaar J, Bau CHD, Ramos-Quiroga JA ym. (2012). The genetics of attention deficit/hyperactivity disorder in adults, a review. *Molecular Psychiatry* 17(10): 960-987.
- Franke B, Michelini G, Asherson P, Banaschewski T, Bilbow A, Buitelaar JK ym. (2018). Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. *European Neuropsychopharmacology* 28(10): 1059-1088.
- Garnock-Jones, K.P., Keating, G.M. Atomoxetine. *Pediatr-Drugs* 11, 203–226 (2009). <https://doi.org/10.2165/00148581-200911030-00005>
- Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):397-414. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.002. PMID: 17241888.
- Giana G, Romano E, Porfirio MC, D'Ambrosio R, Giovinazzo S, Troianiello M ym. (2015). Detection of auto-antibodies to DAT in the serum: interactions with DAT genotype and psycho-stimulant therapy for ADHD. *Journal of Neuroimmunology* 278: 212-222.

- Giedd JN & Rapoport JL (2010). Structural MRI of Pediatric Brain Development: What Have We Learned and Where Are We Going? *Neuron* (Cambridge, Mass.) 67(5): 728-734.
- Grünblatt E, Bartl J & Walitza S (2018). Methylphenidate enhances neuronal differentiation and reduces proliferation concomitant to activation of Wnt signal transduction pathways. *Translational Psychiatry* 8.
- Harriott ND, Williams JP, Smith EB, Bozigian HP & Grigoriadis DE (2018). VMAT2 Inhibitors and the Path to Ingrezza (Valbenazine). *Progress in Medicinal Chemistry* 57(1): 87-111.
- Hnasko TS & Edwards RH (2012). Neurotransmitter Co-release: Mechanism and Physiological Role. *Annual Review of Physiology* 74: 225-243.
- Huss M, Huss M, Chen W, Chen W, Ludolph A & Ludolph A (2016). Guanfacine Extended Release: A New Pharmacological Treatment Option in Europe. *Clinical Drug Investigation* 36(1): 1-25.
- Joelsson P, Chudal R, Gyllenberg D, Kesti A, Hinkka-Yli-Salomäki S, Virtanen J ym. (2016). Demographic Characteristics and Psychiatric Comorbidity of Children and Adolescents Diagnosed with ADHD in Specialized Healthcare. *Child Psychiatry and Human Development* 47(4): 574-582.
- de Jong, J. W., Afjei, S. A., Pollak Dorocic, I., Peck, J. R., Liu, C., Kim, C. K., Tian, L., Deisseroth, K., & Lammel, S. (2019). A Neural Circuit Mechanism for Encoding Aversive Stimuli in the Mesolimbic Dopamine System. *Neuron*, 101(1), 133–151.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.11.005>
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA & Hudspeth AJ (2013). Principles of neural science. McGraw Hill, New York.
- Lai TKY, Su P, Zhang H & Liu F (2018). Development of a peptide targeting dopamine transporter to improve ADHD-like deficits. *Molecular Brain* 11.
- Liu C & Kaeser PS (2019). Mechanisms and regulation of dopamine release. *Current Opinion in Neurobiology* 57: 46-53.
- Lohela, T. J., J., Kiviniemi, V., & Lilius, T. 2020, *Glymfäattinen järjestelmä avaa aivojen padot*. Suomalainen lääkärisseura Duodecim.
- Lovinger DM (1966a). Brain research. *Brain Research* 31(3): 196-214.
- McGough J. (2014). ADHD. Oxford University Press
- Meiser J, Weindl D & Hiller K (2013). Complexity of dopamine metabolism. *Cell Communication and Signaling : CCS* 11(1): 34-34.
- Mercadante AA and Tadi P (2020). Neuroanatomy, gray matter. Teoksessa Anonymous StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M & Caron MG (1998a). Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiological Reviews* 78(1): 189-225.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M & Caron MG (1998b). Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiological Reviews* 78(1): 189-225.

- National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 681, Dopamine. Retrieved January 26, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dopamine>.
- National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 3519, Guanfacine. Retrieved January 11, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Guanfacine>.
- National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 5826, Dextroamphetamine. Retrieved January 11, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dextroamphetamine>.
- National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 9280, Methylphenidate hydrochloride. Retrieved January 11, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methylphenidate-hydrochloride>.
- National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 54841, Atomoxetine. Retrieved January 11, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Atomoxetine>.
- National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 439260, Norepinephrine. Retrieved February 3, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Norepinephrine>.
- National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 76973395, Lisdexamphetamine. Retrieved January 11, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lisdexamphetamine>.
- Nakao T, Radua J, Rubia K & Mataix-Cols D (2011). Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *The American Journal of Psychiatry* 168(11): 1154-1163.
- Nummenmaa, L. (2016), Tunteiden neurobiologia, *Suomen lääkärilehti* 10/2016 luettu 20.11.2020 osoitteesta https://www.helsinki.fi/sites/default/files/atoms/files/nummenmaa_2016_tunteiden_neurobiologia.pdf
- Perry, E. K., Ashton, H., & Young, A. H. (2002). *Neurochemistry of Consciousness: Neurotransmitters in Mind*. John Benjamins Publishing Company.
- Pignatelli M & Bonci A (2015). Role of Dopamine Neurons in Reward and Aversion: A Synaptic Plasticity Perspective. *Neuron* 86(5): 1145-1157.
- Piña R, Rozas C, Contreras D, Hardy P, Ugarte G, Zeise ML ym. (2020). Atomoxetine Reestablishes Long Term Potentiation in a Mouse Model of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuroscience* 439: 268-274.
- Power JD & Schlaggar BL (2017). Neural plasticity across the lifespan. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Developmental Biology* 6(1).
- Purper-Ouakil D, Ramoz N, Lepagnol-Bestel A, Gorwood P & Simonneau M (2011). Neurobiology of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatric Research* 69(8): 69-76.
- Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological reviews*, 93(2), 681–766. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>
- Scarpelli S, Gorgoni M, D'Atri A, Reda F & De Gennaro L (2019). Advances in Understanding the Relationship between Sleep and Attention Deficit-Hyperactivity Disorder (ADHD). *Journal of Clinical Medicine* 8(10).

- Selikowitz M (2009). *Adhd*. Oxford University Press, Oxford ; New York.
- Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A & Bitter I (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 194(3): 204-211.
- Stagkourakis S, Dunevall J, Taleat Z, Ewing AG & Broberger C (2019). Dopamine Release Dynamics in the Tuberoinfundibular Dopamine System. *Journal of Neuroscience* 39(21): 4009-4022.
- Stobernack T, Vries SPd, Pereira RR, Pelsser LM, Braak, C. J. F. ter, Aarts E ym. (2019). Biomarker Research in ADHD: the Impact of Nutrition (BRAIN) - study protocol of an open-label trial to investigate the mechanisms underlying the effects of a few-foods diet on ADHD symptoms in children. *BMJ Open* 9: 1-9.
- Tavallisten haittavaikutusten ja yksilöllisten riskien huomiointi ADHD:n lääkehoidossa. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Lastenneurologinen yhdistys ry:n, Suomen Nuorisopsykiatrisen yhdistyksen ja Suomen Lastenpsykiatriyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2017 (viitattu 5.1.2020). Saatavilla Internetissä: www.käypähoito.fi
- Tonelli E, Pascale E, Troianiello M, D'Addario C & Adriani W (2020). DAT1 Gene Methylation as an Epigenetic Biomarker in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Commentary. *Frontiers in Genetics* 11: 444.
- Tong J, Meyer JH, Furukawa Y, Boileau I, Chang L, Wilson AA ym. (2013). Distribution of Monoamine Oxidase Proteins in Human Brain: Implications for Brain Imaging Studies. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 33(6): 863-871.
- Van Erum J, Van Dam D & De Deyn PP (2019). Neuroscience and biobehavioral reviews. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 105: 72-80.
- Visser AKD, van Waarde A, Willemsen ATM, Bosker FJ, Luiten PGM, den Boer JA ym. (2011). Measuring serotonin synthesis: From conventional methods to PET tracers and their (pre)clinical implications. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 38(3): 576-591.
- Voet D, Voet JG & Pratt CW (2016). *Principles of biochemistry*. J. Wiley & Sons, Singapore.
- Wang S, Wacker D, Levit A, Che T, Betz RM, McCorvy JD ym. (2017). D4 Dopamine Receptor High Resolution Structures Enable the Discovery of Selective Agonists. *Science (New York, N.Y.)* 358(6361): 381-386.
- Wenthur CJ (2016). *Classics in Chemical Neuroscience: Methylphenidate*. ACS Chemical Neuroscience 7(8): 1030-1040.
- Xu T, Ma Q, Spealman RD & Yao W (2010). Amphetamine Modulation of Long-term Potentiation in the Prefrontal Cortex: Dose Dependency, Monoaminergic Contributions, and Paradoxical Rescue in Hyperdopaminergic Mutant. *Journal of Neurochemistry* 115(6): 1643-1654.
- Yin J, Chen KM, Clark MJ, Hijazi M, Kumari P, Bai X ym. (2020). Structure of a D2 dopamine receptor-G-protein complex in a lipid membrane. *Nature* 584(7819): 125-129.

