

Dopamiini – palkitsemisjärjestelmän välittäjäaine

Lauri Pulli

LuK-tutkielma

Turun yliopisto
Biologian laitos
3.6.2025

Biologian tutkinto-ohjelma

Laajuus: 6 op

Tarkastaja:

*Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti
tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä*

TURUN YLIOPISTO

Pääaine: Biologia

Tekijä: Lauri Pulli

Otsikko: Dopamiini – palkitsemisjärjestelmän välittäjäaine

Ohjaajat: Tomi Streng, Minna Vainio

Sivumäärä: 23 sivua

Päivämäärä: 3.6.2025

Dopamiini on katekoliamiineihin kuuluva välittäjäaine ja neuromodulaattori, joka säätelee keskushermostossa yksilön mielihyvän tunnetta, oppimista, motivaatiota ja muistia. Dopamiini syntetisoidaan keskiaivoissa, ventraalisen tegmentaali alueen eli VTA:n dopamiini neuroneissa. Palkitsemisjärjestelmä koostuu VTA:sta limbiseen järjestelmään sekä aivokuoren etuoslohkoihin ulottuvista dopaminergisistä hermoradoista, jotka aktivoituvat palkintoja, eli positiivisiksi tulkittuja ärsykeitä, kohdattaessa. Dopaminergisten hermoratojen aktivaatio saa aikaan dopamiinin vapautumisen presynaptisen hermosolun hermopäätteestä synapsiin, jossa se sitoutuu postsynaptisen neuronin dopamiini reseptoreihin. Dopamiini reseptorit jaetaan kahteen luokkaan, joista D1-reseptorit aktivoivat adenyylaattisyklaasin (AC) tuotantoa, kun taas D2-reseptorit estävät sitä. Adenyylaattisyklaasilla on solusta riippuen joko paikallista eksitabiliteettia nostava tai laskeva vaikutus. Dopamiini vapautuu soluvälitilaan ja sen neuromodulatorinen vaikutus kohdistuu ionikanaviin, reseptorien ilmenemiseen ja muiden välittäjäaineiden toimintaan sekä pre- että postsynaptisissakin neuroneissa. Palkitsemisjärjestelmän toiminta aiheuttaa palkintoa tavoittelevaa käyttäytymistä. Palkitsemisen mekanismina on ensisijaisen palkinnon sijaan palkinnon ennustettavuusvirhe (reward prediction error), eli dopamiini neuronien aktiivisuus lisääntyy, kun palkitseva ärsyke on parempi kuin odotettu tai tulee yllättäen ja vähenee palkinnon ollessa odotettua pienempi. Evolutiivisesta näkökulmasta palkitsemisjärjestelmä on kehittynyt ympäristöön, jossa syöminen ja liikkuminen olivat elintärkeitä, ja siksi epäterveellisetkin asiat voivat tuottaa positiivisen vahvistusefektin. Esimerkiksi huumeet aiheuttavat voimakkaan palkitsemisvasteen, mutta pitkällä aikavälillä johtavat negatiivisiin muutoksiin aivoissa. Tässä tutkielmassa keskityn etenkin palkitsemisjärjestelmän fysiologisiin rakenteisiin sekä dopamiini viestinnän säätelyyn ja vaikutuksiin ihmisen käyttäytymisessä.

Asiasanat

dopamiini, dopamiini reseptori, palkitsemisjärjestelmä, palkinto, ventraalinen tegmentaali alue, accumbens -tumake, mesolimbinen, mesokortikaalinen, välittäjäaine, neuromodulaattori, mielihyvä, liikunta

1	JOHDANTO	2
2	PALKITSEMISJÄRJESTELMÄN ANATOMIA	3
2.1	Palkitsemisjärjestelmän rakenteet	3
2.2	Dopaminergiset hermoradat	4
3	DOPAMINERGISET MEKANISMIT KESKUSHERMOSTOSSA	5
3.1	Dopamiinin historia	5
3.2	Dopamiinin synteesi ja vapautuminen	6
3.3	Dopamiinireseptorit	7
3.4	Dopamiini keskushermoston välittäjäaineena	8
4	DOPAMIININ VAPAUTUMISEN SÄÄTELY KESKEISENÄ MEKANISMINA PALKITSEMISJÄRJESTELMÄN TOIMINNASSA	11
4.1	Dopamiinisignaloinnin säätely	11
4.2	Palkintojen ennustettavuus: Reward Prediction Error	13
5	PALKITSEMISJÄRJESTELMÄ IHMISEN MUUTTUNEESSA ELINYMPÄRISTÖSSÄ	14
5.1	Dopamiinin merkitys ihmisen evolutiivisessa historiassa	14
5.2	Dopamiiniradat huumeiden vaikutuskohteena	15
6	Yhteenveto	16
7	LÄHDELUETTELO	18

1 JOHDANTO

Mesokortikolimbinen järjestelmä eli palkitsemisjärjestelmä (eng. *reward system*) ohjaa yksilön käyttäytymistä positiivisten ärsykkeiden eli palkintojen avulla. Dopaminergisistä radoista muodostuvan palkitsemisjärjestelmän avulla aivot tulkitsevat ympäristön ärsykeitä, määrittelevät niihin kohdistuvien halujen tärkeyden (*incentive salience*) (Berridge & Robinson 1998) ja erottelevat niistä yksilölle hyödylliset ja haitalliset signaalit (O'Connell ja Hofmann 2011). Palkitsemisvasteen aiheuttava välittäjäaine on dopamiini (Alikaya ym. 2018), jota vapautuu aivoissa mielihyvää tuottavan käyttäytymisen, kuten liikunnan, musiikin kuuntelun, seksin tai syömisen seurauksena.

Dopamiinin aikaansaama palkitsemisvaste on myös käytännössä kaikkien riippuvuuksien taustalla. Ihmisen evolutiivisessa historiassa palkitsemisjärjestelmä on ohjannut ihmistä hänelle itselleen edulliseen käyttäytymiseen, mutta ympäristön ja elintapojen muuttuessa palkitsemisjärjestelmä on pysynyt samanlaisena (Wiss ym. 2018). Tietyt haitalliset aineet ja aktiviteetit, kuten huumeet tai uhkapelit, aktivoivat mielihyvää tuottavia alueita aivoissa ja voivat siksi valjastaa palkitsemisjärjestelmän epäedullisen käyttäytymisen vahvistamiseen.

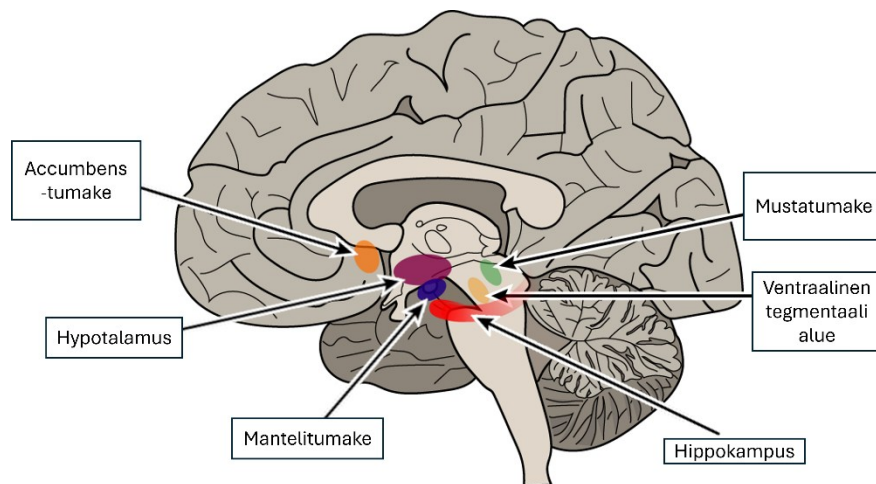
Mielihyvän tunteeseen vaikuttavia välittäjäaineita ja välittäjäaineiden vaikutuksia muokkaavia neuromodulaattoreita aivoissa ovat dopamiinin lisäksi endorfiinit, endokannabinoidit, oksitosiini ja serotoniini, mutta kandidaattitutkielman laajuiseen työhön ei ole mahdollista sisällyttää näitä kaikkia, joten tässä keskitytään dopamiinin osallisuuteen palkitsemisjärjestelmässä.

Dopamiini on avainasemassa ihmisen käyttäytymisen tutkimuksessa, sillä se ohjaa yksilön mielialaa ja päätöksentekoa. Dopamiinin ansiosta yksilö on motivoitunut tavoittelemaan palkintoja, pystyy liittämään niihin tunnekokemuksia sekä muistoja ja tekemään päätöksiä toiminnastaan niiden suhteen. Tutkielmassa käydään aluksi läpi aivojen dopaminergisiä rakenteita sekä palkitsemisen mekanismeja ja lopuksi pohditaan palkitsemisjärjestelmän vaikutuksia käyttäytymiseen.

2 PALKITSEMISJÄRJESTELMÄN ANATOMIA

2.1 Palkitsemisjärjestelmän rakenteet

Palkitsemisjärjestelmä koostuu dopamiinineuronyhteyksistä, limbisen järjestelmän osista sekä tietyistä aivokuoren alueista. Käytännössä kaikkien keskushermoston dopamiinia välittäjäaineena käyttävien neuronien solukeskukset löytyvät syvältä aivojen ytimestä, keskiaivoista (lat. *mesencephalon*), joissa aisteista ja muualta aivoista tuleva informaatio kootaan sekä välitetään edelleen oppimista, tunteita ja motivaatiota käsitteleville aivoalueille. Keskiaivojen dopamiinia tuottavat alueet ovat ventraalinen tegmentaali-alue (VTA) sekä mustatumakkeen (*substantia nigra*) pars compacta (SNpc) (Wise 2004), joiden sijainti aivoissa on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1: Dopaminergisten neuronien solukeskukset sijaitsevat ventraalisella tegmentaali-alueella ja mustatumakkeessa. Limbiseen järjestelmään kuuluvat accumbens -tumake, mantelitumake, hypotalamus ja hippokampus ovat palkitsemisjärjestelmään kuuluvia aivoalueita. Muokattu kuvasta Henley (2011).

Limbiseen järjestelmään kuuluu monia perusviettä ohjaavia aivoalueita, joilla on tärkeä rooli aisti-informaation keräämisessä ja tunnetilojen säätelyssä. Palkitsemiseen liittyvät limbisen järjestelmän alueet ovat aivojuovion (*striatum*) ventraalisen osan accumbens -tumake (*nucleus accumbens*, NAc) sekä mantelitumake, hypotalamus ja hippokampus (Berridge & Kringelbach 2015; Speranza ym. 2021) (kuva 1). Aivokuori puolestaan vastaa aisti-informaation käsittelystä sekä tietoisesta ajattelusta. Pitkäjänteinen palkintoihin johtavan käyttäytymisen suunnittelu ja päätöksenteko tapahtuvat aivokuoren otsalohkon etuosassa.

2.2 Dopaminergiset hermoradat

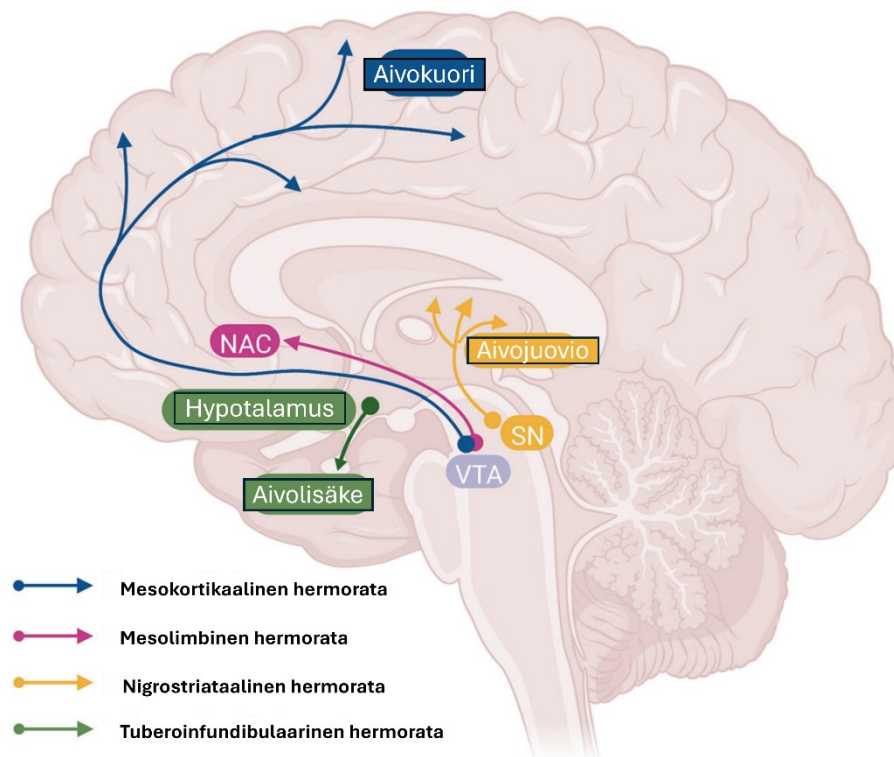
Ventraaliselta tegmentumilta ja mustatumakkeesta lähtevät dopaminergiset neuronit jaetaan neljään hermorataan. Palkitsemisjärjestelmän kannalta olennaisia dopaminergisia hermoratoja ovat VTA:sta alkavat mesolimbinen rata, joka yhdistää keskiaivot limbiseen järjestelmään, sekä mesokortikaalinen rata, joka yhdistää keskiaivot aivokuoren etuoslohkoon (*prefrontal cortex*, PFC).

Mesolimbinen dopamiinirata koostuu ventraalisen tegmentaalialueen dopamiinineuroneista, jotka projisoituvat accumbens -tumakkeeseen (Baik 2013) sekä muihin limbisiin rakenteisiin, kuten mantelitumakkeeseen ja hippokampukseen (Wise 2004). Näistä rakenteista tulee myös afferentteja yhteyksiä takaisin VTA:han sekä NAc:iin. Accumbens -tumake yhdistää limbisestä järjestelmästä tulevan tunteisiin ja muistiin liittyvän informaation VTA:sta tuleviin palkitseviin ärsykkeisiin liittyviin dopamiinisignaaleihin, ohjaten käyttäytymään palkintoa tavoittelevasti (Koulu ym 2022).

Mesokortikaalisella radalla dopaminergiset neuronit projisoituvat VTA:sta aivokuorelle (kuva 2). Siinä missä mesolimbinen rata käsittelee välitöntä reaktiota palkintoihin, mesokortikaalisella radalla tapahtuu korkeamman tason kognitiivisia prosesseja, kuten pitkäjänteistä suunnittelua ja palkintojen arviointia (Speranza ym. 2021). Tämä informaatio välittyy takaisin VTA:han ja muokkaa palkitsemisvastetta

Keskiaivoissa VTA:n vieressä sijaitsevasta mustatumakkeesta alkavat dopaminergiset neuronit muodostavat nigrostriataalisen radan, joka hallitsee kehon motoriikkaa (Speranza ym. 2021). Nigrostriataalinen rata sekä hypotalamuksesta alkava tuberoinfundibulaarinen rata eivät kuitenkaan liity välittömästi palkitsemisjärjestelmään, joten tässä työssä ei tarkastella niiden toimintaa tarkemmin.

Mesolimbisen ja mesokortikaalisen hermoradan eli yhdessä mesokortikolimbisen järjestelmän integroitu toiminta mahdollistaa palkintojen tavoittelun sekä harkitun päätöksenteon (Wise 2004). Tutkimustulosten perusteella aivojen dopaminergisten hermoyhteyksien rajaaminen erillisiksi hermoradoiksi on turhan yksinkertaistettua, sillä ne jakavat osin samoja rakenteita. Mesolimbisen ja mesokortikaalisen radan neuronien päällekkäisyyksien lisäksi VTA:n ja nigrostriataalisen radan sekä SNpc:n ja mesokortikolimbisen radan välillä on dopamiiniyhteyksiä (Wise 2009; Yamamoto & Vernier 2011; Morikawa ja Paladini 2011).



Kuva 2: Dopaminergiset hermoradat ihmisaivoissa. Palkitsemisjärjestelmä muodostuu ventraaliselta tegmentaali-alueelta (VTA) accumbens -tumakkeeseen (NAC) ulottuvasta mesolimbisesta radasta sekä VTA:sta aivokuorelle projisoituvasta mesokortikaalisesta radasta. Muokattu kuvasta Xu & Yang, (2022).

3 DOPAMINERGISET MEKANISMIT KESKUSHERMOSTOSSA

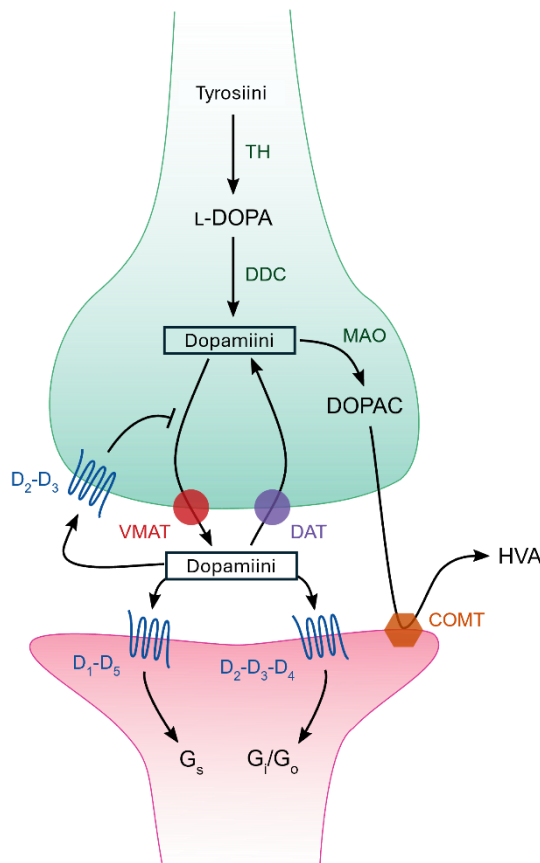
3.1 Dopamiinin historia

Dopamiinia syntetisoitiin jo vuonna 1910, mutta pitkään sen ajateltiin olevan vain noradrenaliinin esiaste (Marsden 2006). Dopamiinin merkitys keskushermostossa löydettiin Parkinsonin tautia tutkittaessa (Lees 2014). Liikehallinnan menettäminen on keskeinen oire parkinsonismissa, ja 1950-luvulla tehtyjen tutkimustensa pohjalta Arvid Carlsson esitti dopamiinin liittyvän liikkeidenhallintaan (Carlsson ym. 1958). Myöhemmin 1960-luvulla sekä Carlsson että parkinsonismia omalla tahollaan tutkinut Oleh Hornykiewicz todistivat kumpikin striataalisten dopamiinineuronien tuhoutumisen olevan syynä Parkinsonin taudin oireisiin, ja lääkkeenä annetun dopamiinin esiasteen levodopan (L-DOPA) vähentävän näitä oireita (Hornykiewicz 1961; Carlsson 2002). Dopamiinin rooli palkitsemismekanismin välittäjäaineena vahvistui, kun Yokel & Wise (1975) todistivat dopamiinin estämisen estävän myös amfetamiinin euforisen vaikutuksen.

3.2 Dopamiinin synteesi ja vapautuminen

Dopamiini on katekoliamiini, joka tuotetaan dopamiinineuronien sytosolissa. Dopamiinin synteesi alkaa aminohappo L-tyrosiinista, jonka tyrosiinihydroksylaasientsyymi (TH) muuntaa dopamiinin esiasteeksi L-DOPA:ksi, joka taas puolestaan muuntuu DOPA-dekarboksylaasientsyymillä (DDC) katalyysissä dopamiiniksi. Dopamiini siirtyy tyypin 2 vesikulaarisen monoamiinin kuljettajaproteiinin (VMAT2) kuljettamana presynaptisissa hermopäätteissä sijaitseviin vesikkeleihin (Xu & Yang 2022).

Kun neuronissa syntyvä aktiopotentiali saavuttaa synapsipäätteen, solukalvon jänniteherkät kalsiumkanavat avautuvat ja kalsiumia virtaa soluvälitilasta solun sisään. Kalsiumin sisäänvirtaus aiheuttaa välittäjäainevesikkelien sulautumisen solukalvoon ja välittäjäainemolekyylien vapautumisen synapsirakoon. Synapsiraosta dopamiinin kuljettajaproteiini (DAT) kuljettaa dopamiinin takaisin presynaptiseen soluun (Speranza ym. 2021). Dopamiinia metaboloivat entsyymit ovat monoamiinioksidaasi (MAO) ja katekoli-O-metyylitransferaasi (COMT) (Koulu ym 2022), jotka molemmat hajottavat dopamiinin homovanilliinihapoksi (HVA) sytosolissa sekä gliasoluista pääasiassa löytyvä COMT myös synapsiraossa (Xu & Yang 2022). Kuvassa 3 esitetään dopamiinineuronin ja kohdeneuronin välinen synapsi sekä dopaminergisen viestinnän vaiheet.



Kuva 3: Dopamiinin synteesi, kuljetus, takaisinotto ja hajotus synapsissa.

TH=tyrosiinihydroksylaasi,
DDC=dopa-dekarboksylaasi,
MAO=monoamiinioksidaasi,
DOPAC=3,4-dihydroksifenyylietikkahappo,
VMAT=vesikulaarinen monoamiinin kuljettajaproteiini,
DAT=dopamiinin kuljetusproteiini,
HVA=homovanilliinihapo, COMT=katekoli-O-metyylitransferaasi, D1-D5=dopamiinireseptorit,
Gs, Gi, Go=G-proteiinin alatyypit
Muokattu kuvasta Smedlib (2017).

3.3 Dopamiinireseptorit

Vuonna 1972 John Kebabian yhdisti adenyylaattisyklaasin (AC) tuotannon dopamiiniin rotan aivojen häntätumakkeessa (*nucleus caudatus*) (Kebabian ym. 1972). Samalla vuosikymmenellä Philip Seeman tutki antipsykoottisten lääkkeiden sitoutumista dopamiinireseptoreihin, ja havaittuaan haloperidolin estävän myös dopamiinin sitoutumista, nimesi tutkimansa dopamiinireseptorin neurolepti/dopamiinireseptoriksi (Seeman ym. 1976). Reseptorien jako nykyisiin luokkiinsa syntyi, kun nigrostriataalista dopamiinirataa tutkiessaan Kebabian (1978) erotti viisi erilaista reseptorityyppiä, jotka hän jakoi kollegansa kanssa kahteen kategoriaan: D1- ja D2-luokan reseptoreihin, perustuen siihen, aktivoivatko ne AC:n tuotantoa vai eivät (Kebabian & Calne 1979).

Dopamiinireseptorit ovat solukalvolla sijaitsevia G-proteiinikytkentäisiä reseptoreita (*G-protein-coupled receptors*, GPCR), eli dopamiinimolekyylin sitoutuminen aiheuttaa niissä konformaatiomuutoksen, aktivoiden G-proteiinin alayksikön ja tuottaen toisiolähetin, jonka kautta viesti kulkee solun sisään (Beaulieu & Gainetdinov 2011). D1-luokan reseptorit ovat kytkeytyneinä $G\alpha_s$ -proteiineihin ja niiden aktivaatio stimuloi solun AC-entsyymiä, joka tuottaa toisiolähetiksi syklistä adenosiinimonofosfaattia (cAMP). Solulimassa cAMP aktivoi proteiinikinaasi A:ta (PKA), joka fosforyloimalla edelleen muita proteiineja saa aikaan monia eri vasteita solun toiminnassa. D2-luokan reseptorit ovat kytkeytyneitä $G\alpha_i$ -proteiineihin, ja niiden aktivaatio vähentää cAMP:n tuotantoa, mikä myös hillitsee PKA:n aktivoitumista. (Ledonne & Mercuri 2017; Beaulieu & Gainetdinov 2011).

D2-luokan reseptoreilla on jopa 100 kertaa suurempi affiniteetti dopamiinia kohtaan kuin D1-luokan reseptoreilla. Pienikin määrä dopamiinia aktivoi D2-luokan reseptorien inhiboivan vasteen, mutta D1-luokan reseptorit tarvitsevat suuren dopamiinisignaalin aktivoituakseen (Beaulieu & Gainetdinov 2011; Tritsch & Sabatini 2012). D1-luokan reseptoreita on pääasiassa postsynaptisten, GABA- tai glutamatergisten neuronien solukalvolla sekä harvemmin presynaptisilla solukalvoilla. D2-luokan reseptoreita on laajasti kaikkien dopaminergisten ratojen neuronien presynaptisilla sekä postsynaptisilla solukalvoilla (Beaulieu & Gainetdinov 2011). Dopaminergisten neuronien presynaptisella solukalvolla sijaitsevia D2-luokan reseptoreita kutsutaan autoreseptoreiksi, koska ne reagoivat dopamiinin määrään soluvälitilassa ja rajoittavat dopamiinin vapautumista hermopäätteestä negatiivisen takaisinkytkennän mukaisesti (Ledonne & Mercuri 2017).

Yllä kuvaillut D1-luokan reseptorit sekä D2-luokan reseptorit jaetaan vielä viiteen alaluokkaan, jotka ovat D1 ja D5 (D1 -luokan reseptorit) sekä D2, D3 ja D4 (D2 -luokan reseptorit). D3-reseptoreita on erityisesti accumbens -tumakkeen kuorikerroksessa sekä harvalukuisempina useimmissa muissa dopaminergisissä rakenteissa. D5-reseptoreita puolestaan löytyy aivokuoren pyramidaalineuroneista sekä limbisistä tumakkeista. D4-reseptoreita on aivoissa vähiten, mutta ne ilmenevät mm. aivokuoren etuotsalohkossa, mantelitulakkeessa, hippokampuksessa ja hypotalamuksessa. D1- ja D2-alaluokan reseptoreihin verrattuna D3-, D4- sekä D5-reseptoreita esiintyy keskushermostossa huomattavasti vähemmän (Beaulieu & Gainetdinov 2011, Baik 2013).

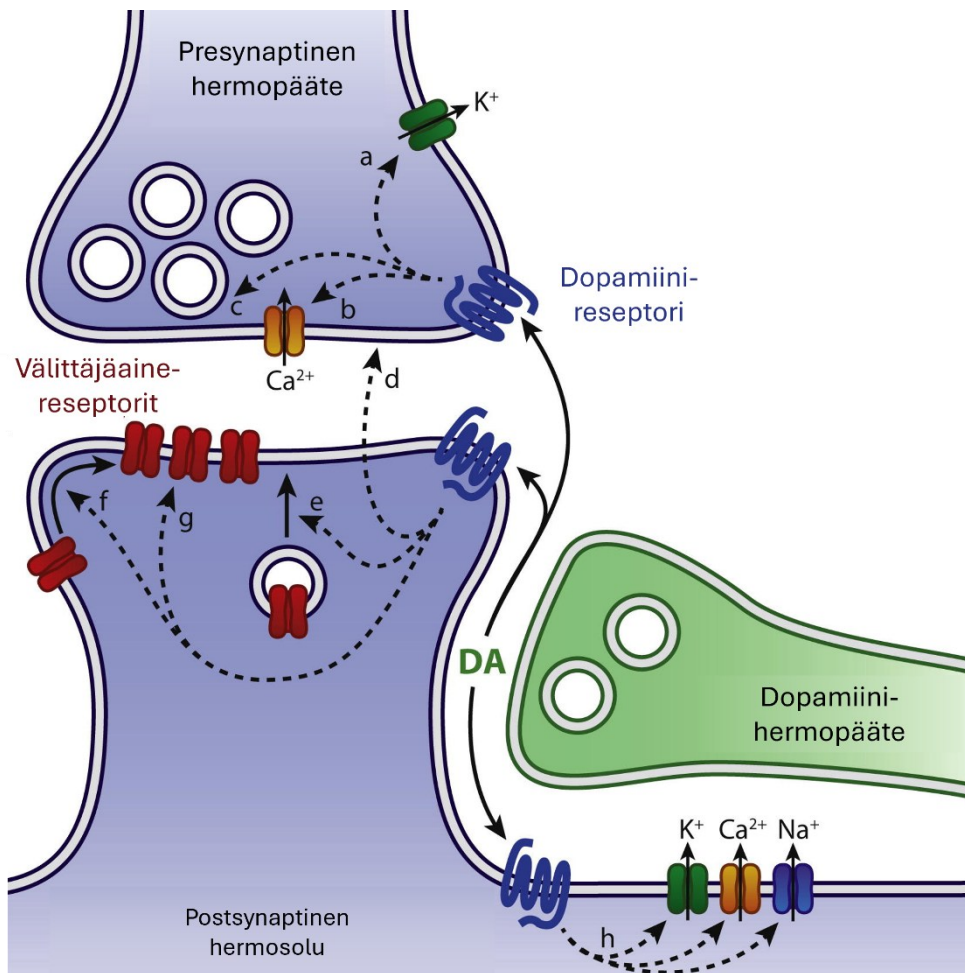
3.4 Dopamiini keskushermoston välittäjäaineena

Välittäjäaineeksi luokitellaan hermostossa aktiivinen aine, joka täyttää seuraavat kriteerit: (A) se syntetisoidaan, varastoidaan ja vapautetaan samasta neuronista, (B) se tuottaa tietyn vasteen postsynaptisessa neuronissa, (C) se tuottaa saman vasteen myös ulkoisesti annettuna ja (D) sen tuottaman vasteen voi pysäyttää spesifillä mekanismilla (Niyonambaza ym. 2019).

Keskushermoston välittäjäaineet voidaan jakaa eksitoiviin ja inhiboiviin neurotransmittereihin sekä muiden välittäjäaineiden vasteisiin vaikuttaviin neuromodulaattoreihin. Eksitoivat välittäjäaineet aiheuttavat kohdesolussa depolarisaatiota, tehden solun sisäisestä jännitteestä vähemmän negatiivisen ja aktiopotentialin syntymisestä solukalvolla todennäköisempää. Inhiboivat välittäjäaineet aiheuttavat neuronin hyperpolarisaatiota muuttaen solunsisäisen jännitteen negatiivisemmaksi ja näin vaikeuttaen toimintajännitteen syntymistä. Aivojen yleisimmät neurotransmitterit ovat aminohappovälittäjäaineet gamma-aminovoihappo (GABA), glysiini, glutamaatti ja aspartaatti, joista GABA on tärkein inhibitorinen välittäjäaine ja glutamaatti eksitatorinen välittäjäaine (Teleanu ym. 2022).

Neuromodulaattorit puolestaan muokkaavat eksitoivien ja inhiboivien välittäjäaineiden vasteita. Ne voivat esimerkiksi muokata presynaptisten solujen kalsiumpitoisuutta vaikuttaen välittäjäaineiden vapautumiseen synapsirakoon, vähentäen tietyn välittäjäaineen sitoutumista solukalvon reseptoreihin tai säädellen toisten neuromodulaattorien vaikutusta, aiheuttaen pidempiaikaisia muutoksia hermoratojen toiminnassa (kuva 4) (Nadim & Bucher 2014). Dopamiini on yksi aivojen tärkeimmistä välittäjäaineista, sillä se on neuromodulaattori, joka on osallisena melkein kaikissa aivojen fysiologisissa toiminnoissa (Teleanu ym. 2022).

vapautumista. Postsynaptisesti D2-reseptorien aktivoituminen puolestaan avaa GIRK (*G-protein-coupled inwardly rectifying potassium*) -kanavia, jolloin K^+ virtaa ulos ja solu hyperpolarisoituu (Morikawa & Paladini 2011). Toisin kuin esimerkiksi glutamaatti tai GABA, dopamiini ei itsessään vaikuta suoraan aktiopotentialin syntyyn, lukuun ottamatta D2-reseptorin kautta tapahtuvaa autoinhibitorista vastetta, jossa hyperpolarisaatio dopaminergisessä neuronissa vähentää dopamiinin vapautumista samasta neuronista (Beaulieu & Gainetdinov 2011). Kuvassa 5 esitetään dopaminerginen hermopääte, joka muokkaa synaptista toimintaa vapauttamalla soluvälitilaan dopamiinia, joka vaikuttaa useaan neuroniin sekä presynaptisiin että postsynaptisiin mekanismeihin.



Kuva 5: Dopamiini pre- ja postsynaptiset vaikutusmekanismit synapsissa. Dopamiini vapautuu soluvälitilaan, jossa sen neuromodulatoriset vaikutukset sekä pre- että postsynaptisten reseptorien kautta ovat moninaisia. Kohdeneuronin presynaptisessa aksonipääteessä olevien D2-reseptoreiden kautta dopamiini muokkaa neuronin eksitabiliteettia avaamalla kaliumkanavia (K^+) johtaen solukalvon hyperpolarisaatioon (a), avaa kalsiumkanavia (Ca^+) johtaen presynaptisesta neuronista vapautuvan välittäjäaineen määrän kasvuun (b), ja vaikuttaa vesikkelien toimintaan esim. cAMP-signaalikaskadin kautta (c). Dopamiini voi vaikuttaa presynaptiseen välittäjäaineen vapautumiseen myös postsynaptisten reseptorien kautta tapahtuvalla retrogradisella viestinnällä (d), jossa postsynaptisesta neuronista vapautuu välittäjäaineita, esim. endokannabinoidia, jotka puolestaan inhiboivat presynaptista välittäjäaineen vapautumista. Dopamiinin vaste

postsynaptisessa neuronissa voi näkyä postsynaptisten dopamiinireseptorien lisääntyneenä ilmenemisenä solukalvolla (*membrane insertion*) (e), siirtymisenä synapsin kohdalle (*synaptic recruitment*) (f), ja solukalvon ominaisuuksien, kuten ionien läpäisevyyden, muutoksina (g). Lisäksi dopamiini vaikuttaa pre- ja postsynaptista kalvojäännitteisiin (h) moduloimalla eri ionikanavien toimintaa. Muokattu kuvasta Tritsch & Sabatini (2012).

4 DOPAMIININ VAPAUTUMISEN SÄÄTELY KESKEISENÄ MEKANISMINA PALKITSEMISJÄRJESTELMÄN TOIMINNASSA

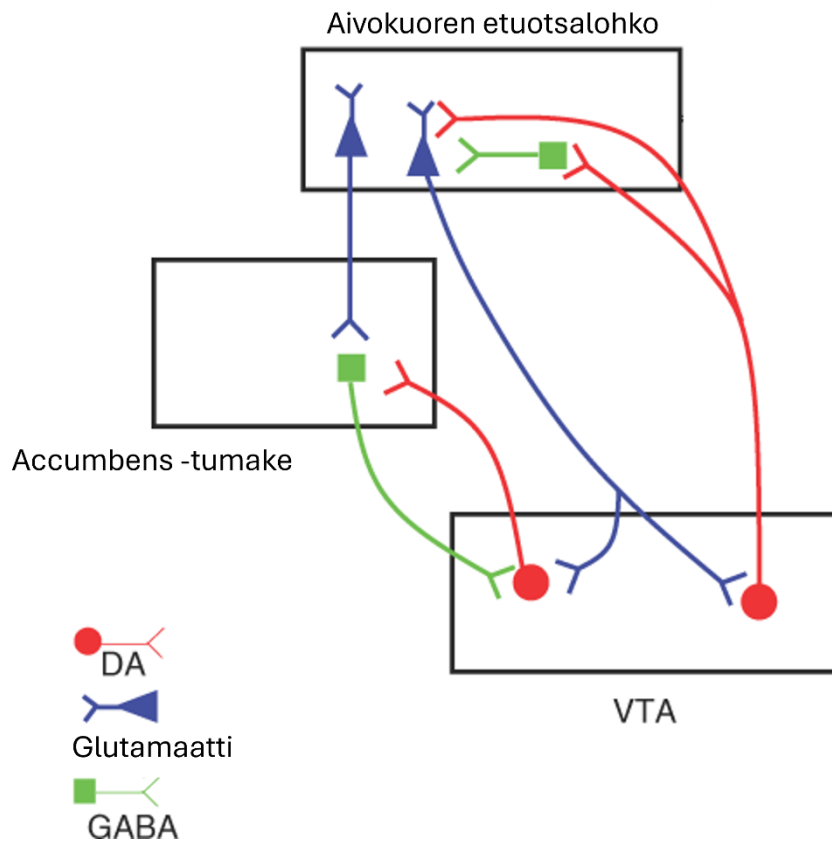
4.1 Dopamiinisignaloinnin säätely

Keskiaivojen dopaminergiset neuronit ylläpitävät matalaa dopamiinin perustasoa aktivoivien ärsykkeiden puuttuessa, sillä VTA:n neuronit ovat tasaisen signaloinnin tilassa (*tonic signaling*) ja lähettävät jatkuvasti spontaaneja impulsseja mesokortikolimbiselle radalle (Goto & Grace 2005). Dopamiinineuronit aktivoituvat tasaisen spontaanisti jopa nukutetussa koe-eläimessä. Morikawa ja Paladini (2011) kutsuvat tätä tahdistinmekanismiksi, ja se mahdollistaa jokapäiväisten toimintojen tekemiseen kannustavan motivaation ylläpitämisen. Tasaisen signaloinnin vähäinen, mutta jatkuva dopamiinin vapauttaminen aktivoi accumbens -tumakkeen D2-reseptoreita, jotka negatiivisen takaisinkytkennän kautta pitävät yllä inhibitorista tilaa VTA:ssa. (Beaulieu & Gainetdinov 2011). Ärsykkeiden aktivoidessa dopaminergistä rataa, sen aktiopotentiaalien frekvenssi kasvaa, ja neuronit siirtyvät vaiheittaisen signaloinnin (*phasic signaling*) tilaan. Vaiheittaisessa signaloinnissa dopamiinineuronit aktivoituvat sykäyksittäin (*burst firing*). (Dreyer ym. 2010; Morikawa & Paladini 2011). Vaiheittaisen signaloinnin tiheys lisää dopamiinin vapautumista synapsirakoon, jolloin D2-reseptorien lisäksi pienemmän affiniteetin omaavat D1-reseptorit aktivoituvat, ja VTA:n eksitatorinen viestintä lisääntyy (Dreyer ym. 2010). Volkow ja Morales (2015) mittasivat VTA:n dopamiinineuronien aktivoituvan tasaisessa signaloinnissa 1-8 kertaa sekunnissa, mutta vaiheittaisen signaloinnin aikana yli 15 kertaa sekunnissa. Sykäyksien lomassa on selkeitä taukoja, jolloin dopamiinineuronit ovat inaktiivisia. Vaiheittaisen signaloinnin sykäyksien tiheys oli suoraan yhteydessä palkinnon ennustettuun suuruuteen ja taukojen pituus yhteydessä ennustetun palkinnon saamatta jäämiseen (Ljungberg ym. 1992; Bayer ym. 2007).

Dopamiinin vaste keskushermostossa riippuu siitä minkälaisiin postsynaptisiin neuroneihin se sitoutuu. Dopamiini ei ole myöskään palkitsemisjärjestelmän ainoa välittäjäaine, sillä VTA:n toimintaan liittyy useiden aivoalueiden väliset

kahdensuuntaiset yhteydet. Dopaminergiset neuronit projisoituvat VTA:sta NAc:n GABAergisiin keskikokoisiin piikkineuroneihin (*medium spiny neurons*, MSN) sekä aivokuoren etuotsalohkon GABAergisiin välineuroneihin. Vastaavasti aivokuoren etuotsalohkon glutamatergiset neuronit ja NAc:n GABAergiset neuronit projisoituvat VTA:ssa oleviin GABAergisiin välineuroneihin.

Kuvassa 6 on esitetty palkitsemisjärjestelmän keskeisten osien väliset vastavuoroiset hermoyhteydet.



Kuva 6: Dopaminergiset, glutamatergiset ja GABAergiset hermoradat VTA:n, accumbens -tumakkeen ja aivokuoren etuotsalohkon välillä. Muokattu kuvasta Marsden (2006).

Yksilön aistiessa mahdollisesti palkitsevan ärsykkeen, viesti kulkee limbiseen järjestelmään, jossa mantelitumake yhdistää havaintoon aiempia kokemuksia ja tunteita, erityisesti pelkoa ja luotaantyöntävää käytöstä aiheuttavien ärsykkeiden kohdalla (Baxter & Murray 2002; Berridge & Kringelbach 2015). Miellyttävä ärsyke aktivoi PFC:tä sekä hypotalamusta, jotka lähettävät eksitatorisia glutamatergisia signaaleja accumbens -tumakkeeseen sekä VTA:n dopamiiniinoneuroneihin. Mesolimbinen rata aktivoituu ja VTA:n dopamiini vapautuu accumbens -tumakkeen MSN:iin (Speranza ym. 2021). Accumbens -tumake säätelee VTA:sta vapautuvaa dopamiinia ja suhteuttaa sen palkinnon arvoon. Accumbens -tumakkeen MSN:issä ilmenee joko D1- tai D2 -

reseptoreita, jotka molemmat välittävät GABAergisia signaaleja takaisin VTA:n GABAergisiin välineuroneihin. D1-tyypin MSN:t lisäävät suoraan dopamiinin erityistä VTA:sta, mutta D2-tyypin MSN:t vähentävät dopamiinin vapautumista VTA:sta epäsuorasti negatiivisen takaisinkytkennän kautta (Soares-Cunha ym. 2020). Mesokortikaalisella radalla PFC:n glutamatergiset pyramidaalineuronit eksitoivat VTA:n dopaminergisten neuronien lisäksi VTA:n GABAergisia välineuroneja, mikä inhiboi VTA:n dopamiinin vapautumista (Tritsch & Sabatini 2012), hilliten impulsiivisuutta kognitiivista työtä ja päätöksentekoa vaativissa tilanteissa. Viimeisimpien tutkimusten mukaan myös tyvitumakkeisiin kuuluva ventral pallidum (VP) osallistuu VTA:n dopamiinineuronien aktiivisuuden ja siten palkintoihin liittyvän lähestymis/välttelykäyttäytymisen säätelyyn. VP:n GABA:ergiset neuronit inhiboivat VTA:n GABA-neuroneja vähentäen dopamiinineuronien inhibointia, kun taas VP:n glutamatergiset yhteydet eksitoivat samoja neuroneja lisäten VTA:n dopamiinin inhibointia. (Faget ym. 2024).

4.2 Palkintojen ennustettavuus: Reward Prediction Error

Palkitsemisjärjestelmän toiminta perustuu palkitsevien signaalien ennustettavuuteen, eikä varsinaisesti itse signaaleihin (Schultz 1998). Palkinnoksi voidaan lukea mikä tahansa ärsyke, objekti tai tapahtuma, joka voi aiheuttaa mielihyvää ja positiivista vahvistusta (Speranza ym. 2021). Ensisijaiset palkinnot, kuten ruoka tai seksi, aktivoivat voimakkaasti dopamiinin vapautumista, etenkin kun ne kohdataan ensimmäistä kertaa, sillä palkinto on odottamaton. (Mirenowicz & Schultz 1996; Steinberg ym. 2013). Toistuvat palkintojen kohtaamiset vahvistavat dopamiinineuronien aktivoitumiseen johtavaa käyttäytymistä, ja dopamiinin vapautuminen mukautuu ensisijaisten palkintojen sijaan palkinnon ennustettavuuteen (Hollerman & Schultz 1998).

Yksilö siis korjaa toimintaansa palkinnon ennustettavuusvirheen (*reward prediction error*, RPE) mukaisesti (Schultz 2016; Alikaya ym. 2018). Kun palkitseva ärsyke on vahvempi kuin ennustettiin tai tulee yllättäen, dopamiinineuronien aktiivisuus lisääntyy ja siirtyy tasaisesta vaiheittaiseksi signaloinniksi. Kun palkinto ei vastaa odotettua, dopamiinin dopamiinineuronien aktiivisuus taukoaa (Schultz 1998). Palkintojen ennakointi mahdollistaa käyttäytymisvaihtoehtojen harkinnan ja nopeuttaa päätöksentekoa (Schultz 2016).

5 PALKITSEMISJÄRJESTELMÄ IHMISEN MUUTTUNEESSA ELINYMPÄRISTÖSSÄ

5.1 Dopamiinin merkitys ihmisen evolutiivisessa historiassa

Keskushermoston eksitoivat ja inhiboivat välittäjäaineet ovat evolutiivisesti vanhoja. Dopamiini on kehittynyt keskushermoston välittäjäaineeksi jo ennen selkäjanteisten eriytymistä omaksi pääjaksokseen (Yamamoto & Vernier 2011). Nisäkkäiden aivoissa mesolimbisen ja nigrostriataalisen radan perusosat ovat hyvin konservoituneita, mutta mesokortikaaliseen rataan kuuluvalla aivokuorella, jossa tapahtuvat korkeamman tason kognitiiviset prosessit, on suuria eroavaisuuksia lajien välillä. Kädellisillä aivokuoren etuotsalohkot sekä aivokuorelle keskiaivoista projisoituvat hermoyhteydet ovat erityisen laajentuneita muihin nisäkkäisiin verrattuna (Doll ym. 2024).

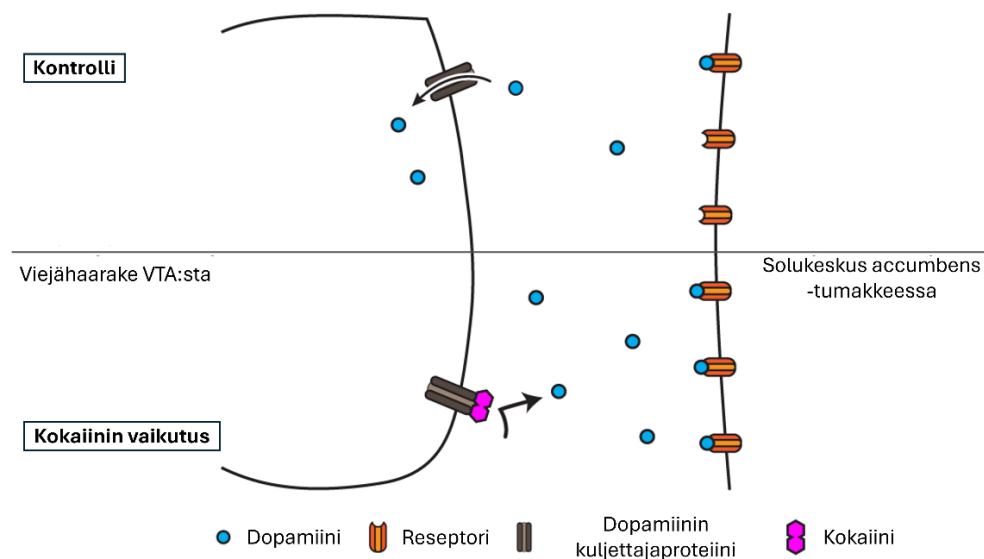
Dopamiinin ohjaama palkitsemisjärjestelmä on evolutiivinen adaptaatio, jonka ansiosta ihminen tavoittelee kelpoisuutta lisääviä palkintoja (Berridge & Kringelbach 1998). Ihmisen evolutiivisessa ympäristössä rasvakudoksesta on ollut hyötyä silloin kun ruuan saatavuus oli niukkaa, ja siksi erityisesti runsaasti energiaa sisältävän tai uudenlaisen ruuan syöminen aktivoi palkitsemisjärjestelmää. Ravinnonhankinnan vaatima runsas fyysinen aktiivisuus ei mahdollistanut lihomista, mutta maanviljelyn ja myöhemmin teollisen vallankumouksen myötä hyvänmakuisen sekä korkeakalorisen ruuan saatavuus parani, minkä lisäksi teknologinen kehitys on johtanut istumisen ja liikkumattomuuden lisääntymiseen (Wiss ym. 2018). Palkitsemisjärjestelmä on välttämätön, muttei virheetön, sillä aivojen kehitys ei ole pysynyt mukana ihmisen nopeassa kulttuurievoluutiiossa. Yhteensopimattomuusteorian mukaan (*evolutionary mismatch*) ihmisaivot ovat nykyaikana evolutiivisesti vieraassa ärsykeympäristössä (Hunt ym. 2024), jossa yksilölle haitallinenkin käyttäytyminen, kuten epäterveellisen ruuan syöminen, aiheuttaa dopamiinin vapautumisen ja positiivisen vahvistusefektin (Chen ym. 2017).

Samoin kuin syöminen, liikkuminen on selviytymisen kannalta elintärkeää. Ihminen on evolutiivisessa ympäristössään sopeutunut kestävyysjuoksuun, minkä takia pitkän urheilusuorituksen aiheuttama rasitus aktivoi dopamiiniratoja. Liikkuminen vapauttaa aivoissa endorfiineja, eli aivojen endogeenisiä opioideja (Dishman & O'Connor 2009). Joidenkin ihmisten rankan urheilusuorituksen aikana kokema euforinen tunne, niin kutsuttu juoksijan taivas (*runner's high*), aiheutuu uusimpien tutkimusten mukaan

endokannabinoidista eli aivo-veriesteren läpäisevistä molekyyleistä (Siebers ym. 2023). Kuten kaikkien dopaminergistä järjestelmää stimuloivien ärsykkeiden tapauksessa, myös liikkunnasta aiheutuva palkitsemisvaste voi johtaa maladaptiiviseen käyttäytymiseen ja jopa riippuvuuden syntymiseen (Gorrell ym 2022).

5.2 Dopamiiniradat huumeiden vaikutuskohteena

Huumeet vaikuttavat poikkeuksellisen voimakkaasti aivojen palkitsemisjärjestelmään. Huumeiden vaikutukset jäljittelevät nopeaa vaiheittaista dopamiinisignalointia accumbens -tumakkeessa, kohottaen dopamiinitasoa merkittävästi. Tämä aktivoi D1-reseptoreita ja vahvistaa huumeeseen yhdistettävää palkitsemisvastetta. (Volkow & Morales 2015). Esimerkiksi kokaiini lisää dopamiinin määrää synapsiraossa estämällä dopamiinia presynaptiseen neuronin palauttavan dopamiinin kuljettajaproteiinin toimintaa. Tällöin dopamiinia kertyy synapsirakoon ja se sitoutuu postsynaptisiin reseptoreihin tehokkaammin, aiheuttaen voimakkaan mielihyvän tunteen (kuva 7).



Kuva 7: Kokaiini estää dopamiinin kuljettajaproteiinin toiminnan, jolloin dopamiinimolekyylit jäävät synapsirakoon sitoutumaan dopamiinireseptoreihin, aiheuttaen voimakkaamman palkitsemisvasteen. Muokattu kuvasta Henley (2011).

Luonnollisten palkintojen, kuten ruuan tai seksin tapauksessa palkitsemisjärjestelmän dopamiiniaktiivisuus siirtyy ensisijaisista palkinnoista palkintoa ennustaviin vihjeisiin (*reward cue*), sillä toistuva palkinnon saavuttaminen ”tyydyttää” dopamiinineuronit ja ne

lakkaavat signaloimasta saman ärsykkeen toistuessa useamman kerran (Schultz ym. 1997). Huumeiden kohdalla sama ei toteudu, sillä dopamiinin vapautuminen huumeita käyttäessä ei vähene toistuvista käyttökerroista huolimatta, mikä aiheuttaa himon huumeita kohtaan ja pitää yllä motivaatiota jatkaa huumeiden käyttöä. (Volkow & Morales 2015). Addiktio on monimutkainen neuropsykiatrinen ilmiö, joka palkitsemisen kontekstissa merkitsee pakonomaista palkintoja tavoittelevaa käyttäytymistä, vaikka siitä koituisi haitallisia seurauksia (Ledonne & Mercuri 2017). Jatkuva addiktiivisen aineen käyttö muokkaa mesolimbisen radan toimintaa vähentämällä D2-reseptorien määrää aivojuoviossa ja siten heikentämällä dopamiinin vapautumista säätelevien signaalireittien toimintaa. Tämä aiheuttaa ongelmia impulssikontrollissa, ja huumehakuisesta käytöksestä irtipääseminen on entistä hankalampaa (Baik 2013).

6 Yhteenveto

Dopaminergisten neuronien muodostamat mesolimbisen ja mesokortikaalinen hermorata muodostavat palkitsemisjärjestelmän, jonka avulla yksilö pystyy arvioimaan ympäristön ärsykeitä ja tekemään valintoja niiden perusteella. Palkitsemisjärjestelmää ohjaa dopamiini, joka ei ole pelkkä ”mielihyvähormoni”, vaan se vaikuttaa laajoihin hermoverkkoihin muokaten käyttäytymistä, mielialaa ja motivaatiota. Palkitsemiseen liittyvät rakenteet, kuten VTA, accumbens -tumake, limbisen järjestelmän tumakkeet ja aivokuoren otsalohko viestivät keskenään muodostaen kokonaisuuden, jossa dopamiinin neuromodulatorinen vaikutus säätelee muiden keskushermoston välittäjäaineiden, kuten glutamaatin ja GABAn vapautumista. Solutason signaloinnin monimutkaisuus ilmenee ihmisen monipuolisena käyttäytymisenä ärsykkeisiin.

Palkitsemisjärjestelmään kohdistuvaa tutkimustietoa hyödynnetään vaikuttamalla ihmisten käytökseen esimerkiksi kaupallisten mainosten sekä sosiaalisen median kautta (Panigrahi & Arunima 2024). Ihmisäivot eivät ehdi sopeutua jatkuvasti tapahtuviin muutoksiin. Palkitsemisjärjestelmän toiminnan voi kuitenkin edelleen valjastaa myös terveellisten elämäntapojen edistämiseksi, esimerkiksi liikunnan ja sosiaalisten harrastusten kautta. Erityisesti liikunnan vaikutus ihmisen dopamiinitasoihin on mielenkiintoinen aihe, sillä liikkumisen on toistuvasti todistettu olevan tehokas keino ihmisen terveyden kokonaisvaltaisessa parantamisessa (Di Liegro ym. 2019). Liikunta vapauttaa aivoissa samoja välittäjäaineita kuin päihteen (Nock ym. 2017), mutta ilman haittavaikutuksia. Tämä mahdollisesti selittää sen, miksi liikkuminen on niin mieluisaa,

ja miksi jotkut ovat jopa ”addiktoituneita” liikuntaan. Liikunta-addiktio ei ole silti mitään verrattuna huumeriippuvuuteen, joka on vakava sairaus, ja jonka ratkaistakseen täytyy konkreettisten keinojen lisäksi ymmärtää taustalla olevat syyt. Dopamiinisignaloinnin neurokemialliset mekanismit, evoluution oikut ja ihmisen muuttunut ympäristö muodostavat yhdessä haastavan viitekehyksen yksilön käyttäytymisen ymmärtämiselle ja tutkimiselle.

Aivojen eri välittäjäaineilla on lukemattomia toisistaan riippumattomia sekä yhteenkietoutuneita vaikutuksia, joten yhden ainoan aineen merkityksestä tietyssä fysiologisessa yhteydessä kirjoittaminen ei anna kokonaiskuvaa tilanteesta. Erityisesti mielihyvän tunnetta aiheuttavat endorfiinit ja endokannabinoidit ovat suoraan yhteydessä dopamiinin käyttäytymistä vahvistavaan vaikutukseen, joten olisi kiinnostavaa tutkia niitä tarkemmin rinnakkain sekä tarkastella miten fysiologisten mekanismien vaikutukset näkyvät yksilön käyttäytymisen muutoksina.

7 LÄHDELUETTELO

Alikaya, A.; Rack-Wildner, M.; Stauffer, W.R. (2018). Reward and value coding by dopamine neurons in non-human primates. *Journal of Neural Transmission*, 125(3):565–574. doi:10.1007/s00702-017-1793-9

Baik, J.H. (2013). Dopamine Signaling in reward-related behaviors. *Front Neural Circuits*, 7:152. doi:10.3389/fncir.2013.00152

Baxter, M.G.; Murray, E.A. (2002). The amygdala and reward. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(7):563–573. doi:10.1038/nrn875

Bayer, H.M.; Lau, B.; Glimcher, P.W. (2007). Statistics of midbrain dopamine neuron spike trains in the awake primate. *Journal of Neurophysiology*, 98(3):1428–1439. doi:10.1152/jn.01140.2006

Beaulieu, J-M.; Gainetdinov, R.R. (2011). The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors, *Pharmacological Reviews*, 63(1):182-217. doi:10.1124/pr.110.002642

Berridge, K.C.; Kringelbach, M.L. (2015). Pleasure systems in the brain. *Neuron*, 86(3):646-64. doi:10.1016/j.neuron.2015.02.018

Berridge, K.C.; Robinson, T.E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28(3):309-69. doi:10.1016/s0165-0173(98)00019-8

Birkmayer, W.; Hornykiewicz, O. (1961). Der L-3,4-Dioxyphenylalanin (L-DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinese. *Wiener klinische Wochenschrift*, 73:787–788

Calabresi, P.; Picconi, B.; Tozzi, A.; Ghiglieri, V.; Di Filippo, M. (2014). Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nature Neuroscience*, 17:1022–1030. doi:10.1038/nn.3743

Carlsson, A.; Lindqvist, M.; Magnusson, T.; & Waldeck, B. (1958). On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science*, 127(3296):471. doi:10.1126/science.127.3296.471

Carlsson A. (2002). Treatment of Parkinson's with L-DOPA. The early discovery phase, and a comment on current problems. *Journal of Neural Transmission*, 109(5-6):777–787. doi:10.1007/s007020200064

Chen, W.; Wang, H.J.; Shang, N.N.; Liu, J.; Li, J.; Tang, D.H.; Li, Q. (2017). Moderate intensity treadmill exercise alters food preference via dopaminergic plasticity of ventral tegmental area-nucleus accumbens in obese mice. *Neuroscience Letters*, 641:56-61. doi:10.1016/j.neulet.2017.01.055

Cover, K.K.; Mathur, B.N. (2021) Axo-axonic synapses: Diversity in neural circuit function. *Journal of Comparative Neurology*, 529(29):2391–2401. doi:10.1002/cne.25087

Di Liegro, C.M.; Schiera, G.; Proia, P.; Di Liegro, I. (2019). Physical Activity and Brain Health. *Genes*, 10(9):720. <https://doi.org/10.3390/genes10090720>

Dishman, R. K., & O'Connor, P. J. (2009). Lessons in exercise neurobiology: The case of endorphins. *Mental Health and Physical Activity*, 2(1):4–9. doi:10.1016/j.mhpa.2009.01.002

Doll, H.M.; Risgaard, R.D.; Thurston, H.; Chen, R.J.; & Sousa, A.M. (2024). Evolutionary innovations in the primate dopaminergic system. *Current Opinion in Genetics & Development*, 88:102236. doi:10.1016/j.gde.2024.102236

Dreyer, J.K.; Herrik, K.F.; Berg, R.W.; Hounsgaard, J.D. (2010). Influence of phasic and tonic dopamine release on receptor activation. *Journal of Neuroscience*, 30(42):14273-83. doi:10.1523/JNEUROSCI.1894-10.2010

Faget, L.; Oriol, L.; Lee, W.C.; Sargent, C.; Ramanathan, D.; Hnasko, T.S. (2023). Ventral pallidum GABA and glutamate neurons drive approach and avoidance through distinct modulation of VTA cell types. *Nature Communications* 15:4233. doi:10.1038/s41467-024-48340-y

Gorrell, S.; Shott, M.E.; Frank, G.K.W. (2022) ‘Associations between aerobic exercise and dopamine-related reward-processing: Informing a model of human exercise engagement’, *Biological Psychology*, 171. doi:10.1016/j.biopsycho.2022.108350.

Goto, Y.; Grace, A.A. (2005). Dopaminergic modulation of limbic and cortical drive of nucleus accumbens in goal-directed behavior. *Nature Neuroscience*, (6):805-12. doi:10.1038/nn1471

Henley, C. (2021). Foundations of Neuroscience. *Michigan State University Libraries*, <https://openbooks.lib.msu.edu/neuroscience/>

Lisensi: CC BY-NC-SA, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

- Hollerman, J. R.; Schultz, W. (1998). Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nature Neuroscience*, 1(4):304–309. doi:10.1038/1124
- Kebabian, J.W.; Petzold, G.L.; Greengard, P. (1972). Dopamine-sensitive adenylyl cyclase in caudate nucleus of rat brain, and its similarity to the "dopamine receptor". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 69(8):2145-9. doi:10.1073/pnas.69.8.2145
- Kebabian, J.W. (1978). Multiple classes of dopamine receptors in mammalian central nervous system: The involvement of dopamine-sensitive adenylyl cyclase. *Life Sciences*, 23(5):479–483. doi:10.1016/0024-3205(78)90157-1
- Kebabian, J.W.; Calne D.B. (1979). Multiple receptors for dopamine. *Nature*, 277(5692):93-6. doi:10.1038/277093a0
- Koulu M.; Mervaala E.; Pesonen, U. (2022). Farmakologia ja toksikologia. 11. painos. *Kustannusosakeyhtiö Medicina*, Kuopio.
- Ledonne, A.; Mercuri, N.B. (2017). Current concepts on the physiopathological relevance of dopaminergic receptors. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11:27. doi:10.3389/fncel.2017.00027
- Lees, A.J.; Tolosa, E.; Olanow, C.W. Four pioneers of L-dopa treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr. *Movement Disorders*, 30(1):19-36. doi:10.1002/mds.26120
- Ljungberg, T.; Apicella, P.; Schultz, W. (1992). Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *Journal of Neurophysiology*, 67(1):145–163. doi:10.1152/jn.1992.67.1.145
- Marsden, C.A. (2006). Dopamine: the rewarding years. *British Journal of Pharmacology*, 147:136-44. doi:10.1038/sj.bjp.0706473. Lisenssi kuvaan saatu julkaisijalta *John Wiley and Sons* 21.02.2025.
- Mirenowicz, J.; Schultz, W. (1996). Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature*, 379(6564):449–451. doi:10.1038/379449a0

- Morikawa, H.; Paladini, C.A. (2011). Dynamic regulation of midbrain dopamine neuron activity: intrinsic, synaptic, and plasticity mechanisms. *Neuroscience*, 198:95-111. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.08.023
- Nadim, F.; Bucher, D. (2014). Neuromodulation of neurons and synapses. *Current Opinion on Neurobiology*, 29:48-56. doi:10.1016/j.conb.2014.05.003. Lisenssi kuvaan saatu julkaisijalta Elsevier 02.02.2025.
- Niyonambaza, S.D.; Kumar, P.; Xing, P.; Mathault, J.; De Koninck, P.; Boisselier, E.; Boukadoum, M.; Miled, A. (2019). A Review of Neurotransmitters Sensing Methods for Neuro-Engineering Research. *Applied Sciences*, 9(21):4719. doi:10.3390/app9214719
- Nock, N. L.; Minnes, S., & Alberts, J.L. (2017). Neurobiology of substance use in adolescents and potential therapeutic effects of exercise for prevention and treatment of substance use disorders. *Birth defects research*, 109(20):1711–1729. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1182>
- O'Connell, L.A.; Hofmann, H.A. (2011). The Vertebrate mesolimbic reward system and social behavior network: A comparative synthesis. *Journal of Comparative Neurology*, 519:3599-3639. doi:10.1002/cne.22735
- Panigrahi, A.; Arunima, De. (2024). Dopamine manipulation and its role in effective advertising. *Journal of Management Research and Analysis*, 11(3):192-199
- Schultz, W.; Dayan, P.; Montague, P.R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275(5306), 1593-9. doi:10.1126/science.275.5306.1593
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80(1):1-27. doi:10.1152/jn.1998.80.1.1
- Schultz, W. (2016). Dopamine reward prediction error coding. *Dialogues in clinical neuroscience*, 18(1):23–32. doi:10.31887/DCNS.2016.18.1/wschultz
- Seeman, P.; Lee, T.; Chau-Wong, M.; Wong, K. (1976). Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*, 261(5562):717-9. doi:10.1038/261717a0
- Siebers, M.; Biedermann, S.; Fuss, J. (2023). Do endocannabinoids cause the runner's high? Evidence and open questions. *The Neuroscientist*, 29(3):352–369. doi:10.1177/10738584211069981

- [Smedlib], based on original work by [Pancrat]. (2017). Dopaminergic synapse. *Wikimedia Commons*.
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dopaminergic_synapse.svg. [Luettu 29.11.2024]. Lisenssi: CC BY-SA 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0>
- Soares-Cunha, C.; de Vasconcelos, N.A.P.; Coimbra, B.; Domingues, A.V.; Silva, J.M.; Loureiro-Campos, E.; Gaspar, R.; Sotiropoulos, I.; Sousa, N.; Rodrigues, A.J. (2020). Nucleus accumbens medium spiny neurons subtypes signal both reward and aversion. *Molecular Psychiatry*, 25(12):3241–3255. doi:10.1038/s41380-019-0484-3
- Speranza, L.; di Porzio, U.; Viggiano, D.; de Donato, A.; Volpicelli, F. (2021) Dopamine: The neuromodulator of long-term synaptic plasticity, reward and movement control. *Cells*, 10:735. doi:10.3390/cells10040735
- Steinberg, E.; Keiflin, R.; Boivin, J. (2013). A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning. *Natural Neuroscience*, 16:966–973. doi:10.1038/nn.3413.
- Teleanu, R.I.; Niculescu, A.-G.; Roza, E.; Vladâcenco, O.; Grumezescu, A.M.; Teleanu, D.M. (2022). Neurotransmitters—Key Factors in Neurological and Neurodegenerative Disorders of the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11):5954. doi:10.3390/ijms23115954.
- Tritsch, N.X.; Sabatini, B.L. (2012) Dopaminergic modulation of synaptic transmission in cortex and striatum. *Neuron*, 76(1):33-50. doi:10.1016/j.neuron.2012.09.023. Lisenssi kuvaan saatu julkaisijalta Elsevier 22.01.2025.
- Volkow, N.D.; Morales, M. (2015). The brain on drugs: From reward to addiction. *Cell*, 162:712-725. doi:10.1016/j.cell.2015.07.046
- Wise, R.A. (2004): Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neuroscience* 5(6):483-94. doi:10.1038/nrn1406
- Wise, R.A. (2009). Roles for nigrostriatal--not just mesocorticolimbic--dopamine in reward and addiction. *Trends in Neurosciences*, 32(10):517–524. doi:10.1016/j.tins.2009.06.004
- Wiss, D.A.; Avena, N.; Rada, P. (2018). Sugar Addiction: From Evolution to Revolution. *Frontiers in Psychiatry*, 9:545. doi:10.3389/fpsy.2018.00545

Xu, H.; Yang, F. (2022): The interplay of dopamine metabolism abnormalities and mitochondrial defects in the pathogenesis of schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 12(1):464. doi:10.1038/s41398-022-02233-0 Lisensi: CC-BY-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Yamamoto, K.; Vernier, P.; (2011). The evolution of dopamine systems in chordates. *Frontiers in Neuroanatomy*, 5:21. doi:10.3389/fnana.2011.00021

Yokel, R.A.; Wise, R.A. (1975). Increased lever pressing for amphetamine after pimozide in rats: implications for a dopamine theory of reward. *Science*, 187(4176):547–549. doi:10.1126/science.1114313

Zoli, M.; Torri, C.; Ferrari, R.; Jansson, A.; Zini, I.; Fuxe, K.; Agnati, L.F. (1998). The emergence of the volume transmission concept. *Brain Research Reviews*, 26(2-3):136-47. doi:10.1016/s0165-0173(97)00048-9