



Kandidaatintutkielma

Amfetamiini, sen johdannaiset ja niiden käyttö
tarkkaavaisuushäiriöiden hoidossa

Reetta Särkelä

Sisällysluettelo

Käytetyt lyhenteet	2
1.Johdanto	2
2.Amfetamiini	3
2.1 Rakenne	3
2.2 Toimintamekanismi	5
3. Amfetamiinijohdannaiset	7
3.1 Metamfetamiini.....	8
3.1.1 Rakenne.....	8
3.1.2 Toimintamekanismi.....	9
3.2 Metyleenidioksimetamfetamiini (MDMA)	9
3.2.1 Rakenne.....	10
3.2.2 Toimintamekanismi.....	10
3.3 Lisdeksamfetamiini.....	11
3.3.1 Rakenne.....	11
3.3.2 Toimintamekanismi.....	12
4. Tarkkaavaisuushäiriö, ADHD	12
4.1 Oireet	13
4.2 Vaikuttavat tekijät.....	14
4.3 Diagnosointi.....	17
4.5 Hoito	17
5. Amfetamiini lääkkeenä	17
5.1 Vaikutusmekanismi	18
5.2 Haittavaikutukset	19
5.3 Lääkkeiden väärinkäyttö.....	19
6. Amfetamiini päihteenä	20
7. Kirjallisuuslähteet.....	21

Käytetyt lyhenteet

ADHD	aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö
MDMA	Metyleenidioksimetamfetamiini
DA	Dopamiini
DAT	Dopamiinin kuljettaja
NE	Noradrenaliini
NET	Noradrenaliinin kuljettaja
SERT	Serotoniinin kuljettaja
MAO	Monoamiini oksidaasi
COMT	katekoliamiini-O-metyylitransferaasi
SNP	Single-nucleotide polymorphism, yhden emäksen monimuotoisuus

1.Johdanto

Tämän kirjoitustutkielman tavoitteena on syventyä amfetamiinin ja sen johdannaisten rakenteeseen ja toimintamekanismeihin. Myös niiden yhteyttä tarkkaavaisuushäiriöiden hoitoon tarkastellaan. Suomessa aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö (ADHD)-diagnoosien määrä on kasvanut vaikkakin ADHD-oireiden esiintyvyys ei ole lisääntynyt merkittävästi viime vuosikymmenten aikana. Tämä voi johtua entistä paremmasta kyvystä tunnistaa oireita, mutta muualla Euroopassa ja kehittyvissä maissa ADHD:n monet oireet jäävät hoidon ulkopuolelle. Suomalaisessa hoitoilmoitusrekisteritietoihin perustuvassa tutkimuksessa, jossa 1991–2005 vuosina syntyneitä lapsia tarkasteltiin, huomattiin, että ADHD:n esiintyvyys kasvoi mitä myöhemmin oli syntynyt. Tämän voidaan katsoa johtuvan palvelun ja hoidon paremmasta saatavuudesta (ADHD [aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö]: Käypä hoito -suositus, 2019).

Amfetamiini löydettiin yli 100 vuotta sitten ja on yksi kontrolloidimmista huumeista. Aikaisemmin sitä käytettiin monien vaivojen hoitoon ja toisen maailmansodan aikaan pitämään sotilaita hereillä (Heal et al., 2013). Ensimmäiset lääkinälliset hyödyt amfetamiinille raportoiti

Charles Bradley vuonna 1937. Hän antoi 30 lapselle amfetamiinia kauppanimellä ”benzedrine”. Tulokset osoittivat sen toimivan rauhoittavasti lapsille, joille mahdollisesti diagnosoitaisiin tarkkaavaisuushäiriö tänä päivänä (Bradley, 1937). Nykyään ADHD:n lääkitsemisessä yleisesti käytetään amfetamiinista johdettuja lääkkeitä, jotka parantavat keskittymiskykyä ja vähentävät ADHD:lle olennaista levottomuutta.

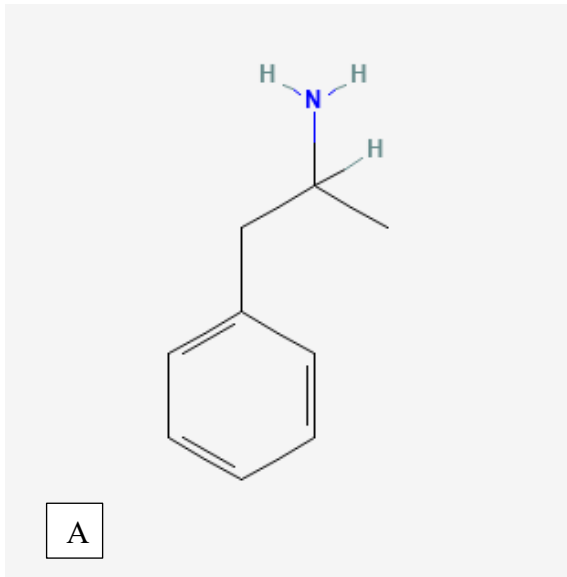
2.Amfetamiini

Amfetamiini löydettiin vuonna 1910, mutta syntetisoitiin ensimmäisen kerran vasta 1927, kun G.A Alles yritti löytää helpommin syntetisoidun korvikkeen efedriinille (Heal et al., 2013). Amfetamiini on synteettinen stimulantti, joka vaikuttaa keskushermoston toimintaan ja välittäjäaineiden vapautumiseen hermopäätteiden varastopaikoista. Se lisää dopamiinin, serotoniinin ja noradrenaliinin eritystä ja toimintaa ja näin vaikuttaa piristävästi mielialaan, fyysiseen suorituskyykyyn ja keskittymiseen (Martin & K. Le, 2022).

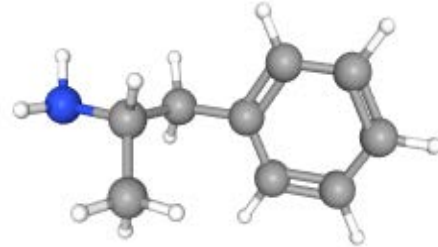
2.1 Rakenne

Amfetamiini eli α -metyylifenetyyliamiini (Kuva 1), on kiraalinen yhdiste, jolla on kaksi aktiivista isomeeriä, D-amfetamiini ja L-amfetamiini (Kuva 2, Kuva 3). Amfetamiinilla tarkoitetaan raseemista seosta, jossa on yhtä paljon molempia enantiomeerejä (Heal et al., 2013). Amfetamiini koostuu bentseenirenkaasta ja hiiliketjusta, jossa on aminoryhmä.

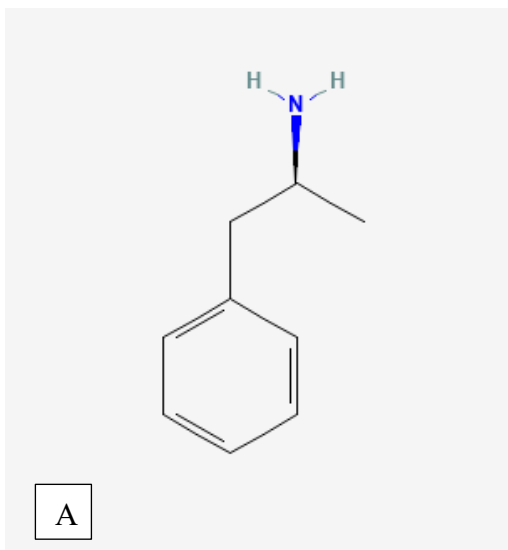
Amfetamiinin kolmiulotteinen muoto on vastuussa sen farmakologisista ominaisuuksista. Se kuuluu β -fenyylietyyliamiinien ryhmään ja sen tasomaisen konformaatio, samanlainen molekyylikoko, aromaattinen rengas ja typpi sen sivuketjussa mahdollistavat amfetamiinin kyvyn kilpailla monoamiinien takaisinottajien, kuten noradrenaliinin kuljettajan, NET:in kanssa (Heal et al., 2013).



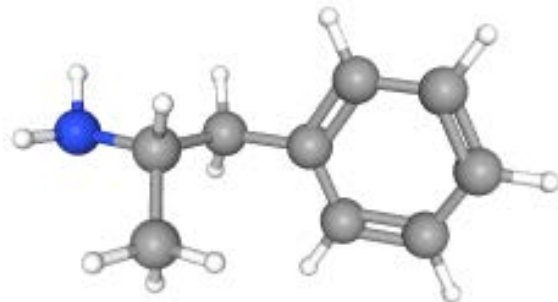
B



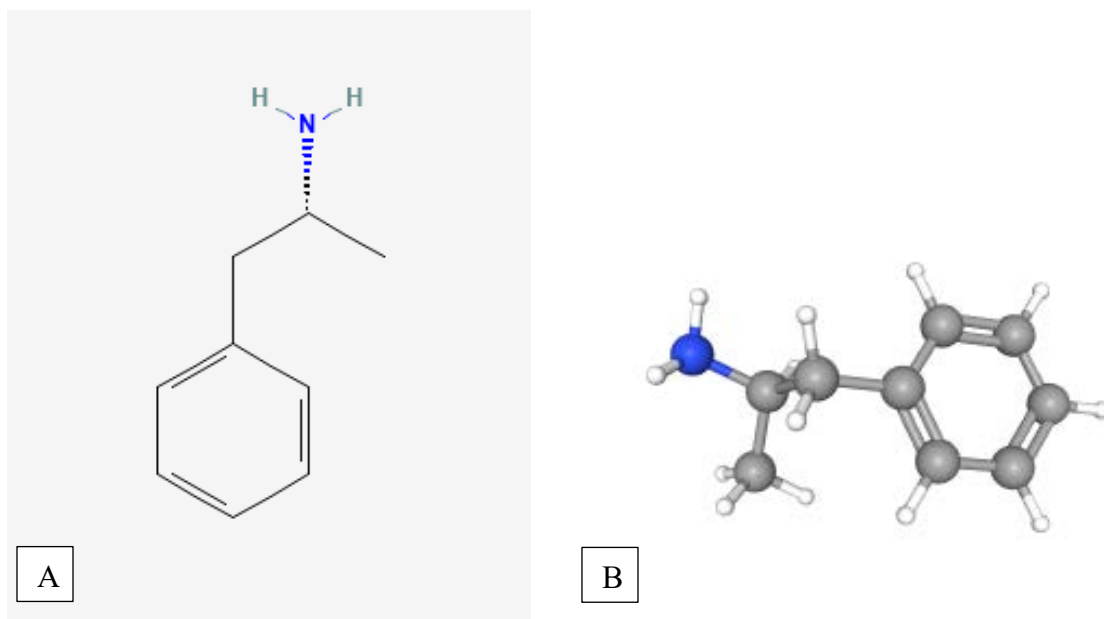
Kuva 1: Amfetamiinin molekyyli rakenne A) 2D, B) 3D. (PubChem Identifier: CID 3007, URL: [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amphetamine - section=2D-Structure](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amphetamine-section=2D-Structure))



B



Kuva 2: Dekstroamfetamiinin molekyyli rakenne A) 2D, B) 3D (PubChem Identifier: CID 5826, URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5826#section=Structures>)



Kuva 3: *Levoamfetamiinin molekyyli rakenne A) 2D, B) 3D (PubChem Identifier: CID 32893 URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levamfetamine#section=Structures>)*

2.2 Toimintamekanismi

Amfetamiini vaikuttaa välittäjäaineiden serotoniinin, dopamiinin ja noradrenaliinin määrään synapsiraossa monin eri mekanismein (Martin & K. Le, 2022) Amfetamiini vaikuttaa näiden välittäjäaineiden lisäksi myös adrenaliinin ja histamiinin vapautumiseen (Vasan & Olango, 2022).

Amfetamiinilla on erittäin samanlainen rakenne kuin katekoliamiinilla, joten se kuten muutkin katekoliamiinit pääsevät presynaptiseen hermopäätteeseen diffuusiolla tai monoamiinikuljettajien avulla (Kuva 4). Katekoliamiineiksi kutsutaan dopamiinia, noradrenaliinia ja adrenaliinia. Ne voivat toimia niin välittäjäaineina kuin hormoneinakin autonomisen hermoston kautta (Paravati et al., 2022).

Monoamiinikuljettajia ovat dopamiinin kuljettaja DAT, noradrenaliinin kuljettaja NET ja serotoniinin kuljettaja SERT (Martin & K. Le, 2022). Amfetamiini pystyy sitoutumaan kaikkiin monoamiinikuljettajiin, mutta sen stimuloivat vaikutukset perustuvat dopamiiniin ja kykyyn sitoutua sen kuljettajaan DAT:iin. Se estää DAT:ia poistamasta dopamiinia synapsista aiheuttaen sen käänteisen kuljetuksen, jossa välittäjäaineet kulkevat kohti synapsia (Berman et al., 2009). Koska amfetamiinilla on taipumusta sitoutua myös VMAT2:een, se estää muiden

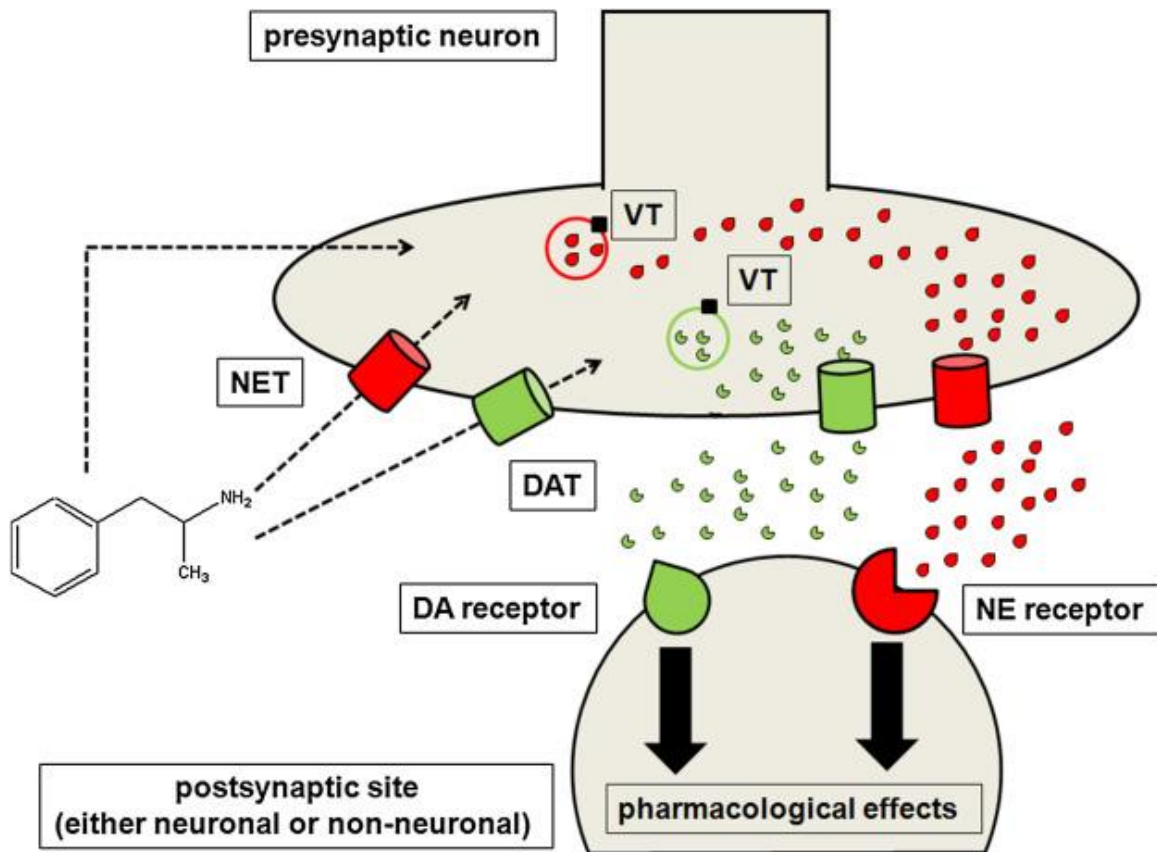
monoamiinien sitoutumista siihen ja näin ollen niiden siirtämistä intraneuronaaliseen varastovesikkeleihin (Heal et al., 2013). Tämä johtaa niiden pakkautumisen sytoplasmaan.

VMAT2 on kalvoproteiini, joka vastaa sytosolisten monoamiinien tunnistamisesta ja kuljettamisesta. Näitä kalvoproteiineja esiintyy niin hermosoluissa kuin myös normaaleissa soluissa. VMAT2:lla on vahvempi sitoutuminen dopamiiniin ja noradrenaliiniin, kuin VMAT1:llä, ja näin ollen vastaa sytosolisen dopamiinin homeostaasista ja vapautuksesta (Limanaqi et al., 2018). Amfetamiinin sitoutumien VMAT2:een aiheuttaa monoamiinien kuljetuksen suunnan muutoksen päinvastaiseen suuntaan. Sen sijaan, että välittäjäaineita pumpattaisiin synapsista hermopäätteeseen, se pumpaakin välittäjäaineet kohti synapsia (Heal et al., 2013).

Amfetamiini estää välittäjäaineiden metaboliaa inhiboimalla monoamiini oksidaasia (MAO). MAO on monoamiinien, kuten NE:n, DA:n ja SER:in, tärkein katabolinen entsyymi. Se katalysoi oksidatiivista deaminaatiota aivoissa ja kudoksissa tuottamalla vetyperoksidia (Reyes-Parada et al., 2020).

MAO:lla on kaksi isoformia MAO-A ja MAO-B. Nämä sijaitsevat tiettyjen keskushermoston solujen mitokondrion ulkokalvolla. MAO-A:ta esiintyy neuroneissa, jotka sisältävät katekoliamiineja, kuten DA:ta, NE:tä, ja noradrenaliini neuroneissa. MAO-B:tä esiintyy suurimmaksi osin 5-HT- ja gliasoluissa (Limanaqi et al., 2018).

Amfetamiinin isomeerien käyttäytyminen kehossa eroavat toisistaan. D-amfetamiini ja L-amfetamiini vapauttavat eri tavalla dopamiinia hermopäätteistä ja synaptosomeista (Kuczenski & Segal, 1975). Myös *in vivo* farmakologiset profiilit osoittavat, että D-amfetamiini on kolmesta viisikertaisesti tehokkaampi kuin L-amfetamiini (Heal et al., 2013). L-amfetamiinilla on myös todettu olevan enemmän sydän ja verisuoniin liittyviä vaikutuksia kuin D-amfetamiinilla ja suurissa määrin dekstroamfetamiinilla on stimuloivampi vaikutus ja vaikuttaa suurimmaksi osin dopamiiniin (Berman et al., 2009).



Kuva 4: Amfetamiinin toimintamekanismi. Amfetamiini pystyy siirtymään synapsin sisään suoraan tai käyttäen kalvokuljettajia kuten NET:iä ja DAT:ia. Presynaptisen hermopäätteen sisässä se siirretään solusisäisiin vesikkeleihin VT:n avulla ja syrjäyttää monoamiinit vesikkelistä, jolloin niiden sytoplasminen määrä kasvaa. Tästä seuraa monoamiinien ulosvirtaus kalvokuljettajien avulla, jolloin niiden solunulkoinen pitoisuus nousee. Nämä sitoutuvat postsynaptisiin reseptoreihin ja aiheuttaa amfetamiinin farmakologiset vaikutukset (Simola & Carta, 2016).

3. Amfetamiinijohdannaiset

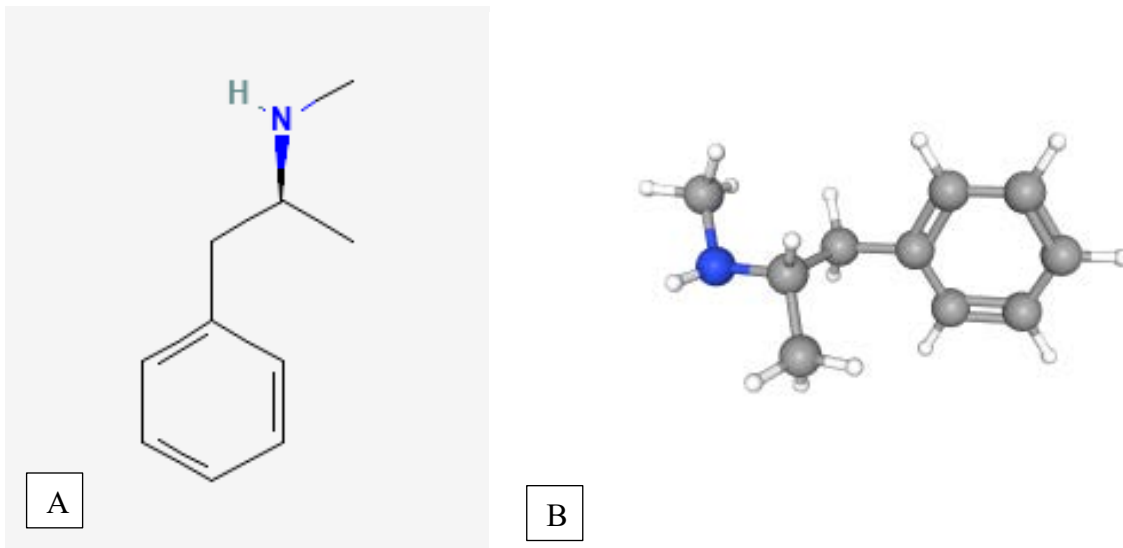
Amfetamiinijohdannaiset ovat amfetamiinista johdettuja aineita, jotka omaavat samanlaisen rakenteen, mutta erilaiset ominaisuudet. Amfetamiineja yhdistää rakenteessa aromaattinen rengas ja typpi sen sivuketjussa (Y.-Q. Li et al., 2019). Amfetamiinijohdannaisia on monia mutta tässä kappaleessa keskityn vain tunnetuimpiin.

3.1 Metamfetamiini

Metamfetamiinilla on samanlainen toimintatapa kuin amfetamiinilla. Se on psykostimulantti ja sympatomimeettinen huume ja vaikuttaa keskushermostoon stimuloivasti. Metamfetamiini lisää euforian tunnetta, valppautta ja energiaa amfetamiinin tavoin (Holopainen, 1998). Sitä syntetisoitiin ensimmäisen kerran vuonna 1893 ja sitä on käytetty muun muassa ADHD:n, narkolepsian, astman ja ylipainon hoidossa (Marshall & O'Dell, 2012).

3.1.1 Rakenne

Metamfetamiinin rakenne on muuten samanlainen kuin D-amfetamiinilla, mutta eroaa yhdellä metyyliiryhmällä, joka on liittynyt aminoryhmään (Kuva 5). Metamfetamiini on kationinen lipofiilinen molekyyli (Davidson et al., 2001), jolla on myös yksi kiraalinen keskus eli sillä on kaksi isomeeriä. Vaikka metamfetamiinilla on kaksi aktiivista isomeeriä, on sen D-muoto paljon tunnetumpi ja suurin osa käytetystä metamfetamiinista on tätä muotoa (Nishimura et al., 2017).



Kuva 5: Metamfetamiinin molekyyli- ja 3D-rakenne. A) 2D, B) 3D. (PubChem Identifijer: CID 10836, URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10836#section=Structures>)

3.1.2 Toimintamekanismi

Toimintamekanismi on samanlainen kuin D-amfetamiinilla eli dekstroamfetamiinilla. Metamfetamiini lisää solun ulkoista dopamiinia vaikuttamalla VMAT2:een. Se estää dopamiinin takaisinottamista ja lisää sen vapauttamista synapsisista vesikkeleistä, joka lisää sytosolista dopamiinia (Nickell et al., 2014). Metamfetamiinin päästyä aivoihin se aiheuttaa nopeasti reaktioketjun, joka vapauttaa välittäjäaineita dopamiinia, serotoniinia ja noradrenaliinia. Tämä tapahtuu suurimmaksi osin aivojuoviossa, jossa dopamiinin hermopäätteitä on runsaimmin, mutta myös muut limbisen järjestelmän osat osallistuvat tähän (Limanaqi et al., 2018). Vaikka toimintamekanismi on samanlainen kuin amfetamiinilla, on metamfetamiiniin helpompi jäädä koukkuun, koska se tunkeutuu paremmin keskushermostoon ja on pitkäkestoisempi (Andretic Waldowski et al., 2018).

Metamfetamiini on erityisen rasvaliukoinen minkä seurauksena se pääsee aivoihin nopeasti ja sen käyttö vaurioittaa dopamiinin hermopäätteitä ja solurunkoja (Andretic Waldowski et al., 2018; Homer et al., 2008). Metamfetamiini aiheuttaa oksidatiivista stressiä soluissa lisäämällä dopamiinin hapettumista ja aiheuttaa reaktiivisten happilajien tuotantoa kuten hydroksyyli-radikaaleja ja vetyperoksidia (Andretic Waldowski et al., 2018). Näiden happiradikaalien tuotanto johtaa nekroottiseen solukuolemaan (Davidson et al., 2001).

Metamfetamiinilla on vahvoja fysiologisia vaikutuksia ääreis- ja keskushermostoon, mistä seuraa fyysisiä ja psyykkisiä muutoksia. Sen vaikutus adrenaliiniin ja noradrenaliiniin stimuloi sympaattisen hermoston toimintoja. Se aiheuttaa sydämen ja keuhkojen toiminnan nopeutumista vaikuttamalla verisuonien ja keuhkoputkien laajenemiseen. Lihasten toimintaan se vaikuttaa laajentamalla verisuonia luustolihaksissa ja hetkellisellä hyperglykemialla. Myös stressihormonien pitoisuus nousee kaksinkertaiseksi (Panenka et al., 2013).

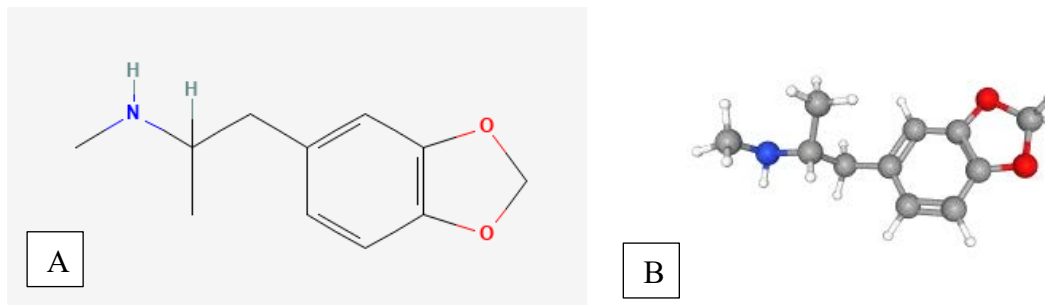
3.2 Metyleenidioksimetamfetamiini (MDMA)

Metyleenidioksimetamfetamiini on amfetamiinin kaltainen synteettinen huume. Amfetamiinin tapaan se aiheuttaa euforiaa. MDMA on suosittu ”bilehuume” etenkin nuorten keskuudessa ja sen käyttö on yleistynyt viime aikoina. Sitä alettiin käyttää psykoterapiaa edistävänä lääkkeenä ensimmäisen kerran 1980-luvulla, jolloin myös sen käyttö laittomasti yleistyi (Saarijärvi & Lopperi, 2003).

3.2.1 Rakenne

Metyleenidioksimetyyliamfetamiini eli MDMA on rengasrakenteinen amfetamiinijohdannainen (Kuva 6). Se muistuttaa rakenteeltaan niin amfetamiinia kuin meskaliiniakin. Vaikutuksiltaan se eroaa tavallisista hallusinogeenistä ja stimulanteista, minkä vuoksi se onkin luokiteltu farmakologisesti entaktogeeniksi (Saarijärvi & Lopperi, 2003).

Amfetamiinin tapaan, sillä on kiraalinen hiili. MDMA:sta puhuttaessa tarkoitetaan kuitenkin sen raseemista seosta. Sen isomeereillä on erilaiset farmakologiset toiminnot. S-isomeeri vastaa psykostimuloivista ja empatiaa tuottavista vaikutuksista ja R-isomeeri aiheuttaa hallusinogeenisiä vaikutuksia (Barnes et al., 2011).



Kuva 6: MDMA:n molekyylirakenne. A) 2D, B) 3D. (PubChem Identifier: CID 1615, URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1615#section=Structures>)

3.2.2 Toimintamekanismi

MDMA:n toimintamekanismi on amfetamiinia selektiivisempi serotoniinin vapauttamisen suhteen (Waller & Sampson, 2018). MDMA vaikuttaa serotoniinin, dopamiinin ja noradrenaliinin vapauttamiseen ja takaisinottoon vaikuttamalla niiden kuljettajiin, jotka vastaavat näistä. MDMA muuttaa välittäjäaineiden kuljetuksen päinvastaiseen suuntaan, mikä johtaa välittäjäaineiden kertymiseen synapsirakoon. Suurissa määrin MDMA toimii myös MAO:n estäjänä (Barnes et al., 2011).

MDMA vaikuttaa suorasti myös moniin reseptoreihin kuten 5-HT₂ reseptoreihin, M₁ muskariini reseptoreihin ja alfa-2 adrenergiseen reseptoriin ja histamiinin H₁ reseptoriin (Barnes et al.,

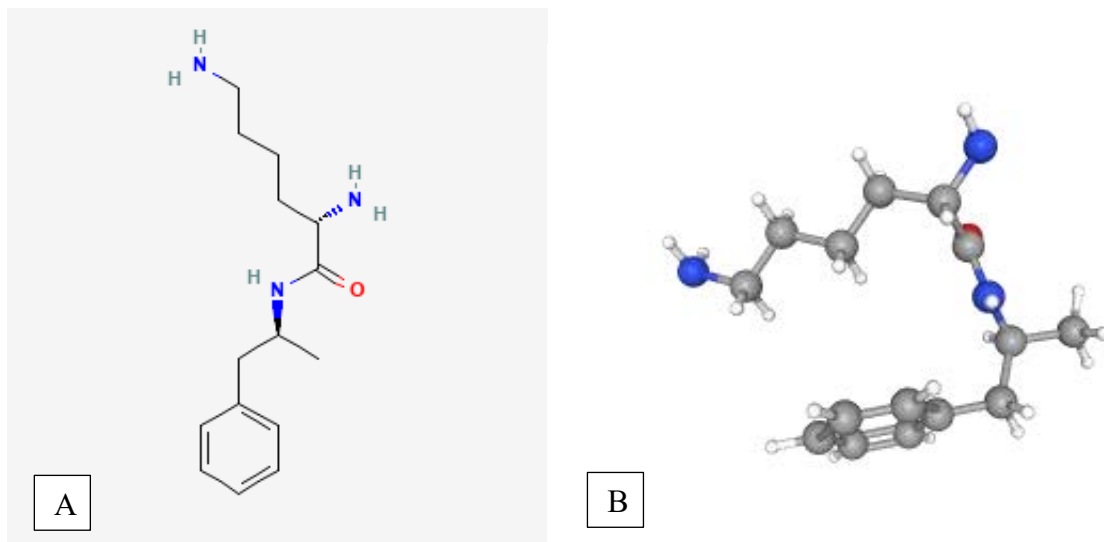
2011; Battaglia et al., 1988). Vaikutus serotoniinin reseptoreihin 5-HT_{1A} ja 5-HT_{1B} lieventää masennuksen ja ahdistuksen tunteita. Se pienentää amygdalan pelkoreaktiota ja lisäten itsevarmuutta ja poistaen stressiä ja sosiaalista ahdistusta. MDMA on liitetty oksitosiinin erittämiseen, joten se lisää myös empatian tunnetta ja läheisyyttä (Sessa et al., 2019; Waller & Sampson, 2018). M1 reseptori on yhteydessä asetyylikoliiniin ja kognitiivisiin toimintoihin. (Kudlak & Tadi, 2022). Alfa-2 reseptori toimii allosteerisenä inhibiittorina adenyylaattisyklaasille, mikä vähentää solunsisäisen cAMP:n muodostumista. Alfa-2 vaikuttaa myös sytoplasmisen kalsiumin vähenemiseen, joka vaikuttaa välittäjäaineiden määrään ja verisuonten supistumiseen (Taylor & Cassagnol, 2022).

3.3 Lisdeksamfetamiini

Lisdeksamfetamiini on amfetamiinin D-isomeerin aihiolääke. Se ei itsessään ole aktiivinen, vaan aktiivinen lääkeaine vapautuu elimistössä entsyymaattisen reaktion kautta. Erotten muista amfetamiinijohdannaisista, lisdeksamfetamiinilla ei ole vaikutusta katekoliamiineihin, vaikka vaikuttaakin keskushermostoon stimuloivasti (Frampton, 2018).

3.3.1 Rakenne

Lisdeksamfetamiinistä voidaan käyttää myös nimeä L-lysiini-d-amfetamiini, mikä kertoo sen rakenteesta (Kuva 7). Lisdeksamfetamiinin rakenne on d-amfetamiini, johon on kovalenttisesti liittynyt L-lysiini, mikä tekee sen rakenteellisesta manipuloinnista vaikeaa (Blick & Keating, 2007; Frampton, 2018).



Kuva 7: Lisdeksamfetamiinin molekyyli rakenne. A) 2D, B) 3D. (PubChem Identifier: [CID 11597698](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11597698), URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11597698#section=Structures>)

3.3.2 Toimintamekanismi

Lisdeksamfetamiini itsessään ei ole aktiivinen vaan se muuttuu elimistössä aktiiviseksi. Se on pitkävaikutteinen lääke, joka imeytyy ohutsuolen kautta elimistöön, jossa se metaboloidaan punasolujen avulla asteittain aktiiviseksi dekstroamfetamiiniksi ja lysiiniksi (Heal et al., 2013). (Frampton, 2018).

Lisdeksamfetamiinin muututtua sen aktiiviseksi muodoksi, dekstroamfetamiiniksi, on sen toimintatapa myös samanlainen. Se estää dopamiinin ja noradrenaliinin takaisinottoa, mikä lisää niiden määrää synapsiraossa. Lisdeksamfetamiini myös estää MOA:n aktiivisuutta ja sitoutuu välittäjäaineiden kuljettajiin, mikä aiheuttaa kuljetuksen suunnan muuttumisen (Weber & Siddiqui, 2009).

4. Tarkkaavaisuushäiriö, ADHD

ADHD on lyhenne sen englanninkielisestä sanasta ”attention-deficit/hyperactivity disorder” eli aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö. Se on usein toimintakykyä heikentävä kehityksellinen

häiriö, joka voidaan diagnosoida elämän eri vaiheissa (Yleistä Tietoa Adhd:stä – ADHD-Liitto, 2023).

ADHD:llä on kolme esiintymismuotoa riippuen mitkä kriteerit sen oireista täyttyy. Yhdistetyssä esiintymismuodossa kaikki tarkkaamattomuus-, yliaktiivisuus- ja impulsiivisuuskriteerit täyttyvät. Pelkän tarkkaamattomuuskriteerien esiintyessä puhutaan tarkkaamattomasta esiintymismuodosta. Yliaktiivisesta ja impulsiivisesta esiintymismuodosta puhutaan, kun muut paitsi tarkkaamattomuuskriteerit täyttyvät (ADHD [aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö]: Käypä hoito -suositus, 2019).

4.1 Oireet

ADHD:lle tyypillisimmät oireet ovat keskittymisvaikeudet, yliaktiivisuus ja impulsiivisuus, jotka ovat pitkäaikaisia ja toimintakykyä haittaavia. ADHD-oireisilla on suurempi riski joutua vaaratilanteisiin oireiden impulsiivisuuden vuoksi. Se voi vaikuttaa tapaturma-alttiuteen ja johtaa onnettomuuksiin esimerkiksi liikenteessä sääntörikkomuksilla. Impulsiivisuus ilmenee myös puhumisen paljoutena ja muiden keskeyttämisenä (ADHD [aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö]: Käypä hoito -suositus, 2019).

Yliaktiivisuus on tunnetuin ADHD:n oireista. Tyypillinen kyvyttömyys pysyä paikoillaan ja jatkuva käsien ja jalkojen liikuttelu ovat yleisiä. Jatkuva juoksentelu, liikuskelu ja levottomuus esimerkiksi luokkahuoneessa on lapsilla yleistä. Aktiivisuuden säätelyn vaikeus voi ilmetä myös aloittamisen vaikeutena (Yleistä Tietoa Adhd:stä – ADHD-Liitto, 2023).

Keskittymisvaikeudet ja tarkkaavaisuuden säätelyn vaikeudella tarkoitetaan kyvyttömyyttä keskittyä olennaiseen asiaan ja ylläpitää sitä. Esimerkiksi tehtävän tekeminen loppuun. Myös häiriöherkkyys, tavaroiden hukkaaminen ja lyhytjänteisyys ovat olennaisia tälle. Kouluikäisenä läksyjen tekeminen ja ohjeiden noudattaminen tuottaa vaikeuksia ja yksilö kokee tehtävät, jotka vaativat psyykkistä ponnistelua, vastemielisenä (ADHD [aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö]: Käypä hoito -suositus, 2019).

4.2 Vaikuttavat tekijät

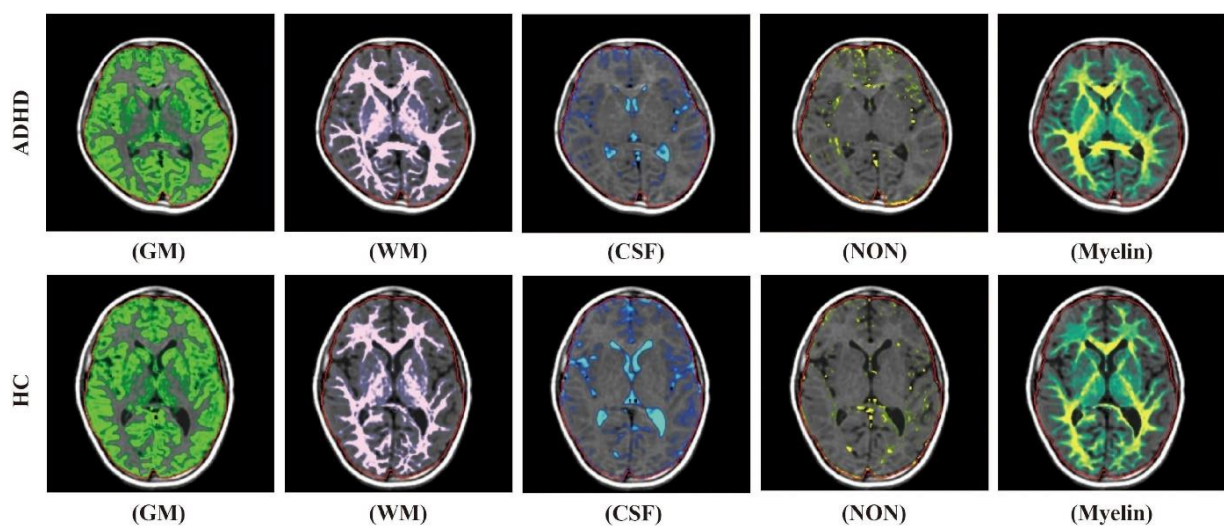
ADHD:n ilmenemiseen vaikuttaa niin geneettiset tekijät kuin ympäristökin. Sen etiologiaa ei täysin tunneta, mutta sillä uskotaan olevan neurobiologinen ja geneettinen alkuperä. Ympäristötekijöiden osuus ADHD:n ilmenemiselle uskotaan olevan 20 %–30 %, johon vaikuttavat äidin raskausaika ja varhaislapsuus ja sen psyykkiset vastoinkäymiset. Raskausaikana koettu stressi tai altistuminen alkoholille ja tupakalle voivat vaikuttaa ADHD:n kehittymiseen lapsella. Myös alhaiset ferritiinitasot ja raudanpuute syntymän jälkeen voivat altistaa aivojen muutoksille, mitkä vaikuttavat ADHD:n puhkeamiseen (Quintero José Gutiérrez-Casares Cecilio A et al., 2022). Yksilöt, jotka ovat altistuneet kaltoinkohtelulle varhain lapsuudessa on todettu myöhemmin enemmän ADHD:n oireita kuin muilla. Myös kiintymyssuhteen laadulla ja epäjohdonmukaisella kasvatuksella ja kielteisellä perheilmapiirillä uskotaan olevan yhteyttä ADHD-oireiden kehittymiselle (ADHD [aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö]: Käypä hoito -suositus, 2019).

ADHD potilailla on geneettisiä muutoksia geneeissä, jotka vaikuttavat katekoliamiinien toimintaan. Katekoliamiinit ovat tärkeä osa prefrontaalisen aivokuoren työmuistin toimintaan ja DA:n ja NE:n vähentymisellä on samanlaisia vaikutuksia kuin aivokuoren poistamisella (Arnsten & Li, 2005).

Rakenteelliset ja toiminnalliset tutkimukset ovat osoittaneet, että häiriöt aivojen reiteissä sekä epätasapaino dopamiinin ja noradrenaliinin tuotannossa vaikuttavat tarkkaavaisuushäiriön puhkeamiseen (Del Campo et al., 2011). Tutkimuksissa kerrotaan dopamiinisynaptisten markkereiden vähenemisen olevan ominaista ADHD:tä sairastavien dopamiinipalkitsemisreitillä. Tutkimuksessa osoitettiin normaalia matalamman D₂/D₃-reseptorien ja dopamiinin kuljettajien saatavuuden ADHD-oireisilla. Tämä aivojen palkitsemisreitien poikkeavuus voisi selittää ADHD:stä kärsivien kyvyttömyyden keskittyä tehtäviin, jotka koetaan tylsiksi ja epäkiinnostaviksi (Volkow et al., 2009).

Kuvantamismenetelmillä on pystytty myös todistamaan aivojen erilaisuutta ADHD potilailla (Kuva 8). Epätyypillinen aivorakenne vaikuttavat muun muassa huomion kiinnittämiseen, kognitiivisiin toimintoihin ja työmuistiin. Lapsilla prefrontaalisen aivokuoren kehitys on hitaampaa kuin niillä, joilla ei ole diagnosoitu ADHD:tä (Shaw et al., 2007). Erityisesti aivokuoren paksuuden ja pinta-alan kehitys on viivästynyt. Viive sijoittuu erityisesti otsalohkon oikeanpuoleisiin aivopoiuihin (Shaw et al., 2012). ADHD:n oireiden vakavuus on yhdistetty

otsa- ja ohimolohkojen harmaan aineen vähentyneeseen määrään ja häntätumakkeen ja pikkuaivojen tilavuuteen (Gehricke et al., 2017). Myös aikuisille tehdyissä tutkimuksissa on havaittu aivokuoren ohenemista niin yleisesti kuin myös selektiivisesti prefrontaalisilla, ohimolohkon alareunan ja pihtipoimun alueilla. Leesiot dorsolateraalisen prefrontaalisella aivokuoren alueilla vaikuttavat yksilön suunnittelutyömuistiin ja muihin toiminnan häiriöihin, kun taas orbitofrontaalisella aivokuoren leesiöt vaikuttavat sosiaaliseen käyttäytymiseen ja impulsiivisuuteen. Myös dorsaalisen pihtipoimun etuosan alueet ovat yhdistetty ADHD:seen. Sen uskotaan olevan yhteydessä monimutkaisiin kognitiivisiin toimintoihin ja motorisiin toimintoihin, mitkä toimivat ADHD:n omaavilla epänormaalisti (Makris et al., 2007).



Kuva 8: Kaaviokuva aivojen segmentoinnista ADHD lapselta (ylärivi) ja kontrolliryhmän lapselta (alarivi). (GM, harmaa aine; WM, valkoinen aine; CSF, aivo-selkäydinneste; NON, ei-GM/WM/CSF) (Chen et al., 2021).

Molekyyli-genetiikan avulla on selvitetty geenejä, joiden uskotaan olevan yhteydessä ADHD puhkeamiseen (Faraone & Doyle, 2001). Tutkituimpia geenejä, joiden uskotaan olevan vahvasti yhteydessä ADHD:seen ovat *DRD4*, -5 ja *COMT* (Thapar & Stergiakouli, 2008).

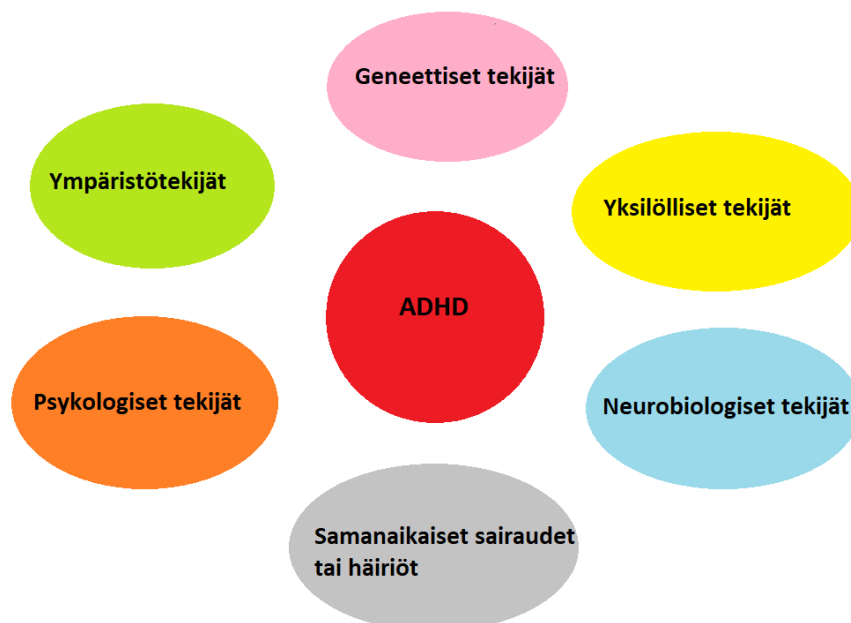
DRD4 geeni on kromosomissa 11p15.5. Useimmat tutkimukset liittyen tähän geeniin keskittyvät toistojaksojen monimuotoisuuteen geenin III eksonissa. D4 dopamiinireseptori on G-proteiinikytkentäinen reseptori, joka pystyy sitoutumaan niin dopamiiniin kuin noradrenaliiniinkin ja inhiboi adenylaattisyklaasia (Gizer et al., 2009; Thapar & Stergiakouli, 2008). Sitä esiintyy suurimmaksi osin aivojen otsalohkon alueilla, kuten orbitofrontaalisella aivokuorella ja pihtipoimun etuosassa (Gizer et al., 2009). Tutkimuksissa on osoitettu vahvaa yhteyttä 4-, 5- ja 7-kertaisesti toistettujen *DRD4* geenien alleelien yhteyttä ADHD:seen. 5- ja

7-kertaisella alleelilla osoitettiin olevan yhteys ADHD:n puhkeamiseen, kun taas 4-kertainen alleeli toimi suojaavasti (D. Li et al., 2006).

DRD5 on G-proteiinikytkentäinen dopamiinireseptorin geeni, joka sijaitsee kromosomissa 4p15.1–15.3 ja sen uskotaan oleva myös tärkeä (Thapar & Stergiakouli, 2008). Se toimii stimuloivasti adenyylaattisyklaasille. Sitä esiintyy paljon hippokampuksessa ja siihen liittyvissä rakenteissa (Gizer et al., 2009). On osoitettu monien tutkimusten avulla, että *DRD5* geenin 148-bp ja 136-bp alleeleilla on vahva yhteys ADHD:seen. 148-bp alleeli toimii altistavasti, kun 136-bp toimii suojaavasti (D. Li et al., 2006).

COMT eli katekoliamiini-O-metyylitransferaasia koodaava geeni sijaitsee kromosomissa 22q11.2. *COMT* on entsyymi, joka katalysoi dopamiinin ja noradrenaliinin hajotusta. Se on yksidomeeninen α/β -laskostunut proteiini. *COMT*:in tutkituin polymorfismi on SNP (single-nucleotide polymorphism) eli yhden emäksen monimutaisuudet (Thapar & Stergiakouli, 2008). Yksi yleisimmistä SNP:stä tapahtuu guaniinin muuttuessa adeniiniksi kodonissa 158, mikä johtaa valiinin muuttumisen metioniiniksi. Tästä seuraa melkein nelinkertainen ero entsyymaattisessa aktiivisuudessa ja johtaa korkeampaan dopaminergiseen tilaan (Millenet et al., 2018). Tutkimukset ovat osoittaneet joitain yhteyksiä ADHD:seen, mutta sitä ei voi pitää varmana ristiriitaisten tutkimustulosten takia (Sun et al., 2014).

ADHD:n ilmenemiseen vaikuttavat tekijät on koottu kuvaan 9.



Kuva 9: ADHD:seen vaikuttavat tekijät. (Muunneltu Yadav et al., 2021)

4.3 Diagnosointi

ADHD:n oirekuva muuttuu usein iän myötä, mikä on otettu myös huomioon DSM-5 diagnosoiluokituksessa. Diagnoosiin tarvitaan tietoa oireista ja niiden esiintyvyydestä. Myös tieto yksilön toimintakyvystä eri tilanteissa, kehityshistoriasta, elämäntilanteesta sekä henkilön psyykkisestä ja fyysisestä terveydentilasta ovat tarpeellisia. On myös yleistä, että ADHD oireet sekoitetaan muihin sairauksiin tai oppimishäiriöihin. ADHD:n diagnosoinnissa on tärkeää poissulkea mahdolliset samankaltaisilla oireilla varustetut sairaudet ja häiriöt kuten autismin kirjon häiriöt tai mielialahäiriöt. Monet näistä samanlaisen oirekuvan omaavista häiriöistä ilmenevätkin samanaikaisesti ADHD:n kanssa (ADHD [aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö]: Käypä hoito -suositus, 2019).

4.5 Hoito

ADHD:n hoitoon käytetään yleensä psykososiaalisen hoitomuodon lisäksi lääkehoitoa. Hoito on monimuotoista ja sisältää aina psykoedukaation, eli potilas- ja omaisneuvonnan sekä myös erilaiset yksilöllisesti arvioidut tukitoimet ja hoitomuodot. Perheen huomioiminen hoidoissa on erityisen tärkeää erityisesti, kun kyseessä on lapsen tai nuoren ADHD diagnoosi. Neuropsykiatrista valmennusta käytetään oireiden aiheuttamien haittojen lievittämiseksi ja arjen sujuvuuden lisäämiseksi. Ryhmämuotoisella psykoterapialla voidaan myös vähentää ADHD-oireita. Lapsilla ja nuorilla psykoterapia auttaa samanaikaisten tunne-elämän ja käyttäytymisen oireiden kanssa (ADHD [aktiivisuuden ja tarkkaavaisuuden häiriö]: Käypä hoito -suositus, 2019).

5. Amfetamiini lääkkeenä

Amfetamiinia lääkkeenä ADHD:n hoitamiseen, perustuu sen kykyyn nostaa aivojen katekoliamiinien määrää. Amfetamiinijohdannaisia, jota yleisimmin käytetään ADHD:n lääkitsemisessä, ovat lisdeksamfetamiini ja dekstroamfetamiini (Airaksinen & Airaksinen, 2003).

Se, että amfetamiini toimii rauhoittavasti yksilöillä, joilla on tarkkaavaisuushäiriöön viittaavia oireita, voidaan ajatella kertovan ADHD:n neurologisesta ja biokemiallisesta perustasta (Del Campo et al., 2011).

Dekstroamfetamiinia annetaan suun kautta otettavilla tabletilla tai kapselilla. Annosteluun vaikuttaa potilaan ikä, mahdollinen väärinkäyttö ja annoskoko. Tabletit toimivat välittömästi vapauttaen lääkeaineen, kun taas kapselit ovat pitkävaikutteisia (Shoar et al., 2022).

Alle kolmevuotiaille ei suositella amfetamiinijohdannaisten käyttöä. 3–5-vuotiaille lapsille päiväannoksen koko vaihtelee 2,5–40 mg ja heille suositellaan vain tabletteja ennen kuin mahdollinen väärinkäyttö potilaan tai vanhempien toimesta on suljettu pois. Kuusivuotiaille ja sitä vanhemmille annos on 5–40 mg tablettina. Pitkävaikutteisen kapselin annosten rajana toimii maksimissaan 30 mg päivässä. Teini-ikäisillä ja aikuisilla tablettien annostelu vaihtelee 5–40 mg päivässä ja pitkävaikutteisten kapseleiden annostelu 20 mg kerran päivässä. Ei ole näyttöä, että tätä korkeammat annoskoot toisivat lisäetuja (Shoar et al., 2022).

Lisdeksamfetamiini on pitkävaikutteinen ADHD lääke. Se muuttuu elimistössä aktiiviseksi dekstroamfetamiiniksi ja se on yleinen lääke 6–12-vuotiaiden keskuudessa, mutta myös aikuiset voivat käyttää sitä. Sen suositeltu aloitusannos on 30 mg, mikä voidaan nostaa maksimissaan 70 mg päivittäisannokseen haluttujen tulosten saavuttamiseksi (Pihlajamäki, 2014).

Amfetamiinijohdannaisia voidaan myös käyttää muiden sairauksien, kuten narkolepsia ja syömishäiriöiden, kuten ahmimishäiriön, hoidossa (Guerdjikova et al., 2016; Heal et al., 2013).

5.1 Vaikutusmekanismi

ADHD:n lääkitseminen perustuu katekoliamiinien kuljetukseen (Arnsten & Li, 2005). Dekstroamfetamiini vaikuttaa DA:n ja NA:n solunulkoisiin tasoihin nostavasti. Se ei vain estä niiden takaisinottoa vaan myös lisää välittäjäaineiden eritystä synapsien väliseen tilaan. Lisäksi se myös estää monoamiini oksidaasien katabolista aktiivisuutta (Del Campo et al., 2011). Yksityiskohtainen lisdeksamfetamiinin mekanismi ADHD:n oireiden helpottamiseen on kuitenkin vielä epäselvä (Blick & Keating, 2007). Amfetamiini on kilpaileva estäjä dopamiinille, joka vaikuttaa suoraan dopamiinin ja noradrenaliinin kuljettajiin (Brown et al., 2018). Aivojen palkitsemisreitillä olevat poikkeavuudet ja dopamiinin normaalia alhaisempi taso ADHD:n omaavilla yksilöillä voi selittää stimulanttien päinvastaisen toiminnan heillä.

Välittäjäaineiden tasoja nostavat stimulantit nostavat niiden tasot normaaliksi ADHD yksilöillä, jonka vuoksi se ei vaikuta stimuloivasti.

5.2 Haittavaikutukset

Psykostimulanttien käyttö lääkkeenä altistaa monille haittavaikutuksille. Ne voivat aiheuttaa monia keskushermostoon, sydän- ja verisuonitauteihin ja ruuansulatukseen liittyviä ongelmia. Lääkkeiden oikeanlainen annostelu ja sen noudattaminen kuitenkin pienentää riskiä haittavaikutuksille (Masand & Tesar, 1996). Lääkkeiden käytön yleisiä sivuoireita ovat päänsärky, unettomuus ja painon lasku. Amfetamiinin käyttäminen vähentää ruokahalua, minkä uskotaan johtuvan sen kyvystä aktivoita katekoliaminerginen neurotransmissio (Hsieh et al., 2005). Vakavat haittavaikutukset ovat harvinaisempia ja niihin vaikuttavat yksilölliset tekijät.

Masennuslääkkeiden ja stimulanttien yhteiskäyttö voi johtaa CYP2D6 entsyymien estoon, mistä seuraa korkea serotoniinipitoisuus. Amfetamiinit metaboloidaan kehossa CYP2D6 entsyymien avulla maksassa ja yleisesti määrättyt masennuslääkkeet estävät sen toimintaa ja voi vahvistaa amfetamiinien haitallisia vaikutuksia. Amfetamiinit myös tehostavat serotoniinin vapautumista ja estävät sen takaisinottoa, joten yhteiskäyttö masennuslääkkeiden kanssa voi johtaa serotoniinioireyhtymään, jossa solunulkoinen serotoniinipitoisuus on vaarallisen korkea (Vo et al., 2015). Serotoniinioireyhtymä voi olla kuolettava ja sen oireet vaihtelevat lievistä vakaviin. Oireisiin kuuluvat erilaiset psyykkisen tilan muutokset, autonomisen hermoston oireet sekä neuromuskulaarinen yliaktiivisuus (Simon & Keenaghan, 2022).

5.3 Lääkkeiden väärinkäyttö

Nopeavaikutteisilla ADHD lääkkeillä on suurempi riski tulla väärinkäytetyiksi kuin pitkävaikutteisilla lääkkeillä. ADHD lääkkeitä välitetään tai myydään eteenpäin yleisesti vireystilan ja keskittymiskyvyn parantamiseksi tai hyvänolon tunteen hakemista varten. Suurin osa tutkimuksista on kuitenkin tehty amerikkalaisille nuorille, joten erilaisen päihdekulttuurin takia, sitä ei voi hyvin yleistää suomalaiseen kulttuuriin (Sumia et al., 2016).

6. Amfetamiini päihteenä

Päihdekäytössä amfetamiinin farmakokineettiset ja euforigeneettiset ominaisuudet riippuvat tavasta millä se nautitaan, suun, nenän vai suonen kautta. (Faraone & Wilens, 2007). Amfetamiinin ja metamfetamiinin käyttö päihteenä on yleistynyt viime vuosikymmenen aikana. Se on lisännyt masennusta, itsetuhoisuutta ja käyttäjien keskuudessa. Kuolettavan annoksen uskotaan olevan 20–25 mg/kg, mutta se vaihtelee yksilöittäin, koska jatkuvasti amfetamiinia käyttävät voivat muodostaa erittäin korkean toleranssin aineelle (Shoar et al., 2022).

Suuret annokset amfetamiinia pitkän ajan kuluessa altistavat erilaisille neurologisille häiriöille. Käyttäjällä voi esiintyä paranoidisia harhaluuloja sekä näkö- ja kuuloharjoja ja ne helposti sekoittuvat skitsofrenian oireisiin (Holopainen, 1998). Koska amfetamiini vaikuttaa serotoniinin ja dopamiinin tasoihin voi sen käyttö johtaa myös hypertermiaan, psykoosiin tai muihin liikehäiriöihin (Vasan & Olango, 2022). Pitkäaikaiskäyttäjien keskuudessa ailahteleva mieliala, laihtuminen, paranoidiset oireet ja infektiokomplikaatioiden jälkitilat ovat yleisiä. Koska amfetamiini nostaa nopeasti serotoniini ja dopamiinitasoa mitkä johtavat euforian tunteeseen, on käyttäjä ”laskuvaiheessa” masentunut ja ahdistunut (Holopainen, 1998).

Metamfetamiinin pitkäaikaisella käytöllä voi olla vakavia fyysisiä ja psykologisia seurauksia. Käyttö vaurioittaa aivojen serotoniini ja dopamiini järjestelmää, josta seuraa monenlaisia ongelmia. Serotoniinilla on tehtävä monissa fysiologisissa järjestelmissä, kuten hengitys, sydän- ja verisuonijärjestelmässä ja lämmönsäätelyssä. Se vaikuttaa myös käyttäytymiseen kuten aggressioon, seksuaaliseen käyttäytymiseen ja sensorimotoriseen reaktiivisuuteen. Dopamiini toimii aivoissa tunteiden ja palkintojärjestelmän säätelyssä sekä liikkeiden hallinnassa (Homer et al., 2008).

Kadulta ostettujen MDMA tablettien vahvuus vaihtelee 20–109 mg välillä ja suonensisäisenä sen vahvuus nelinkertainen. Liikaa nautittuna MDMA:n vaikutukset voivat aiheuttaa ahdistusta, pelkoa, hypertermiaan, munuaisvaurioita ja lihassolutuhoa. Kuolemantapaukset ovat johtuneet esimerkiksi sydäninfarktista tai aivoverenvuodosta (Saarijärvi & Lopperi, 2003).

Amfetamiinin käyttö aiheuttaa erilaisia sydän- ja verisuoniongelmiä. Sen käyttö on liitetty sepelvaltimotauteihin ja aivoverenvuotoon. Pitkäaikaiskäyttäjillä voi myös ilmetä myonekroosia, kardiomyopatiaa ja sydäninfarkteja (Vasan & Olango, 2022). Pitkäaikaisella

käytöllä se myös vaurioittaa DA:n hermopäätteitä. Tarkkaa mekanismia ei tunneta, mutta sen voidaan ajatella johtuvan niiden liiallisesta aktivoinnista (Ricaurte et al., 1984).

7. Kirjallisuuslähteet

- Airaksinen, E., & Airaksinen, M. M. (2003). *Nuorten aktiivisuus- ja tarkkaavuushäiriön lääkehoidon perusteet*. <https://www.duodecimlehti.fi/duo93736>
- Andretic Waldowski, R., Ruda-Kucerova, J., C-x, Y., Yang, X., Wang, Y., Li, Q., Zhong, Y., Chen, L., Du, Y., He, J., Liao, L., Xiong, K., Yi, C., & Yan, J. (2018). The Main Molecular Mechanisms Underlying Methamphetamine-Induced Neurotoxicity and Implications for Pharmacological Treatment. *Front. Mol. Neurosci*, *11*, 186. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00186>
- Arnsten, A. F. T., & Li, B. M. (2005). Neurobiology of Executive Functions: Catecholamine Influences on Prefrontal Cortical Functions. *Biological Psychiatry*, *57*(11), 1377–1384. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2004.08.019>
- Barnes, A. J., Scheidweiler, K. B., Kolbrich-Spargo, E. A., Gorelick, D. A., Goodwin, R. S., & Huestis, M. A. (2011). MDMA and metabolite disposition in expectorated oral fluid after controlled oral MDMA administration. *Therapeutic Drug Monitoring*, *33*(5), 602–608. <https://doi.org/10.1097/FTD.0B013E3182281975>
- Battaglia, G., Brooks, B. P., Kulsakdinun, C., & De Souza, E. B. (1988). Pharmacologic profile of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) at various brain recognition sites. *European Journal of Pharmacology*, *149*(1–2), 159–163. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(88\)90056-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(88)90056-8)
- Berman, S. M., Kuczenski, R., McCracken, J. T., & London, E. D. (2009). Potential Adverse Effects of Amphetamine Treatment on Brain and Behavior: A Review. *Molecular Psychiatry*, *14*(2), 123. <https://doi.org/10.1038/MP.2008.90>
- Blick, S. K. A., & Keating, G. M. (2007). Lisdexamfetamine. *Pediatric Drugs*, *9*(2), 129–135. <https://doi.org/10.2165/00148581-200709020-00007/FIGURES/2>
- Bradley, C. (2006). THE BEHAVIOR OF CHILDREN RECEIVING BENZEDRINE. <https://doi.org/10.1176/Ajp.94.3.577>, *94*(3), 577–585. <https://doi.org/10.1176/AJP.94.3.577>

- Brown, K. A., Samuel, S., & Patel, D. R. (2018). Pharmacologic management of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a review for practitioners. *Translational Pediatrics*, 7(1), 36. <https://doi.org/10.21037/TP.2017.08.02>
- Chen, Y., Su, S., Dai, Y., Wen, Z., Qian, L., Zhang, H., Liu, M., Fan, M., Chu, J., & Yang, Z. (2021). Brain Volumetric Measurements in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Comparative Study Between Synthetic and Conventional Magnetic Resonance Imaging. *Frontiers in Neuroscience*, 15, 1405. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2021.711528/BIBTEX>
- Davidson, C., Gow, A. J., Lee, T. H., & Ellinwood, E. H. (2001). Methamphetamine neurotoxicity: necrotic and apoptotic mechanisms and relevance to human abuse and treatment. *Brain Research Reviews*, 36(1), 1–22. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00054-6](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00054-6)
- Del Campo, N., Chamberlain, S. R., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2011). The Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, 69(12), e145–e157. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2011.02.036>
- Faraone, S. V., & Doyle, A. E. (2001). The Nature and Heritability of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 10(2), 299–316. [https://doi.org/10.1016/S1056-4993\(18\)30059-2](https://doi.org/10.1016/S1056-4993(18)30059-2)
- Faraone, S. V., & Wilens, T. E. (2007). Effect of Stimulant Medications for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder on Later Substance Use and the Potential for Stimulant Misuse, Abuse, and Diversion. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(suppl 11), 5900. <https://www.psychiatrist.com/jcp/neurodevelopmental/adhd/effect-stimulant-medications-attention-deficit-hyperactivity>
- Frampton, J. E. (2018). Lisdexamfetamine Dimesylate: A Review in Paediatric ADHD. *Drugs*, 78(10), 1025–1036. <https://doi.org/10.1007/S40265-018-0936-0/FIGURES/1>
- Gehricke, J. G., Kruggel, F., Thampipop, T., Alejo, S. D., Tatos, E., Fallon, J., & Muftuler, L. T. (2017). The brain anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adults – a magnetic resonance imaging study. *PLoS ONE*, 12(4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0175433>
- Gizer, I. R., Ficks, C., & Waldman, I. D. (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human Genetics* 2009 126:1, 126(1), 51–90. <https://doi.org/10.1007/S00439-009-0694-X>

- Guerdjikova, A. I., Mori, N., Casuto, L. S., & McElroy, S. L. (2016). Novel pharmacologic treatment in acute binge eating disorder – role of lisdexamfetamine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *12*, 833. <https://doi.org/10.2147/NDT.S80881>
- Heal, D. J., Smith, S. L., Gosden, J., & Nutt, D. J. (2013). Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *27*(6), 479. <https://doi.org/10.1177/0269881113482532>
- Holopainen, A. (1998). *Amfetamiini ja muut stimulantit päihteinä*. <https://www.duodecimlehti.fi/duo80442>
- Homer, B. D., Solomon, T. M., Moeller, R. W., Mascia, A., DeRaleau, L., & Halkitis, P. N. (2008). Methamphetamine Abuse and Impairment of Social Functioning: A Review of the Underlying Neurophysiological Causes and Behavioral Implications. *Psychological Bulletin*, *134*(2), 301–310. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.134.2.301>
- Hsieh, Y. S., Yang, S. F., & Kuo, D. Y. (2005). Amphetamine, an appetite suppressant, decreases neuropeptide Y immunoreactivity in rat hypothalamic paraventriculum. *Regulatory Peptides*, *127*(1–3), 169–176. <https://doi.org/10.1016/J.REGPEP.2004.11.007>
- Kuczenski, R., & Segal, D. S. (1975). Differential effects of D- and L-amphetamine and methylphenidate on rat striatal dopamine biosynthesis. *European Journal of Pharmacology*, *30*(2), 244–251. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(75\)90106-5](https://doi.org/10.1016/0014-2999(75)90106-5)
- Kudlak, M., & Tadi, P. (2022). Physiology, Muscarinic Receptor. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555909/>
- Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J., & He, L. (2006). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics*, *15*(14), 2276–2284. <https://doi.org/10.1093/HMG/DDL152>
- Li, Y.-Q., Travagli, R. A., Bhagwandin, A., Fornai, F., Ferrucci, M., Limanaqi, F., Ryskalin, L., Biagioni, F., & Busceti, C. L. (2019). *The Effects of Amphetamine and Methamphetamine on the Release of Norepinephrine, Dopamine and Acetylcholine From the Brainstem Reticular Formation*. <https://doi.org/10.3389/fnana.2019.00048>
- Limanaqi, F., Gambardella, S., Biagioni, F., Busceti, C. L., & Fornai, F. (2018). Epigenetic Effects Induced by Methamphetamine and Methamphetamine-Dependent Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2018*. <https://doi.org/10.1155/2018/4982453>

- Makris, N., Biederman, J., Valera, E. M., Bush, G., Kaiser, J., Kennedy, D. N., Caviness, V. S., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2007). Cortical Thinning of the Attention and Executive Function Networks in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Cerebral Cortex*, 17(6), 1364–1375. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHL047>
- Marshall, J. F., & O'Dell, S. J. (2012). Methamphetamine influences on brain and behavior: Unsafe at any speed? *Trends in Neurosciences*, 35(9), 536–545. <https://doi.org/10.1016/J.TINS.2012.05.006>
- Martin, D., & K. Le, J. (2022). *Amphetamine - StatPearls - NCBI Bookshelf*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556103/>
- Masand, P. S., & Tesar, G. E. (1996). Use of stimulants in the medically ill. *The Psychiatric Clinics of North America*, 19(3), 515–547. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70304-X](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70304-X)
- Millenet, S. K., Nees, F., Heintz, S., Bach, C., Frank, J., Vollstädt-Klein, S., Bokde, A., Bromberg, U., Büchel, C., Quinlan, E. B., Desrivières, S., Fröhner, J., Flor, H., Frouin, V., Garavan, H., Gowland, P., Heinz, A., Ittermann, B., Lemaire, H., ... Hohmann, S. (2018). COMT Val158Met Polymorphism and Social Impairment Interactively Affect Attention-Deficit Hyperactivity Symptoms in Healthy Adolescents. *Frontiers in Genetics*, 9. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2018.00284/FULL>
- National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 3007, Amphetamine. Retrieved April 19, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amphetamine>.
- National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 5826, Dextroamphetamine. Retrieved April 19, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dextroamphetamine>.
- National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 11597698, Lisdexamfetamine. Retrieved April 19, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lisdexamfetamine>.
- National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 10836, Methamphetamine. Retrieved April 19, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methamphetamine>.
- National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 1615, 3,4-Methylenedioxymethamphetamine. Retrieved April 19, 2023 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3_4-Methylenedioxymethamphetamine.

- Nickell, J. R., Siripurapu, K. B., Vartak, A., Crooks, P. A., & Dwoskin, L. P. (2014). The Vesicular Monoamine Transporter-2: An Important Pharmacological Target for the Discovery of Novel Therapeutics to Treat Methamphetamine Abuse. *Advances in Pharmacology*, *69*, 71–106. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-420118-7.00002-0>
- Nishimura, T., Kazue Takahata, •, Kosugi, Y., Tanabe, • Takaaki, & Muraoka, S. (2017). Psychomotor effect differences between l-methamphetamine and d-methamphetamine are independent of murine plasma and brain pharmacokinetics profiles. *Journal of Neural Transmission*, *124*. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1694-y>
- Panenka, W. J., Procyshyn, R. M., Lecomte, T., MacEwan, G. W., Flynn, S. W., Honer, W. G., & Barr, A. M. (2013). Methamphetamine use: A comprehensive review of molecular, preclinical and clinical findings. *Drug and Alcohol Dependence*, *129*(3), 167–179. <https://doi.org/10.1016/J.DRUGALCDEP.2012.11.016>
- Paravati, S., Rosani, A., & Warrington, S. J. (2022). Physiology, Catecholamines. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507716/>
- Pihlajamäki, M. (2014). *Uutta lääkkeitä: Lisdeksamfetamiini - Sic!* https://sic.fimea.fi/1_2014/lisdeksamfetamiini
- Quintero José Gutiérrez-Casares Cecilio A, J. R., Quintero, J., & Gutiérrez-Casares, J. R. (2022). Molecular Characterisation of the Mechanism of Action of Stimulant Drugs Lisdexamfetamine and Methylphenidate on ADHD Neurobiology: A Review. *Neurology and Therapy*, *11*. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00392-2>
- Reyes-Parada, M., Iturriaga-Vasquez, P., & Cassels, B. K. (2020). *Amphetamine Derivatives as Monoamine Oxidase Inhibitors*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01590>
- Ricaurte, G. A., Seiden, L. S., & Schuster, C. R. (1984). Further evidence that amphetamines produce long-lasting dopamine neurochemical deficits by destroying dopamine nerve fibers. *Brain Research*, *303*(2), 359–364. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(84\)91221-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)91221-6)
- Saarijärvi, S., & Lopperi, M. (2003). *Ekstaasin vaikutukset elimistöön*. <https://www.duodecimlehti.fi/duo93651>
- Sessa, B., Higbed, L., & Nutt, D. (2019). A review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy. *Frontiers in Psychiatry*, *10*(MAR), 138. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2019.00138/BIBTEX>
- Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., Blumenthal, J., Lerch, J. P., Greenstein, D., Clasen, L., Evans, A., Giedd, J., & Rapoport, J. L. (2007). *Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation*. www.pnas.org/cgi/content/full/

- Shaw, P., Malek, M., Watson, B., Sharp, W., Evans, A., & Greenstein, D. (2012). Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 72(3), 191–197.
<https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2012.01.031>
- Shoar, N. S., Marwaha, R., & Molla, M. (2022). Dextroamphetamine-Amphetamine. *Definitions*. <https://doi.org/10.32388/p9fa8a>
- Simola, N., & Carta, M. (2016). Amphetamine Usage, Misuse, and Addiction Processes: An Overview. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse Volume 2: Stimulants, Club and Dissociative Drugs, Hallucinogens, Steroids, Inhalants and International Aspects*, 14–24. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800212-4.00002-9>
- Simon, L. V., & Keenaghan, M. (2022). Serotonin Syndrome. *Pain Medicine: An Essential Review*, 11(9), 201–202. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482377/>
- Sumia, M., Leppämäki, S., & Niemelä, S. (2016). *ADHD-lääkkeiden väärinkäytön riski*. <https://www.kaypahoito.fi/nix01786>
- Sun, H., Yuan, F., Shen, X., Xiong, G., & Wu, J. (2014). Role of COMT in ADHD: A systematic meta-analysis. *Molecular Neurobiology*, 49(1), 251–261.
<https://doi.org/10.1007/S12035-013-8516-5/FIGURES/2>
- Taylor, B. N., & Cassagnol, M. (2022). Alpha Adrenergic Receptors. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539830/>
- Thapar, A., & Stergiakouli, E. (2008). An Overview on the Genetics of ADHD. *Xin Li Xue Bao. Acta Psychologica Sinica*, 40(10), 1088.
<https://doi.org/10.3724/SP.J.1041.2008.01088>
- Vasan, S., & Olango, G. J. (2022). Amphetamine Toxicity. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 23(1), 27–36. <https://doi.org/10.1055/s-2002-20586>
- Vo, K., Neafsey, P. J., & Lin, C. A. (2015). Concurrent use of amphetamine stimulants and antidepressants by undergraduate students. *Patient Preference and Adherence*, 9, 161.
<https://doi.org/10.2147/PPA.S74602>
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Kollins, S. H., Wigal, T. L., Newcorn, J. H., Telang, F., Fowler, J. S., Zhu, W., Logan, J., Ma, Y., Pradhan, K., Wong, C., & Swanson, J. M. (2009). Evaluating Dopamine Reward Pathway in ADHD: Clinical Implications. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 302(10), 1084.
<https://doi.org/10.1001/JAMA.2009.1308>

- Waller, D. G., & Sampson, A. P. (2018). Substance abuse and dependence. *Medical Pharmacology and Therapeutics*, 675–688. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-7167-6.00054-3>
- Weber, J., & Siddiqui, M. A. A. (2009). Lisdexamfetamine dimesylate: In attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *CNS Drugs*, 23(5), 419–425. <https://doi.org/10.2165/00023210-200923050-00005/FIGURES/2>
- Yadav, S. K., Bhat, A. A., Hashem, S., Nisar, S., Kamal, M., Syed, N., Temanni, M. R., Gupta, R. K., Kamran, S., Azeem, M. W., Srivastava, A. K., Bagga, P., Chawla, S., Reddy, R., Frenneaux, M. P., Fakhro, K., & Haris, M. (2021). Genetic variations influence brain changes in patients with attention-deficit hyperactivity disorder. *Translational Psychiatry* 2021 11:1, 11(1), 1–24. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01473-w>
- Yleistä tietoa adhd:stä – ADHD-liitto.* (2023). <https://adhd-liitto.fi/adhd-tietoa/yleista-tietoa-adhdsta/>