



Huumeidenkäytön neurobiologinen tutkimus: eettiset ja poliittiset vaikutukset

Huumeriippuvuus tarkoittaa käyttäytymismallia, jossa käyttö on muuttunut hallitsemattomaksi. Huumeriippuvainen voi haluta käytön lopettamista mutta pitää sitä vaikeana käytön kielteisistä seurauksista huolimatta. Neurobiologiassa tapahtunut kehitys auttaa ymmärtämään paremmin prosessia. Uusin tutkimus tarjoaa nykyisin myös vankat tieteelliset perusteet päihderiippuvuuden luokitteluksi psykiatriseksi häiriöksi – yleensä päihderiippuvuutta on pidetty kroonisena ja uusiutuvana aivosairautena.

Useimmissa väärinkäytön neurobiologisissa tutkimuksissa on

keskitytty huumausaineiden vapauttaman välittäjäaineen, dopamiinin, osuuteen palkitsemisjärjestelmän toistuvassa aktivoinnissa. Kyseessä on ilmapuntarin tavoin toimiva monimutkaisten aivorakenteiden kytkentäjärjestelmä, joka ilmaisee henkilön fyysistä ja psyykkistä tilaa. Alan nopea teknologinen kehitys viime aikoina on poikanut uusia lähestymistapoja, joissa otetaan huomioon muidenkin välittäjäaineiden osuus prosessissa. Niin ikään tutkitaan yksilöiden välisiä geneettisiä eroja. Parantamalla tietämystä riippuvuuden kehittymisestä tutkimus voi luoda perustan uusille

psykologisille ja farmaseuttisille hoidoille ja ennaltaehkäisystrategioille. Tähänastiset tulokset ovat lupaavia, mutta niiden merkitystä voidaan helposti yliarvioida tai ne voidaan käsittää väärin. Niihin liittyy myös joitakin merkittäviä eettisiä kysymyksiä, jotka vaativat huolellista pohdintaa. Tässä katsauksessa esitetään yhteenveto alalla tapahtuneesta kehityksestä pääpiirteissään. Samalla on syytä tuoda esiin se tosiasia, että kaikkien potentiaalisten uusien lähestymistapojen turvallisuutta ja tehokkuutta on arvioitava huolellisesti ennen niiden ottamista rutiininomaiseen käyttöön.

Määritelmät

Välittäjäaine: hermosolujen tuottama ja erittämä kemikaali. Jotkin näistä molekyyleistä (gamma-aminovoihappo, glutamiinihappo) osallistuvat hermosolujen väliseen viestintään; toiset (dopamiini, noradrenaliini, serotoniini) puolestaan moduloivat (voimistavat tai heikentävät) tiedonkulkua.

Palkitsemisjärjestelmä: järjestelmä aivoissa, joka aktivoituessaan vahvistaa käyttäytymistä. Tutkimustietojen mukaan huumeiden väärinkäytön aikaansaama mielihyvä johtuu tämän järjestelmän aktivoitumisesta.

Avainkohdat yhdellä silmäyksellä

1. Neurobiologinen tutkimus yrittää selvittää, miten riippuvuudelle altistavat aineet muuttavat neurokemiallisesti aivojen palkitsevuuteen liittyvää reititystä, mikä tekee aineista houkuttelevampia ja yllyttää käyttämään niitä toistuvasti.
2. Yhä useammat tutkimukset viittaavat siihen, että jatkuva huumeidenkäyttö voi aiheuttaa pitkäaikaisia häiriöitä motivaation ja tarkkaavaisuuden, päätöksenteon ja impulssinestokyvyn säätelyyn osallistuvien neurokognitiivisten toimintojen moduloinnissa.
3. Hermoston kuvantaminen ja geeniteknikka voivat auttaa määrittämään tarkemmin riippuvuuteen kiinteästi liittyviä mekanismeja ja tunnistamaan yksilöt, jotka ovat alttiita riippuvuuden kehittymiselle. Tämä mahdollistaisi toimenpiteiden kohdentamisen niihin yksilöihin, joilla riippuvuuden todennäköisyys on muita suurempi.
4. Tulevaisuudessa riippuvuusikäyttäytymistä voidaan ehkä lievittää tiettyihin välittäjäainejärjestelmiin kohdennetuilla uusilla lääkeshoidoilla, lääkeshutteilla, lääkerokotteilla tai neurologisilla hoidoilla.
5. Neurotieteellisen ja geneettisen tutkimuksen avulla pyritään selittämään riippuvuuden syitä mahdollisimman tarkasti aivoprosessien perusteella. Tällaiset kausaaliset tai liian yksinkertaistetut riippuvuusmallit voivat kuitenkin johtaa huumeriippuvaisia rankaisevaan politiikkaan, tärkeiden sosiaalipolitiikkojen laiminlyöntiin tai nykyisten hyviksi todettujen huumehoitomallien väheksymiseen.
6. Riippuvuuden neurotieteellisen tutkimuksen eettiset ja poliittiset vaikutukset vaativat kiireellistä tarkastelemista kehityksen varmistamiseksi siten, että turvataan ihmisoikeudet ja suojellaan itsemääräämisoikeuden, vapauden, tasa-arvon ja yksityisyyden kaltaisia eettisiä arvoja.

1. Riippuvuuden neurobiologinen tutkimus

Lähes kaikki huumaussaineet, joiden tiedetään aiheuttavan riippuvuutta tai altistavan ihmisen väärinkäytölle, lisäävät dopamiini-nimisen välittäjäaineen vapautumista aivokuoren alla sijaitsevassa rakenteessa, accumbens-tumakkeessa. Dopamiinia vapauttavien hermosolujen soluruumiit sijaitsevat ventraalisella keskiaivojen peitealueella ja mustatumakkeessa (ks. kuva). Nämä dopaminergiset hermosolut muodostavat ns. mesokortikolimbisen radan. Ne stimuloivat eri aivorakenteita, kuten otsalohkon etuosan aivokuorta, manteliumaketta ja aivotursoa, jotka kaikki ovat aivojen "mielihyvakeskukseksi" kutsutun järjestelmän osia.

Useimmissa neurobiologisissa malleissa riippuvuuden selitetään aiheutuvan kineettisten reaktioiden muutoksista ja lisääntyneestä dopamiinin erityksestä, koska huumaussaineet vapauttavat dopamiinia ja aktivoivat palkitsemisjärjestelmän. Näiden teorioiden mukaan tämä aivojen säätelyhäiriö johtuu joko dopaminergisten hermosolujen lisääntyneestä reaktiivisuudesta mielihyvää ja riippuvuutta aiheuttavan aineen tuottamille ärsykkeille tai dopamiinisignaalien vaimenemisesta ja palkitsevuuteen liittyvän reitin aktiivisuuden heikentymisestä. Dopamiinia erittyy luonnollisesti, kun mielihyvän kokemus on uusi, odottamaton tai odotettua parempi. Dopamiinin erityis auttaa ihmistä muistamaan mielihyvää ennakoivat signaalit. Huumeidenkäyttö saa dopamiinijärjestelmän toimimaan ylikierroksilla, jolloin toistuvan mielihyvän kokemuksen tavoittelu voi syrjäyttää muut tärkeät tavoitehakuiset toiminnot.

2. Neurobiologian uudet lähestymistavat riippuvuuteen

Vaikka dopamiinilla on keskeinen ja kiistaton rooli palkitsevuuden tuottamisessa, joidenkin viimeaikaisten tutkimusten mukaan huumaussaineiden aiheuttama riippuvuus ei välttämättä johdu suoraan niiden vaikutuksesta dopaminergisiin hermosoluihin. On olemassa jonkin verran viitteitä siitä, että dopamiini vaikuttaa ketjun lopussa kahteen muuhunkin neuromodulaattoriin, nimittäin noradrenaliiniin

ja serotoniiniin, joista ensimmäinen osallistuu tarkkaavaisuuden ja toinen impulsiivisuuden säätelyyn. Eläintutkimukset osoittavat, että noradrenergiset ja serotonergiset neuronit ovat toisiinsa kytkettyjä (rajoittavat toistensa toimintaa) ja että toistuva altistuminen huumaussaineille häiritsee niiden välistä säätelyä. Tämän seurauksena noradrenergiset ja serotonergiset hermosolut muuttuvat ajan kuluessa autonomisiksi ja alkavat reagoida epänormaalin voimakkaasti ulkoiisiin ärsykkeisiin. Teorian mukaan tämä hermosolujen välisen kytkennän purkautuminen, joka aiheutuu pitkään jatkuneesta huumeidenkäytöstä, selittäisi häiriöt motivaation säätelyssä ja kyvyssä hillitä impulsiivisuutta.

Eläinkokeiden ja muiden tutkimustulosten mukaan riippuvuusalttius vaihtelee huomattavasti. Neurobiologisessa tutkimuksessa käytettävien uusien tekniikoiden avulla pystytään jo tunnistamaan yksilöllisiä neuropsykologisia ja geneettisiä eroja, jotka saattavat vaikuttaa yksilöiden alttuteen huumeriippuvuuden kehittymiselle.

3. Riippuvuustutkimuksessa käytettävät uudet tekniikat

Geeni- ja molekyylibiologian edistysaskeleet, kuten reseptorialatyypien, kuljettajien ja endogeenisten agonistien kloonaukset ja sekvensointi, ovat auttaneet tutkijoita tunnistamaan kyseisten reseptorien tai kuljettajien vaikutuskohtia ja kohdistamaan niihin joko toimintaa hillitseviä (antagonistit) tai toimintaa stimuloivia aineita (agonistit tai osittaisagonistit). Geneettisen muuntelun tekniikoilla on onnistuttu lisäämään (esim. yliekspressoituvat mutantit) tai estämään (esim. siirtogeeniset tai poistogeeniset vallitsevat negatiiviset mutantit) tietyn analysoitavana olevan molekyylin toimintaa eläinmalleilla.

Ihmisillä riippuvuuden altistusgeenejä on yritetty tunnistaa geenitutkimuksilla. Laajoilla kytkenä- ja assosiaatiotutkimuksilla on tunnistettu useita lupaavia riippuvuudelle altistavia geeniehdokkaita, mutta tähän mennessä vain harvoja näistä alleeleista on pystytty monistamaan johdonmukaisesti, ja monet assosiaatioista ovat heikkoja.

"Neurotieteiden kehitys on muuttamassa käsitystämme päihderiippuvuuden syntytaivoista ja avaamassa näkymiä uusien hoitomallien tutkimukseen. Näitä lupaavia lähestymistapoja on kuitenkin arvioitava tarkasti ennen niiden käyttöönottoa, jotta varmistetaan paras mahdollinen lopputulos ja taloudellinen tehokkuus."

**EMCDDA:n johtaja
Wolfgang Götz**

Kvanttamalla hermosta esimerkiksi fMRI-, PET-, SPECT-, MEG- ja EEG-tekniikoilla on saatu lisää tietoa siitä, millä tavoin huumaussaineista johtuvat aivomuutokset voivat aiheuttaa huumeriippuvaisilla todetun kaltaisia kognitiivisia häiriöitä. Nämä ei-invasiiviset tekniikat voivat auttaa tunnistamaan neuropsykologisia häiriöitä, jotka saattavat olla syynä ihmisen kyvyttömyyteen lopettaa huumeidenkäyttö.

4. Riippuvuuden perinteiset ja uudet hoitomallit

Riippuvuutta on perinteisesti hoidettu lääkehoidon ja psykososiaalisten hoitojen yhdistelmällä. Lääkehoitoina käytetään yleensä joko (i) lääkkeitä, jotka estävät riippuvuutta aiheuttavan aineen toimintaa (esim. heroiiniriippuvuuden uusiutumisen ehkäisemisessä käytettävä naltreksoni) tai tekevät käytön vastenmieliseksi (esim. alkoholiriippuvuuteen käytetty disulfirami), tai (ii) lääkkeitä, joilla korvataan riippuvuutta aiheuttava aine vähemmän haitallisella aineella (esim. opioidikorvaushoito metadonilla). Nikotiinikorvaushoito on yleinen tupakoinnin lopettamisessa käytettävä korvaushoito, mutta se ei ole erityisen tehokas. Joitakin hoitoja voidaan käyttää lyhyitä aikoja käyttäjän vieroittamiseksi kaikenlaisista huumeista. Psykososiaalisiin hoitoihin kuuluvat kognitiivinen käyttäytymisterapia, motivoivat haastattelut, huumeneuvonta tai 12 askeleen tukiryhmät. Ne ovat hyödyllinen lisä lääke- ja lääkärinhoitoon onnistuneen hoitovasteen saamiseksi pitkällä aikavälillä.

Kehitys neurobiologisessa tutkimuksessa on johtanut dopaminergiseen järjestelmään kohdennettujen lääkkeiden käyttöön. Tämä strategia ei kuitenkaan ole vielä osoittautunut tehokkaaksi riippuvuushoidossa, mahdollisesti siksi että lääke on kohdennettu väärään dopamiinireseptoriin (esim. D2) tai siksi että myös muut moduloivat välittäjäainejärjestelmät on huomioitava.

Parhailtaan kehitetään tai tutkitaan useita muita uusia hoitomalleja, jotka voivat tarjota toisenlaisia näkökulmia joidenkin huumeriippuvuuden muotojen hoitoon. Näihin kuuluvat immunoterapiat sellaisten nikotiinin, kokaiinin ja herooinin vaikutukset neutraloivien "rokotteiden" muodossa, jotka sitovat kohdeaineen itseensä verenkierrassa ja estävät sen pääsyn aivoihin. Neurokirurgia on kokeilevan hoidon invasiivisin ja pysyvin muoto, mutta siihen liittyy merkittäviä eettisiä ongelmia. Hieman maltillisempi mutta silti eettisesti kyseenalainen hoitomuoto on aivojen syvien osien sähköstimulaatio, jossa riippuvuuteen vaikuttaville aivoalueille, kuten aivosareen, istutetaan stimuloivia sähköelektrodeja. Vähemmän invasiivisiin menetelmiin kuuluu transkraniaalinen magneettinen stimulaatio, jossa hermotoimintaa tasapainotetaan tai aktivoidaan kallon ulkopuolelta pienen magneettikelan avulla. Mikään näistä lähestymistavoista ei ole tällä hetkellä täysin

varmaksi osoitettu, ja niillä kaikilla on omat potentiaaliset kustannuksensa ja hyötynsä.

5. Riippuvuuden syntyä selittävät kausaalimallit

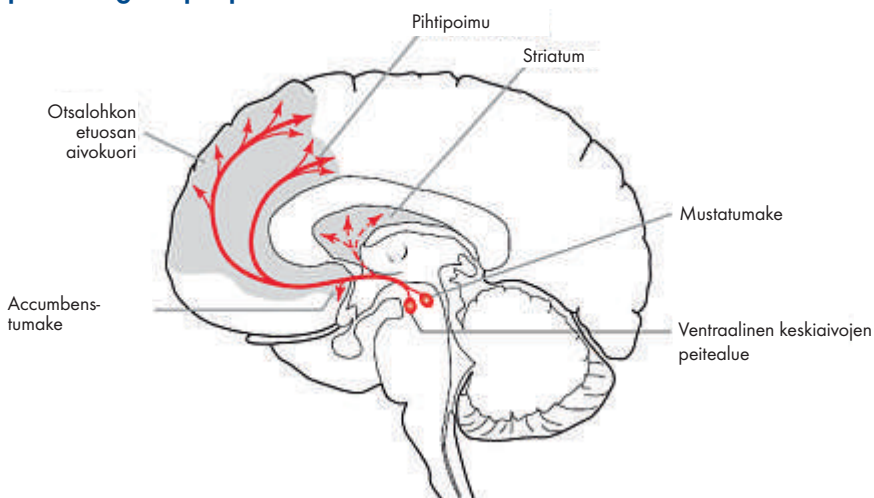
Asianmukaisista hoitotoimenpiteistä tehtäviin päätöksiin vaikuttaa merkittävästi se, miten riippuvuus ymmärretään yhteiskunnassa. Riippuvuuden määrittelemisen häiriöksi, jonka seurauksena käyttäjä ei pysty hallitsemaan huumeidenkäyttöään, on vastoin aiemmin vallinnutta käsitystä huumeidenkäyttäjistä itsenäisinä yksilöinä, jotka harjoittavat vapaaehtoisesti laiton toimintaa. Vielä nykyisinkin jotkut tutkijat suhtautuvat epäilevästi riippuvuuden olemassaoloon. Onkin tärkeää selvittää, missä määrin huumeriippuvaiset pystyvät itse päättämään omista teoistaan. Aivosairauteen pohjautuvassa riippuvuuden selitysmallissa kyseenalaistetaan näkemys huumeidenkäytöstä vapaaehtoisena valintana sillä perusteella, että pitkittynyt huumeidenkäyttö aiheuttaa pitkäaikaisia muutoksia tahtoa säätelevissä aivojen osissa. Nämä aivomuutokset voivat selittää, miksi huumeriippuvaiset jatkavat huumeidenkäyttöä mielihyvän kokemusten asteittaisesta heikkenemisestä ja vakavista haittavaikutuksista huolimatta. Sama malli voisi myös puolustaa teoriaa siitä, etteivät huumeriippuvaiset kykene tekemään

itsenäisiä, tietoisia valintoja eivätkä toimimaan niiden mukaan. Huumeidenkäyttö käsittää monitahoisen yhdistelmän erilaisia käyttäytymismuotoja, ja jopa huumeriippuvaisen itseohjautuvuudessa on yksilöllisiä eroja. Uusien neurobiologisten tutkimustulosten liian yksinkertaistetun tulkinnan vaarana on, että riippuvuuden hoidossa tarjotaan mahdollisuuksiin suhtaudutaan turhan optimisesti ja niitä käytetään vääränä perusteena pakotetuille, hyvin invasiivisille tai jopa vahingollisille hoidoille ottamatta riittävästi huomioon laajempia ihmisoikeuksiin liittyviä ja eettisiä seurauksia.

6. Eettiset ja poliittiset vaikutukset

Neurobiologinen tutkimus voi lisätä merkittävästi tietämystä siitä, miten itseohjautuvia huumeriippuvaiset ovat ja missä määrin he ovat itse vastuussa teoistaan. Huumeriippuvaisen kyky päättää itsenäisesti huumeidenkäytöstään on kiistatta heikentynyt silloin, kun he ovat akuutisti huumeiden vaikutuksen alaisia tai heillä on vakavia vieroitusoireita. Tämä kyky vaihtelee kuitenkin merkittävästi, ja potilaan tilan vakauduttua häneltä voidaan – ja pitäisi – pyytää tietoinen suostumus niin, että hän suostuu sitoutumaan hoitoon pakottamatta ja täysin tietoisena sen mahdollisista riskeistä ja hyödyistä. Mikäli neurobiologinen tutkimus johtaa uusien hoitomallien kehittämiseen, ne yhdistetään nykyisiin hoitoihin, joita ne toivottavasti myös täydentävät. Potilaille on annettava tietoa eri hoitovaihtoehdoista, ja jokaisen uuden hoitomuodon kustannukset ja hyödyt sekä mahdollinen teho on arvioitava tarkasti. Invasiivisia tai vaarallisia hoitoja on vaikea perustella, jos käytössä on jo turvallisempia vaihtoehtoja. On vakava eettinen ongelma, jos potilaat eivät saa itse vaikuttaa siihen, minkälaista hoitoa heille annetaan. Erityisen tärkeitä nämä kysymykset ovat rikosoikeusjärjestelmän piirissä, jossa esiintyy jonkin verran hoitoon pakottamista. Yleisesti hyväksytyyn eettiseen periaatteen mukaan vankilaympäristössä tulisi tarjota samaa hoitoa kuin laajemmassa yhteisössä. Olisi eettisesti arveluttavaa antaa vangeille suhteettoman paljon uusia hoitoja ja evätä heiltä muut, jo tehokkaiksi osoittautuneet hoidot.

Dopaminergiset projektiot keskiaivoista otsalohkon etuosaan



Huom: Mesokortikolimbiset dopaminergiset hermosolut ventraaliselta keskiaivojen peitealueelta ja mustatunakkeesta projisoituvat palkitsemisjärjestelmän keskeiseen rakenteeseen, accumbens-tunakkeeseen, sekä niille aivokuoren alueille, jotka ohjaavat valintoja, kuten esimerkiksi sitä, käyttääkö henkilö huumeita (esim. otsalohkon etuosan aivokuori ja pihthipoimu). Projektoissa keskiaivoista syntyy yhteyksiä myös striatumiin.

Lähde: Hyman ym., 2006.

Teemana huumeet -julkaisut ovat Lissabonissa toimivan Euroopan huumaussaineiden ja niiden väärinkäytön seurantakeskus EMCDDA:n tilannekatsausarja, jonka osia ilmestyy kolmesti vuodessa Euroopan unionin 23 virallisella kielellä sekä norjaksi ja turkiksi. Alkuperäiskieli on englanti. Julkaisut ovat jäljennettävissä edellyttäen, että lähde mainitaan.

Ilmaistilausten yhteydessä pyydetään ilmoittamaan tilauksen haluttu kokoonpano sähköpostiosoitteeseen publications@emcdda.europa.eu

Rua da Cruz de Santa Apolónia, 23-25, 1149-045 Lissabon, Portugal
P. +351 218113000 • F. +351 218131711
info@emcdda.europa.eu • www.emcdda.europa.eu

Päätelmiä ja huumeepoliittisia näkökohtia

- 1. Neurotiede voi auttaa ymmärtämään paremmin riippuvuutta ja johtaa mahdollisesti siitä kautta uusien hoitomuotojen kehittämiseen. Alalla tehtävää tutkimusta on edelleen tarpeen tukea. Samalla olisi tarkasteltava, miten eurooppalaista tutkimusta voitaisiin edistää ja parhaiten organisoida.**
- 2. Teoria toistuvan huumeidenkäytön aiheuttamista pitkäaikaisista muutoksista aivojen neurotransmissiossa on vahva peruste tutkimukselle, jossa pyritään määrittämään nämä muutokset ja löytämään keinoja niiden ehkäisemiseksi.**
- 3. Uudet menetelmät, esimerkiksi hermoston kuvantaminen ja geenitutkimus, voivat auttaa ymmärtämään paremmin riippuvuusalttiudessa havaittuja yksilöllisiä eroja, vaikka sosiaalisetkin tekijät ovat luonnollisesti tärkeitä. On kuitenkin kyseenalaista, kuinka paljon näitä menetelmiä voidaan hyödyntää käytännössä.**
- 4. Uusien immunologisten menetelmien ja neurologisten tekniikoiden tehokkuutta on arvioitava tarkasti. Jotkin hoitomallit nostavat esiin merkittäviä eettisiä ja sosiaalisia ongelmia, jotka voivat kompensoida saatavia etuja tai jopa ylittää ne.**
- 5. Neurobiologinen tutkimus tukee riippuvuuden lääketieteellistä selitysmallia. Monet päihdeongelmat koskevat kuitenkin sellaista laitonta käyttöä, johon ei liity riippuvuutta. Niinpä ratkaisevaa on, mitkä lähestymistavat kannustavat parhaiten juuri päihderiippuvaiset (ja etenkin hoitoa vastustelevat henkilöt) hoitoon.**
- 6. Yksi keskeinen poliittinen haaste on löytää tapoja valistaa kansalaisia riippuvuuden neurobiologisista syistä, samalla kun myönnetään henkilökohtaisten ja sosiaalisten valintojen vaikuttavan niin ikään huumeidenkäyttöön ja huumeriippuvuuteen.**

Keskeiset lähteet

Deroche-Gamonet, V., Belin, D. ja Piazza, P. V. (2004), "Evidence for addiction-like behavior in the rat", *Science*, nide 305, nro 5686, s. 1014-1017.

EMCDDA (2009), "Addiction neurobiology: ethical and social implications", *Monograph* nro 9, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Lissabon (painettu versio).

Goodman, A. (2008), "Neurobiology of addiction: An integrative review", *Biochemical Pharmacology*, nide 75, nro 1, s. 266-322.

Hyman, S. E., Malenka, R. C. ja Nestler, E. J. (2006), "Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory", *Annual Review of Neuroscience*, nide 29, s. 565-598.

Nutt, D., Robbins, T. ja Stimson, G. (2007), "Drugs futures 2025", teoksessa Nutt, D., Robbins, T., Stimson, G., Ince, M. ja Jackson, A. (toim.), *Drugs and the future: Brain science, addiction and society*, Academic Press, London, s. 1-6.

Schultz, W., Dayan, P. ja Montague, P. R. (1997), "A neural substrate of prediction and reward", *Science* 275, s. 1593-1599.

Tassin, J.-P. (2008), "Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse", *Biochemical Pharmacology*, nide 75, nro 1, s. 85-97.

Volkow, N. D., Fowler, J. S. ja Wang, G. J. (2004), "The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies", *Neuropharmacology*, nide 47, täydennysosa 1, s. 3-13.

Verkkotiedotus

Yhdistyneiden Kansakuntien yleiskokous (1948), *YK:n yleismaailmallinen ihmisoikeuksien julistus*, Yhdistyneet Kansakunnat, Helsinki

<http://www.unhchr.ch/udhr/lang/fin.htm>

UNAIDS (2006), *HIViä/AIDSia sekä ihmisoikeuksia koskeva kansainvälinen ohjeistus (konsolidoitu versio)*, YK:n ihmisoikeusvaltuutetun toimisto ja YK:n HIV/AIDS-ohjelma, Geneve

http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub07/jc1252-internguidelines_en.pdf

GeneWatch UK (2004), *Three reasons not to buy the NicoTest genetic test*

http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/Nicotest_brief_final.pdf



Julkaisutoimisto
Publications.europa.eu

VIRALLINEN JULKAISIJA: Euroopan yhteisöjen virallisten julkaisujen toimisto
© Euroopan huumaussaineiden ja niiden väärinkäytön seurantakeskus, 2009

JOHTAJA: Wolfgang Götz

KIRJOITTAJA: Tri Jean-Pol Tassin, Director of research, Inserm, Collège de France

TOIMITTAJA: Marie-Christine Ashby

GRAAFINEN SUUNNITTELU: Dutton Merryfield Ltd, United Kingdom

Printed in Luxembourg