

Verslaving: neurobiologische aspecten, implicaties voor behandeling

We weten al lange tijd dat je bij verslaving veranderingen ziet in gedrag en functioneren.

Daarbij spelen omgeving, aanleg, effect van middel allemaal een bepaalde rol.

Tot voor kort was het praktisch alleen mogelijk om onderzoek naar iets als craving te doen mbv psychologisch onderzoek (vragenlijsten), waarbij je eigenlijk niet wist wat je nu precies aan het meten was. Daarnaast was dierexperimenteel onderzoek (o.a. om te kijken of het effect van een middel gewenst was) gebruikelijk.

Onderzoek aan de hersenen was, behalve met EEG of röntgenonderzoek, verder alleen mogelijk na overlijden.

Verder was een groot probleem, dat verslaving gezien werd als iets wat toch niet echt te behandelen was, waardoor onderzoekers, maar ook farmaceutische industrie niet bijster geïnteresseerd waren in onderzoek naar mogelijke medicatie.

Jarenlang was daarmee disulfiram een van de weinige middelen (bij toeval ontdekt) en vanaf de jaren 60 methadon de andere (naast hulpmiddelen bij ontwenning)

In de laatste decennia is hierin verandering gekomen

**Biologische schade** door m.n. alcohol al lang bekend (Korsakof, dementie)

Inleiding: ontwikkelingen afgelopen 30 jaar

– betere (systematische) diagnostiek: van alleen vragenlijsten tot MRI, PET-scans (technieken waarmee in vivo onderzoek gedaan kan worden)

meer inzicht in erfelijke factoren; delen van hersenen die rol spelen bij o.a. craving

beter begrip >>> betere behandeling

Neurobiologische theorieën verslaving

### **Dopamine en Reward:**

*mesolimbisch dopamine Reward* hypothese

Kern in deze theorie: alle “beloningslijnen” komen samen bij een kritisch belangrijke dopaminerge synaps

*Psychomotore Stimulerings theorie:* belangrijkste element hierin is positieve bekrachtiging door drugs; ook hierin een gemeenschappelijke biologische component (dopamine)

### **Executieve functioneren**

Motivatie circuit: prefrontale cortex/ventraal striatum hypothese: veranderd functioneren prefrontale cortex die mogelijk oorzaak is van wegvallen remming van zoeken naar beloning

Verlies controle en toename als positief ervaren effect van drugs: door gebruik van drugs als

krachtiger “beloning” (vergeleken met andere prikkels) aanpassing in belonings-, motivatie-, geheugen- en controlecircuit in hersenen. Normale positieve prikkels worden niet meer als voldoende ervaren

### **Relapse**

Deels is er sprake van conditionering

### **Reward en Stress**

Centrale rol voor drie neurotransmitters: dopamine, opiaat en GABA. (itt alleen dopamine)

### **Cellulaire theorieën, Moleculaire theorieën**

Gemeenschappelijke elementen: beloning/stress circuit; gedragsmatige output en een drug- en cues op te roepen craving circuit

In meeste modellen spelen o.a. nucleus accumbens en soms amygdala een centrale rol.

Het is erg waarschijnlijk dat **niet alleen dopamine** een rol speelt, maar dat elementen die los staan van dopaminerge systeem het beloningssysteem ook kunnen activeren.

Middelen:

**alcohol**, (er bestaan geen “alcoholreceptoren”)

bekende (blijvende) schade zoals syndroom van Korsakof, maar ook andere schade is mogelijk: krimpen (atrofie) hersenen, verstoord evenwicht tussen “ prikkelende” neurotransmitters (glutamaat) en remmende (GABA), direct stimuleren van vrijkomen van serotonine en dopamine  
Tijdens ontwenning: afname dopaminerge activiteit in delen van hersenen, (duurt ook langer dan lichamelijke ontwenning)  
Tijdens gebruik van alcohol: aanpassing van transmissie door GABA (afname gevoeligheid) en glutamaat (toename gevoeligheid)  
Gevolgen: er is o.a. sprake van langdurig effect van alcohol op rewardsysteem, zich o.a. uitend in langer durende stemmingsklachten

**cannabis** (er bestaan receptoren voor cannabis, oa in basale ganglia

Cannabis remt door GABA-geïnduceerde remming (met als gevolg: ontremming )

Er is sprake van tolerantie en een ontwenningbeeld is beschreven (afname eetlust, prikkelbaar, rusteloosheid)

Tijdens gebruik: angst/panieklachten, verergeren van schizofrenie-achtige symptomen bij personen die kwetsbaar zijn voor ontwikkelen van schizofrenie.

### **Cocaine**

Al vanaf begin jaren 90 vd vorige eeuw, is onderzoek met beeldvorming verricht naar de effecten van cocaine, meer dan bij andere middelen.

Met dit onderzoek is het mogelijk om bijvoorbeeld craving of euforie te koppelen aan bepaalde delen van de hersenen. Ook is het mogelijk om zichtbaar te maken waar en in welke mate hersenactiviteit verandert tijdens en (lange tijd) na gebruik of wat het effect van bepaalde medicijnen hierbij is .

Niet alleen blijkt de hersenactiviteit langdurig veranderd te zijn, ook blijkt dat craving op te wekken is en te correleren met verandering van activiteit in bepaalde hersendelen.

Deze veranderingen blijken nog maanden na het bereiken van abstinentie aanwezig te zijn.

Er blijken niet alleen FUNCTIONELE veranderingen te zijn, maar ook structurele. Zo blijkt er sprake van afname van grijze stof in bepaalde delen van de hersenen.

Hoewel medicatie nog in ontwikkeling is, maakt dit type techniek die ontwikkelingen wel wat makkelijker omdat je kunt zien wat er gebeurt in de hersenen

### **Nicotine**

Er zijn weinig onderzoeken verricht met beeldvorming.

Wel zijn er aanwijzingen dat chronisch gebruik van nicotine (vooral roken) effecten heeft op Dopamine-receptoren (door afname in receptoren of afname gevoeligheid), waardoor o.a. effect van haloperidol minder is.

### **Behandeling**

Behandeling in brede zin kan zich op verschillende doelen richten:

- x voorkomen dat iemand weer gaat gebruiken (medicamenteus door “ vervangende” medicatie: buprenorfine of methadon bij opiaten)
- voorkomen dat als iemand gebruikt, het middel effect heeft:(naltrexon bij opiaten: receptoren al bezet; vaccinatie bij cocaine: voorkomen dat cocaine hersenen bereikt)
- er voor zorgen dat iemand een onaangename ervaring heeft als hij gebruikt (disulfiram bij alcohol)
- beïnvloeden craving (oa bij nicotine)
- onderzoek richt zich ook op voorspellen van welk middel het beste past bij een individu

### **Literatuur:**

Boek: George F Koob, Michel Le Moal: Neurobiology of Addiction. *Academic Press* 2006.

Artikel (volledige tekst) The neurobiology of drug addiction. GF Koob and EJ Nestler

<http://neuro.psychiatryonline.org/cgi/content/abstract/9/3/482>

Website

(National Institute on Drug Abuse) <http://www.drugabuse.gov/scienceofaddiction/>