

VERSLAAFDE HERSENS

Bij verslaafd worden speelt het geheugen een cruciale rol

Wat gebeurt er in het brein van de verslaafde? Steeds meer onderzoek werpt licht op de genetische aanleg om verslaafd te worden, het effect van de verslaving op systemen in de hersenen en de mogelijkheden om een verslaving te doorbreken.

DE FOTO IS HELAAS
NIET BESCHIKBAAR
VOOR INTERNET

MAARTEN EVENBLIJ

Verslaving is een ziekte. Dat is het afgelopen decennium duidelijk geworden door wetenschappelijk onderzoek. Er zijn geen redenen te bedenken waarom het verslaafd raken aan alcohol, cocaïne, sigaretten of voeding meer met 'eigen schuld' te maken zou hebben dan het krijgen van een hartinfarct, schizofrenie of kanker. Net als voor deze ziekten is ook voor verslaving het ene individu gevoeliger dan het andere. En er zijn, zowel bij mensen als bij proefdieren, duidelijke en persistente veranderingen in de hersenen van verslaafden waargenomen die overduidelijk een relatie hebben met het verslavingsgedrag. Des te opvallender is het dat in de samenleving - en dikwijls ook in de zorg - verslaving vaak wordt gezien als (crimineel) gedrag van mensen die beter zouden kunnen weten. Afkicken zonder behandeling van het brein waar de verslavingsziekte zetelt, is dan ook in hoge mate ineffectief. Misschien zelfs wel onmenselijk.

STRESS

Onderzoekers concluderen dat combinaties van bepaalde factoren bijna zeker tot verslaving leiden. Experimenten met speciaal gefokte rattenlijnen leveren wat dat betreft interessante uitkomsten. Door ze in de juiste levensfase bloot te stellen aan stress zijn ook de meest ongevoelige ratten verslaafd te maken. Bijvoorbeeld door zeer jonge of iets oudere babyratjes tijdelijk weg te halen bij de moeder, een middel toe te dienen dat de temperatuur verlaagt, of door de nachtdiertjes met licht te

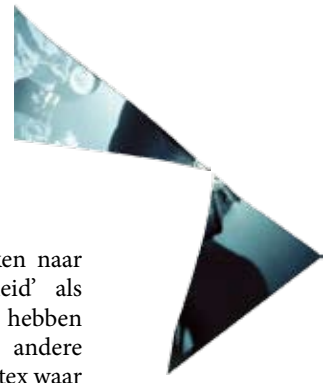
beschijnen. In de hersenen ontstaan dan duidelijke veranderingen, met name in de dopaminerge hersensystemen.

Ook zijn er genen gevonden die een rol spelen bij de aanleg voor verslaving. Eén van die genen, het in Nijmegen geïdentificeerde *Aph-1b*-gen, is betrokken bij het gamma-secretase-complex. Dat heeft diverse en nogal algemene functies in het lichaam, waaronder het stimuleren van de neuronale ontwikkeling van mens en dier. De hersenen van laboratoriumratten die drie kopieën van dit gen hebben, ontwikkelen zich sneller dan die van de rattenstammen die slechts één of twee kopieën hebben. Ook drinken ze meer alcohol en zijn ze gevoeliger voor verslaving aan cocaïne.

'Die verschillen in snelheid van ontwikkeling van de hersenen bepalen mogelijk hoe opgroeiende individuen een interactie aangaan met hun omgeving. Bijvoorbeeld wanneer een stressvolle gebeurtenis een langdurig effect zal hebben', zegt dr. Bart Ellenbroek, die samen met prof. dr. Lex Cools de afdeling Psychoneurofarmacologie van het UMC St Radboud leidt en zoekt naar oorzaken voor individuele verschillen in drugsmisbruik bij proefdieren. 'Daarom kan het ene individu gevoelig zijn voor trauma's in de peutersjeden, terwijl bij het andere stress op wat latere leeftijd grote invloed heeft op het verslavingsgedrag.'¹

STRESSHORMONEN

Ook in Leiden, bij de afdeling Medische Farmacologie, speuren onderzoekers naar de relatie tussen stress en verslaving. In dit geval bij muizenstammen die verschillen in gevoeligheid voor cocaïne. In haar promotieonderzoek concludeert drs. Inge de Jong dat daarvoor een genetische component is en dat stress-



hormonen na herhaalde toediening (sensitisatie) in belangrijke mate bijdragen aan een verhoogde gevoeligheid voor cocaïne. Opvallend daarbij is dat dit effect alleen optreedt bij de combinatie van corticosteroiden en adrenaline. 'Onomstotelijk is ook aangetoond dat deze beide stresshormonen een cruciale rol spelen bij leren en geheugen en bij emotionele en cognitieve processen. Hersengebieden die bij die processen betrokken zijn, reageren sterk op corticosteroiden en adrenaline. Wij constateren dat beide hormonen essentieel zijn voor het ontstaan van blijvende veranderingen ten gevolge van cocaïne-toediening in daarvoor gevoelige individuen.'

In het onderzoek van De Jong blijken gebieden die onderdeel zijn van het zogenoemde mesocorticolimbische dopaminesysteem een cruciale rol te spelen. Hersengebieden die bij haar en in andere wetenschappelijke literatuur dikwijls terugkeren als veranderd na toediening van verslavende middelen, zijn nucleus accumbens, prefrontale cortex, amygdala en hippocampus. Gebieden die centraal staan bij beloning en verslaving, leren en het vormen van geheugen, cognitie en emotie.

Het dopaminerge systeem met zijn receptoren is slechts een van de hersensystemen waarop verslavingsonderzoekers zich richten. Hun aandacht gaat ook uit naar het opioïde- en het cannabinoïdesysteem. De diverse systemen lijken behoorlijk specifiek voor verschillende klassen van verslavende stoffen. Beschadiging van dopaminerge neuronen of blokkade van de dopaminereceptoren bijvoorbeeld, vermindert wel de behoefte van ratten aan psychostimulantia als cocaïne en amfetamine, maar niet hun trek in alcohol en opiaten. Blokkade van het opioïdsysteem, dat drie typen receptoren kent - onder meer voor het bèta-endorfine - heeft echter wel een effect op meer klassen van verslavende stoffen tegelijk.

HUNKERING

In Nijmegen zoekt men ook bij alcoholverslaafden naar combinaties van erfelijke factoren en *life events* die samen de gevoeligheid van het dopaminerge systeem bepalen. Bij mensen lijkt een verlaagde gevoeligheid voor dopamine samen te hangen met de kans om verslaafd te raken. Er is een indicatie dat hoe 'onderontwikkelder' de receptorsystemen zijn, hoe gevoeliger het individu is voor verslaving. Die verlaagde gevoeligheid in de prefrontale hersenschors kan te maken hebben met iemands genetische opmaak, maar ook met *life events* of het gebruik van verslavende stoffen. Langdurig alcoholgebruik bijvoorbeeld, vermindert het aantal dopaminereceptoren. Maar een goed begrip van de individuele gevoeligheid voor verslaving ontbreekt vooralsnog.

De kick, het plezierige gevoel dat een drug verschaft, wordt niet meer gezien als het meest centrale element van de verslaving. Modern onderzoek concentreert zich op de hunkering en het eraan verwante verslavingsgeheugen. Dat dwangmatige gevoel het middel te willen hebben, zou de werkelijke verslaving zijn. Sterk verslavende stoffen vergroten de aandacht die het betreffende middel en vooral het verkrijgen ervan in iemands gedrag opeist. Het normale 'willen' van bijvoorbeeld voedsel of seks, wordt een excessief willen van drugs. Bij die toegenomen *craving* zijn andere hersensystemen betrokken dan bij het opwekken van het genot zelf. Bij het genotsysteem zijn vooral opioïden en de neurotransmitter GABA betrokken, bij *craving* speelt dopamine een centrale rol. Een verslavende stof maakt dit dopaminesysteem gevoeliger zodat het soms al reageert op minimale hoeveelheden.

Onderzoekers hebben ook gekeken naar verschillen in de 'persoonlijkheid' als risicofactor voor verslaving. Zo hebben impulsieve ratten een duidelijk andere activiteit in hun orbitofrontale cortex waar de gedragsinhibitie zetelt. Studies, onder meer van de groep van psychofarmacoloog prof. dr. Ton Schoffelmeyer van de VU Amsterdam, laten zien dat de mate van impulsiviteit een krachtige en voorspellende factor is voor het verslavingsgedrag van de ratten. Binnenkort worden de resultaten gepubliceerd van dit onderzoek naar zelftoediening van nicotine en van het zoekgedrag van de diertjes naar nicotine na langdurige nicotineonthouding.

GEHEUGENPROCESSEN

De ervaring leert dat verslaafden na het afkicken jaren 'droog' kunnen staan, maar plotseling in hun oude gewoonte kunnen terugvallen. Verslaafden zelf beschrijven hun verslaving dikwijls als een tikkende tijdbom en vrezen dat ze er nooit echt van afkomen. Altijd ligt dat moment op de loer waarop de omstandigheden zo zijn dat lichaam en geest geen weerstand kunnen bieden aan de verleiding. De hypothese dat verslaving veel te maken heeft met leer- en geheugenprocessen, is in hoog tempo populair geworden. Er verschijnen artikelen met titels als 'Verslaving: een ziekte van leren en geheugen', waarin complexe interacties in de hersenen worden beschreven en die uitkomen bij de fundamenten van geheugenprocessen en de invloed van het geheugen op gedrag.² Verschillende soorten kwetsbaarheden - verwaarlozing in de jeugd, traumatische ervaringen, stress, de verslavende substantie zelf - zouden daarop ingrijpen.

Dat is ook terug te zien in de hersenen. Bij verslaafden zijn hersengebieden actief die met leren, geheugen en emotie te maken hebben, zoals is gememoreerd bij de invloed van stress op verslaving. Bekend is dat stress zeer krachtig het opslaan van gebeurtenissen in het geheugen beïnvloedt. Verslavende stoffen kunnen dat waarschijnlijk - wellicht in combinatie met een (erfelijke) gevoeligheid in geheugenprocessen - ook. Het grote risico van terugval onder verslaafden hangt samen met dit

Verslavende stoffen beïnvloeden het opslaan van gebeurtenissen in de hersenen

krachtige verslavingsgeheugen. Zodra dat namelijk wordt geactiveerd door externe prikkels - de plek waar de verslaafde doorgaans een shot nam bijvoorbeeld - dan kan de onweerstaanbare hunkering naar de drug weer de kop op steken.

Recente dierexperimenten met stoffen die dat geheugen zouden kunnen uitwissen of in elk geval kunnen loskoppelen van gedrag, leveren voorzichtig positieve resultaten. Dit jaar verschenen enkele publicaties waarin resultaten worden bereikt met het zoekgedrag van ratten naar sucrose en cocaïne.^{3 4} In het laatste geval werd, door een in de amygdala ingespoten verbinding die concrete angstherinneringen verstoort, zowel reeds lang bestaand verslavingsgedrag als recente verslavingsconditionering geblokkeerd. Schoffelmeyer heeft (nog niet >>

DE FOTO IS HELAAS NIET BESCHIKBAAR VOOR INTERNET

Het zal nog wel even duren voordat de toegenomen kennis over verslaving meer is dan alleen 'goed nieuws voor ratten'.

<< gepubliceerde) experimenten gedaan waaruit blijkt dat vergelijkbare resultaten ook met alcoholverslaving zijn te behalen.

COMBINATIETHERAPIE

Combinatie van onderzoek naar de hersenen van verslaafden en dierexperimenten laten zien dat verslavende stoffen op langere termijn cellulaire aanpassingen bewerkstelligen in de hersenen.⁵ Daardoor is de prefrontale cortex minder in staat het drugszoekende gedrag van de verslaafde te overheersen ten gunste van normale reacties op biologische prikkels. Sterker, de prefrontale cortex is juist hypergevoelig voor stimuli die wijzen op de beschikbaarheid van drugs. Het glutamaatsysteem in de hersenen speelt hierin een belangrijke rol.

Is deze explosief groeiende kennis over verslaving louter 'goed nieuws voor ratten' of heeft zij ook betekenis voor mensen? Een geconditioneerde rat is immers iets anders dan een verslaafd mens. Het zal nog flinke tijd duren voordat er in de kliniek bij wijze van therapie stoffen in de amygdala van verslaafden zullen worden gespoten. De bijwerkingen van zulke in cognitie en emotie ingrijpende middelen kunnen immers enorm zijn.

Een fundamentele vraag is of al die waargenomen hersenveranderingen het *gevolg* van verslaving zijn of dat ze al eerder in het brein van verslaafden aanwezig waren, waardoor deze juist gevoeliger voor verslaving zijn. Soms zullen hersencellen uitgroeien en snelle verbindingen vormen onder invloed van een verslavend middel, zodat bepaalde gedachten en gedragingen als het ware 'inslijten'. In andere gevallen zullen de hersenen door erfelijke factoren of invloeden in het jonge leven een structuur hebben die ze gevoeliger maakt voor het verslavende effect van drugs.

In alle gevallen is duidelijk dat afkicken alléén een verslaafde zelden van zijn verslaving afbrengt. Ondersteunende therapie met medicijnen of psychotherapie is noodzakelijk om het effect te doen beklijven. Steeds vaker wordt een combinatie toegepast. Interessant daarbij zijn recente waarnemingen - onder meer bij cocaïnemisbruik door op methadon gezette heroïneverslaafden -

Medicijnen en therapie zijn nodig om het afkickeffect te laten beklijven

dat de werkzaamheid van een medicijn kan worden vermindert door de aard van gelijktijdig toegepaste psychotherapie.⁶ Waarschijnlijk doordat ze via verschillende hersensystemen uiteindelijk een tegengesteld effect op het gedrag hebben. Deze bevinding pleit voor het zoeken naar behandeling met selecte combinaties van geneesmiddelen en therapie die elkaar versterken in plaats van remmen. ■

Maarten Evenblij,
journalist

De referenties bij dit artikel en eerdere artikelen uit Medisch Contact vindt u via www.medischcontact.nl/dezeweek. Enkele artikelen uit die referenties zijn daar aanklikbaar.