

Chapter 8

Nederlandse Samenvatting

ALCOHOLVERSLAVING IN HET BREIN: VAN KWETSBAARHEID TOT COMPULSIEF DRINKEN

Hoewel het merendeel van de mensen in de westerse wereld wel eens een alcoholische versnapering nuttigt, en deze inname kan beheersen, is er een percentage mensen dat de controle over alcoholgebruik verliest. Dit kan leiden tot te veel drinken en zelfs tot alcoholafhankelijkheid, wat ook wel 'alcoholverslaving' wordt genoemd. Stoornissen in het gebruik van alcohol zorgen voor grootschalige problemen op het gebied van gezondheid en financiën. De WHO (World Health Organization) schatte ongeveer tien jaar geleden het aantal problematische alcohol drinkers wereldwijd op 76 miljoen. Die groep is onderhand aanzienlijk gegroeid; alleen al in Europa drinken momenteel in 2013 ongeveer 55 miljoen mensen schadelijke hoeveelheden alcohol, en daarvan lijden ruim 14 miljoen mensen aan een daadwerkelijke stoornis in het alcoholgebruik. Als iemand eenmaal een alcoholafhankelijkheid heeft ontwikkeld is het moeilijk daar weer van af te komen. Na een aanvankelijk succesvolle behandeling tegen de verslaving valt uiteindelijk toch 70-80% van de gestopte drinkers binnen een jaar weer terug in het oude drinkpatroon. De American Psychiatric Association heeft een classificatiesysteem voor psychische aandoeningen opgesteld en uitgegeven: de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM). Het doel van de DSM is om diagnoses te operationaliseren, om onderlinge vergelijking van (groepen) patiënten mogelijk te maken binnen de kliniek en wetenschappelijk onderzoek. In de DSM zijn onduidelijke omschrijvingen opgesteld waaraan iemand moet voldoen om een bepaalde diagnose te krijgen. Volgens de vierde gereviseerde versie van de DSM (DSM-IV-TR) heeft men een diagnose alcoholafhankelijkheid als er binnen het afgelopen jaar minstens drie van de volgende situaties zijn opgetreden: 1. Ontwikkeling van tolerantie, ofwel meer moeten gebruiken om hetzelfde bedwelmende effect te krijgen; 2. Last hebben van ontwenningssverschijnselen bij het minderen of stoppen van drinken; 3. Meer en gedurende langere tijd gebruiken dan gepland; 4. Aanhoudende wens of mislukte pogingen om te minderen of te stoppen; 5. Veel tijd die verloren gaat aan het verkrijgen van het middel, het gebruik zelf en/of het herstellen ervan (de kater); 6. Het verwaarlozen of opgeven van sociale contacten, hobby's en/of werk door alcoholgebruik; en 7. Voortzetting van het gebruik ondanks de kennis dat er problemen zijn die door het gebruik veroorzaakt zijn of verergeren. Sinds mei 2013 is er een vernieuwde versie van de DSM (DSM 5). Hierin zijn alcohol misbruik en alcoholafhankelijkheid samen genomen, en is de indeling van criteria iets aangepast. Het overzicht hiervan is te vinden in de Appendix van dit proefschrift (in het Engels).

Pas sinds de jaren vijftig van de vorige eeuw wordt alcoholafhankelijkheid door medici als een ziekte beschouwd. In de eeuw daarvoor werd het gedragsbeeld dat wij nu als verslaving bestempelen gezien als een morele keuze, en stonden er forse (juridische) straffen op. De afgelopen decennia heeft neurobiologisch onderzoek aangetoond dat verslaving meer een chronische hersenziekte is. Behandeling wordt daarom ook toenemend gericht op farmacologische interventies, om het afwijkende functioneren van het brein te normaliseren/corrigeren. Beeldvormende (neuroimaging) technieken zoals Electro Encefalogram (EEG), Positron Emission Tomography (PET), of Magnetic Resonance Imaging (MRI) worden frequent ingezet bij neurobiologisch onderzoek bij mensen. Preklinische dierstudies en neuroimaging studies bij mensen tonen aan dat afwijkende functionaliteit van het brein een zeer belangrijke rol speelt in zowel de kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van een verslaving als in de daadwerkelijke ontwikkeling daarvan en het chronische karakter van de verslaving.

Een belangrijke vraag blijft echter welke neurale mechanismen aan de basis liggen van het ge-

ven dat een bepaald percentage mensen controle over experimenteel middelengebruik verliest en kwetsbaar blijkt voor het ontwikkelen van een verslaving, en waarom de meeste, maar lang niet alle, verslaafde patiënten het moeilijk vinden om te stoppen en vaak terugvallen in schadelijk drinkgedrag. Om deze vragen te beantwoorden zal er gekeken moeten worden naar hoe kwetsbaarheidsfactoren voor verslaving en langdurig alcoholgebruik het brein aantasten. Daarom hebben we gedurende mijn promotieonderzoek vijf studies uitgevoerd, die ik in dit proefschrift beschrijf.

DE INHOUD VAN DIT PROEFSCHRIFT

Het proefschrift wordt ingeleid in sectie I, hoofdstuk 1, waarin ik het theoretische kader schets, de vraagstukken beschrijf en een introductie geef voor het onderzoek dat we hebben uitgevoerd. In sectie II beschrijf ik twee studies die we hebben gedaan naar het neurobiologische profiel dat samenhangt met een familiegeschiedenis van alcoholafhankelijkheid. Het hebben van een eerstegraads familielid (vader, moeder, broer, zus) met alcoholverslaving is een bekende kwetsbaarheidsfactor voor het ontwikkelen van een verslaving of andere gerelateerde psychopathologie. In deze studies hebben we gekeken naar mensen die zelf geen alcoholverslaving hebben ontwikkeld, maar wel minstens één eerstegraads familielid hebben met een alcoholafhankelijkheid, en wat de invloed hiervan is op de structuur en de functie van het brein.

In het eerste hoofdstuk van deze sectie, hoofdstuk 2, hebben we gekeken naar de invloed van een familiegeschiedenis van alcoholverslaving op de hersenstructuur in volwassen niet-verslaafde individuen. Er zijn reeds studies gedaan naar de invloed van een dergelijke familiegeschiedenis op het neurobiologische profiel bij jonge mensen, zoals kinderen en adolescenten. In deze studies is aangetoond dat het hebben van een familiegeschiedenis wel degelijk een negatieve invloed heeft op het volume van een aantal hersenstructuren. Echter, het was tot nu toe onbekend of deze afwijkingen in het brein ook daadwerkelijk aanwezig blijven op het moment dat deze jonge mensen de volwassen leeftijd bereiken, en het brein volledig uitgegroeid is. Het kan immers zo zijn dat er bij deze jonge mensen, onder invloed van een alcoholische familiegeschiedenis, slechts sprake was van een vertraging in de groei van het brein. Daarom hebben wij onderzocht of dergelijke structurele afwijkingen ook in een volwassen, volgegroeid brein te zien zijn bij mensen met een alcoholische familiegeschiedenis. Hiervoor hebben wij gebruik gemaakt van structurele MRI scans, en deze geanalyseerd met een techniek die het volume van regionale hersengebieden berekent: Voxel Based Morphometry (VBM). We vergeleken de hersenen van 36 non-alcoholische volwassenen die een alcoholische familiegeschiedenis rapporteerden met de hersenen van 107 mensen zonder een dergelijke familiegeschiedenis. We verwachtten in de groep met een alcoholische familiegeschiedenis kleinere volumes van hersengebieden die eerder in de studies bij kinderen en adolescenten aangetoond zijn. Inderdaad vonden we een kleinere rechter parahippocampale gyrus bij deze groep vergeleken met de groep zonder alcoholische familiegeschiedenis. Dit is een gebied dat diep in de temporale kwab ligt, en inderdaad ook aangetoond is verkleind te zijn bij kinderen en adolescenten met een familiegeschiedenis van alcoholverslaving. Met dit onderzoek tonen wij dus aan dat er ook in het volwassen brein een neurale 'vingerafdruk' te zien is van een familiegeschiedenis van alcoholverslaving. Omdat wij dit hebben onderzocht in niet-alcoholistische mensen, kunnen wij daarnaast ook zeggen dat deze afwijking in volume niet direct gerelateerd is aan het neurotoxische effect van overmatig alcoholgebruik. Dergelijke afwijkingen in regionale hersenvolumes zouden kunnen bijdragen aan de kwetsbaarheid voor het ontwikkelen van stoornissen in het alcoholgebruik, of andere gerelateerde psychopathologie, zoals depressie of angst.

Na de structuur van het brein te hebben onderzocht tijdens de studie beschreven in hoofdstuk 2, hebben wij ons in de overige studies in dit proefschrift gericht op de functie van het brein. Door middel van functionele MRI (fMRI) meet men hersenactivatie die gekoppeld kan worden aan bepaalde cognitieve en emotionele functies door neuropsychologische taakjes te laten uitvoeren door de deelnemers tijdens het scannen. Hiervoor wordt uitgegaan van het idee dat hersengebieden die actief zijn op dat moment een grote hoeveelheid aan zuurstofrijk bloed aangevoerd krijgen. De MRI scanner meet onder andere het zuurstofgehalte van het bloed, waardoor berekend kan worden welke hersengebieden actief zijn tijdens het uitvoeren van een bepaalde functie.

In hoofdstuk 3 hebben wij gekeken naar de invloed van een geschiedenis van alcoholverslaving op zowel cognitieve als emotionele functies in het brein. Hierbij hebben wij ons gericht op mensen die zelf geen alcoholverslaving hebben ontwikkeld, maar wel een depressie of angststoornis hebben; ziektebeelden die veel voorkomen bij mensen met een alcoholverslaving. Hiermee wilden wij een relatie aantonen tussen een familiegeschiedenis van alcoholverslaving en de hersenfuncties bij depressie en angst. We onderzochten door middel van fMRI tijdens een cognitieve taak (visuospatiële planningstaak) en een emotionele taak (emotionele geheugentaak) 31 patiënten met een depressie en/of angststoornis met ten minste 1 eerstegraads familielid met een alcoholverslaving en 77 patiënten zonder een familiegeschiedenis van middelenmisbruik. We vergeleken de resultaten met een referentiegroep van 31 gezonde controlepersonen zonder depressie of angst en zonder een geschiedenis van alcoholmisbruik in de familie. Deze studie laat zien dat de hersenen van patiënten met depressie of angststoornissen met een familiegeschiedenis van alcoholverslaving anders werken dan die van patiënten zonder alcoholverslaving in de familie. Er is een negatief effect op bepaalde cognitieve functies, maar een normaliserend effect op het verwerken van emotionele informatie. Patiënten met een familiebelasting hebben meer moeite met de visuospatiële planningstaak, wat gepaard gaat met een hogere activiteit in de dorsale prefrontale cortex. Deze verhoogde activatie kan betekenen dat mensen met een familiegeschiedenis van alcoholverslaving meer moeite moeten doen om deze cognitieve taak op een correcte manier uit te voeren. Daarentegen presteerden patiënten met een familiegeschiedenis bij het verwerken van positieve emotionele informatie vergelijkbaar met gezonde controlepersonen en ging dit gepaard met dezelfde activiteit in de rechter insula als bij gezonde controles. Bij patiënten zonder alcoholverslaving in de familie was de positieve emotionele informatieverwerking wel aangedaan, wat kan betekenen dat de effecten van familiebelasting mogelijk hertegen beschermen. Mogelijk kan de aanwezigheid van alcoholverslaving in de familie in de toekomst worden gebruikt om een onderscheid te maken tussen verschillende patiëntengroepen met depressie en/of angststoornissen.

In sectie III van dit proefschrift hebben wij ons gericht op functionele neurobiologie in een groep alcoholverslaafden. We hebben processen bestudeerd die bijdragen aan het chronische karakter van alcoholverslaving. Daarbij hebben wij ons onder andere gericht op hoe de duur van verslaving deze functies kan beïnvloeden. Het onderliggende idee hiervoor is dat bij mensen die langdurig verslaafd zijn, functies meer of anders aangetast zijn dan bij mensen die een veel kortere drinkgeschiedenis hebben. Uit dierstudies blijkt namelijk dat er tijdens de ontwikkeling van een verslaving in bepaalde gebieden in het brein, waaronder het striatum, een functionele verschuiving plaatsvindt. Hierbij komt naar voren dat chronische verslaving meer gebaseerd is op automatisch of gewoontegedrag dan minder langdurige verslaving. De ontwikkeling van verslavingsgerelateerd gedrag (drugs zoeken, drugs gebruiken) kan gezien worden als een leerproces, waarbij klassieke en operante conditioneringsprocessen onderscheiden kunnen worden. Herhaaldelijke blootstelling aan het belonende effect (de 'high') van drugs, zoals alcohol, zorgt voor een versterking van geheugensporen, zodat op den duur alleen al het zien van drugs, of drugsgerelateerde stimuli de beloningsgebieden in het

brein kan activeren. Dit is een vorm van klassiek (of Pavloviaans) conditioneren: de hond van Pavlov begon al te kwijlen op het moment dat er een hint gegeven werd (de bel) dat er eten zou komen. Het daadwerkelijke handelen om drugs te verkrijgen en tot zich te nemen kan gezien worden als instrumenteel gedrag, dat door operante conditionering (of instrumenteel leren) aangeleerd wordt. Dit gedrag is in eerste instantie doelgericht: het belonende effect, of een bepaald doel stuurt gedrag aan. Echter, na verloop van tijd kan doelgericht gedrag veranderen in gewoontegedrag, waarbij het uiteindelijke doel of beloning zijn functie verliest: bepaalde stimuli in de omgeving sturen nu direct het gedrag aan, zelfs als er geen beloning meer volgt, of het uiteindelijke doel is weggefallen of veranderd. In gezonde omstandigheden draagt dit bij aan meer automatisch en efficiënt gedrag. De route naar werk is een gewoonte geworden, waardoor men tijdens het rijden zijn aandacht meer kan richten op het in gedachten voorbereiden van bijvoorbeeld een belangrijke presentatie. Echter, gewoontevorming kan ook voor problemen zorgen in de context van verslaving. Rokers nemen vaak een sigaret op een bepaald tijdstip van de dag, of op een vast moment na bijvoorbeeld het diner, zelfs als ze het eigenlijk niet zo heel lekker meer vinden. Dit kan zowel komen door de toename van bepaald gewoontegedrag, als door de afname van het vermogen om automatisch gedrag te controleren, een zogenaamd inhibitievermogen. Onder andere door de ontwikkeling van verslaving gerelateerde gewoontes, die moeilijk af te leren zijn, zou langdurige verslaving ook slechter te behandelen zijn. Een andere behandlungsstrategie zou daarbij een oplossing kunnen zijn. Hoewel er al veel bekend is over hoe dit bij dieren werkt, is er nog maar weinig direct onderzoek verricht naar gewoontegedrag bij verslaafde mensen, en naar de onderliggende neurale mechanismen. Ook een directe associatie tussen de duur van verslaving en gewoontegedrag of het vermogen om ongewenst gedrag te onderdrukken, is tot op heden nog niet aangetoond. Daarom hebben wij drie studies uitgevoerd die dergelijke functies bij alcoholverslaafden meten, en dit onder andere geassocieerd met de duur van verslaving, om duidelijkheid te krijgen over een mogelijke verschuiving in hersenfuncties na langdurig alcoholmisbruik.

In de eerste twee hoofdstukken van deze sectie hebben we gekeken of er inderdaad een sterkere betrokkenheid is van gewoonte-gerelateerde hersengebieden, naarmate de verslaving langer duurt en/of ernstiger aanwezig is. In hoofdstuk 4 hebben wij ons daarbij gericht op de reactiviteit van het brein op het zien van alcohol-gerelateerde plaatjes (ook wel 'cues') door middel van een cue-activiteit taak tijdens fMRI scannen. Wij hebben gekeken of de mate van reactiviteit van bepaalde hersengebieden gerelateerd is aan de duur en ernst van verslaving en aan een mate van hunkering die de mensen bewust voelen na het zien van deze plaatjes. We vergeleken 30 alcoholverslaafden met 15 gezonde controlepersonen. Daarnaast hebben we de cue-activiteit geprobeerd te associëren met de aanwezigheid van depressie en/of angststoornissen, ziektebeelden die vaak tegelijk met alcoholverslaving aanwezig zijn. Hiervoor hebben we een tweede controlegroep in het onderzoek meegenomen, namelijk 15 patiënten met een depressie of angststoornis maar zonder alcoholverslaving, en aanwezige depressie en angstmaten geassocieerd met de cue reactiviteit en hunkeringmaten. Onze voornaamste hypothese was dat alcoholverslaafden meer hunkering zouden tonen en meer beloningsgebieden zouden activeren bij het zien van alcohol gerelateerde plaatjes. We verwachtten een verschuiving in cue-activiteit van het brein naarmate de verslaving langer duurt, richting hersengebieden die meer betrokken zijn bij gewoontegedrag. Daarnaast verwachtten we dat deze reactiviteit hoofdzakelijk geassocieerd is met maten van verslaving, en niet, of in mindere mate, met depressie en/of angstmaten.

Zoals verwacht vertoonden onze verslaafden meer hunkering na het zien van alcohol-gerelateerde plaatjes. Daarnaast werden de orbitofrontale cortex en het onderste deel van het striatum, gebieden die bekend zijn om hun rol in beloningsregistratie, in hogere mate geactiveerd in de alcoholverslaafden vergeleken met zowel de gezonde controles als de patiënten met een angst- of

depressiestoornis. Daarnaast zagen we met een langere duur van alcoholverslaving meer activatie in gewoonte-gerelateerde hersengebieden, namelijk het achterste deel van de putamen, een kern in het striatum. We lijken hiermee dus aan te tonen dat alleen al het zien van alcohol-gerelateerde plaatjes al bij langdurigere verslaving meer gewoonte-gerelateerde gebieden activeert, wat mogelijk predisponeert voor het ontwikkelen van op gewoonte gebaseerd verslavingsgedrag. In hoofdstuk 5 is de zoektocht naar gewoontegedrag voortgezet. Ik beschrijf hier een studie waarin we een instrumentele leertaak hebben gebruikt tijdens het fMRI scannen. Daarmee hebben we geprobeerd de balans tussen doelgericht gedrag en gewoontegedrag te meten, en de betrokken hersengebieden te identificeren. We vergeleken 31 alcoholverslaafden met 19 gezonde controles. Binnen de groep alcoholverslaafden hebben we ook gekeken of deze balans tussen doelgericht gedrag en gewoontegedrag meer richting gewoontegedrag ligt bij meer langdurige verslaving. De alcoholverslaafden voerden de taak inderdaad meer uit op een manier die samenhangt met gewoontegedrag. In het brein vertoonden ze verhoogde activatie in het achterste deel van de putamen, dat betrokken is bij gewoontegedrag. Daarbij zagen we dat een gebied dat erg belangrijk is bij het uitvoeren van doelgericht gedrag, een ventraal gebied van de mediale prefrontale cortex, verminderd actief was bij de alcoholverslaafden in vergelijking tot de gezonde controles. Naarmate de verslaving langer duurde, zagen we een verdere afname in activatie in dit gebied. Dit past bij het idee dat we hebben over gewoontevorming op basis van dierstudies. We lijken dus met deze studies aan te tonen dat er inderdaad een verschuiving plaatsvindt naar gewoontegedrag en gerelateerde hersengebieden naarmate de alcoholverslaving langer duurt. We zijn de eersten die dat op deze manier aantonen in mensen, maar er zal nog meer (neurobiologisch) onderzoek uitgevoerd moeten worden voordat we daadwerkelijk over kunnen gaan tot het aanpassen van behandelingsstrategieën voor langdurig verslaafden.

Tot slot hebben we in hoofdstuk 6 gekeken naar het vermogen om ongewenst gedrag te onderdrukken, of te inhiberen, en wat er gebeurt in het verslaafde brein terwijl dergelijk gedrag wordt uitgevoerd. Verslaving wordt regelmatig gerelateerd aan impulsief gedrag. Impulsief gedrag kan op verschillende manieren gemeten worden. Een methode is door middel van vragenlijsten, waarbij helaas de kans bestaat dat mensen al dan niet expres informatie achterhouden, politiek correct antwoorden of door onvoldoende zelfkennis inadequate antwoorden geven. Een andere methode is via geoperationaliseerde neuropsychologische taken; deze geven vaak een wat objectievere impulsiviteitsmaat. Een van die taken is de STOP-sigitaal taak, die motor impulsiviteit of respons inhibitie meet. Mensen worden geïnstrueerd om op een knop te drukken als ze een plaatje zien, behalve als er een kruis door het plaatje staat, dan mogen ze niet drukken. Het moeilijke aan deze taak is dat het kruis vaak vlak na het plaatje in beeld komt. Daardoor is het moeilijker de motor respons, die men misschien al begonnen is, te onderdrukken. Mensen die verhoogd impulsief zijn, kunnen moeilijker deze respons onderdrukken, en blijken dus veel meer moeite met deze taak te hebben. Deze taak is veel binnen verslavingsonderzoek gebruikt, maar het probleem is dat vooral bij onderzoeken naar alcoholverslaving de resultaten inconsistent zijn. Dit kan komen door het feit dat alcoholverslaving, zoals eerder al gezegd, vaak samengaat met andere psychopathologie zoals depressie of angst. Daarom hebben wij ook in deze studie gekeken naar de invloed van depressie en angstmaten op respons inhibitie en de neurale correlaten. We vergeleken 31 alcoholverslaafden met 16 gezonde controles en met 18 patiënten met een depressie of angststoornis. We zagen dat de drie groepen de taak even goed uitvoerden. Echter binnen de groep alcoholverslaafden zagen we dat deze patiënten slechter presteerden naarmate ze ernstiger verslaafd waren. Depressie of angstmaten hadden hier niets mee te maken. In het brein zagen we verhoogde activatie in dieper gelegen hersenkernen, oftewel subcorticale gebieden (thalamus, putamen) in de alcoholverslaafden vergeleken met zowel gezonde controles als met depressie/angst patiënten. Daarnaast activeerden

de alcoholverslaafden de supplementaire motorische schors, een corticaal gebied dat betrokken is bij motorische acties, in mindere mate dan de gezonde controles. Dit impliceert een verschuiving van corticale naar subcorticale gebieden tijdens responsinhibitie wat bij gelijke taakprestatie kan wijzen op een compensatiemechanisme binnen subcorticale gebieden om de taak nog goed genoeg uit te voeren. Activatie van de thalamus, een subcorticaal gebied, was echter minder zichtbaar bij alcoholverslaafden met een langere geschiedenis van drankmisbruik. Dit toont aan dat zij dit subcorticale compensatiemechanisme mogelijk minder goed kunnen aanspreken, wat vervolgens weer kan leiden tot meer inhibitieproblemen bij een langdurigere alcoholverslaving. Maar omdat we geen directe relatie vonden tussen duur van verslaving en het vermogen om te inhiberen tijdens deze taak, zijn we voorzichtig met conclusies. Vervolgonderzoek met andere impulsiviteitsmaten en grotere groepen zijn gewenst om de associatie met verslavingsduur te bevestigen.

In sectie IV van dit proefschrift leid ik de studies uit door een samenvatting van de resultaten te geven en deze in een breder theoretische kader te plaatsen. In hoofdstuk 7 bediscussieer ik mijn studies, de methodologische kanttekeningen en mogelijke klinische implicaties.

CONCLUSIE

Met deze studies hebben we geprobeerd een handvat te geven voor antwoorden op de vraagstukken hoe kwetsbaarheid voor alcoholverslaving en de aanwezigheid van chronische alcoholverslaving het brein van individuen beïnvloedt.

We hebben aangetoond dat een familiegeschiedenis van alcoholverslaving wel degelijk invloed heeft op lokale structuur en functie van het brein bij gezonde mensen en patiënten met een depressie of angststoornis. Bij mensen die een alcoholverslaving hebben ontwikkeld tonen we een verschuiving aan van belonings- of doelgericht naar gewoonte gedrag. Dit gaat gepaard met toenemende hersenactivatie in gebieden die betrokken zijn bij het uitvoeren van (inflexibele) gewoontes, en afnemende activatie in gebieden die betrokken zijn bij doelgericht gedrag naarmate de verslaving langer duurt. Ook controlefuncties lijken in meer of mindere mate aangedaan te zijn bij ernstig en langdurig verslaafden. Deze resultaten bij alcoholverslaafden lijken niet direct samen te hangen met depressie of angstklachten. Dit beeld past bij de hypothese dat langdurige verslaving in toenemende mate door pathologisch gewoontegedrag gekenmerkt wordt, wat verder kan bijdragen aan het chronische karakter van verslaving.