

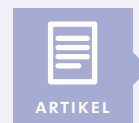
Een meisje met automutilatie behandeld met N-acetylcysteïne

C.P. RUS

SAMENVATTING Het zichzelf opzettelijk herhaaldelijk verwonden kan men opvatten als verslavingsgedrag en kan men medicamenteus behandelen. Bij verslaving wordt het dopaminerge mesolimbische beloningssysteem geactiveerd. Pijn door snijden stimuleert via het opioïdsysteem het beloningssysteem. Ook de glutaminerge neurotransmissie volgt deze route en speelt een rol bij verslaving. Een 17-jarig meisje werd met succes met N-acetylcysteïne (NAC) behandeld om de snijfrequentie te reduceren. Daarnaast verminderde NAC in deze casus symptomen van aandachtstekort-/hyperactiviteitsstoornis en depressie. NAC moduleert de glutaminerge neurotransmissie. Mogelijke verklaringen voor de werking van NAC in deze casus komen aan de orde.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)3, 181-184

TREFWOORDEN N-acetylcysteïne, zelfverwonding, zichzelf snijden



Zelfverwonding zonder suïcidale ideatie (*non-suicide self-injury*) komt frequent voor. In Nederland is onder adolescenten de jaarprevalentie van zelfverwonding 2,7%. In 60% van de gevallen bestaat dit uit het zichzelf snijden (De Wilde 2005).

In de psychiatrische zorgverlening komt het symptoom snijden bij diverse as I-stoornissen voor; bij as II-stoornissen komt het veelvuldig voor, met name bij de borderline-persoonlijkheidsstoornis (BPS) (Ghijssens e.a. 2010).

Bij diep snijden is hechten noodzakelijk. Huisartsen en spoedeisendehulpartsen hebben hier regelmatig mee te maken. Het zichzelf opzettelijk snijden betreft dus een aanzienlijk probleem voor de volksgezondheid.

Automutilatie als verslaving

Algemene klinische bevindingen suggereren dat het zichzelf herhaaldelijk snijden psychologisch verslavend kan zijn. Mogelijk omdat het bijdraagt aan de affectregulatie en de bescherming van het fragiele zelfgevoel (Ghijssens e.a. 2010).

Biologische correlaten voor dit verslavingsgedrag kunnen we zoeken in het mesolimbische beloningssysteem met als belangrijkste regelcentrum de nucleus accumbens in het striatum (Franken & Nijs 2009).

Vanuit de nucleus accumbens worden niet alleen dopaminerge, maar ook glutaminerge en opioïdvezels naar de anterieure cingulate cortex (ACC) – onderdeel van het

beloningssysteem – geprojecteerd (Navratilova e.a. 2015). In dit circuit vindt onderlinge feedback plaats (Greenwald e.a. 2015).

Verslavingsgedrag kan farmacologisch worden beïnvloed door in te grijpen in één van deze drie neurotransmittersystemen.

Onderzoek met het antiopioïdmiddel naloxon (een specifieke opioïdreceptorantagonist zonder agonistische of morfineachtige eigenschappen) ter vermindering van het snijden liet geen effect zien. Hierbij ging men uit van de hypothese dat snijden endorfinen opwekt (Klonsky 2007). Diverse onderzoeken met N-acetylcysteïne (NAC) om cocaïnegebruik en gokverslaving te reduceren, leverde significante verbeteringen op (Grant e.a. 2007; Rus 2009; Berk 2013). NAC is een molecuul, afgeleid van aminozuur L-cysteïne dat de glutaminerge neurotransmissie moduleert (Berk 2013; Asevedo e.a. 2014). Mogelijk reduceert NAC tevens de dopaminetransporters in het striatum (Hashimoto 2004).

Literatuurzoekactie

Ik zocht in PubMed, Medline en Cochrane Library met de zoektermen 'automutilation' en 'addiction'; dit leverde alleen publicaties op over eetstoornissen. Ook leverde dit geen publicaties op naar effecten van NAC bij 'self-cutting'.

Wel toonde een recente klinische gerandomiseerde gecontroleerde trial aan dat NAC significante verbeteringen geeft

bij de *excoriation disorder*, een compulsieve stoornis waarbij de huid wordt opengekrabd (Grant e.a. 2016).

In de casus beschrijf ik – uitgaande van de hypothese dat het zichzelf herhaaldelijk snijden als verslavingsgedrag kan worden opgevat – een succesvolle behandeling met NAC. NAC is een katalytische antioxidant en heeft als hoofdindicatie het oplossen van taai slijm. Vanwege het gunstige bijwerkingenprofiel is het als drogisterijmiddel te koop. Bij de indicatie zichzelf snijden is NAC een experimenteel middel (*off-label*).

Werkingsmechanisme NAC

In de nucleus accumbens bevinden zich de metabotrope glutamaatreceptoren van groep II (mGluR2/3-receptoren). Dit zijn receptoren waar glutamaat zich presynaptisch aan bindt. Indien er voldoende extracellulair (extravesiculair) glutamaat aanwezig is, inhiberen mGluR2/3-receptoren het overmatig vrijkomen van het exciterende glutamaat. Aldus moduleren ze de ionotrope receptoren – zoals N-methyl-D-aspartaat (NMDA) – waar glutamaat zich postsynaptisch aan bindt (Berk 2013; Asevedo e.a. 2014). NMDA-receptoren bevinden zich niet alleen in de nucleus accumbens, maar zijn verspreid over de hele cortex, waaronder de ACC, hippocampus en prefrontale cortex (Kalivas 2015).

Verslavingsgedrag verhoogt tijdelijk de spiegel extravesiculair glutamaat in de nucleus accumbens. Hierdoor daalt in perioden dat niet toegegeven wordt aan de verslaving de basisspiegel extravesiculair glutamaat. Deze verlaagde basisspiegel zet aan tot hernieuwde *craving* (hunkering) (Asevedo e.a. 2014).

De verlaagde basisspiegel extracellulair glutamaat, die het verslavingsgedrag gaande houdt, is het aangrijpingspunt voor NAC. NAC is een voorloper van cysteïne. Extracellulair cysteïne afkomstig van NAC wordt uitgewisseld met intracellulair glutamaat. Hierdoor wordt de verlaagde spiegel extracellulair glutamaat weer hersteld, waardoor het verslavingsgedrag afneemt (Asevedo e.a. 2014).

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een intelligent 17-jarig meisje, werd door mij gezien wegens een *second opinion* voor diagnostiek en behandeladvies, met als vraag of zij een BPS en/of een dissociatieve stoornis had. Patiënte sneed zichzelf dagelijks diep in beide armen en benen. Hierdoor stagneerde de behandeling en werd een langdurige opname overwogen. Haar ontwikkelingstaak 'naar-school-gaan' zou zij dan moeten onderbreken. Ze dreigde met suïcide als ze hiertoe gedwongen zou worden.

AUTEURS

CARLA P. RUS, vrijgevestigd arts-psychotherapeut/traumatoloog, Den Haag; voordien: psychiater-psychotherapeut, intra- en extramuraal.

CORRESPONDENTIEADRES

Mw. C.P. Rus.
E-mail: rusvries@ziggo.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 13-9-2016.

Voorgeschiedenis

Patiënte was de oudste van een hecht, ongebroken gezin met een 3 jaar jonger zusje. Patiënte was destijds een onrustige huilbaby, mogelijk samenhangend met de later bij haar vastgestelde aandachtstekort/hyperactiviteitsstoornis (ADHD) (Kooij 2010). Van haar 8ste tot haar 12de jaar werd zij gepest. Vanaf haar 11de jaar werd zij een aantal jaren seksueel misbruikt door de oudere broer van haar vriendin. De dader legde patiënte het zwijgen op door te dreigen haar zusje te vermoorden. Toen zij 13 jaar was, vermoordde de vader van deze jongen zijn vrouw. Deze vader bleek zijn beide kinderen te hebben misbruikt.

Patiënte was vanaf haar 13de jaar onder psychiatrische behandeling voor ADHD, eetverslaving, koopziekte, depressies, trauma's, recidiverend snijden en enkele suïcidepogingen met medicatie. Ook was ze onder behandeling bij de cardioloog vanwege tachycardie (90-120 slagen/min; met propranolol: 90/min) en een QT-verlenging (450 ms) op haar ecg, deels samenhangend met medicatie.

Voor ADHD kreeg zij methylfenidaat (als hydrochloride) en melatonine; voor de depressie sertraline; voor angst oxazepam en voor de tachycardie propranolol.

Klinisch beeld

Patiënte was in contact snel afgeleid, mogelijk door de ADHD. Verder was zij schrikachtig. In combinatie met tachycardie kan dit wijzen op een verhoogde *arousal*, passend bij een geactiveerd *fear-anger*gevaarsysteem (Nicolai 2003). Ze was extreem angstig wanneer haar trauma's werden benoemd en had dan de neiging te vluchten. Ze bleef echter in het 'hier-en-nu' en er waren ook geen andere tekenen van dissociatie. Patiënte had door het misbruik en de uitsluiting door groepen een negatief zelfbeeld ontwikkeld. Er was geen sprake van overidealiseren of devalue-

ring van anderen. Primitieve afweermecanismen zoals *splitting*, omnipotentie of projectieve identificatie waren niet waarneembaar. Ze had vaak nachtmerries. Ze leed aan depersonalisatie, hetgeen net als de verhoogde *arousal* naar onverwerkte trauma's kon verwijzen. De hechting met ouders was veilig, maar angstig. Ze had een goede vertrouwensrelatie met haar behandelend psycholoog. Zij bediende zich van humoristische, puberale rationalisaties en vertoonde oppositioneel gedrag.

Diagnose

De diagnose luidde: ADHD en ernstige onverwerkte trauma's als gevolg van pesten en seksueel misbruik, die het ontwikkelingsproces hadden verstoord. Patiënte had symptomen van een complexe posttraumatische stressstoornis (PTSS). De stabiele jeugd tot haar 8ste jaar zorgde voor een relatief veilige gehechtheidsstijl die haar beschermd tegen ernstige dissociatie. Het 'psychische deel dat snijdt' leek te verwijzen naar de geïntrojecteerde dader (Van der Hart 2003). Dit agressieve deel van haarzelf was wél afgesplitst van de rest van haar persoonlijkheid, maar het was niet volledig gedissocieerd; het leek alleen stevig vergrendeld door de zwijgchantage. Men zou kunnen spreken van een zelfdestructieve *ego state* die bewustwording van trauma's – en daarmee een nog groter kwaad, namelijk verdere vernietiging van haar zelfgevoel – moest tegengaan (Nicolai 2003).

Gezien haar ernstige symptomen (suïcidaliteit, snijden) was traumaverwerking op dat moment niet geïndiceerd. Stabilisatie en symptoomreductie volgens het driefasemodel moesten het eerste behandeldoel vormen (Nicolai 2003).

Om de drang tot snijden te verminderen werd gestart met NAC 3 dd 600 mg.

Vervolg

Reeds twee dagen na de start van NAC meldde de behandelend psychiater een grote omslag in een aantal neurofysiologische en gedragsmatige parameters bij patiënte. De hartslagfrequentie was gedaald naar 60/min en patiënte voelde zich minder depressief. Moeder vertelde dat haar dochter minder geïrriteerd was. Patiënte zei dat zij zich beter kon concentreren en minder impulsief koopgedrag en eetbuien had. Deze effecten kwamen overeen met ervaringen die ik eerder had bij behandeling met NAC.

In de 16 weken daarna hielden deze veranderingen aan en konden propranolol en oxazepam nagenoeg worden afgebouwd. De hartslag bleef stabiel op 70-80/min. Het zichzelf snijden was na de start met NAC slechts twee keer

(oppervlakkig) in de eerste 4 weken voorgekomen. Sinds het gebruik van NAC was patiënte minder crisisgevoelig en had zij minder aandacht nodig. Patiënte had als bijwerking een licht astmatische reactie (zij was daar gevoelig voor). Hiervoor nam zij zo nodig salbutamol.

CONCLUSIE


Zichzelf herhaaldelijk snijden lijkt overeenkomsten te hebben met verslavingsgedrag. Hierbij is mogelijk zowel de dopaminerge, opioïde als glutaminerge neurotransmissie betrokken (Asevedo e.a. 2014). In de casus van de beschreven patiënte met complexe PTSS nam de snijfrequentie na gebruik van NAC aanzienlijk af. Mogelijk door beïnvloeding van de glutaminerge neurotransmissie.

NAC lijkt in dit geval tevens ADHD-symptomen te verminderen, wellicht door modulatie van NMDA-receptoren in de prefrontale cortex.

Ook verdween bij patiënte de tachycardie. De verklaring hiervoor is mogelijk de invloed van NAC op de ACC, die een functie heeft bij de hartslagfrequentie (Cersosimo & Benarroch 2013).

Een placebo-effect voor de beschreven fysiologische en gedragsmatige veranderingen kan niet worden uitgesloten, maar is niet aannemelijk vanwege de opvallende, 16 weken aanhoudende werking en het ontbreken van een behandelrelatie met mij.

Voordat NAC als reguliere therapie voor het zichzelf snijden kan worden toegepast, dient eerst dubbelblind gecontroleerd onderzoek naar effectiviteit en veiligheid te worden verricht. Ook bij andere psychiatrische stoornissen zoals ADHD is verder klinisch onderzoek naar het effect van NAC aan te bevelen (Berk 2013).

 Kritisch commentaar gaven prof.dr. Dick F. Swaab, em. hoogleraar Neurobiologie, UvA Amsterdam, en dr. J.J. Sandra Kooij, hoofd Kenniscentrum ADHD bij volwassenen, PsyQ Den Haag. Mirjam van den Berg, behandelend psycholoog, verstrekke klinische gegevens.

LITERATUUR

- Asevedo E, Mendes AC, Berk M, Brietzke E. Systematic review of N-acetylcysteine in the treatment of addictions. *Rev Brasil de Psiquiatr* 2014; 36: 2.
- Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends Pharmacol Sci* 2013; 34: 167-77.
- Cersosimo MG, Benarroch EE. Central control of autonomic function and involvement in neurodegenerative disorders. In: Buys RM, Swaab DF, red. *Autonomic nervous system*. In: *Handbook of clinical neurology*. Elsevier Science and Technology; Vol. 117, 2013. p 45-57.
- Franken IAH, Nijs IMT. Psychopathologie van het verslavingsgedrag. *Tijdschr Neuropsychiatr en Gedragsneurolog* 2009; 4.
- Ghijsens R, Lowyck B, Vermote R. Psychodynamische visie op automutilatie bij borderlinepersoonlijkheidsstoornis. *Tijdschr Psychiatr* 2010; 52: 321-30.
- Grant JE, Kim SW, Odlaug BL. N-acetylcysteine, a glutamate-modulating agent, in the treatment of pathological gambling: a pilot study. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 652-7.
- Grant JE, Chamberlain SR, Redden SA, Leppink EW, Odlaug BL, Kim SW. N-acetylcysteine in the treatment of excoriation disorder. A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatr* 2016; 73: 490-6.
- Greenwald MK, Woodcock EA, Khatib D, Stanley JA. Methadone maintenance dose modulates anterior cingulate glutamate levels in heroin-dependent individuals. *Psychiatry Res* 2015; 233: 218-24.
- Hart O van der, red. *Trauma, dissociatie en hypnose (4de ed)*. Lisse: Swets & Zeitlinger; 2003.
- Hashimoto K, Tsukada H, Nishiyama S, Fukumoto D, Kakiuchi T, Shimizu E, e.a. Protective effects of N-acetyl-L-cysteine on the reduction of dopamine-transporters in the striatum of monkeys treated with methamphetamine. *Neuropsychopharmacol* 2004; 29: 2018-23.
- Kalivas PW, Volkow N, Seamans J. Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron* 2015; 45: 647-50.
- Klomsky ED. The functions of deliberate self-injury. Review of the evidence. *Clin Psychol Rev* 2007; 27: 226-39.
- Kooij JJS. *ADHD bij volwassenen*. Diagnostiek en behandeling (3de ed). Amsterdam: Pearson; 2010.
- Navratilova E, Xie JY, Meske D, Qu C, Morimura K, Okun A, e.a. Endogenous opioid activity in the anterior cingulate cortex is required for relief of pain. *Neurosci* 2015; 35: 7264-71.
- Nicolai N, red. *Handboek psychotherapie na seksueel misbruik*. Utrecht: De Tijdstroom; 2003.
- Rus CP. De rol van glutamaat bij verslavingsgedrag. *Tijdschr Neuropsychiatr en Gedragsneurolog* 2009; 5.
- Wilde de EJ. Een onderzoek naar zelfbeschadigend gedrag bij jongeren. CASE-study. Resultaten Nederland. Rotterdam: GGD Rotterdam e.o./ Universiteit Leiden 2015.

SUMMARY

A girl with self-harm treated with N-acetylcysteine (NAC)

C.P. RUS

Deliberate and recurrent self-harm could be regarded as addictive behaviour that can be treated with medication. In addiction, the dopaminergic mesolimbic reward system is activated. Pain caused by cutting stimulates the reward system through the opioid system. Glutamatergic neurotransmission follows the same pathway and plays a role in addiction as well.

In this case-study a 17-year-old girl was successfully treated with N-acetylcysteine (NAC) in order to reduce the frequency of self-cutting. In addition, in this case NAC reduced the symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder and depression. NAC modulates the glutamatergic neurotransmission. This article provides possible explanations for the effect of NAC in this case.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)3, 181-184

KEY WORDS N-acetylcysteine, non-suicidal self-harm, self-cutting