

## Vorming en retentie van stimulus- cocaïne- associaties in de hersenen

**Waarom dit onderzoek?** Externe stimuli lokken vaak drugszoekend gedrag uit bij mensen met middelenaafhankelijkheid. Bij knaagdieren is aangetoond dat een aangeleerde associatie tussen een enkelvoudige stimulus (bijv. een belletje) en cocaïne reeds kan leiden tot cocaïnezoekend gedrag bij een herhaling van de stimulus waarop geen beloning met cocaïne volgt. Om een beter inzicht te verkrijgen in verslaving en drugszoekend gedrag, gingen wij na waar en hoe in de hersenen de representatie van bepaalde stimuli verandert met de tijd na herhaalde associatie met verslavende stoffen.

**Onderzoeksvraag** Welke hersengebieden zijn belangrijk voor zowel de vorming als het vasthouden (retentie) van cocaïnegeïnduceerde stimulus-beloningsassociaties?

**Hoe werd dit onderzocht?** Makaken werden getraind om naar rode en groene visuele stimuli te kijken. Tijdens het conditioneringsproces werd de presentatie van de rode stimulus gevolgd door een cocaïne-toediening per infuus (geconditioneerde stimulus, CS+), waardoor de dieren de rode stimulus gingen associëren met de cocaïnebeloning. De groene controlestimulus (CoS) werd nooit geassocieerd met een cocaïnebeloning. Voor, tijdens en na het conditioneringsproces werd met functionele magnetische-resonantiebeeldvorming (fMRI) de hersenactiviteit gemeten tijdens het passief kijken naar de rode (CS+) en groene (CoS) stimuli. Tijdens deze fMRI-sessies werd geen cocaïne toegediend.

**Belangrijkste resultaten** Tijdens de vorming van stimulus-cocaïneassociaties speelt de orbitofrontale cortex een cruciale rol. In de loop van het associatieproces werd daar een toename van hersenactiviteit waargenomen, die bovendien significant correleerde met een toename van de voorkeur voor de rode stimuli (CS+). In een later stadium van de stimulus-cocaïneassociatie bleven de dieren een sterke voorkeur voor de rode stimuli (CS+) behouden en bleek hun voorkeur te correleren met verhoogde hersenactiviteit in de vroege visuele gebieden. Het niveau van fMRI-activiteit in de frontale cortex keerde terug naar hetzelfde niveau van voor de start van de cocaïneconditionering.

**Consequenties voor de toekomst** Volgens ons onderzoek krijgt een stimulus die gekoppeld raakt aan het beloningseffect van een verslavend middel zoals cocaïne, een voorkeursverwerking in de vroege visuele gebieden van de hersenen. Deze hypersensitiviteit van onze zintuigen voor stimuli die geassocieerd zijn met een bepaalde drug kan een therapeutisch aanknopingspunt vormen, onder meer voor gedragstherapeutische strategieën.

LITERATUUR

Nelissen K, Jarraya B, Arsenault JT, Rosen BR, Lawrence LL, Mandeville JB, Marota JJ, Vanduffel W. Neural correlates of formation and retention of cocaine-induced stimulus-reward associations. *Biol Psychiatry* 2012 (E-pub).

AUTEUR

KOEN NELISSEN

E-mail: koen.nelissen@med.kuleuven.be

FIGUUR 1 A. CS+-gerelateerde fMRI-activiteit (CS+ versus CoS) in de rechter hemisfeer van de makaak voor start cocaïneconditionering (links). Tijdens deze conditionering werd een verhoogde CS+-gerelateerde activiteit waargenomen in visuele en frontale gebieden (rechts).  
 B. Tijdens de CS+-cocaïneconditionering werd een zeer sterke verandering in de voorkeur van de aap voor de CS+ waargenomen. Voor de start van de conditionering (punt 1) toonde het dier geen uitgesproken voorkeur indien beide stimuli gelijktijdig getoond werden op het beeldscherm (inzet). In de loop van de conditionering kreeg de makaak een duidelijke voorkeur voor de CS+.  
 C. Tijdens het conditioneringsproces was er een sterke toename in differentiële fMRI-activiteit (CS+ versus CoS) in de frontale hersenschors (punt 1-4). In de latere stadia nam deze activiteit weer af, in tegenstelling tot de activiteit in de vroege visuele gebieden

