

Neurale netwerken bij verslaving

A.E. Goudriaan, C.L. Crunelle, C. Wolf, A. Schellekens

- Achtergrond** Verslavingsgerelateerde stoornissen behoren met een prevalentie van 17% tot de aandoeningen met de hoogste ziektelast van alle psychische stoornissen. Een verstoord evenwicht van de frontostriatale en stressgerelateerde circuits speelt een belangrijke rol bij de initiatie en de instandhouding van en de terugval bij verslaving.
- Doel** Een overzicht bieden van de betrokken neurale netwerken bij verslavingsgerelateerde stoornissen en deze bevindingen vertalen naar de klinische praktijk.
- Methode** Narratieve literatuurstudie over de neurobiologische mechanismen van neurale netwerken bij verslaving.
- Resultaten** Veranderingen in frontostriatale circuits spelen een belangrijke rol in de gevoeligheid voor middelgerelateerde beloningen, en kunnen leiden tot controleverlies over middelengebruik. Er is daarnaast een sterke wisselwerking tussen het gebruik van middelen en de stresscircuits in de hersenen. Middelen kunnen stresscircuits in de hersenen activeren, terwijl activatie van de stresscircuits (door middelen, maar ook door andere stressoren) kan leiden tot een toename in middelengebruik of terugval in gebruik. De mate van verstoring binnen deze circuits kan sterk verschillen tussen patiënten en hangt onder andere af van het stadium van verslaving en de aanwezigheid van comorbiditeit.
- Conclusie** Het beter begrijpen van de circuits betrokken bij verslaving kan leiden tot ontwikkeling van nieuwe en meer gepersonaliseerde behandel- en preventiestrategieën. Deze neurobiologische inzichten bieden ook een transdiagnostisch kader van waaruit fenomenologische overlap tussen psychiatrische aandoeningen en frequente comorbiditeit van aandoeningen beter begrepen kan worden.

Verslavingsgerelateerde stoornissen, waaronder stoornissen in middelengebruik, zijn samen met depressieve en angststoornissen de meest voorkomende psychische aandoeningen, met een prevalentie van 17% in de laatste prevalentieschatting in Nederland.¹ Stoornissen in middelengebruik hebben eveneens een hoge ziektelast wereldwijd, met name in hoge- en middeninkomenlanden. De stoornis in het gebruik van alcohol heeft een zeer hoge ziektelast met 4,2% van alle *disability-adjusted life years* (DALY's; levensjaren gecorrigeerd voor beperking) wereldwijd en in Europa een ziektelast van 350 miljard.² Door het hoge stigma zoekt slechts 10-20% van de mensen met een stoornis in middelengebruik daadwerkelijk behandeling, het laagste percentage van alle psychische aandoeningen.³

Verslaving wordt gekenmerkt door het aanhoudende gebruik van een middel ondanks de daarbij horende negatieve gevolgen. Verslavingsproblematiek kan verklaard worden door een combinatie van biologische, psychologische en sociale factoren, bijvoorbeeld genetische kwetsbaarheid, het meemaken van traumatische ervaringen in de jeugd, een impulsief karakter of het op jonge leeftijd in aanraking komen met verslavende middelen.

In dit artikel leggen we de focus op de neurobiologie en de rol van neurale netwerken bij verslaving die tijdens

verslaving veranderen. Er is ook kwetsbaarheid voor het ontstaan van verslaving door verhoogde impulsiviteit, die zijn basis heeft in verminderd functioneren van frontostriatale hersencircuits, en door verstoring van het stresssysteem, zoals door trauma in de kindertijd. In dit artikel staan we echter met name stil bij neurale netwerken die een rol spelen bij de ontwikkeling van middelengebruik naar verslaving. Voor recente overzichten over psychosociale factoren en hun invloed op verslavingsproblematiek verwijzen wij naar het *Handboek verslaving*.⁴

Bij het bespreken van de rol van neurale netwerken in verslavingsgedrag sluiten we aan bij een invloedrijk artikel van Koob en Volkow uit 2016,⁵ waarin zij tot een samenvoeging van twee eerder geïntroduceerde verslavingsmodellen komen.

Het eerste model betreft het verslavingsmodel van 'beperkte inhibitie en saillantieattributie' (*impaired response inhibition and salience attribution model*) van Goldstein en Volkow.⁶ In dit model staan centraal het executief functioneren en het functioneren van de frontale corticale netwerken (het cognitieve controlecircuit; *impaired response inhibition*). Daarbij staan deze in interactie met subcorticale hersengebieden die gerelateerd zijn aan het beloningscircuit (*salience attribution*) en het stresssysteem (striatum, amygdala en hippocampus).

AUTEURS

Anneke Goudriaan, bijzonder hoogleraar Werkingsmechanismen en behandeling van verslaving en GZ-psycholoog, AmsterdamUMC, afd. Psychiatrie, locatie Meibergdreef, Amsterdam, Arkin en Jellinek – Amsterdam Institute for Addiction Research, Amsterdam.

Cleo Crunelle, hoogleraar Verslaving en arts in opleiding tot psychiater, Vrije Universiteit Brussel, afd. Psychiatrie, Vrije Universiteit Brussel (VUB), Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel).

Casper Wolf, promovendus, afd. Psychiatrie, Radboudumc, Nijmegen.

Arnt Schellekens, hoogleraar Verslaving en psychiatrie en psychiater, Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction (NISPA), Nijmegen.

Correspondentie

Prof. dr. Arnt Schellekens
(arnt.schellekens@radboudumc.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 2-11-2023.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(10):609-612

Het tweede model is het allostasemodel van Koob en Le Moal.⁷ In dit model ligt de focus op de verstoring van het basisniveau van het beloningscircuit van de hersenen door middelengebruik en aanpassingen in het stresscircuit in het brein. De verstoringen in het basisniveau van het beloningscircuit interacteren met het niveau van cognitieve controle vanuit prefrontale regulerende circuits in het brein. Een visuele weergave van deze circuits is te vinden in het genoemde artikel van Koob en Volkow.⁵ In het navolgende bespreken we de interacties tussen deze circuits en hun effect op verslavingsgedrag. Verschillende middelen hebben uiteenlopende acute effecten op gedrag en de onderliggende farmacologische werking op het brein verschilt per middel. Zo heeft cocaïne een direct effect op de dopamineheropname, met name in het striatum, wat zorgt voor een direct, belonend effect. Alcohol werkt daarentegen activerend op gamma-aminoboterzuur, en remmend op glutamaat, en heeft daardoor een indirect effect op dopamine. Ondanks de verschillende farmacologische werking, spelen bij verslavende middelen de directe of indirecte belonende effecten op het brein een belangrijke rol. Ook bij gedragsverslavingen, zoals een gokstoornis, zijn overeenkomsten gevonden in veranderingen in neurale circuits zoals bij de middelengerelateerde stoornissen.^{8,9} In dit artikel geven we een overzicht welke neurale netwerken betrokken zijn bij middelengerelateerde stoornissen, en hoe het functioneren van deze neurale netwerken betrokken is bij gevoeligheid voor het ontstaan van verslaving en tijdens het verloop ervan. In de discussie gaan we in op vertaling van deze bevindingen naar de klinische praktijk.

Frontostriatale circuit

Het frontostriatale circuit omvat een netwerk van neurale banen die de frontale hersengebieden zoals dorso-laterale prefrontale cortex (DLPFC) en cortex cingularis

anterior (ACC) verbinden met de basale ganglia (o.a. striatum en nucleus accumbens), het beloningscircuit. In deze neurale banen spelen dopaminerge, serotonerge, noradrenerge en cholinerge neurotransmissie een belangrijke rol in de communicatie tussen de verschillende hersencircuits, en moduleren deze de informatieverwerking.

De prefrontale cortex (PFC; en specifiek DLPFC en ACC) is betrokken bij cognitieve controle en executieve functie, en kan verder worden onderverdeeld in verschillende regio's verantwoordelijk voor verschillende deelaspecten van cognitie.¹⁰ De DLPFC en ACC zijn betrokken bij executieve functies, waaronder werkgeheugen, planning en foutdetectie, functies die ook wel als *cold cognition* worden benoemd, terwijl de ventromediale PFC (vmPFC) belangrijk is voor het reguleren van emoties, sociaal gedrag en beloningsgerelateerde besluitvorming.¹¹ Bij verslaving speelt ook de orbitofrontale cortex (OFC), betrokken bij het verwerken van verwachte beloningsprikkels en gemotiveerd gedrag, een belangrijke rol. Bottom-upactivatie vanuit het beloningscircuit is geassocieerd met verhoogde activatie van de OFC, hetgeen gepaard gaat met een hogere subjectieve craving. De ACC is betrokken bij aandacht, cognitieve controle en controle over emoties, en kan zo voor demping zorgen van activiteit in het beloningscircuit. De mediale PFC is betrokken bij zelfbewustzijn, sociale cognitie en emotieverwerking, en speelt zo ook een regulerende rol in bottom-upactivatie vanuit het beloningscircuit.¹¹

Het striatum, onderdeel van het beloningscircuit in het brein, is een dieper gelegen hersengebied, dat deel uitmaakt van de basale ganglia, en speelt een rol bij motorische controle, motivatie en het verwerken van beloningsprikkels. Het bevat meerdere subregio's, waaronder de nucleus caudatus, het putamen en de meer ventraal gelegen nucleus accumbens. Verbindingen

tussen het frontale cognitieve controlenetwerk en het striatum vormen samen het frontostriatale circuit, dat essentieel is voor het reguleren van gedrag en het reageren op beloningen en verwachtingen. Deze frontostriatale circuits spelen een cruciale rol bij alle vormen van verslaving.

Bij aanhoudend middelengebruik treden neuroadaptaties op binnen de frontostriatale circuits. Dopamine is betrokken bij de verwerking van beloning en komt onder andere vrij als reactie op (de anticipatie van) plezierige ervaringen, en dus ook bij de anticipatie of het gebruik van middelen.⁵ Het frontostriatale circuit regelt de dopamineafgifte als reactie op beloningen. Bij mensen met langdurig chronisch middelengebruik ontstaat een afname van de dopamineafgifte, waardoor de gevoeligheid voor (natuurlijke) beloningen verminderd is. Dit leidt tot verhoogde behoefte aan middelengebruik (subjectief ervaren als hunkering of craving) om de dopamineafgifte te stimuleren (zogenaamd *drug-seeking behavior*).

Craving kan worden uitgelokt door omgevingsfactoren of interne gedachten en gevoelens, zoals stress of angst. Middelengerelateerde signalen (*cues*), bijvoorbeeld zien dat iemand anders bier drinkt, kunnen middels activatie van het striatum ook leiden tot craving en middelengebruik triggeren (*cue-reactivity*). In combinatie met een verhoogde gevoeligheid voor drugserelateerde signalen (*attentional bias*) middels een verstoorde reactie in het salienccenetwerk (dorsale ACC en insula), kan dit leiden tot verlies van controle over het middelengebruik.

Het cognitieve controlecircuit speelt eveneens een rol bij verlies van controle over middelengebruik, doordat deze minder goed functioneert bij langdurig middelengebruik.^{6,12} Dit leidt tot een afname van top-downcontrole over het beloningscircuit, doordat zelfregulerende functies, waaronder impulsregulatie, emotieregulatie en reflectieve functies, minder goed functioneren. Hierdoor wordt het voor iemand met verslavingsproblematiek lastiger om cuereactiviteit en craving te reguleren en daarmee gebruik van middelen te voorkomen.

Stresscircuits

Naast de rol van frontostriatale circuits in de ontwikkeling en instandhouding van een verslaving, zijn ook stresscircuits daar sterk bij betrokken.⁷ Stress heeft een grote invloed op het maken van (middelengerelateerde) keuzes, onder andere door de dempende effecten op het cognitieve controlecircuit (DLPFC en ACC) en de OFC, wat zorgt voor meer habitueel versus doelgericht gedrag.^{13,14} Daarnaast kan acute stress de hersenen gevoeliger maken voor de belonende effecten van middelen,¹⁵ terwijl chronische stress juist kan zorgen voor langdurige desensibilisatie voor de belonende effecten van middelen (allostasemodel van Koob en Le Moal).⁷ Middelengebruik heeft op zijn beurt ook weer een effect op de stressrespons. In het navolgende gaan we verder in op de interactie tussen stresscircuits en middelengebruik/verslaving.

De hypothalamus, habenula, de verlengde amygdala en de noradrenerge locus coeruleus maken samen deel uit van de stresscircuits in de hersenen.^{5,7} De verlengde amygdala (waaronder de bed nucleus van de stria terminalis (BNST), centrale media amygdala (CEM) en het achterste deel van de nucleus accumbens) is onder andere betrokken bij het integreren en verwerken van (negatieve) emotionele stimuli, en reguleert in samenwerking met andere hersengebieden de emotionele en gedragsmatige reacties.^{7,16} Deze stresscircuits staan in nauw contact met de zogeheten hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as).

Als gevolg van stress wordt door de hypothalamus corticotropine-releasing factor (CRF) afgegeven in de hypofyse, die zorgt voor afgifte van adrenocorticotroop hormoon (ACTH). Dit hormoon stimuleert de productie en afgifte van cortisol in de bijnier, dat de afgifte van ACTH en CRF reguleert via een negatieve feedbackloop.¹⁷ Andersom verhogen de meeste middelen de acute stressrespons bij beginnende gebruikers.¹⁸ Bij langdurig gebruik passen de hersenen zich daarop aan, wat leidt tot een nieuwe, verhoogde basisactiviteit van de HPA-as (allostasis).¹⁹ Dit zorgt weer voor een verlaagde acute stressrespons (in reactie op middelengebruik of andere stressoren).¹⁸

Stress, maar ook middelen als stimulantia, leiden daarnaast tot een toename in de afgifte van noradrenaline (NA) vanuit de locus coeruleus (LC). Dit geeft een verhoogde gevoeligheid van de (verlengde) amygdala voor negatieve emotionele stimuli.²⁰ Daarnaast verhoogt NA sympathicusfuncties zoals waakzaamheid, alertheid en hartslag, zoals ook te zien bij onthouding van sedativa als opiaten, alcohol en benzodiazepines. Dit verklaart de effectiviteit van adrenerge antagonisten zoals lofexidine en clonidine in het tegengaan van onthoudingssymptomen bij deze middelen.²¹

Middelengebruik en onthouding maken de stresscircuits op hun beurt gevoeliger voor externe stressoren door verstoring van de HPA-asactiviteit en afwijkende NA-tonus. Sociale stressoren (afwijzing, isolatie, trauma of verwaarlozing) kunnen de HPA-as weer verder activeren. Dit leidt tot een grotere gevoeligheid voor de belonende effecten van middelen en kan daarmee bijdragen aan een toename van middelengebruik, zorgend voor een vicieuze cirkel.²² Naarmate de stress chronischer van aard wordt, passen de hersenen zich aan en nemen de belonende effecten van de middelen af (allostasis).⁷ Om te compenseren voor dit nieuwe basisniveau in beloningsgevoeligheid kan er tot op zekere hoogte een nog verdere toename in middelengebruik plaatsvinden. Er is dus een sterke interactie tussen middelengebruik en stress en vice versa. Momenteel zijn er naast de eerdergenoemde adrenerge antagonisten nog beperkt farmacologische behandelingen die zich primair richten op het stresssysteem bij verslaving. Mogelijk dat nieuwe middelen, zoals oxytocine en doxazosine, en psychotherapeutische interventies zoals *mindfulness-based* stressreductie en EMDR, middels vermindering van activatie

van de stresscircuits kunnen bijdragen aan verbeterde behandeling van patiënten met verslaving.

DISCUSSIE

Verslavingsproblematiek, waaronder stoornissen in het gebruik van middelen, kent, net als andere psychiatrische aandoeningen, een complex samenspel van psychologische, sociale en biologische factoren. Bij stoornissen in het gebruik van middelen spelen daarbij de effecten van het middelengebruik op de hersenen, met name veranderingen in frontostriatale en stresscircuits, een belangrijke rol in de ontwikkeling van controleverlies en de instandhouding van het gebruik.

Zoals we in het voorgaande bespraken, spelen diverse hersencircuits een rol bij verslaving, waarbij veranderde functies in deze gebieden bij verslaving niet in isolatie moeten worden beschouwd. Hersengebieden zijn onderling sterk verbonden en juist de connectiviteit tussen hersengebieden speelt een belangrijke rol in de functie van de hersenen. Neurobiologische veranderingen die bijdragen aan verslaving moeten we dan ook steeds interpreteren vanuit de gedachte dat deze in hersencircuits aan elkaar verbonden zijn, hetgeen ook geldt voor de frontostriatale en stresscircuits. Stress kan bijvoorbeeld leiden tot verstoringen in het beloningscircuit van de hersenen, leidend tot grotere ontvankelijkheid van de hersenen voor de belonende effecten van middelen.⁷ Ook kunnen middelengebruik en onthouding de stresscircuits van de hersenen gevoeliger maken voor externe stressoren.

De hier beschreven veranderingen in hersenfuncties bij patiënten met verslavingsproblematiek zijn doorgaans geobserveerd in groepen patiënten in vergelijking met controlegroepen zonder verslavingsproblematiek en in dierexperimentele studies. Het betreft dan ook gemiddelde veranderingen op groepsniveau. Achter deze bevindingen op groepsniveau gaan grote interindividuele verschillen schuil. Zo spelen in de beginstadia van verslaving waarschijnlijk andere factoren een rol dan in de latere stadia van verslaving, waarbij mechanismen van positieve bekrachtiging via het beloningscircuit en impulsiviteit belangrijker lijken in de vroege stadia (het ontstaan van verslaving) en mechanismen van negatieve bekrachtiging (het verminderen van negatief affect) via het stresssysteem belangrijker lijken in latere stadia van verslaving.

Ook speelt aanwezige comorbiditeit een rol bij interindividuele verschillen in neurobiologische mechanismen betrokken bij verslaving. Bij mensen met bijvoorbeeld comorbide angststoornissen of traumagerelateerde stoornissen zullen stresscircuits een belangrijke rol spelen, terwijl bij bijvoorbeeld comorbide ADHD beloningscircuits belangrijker lijken.^{23,24}

In de praktijk wordt nog maar beperkt rekening gehouden met neurobiologische aangrijpingspunten voor de behandeling. Inzicht in verschillen in neurobiolo-

gische mechanismen die bijdragen aan de verslaving tussen individuen zou echter kunnen bijdragen aan een beter begrip van de klinische heterogeniteit die in de dagelijkse praktijk wordt gezien. Dit zou eveneens aanknopingspunten kunnen bieden voor meer gepersonaliseerde behandeling van verslaving. Bijvoorbeeld door bij sommige patiënten met verslavingsproblematiek meer in te grijpen op veranderingen in frontostriatale beloningscircuits met naltrexon, en bij anderen juist meer op veranderingen in stresscircuits met bijvoorbeeld clonidine of doxazosine. In toekomstig onderzoek zal men moeten inzetten op een betere vertaalslag van basaal wetenschappelijk onderzoek naar klinische toepassing in de dagelijkse praktijk.

Ten slotte is de vraag in hoeverre de hier besproken mechanismen uniek zijn voor verslavingsproblematiek. Er zijn in toenemende mate aanwijzingen dat vergelijkbare neurobiologische veranderingen bij verschillende psychiatrische aandoeningen een rol kunnen spelen. Deze zogenaamde transdiagnostische benadering zou ook kunnen verklaren waarom psychiatrische aandoeningen, inclusief verslaving, zo vaak in combinatie voorkomen (comorbiditeit). Veranderingen in frontostriatale circuits, zoals gevonden bij verslaving, worden bijvoorbeeld ook gevonden bij ADHD, terwijl veranderingen in stresscircuits ook bij angststoornissen, stemmingsstoornissen en traumagerelateerde stoornissen te zien zijn. Neurobiologische bevindingen sluiten dan ook niet altijd goed aan bij de categoriale benadering van classificatiesystemen als de DSM en de ICD. Bij initiatieven zoals de *Research Domain Criteria* (RDoC)²⁵ probeert men vanuit een meer transdiagnostisch denkkader deze neurobiologische inzichten te relateren aan de klinische praktijk, in de hoop dat dit in de toekomst kan leiden tot meer doelgerichte, gepersonaliseerde behandelingen en preventiemogelijkheden.

CONCLUSIE

Bij stoornissen in het gebruik van middelen spelen met name veranderingen in frontostriatale en stresscircuits een belangrijke rol in de ontwikkeling van controleverlies en de instandhouding van het verslavingsgedrag. Alhoewel er tot nu toe nog beperkt behandelingen zijn die gepersonaliseerd ingezet kunnen worden, kan een beter begrip van de circuits betrokken bij verslaving leiden tot ontwikkeling van nieuwe en meer gepersonaliseerde behandel- en preventiestrategieën.

LITERATUUR

De literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.