

NEUROBIOLOGIE

van verslaving

Peter Joostens

Gent 17 oktober 2017

Alexianen

ZORGGROEP TIENEN



Neurobiologie van verslaving

Dr. Peter Joostens



Ilja Leonard Pfeijffer



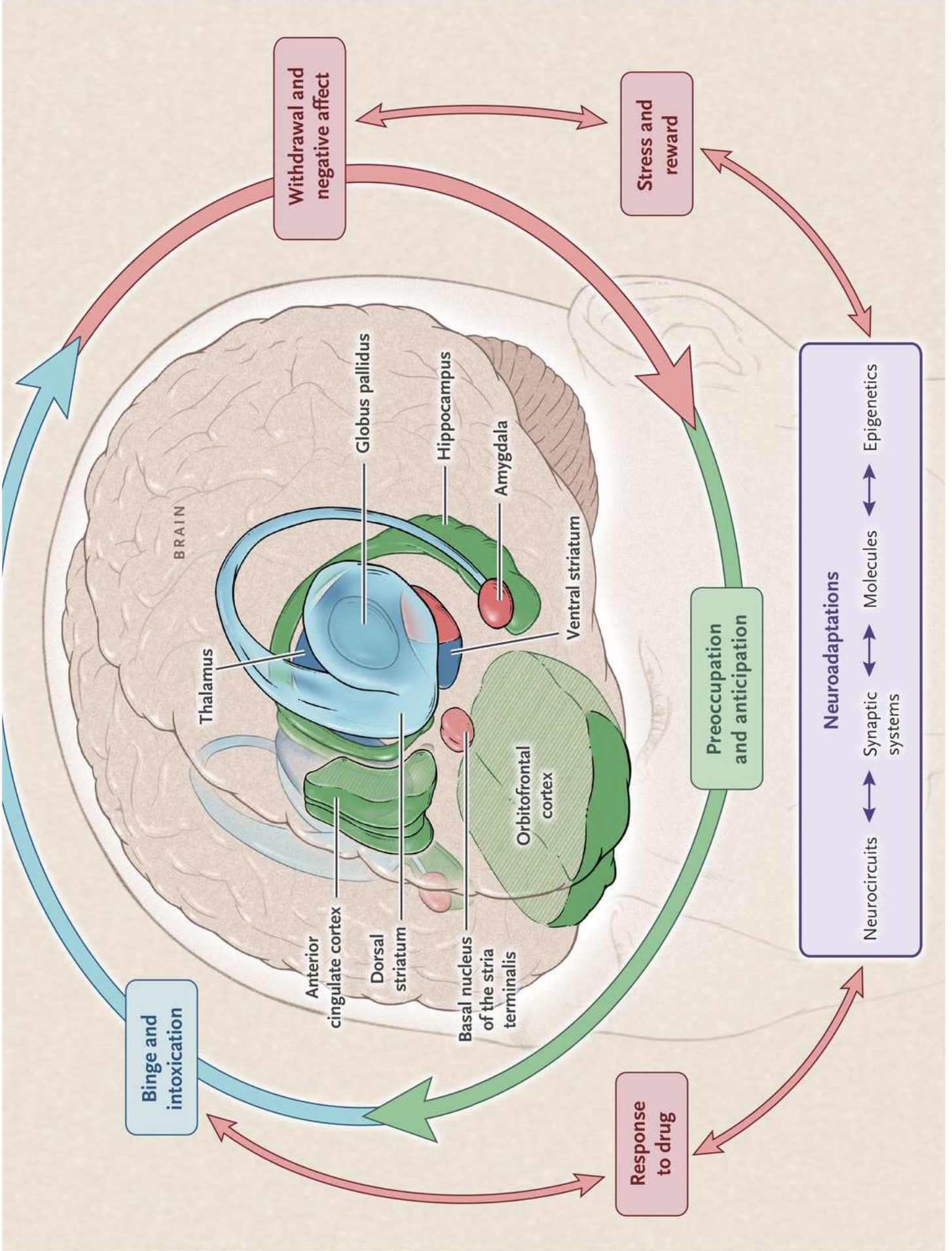
Gaat het je makkelijk af de La Chouffe af te slaan?

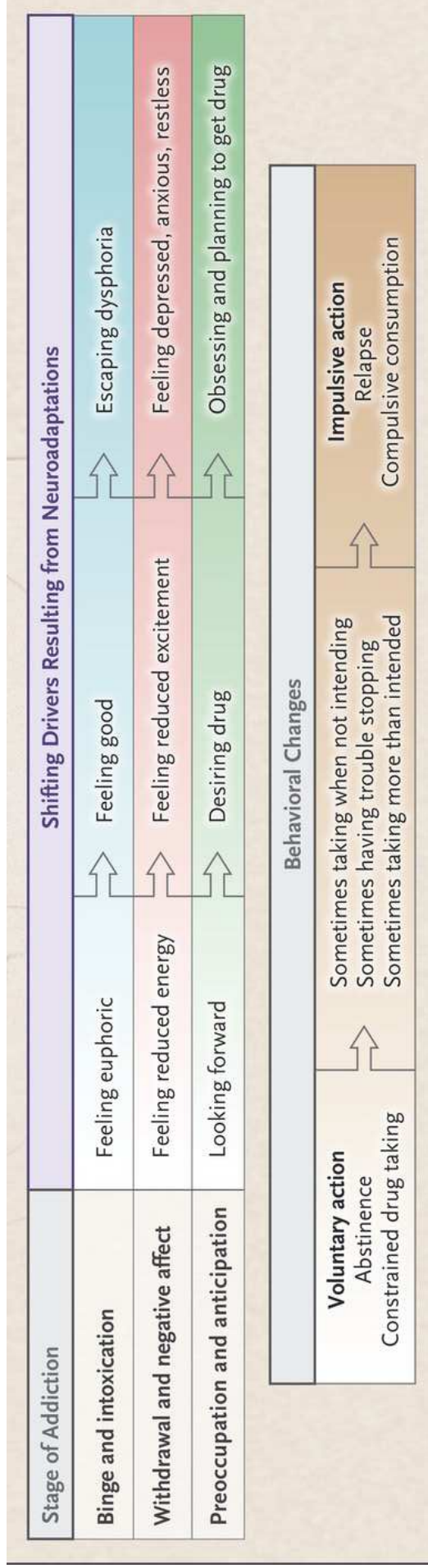
‘Meestal wel. In het begin was het heel erg moeilijk, nu af en toe. Het hangt van de context af. In Genua heb ik mijn ritme en gewoontes aangepast. Het komt niet snel meer in me op drank te bestellen. Maar de eerste keer dat ik naar Nederland vloog en met vrienden afsprak was ik weer in een context waarin ik vroeger veel dronk. Dat was moeilijk. Maar de drank is niet meer sterker dan ik.’

Daniel Radcliffe



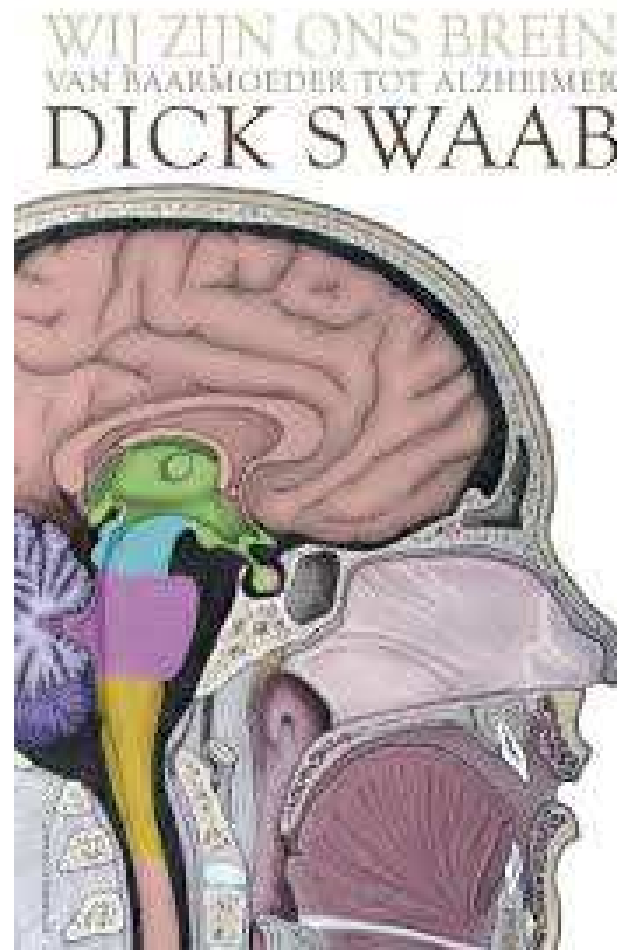
“Een aantal jaren in mijn verleden was ik erg gecharmeerd van het idee om een levensstijl te leiden van een beroemd persoon. Dit bleek niet erg geschikt voor mij te zijn. Ook al zou ik graag die persoon willen zijn die naar een feest gaat en een paar drankjes nuttigt terwijl hij een leuke tijd heeft, dat werkt niet voor mij.”





Is de vrije wil een menselijke illusie?

“Ik kan er niets aan doen, het waren mijn hersenen”



Geschiedenis van het concept 'verslaving'



1. Morele model



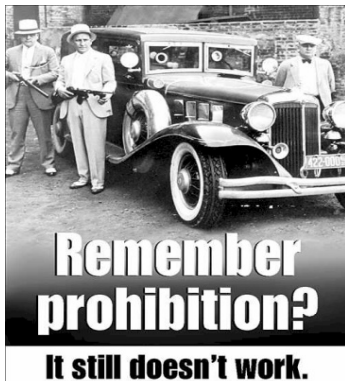
3. Symptomatische model



6. Sociale model



7. Hersenziekte model



2. Farmacologische model



4. Ziekte model

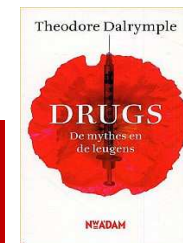


5. Leertheoretisch model

Ideologisch

1976: Edwards en Gross
Biopsychosociaal Model
Alcohol Afhankelijkheidssyndroom

Empirisch



Visie op verslaving

**Moreel
model**

**Farmacologisch
model**

**Symptomatisch
model**

Ziektemodel

Leermodel

**Biopsychosociaal
model**

Visie op verslaving

Moreel model

- verslaving als teken van morele zwakte

Farmacologisch model

- schuld = verslavende stof

Symptomatisch model

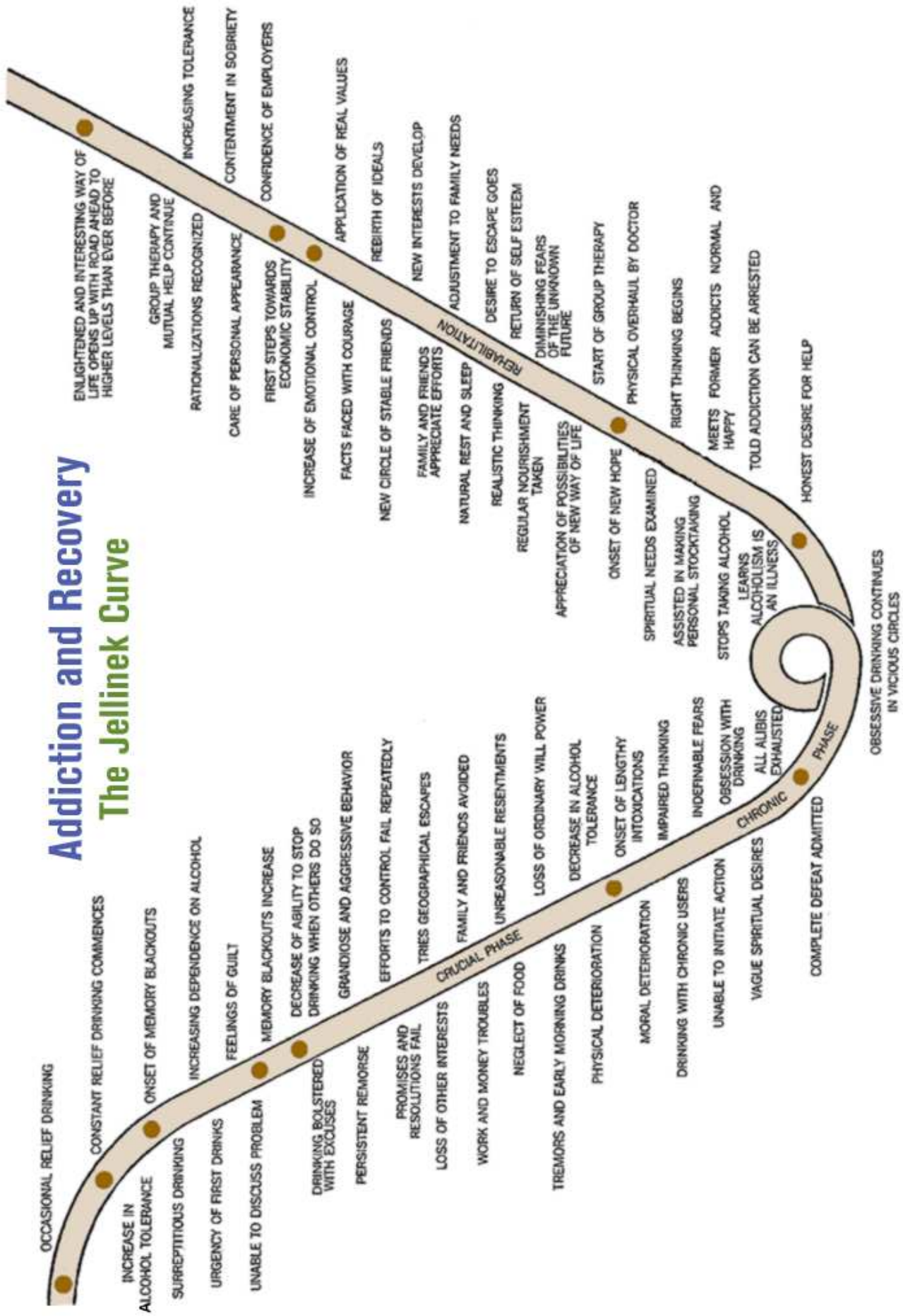
- vanuit psycho-analyse

Ziektemodel

- fundamentele biologische en psychische verschillen

Addiction and Recovery

The Jellinek Curve



Visie op verslaving

Leertheoretische model

- verslaving als aangeleerd gedrag

Sociale model

- verslaving als sociaal-maatschappelijk fenomeen

Neurobiologisch model

- verslaving als hersenziekte

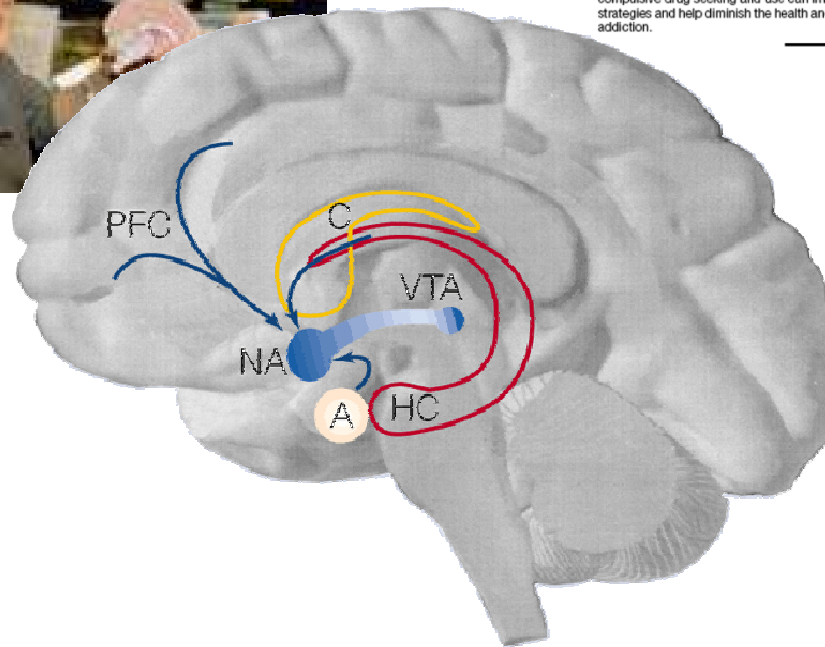
Biopsychosociaal model

- Integratieve benadering

Evolutie begrip verslaving 1850-2005

- **Moreel model:** 1850 - nu
(gevangenis en heropvoeding)
- **Farmacologisch model:** 1920 - nu
(volledig verbod)
- **Symptomatisch model:** 1940 - nu
(persoonlijkheidsverandering)
- **Ziektemodel:** 1950-1985
(behandeling gericht op abstinentie)
- **Leermodel:** 1975 - nu
(CGT, o.a. cue-exposure)
- **Genetisch model:** 1980 - nu
- **Biopsychosociaal model:** 1980 - nu
(gecombineerde interventies)
- **Hersenziekte model:** 1990 - nu
(CGT en medicatie)

Verslaving 1990-heden



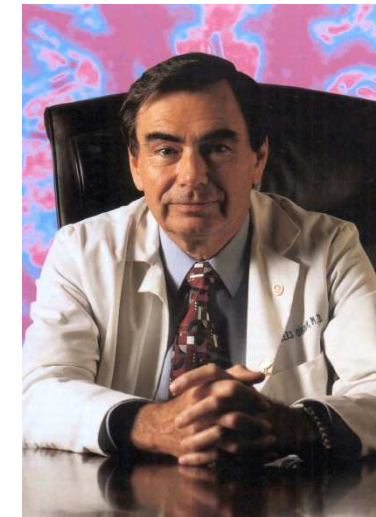
FRONTIERS IN NEUROSCIENCE: THE SCIENCE OF SUBSTANCE ABUSE

Addiction Is a Brain Disease, and It Matters

Alan I. Leshner

Scientific advances over the past 20 years have shown that drug addiction is a chronic, relapsing disease that results from the prolonged effects of drugs on the brain. As with many other brain diseases, addiction has embedded behavioral and social-context aspects that are important parts of the disorder itself. Therefore, the most effective treatment approaches will include biological, behavioral, and social-context components. Recognizing addiction as a chronic, relapsing brain disorder characterized by compulsive drug seeking and use can impact society's overall health and social policy strategies and help diminish the health and social costs associated with drug abuse and addiction.

affects both the health of the individual and the health of the public. The use of drugs has well-known and severe negative consequences for health, both mental and physical. But drug abuse and addiction also have tremendous implications for the health of the public, because drug use, directly or indirectly, is now a major vector for the transmission of many serious infectious diseases—particularly acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), hepatitis, and tu-



Charles O'Brien

- **Hersenziekte model: 1990-nu**

Inhoudstafel

- Verschillende visies op drugs (vanuit verschillende standpunten : gezin, maatschappij, geneeskunde, godsdienst, cultuur...)
- Historiek van het concept verslaving: hoe werd in de loop van de tijd naar verslaving gekeken?
- **Huidige visie op verslaving: te beschouwen als een chronische ziekte**
- Wat zijn drugs?
- Waarom nemen mensen drugs?
- Gebruikers zijn vaak polydruggebruikers
- Dimensies van gebruik: de MMM-theorie - Mens, Middel, Milieu
- Wanneer is gebruik een probleem? De verschillende fasen in het proces naar afhankelijkheid
- Epidemiologische gegevens
- Invloed van genetische factoren
- DSM IV- en DSM5 criteria: afhankelijkheid / misbruik
- Hoe werken drugs? Neurobiologie: invloed op het natuurlijke beloningssysteem
- Belang van impulsiviteit en compulsiviteit: stoornissen in de gedragscontrole
- Belang van de “mémoire des drogues”: gebruiker blijft steeds kwetsbaar
- Conclusies



Verlaving als chronische hersenziekte



Alexianen
ZORGGROEP TIENEN

Drugverslaving vergeleken met andere chronische aandoeningen^{19,25,26}

| Kenmerken | Diabetes en hoge bloeddruk | Drugverslaving |
|------------------------------------|----------------------------|----------------|
| Te genezen | NEE | NEE |
| Chronische aandoening | ✓ | ✓ |
| Continue bewaking nodig | ✓ | ✓ |
| Beïnvloed door gedrag | ✓ | ✓ |
| Verslechtert indien onbehandeld | ✓ | ✓ |
| Therapietrouw vereist | ✓ | ✓ |
| Continue zorg vereist | ✓ | ✓ |
| Erfelijk | ✓ | ✓ |
| Kan zelf worden opgewekt | ✓ | ✓ |
| Doeltreffende behandelingen | ✓ | ✓ |
| Voorspelbaar verloop van de ziekte | ✓ | ✓ |
| Goed wetenschappelijk onderzocht | ✓ | ✓ |

Inhoudstafel

- Verschillende visies op drugs (vanuit verschillende standpunten : gezin, maatschappij, geneeskunde, godsdienst, cultuur,...)
- Historiek van het concept verslaving : hoe werd in de loop van de tijd naar verslaving gekeken?
- Huidige visie op verslaving : te beschouwen als een chronische ziekte
- **Wat zijn drugs?**
- Waarom nemen mensen drugs?
- Gebruikers zijn vaak polydruggebruikers
- Dimensies van gebruik : de MMM-theorie : Mens, Middel, Milieu
- Wanneer is gebruik een probleem? De verschillende fasen in het proces naar afhankelijkheid
- Epidemiologische gegevens
- Invloed van genetische factoren
- DSM IV en DSM5-criteria : afhankelijkheid / misbruik
- Hoe werken drugs? Neurobiologie : invloed op het natuurlijke beloningssysteem
- Belang van impulsiviteit en compulsiviteit : stoornissen in de gedragscontrole
- Belang van de “mémoire des drogues” : gebruiker blijft steeds kwetsbaar
- Conclusies

Drugs

- Drugs = psychotrope stoffen die inwerken op de geest en het lichaam van de mens.
Ze beïnvloeden het gedrag, waarneming en gevoelens. Ze kunnen verslavend werken.
- Drugs hebben een bepaalde uitwerking op de hersenen, waardoor ofwel de werkelijkheid anders wordt ervaren, ofwel een totaal nieuwe werkelijkheid wordt gecreëerd.

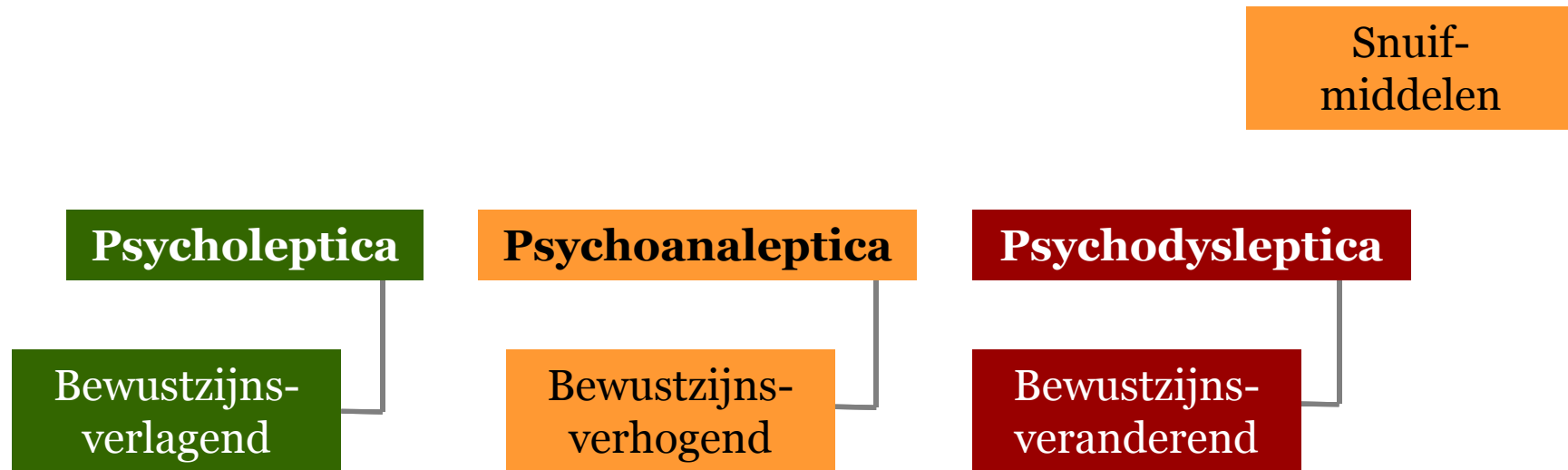
Wat zijn verslavende stoffen?

- Stoffen met een belonend karakter, dwz stoffen die je een goed/aangenaam gevoel geven
(**EUFORIE**)
- Stoffen waar mensen als ze ze eenmaal hebben gehad bij voortduring aan moeten denken
(**CRAVING**)
- Stoffen waar sommige mensen als ze het eenmaal kennen niet meer vanaf kunnen blijven
(**CONTROLEVERLIES**)



“Het water loopt in je mond”

Klinische indeling



Roes- en genotsmiddelen

PSYCHOLEPTICA

(dempende werking: opiaten, barbituraten, benzodiazepinen, ethanol)

PSYCHO-ANALEPTICA

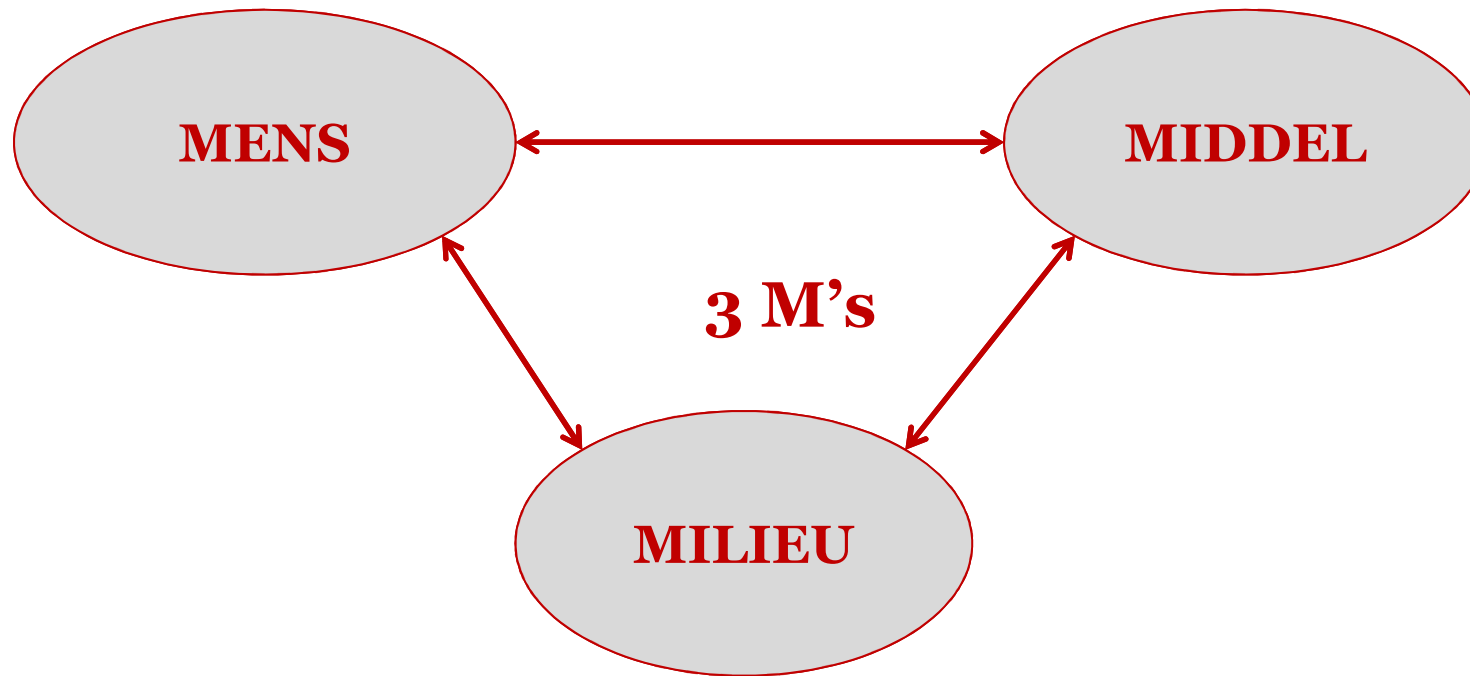
(stimulerende werking: amfetaminen, cocaïne, nicotine, coffeïne).

PSYCHODYSLEPTICA

(complexe, ontregelende werking: LSD, mescaline, psilocibine, marihuana, fencyclidine, MDMA [ecstasy]).

- Overige stoffen (vluchtige organische verbindingen).
- Aantal geneesmiddelen zoals efedrine, dextromethorphan, lidocaïne, gammahydroxy-boterzuur (GHB) en N₂O (lachgas).

Dimensies van druggebruik



Samenspel van diverse factoren: de drie MMM's

WIE *gebruikt* **WAT** **WAAR?**
=Mens =Middel =Milieu

MENS

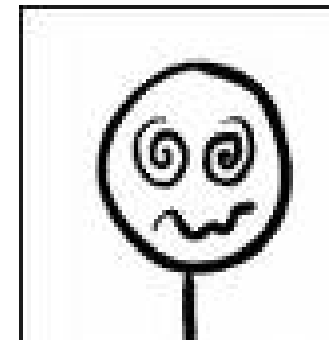
Elke gebruiker heeft zijn **individuele kenmerken**:
persoonlijkheid, geslacht, leeftijd, gemoedstoestand,
gezondheid...

Biogenetische factoren
Psychosociale factoren
Cognitieve factoren



MIDDEL

Producten hebben verschillende eigenschappen of kenmerken, verschillende effecten, verschillende farmacologische en neurologische werking.

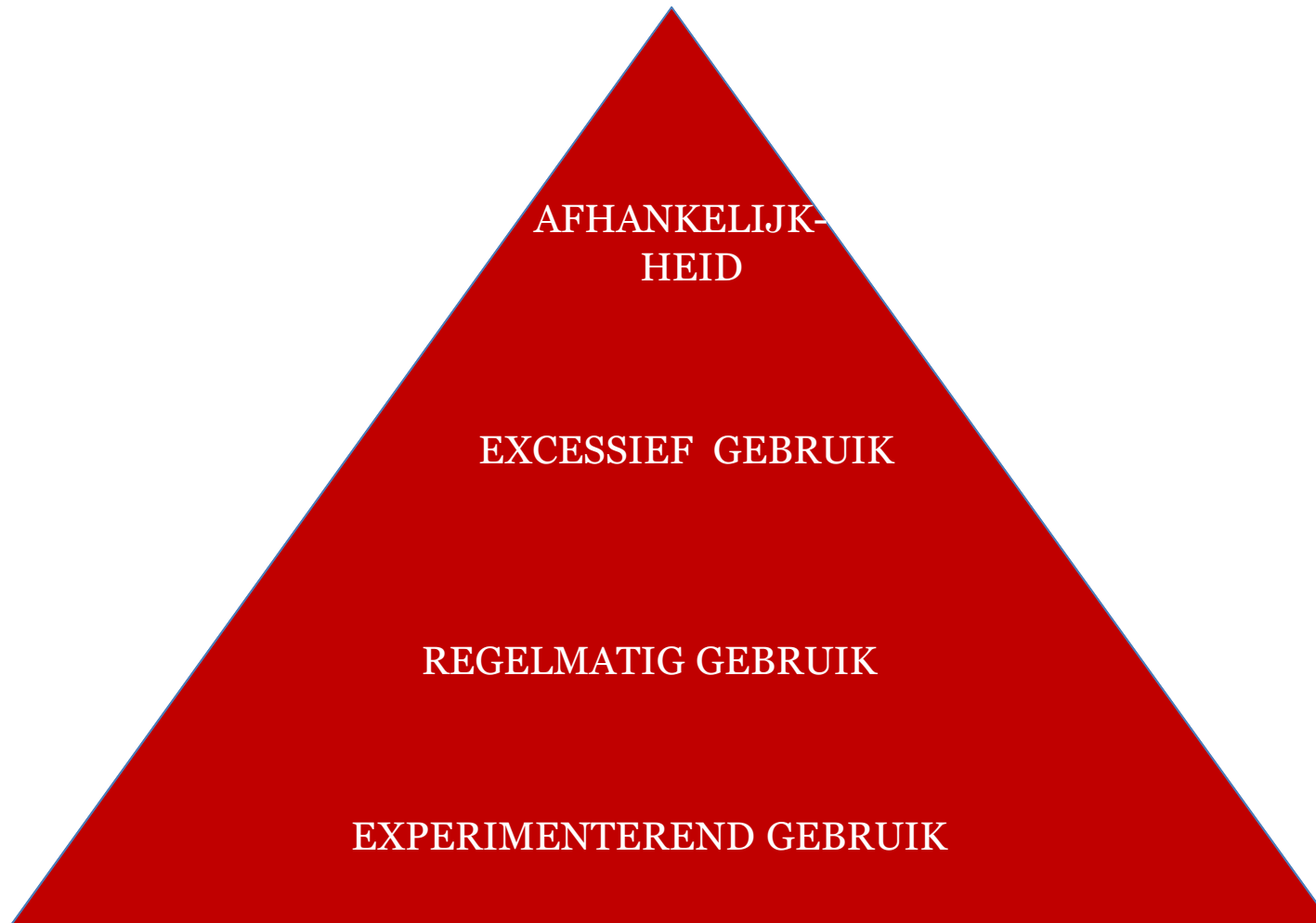


MILIEU

- De mens leeft in een bepaalde context
- Culturele en maatschappelijke factoren
- Interpersoonlijke factoren



Fasen in het proces naar afhankelijkheid



Wie wordt verslaafd?

Niet iedereen die drugs gebruikt, raakt verslaafd. Er bestaan grote individuele verschillen.

De hersenen van gebruikers hoeven niet vooraf gestoord te zijn om toch een hersenziekte 'op te lopen'.

Wie wordt verslaafd?

Door combinatie van (plezierige) psychoactieve effecten van het gebruik met kenmerken en/of gebruiker is iedereen **at risk**.

Niettemin: **genetische** factoren verhogen de kwetsbaarheid voor verslaving aanzienlijk.

Genetische factoren

- Erfelijke factoren dragen voor gemiddeld **40-60 %** bij aan het risico op verslaving
- Interactie tussen meerdere **genen** en **omgevingsfactoren**
- verhouding tussen genetische en omgevingsfactoren in de kwetsbaarheid voor ontwikkelen van verslaving, verschilt per individu

Kenmerkend voor verslaving

Tolerantie = gewenning

Te zien bij de meeste stoffen en geneesmiddelen

Onthoudingsverschijnselen

Te zien bij de meeste stoffen en geneesmiddelen

Craving

Specifiek voor verslavende stoffen



“Het water loopt in je mond”

Craving

- = ongecontroleerd verlangen om **METEEN** drugs te gebruiken
- Ondanks slechte omstandigheden
- Rationele gedachten overboord

Craving

leidt tot **controleverlies** en **afhankelijkheid**



Samengevat

Afhankelijkheid

Ongecontroleerd gebruik door hunkering en/of onthoudingsverschijnselen, dat heeft geleid tot lichamelijke, psychische en/of sociale problemen.

Misbruik

Gebruik dat kan leiden/heeft geleid tot psychologische of maatschappelijke problemen.

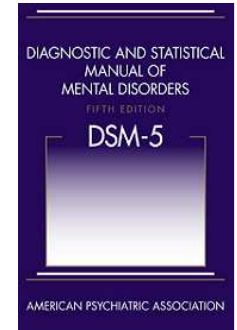
Verslaving

Afhankelijkheid met geautomatiseerd gebruik dat niet gemakkelijk gestopt kan worden, en waarvoor professionele hulp moet worden ingeroepen of al is ingeroepen.

DSM IV vs dsm 5

- DSM IV
 - Substance related disorders
 - Abuse
 - Dependence
 - Induced
 - Impulse control disorders
 - Pathological Gambling
- DSM 5
 - Substance-related and addictive disorders

DSM 5 Van categoriaal naar dimensieel



Stoornissen in het gebruik van middelen: 11 criteria; **Mild** with 2–3, **Moderate** with 4–5, and **Severe** with 6 or more of the following in last 12 months:

1. Vaker en in grotere hoeveelheden gebruiken dan het plan was (controleverlies)
2. Mislukte pogingen om te minderen of te stoppen.
3. Gebruik en herstel van gebruik kosten veel tijd (preoccupatie)
4. Sterk verlangen om te gebruiken (**craving**)
5. Door gebruik tekortschieten op het werk, school of thuis.
6. Blijven gebruiken ondanks dat het problemen meebrengt in het relationele vlak
7. Door gebruik opgeven van hobby's, sociale activiteiten of werk
8. Voortdurend gebruik, zelfs wanneer je daardoor in gevaar komt
9. Voortdurend gebruik ondanks weet hebben dat het gebruik lichamelijke of psychische problemen met zich mee brengt of verergert.
10. Tolerantie
11. Het optreden van onthoudingsverschijnselen, die minder hevig door meer van de stof te gebruiken

Inhoudstafel

- Verschillende visies op drugs (vanuit verschillende standpunten : gezin, maatschappij, geneeskunde, godsdienst, cultuur,...)
- Historiek van het concept verslaving : hoe werd in de loop van de tijd naar verslaving gekeken?
- Huidige visie op verslaving : te beschouwen als een chronische ziekte
- Wat zijn drugs?
- Waarom nemen mensen drugs?
- Gebruikers zijn vaak polydruggebruikers
- Dimensies van gebruik : de MMM-theorie : Mens, Middel, Milieu
- Wanneer is gebruik een probleem? De verschillende fasen in het proces naar afhankelijkheid
- Epidemiologische gegevens
- Invloed van genetische factoren
- DSM IV-criteria : afhankelijkheid / misbruik
- **Hoe werken drugs? Neurobiologie: invloed op het natuurlijke beloningssysteem**
- Belang van impulsiviteit en compulsiviteit : stoornissen in de gedragscontrole
- Belang van de “mémoire des drogues” : gebruiker blijft steeds kwetsbaar
- Conclusies

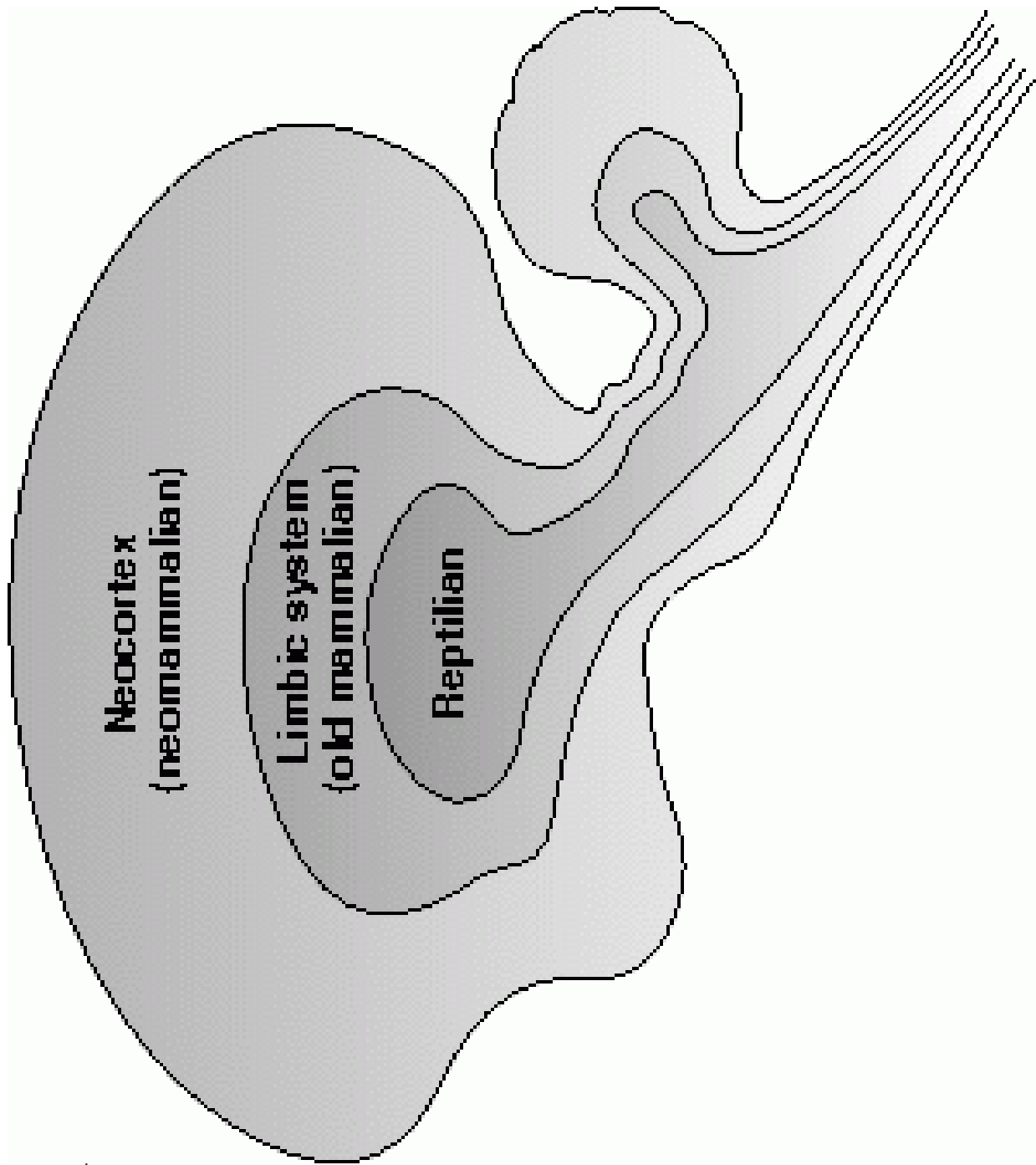
Hoe werken drugs?

Stimulatie van het natuurlijke beloningssysteem in de hersenen:

- gevoelens van plezier, zich beter voelen
- vermindert negatieve gevoelens

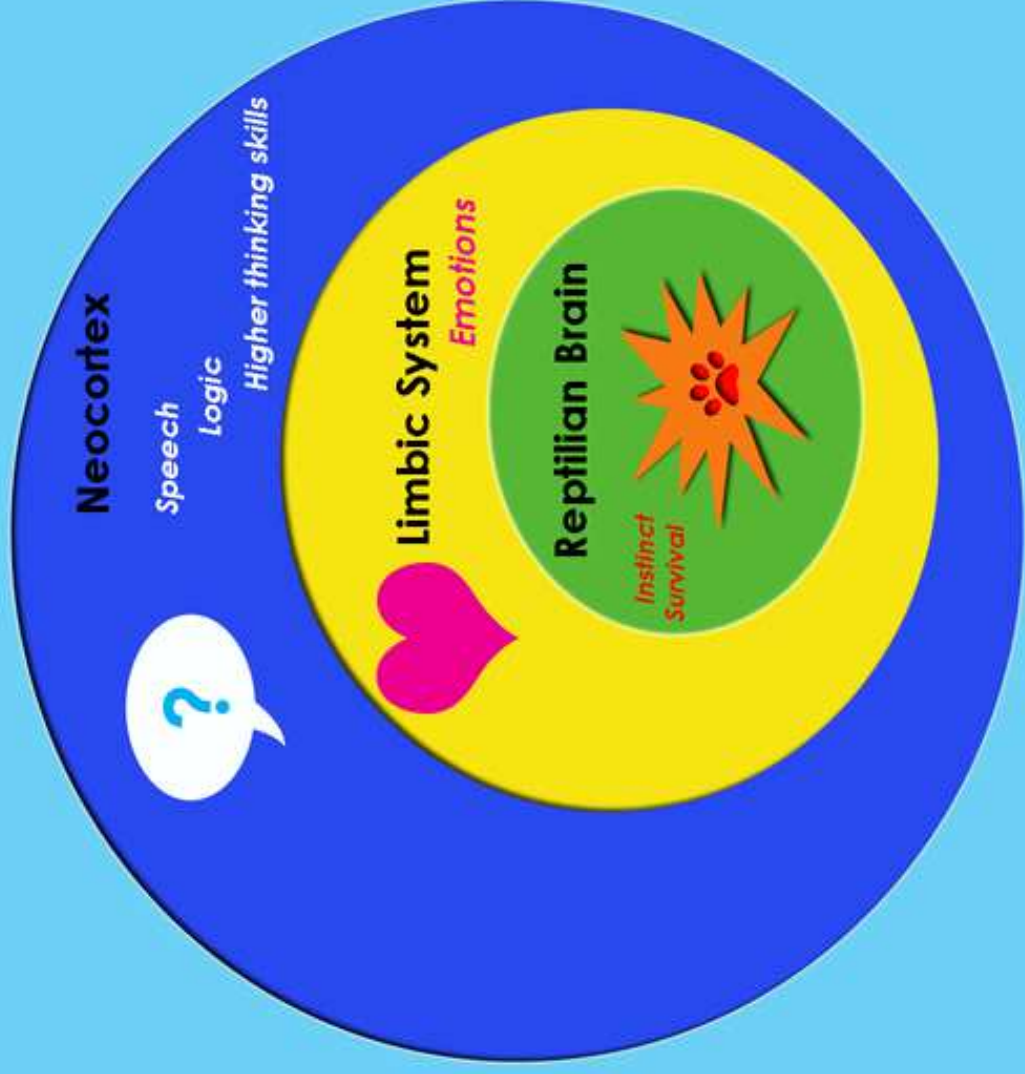
gevoel van beloning

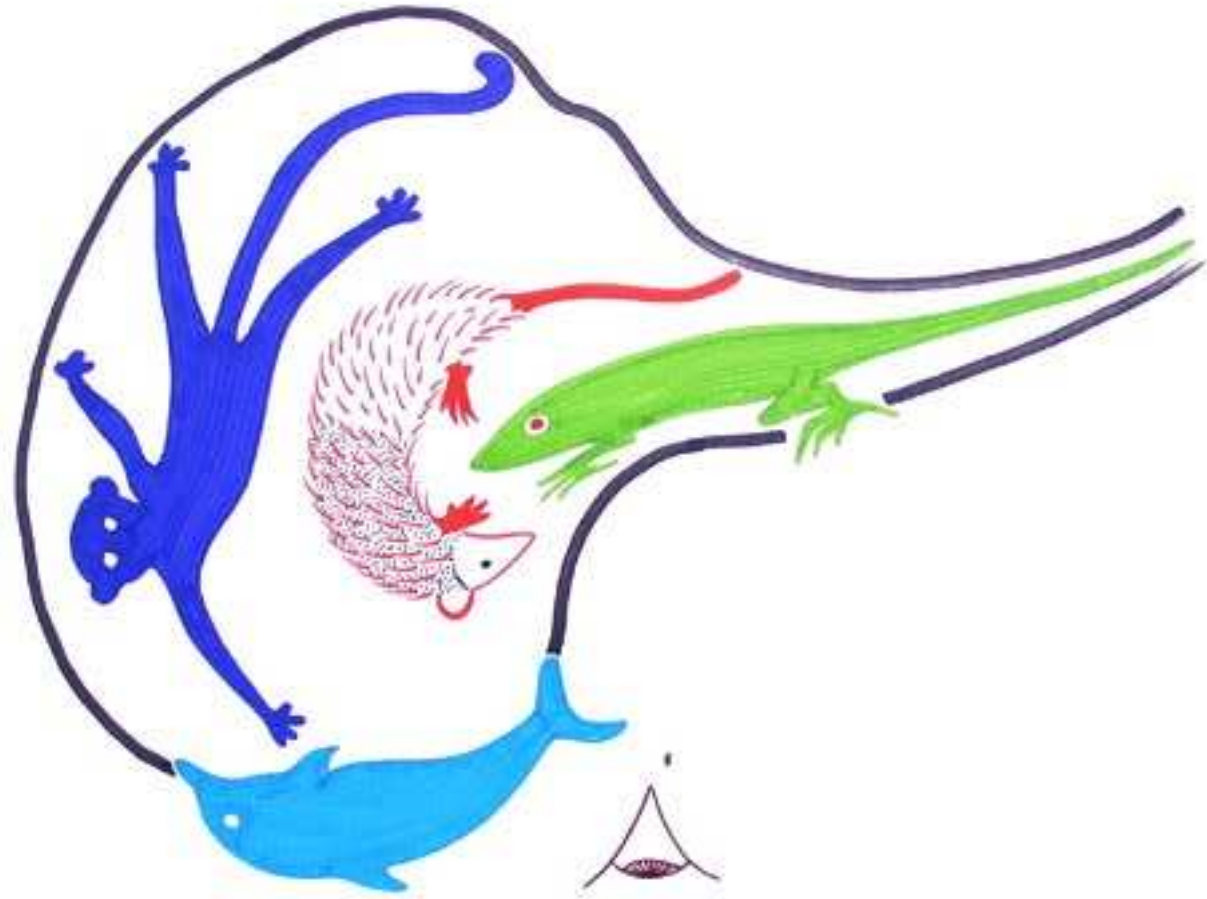




The Triune Brain

Model





‘Primitieve’ hersensystemen

Stress-systeem om ons te helpen
ontsnappen aan bedreigingen

Beloningssysteem om onszelf te richten
op levensnoodzakelijke dingen

- Voeding
- Vochtiname
- Voorplanting

Natuurlijke beloningen

- Voedsel
- Seks
- Opwinding
- Comfort / welbehagen

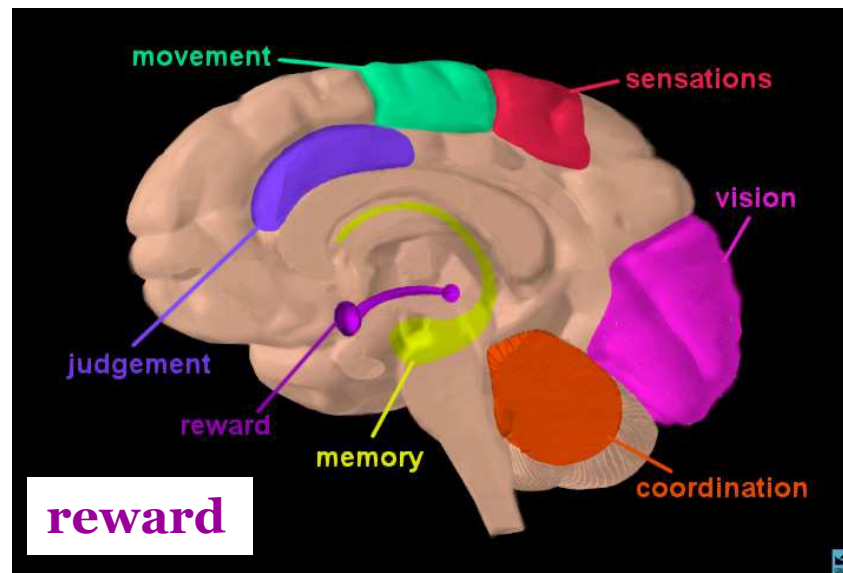
→ drang tot herhalen van het gedrag

→ belangrijk voor overleving

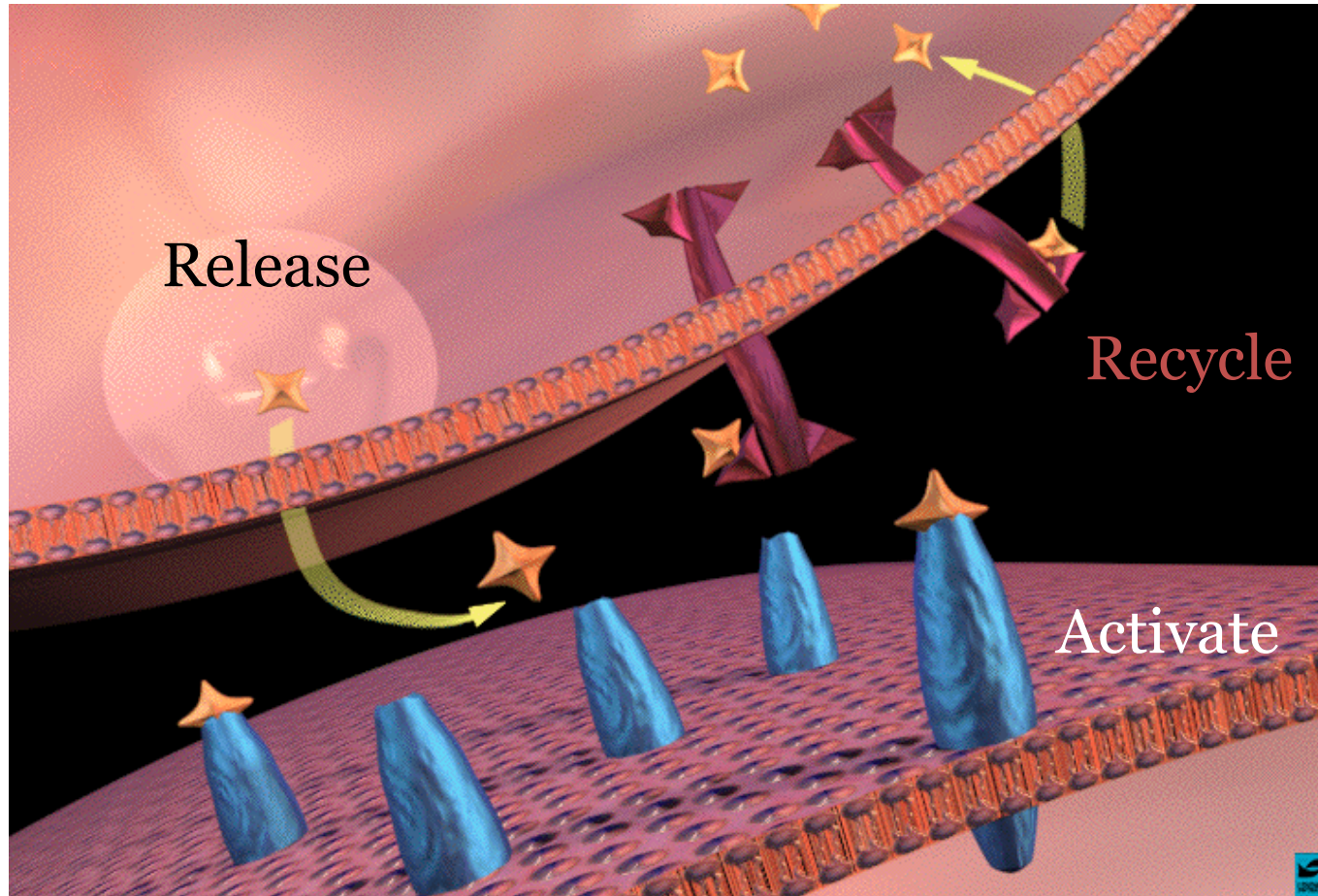
Beloningssysteem

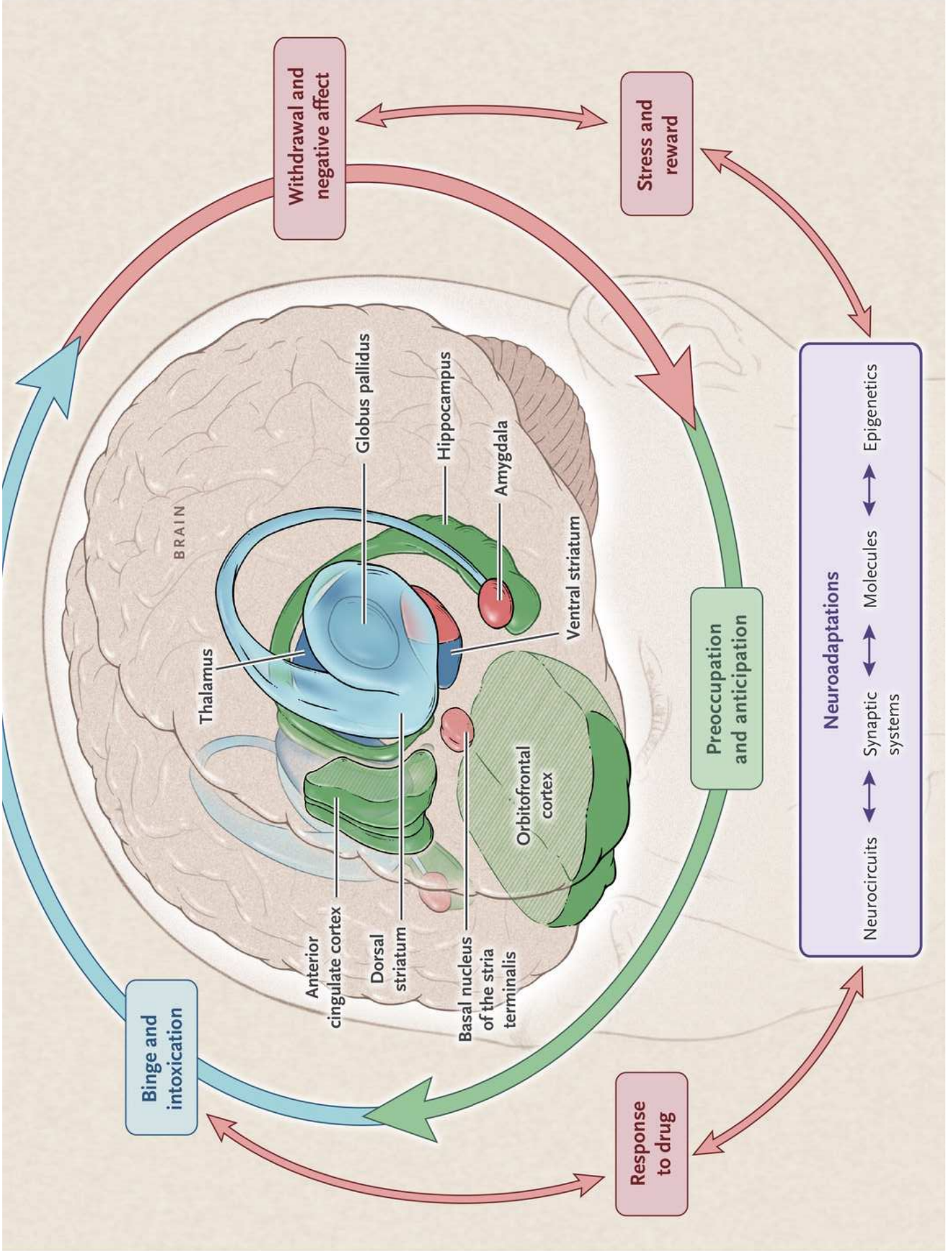
= verantwoordelijk voor het zoeken naar natuurlijke beloningen die helpen overleven (voedsel, drinken, seks en verzorging)

Met **dopamine** als primaire neurotransmitter van dit systeem



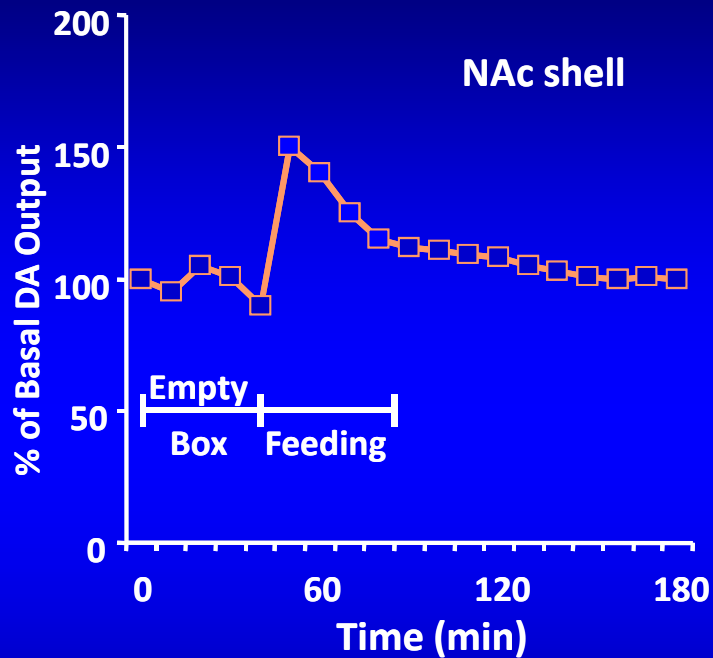
Dopamine in rewardsteem





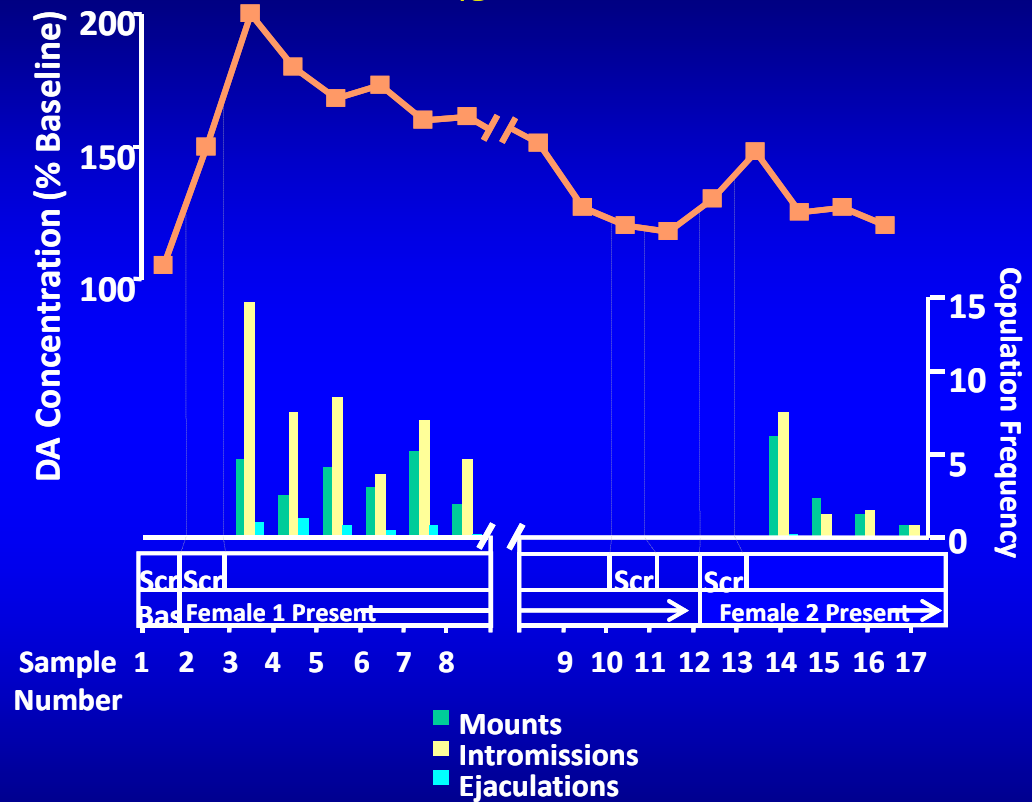
Natuurlijke beloningen verhogen de Dopaminespiegels

FOOD



Source: Di Chiara et al.

SEX

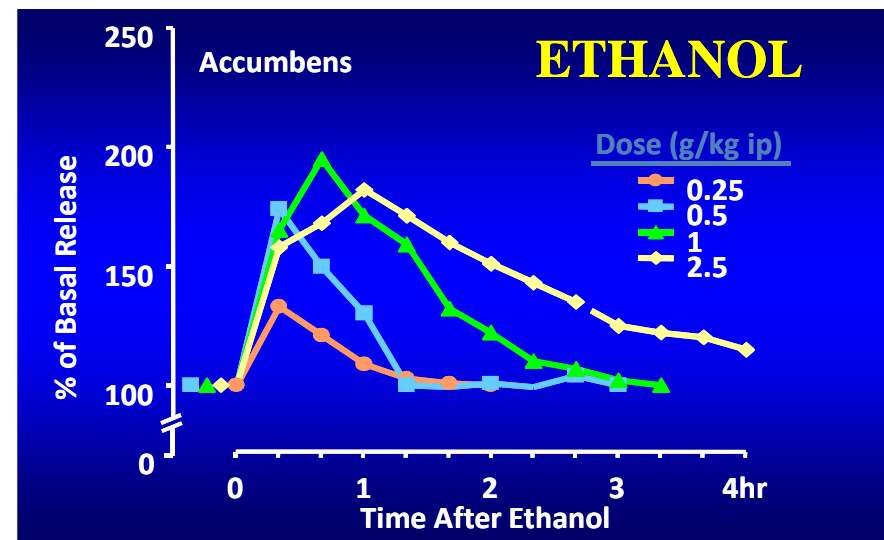
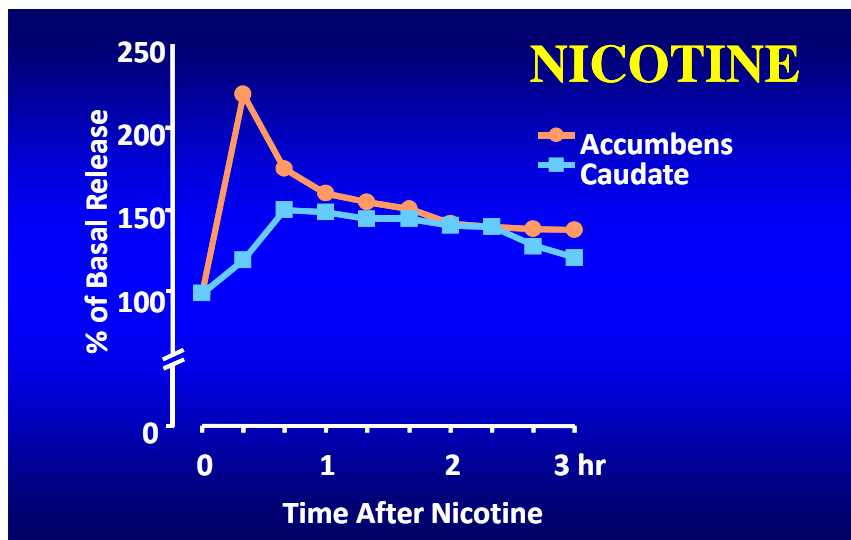
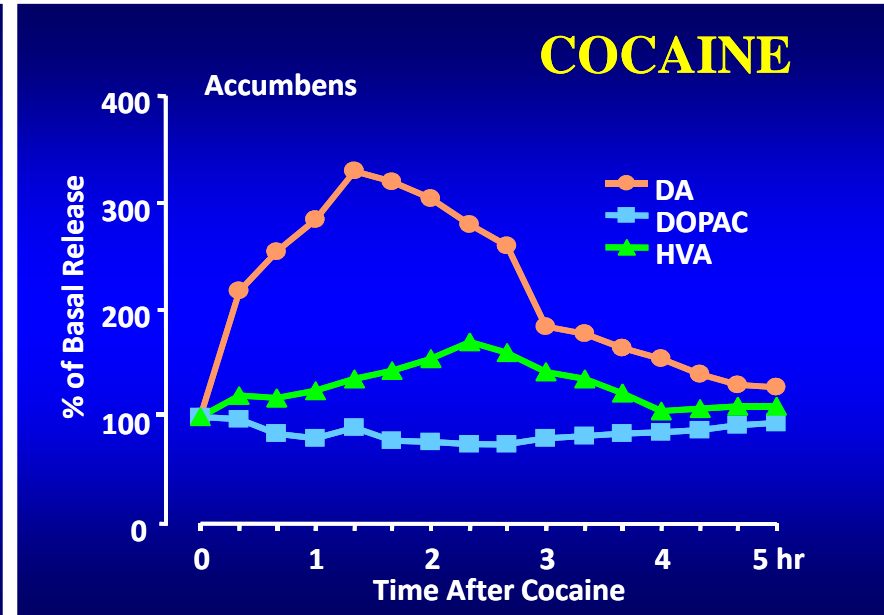
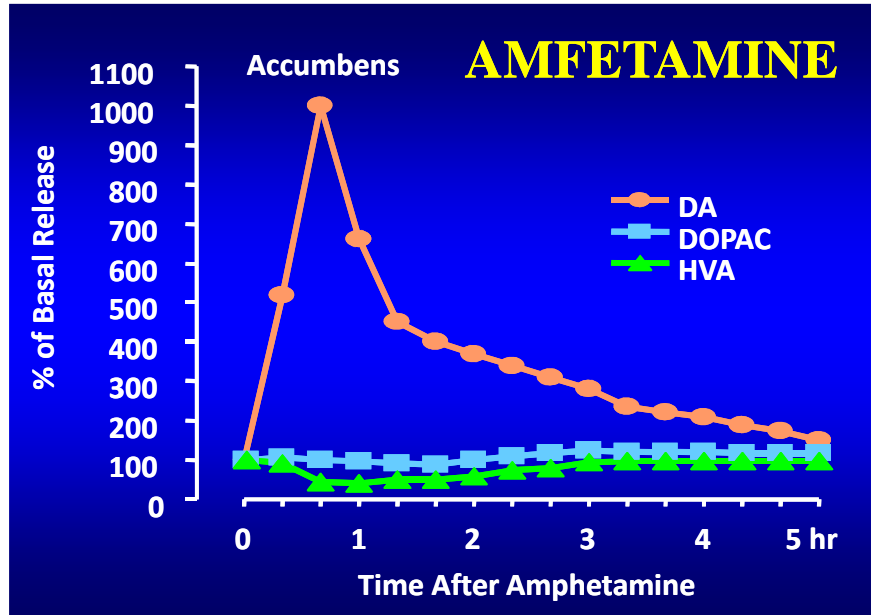


Source: Fiorino and Phillips

Drugs verstoren het (natuurlijke) beloningssysteem

- Onmiddellijk effect van drugs = toename van dopamine in het beloningssysteem
- De hersenen gaan de drug beschouwen als BELANGRIJK voor de overleving
- Het beloningssysteem reageert met “drug seeking behaviors”
- Er ontstaat craving en eventueel afhankelijkheid

Effects van Drugs op Dopamine Release



Gevolgen op lange termijn

- Bij continu gebruik :
dopamineproductie daalt
aantal receptoren vermindert
- → Tolerantie en afhankelijkheid
- → Impulsief en compulsief gedrag

Langetermijneffecten van druggebruik

Chronisch druggebruik veroorzaakt veranderingen in
het brein op **lange termijn**

Illustratie PET-scan hersenen: hersenactiviteit
aangeduid in het geel

Langetermijneffecten van druggebruik

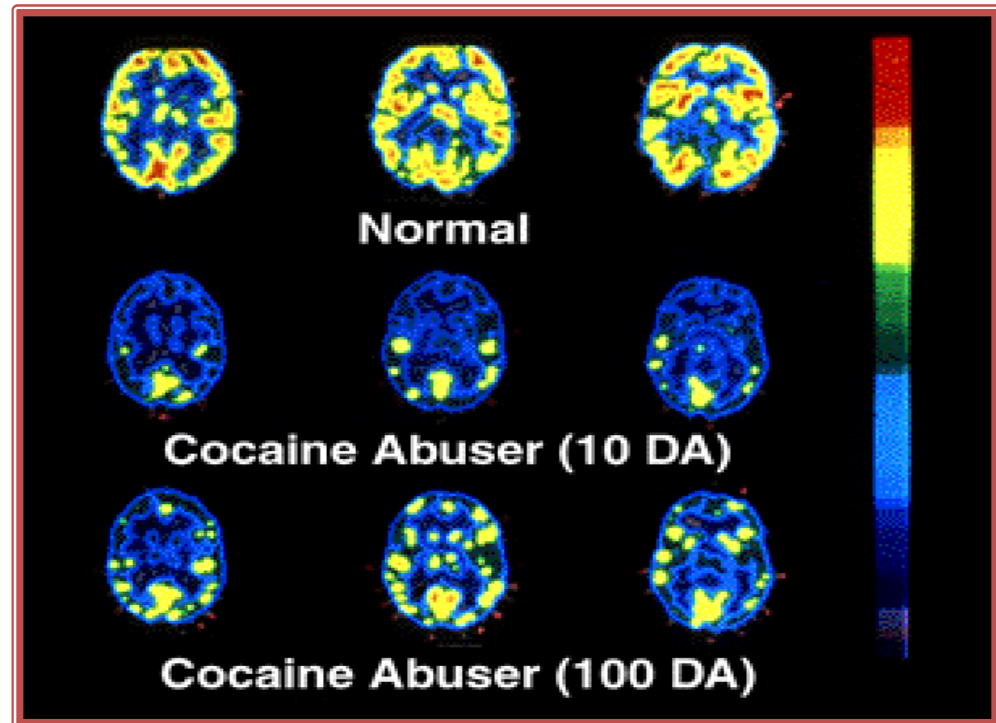
Bovenste reeks:

normaal functionerend brein van niet-gebruiker met veel hersenactiviteit (dus veel geel)

Middelste reeks:

brein van cocaïneverslaafde na 10 dagen abstinentie.

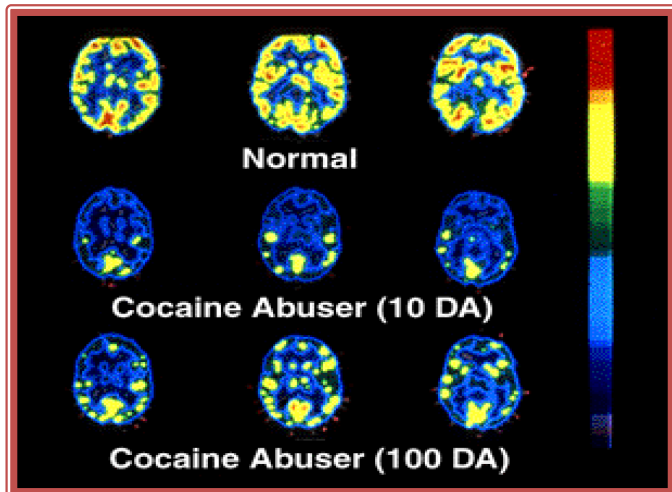
Ondanks 10 dagen abstinentie blijft de hersenactiviteit opvallend lager dan normaal (veel minder geel).



Lange termijn effecten van druggebruik

Onderste reeks :

brein van dezelfde cocaïneverslaafde na 100 dagen abstinentie.



Er is méér recuperatie van hersenactiviteit (meer geel), maar lang nog geen normaal niveau van activiteit

→ In bepaalde hersenzones zal het herstel na druggebruik waarschijnlijk niet volledig zijn.

Source: National Institute on Drug Abuse (NIDA)

Inhoudstafel

- Verschillende visies op drugs (vanuit verschillende standpunten : gezin, maatschappij, geneeskunde, godsdienst, cultuur,...)
- Historiek van het concept verslaving : hoe werd in de loop van de tijd naar verslaving gekeken?
- Huidige visie op verslaving : te beschouwen als een chronische ziekte
- Wat zijn drugs?
- Waarom nemen mensen drugs?
- Gebruikers zijn vaak polydruggebruikers
- Dimensies van gebruik : de MMM-theorie : Mens, Middel, Milieu
- Wanneer is gebruik een probleem? De verschillende fasen in het proces naar afhankelijkheid
- Epidemiologische gegevens
- Invloed van genetische factoren
- DSM IV-criteria : afhankelijkheid / misbruik
- Hoe werken drugs? Neurobiologie: invloed op het natuurlijke beloningssysteem
- **Belang van impulsiviteit en compulsiviteit : stoornissen in de gedragscontrole**
- Belang van de “mémoire des drogues” : gebruiker blijft steeds kwetsbaar
- Conclusies

Impulsiviteit/compulsiviteit

Stoornissen in de gedragscontrole

Verslaving heeft kenmerken van:

- **IMPULSIVITEIT:** het nastreven van **positieve emoties** ligt op de voorgrond
- **COMPULSIVITEIT:** **negatieve emoties** liggen ten grondslag aan gedachten/gedrag

Impulsiviteit

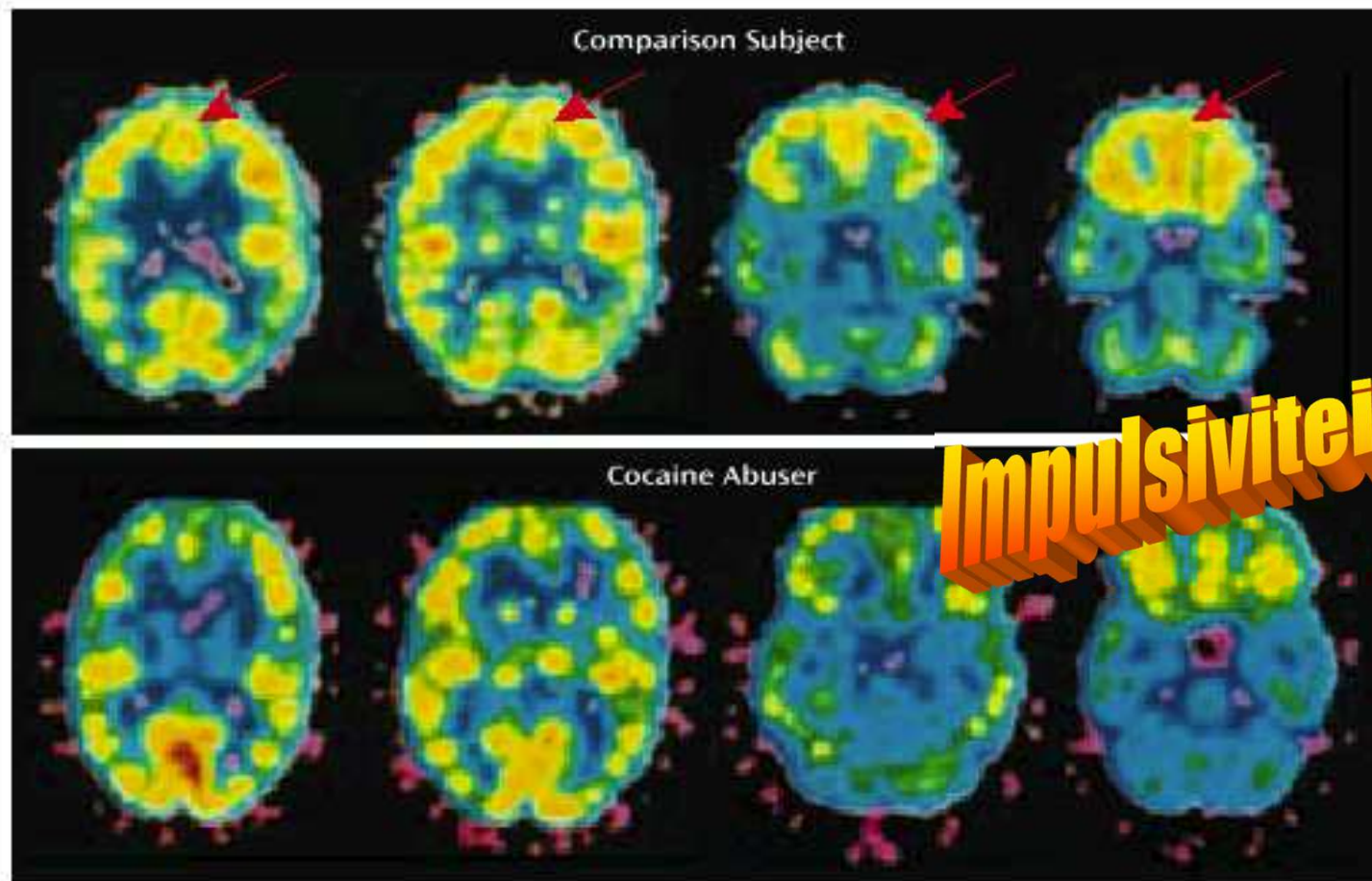
- Chronisch middelenmisbruik leidt tot neurologische veranderingen in de prefrontale cortex = onderactivatie
- Functie prefrontale cortex: beslissingen nemen, plannen, en impulsbeheersing

Impulsiviteit

- Kenmerkend voor verslaving: impulsiviteit, onbeheersd gedrag, verlies van zelfcontrole
- = toestand van ‘disinhibitie’ / ‘discontrole’ (impulsief, overdreven of extreem gedrag)
- Ook te zien als acuut effect van gebruik (alcohol/cocaïne): verminderd vermogen tot remmen van gedrag

Onderactivatie prefrontale cortex bij druggebruiker

FIGURE 3. Lower Relative Glucose Metabolism in the Prefrontal Cortex and Anterior Cingulate Gyrus of a Cocaine Abuser Than in a Normal Comparison Subject



Compulsiviteit

- Chronisch middelenmisbruik leidt tot neurologische veranderingen in de orbitofrontale cortex = overactivatie
- Functie orbitofrontale cortex: belangrijk in het nemen van affectieve beslissingen
- Bij cue-exposure geeft de overactieve orbitofrontale cortex compulsiviteit

Compulsiviteit

Kenmerkend voor verslaving: compulsiviteit

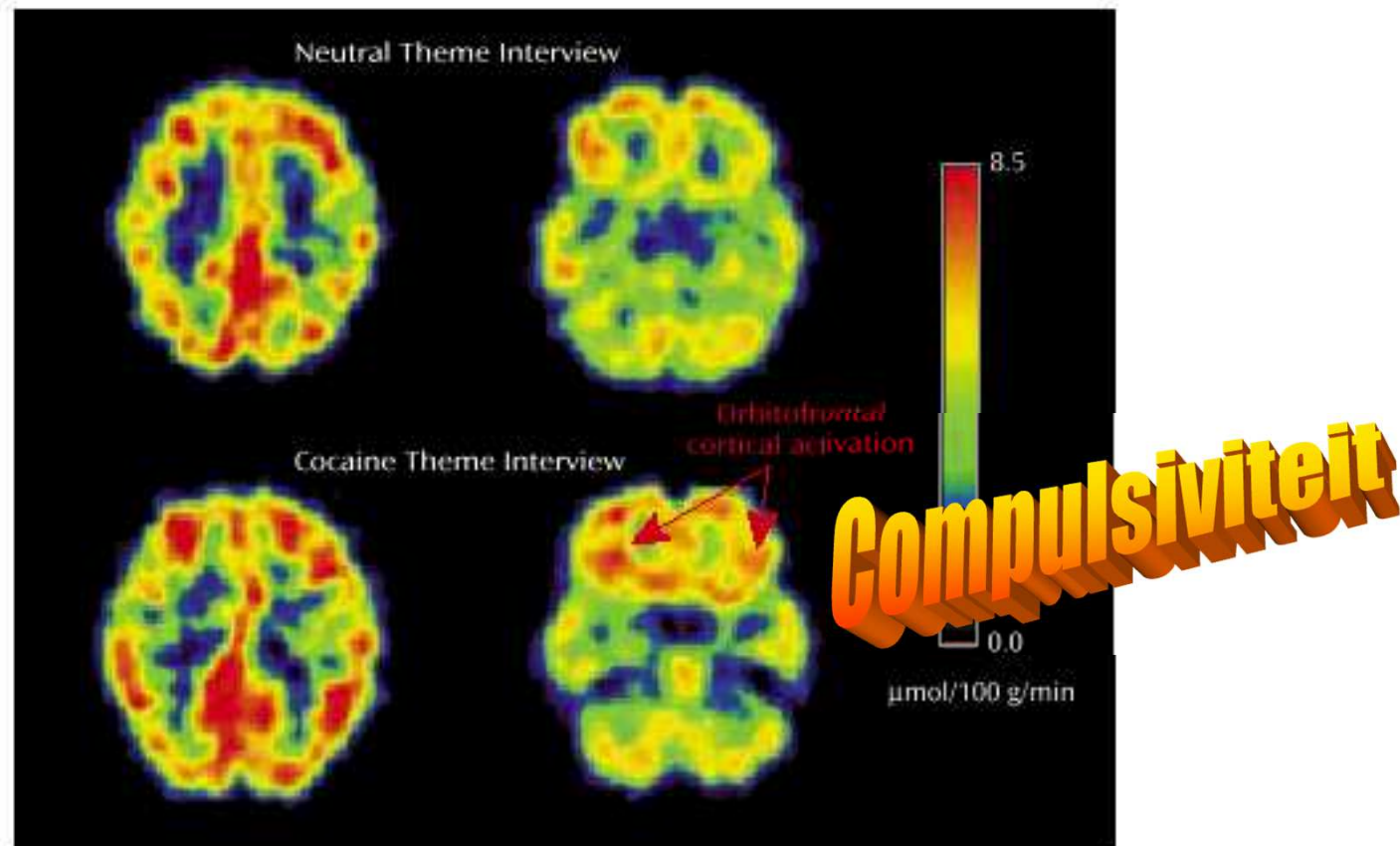
= moeilijk te controleren drang en dwang tot onmiddellijke en totale behoeftebevrediging

Gedrag vertoont excessief of overmatig karakter: grenzeloos en obsessief bezig met drugs te verkrijgen, oogkleppen op hebben voor andere zaken in het leven

Activatie orbito-frontale cortex bij cue-exposure

DRUG ADDICTION'S NEUROBIOLOGY

FIGURE 2. Orbitofrontal Cortical Activation in Active Cocaine Abusers During a Cocaine Theme Interview and a Neutral Theme Interview, as Measured by FDG PET



Stoornissen in gedragscontrole

- Er is overlap tussen verslaving en andere psychische stoornissen met verstoorde gedragscontrole, omdat dezelfde neurologische circuits en gebieden betrokken zijn :
- Impulsiviteit : boulimia / binge eating, ADHD, borderline persoonlijkheidsstoornis, manie
- Compulsiviteit: obsessief-compulsieve stoornis

Inhoudstafel

- Verschillende visies op drugs (vanuit verschillende standpunten : gezin, maatschappij, geneeskunde, godsdienst, cultuur,...)
- Historiek van het concept verslaving : hoe werd in de loop van de tijd naar verslaving gekeken?
- Huidige visie op verslaving : te beschouwen als een chronische ziekte
- Wat zijn drugs?
- Waarom nemen mensen drugs?
- Gebruikers zijn vaak polydruggebruikers
- Dimensies van gebruik : de MMM-theorie : Mens, Middel, Milieu
- Wanneer is gebruik een probleem? De verschillende fasen in het proces naar afhankelijkheid
- Epidemiologische gegevens
- Invloed van genetische factoren
- DSM IV-criteria : afhankelijkheid / misbruik
- Hoe werken drugs? Neurobiologie: invloed op het natuurlijke beloningssysteem
- Belang van impulsiviteit en compulsiviteit : stoornissen in de gedragscontrole
- **Belang van de “mémoire des drogues” : gebruiker blijft steeds kwetsbaar**
- Conclusies

“Memory” of drugs

Enkel nog maar denken aan gebruik
veroorzaakt “craving” naar drugs in de
hersenen van gebruikers

“Memory” of drugs

PET-scan

brein van een abstinente cocaïnegebruiker die kijkt naar:

- natuurdocumentaire (niet over drugs)
- video over cocaïne en parafernalia (pijpjes, naalden, lucifers)

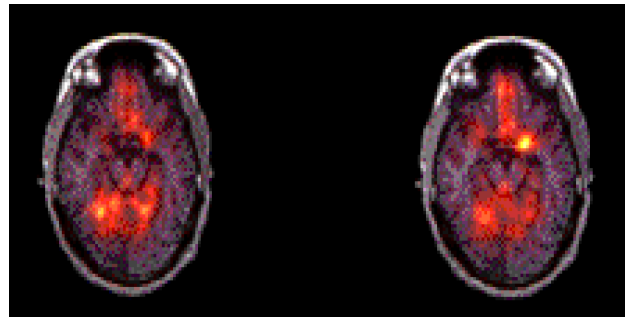
“Memory” of drugs

Welke hersenzone wordt actief bij craving?

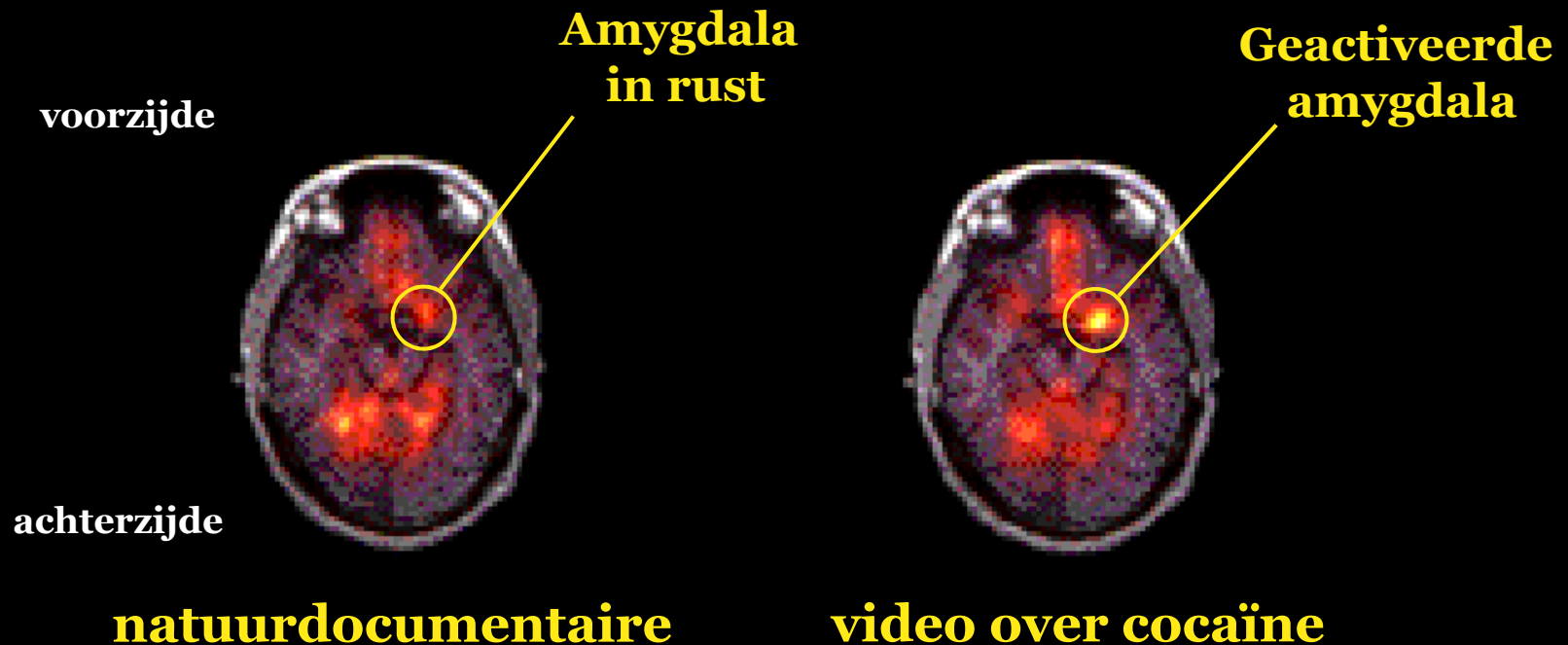
→ gele zone bovenin het 2de beeld:

= AMYGDALA

(deel van limbisch systeem van het brein)



Memory of drugs



Amygdala

- = belangrijk voor de herinnering
- = hier ontstaan emoties

Gebruiker dénkt nog maar aan cocaïne:

- amygdala wordt geactiveerd
- ontstaan van CRAVING naar cocaïne

activering van de amygdala bij denken aan gebruik
maakt

→ ex-gebruiker levenslang kwetsbaar voor herval

en

→ gecontroleerd gebruik onmogelijk

Abstinentie

Verslaafde in abstinentie wil ‘normaal’ zijn: namelijk gecontroleerd gebruiken

Maar de bereikte abstinentie zal nooit meer vanzelfsprekend zijn

= abnormale toestand die op een intern defect (ziekte) wijst

Conclusies

- Kernsymptoom van verslaving:
= **craving met controleverlies**
- **Genetische factoren 40-60 procent**
- **Neurobiologisch substraat**
 - Craving (nc acc/reward/DA)**
 - Impulsiviteit (FC)**
 - Compulsiviteit/Habit Formation (OFC/Dorsale striatum)**
 - Emotioneel geheugen (Amygdala)**



Alexianen

ZORGGROEP TIENEN