

VERSLAVING: HET GEKAAPT BREIN



1. Inleiding
 - Roesmiddelen
2. Epidemiologie van roesmiddelengebruik
3. Neurofysiologie
 - Het neuronale beloningscircuit
 - Gebruik en misbruik
 - Afhankelijkheid, tolerantie en onttrekking
 - Verslaving, craving en terugval
4. Genetische en omgevingsfactoren
5. Comorbiditeit
6. Conclusie en vooruitblik

1. Inleiding

- Verslaving nader gedefinieerd, stoornis van het beloningscircuit in de hersenen
- **Misbruik**: gebruik wordt voortgezet, hoewel onmiskenbaar nadelige effecten
- **Afhankelijkheid**: staken van het gebruik leidt tot onthoudings-verschijnselen
- **Verslaving**: craving, trek in of zucht naar het roesmiddel

Drugs

- Algemeen spraakgebruik: illegaal verkregen en gebruikte roesmiddelen
- Hier: (potentieel) verslavende psychotrope stoffen die niet via een recept van een arts zijn verkregen of in afwijking van het voorschrift worden gebruikt

- Deze definitie is pragmatisch: illegale middelen (heroïne, cocaïne, LSD, XTC) alsook legale middelen (alcohol, tabak, lijm) en illegaal verhandelde of niet volgens voorschrift gebruikte medicijnen (benzodiazepines, amfetaminen)
- (afwijkend) gebruik van het middel veroorzaakt door het roesverwekkend effect
- **De roes** is belangrijke factor bij het ontstaan van misbruik
- Hoewel de roes van nicotine veel minder is dan van bijvoorbeeld heroïne, is het verslavende effect van nicotine voor veel gebruikers minstens even sterk
- In vergelijking met de schadelijke effecten van alcohol en tabak lijken de schadelijke effecten van heroïne en cocaïne niet groter en in belangrijke mate mede bepaald door de omstandigheden waaronder het gebruik plaatsvindt

- Het gemeenschappelijk kenmerk van roesmiddelen is dat zij het welbevinden versterken door stimulatie of sedatie, in combinatie met versterkte zintuiglijke ervaringen
- Sedert mensenheugenis gebruikt in rituelen, ter verbetering van prestaties in sport en strijd of als genotmiddel
- Aantal roesmiddelen werd en wordt ook gebruikt als medicament
- Niet iedereen raakt eraan verslaafd: verslaving is niet alleen het gevolg van kenmerken van het middel, maar ook van eigenschappen van de gebruiker en van de omstandigheden waarin het middel gebruikt wordt
- Roesmiddelen worden ingedeeld naar het primaire effect: **stimulerend** (psychoanaleptica), **sederend** (psycholeptica), **geestesverruimend** met verandering van de waarneming (psychodysleptica)
- Restgroep (lijm)

Roesmiddelen ingedeeld naar primair effect

<i>Psychoanaleptica</i>	<i>Psycholeptica</i>	<i>Psychodysleptica</i>	<i>Overig</i>
Cocaïne	Cannabis	LSD	Oplosmiddelen (lijm)
Amfetamine	Heroïne	Psilocybine	
Metamfetamine	Alcohol	GHB	
	Benzodiazepinen		

2. Epidemiologie van druggebruik

- Het aantal **gebruikers van legale roesmiddelen is vele malen groter** dan het aantal gebruikers van illegale roesmiddelen. Het merendeel van de gebruikers gebruikt roesmiddelen zonder er al te veel problemen van te ondervinden.
- Het begrip 'problematische gebruiker' is overigens slecht omschreven.
- **NEMESIS-onderzoek**: van heroïne zijn er nagenoeg geen gebruikers bekend die niet problematisch zijn. De meeste heroïnegebruikers zijn polidruggebruiker en ernstig verslaafd. Zij gebruiken nagenoeg allemaal cocaïne als *upper* en daarnaast alcohol, pillen en alle andere denkbare drugs waar zij de hand op kunnen leggen.
- De **niet-problematische gebruikers van cocaïne** zijn veelal weekendgebruikers, de *flash* daarvan is minder heftig.

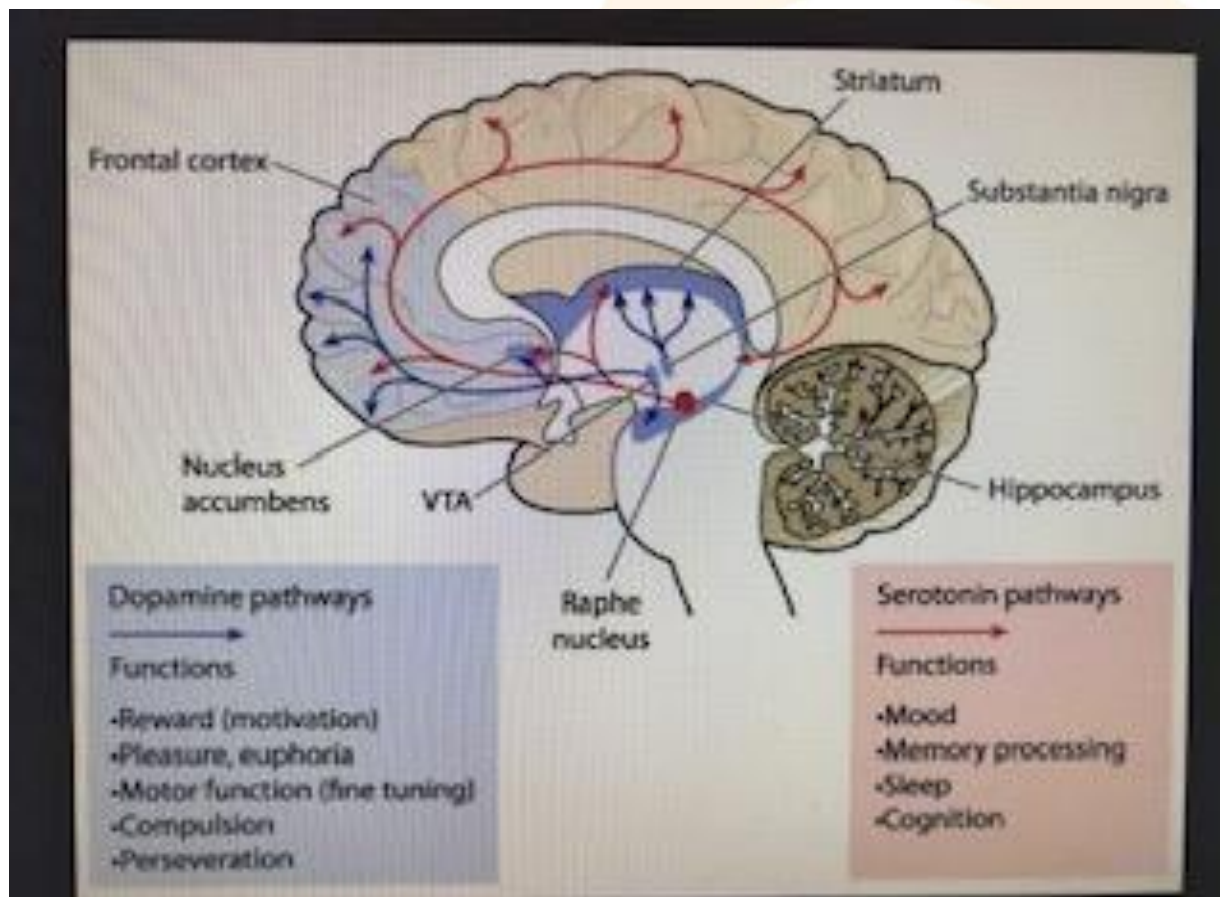
Schatting van problematische gebruikers van roesmiddelen in Nederland

Middel	Problematische gebruikers
Benzodiazepinen	1/5
Alcohol	1/12
Cannabis	1/10
Heroïne	10/10
Cocaïne	1/4
Amfetamine	1/30
Ecstasy	1/200

3. Neurofysiologie

Het neuronale beloningscircuit

- Drugs grijpen aan op delen van de hersenen die vanuit een evolutionair perspectief van belang zijn voor de instandhouding van de soort
- Bekrachtiging van gedrag dat de overleving en de voortplanting bevordert
- Brain-reward-systeem ofwel **beloningscircuit**
- Overlapping met **mesolimbisch systeem**. Het bestaat uit:
 - *de nucleus ventralis tegmentalis*
 - *de nucleus accumbens*
 - *thalamuskernen*
 - *delen van de frontale cortex (prefrontale en orbitofrontale cortex)*
 - *limbische structuren zoals de hippocampus en de amygdala*



- De nucleus accumbens lijkt de centrale rol in dit systeem te vervullen: **beloningsfunctie**
- Orbitofrontale cortex: **motivatie en drive**
- Amygdala en hippocampus: **geheugen**
- Prefrontale cortex: **beheersing van gedrag**

- Verslaving is het gevolg van een **verstoring van de normale samenhang tussen deze functies**, vooral door het verlies van controle en een toename van de drive in de richting van de drug door versterkte belonings- en geheugenfuncties

- De normale bekrachtigers hebben aan betekenis ingeboet door de versterkte beloningskracht van drugs. Dit proces ontsnapt als het ware aan de beheersende, controlerende functie van de prefrontale cortex
- Iedere stimulus brengt **een toename van het extra-cellulaire dopamine** in de nucleus accumbens teweeg (roes)

- Activering van het beloningssysteem gaat gepaard met een gevoel van welbevinden. Dit drijft het individu onder normale omstandigheden in de richting van *evolutionary fitness*
- **Fysieke inspanning en pijn** veroorzaken afgifte van **endorfinen**, inwendige opiaatachtige stoffen (interne 'drugs'), een systeem dat pijnstilling en een gevoel van euforie veroorzaakt

Drugs en de receptoren waarop zij aangrijpen

Drug	Receptor
Alcohol	Ionkanalen
Opiaten	G-proteïnegekoppelde receptoren
Cannabis	G-proteïnegekoppelde receptoren
Cocaïne	Presynaptische dopaminetransporter
Nicotine	G-proteïnegekoppelde acetylcholinereceptoren
Amfetamine	Presynaptische dopaminetransporter

Gebruik en misbruik

- Stimulantia remmen de heropname van dopamine
- Opiaten binden zich aan **opiatreceptoren**, cannabis aan soortgelijke **cannabinoïdreceptoren** = opioïde effecten zoals endorfines
- Nicotine: dopaminerge cellen gaan in verhoogde frequentie vuren
- Alcohol: **GABA**

- Langdurige blootstelling aan drugs leidt tot aanpassingen in de intracellulaire keten van processen, tot en met de **regulatie van de DNA-transcriptie**.

- Dit mechanisme ligt aan de grondslag van langdurige structurele en functionele veranderingen in de hersenen als gevolg van chronisch druggebruik, die vermoedelijk bij een aantal patiënten blijvend zijn

Afhankelijkheid, tolerantie en onttrekking

- Zodanige verandering in de normale fysiologische toestand van de hersenen als gevolg van langdurige blootstelling aan (genees)middelen dat staken daarvan leidt tot het optreden van onthoudings-verschijnselen
- Deze veranderingen worden gevonden in de dopaminerge kernen, zoals nucleus accumbens, locus coeruleus, amygdala en thalamus, maar ook in perifere zenuwcellen, bv. de plexus mesentericus van het darmstelsel
- Centrale effecten bestaan uit onrust, prikkelbaarheid, dysforie en ontregeling van het autonome zenuwstelsel
- Verminderde gevoeligheid van receptoren

Sensitisatie

- Sensitisatie of sensibilisatie is het tegenovergestelde van tolerantie
- Bvb bij stimulantia
- Kan lang na het beëindigen van het gebruik blijven bestaan



Verslaving, craving en terugval

- Langetermijneffecten van drugs: structurele veranderingen in hersenen
- Craving berust op langdurige, nog niet volledig opgehelderde veranderingen in neuronale circuits
- *Cues*, stress, verveling en kruisverslaving. Het drinken van een borrel doet de trek in een sigaret toenemen of overmatig koffiegebruik de trek in cocaïne

4. Genetische omgevingsfactoren

- Primaire mate van kwetsbaarheid is in onze opvatting biologisch bepaald
- Gendefect van de dopamine D2-receptor
- Familiaal. Familieonderzoek moeilijk door het ontbreken van een eenduidig fenotype en doordat familiebanden vaak verbroken zijn bij een verslaving

- Verlaagde D2-receptordichtheden in combinatie met lage dopamine-activiteit: verslaafden minder gevoelig voor natuurlijke beloningen (Volkow)
- Een laag aantal D2-receptoren lijkt enerzijds een risicofactor voor verslaving en anderzijds een mogelijk gevolg van verslaving
- Een hogere dichtheid lijkt een beschermende werking te hebben

- De keuze van het middel lijkt eerder omgevingsbepaald dan te berusten op specifieke genetische factoren
- Onwaarschijnlijk dat verslaving louter op genetische factoren berust

Primaire alcoholstoornissen en psychische en somatische comorbiditeit

Psychisch Primair	Primaire comorbiditeit	Secundaire comorbiditeit (alcoholgeïnduceerd)	Somatisch Neurologisch	Gastro-intestinaal
Intoxicatie	Stemmingsstoornis	Memory black outs	Neuropathie	Dyspepsie
Misbruik Verslaving	Angststoornis Dwangstoornis Persoonlijkheidsstoornis Schizofrenie	Onthoudingssyndroom Onttrekkingsdelier Hallucinose Angststoornis	Cebellumatrofie Cerebellaire ataxie Amnesie Epilepsie	Gastritis Ulcus ventriculi Ulcus duodeni Slokdarmvarices
	Andere psychosen Aanpassingsstoornis Andere verslaving	Depressie/suicide Pathologische jaloezie Pathologische roes	Ziekte van Wernicke Trauma capitis	Farynxcarcinoom Slokdarmcarcinoom Maagcarcinoom Duodenumcarcinoom Levercirrose Pancreatitis
		Alcoholdementie Korsakov-syndroom Slaapstoornissen		

Psychisch Primair	Cardiovasculair	Metabool	Genitaal/reproductief	Overig
Intoxicatie	Cardiomyopathie	Verhoogde LDL-chol	Gynecomastie	Immunosuppressie
Misbruik Verslaving	Arteriosclerose Anemie Perifeer oedeem	Diabetes mellitus Vitamedepletie	Testiculaire atrofie Impotentie Abortus Foetaal alcohol-syndroom	Infecties Fracturen

5. Comorbiditeit

- In de praktijk blijkt verslaving zelden op zichzelf te staan
- In het NEMESIS-onderzoek werd, uitgaande van stemmingsstoornissen, een comorbiditeit met angststoornissen gevonden van 46 % bij mannen en 57 % bij vrouwen, en een comorbiditeit met middelengebruik van respectievelijk 43 % en 14 %
- Behandeling van de comorbide stoornissen: zo vroeg mogelijk

6. Conclusie en vooruitblik

- Beperkte groep chronisch verslaafden: drugs onder medisch toezicht