

Nederlandse samenvatting

In onze huidige maatschappij gebruikt bijna iedereen weleens alcohol of drugs. In eerste instantie gebruiken mensen deze middelen vaak vanwege de positieve (belonende) werking. Na verloop van tijd, en bij een deel van de gebruikers, kan dit echter problematisch worden en uiteindelijk leiden tot verslaving. Verslaving is een psychiatrische stoornis die zich kenmerkt door (voornamelijk psychische) afhankelijkheid en een verlies van controle over het verslavingsgedrag. Het leven van een persoon die kampt met verslaving concentreert zich steeds meer op het verkrijgen, gebruik en herstel van de effecten van het middel. Dit kan negatieve gevolgen hebben, zoals slechter functioneren op het werk of verlies van baan, en problemen thuis of met de gezondheid. Hoe kan het dat het ondanks deze ernstige negatieve consequenties niet lukt om te stoppen? Om een antwoord te vinden op deze vraag heeft wetenschappelijk onderzoek zich in de afgelopen decennia steeds meer gefocust op het brein. Onderzoek heeft aangetoond dat er neurobiologische veranderingen ten grondslag liggen aan de transitie van initieel gebruik naar verslaving. Centraal daarin staan neurobiologische veranderingen gerelateerd aan de belonende werking van middelen en leerprocessen die het verslavingsgedrag aansturen.

Alle verslavende middelen werken (direct of indirect) op het beloningssysteem van het brein. Evolutionair gezien is dit beloningssysteem belangrijk voor het versterken ('bekrachtigen') van gedrag dat overleving bevordert. Op die manier kan een organisme namelijk leren van zijn omgeving en zich aanpassen aan zijn omgeving. Verslavende middelen werken dus op hetzelfde beloningssysteem en daarom kan verslaving ook wel worden gezien als een stoornis in het leren (Hyman et al., 2006). De mechanismen van associatief leren beschrijven het leren van relaties tussen prikkels, gedrag en gebeurtenissen. Centraal in deze mechanismen staat conditionering – het leren door beloning of straf. In de psychologie onderscheiden we grofweg twee typen conditionering: Pavloviaanse ('klassieke') en instrumentele ('operante'). Pavloviaanse conditionering omvat het leren van de relatie tussen twee stimuli: een neutrale (geconditioneerde) en een belonende (ongeconditioneerde) stimulus. Het gebruik van drank of drugs is altijd omgeven door specifieke stimuli, zoals de kroeg waar je vaak een biertje gaat drinken. Zo wordt de kroeg – oorspronkelijk een 'neutrale' stimulus – na verloop van tijd een goede voorspeller van het prettige gevoel dat alcohol teweegbrengt; een geconditioneerde stimulus dus. Dit zorgt ervoor dat alleen al het zien van zo'n 'cue' een intens gevoel van hunkering naar het middel ('craving') kan oproepen. Instrumentele conditionering omvat de bekrachtiging van handelingen, ook wel 'responses'. In dit geval zorgt de beloning die volgt op een handeling ervoor dat de kans toeneemt dat dezelfde handeling herhaald wordt. Door het leren van relaties tussen handelingen en de uitkomsten daarvan kan een organisme controle hebben over zijn gedrag. We onderscheiden twee systemen die de controle over dit soort handelingen hebben: het doelgerichte en het gewoonte systeem. In eerste

instantie is gedrag doelgericht omdat het wordt gedreven door en afhankelijk is van de uitkomst. Als dezelfde handeling vaak wordt herhaald, kan dit echter een gewoonte worden. Gewoontegedrag is erg efficiënt omdat het snel en bijna zonder na te denken kan worden uitgevoerd, maar het is niet flexibel. Waar het doelgerichte systeem een handeling aanpast als de uitkomst verandert, blijft het gewoontesysteem gewoon doorgaan. Denk bijvoorbeeld aan het fietsen naar je werk: als je jaren op dezelfde plek werkt hoef je niet meer na te denken over de route daarnaartoe – de fietstocht is een gewoonte geworden. Maar als je na jaren van werk verandert, kan het zijn dat je per ongeluk opeens voor de deur van je oude werk staat. In verschillende prominente theorieën van verslaving staan zulke automatische gewoonteprocessen als één van de verklaringen voor het ontwikkelen van verslavingsgedrag centraal (Tiffany, 1990; Everitt and Robbins, 2005). Het idee is dat middelgebruik begint als doelgericht gedrag, vanwege de positieve effecten. Maar na verloop van tijd wordt het een sterk ingesleten gedragspatroon: verslaving als een gewoonte die wordt doorgezet ondanks alle negatieve consequenties.

Een cruciaal hersengebied voor het verwerken en leren van beloningen, en voor het uitvoeren van doelgericht- en gewoontegedrag is het striatum. Het striatum is een hersengebied dat zich bevindt in de basale kernen van de hersenen en kan worden opgedeeld in het dorsaal en ventraal striatum. Het ventraal striatum, waarvan ook de nucleus accumbens onderdeel is, is belangrijk voor het verwerken van beloningen en motivatie. Ook is dit gebied betrokken bij doelgericht gedrag (Hart et al., 2014). Studies bij zowel mens als dier hebben laten zien dat de transitie naar gewoontegedrag gepaard gaat met een neurale verschuiving van ventraal naar dorsaal striatum (Balleine and O’Doherty, 2010). In diermodellen van verslaving is ook veel bewijs gevonden voor een vergelijkbare verschuiving in de hersenen bij het aansturen van gedrag, waarbij het compulsief gebruik van middelen steeds meer onder controle van het dorsaal striatum komt te liggen (Everitt and Robbins, 2015). Er is echter nog weinig bewijs hiervoor gevonden bij mensen.

In dit proefschrift hebben we gekeken of de bevindingen uit dieronderzoek zich ook laten vertalen naar mensen (‘translationeel onderzoek’). We hebben geprobeerd een antwoord te vinden op de vraag of mensen die in behandeling zijn voor verslaving gevoeliger zijn voor omgevingsfactoren en voor het vormen van gewoontes, of meer moeite hebben met het nemen van doelgerichte beslissingen. Op basis van dieronderzoek werd verondersteld dat deze processen een verklaring kunnen vormen voor het verlies van controle dat verslaving karakteriseert. Of deze bevindingen direct toepasbaar zijn op mensen zou belangrijke gevolgen kunnen hebben voor het behandelen van verslaving, omdat het concrete aanknopingspunten kan bieden voor de ontwikkeling van nieuwe interventies die erop gericht zijn om terugval te verminderen. Als verhoogde gewoontevorming een oorzaak is van verslaving zouden therapieën zich specifiek moeten richten op het veranderen van dit gewoontegedrag en gerichte handvaten kunnen bieden om dit te bereiken. Dankzij de

technische ontwikkelingen op het gebied van beeldvormende technieken, is het mogelijk geworden om opnames te maken van het functioneren van de hersenen bij mensen. In dit onderzoek hebben we gebruik gemaakt van MRI, waarmee zowel hersenactiviteit (of eigenlijk bloedtoevoer naar de hersenen) als hersenstructuur kan worden onderzocht. Hiervoor hebben we mensen die in behandeling waren voor verslaving gedragstaken laten doen terwijl ze in de MRI-scanner lagen zodat we tegelijkertijd hersenactiviteit konden meten met behulp van functionele MRI (fMRI) scans.

We hebben ons daarbij geconcentreerd op twee soorten verslaving: alcohol en gokken. Na nicotine is alcohol de meest voorkomende middelenverslaving in Nederland: ongeveer 4% van de bevolking heeft een stoornis in het gebruik van alcohol (Boomsma et al., 2014). Verreweg de meeste mensen die worden behandeld voor een verslaving worden behandeld voor problemen met alcoholgebruik (Wisselink et al., 2016). Door beter te begrijpen wat de mechanismen zijn die verslaving veroorzaken, hopen we uiteindelijk preventie en behandeling te verbeteren. In onderzoek naar middelenverslaving is het echter lastig om mogelijke verschillen in hersenfuncties los te trekken van de schadelijke effecten van middelen op de hersenen. Om bijvoorbeeld te kijken of gewoontegevoeligheid een al bestaande risicofactor is, een gevolg van het verslavingsgedrag zelf of van de neurotoxische werking van middelen op de hersenen, zou je mensen al voorafgaand aan de verslaving moeten volgen. Een alternatief is om een gedragsverslaving zoals gokverslaving te onderzoeken. Gokverslaving is momenteel – maar pas sinds 2013 – de enige gedragsverslaving die officieel is opgenomen onder de categorie ‘verslavingen en stoornissen door het gebruik van middelen’ in het *Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen, DSM-5* (American, 2013). De prevalentie van gokverslaving in Nederland is aanzienlijk lager dan die van alcohol en wordt geschat op 0.5% – alsnog zo'n 80.000 mensen (Kruize et al., 2016)

Het doel van de studies beschreven in dit proefschrift was dus om te onderzoeken of er verstoringen zijn in verschillende leerprocessen in mensen in behandeling voor alcohol- of gokverslaving. We hebben de hypothese getest dat verslaving wordt veroorzaakt en in stand gehouden door verstoringen in verschillende associatieve leerprocessen, zowel op het niveau van gedrag als van de hersenen. Een belangrijke open vraag was namelijk of mensen met een verslaving makkelijker gewoontes aanleren, die moeilijker afleren, of meer moeite hebben met het uitvoeren van doelgericht gedrag. Daarnaast hebben we de vraag onderzocht of er verstoringen zijn in de hersenen bij het verwerken van algemene beloningen en verslavings-gerelateerde stimuli.

In **Hoofdstuk 2** hebben we systematisch al het onderzoek in kaart gebracht dat neuropsychologische processen heeft onderzocht die te maken hebben met compulsief gedrag, specifiek in gokverslaving. Het gaat dan om processen zoals cognitieve flexibiliteit, moeite met het verleggen van aandacht en gewoontevorming. Een zoektocht langs meer

dan 5500 artikelen leidde uiteindelijk tot 39 studies die voldeden aan onze inclusiecriteria. Door de resultaten uit al deze studies samen te voegen met behulp van meta-analyses, konden we concluderen dat mensen met gokproblematiek significant slechter presteren op verschillende taken die kunnen resulteren in compulsief gedrag. Dit vormt dus een mogelijke oorzaak voor het ontwikkelen van verslavingsgedrag, maar ook voor het moeite hebben met stoppen met verslavingsgedrag. Een andere bevinding uit het systematische review was dat er nog geen enkele studie was gedaan naar gewoontegedrag.

In **Hoofdstuk 3** hebben we de eerste studie uitgevoerd in gokverslaving naar gewoontevorming, en de hypothese getest dat mensen met een gokverslaving meer op gewoontes zouden varen. We hebben daarbij een eerder ontwikkeld computationeel model gebruikt om de balans tussen doelgerichte- en gewoonte-beslissingsstrategieën te meten (Daw et al., 2011). In tegenstelling tot onze hypothese, hebben we echter geen enkel bewijs gevonden voor verstoringen in deze processen in gokverslaving, gedragsmatig of in hersenfunctioneren. In **Hoofdstuk 4** hebben we in alcohol-afhankelijke patiënten onderzoek gedaan naar de invloed van context op gedrag, een proces dat Pavlovian-to-Instrumental transfer heet. Onze hypothese was dat het gedrag in mensen met een alcoholafhankelijkheid gevoeliger zou zijn voor omgevingsfactoren, wat een verklaring zou kunnen vormen voor terugval. Deelnemers leerden associaties tussen stimuli, handelingen en beloningen via het verkrijgen van eetbare snacks (Pringles, speculaaskoekjes, dropjes en M&Ms). Net als in hoofdstuk 3, bleken patiënten dit net zo goed te doen als de gezonde controle deelnemers. Als we de waarde van de beloningen veranderden ('uitkomst-devaluatie'), konden de patiënten hun gedrag net zo goed aanpassen als de controles, wat duidt op intact doelgericht gedrag. Ook de hersengebieden die dit gedrag aanstuurden kwamen overeen met die in de controles.

In **Hoofdstuk 5** hebben we gekeken naar algemene beloningsverwerking en de invloed van verslavings-specifieke stimuli. Een verstoorde werking van het beloningssysteem speelt in beide processen en in verschillende theorieën van verslaving een belangrijke rol (Koob and Le Moal, 2008; Robinson and Berridge, 2008; Volkow et al., 2016). Er is een grote hoeveelheid studies – in zowel dieren als mensen – die verstoring in het beloningssystem in verslaafde groepen laat zien, maar er is grote variatie in de richting van de verstoring: sommige studies laten verhoogde en andere verlaagde activiteit in het striatum zien. Een mogelijke verklaring is dat verhoogde interesse en aandacht voor verslaving-gerelateerde cues samengaat met verhoogde activiteit, terwijl verminderde interesse voor natuurlijke beloningen, zoals bijvoorbeeld geld, eten of seks, samengaat met verminderde activiteit (Leyton and Vezina, 2013; Volkow et al., 2016). Om te testen of deze hypothese klopt hebben we hersenactiviteit gemeten bij mensen met een alcohol- of een gokverslaving, terwijl ze beloningen verwerkten in de aan- en afwezigheid van verslaving-gerelateerde stimuli. Tijdens het verwerken van algemene beloningen was er significant minder

activiteit van het beloningssysteem – waaronder ook in het striatum – te zien bij mensen met een alcohol-, maar niet met gokverslaving. Dat duidt erop dat deze verstoring het gevolg is van de neurotoxische werking van alcohol. Zoals verwacht was er verhoogde activiteit te zien tijdens het verwerken van verslavingsstimuli vergeleken met neutrale stimuli in beide groepen. Deze studie-opzet gaf ons ook de kans om te kijken of deze twee verstoringen samengaan, of dat ze juist als individuele verschillen moeten worden gezien. Uit de resultaten blijkt het laatste, wat impliceert dat de verhoogde of verlaagde activiteit tijdens deze processen waarschijnlijk onafhankelijke processen zijn die eerder subtypes onderscheidt dan dat ze samen verslaving definiëren.

De experimentele hoofdstukken in dit proefschrift concentreren zich met name op hersenactiviteit in corticale en striatale gebieden die betrokken zijn bij het verwerken van beloningen en het maken van beslissingen. Maar hersengebieden werken natuurlijk niet in isolatie – ze communiceren met elkaar en zijn verbonden via witte stof. Om goed te kunnen functioneren is het belangrijk dat deze communicatie tussen hersengebieden goed gaat. Verstoringen in de communicatie tussen hersengebieden kunnen ook leiden tot verstoord gedrag. In de **Hoofdstukken 6 en 7** hebben we daarom op twee verschillende manieren gekeken naar connectiviteit in de hersenen van mensen met gokverslaving. In **Hoofdstuk 6** hebben we met behulp van Diffusion Tensor Imaging (DTI) gekeken naar structurele connectiviteit. Specifiek keken we naar witte stof verbindingen tussen het striatum en de dorsolaterale prefrontale cortex. Eerder onderzoek heeft laten zien dat deze verbindingen belangrijk zijn voor cognitieve flexibiliteit (van Schouwenburg et al., 2014). Bij mensen met een gokstoornis vonden we verstoringen in de corticostriatale witte stof verbindingen in de linkerhersen helft, een resultaat dat we eerder ook al in alcoholafhankelijke patiënten vonden. Deze bevinding suggereert dat specifieke verstoringen in de structurele verbindingen tussen het striatum en de prefrontale cortex een risicofactor vormen voor het ontwikkelen van verslaving. Ook vormt dit een mogelijke neurobiologische verklaring voor de bevindingen uit **Hoofdstuk 2** dat gokproblemen samengaan met verminderde cognitieve flexibiliteit.

In **Hoofdstuk 7** hebben we functionele connectiviteit – wat de interacties in hersenactiviteit tussen hersengebieden beschrijft – tijdens rust onderzocht. Dit is een vorm van fMRI onderzoek waarmee robuuste netwerken van communicatie in het brein in kaart worden gebracht. De resultaten lieten zien dat gokkers verhoogde activiteit hebben in het ventrale aandachts-netwerk, wat belangrijk is voor het aansturen van aandacht. Verhoogde connectiviteit binnen een aantal verschillende netwerken hing samen met een aantal gokgerelateerde cognitieve verstoringen die gokverslaving kenmerken, zoals bijgeloof en de illusie van controle over gokken. De activiteit centreerde zich voornamelijk in de insula, een gebied dat belangrijk is voor craving en verslavingsgedrag (Naqvi et al., 2014). Samen impliceren deze bevindingen dat er zelfs tijdens rust al verschillen zijn in hersenfuncties,

die mogelijk verantwoordelijk zijn voor de drang naar gokken en het moeilijk maken om te stoppen.

Samengevat hebben we in dit proefschrift de rol van beloningsverwerking en associatief leerprocessen in verslaving onderzocht. In gokverslaving hebben we specifieke verstoringen gevonden in neuropsychologische functies die gerelateerd zijn aan compulsief gedrag. Deze verstoringen vormen mogelijk een risicofactor voor het ontwikkelen van verslaving. Daarnaast hebben we verschillen gevonden in de hersenstructuur van deelnemers met gokverslaving die mogelijk een biologische verklaring geven voor deze verstoringen. In een andere studie keken we in zowel alcohol- als gokverslaving naar verstoringen in het beloningssysteem in de hersenen tijdens het verwerken van natuurlijke en verslaving-specifieke stimuli. Nog niet eerder werden deze processen tegelijkertijd onderzocht, en de resultaten geven een verklaring voor eerdere tegenstrijdigheden in de literatuur van verslaving. Maar het meest verrassend was misschien nog wel dat verstoringen in deze processen niet met elkaar samen hingen – ze waren aanwezig in sommige maar niet alle deelnemers, en hoe groot de verstoring in het verwerken van natuurlijke beloningen was hing niet samen met verslavings-gerelateerde stimuli. In tegenstelling tot de ontwikkeling van verslaving wordt beschreven in gangbare theorieën van verslaving (Volkow et al., 2016), duiden deze bevindingen erop dat deze processen zich afzonderlijk uiten en onafhankelijke mechanismes zijn onderliggend aan verslavingsgedrag. Een andere verrassende bevinding was dat deelnemers met zowel alcohol- als gokverslaving geen verstoringen lieten zien in doelgericht gedrag, gewoontevorming en de invloed van omgevingsfactoren op hun gedrag. Ook hebben we geen significante verschillen in hersenfuncties gevonden tijdens deze processen. Deze resultaten duiden erop dat algemene verstoringen in associatief leerprocessen niet ten grondslag liggen aan verslavingsgedrag. Dit was enigszins verrassend gezien de sterke bewijzen vanuit dieronderzoek voor verstoringen op dit gebied, zowel gedragsmatig als neurobiologisch. In de algemene discussie in **Hoofdstuk 8** heb ik de resultaten van dit proefschrift in een bredere context beschreven en gesuggereerd dat deze discrepantie het gevolg is van twee factoren: (1) diermodellen van verslaving zijn vormen een te simpel model van verslavingsgedrag en overschatten daardoor de rol van gewoontes in verslaving en (2) mensonderzoek heeft zich tot nu toe bezig gehouden met algemene gewoontevorming, en nauwelijks met verslavings-specifieke gewoontes. De volgende stap is in mijn optiek om te onderzoeken of en hoe dit soort leerprocessen een rol spelen in verslaving bij mensen. Het ontwikkelen van goede methodes om deze processen te testen is hierbij essentieel. Deze testen zouden vervolgens ingezet kunnen worden om te onderzoeken in hoeverre gewoontevorming en afwijkingen in de hersenen een werkingsmechanismen van verslaving is. Daarbij lijkt het mij belangrijk en interessant om ook te kijken naar de grote individuele verschillen die er zijn, omdat dit kan helpen bij het ontwikkelen van behandeling gericht op het individu. Verslaving (en psychische

stoornissen in het algemeen) zijn namelijk erg heterogeen; er kan binnen dezelfde stoornis grote variatie zijn in de symptomen die mensen hebben. Twee mensen die gediagnostiseerd worden met verslaving kunnen bijvoorbeeld heel verschillende redenen hebben om te blijven gebruiken: bij de een het opheffen van angst, de ander impulsief gedrag en verlies van controle. In groep-studies die veelal worden gedaan binnen psychiatrisch onderzoek (inclusief dit proefschrift) blijven dit soort verschillen onopgemerkt, waardoor waardevolle informatie verloren gaat. In plaats van psychiatrische klachten per stoornis in te delen en te onderzoeken, zouden we wellicht beter kunnen kijken naar symptoomclusters die stoornissen doorkruisen. Deze 'transdiagnostische' benadering wordt toegepast binnen recente initiatieven zoals de 'Research Domain Criteria' (Insel et al., 2010). De hoop is dat we daarmee beter de onderliggende biologische oorzaken in kaart kunnen brengen, en daarmee behandelingen gericht op het individu kunnen ontwikkelen.