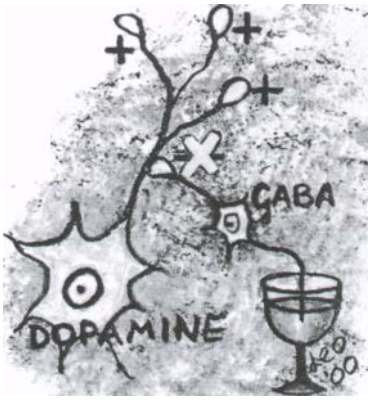
Overgevoeligheid en verslaving

TON SCHOFFELMEER



Recent dierexperimenteel onderzoek heeft, aangetoond dat blootstelling aan verslavende stoffen, te weten alcohol, nicotine, heroïne, cocaïne en amfetamine, leidt tot langdurige veranderingen van de prikkeloverdracht in het motivationeel (mesocorticolimbisch) systeem van de hersenen, waardoor er een blijvende overgevoeligheid ontstaat voor de effecten van deze psychoactieve stoffen en voor aan het gebruik geassocieerde omgevingsstimuli (cues).

Dit proces van sensitisatie speelt waarschijnlijk een belangrijke rol bij het ontstaan van compulsief drugzoekgedrag *(craving)* en de terugval in het gebruik, lang na detoxificatie (relaps). De identificatie van de moleculaire en cellulaire grondslag van deze overgevoeligheid kan leiden tot een doeltreffende farmacotherapeutische behandeling van de verslaafde.

Sensitisatie

Verslaving is de meest voorkomende psychiatrische stoornis en wordt gekenmerkt door dwangmatig drugzoekgedrag en een blijvend verlies van controle over het gebruik van psychoactieve stoffen. Het gaat daarbij primair om een psychische afhankelijkheid van de middelen alcohol, nicotine, cocaïne, amfetamine en heroïne. Er is helaas nog heel weinig bekend over de neurobiologie van verslaving, en een afdoende farmacotherapie voor deze stoornis is dan ook op korte termijn niet te voorzien. In dit verband is het van belang dat er voor verslaving zeer goede diermodellen zijn ontwikkeld, zoals de orale en intraveneuze zelftoediening van genotmiddelen door ratten (Markouetal., 1993). Dergelijk gedragsonderzoek, in combinatie met geavanceerde moleculaire technieken, maakt het nu mogelijk om de neurobiologische processen op te helderen die ten grondslag liggen aan verslavingsgedrag, teneinde het functioneren van de hersenen van de verslaafde met behulp van farmaca te kunnen normaliseren.

Recent dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat de belonende en bekrachtigende eigenschappen van verslavende stoffen de oorzaak zijn van de vrijwillige zelftoediening van deze middelen door proefdieren. Deze motivationele effecten worden veroorzaakt door activatie van het mesocorticolimbisch (emotioneel) systeem in de hersenen (Kalivas et al., 1993; Robins & Everitt, 1996; Kelley, 1999). Een belangrijke ontdekking hierbij was dat eerder contact met genotmiddelen kan leiden tot een langdurige (maanden) overgevoeligheid voor verslavende stoffen. Er is bovendien aangetoond dat deze gedragsmatige overgevoeligheid (sensitisatie) wordt veroorzaakt door adaptaties in zenuwcellen, waardoor er een blijvende hyperreactiviteit van het mesocorticolimbisch systeem ontstaat (Kalivas & Stewart, 1991; Vanderschuren & Kalivas, 2000). Recent klinisch onderzoek heeft aangetoond dat deze overgevoeligheid zich ook bij mensen manifesteert na toediening van de psychostimulantia amfetamine en cocaïne (Strakowski et al., 1996; Bartlett et al, 1997).

Deze en andere waarnemingen hebben geleid tot de hypothese dat blootstelling aan verslavende stoffen leidt tot een progressieve en zeer langdurige overgevoeligheid van het motivationeel systeem in de hersenen. Hierdoor neemt na verloop van tijd het hunkeren naar de stof steeds meer toe en verschuift de oorspronkelijke motivatie om de stof te nemen naar een pathologisch willen (craving). De mate waarin deze sensitisatie optreedt is mogelijk afhankelijk van het genotype/fenotype van het individu. Deze zogeheten *Incentive Sensitization Theory* (Robinson & Berridge, 1993) geeft bovendien een verklaring voor het feit dat (hernieuwde) blootstelling aan verslavende stoffen en omgevingsstimuli (cues, stressoren) en de daaraan gepaard gaande activatie van het mesocorticolimbisch systeem, zowel bij proefdieren als bij mensen,

het effectiefst zijn om terugval te veroorzaken lang na detoxificatie.

Blootstelling van proefdieren leidt tot een scala van progressieve en langdurige neuroadapties in de hersenen, met name met betrekking tot de dopaminerge en glutamaterge neurotransmissie in het mesocorticolimbisch systeem. De neurotransmitters dopamine en glutamaat spelen dan ook een cruciale rol bij de inductie en (lange termijn) expressie van gedragssensitisatie.

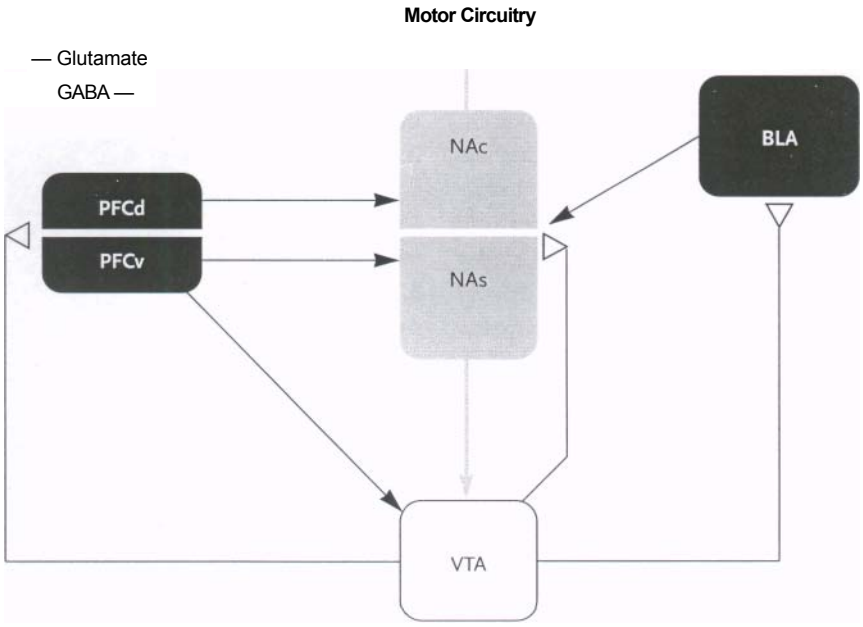
Dopamine en glutamaat

De neurotransmitter dopamine in de hersenen speelt een belangrijke rol bij zowel de inductie van gedragssensitisatie na herhaalde toediening van verslavende stoffen als de expressie van gedragssensitisatie die optreedt na hernieuwde blootstelling van ratten aan deze middelen (Vanderschuren & Kalivas, 2000). Sensitisatie van het psychomotor effect van amfetamine, cocaïne en morfine is daarbij het meest uitgebreid bestudeerd.

De desbetreffende dopaminerge zenuwcellen hebben hun cellichamen in het ventraal tegmentaal gebied en projecteren naar de nucleus accumbens, de prefrontale cortex en de basolaterale amygdala (Kalivas, 1993). De verschillende typen verslavende stoffen verhogen acuut de activiteit van deze dopaminerge neuronen (Koob, 1992). Nicotine doet dit door activatie van nicotinereceptoren in dopaminerge cellichamen en zenuwuiteinden, cocaïne door blokkade van de heropname van dopamine in de zenuwuiteinden, amfetamine door vrij zetting van dopamine uit de zenuwuiteinden en heroïne en alcohol doen dit door remming van de gamma-aminoboterzuur (GABA) neurotransmissie in het ventraal tegmentaal gebied. Door verhoging van dopaminerge neurotransmissie beïnvloeden deze middelen tevens de glutamaterge neurotransmissie in het mesocorticolimbisch systeem (Pierce & Kalivas, 1997).

De excitatoire glutamaterge neuronen ontspringen in de prefrontale cortex en de basolaterale amygdala en innerveren verschillende subcorticale structuren, waaronder het ventraal tegmentaal gebied en de nucleus accumbens. In verschillende subregio's van de nucleus accumbens (de *core* en de *shell)* beïnvloeden dopamine en glutamaat de activiteit van efferente neuronen, die de inhibitoire neurotransmitter GABA bevatten. De activiteit van deze GABAerge projectieneuronen is primair verantwoordelijk voor het psychomotor en motivationeel effect van verslavende stoffen (zie figuur 1).

De neurotransmitters dopamine en glutamaat spelen een verschillende rol bij de inductie en expressie van gedragssensitisatie en hun relatieve bijdrage is afhankelijk van de verslavende stof (Kalivas & Stewart, 1991; Vanderschuren & Kalivas, 2000). Glutamaterge neurotransmissie in de nucleus accumbens lijkt van belang bij de inductie van sensitisatie door zowel psychostimulantia als opiaten, terwijl dopaminerge neurotransmissie alleen een belangrijke rol lijkt te spelen bij amfetamine-geïnduceerde gedragssensitisatie. De expressie van gedragssensitisatie en de daarmee geassocieerde neuroadaptaties is tijdsafhankelijk. Na het stoppen van de toediening van verslavende stoffen vindt er een cascade van neuroadaptaties plaats, die uiteindelijk leiden tot een blijvende toestand van overgevoeligheid. Gedragssensitisatie lang na het laatste contact met een verslavende stof wordt in het algemeen veroorzaakt door een verhoogde dopaminerge neurotransmissie in de nucleus accumbens, terwijl een langdurig ver-



Figuur I Model van dopaminerge, glutamaterge en GABAerge zenuwbanen van het mesocorticolimbisch systeem, die een cruciale rol spelen bij de inductie en expressie van gedragssensitisatie (BLA = basolaterale amygdala; NA = nucleus accumbens (core/shell); PFC = prefrontale cortex (dorsaal/ventraal).

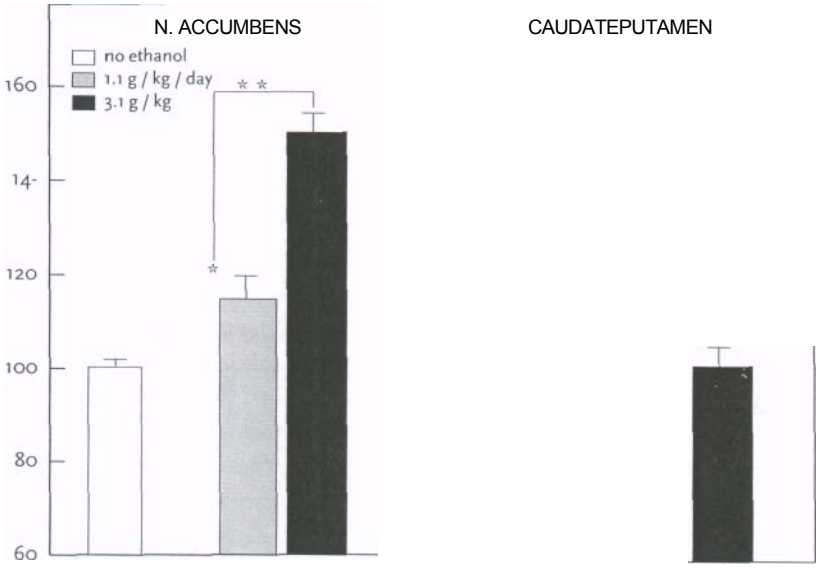
<] Dopamine

hoogde glutamaterge neurotransmissie alleen voor cocaïne-geïnduceerde gedragssensitisatie van belang lijkt te zijn.

Recent onderzoek in ons laboratorium (Nestby et al, 1997,1999) heeft aangetoond dat een verhoging van dopaminerge neurotransmissie in de nucleus accumbens van de rat niet alleen lang (een maand) na herhaalde blootstelling aan opiate, psychostimulantia en nicotine wordt waargenomen, maar eveneens na herhaald alcohol drinken (zie figuur 2). Een interessante waarneming daarbij was dat herhaalde consumptie van een natuurlijk bekrachtende stof (sucrose) geen verhoogde reactiviteit van dopaminerge neuronen bleek te veroorzaken.

Het is waarschijnlijk dat de veranderingen van dopaminerge en glutamaterge neurotransmissie processen in de nucleus accumbens, die ten grondslag liggen aan gedragssensitisatie, resulteren in een langdurige verandering van de integratie van de limbische input in dit hersengebied en daardoor in abnormaal gedrag na blootstelling aan bepaalde prikkels (impulsiviteit, compulsief drugs-zoekgedrag). Er is evidentie dat drug-zoekgedrag naar aanleiding van hernieuwd contact met de verslavende stof primair wordt veroorzaakt door activatie van de dopaminerge projectie van het ventraal tegmentaal gebied naar de nucleus accumbens, terwijl activatie van de glutamaterge projectie van de basolaterale amygdala naar de nucleus accumbens cruciaal is voor cue-geïnduceerd zoekgedrag (Holland en Gallagher, 1999). Gezien het zeer langdurige karakter van gedragssensitisatie en drug-zoekgedrag wordt algemeen aangenomen dat deze gedragsveranderingen worden veroorzaakt door adaptaties in de genexpressie en eiwitsynthese in de afferente (dopaminerge/glutamaterge) en efferente (GABAerge) neuronen van de nucleus accumbens (Berke & Hyman, 2000). Dit resulteert in veranderingen van neurotransmissie processen, namelijk presynaptische afgifte van de neurotransmitters, postsynaptische signaal transductie, en/of de cellulaire morfologie (aantal en aard van synaptische contacten).

De identificatie van de genen, waarvan de expressie wordt beïnvloed tijdens en na herhaald contact met verslavende stoffen, zal een doorbraak betekenen ten aanzien van onze kennis over de pathofysiologie van drug- en alcoholverslaving. In dit verband hebben wij onlangs ontdekt dat sommige genen van de nucleus accumbens van de rat een abnormaal expressieniveau vertonen lang (circa een maand) na intraveneuze zelf-toediening van heroïne: genen coderend voor transcriptiefactoren, neurotransmitter receptoren, intraneuronale signaaltransductie eiwitten, groei factoren en eiwitten betrokken bij het aanleggen van nieuwe synaptische contacten. De expressie van een deel van deze heroïne-gevoelige genen bleek eveneens te zijn veranderd na intraveneuze zelf-toediening van cocaïne (manuscripten in voorbereiding). Dergelijk moleculair onderzoek maakt het mogelijk om farmaca te ontwikkelen, die het functioneren van deze genen en de eiwitten waarvoor ze coderen kunnen normaliseren.



Figuur 2 Het effect van het vrijwillig drinken van alcohol op de (electrisch gestimuleerde) afgifte van dopamine uit coupes van de nucleus accumbens 3 weken na alcoholdeprivatie. De ratten hadden gedurende 2 weken de keus uit het drinken van water of 10% alcohol. Deze ratten werden onderverdeeld in matige drinkers (gemiddeld 1.1 g ethanol/kg lichaamsgewicht) en goede drinkers (3.1 g/kg). De neurotransmitterafgifte is weergegeven als percentage van de afgifte uit nucleus accumbens coupes van controleratten, die alleen water konden drinken. Merk op dat het lange-termijneffect van alcohol drinken dosis-afhankelijk is en dat dit wordt waargenomen in de nucleus accumbens, maar niet in de caudate putamen van het striatum. Voor experimentele details, zie Nestby et al., 1999.

* Significant verschillend van controle ($P < 0.05$).
** Significant verschillend van de dopamineafgifte in nucleus accumbens coupes van matige drinkers ($P < 0.01$).

Sensitisatie en terugval

Omdat herhaalde toediening van verslavende stoffen door de experimentator niet alleen leidt tot een langdurige verhoging van het locomotor en stereotyp effect van deze stoffen, maar ook tot een versnelde acquisitie van zelf-toedieningsgedrag bij de rat en een hyperresponsiviteit van het motivationeel systeem in de hersenen, speelt sensitisatie waarschijnlijk een belangrijke rol bij de ontwikkeling van verslavingsgedrag. Daar persistente gedragssensitisatie eveneens optreedt na zelf-toediening van deze middelen, is het mogelijk dat dit fenomeen ook een rol speelt bij stimulus-geïnduceerde craving en terugval in drugsgebruik lang na detoxifcatie, overeenkomstig de *Incentive Sensitization Theory.*

Om deze hypothese te kunnen toetsen hebben wij onlangs een diermodel ontwikkeld. Hierbij wordt ratten geleerd zich dagelijks gedurende enkele uren intraveneus een verslavende stof toe te dienen door middel van het uitvoeren van een instrumentele reactie (operant gedrag). Toediening van het middel vindt daarbij plaats via een vena jugularis canule, aangestuurd door een computer, indien het dier zijn neus steekt in één van de twee gaatjes (een actief en een niet-actief gat), die zijn aangebracht in de wand van de zelf-toedieningskooi. Na een periode van circa twee weken van dagelijkse zelf-toedieningssessies doorlopen de dieren een extinctieperiode, gedurende welke de instrumentele reactie uitdooft. Dit gedrag wordt vervolgens weer opgeroepen door de ratten bloot te stellen aan relevante stimuli, namelijk farmaca, verslavende stoffen, cues en stressoren, waarbij rat weer herhaaldelijk zijn neus steekt in het voorheen actieve gat, ook al leidt dit niet tot een intraveneuze injectie van een verslavende stof. Gezien de rol van dopaminerge neurotransmissie bij de lange termijn expressie van gedragssensitisatie hebben we ons bij dit onderzoek vooralsnog beperkt tot de effecten van directe en indirecte dopamine receptor agonisten (De Vries et al., 1998,1999).

Stimulus	Intraveneus cocaïne sensitisatie drug-zoekgedrag	Intraveneus heroïne sensitisatie drug-zoekgedrag
Amfetamine		
Cocaïne		
Heroïne		
CBR-i12909		
Quinpirole		

Amfetamine, cocaïne, heroïne: indirecte dopamine receptor agonisten. CBR-12909: indirecte agonist/selectieve dopamine heropname remmer. Quinpirole: selectieve dopamine D2 receptor agonist. SKF-82958: selectieve dopamine Dl receptor agonist. Apomorfine: non-selectieve dopamine receptor agonist.

Tabel De relatie tussen de expressie van psychomotor sensitisatie voor directe en indirecte dopamine receptor agonisten, drie weken na extinctie van intraveneuze cocaïne- en heroïne-zelftoedieningen het weer opnieuw optreden van drug-zoekgedrag na een stimulus (intraperitoneale injectie van deze agonisten). Voor experimentele details, zie De Vries et al., 1999.

Deze experimenten (zie tabel) laten zien dat deze agonisten alleen terugval in heroïne- en cocaïne-zoekgedrag kunnen veroorzaken, indien er een verhoogde gevoeligheid (sensitisatie) voor deze agonisten is ontstaan door eerdere drug zelf-toediening. De aanwezigheid van gedragssensitisatie werd hierbij bepaald aan de hand van de grootte van het locomotor effect van deze stoffen.

Er wordt veelal aangenomen dat lichamelijke onthoudingsverschijnselen, die kunnen ontstaan na abrupt stoppen met drug- en alcoholgebruik, de primaire oorzaak zijn van terugval. Dergelijke verschijnselen treden echter vooral op na onthouding van opiaten en alcohol, maar niet of nauwelijks na stoppen met roken of het gebruik van psychostimulantia. Bovendien treedt ook na opiaat- en alcoholdetoxificatie doorgaans terugval op.

Ten aanzien van de psychische onttrekkingsverschijnselen, angst en depressiviteit, is gebleken dat farmacotherapeutische onderdrukking daarvan nauwelijks invloed heeft op terugval. Bovendien lijkt er geen relatie te bestaan tussen enerzijds het verslavend karakter van een stof en anderzijds de mate van euforie die wordt ervaren direct na het gebruik en de dysforie die optreedt na onthouding. In dit verband dient te worden opgemerkt dat nicotine niet minder verslavend is dan bijvoorbeeld cocaïne, terwijl de mate van euforie door het gebruik van nicotine en de onttrekkingsverschijnselen na het stoppen met roken onvergelijkbaar zijn. Op grond van recent dierexperimenteel onderzoek lijken processen zoals sensitisatie en conditionering dan ook belangrijker te zijn bij het ontstaan en de instandhouding van drugs- en alcoholverslaving.

Het optreden van compulsief drugzoekgedrag als uiting van psychische afhankelijkheid, in relatie tot de voorgeschiedenis van het individu, vormt nu een centraal thema bij het neurobiologisch verslavingsonderzoek. Hierbij wordt verslaving beschouwd als een psychiatrische stoornis die wordt veroorzaakt door drug-geïnduceerde langdurige veranderingen van

de neurotransmissie in het motivationeel (mesocorticolimbisch) systeem in de hersenen van daarvoor (genetisch) kwetsbare individuen. De identificatie van de moleculaire processen die aan deze neuroadaptaties ten grondslag liggen kan in farmacotherapeutische zin een doorbraak betekenen. Gezien de revolutionaire ontwikkelingen in de biochemie mag worden verwacht dat op dit terrein de komende jaren belangrijke stappen zullen worden gezet.

Literatuur

Barlett E., Hallin A., Chapman B. & Angrist B. (1997). Selective sensitization to the psychosis-inducingeffects of cocaine: a possible marker for addiction relapse vulnerability? *Neuropsychopharmacology* 16, 77-82.

Berke j.D. & Hyman S.E. (2000). Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron* 25, 515-532.

De Vries T.J., Schoffelmeer A.N.M., BinnekadeR., Mulder A.H. & Vanderschuren L.J.M.j. (1998). Drug-induced reinstatement of heroin- and cocaine-seeking behaviour following long-term extinction is associated with expression of behavioural sensitization. *Eur.J. Neurosci.* 10, 3565-3571. De Vries T.J., Schoffel meer A.N.M., Binnekade R. & Vanderschuren L.J. M.J. (1999). Dopaminergic mechanisms mediating the incentive to seek cocaine and heroin following long-term withdrawal of i.v. drug self-administration. *Psychopharmacology* 143, 254-260. Holland P.C. & Gallagher M. (1999) Amygdala circuitry in attentional and representational processes. *Trends Cognit. Sci.* 3, 65-73. Kalivas P.W. (1993). Neurotransmitter regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *Bram Res. Rev.* 18, 75-113. Kalivas P.W., Churchill L. & Klitenick M.A.(1993). The circuitry mediating the translation of motivational stimuli into adaptive motor responses. In: Kalivas, P.W. &. Barnes, C.D. (eds) *Limbic motor circuits and neuropsychiatry.* CRC Press, Boca Raton, p. 237-287. Kalivas P.W. & Stewart J. (1991). Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Res. Rev.* 16, 223-244. KelleyA.E. (1999). Neural integrative activities of nucleus accumbens subregions in relation to learning and motivation. *Psychobiology* 27, 198-213. Koob C.F. (1992). Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol. Sci.* 13,177-184. Markou A., Weiss F,, Gold L.H., Caine S.B., Schuiteis G.& Koob G.F. (1993). Animal models of drug craving. *Psychopharmacology* 112,163-182. Nestby P., Vanderschuren L.J.M.J., De Vries T.J., Hogenboom F., Wardeh G., Mulder A.H. & Schoffelmeer A.N.M. (1997). Ethanol, like psychostimulants and morphine, causes long-lasting hyperreactivity of dopamine and acetylcholine neurons of rat nucleus accumbens: possible role in behavioural sensitization. *Psychopharmacology* 133, 69-76. Nestby P., Vanderschuren L.J.M.J., De Vries T.J., Mulder A.H., Wardeh G., Hogenboom F. & Schoffelmeer A.N.M. (1999). Unrestricted free-choice ethanol self-administration in rats causes long-term neuroadaptations in the nucleus accumbens and caudate putamen. *Psychopharmacology* 141, 307-314. Pierce R.C. £ Kalivas P.W. (1997). A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Res. Rev.* 25, 192-216. Robins T.W.& Everitt B.J. (1996). Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr. Opinion Neurobiol.* 6, 228-236. Robinson T.E. & Berridge K.C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res. Rev.* 18, 247-291. Strakowski S.M., Sax K.W, Setters M.J. & Keck P.E. (1996). Enhanced response to repeated d-amphetamine chalenge: evidence for Behavioral sensitization in humans. *Biol. Psychiatry* 40, 872-880. Vanderschuren L.J.M.J. & Kalivas P.W. (2000). Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology* 151, 99-120.