

Alcohol en het brein (1): stimulerende effecten en verslaving

N.J.M. Arts
Gedragsneuroloog
Afdeling Korsakov
De Gelderse Roos, Wolfheze

Hersenletselkliniek Vesalius
Altrecht, Den Dolder

Volgens het NEMESIS-onderzoek voldoen 820.000 Nederlanders aan de DSM IV-criteria voor alcoholmisbruik of -afhankelijkheid.¹ Vergeleken hiermee zijn de gevolgen van cocaïne, heroïne, ecstasy en cannabisproducten voor de volksgezondheid en de economie bijna marginaal te noemen. Onderzoek naar het effect van alcohol op hersenen en gedrag is daarom niet alleen van academisch belang. In dit artikel wordt vooral aandacht besteed aan de stimulerende effecten van alcohol op twee verschillende neurotransmittersystemen in het brein, en hoe dit tot verslaving leidt. In een volgend artikel (april 2005) komen de dempende effecten en de lichamelijke afhankelijkheid aan de orde. Het laatste artikel (juni 2005) is gewijd aan blijvende hersenbeschadigingen door alcoholmisbruik, en de vraag waardoor het brein in sommige ontwikkelingsstadia gevoeliger is voor de schadelijke effecten van alcohol dan in andere.

EXPRESINFORMATIE

Vroeger dacht men dat alcohol slechts een algemeen dempend effect had op het centrale zenuwstelsel. Onderzoek toont echter aan dat alcohol specifieke effecten heeft op de neurotransmissie. In tegenstelling tot vele psychofarmaca en illegale drugs, is alcohol niet in staat als agonist of antagonist te binden aan neurotransmitterreceptoren. De belangrijkste dempende en stimulerende effecten komen tot stand door complexe interacties met de neurotransmittersystemen, waardoor de concentraties noradrenaline, dopamine en serotonine veranderen en de cortex verminderd prikkelbaar wordt.

Heel lang dacht men dat alcohol alleen een algemeen dempend effect op het centrale zenuwstelsel had en geen specifieke aangrijpingspunten kende. Dertig jaar geleden waren wetenschappers er nog van overtuigd dat alcohol, als lipofiele stof, gemakkelijk oploste in de vette celmembranen van de neuronen en zo op een niet-specifieke wijze de prikkeloverdracht verstoort.² Die gedachte was niet onzinnig, want de 'liefde' van alcohol voor vet verklaart waarom alcohol in staat is om de wer-

king van het brein te verstoren. De aangrijpingspunten blijken echter selectiever en specifieker te zijn dan vroeger werd gedacht. Alcohol hecht zich door zijn lipofilie aan de allosterische delen van talrijke eiwitten die een rol spelen bij de neurotransmissie.

Modern onderzoek heeft aangetoond dat de belangrijkste effecten van alcohol tot stand komen via beïnvloeding van de neurotransmittersystemen. Dit gebeurt ook bij andere verslavende middelen, maar bij alcohol zijn de verstorende mechanismen complexer. In tegenstelling tot de meeste psychofarmaca en illegale drugs, bindt alcohol zich niet als een agonist of antagonist aan neurotransmitterreceptoren en worden deze daarom niet direct geblokkeerd of gestimuleerd. De indirecte effecten van alcohol zijn echter niet minder ingrijpend. Onderzoek daarnaar verloopt moeizaam, omdat alcohol niet alleen stimulerende én dempende effecten heeft, die bovendien tegelijkertijd optreden, maar ook omdat zowel de stimulerende als dempende effecten via verschillende wegen tot stand komen.³⁻⁶

De complexe interacties van alcohol met neurotransmittersystemen leiden uiteindelijk tot veranderingen in de concentratie van noradrenaline, dopamine en serotonine, en tot een afname

alcohol (*alcohol*) – brein (*brain*)
verslaving (*addiction*)

van de prikkelbaarheid van de cortex, vooral de prefrontale cortex.⁷ Gewenning ontstaat doordat de receptoren zich aan deze veranderingen aanpassen. Deze op zichzelf nuttige aanpassingsstrategie van het brein heeft een keerzijde, die problematischer wordt naarmate het alcoholgebruik toeneemt: het brein kan niet meer goed functioneren zonder alcohol en is er afhankelijk van geworden. Deze afhankelijkheid is vooral schadelijk omdat het brein niet continu alcohol krijgt aangeboden, waardoor alcoholonttrekking optreedt. Het gevolg daarvan is een blijvende beschadiging van de witte en de grijze stof van het brein.

Alcoholverslaving is niet hetzelfde als lichamelijke alcoholafhankelijkheid. Helaas ontstaat er verwarring doordat in de DSM-IV-classificatie 'afhankelijkheid' gebruikt wordt als een synoniem voor 'verslaving'. In het navolgende worden de begrippen 'misbruik', 'afhankelijkheid' en 'verslaving' gebruikt volgens de in Nederland algemeen geaccepteerde definities.³ Met alcohol*misbruik* wordt bedoeld: voortzetting van het gebruik van alcohol, terwijl het gebruik al duidelijk heeft geleid tot nadelige effecten op lichamenlijk, psychisch of sociaal gebied. Met alcohol*afhankelijkheid* wordt bedoeld: fysieke afhankelijkheid, waarbij het staken leidt tot onthoudingsverschijnselen. De angst voor onthoudingsverschijnselen kan tot voortzetting van het gebruik leiden. Deze fysieke afhankelijkheid verdwijnt in de loop van dagen tot weken na het stoppen met drinken. Dat geldt niet voor de alcohol*verslaving*: de *craving*, het verlangen naar alcohol, kan heel lang aanhouden.

Stimulering van het beloningscircuit

Een van de belangrijkste én meest gewaardeerde effecten van alcohol, is het bevorderen van de vrijkoming van

dopamine in het mesolimbische dopaminerge systeem. Dit systeem bestaat uit dopaminerge projecties vanuit de nucleus ventralis tegmentalis naar de nucleus accumbens (die deel uitmaakt van het ventrale corpus striatum), andere voorhersenkernen, de amygdala en de prefrontale cortex. Samen met projecties van en naar enkele thalamuskernen, de prefrontale cortex, de amygdala en de hippocampus vormt het mesolimbische dopaminerge systeem het zogenaamde 'beloningscircuit' (zie figuur).⁶ Toename van het dopaminegehalte in dit circuit gaat gepaard met gevoelens van welbehagen en euforie, en wordt al bereikt bij een geringe hoeveelheid alcohol.^{8,9}

Alcohol heeft dit stimulerende effect gemeen met andere verslavende middelen, zoals cocaïne, morfine, heroïne, nicotine, amfetamines en cannabisproducten. Toch hebben deze stoffen niet allemaal hetzelfde werkingsprofiel, enerzijds omdat ze op verschillende wijzen het mesolimbische dopaminerge systeem stimuleren, anderzijds omdat ze uiteenlopende effecten hebben op andere neurotransmittersystemen.

EXPRESINFORMATIE

Tijdens voedselopname, seksualiteit en betekenisvolle sociale interacties komt er extra dopamine vrij in het zogeheten beloningscircuit. Dit circuit speelt een belangrijke rol bij het gedrag dat de overleving en de voortplanting bevordert. Alcohol is in staat deze natuurlijke bekrachtigers te imiteren; het misleidt en misbruikt het beloningscircuit. De gebruiker van alcohol ervaart een sterke beloning zonder enige prestatie geleverd te hebben. Door de stimulerende en euforiserende werking denkt de gebruiker alles beter te kunnen, terwijl zijn prestatievermogen door de dempende effecten juist achteruitgaat.

Amfetamines stimuleren het beloningscircuit door het vrijmaken van dopamine in de nucleus accumbens terwijl cocaïne dit doet door hier de heropname van dopamine te blokkeren. Hoe alcohol leidt tot dopaminerge stimulatie in deze hersenkern is nog steeds onderwerp van veel discussie. Onomstreden is alleen dát dit gebeurt. Waarschijnlijk verloopt de stimulatie – net als bij opiaten, cannabis en nicotine – via een ontremming van de ventrale tegmentale kernen in het mesencephalon, en is het niet onwaarschijnlijk dat de effecten van alcohol op andere neurotransmittersystemen daarbij een belangrijke rol spelen.^{6,10}

Het beloningscircuit speelt een belangrijke rol bij het gedrag dat de overleving en de voortplanting bevordert.^{8,9} Tijdens voedselopname, seksualiteit en betekenisvolle sociale interacties komt er extra dopamine vrij in dit circuit. Dit gaat niet alleen gepaard met gevoelens van plezier en welbehagen, maar roept ook het verlangen naar hernieuwde stimulatie op. Verslavende middelen imiteren deze natuurlijke bekrachtigers. Ze misleiden het brein en misbruiken het beloningscircuit: de gebruiker wordt beloond zonder de bijbehorende prestatie geleverd te hebben. Een natuurlijke bekrachtiging of beloning gaat in het beste geval gepaard met een verdubbeling van het dopaminegehalte, terwijl een kunstmatige beloning door verslavende middelen gemakkelijk een 3- tot 5-voudige toename van het dopaminegehalte veroorzaakt.⁹

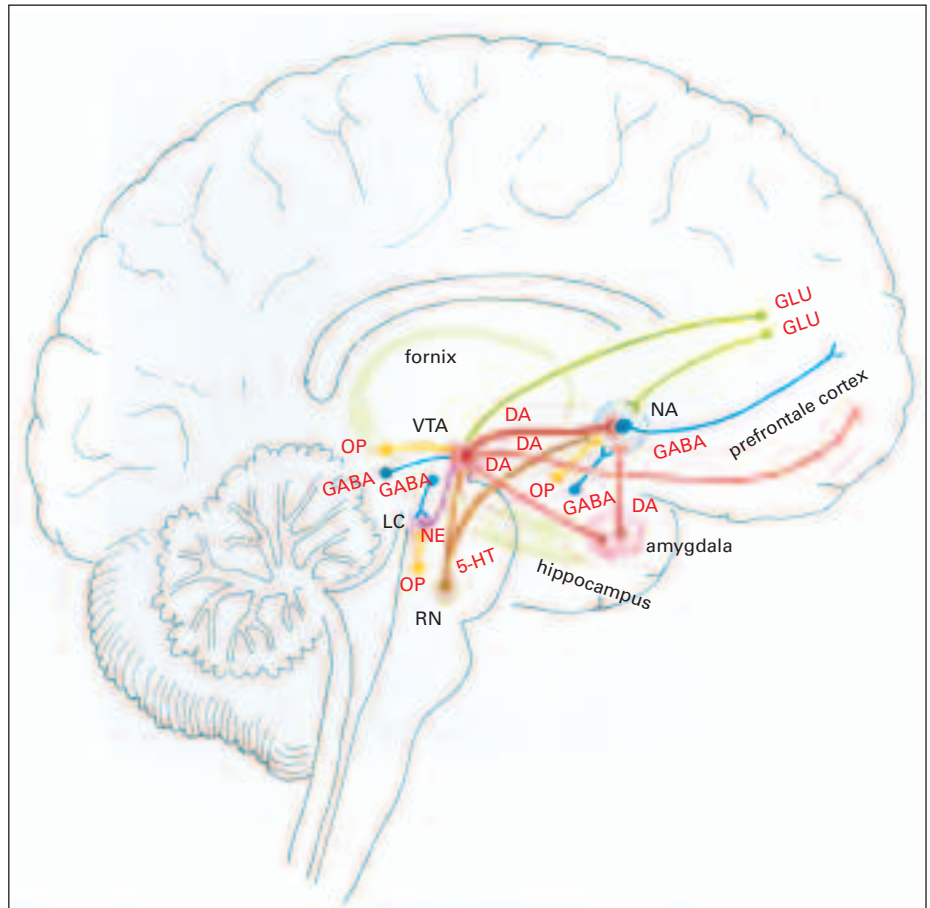
Waarschijnlijk is deze sterke verhoging een cruciale factor in het ontstaan van verslaving. Bij natuurlijke bekrachtigers treedt habituatie op: het effect van de stimulus neemt af en de dopaminestijging blijft beperkt. Maar bij verslavende middelen leidt de herhaalde bekrachtiging juist tot een geleidelijke toename van het dopaminegehalte

en deze ‘beloningen’ winnen daardoor aan kracht.¹⁰ Aanpassingen zijn alleen nog op het niveau van de receptoren mogelijk. Het resultaat is dat de impact van de verslavende middelen steeds groter wordt. Het verkrijgen van verslavende middelen wordt steeds belangrijker en het normale leven steeds onbelangrijker.

Alcohol is ook in andere opzichten een grote misleider. De stimulerende en euforiserende werking van alcohol geeft de gebruiker het gevoel dat hij alles beter kan. Door de dempende effecten van alcohol op andere systemen gaat het prestatievermogen van de gebruiker echter snel achteruit. Deze ongelukkige combinatie van stimulerende en dempende effecten leidt tot overmoedig gedrag en daarmee tot uitglijders en botsingen – op de weg en in relaties met anderen.

EXPRESINFORMATIE

Door toegenomen pre-synaptische heropname van dopamine, en door een afname van het aantal en de gevoeligheid van D2-receptoren, leidt alcohol tot steeds minder euforie en welbevinden, waardoor de alcoholist steeds meer gaat drinken om aan zijn dopaminebehoefte te kunnen voldoen. Dit verklaart ook waarom een verslaving blijft bestaan na het overwinnen van de lichamelijke afhankelijkheid: een relatief tekort aan dopamine leidt tot een ‘negatieve affectieve’ psychische gesteldheid, waardoor de kans op terugval groot blijft. Er zijn aanwijzingen dat de D2-receptordichtheid genetisch is bepaald. Een lagere receptordichtheid leidt tot een sterker beloningseffect na alcoholgebruik en tot een grotere kans op verslaving. Bij apen is bovendien een relatie aangetoond tussen sociale status en de expressie van D2-receptoren in het brein.



Figuur - Schematische weergave van het beloningssysteem.

Mesolimbische dopaminerge projecties (DA, rood) lopen vanuit de nucleus ventralis tegmentalis (ventral tegmental area, VTA) naar de nucleus accumbens (NA), andere voorhersenkernen, de amygdala en de prefrontale cortex. Glutaminerge projecties (GLU, groen) lopen vanuit de prefrontale cortex naar de NA en de VTA en hebben daar een inhiberend effect. GABA-nerge neuronenvanuit de NA naar de prefrontale cortex. Opioiden interneuronen (OP, geel) moduleren de GABA-inhiberende effecten op de VTA en de NA, en beïnvloeden de excitatie van norepinefrineneuronen (NE, paars) in de locus coeruleus (LC). Serotonerge projecties (5-HT, bruin) lopen vanuit de raphe nucleus (RN) naar de VTA en de NA. (De rol van GABA, glutamaat en serotonine komt in het volgende artikel aan de orde.)

Ontregeling van het beloningssysteem

Waarschijnlijk verandert de functie van het beloningssysteem tijdens een verslaving. In de eerste fase lijkt een verhoging van het dopaminegehalte in de nucleus accumbens steeds gepaard te gaan met aangename sensaties. Het hevige verlangen (‘wanting the drug’) en euforie (‘liking the drug’) zijn nauw met elkaar verbonden. Naarmate

de verslaving echter toeneemt, verdwijnt ‘liking the drug’ naar de achtergrond terwijl ‘wanting the drug’ steeds meer het gedrag bepaalt.

Een verhoging van het dopaminegehalte houdt aanvankelijk vooral verband met de anticipatie van een beloning en stuurt daardoor het gedrag. Wanneer de verslaving toeneemt, leiden omgevingsprikkels (bijvoorbeeld

een afbeelding van een glas bier of een uithangbord van een café), steeds vaker tot een verhoging van het dopaminegehalte en daarmee tot verslavingsgedrag. Dit ontregelt het leven van de verslaafde steeds meer.^{10,8} Er ontstaat een vicieuze cirkel: het brein stelt zich in op een toegenomen dopaminerge stimulatie, die steeds minder bevrediging geeft, wat leidt tot nog meer gebruik van verslavende middelen, waarna het brein zich opnieuw probeert aan te passen, enzovoorts. Koob en Le Moal beschreven dit proces als *hedonic homeostatic dysregulation* en formuleerden een model waarin alle aspecten van de verslaving aan bod komen.¹¹⁻¹³

De veranderende functie van het beloningscircuit roept nieuwe vragen op.⁸ In hoeverre verandert het beloningscircuit zelf door de langdurige blootstelling aan verslavende middelen? Zijn er alleen kwantitatieve veranderingen en zijn deze kunstmatige bekrachtigers te vergelijken met zeer intense natuurlijke bekrachtigers? Of ontstaat er tevens een kwalitatief verschil, in de zin dat deze kunstmatige bekrachtigers de verschillende stadia van het normale beloningsproces fragmenteren en vervormen, wat uiteindelijk leidt tot het bekende, compulsieve zoeken naar hernieuwde stimulatie? Leiden kunstmatige bekrachtigers misschien tot nieuwe processen in het brein, zoals aversieve onttrekkingstoestanden, die zo onaangenaam zijn, dat de verslavende middelen verkozen worden boven natuurlijke beloningen?

De moleculaire en cellulaire mechanismen die ten grondslag liggen aan de gedragsverandering bij alcoholverslaafden vallen buiten het bestek van dit artikel (zie daarvoor Kelley¹⁴ en van de Wetering³). Hier beperken we ons tot het effect op de dopaminereceptoren. De voortdurende dopaminerge stimulatie leidt waarschijnlijk tot een toegenomen

pre-synaptische heropname van dopamine, een down-regulatie oftewel ongevoeliger worden van de receptoren, en een afname van het aantal receptoren. Dat er bij alcoholisten sprake is van een afname van dopaminerge D2-receptoren is reeds aangetoond.¹⁵

Het gevolg van deze aanpassingen is dat alcohol steeds minder euforie en welbevinden creëert en dat de alcoholist steeds meer gaat drinken. Onttrekking zal, na het overwinnen van de lichamelijke afhankelijkheid, leiden tot een 'negatieve affectieve' psychische gesteldheid, gekenmerkt door ontstemming, depressie, prikkelbaarheid, angst en gebrek aan motivatie. Dit kan een krachtige prikkel zijn om opnieuw naar verslavende middelen te grijpen. Hierdoor wordt verklaard waarom na een succesvolle detoxificatie, waarbij de lichamelijke afhankelijkheid is verdwenen, het risico op terugval groot blijft. Waarschijnlijk blijft het beloningssysteem vragen om extra dopamine.¹⁵ Voor alle verslavende middelen geldt dat hoe verder de verslaving zich heeft ontwikkeld, hoe geringer de mogelijkheden zijn om het gebruik onder willekeurige controle te krijgen.

Een interessante recente bevinding is dat de lagere D2-receptordichtheid bij alcoholisten niet uitsluitend het gevolg hoeft te zijn van een down-regulatie. Er zijn duidelijke aanwijzingen gevonden voor een erfelijk bepaalde lagere D2-receptordichtheid in sommige families. Dit gaat gepaard met een sterker beloningseffect na alcoholgebruik. Individuen uit deze families zijn daardoor waarschijnlijk vatbaarder voor het ontwikkelen van alcoholisme dan individuen met een erfelijk bepaalde hoge D2-receptordichtheid.¹⁶

Bij apen is voorts aangetoond dat de sociale status in de groep de expressie van D2-receptoren in het brein stuurt. Apen met een hoge sociale status heb-

ben meer D2-receptoren en zijn minder snel geneigd om cocaïne te gebruiken. Indien dit ook voor mensen geldt, zou er meer inzicht komen in hoe individuen met een lage sociale status, dankzij een lagere D2-receptorexpressie, vatbaarder zijn voor het ontwikkelen van alcoholverslaving.^{3,10}

Stimulatie van natuurlijke opioïden

Een deel van de stimulerende effecten van alcohol komt tot stand via het opioïdpeptidesysteem.¹⁷ In het brein worden stoffen geproduceerd die sterk lijken op morfine. Deze 'endogene opioïden' zijn neuropeptiden die structureel verwant zijn aan de hypothalamale *releasing hormones* en aan neurohypofysaire hormonen als vasopressine en oxytocine. Opioïden als endorfines en enkefalines spelen waarschijnlijk een rol als inhiberende neuroregulators: ze remmen angst en pijn, en spelen een belangrijke rol in de regulatie van de stemming. Bij de mens induceren ze een gevoel van welbehagen en euforie. Wanneer in de geneeskunde kunstmatige opiaten worden ingezet bij de





bestrijding van pijn, komen al deze effecten van pas.

Alcohol lijkt een stimulerend effect op de vrijmaking van opioïden te hebben, maar de precieze mechanismen van deze beïnvloeding zijn nog niet opgehelderd. Bij ratten stimuleert chronisch alcoholgebruik de endorfineproductie in sommige hersenkernen en remt het de productie in andere kernen. We weten voorts dat alcohol de opioïdbinding aan δ -opioïdreceptoren remt, de binding aan μ -receptoren stimuleert en die aan κ -receptoren ongemoeid laat. Het is moeilijk om op basis van dit soort dierproeven hypothesen te formuleren over de invloed van alcohol op de productie van endorfines en andere opioïden bij de mens. Ook heeft men nog niet kunnen achterhalen hoe alcohol in de acute situatie het endogene opioïdensysteem beïnvloedt. Daarom is het in dit stadium van onze kennis vooral belangrijk om te weten dat het netto effect van alcohol op het opioïdpeptidesysteem onmiskenbaar activerend is. En er zijn duidelijke aanwijzingen voor een remmend effect van opioïdreceptorantagonisten als naloxon en naltrexon (een selectieve μ -receptorantagonist) op het verlangen naar alcohol, waarschijnlijk omdat deze stoffen

de door alcohol geïnduceerde vrijmaking van dopamine in de nucleus accumbens remmen.

Dat alcohol het beloningscircuit onder meer stimuleert via het opioïdpeptidesysteem, wordt ook ondersteund door ander onderzoek. Bij de mens leidt stimulatie van de μ -receptoren met de μ -receptoragonist hydromorphone tot een toegenomen doorbloeding van het voorste deel van de cortex cinguli, de thalamus en de amygdala.¹⁸ Al deze structuren maken deel uit van het limbische systeem en zijn betrokken bij de regulatie van stemming, motivatie en gedrag, en vooral bij het toekennen van emotionele betekenis aan zintuiglijke prikkels. Kortom, ze spelen een belangrijke rol in het beloningscircuit.

Er lijken erfelijke verschillen te bestaan in de reactie van het endogene opioïdesysteem op alcohol. Niet aan alcohol verslaafde leden van families waarin veel alcoholverslaving voorkomt, hebben een lagere β -endorfinepiegel in het bloed en reageren met een verhoogde vrijmaking van endorfine na het drinken van alcohol. En vooral bij deze personen blokkeert naltrexon de psychostimulerende en euforiserende effecten van alcohol.

Op basis van bovengenoemde onderzoeksresultaten en klinische bevindingen, is de belangstelling voor naltrexon en andere opioïdreceptorantagonisten bij de behandeling van alcoholverslaving de laatste jaren sterk toegenomen.

Referenties:

1. Bureau NDM. Nationale drugmonitor: Jaarbericht 2002. Utrecht: Bureau NDM/Trimbos Instituut, 2002.
2. White AM, Matthews DB, Best PJ. Ethanol, memory, and hippocampal function: a review of recent findings. *Hippocampus* 2000;10:88-93.
3. Wetering B van der, Olivier E. Verslaving. In: Hovens JE, Loonen AJM, Timmerman L. *Handboek neurobiologische psychiatrie*. Utrecht: de Tijdstroom, 2004.
4. Nutt D. Alcohol and the brain: pharmacological insights for psychiatrists. *Br J Psychiatry* 1999;175:114-9.
5. Lingford-Hughes A, Nutt D. Neurobiology of addiction and implications for treatment. *Br J Psychiatry* 2003;182:97-100.
6. Cami J, Farré M. Drug addiction. *N Engl J Med* 2003;349:975-86.
7. Kähkönen S, Wilenius J, et al. Alcohol reduces prefrontal cortical excitability in humans: a combined TMS and EEG study. *Neuropsychopharmacol* 2003;28:747-54.
8. Kelley AE, Berridge KC. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. *J Neurosci* 2002;22:3306-11.
9. Wise RA. Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. *Neuron* 2002;36:229-40.
10. Volkow ND, Li TK. Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nature Rev Neurosci* 2004;5:963-70.
11. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997;278:52-8.
12. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2000;24:97-129.
13. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning or incentive salience? *Brain Res Rev* 1998;28:309-69.
14. Kelley AE. Memory and addiction: shared neural circuitry and molecular mechanisms. *Neuron* 2004;44:161-79.
15. Heinz A, Siessmeier T, et al. Correlation between dopamine D-2 receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *Am J Psychiatry* 2004;161:1783-9.
16. O'Brien. The mosaic of addiction. *Am J Psychiatry* 2004;161:1741-2.
17. Loonen AJM. Het beweeglijke brein. De neurowetenschappelijke achtergronden van de psychische functies. Badhoevedorp: Menson, 2004.
18. Schlaepfer MD, Strain EC, et al. Site of opioid action in the human brain: mu and kappa agonists' subjective and cerebral blood flow effects. *Am J Psychiatry* 1998;155:470-3.