

Alcohol en het brein (2): dempende effecten en afhankelijkheid

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

Hersenletselkliniek Vesalius
Altrecht, Den Dolder

In een vorig artikel* werden de stimulerende effecten van alcohol op het brein besproken. Deze effecten staan vooral bij lage bloedalcoholconcentraties op de voorgrond. Maar alcohol heeft ook dempende effecten en die gaan al na enkele eenheden alcoholhoudende drank overheersen. Vroeger dacht men dat er sprake was van een zeer aspecifieke, globaal dempende werking, maar de laatste decennia is duidelijk geworden dat alcohol zeer specifiek aangrijpt op meerdere neurotransmittersystemen.¹ In dit artikel wordt de huidige kennis over deze dempende effecten samengevat. In een volgend artikel worden de blijvende beschadigingen beschreven waartoe dit uiteindelijk kan leiden

EXPRESINFORMATIE

Alcohol heeft een dempend effect op het cerebraal functioneren via een stimulerend effect op GABA_A-receptorkanaalcomplexen, die overal in het brein de neurotransmissie remmen. Als gevolg van de toegenomen remming door het GABA-systeem ontstaan er stoornissen van motoriek, coördinatie en cognitieve functies.

Alcohol en GABA_A-receptoren: demping van het corticale functioneren

Alcohol leidt tot een verminderd cerebraal functioneren. Dat is niet alleen te observeren in het café, maar ook in het laboratorium: de cortex, en dan met name de prefrontale cortex, wordt ongevoeliger voor prikkels uit de omgeving. Ook in andere delen van de cortex, de hersenstam en het cerebellum is een verminderd functioneren van diverse systemen waarneembaar. Dit leidt onder meer tot een vermindering van aandacht, geheugen en oordeelsvermogen, tot coördinatiestoornissen en tot een veranderde perceptie van pijn en temperatuursveranderingen. Met een EEG en door meting van de cerebrale doorbloeding zijn deze cerebrale veranderingen goed zichtbaar te maken.²

De dempende werking van alcohol wordt al merkbaar bij een bloedalcoholconcentratie van 5 tot 10 mmol/l,

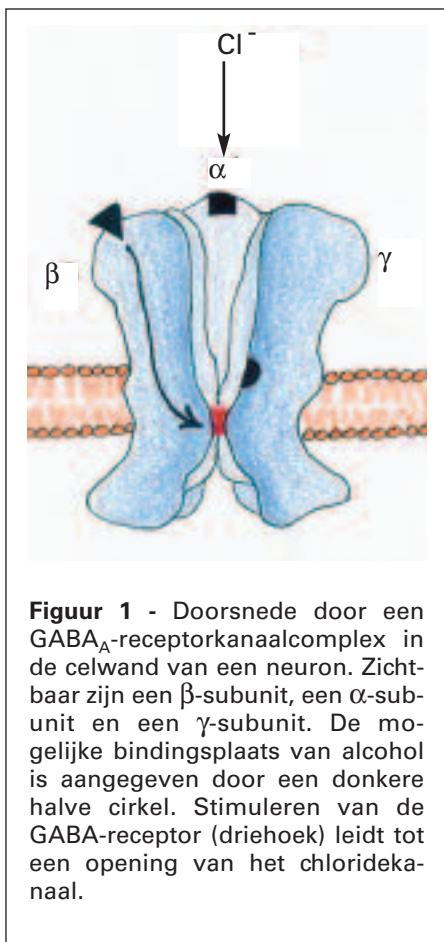
en daarboven nemen de effecten op motoriek, coördinatie en cognitieve functies geleidelijk toe. Bij 45 tot 65 mmol/l beginnen de vegetatieve functies te ontregelen en kan de drinker gaan braken en suf worden. Boven de 100 mmol/l kunnen ademstilstand en de dood optreden.

In 1986 is ontdekt dat een belangrijk deel van deze dempende effecten tot stand komt via het stimuleren van een remmend neurotransmittersysteem: het GABA-systeem.³ GABA (gamma-aminoboterzuur) is de meest voorkomende neurotransmitter in het brein: ongeveer 40% van de neuronen en 70% van de synapsen is GABA-erg van aard. Het systeem bestaat overwegend uit kleine interneuronen die overal in het zenuwstelsel de activiteit van andere neuronen remmen, vooral door een snelle inhibitie van de neurotransmissie. Het reguleert onder meer de prikkel drempel voor epileptische aanvallen en snelle stemmingsveranderingen, en remt daardoor ook paniek- en stressreacties.

Binnen het GABA-systeem zijn drie typen receptoren te onderscheiden: GABA_A-, GABA_B- en GABA_C-receptoren. De GABA_A-receptoren zijn veruit in de meerderheid. Zij zijn verbonden met chloridekanalen en reguleren hoeveel chloride er via het kanaal de cel binnen kan komen. Wanneer

* Patient Care Neuropsychiatrie en Gedragsneurologie februari 2005;4(1):27-32.

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



Figuur 1 - Doorsnede door een GABA_A-receptorkanaalcomplex in de celwand van een neuron. Zichtbaar zijn een β-subunit, een α-subunit en een γ-subunit. De mogelijke bindingsplaats van alcohol is aangegeven door een donkere halve cirkel. Stimuleren van de GABA-receptor (driehoek) leidt tot een opening van het chloridekanaal.

GABA zich bindt aan de receptor, wordt het chloridekanaal tijdelijk geopend. De toegenomen intracellulaire chlorideconcentratie leidt vervolgens tot een verminderde prikkelbaarheid van het neuron.

Het GABA_A-receptorkanaalcomplex is een ronde, gelobde structuur die bestaat uit 5 eiwitsubunits: meestal twee α-subunits, twee β-subunits en een γ- of δ-subunit. (zie figuur 1). Van al deze subunits zijn 1 tot 6 varianten bekend, en soms ook weer ondervarianten. Van de γ-subunit zijn twee varianten bekend, de γ₁- en de γ₂-subunit.

Alcohol stimuleert het GABA-systeem op een continue en gelijkmatige wijze en heeft zo per saldo een gelijkmatig dempend effect op het cerebraal functioneren. Het mechanisme ver-

toont veel overeenkomsten met de wijze waarop anxiolytica als benzodiazepines en barbituraten het GABA-systeem stimuleren, maar de details van de beïnvloeding door alcohol zijn nog lang niet opgehelderd, vooral omdat het onderzoek voortdurend tot tegenstrijdige resultaten leidt. Wafford en Whiting meenden het raadsel opgelost te hebben, en de tegenstrijdige resultaten verklaard te hebben, toen ze vonden dat alcohol alleen het effect van een bepaalde subklasse van GABA_A-receptorkanaalcomplexen kon stimuleren.⁴ Het zou gaan om complexen met een zeer specifieke γ₂-subunit, die in vergelijking met andere γ₂-subunits een extra keten van 8 aminozuren had en waarvan het aminozuur *serine* deel uitmaakte. Ontbrak een van deze kenmerken, dan had alcohol geen vat op het complex.

In overzichtsartikelen fungeerde deze theorie enkele jaren als de verklaring voor de complexe en schijnbaar tegenstrijdige effecten van alcohol op de GABA-receptoren, maar de bevindingen konden uiteindelijk niet gerepliceerd worden.⁵ Bij de zoektocht naar het aangrijpingspunt voor alcohol binnen het GABA-systeem is de aandacht recent verschoven naar de δ-subunit en de β₃-subunit van de GABA-receptor.^{6,7}

Alcohol (ethanol) is niet een zeer potente bekrachtiger van het GABA-systeem; de concentratie moet 5 of 10 mmol per liter bedragen voordat er enig effect optreedt. Een glas alcoholhoudende drank kan echter tot 12.000 mg ethanol bevatten, zodat deze concentratie vrij snel bereikt wordt.³ Alcohol faciliteert het effect van GABA op de GABA_A-receptoren en dat leidt tot een toename van de frequentie en de duur van de kanaalopeningen. De intracellulaire toename van de negatief geladen chloride-ionen leidt tot een

hyperpolarisatie van de celmembranen en daardoor tot een verminderde prikkelbaarheid. Damping van allerlei cerebrale functies is het gevolg.

Het GABA-systeem speelt mogelijk ook een belangrijke rol bij het in stand houden van de alcoholverslaving. Er zijn aanwijzingen dat het stimuleren van het GABA-systeem, via een aantal nog niet goed opgehelderde tussenstappen, leidt tot een verhoging van het dopaminegehalte in het mesolimbische dopaminerge systeem en daarmee tot het stimuleren van het beloningscircuit (zie deel 1 van dit artikel).⁸

EXPRESINFORMATIE

Het GABA-systeem probeert het effect van de chronische stimulatie door alcohol te verminderen door een downregulatie van GABA_A-receptoren: ze worden schaarser, ongevoeliger en minder bereikbaar. Deze aanpassing leidt echter tot problemen wanneer het alcoholgebruik plotseling stopt: het ongevoelig geworden GABA-systeem kan zijn remmende functie niet meer goed uitoefenen en het zenuwstelsel wordt overprikkelbaar, wat klinisch tot uiting kan komen in onttrekingsverschijnselen.

Alcoholonttrekking en het GABA-systeem

Langdurige blootstelling aan hoge concentraties alcohol leidt er toe dat het GABA-systeem zich gaat aanpassen. Om het effect van alcohol te neutraliseren, worden de GABA_A-receptorkanaalcomplexen minder talrijk, minder gevoelig en minder toegankelijk.^{3,9} Deze downregulatie verloopt onder meer via een verandering van de eiwit-samenstelling van de vijf subunits en mogelijk ook via een internalisering van de receptoren, waardoor ze onbereikbaar worden voor extracellulaire invloeden. Het gevolg is dat het

GABA-systeem in toenemende mate afhankelijk wordt van alcohol: zonder de faciliterende werking daarvan is GABA niet of nauwelijks nog in staat om de chloridekanalen te openen. Kortom, het aangepaste GABA-systeem functioneert zo lang als de alcoholist blijft drinken. Stopt de alcoholconsumptie echter plotseling, dan raakt de functie van het GABA-systeem ernstig gecompromiteerd. Door downregulatie is het GABA_A-receptorkanaalcomplex zo ongevoelig geworden, dat het GABA-systeem zijn remmende invloed niet meer kan uitoefenen. GABA bindt nog wel aan de receptoren, maar deze prikkel leidt niet meer tot een opening van het chloridekanaal. Dit heeft vooral zwaarwegende gevolgen omdat het – hieronder te bespreken – excitatoire NMDA-receptorsysteem juist gevoeliger is geworden als gevolg van de chronische blootstelling aan alcohol en op deze wijze ook bijdraagt aan een algehele overprikkelbaarheid van het zenuwstelsel.

Deze overprikkelbaarheid kennen we als ‘onttrekkingsverschijnselen’: angst, onrust, prikkelbaar gedrag, slapeloosheid, tremoren, hallucinaties, tachycardie, hypertensie en soms epileptische insulten. Bij de ontwenning van alcohol moeten de toxische gevolgen van deze onttrekkingsverschijnselen zo veel mogelijk ingeperkt worden. Een van de mogelijkheden is een tijdelijke behandeling met benzodiazepines. Diazepam (Valium®) en chloordiazepoxide (Librium®) stimuleren net als alcohol de GABA_A-receptoren en kunnen daarom dit remmende systeem nog enigszins laten functioneren, zo lang de door alcohol geïnduceerde downregulatie van de receptoren nog niet ongedaan is gemaakt. Dit gaat vrij snel, zodat de behandeling met benzodiazepines niet langer dan enkele dagen hoeft te duren. Langer is overigens

ook ongewenst, want het voortzetten van de behandeling met benzodiazepines komt neer op een voortzetting van de verslaving, maar dan met een ander middel. Er zijn bovendien aanwijzingen dat een behandeling met benzodiazepines de kans op terugval naar alcoholmisbruik vergroot.¹⁰

Benzodiazepines versterken het effect van GABA op de receptor, maar hebben geen directe invloed op de opening van de chloridekanalen. Alcohol en barbituraten lijken wel zo’n directe invloed te hebben en hun werking bereikt daarom niet snel een plafond, waardoor ze in principe veel gevaarlijker zijn dan benzodiazepines.

De laatste jaren is men op zoek gegaan naar stoffen die het effect van alcohol op de GABA_A-receptoren kunnen antagoniseren. Een selectieve blokkeerder die in de klinische praktijk bruikbaar kan zijn, is nog niet gevonden, maar de indruk bestaat wel dat acamprosaat (Campral®) naast effecten op de NMDA-receptor ook effecten op de GABA-receptor heeft.³

EXPRESINFORMATIE

Alcohol heeft ook een dempend effect op het cerebraal functioneren via een remmend effect op NMDA-receptorkanaalcomplexen, die onderdeel uitmaken van het activerende glutamaatsysteem. Als gevolg hiervan ontstaan er cognitieve stoornissen, met name geheugenstoornissen.

Alcohol en NMDA-receptoren: demping door remming van de excitatie

Alcohol dempt het zenuwstelsel niet alleen door het stimuleren van een remmend neurotransmittersysteem, maar ook door het remmen van een excitatoir neurotransmittersysteem: het glutamine-systeem.^{11,12} Ook binnen dit systeem beïnvloedt alcohol slechts een

deel van de receptoren, in dit geval de NMDA-receptoren.

Glutamaat is de belangrijkste exciterende neurotransmitter van het zenuwstelsel en speelt een activerende rol bij de waarneming, het geheugen, de informatieoverdracht en het bewustzijn. Het zet de systemen op scherp. Er zijn twee soorten glutamaatreceptoren, de ionotrope en de metabotrope, waarvan we respectievelijk 3 en 8 subtypen kennen. Hier zal alleen aandacht besteed worden aan de ionotrope NMDA-receptor (waarbij NMDA staat voor: N-methyl-D-aspartaat) en de functie daarvan zal beschreven worden aan de hand van een vereenvoudigd model.

Net als de GABA_A-receptor is de NMDA-receptor gekoppeld aan een ionkanaal in de celmembraan van het neuron, maar in dit geval komen via het kanaal calciumionen de cel binnen. (figuur 2) Deze influx van calciumionen activeert intracellulaire enzymen die min of meer permanente veranderingen in de functie van het neuron bewerkstelligen, vooral ter plaatse van de synaps. Het bekendste effect van NMDA-activatie is *long term potentiation*, het proces dat ten grondslag ligt aan de langdurige opslag van informatie en dat de basis vormt van de werking van ons geheugen.

Een problematisch aspect van dit systeem is dat calciumionen snel toxisch worden voor het neuron. Wanneer de intracellulaire calciumconcentratie boven een bepaalde drempelwaarde komt, wordt het neuron te hevig geëxciteerd. Dit leidt tot *excitotoxiciteit*: er wordt een cascade van processen in gang gezet, die eindigt met de zelfvernietiging van het neuron. Deze kamikaze-acties van NMDA-receptoren zijn kenmerkend voor de hersenbeschadiging door CVA’s en andere neurologische ziekten waarbij

door ischemie of hypoxie grote hoeveelheden glutamaat vrijkomen.

Om het risico op een dergelijke zelf-destructie van het neuron te beperken, wordt het centrale kanaal van het receptorcomplex veiligheidshalve geblokkeerd door een magnesiumion. Het bezetten van de receptor door glutamaat is niet voldoende om het kanaal te deblokken. Pas wanneer de celmembraan al gedepolariseerd is door een vrij forse activering van andere glutamaatreceptoren in de celwand, de AMPA- en de kainatreceptoren, wordt de NMDA-receptorkanaal gedeblokkeerd.

Alcohol werkt blokkerend op de NMDA-receptor en remt zo de effecten van glutamaat. Dit verklaart onder meer waarom alcohol geheugenstoornissen en andere centraal dempende effecten geeft. Bij hoge concentraties kan alcohol tot een black-out leiden, een volledig verlies van herinneringen aan de periode van dronkenschap.

EXPRESINFORMATIE

Het glutamaatsysteem probeert het effect van de chronische remming door alcohol te verminderen door een up-regulatie van NMDA-receptoren: ze worden gevoeliger en talrijker. Ook deze aanpassing leidt tot problemen wanneer het alcoholgebruik plotseling stopt: het overactieve glutamaatsysteem leidt tot overprikkelbare neuronen en dat kan niet alleen leiden tot onttrekkingsverschijnselen maar ook tot irreversibele schade aan de neuronen.

Gewenning:

geen vrijblijvende aanpassing

Veel problematischer dan de tijdelijke verstoringen van cognitie en geheugen tijdens dronkenschap, zijn de lange termijnveranderingen die alcohol in het brein induceert en die tot levensgevaarlijke ontregelingen kunnen leiden wan-

neer er een plotselinge alcoholonttrekking optreedt. Bij chronisch alcoholmisbruik probeert het brein de centraal dempende effecten van alcohol tegen te gaan. Net als de GABA_A-receptoren proberen de NMDA-receptoren zich aan te passen aan de chronische aanwezigheid van alcohol. In dit geval betekent dat een up-regulatie: de NMDA-receptoren worden talrijker en gevoeliger. Daardoor ontstaat bij chronisch alcoholmisbruik na enige tijd weer een redelijk normale glutamaatfunctie.¹³

Omdat demping door alcohol bij verslaafden vaak een gewenst effect is, zullen zij deze compensatie niet toejuch en meer gaan drinken, zodat er opnieuw demping ontstaat. Dit leidt tot een nieuwe adaptatie van het glutamaat-systeem en een nieuw evenwicht op een hoger niveau. Zo raken de NMDA-receptoren aangepast aan steeds meer alcohol en dat leidt tot een steeds groter wordend, sluimerend gevaar.

Gewenning impliceert namelijk niet alleen een grotere tolerantie voor alcohol, maar ook een sterke mate van afhankelijkheid: zonder alcohol kan het brein niet meer functioneren. De aanpassingsstrategie wordt contraproductief op het moment dat het brein plotseling van alcohol verstoken blijft. Er ontstaat dan een situatie waarin er naar verhouding te veel en te gevoelige NMDA-receptoren bestaan. Zonder de dempende werking van alcohol zullen de calciumkanalen te snel opengaan en worden de neuronen overprikkelbaar. In het gedrag van verslaafden wordt dit zichtbaar in de hierboven beschreven onttrekkingsverschijnselen.

Deze verschijnselen zijn niet allemaal reversibel. Door het up-reguleren van de NMDA-receptoren is het brein veel vatbaarder geworden voor excitotoxiciteit. De toegenomen calciumflux tijdens alcoholonttrekkingstoelstanden is waarschijnlijk een van de

redenen waarom alcohol leidt tot cel-dood en – als gevolg daarvan – cognitieve achteruitgang.^{14,15}

Een bijkomend probleem is dat alcoholmisbruik op nog een andere wijze kan leiden tot een relatieve overactiviteit van het NMDA-systeem, en daarmee tot hersenbeschadiging. Door slechte eetgewoonten hebben alcoholisten vaak een tekort aan magnesium in hun lichaam. Het gevolg is dat er te weinig magnesium is om de NMDA-receptoren te blokkeren en onder normale omstandigheden de calciuminflux te verhinderen. In combinatie met de up-regulatie van deze receptoren, leidt dit tot een sterk verhoogde prikkelbaarheid van de neuronen.

Bovenbeschreven processen verklaren ook waarom alcoholonttrekking leidt tot epileptische aanvallen, en waarom Wolfe en Victor in 1969 ontdekten dat magnesiumsuppletie effectiever is bij de preventie van onttrekkingsinsulten dan het geven van benzodiazepines.¹⁶ In behandelprotocollen bij alcoholisme heeft de magnesiumsuppletie om die reden een vaste plaats gekregen.

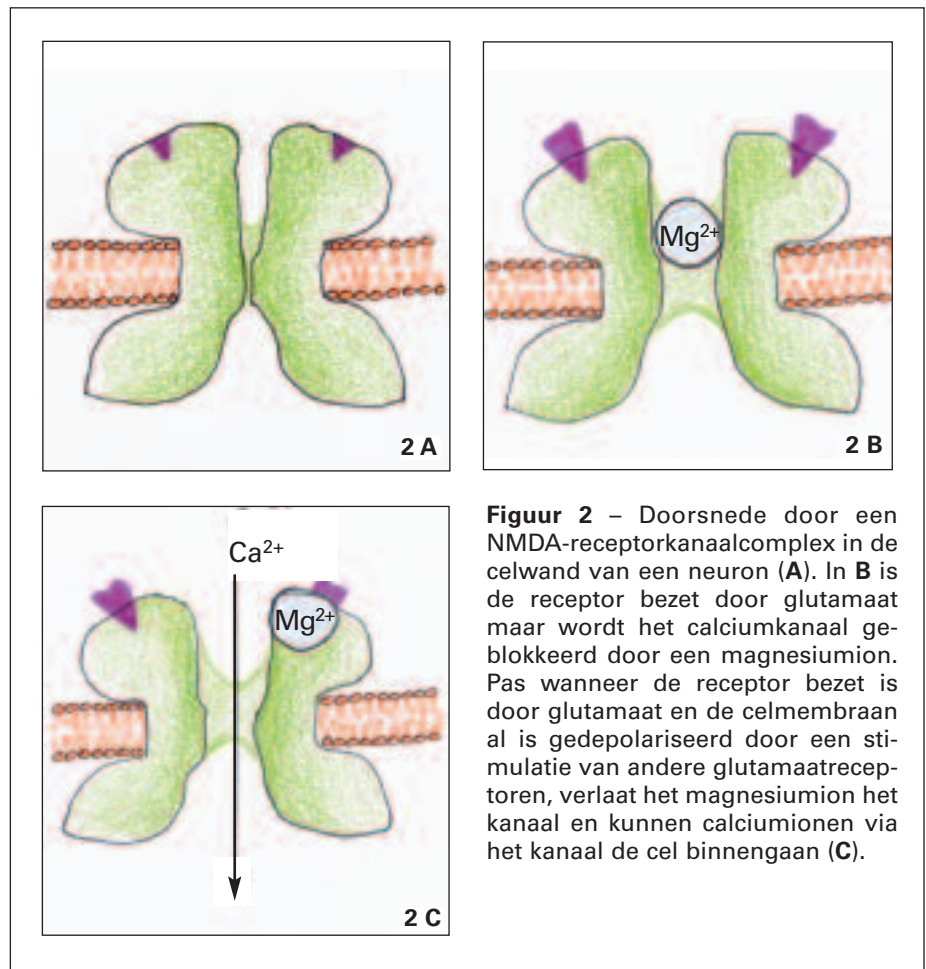
Onze huidige kennis van de interactie van alcohol met NMDA-receptoren roept een aantal vragen op, die grote consequenties heeft voor de behandeling. Treden er tijdens iedere alcoholonttrekking, en dus tijdens iedere nacht waarin een alcoholist zijn roes uitslaapt, neurotoxische effecten op? En als dit zo is, moeten we alcoholisten dan niet tijdens iedere alcoholonttrekking neuroprotectieve middelen geven? En betekent dit niet ook, dat er bij detoxificaties veel meer aandacht moet komen voor neuroprotectie? En, tot slot, moeten we alcoholisten niet waarschuwen voor de risico's van het op eigen houtje afkicken?

Recent onderzoek heeft aannemelijk gemaakt dat erfelijke karakteristieken

van NMDA-receptoren een bijdrage leveren aan de kans op verslaving aan alcohol. In individuen die afkomstig zijn uit families waarin veel alcoholverslaving voorkomt, blijkt de NMDA-receptoragonist ketamine minder ontstemming en meer eufore reacties te geven dan in individuen uit families met weinig alcoholverslaving. Omdat het effect van ketamine op de NMDA-receptor vergelijkbaar is met dat van alcohol, zou dit een aanwijzing kunnen zijn voor het verschillen in de gevoeligheid van de NMDA-receptoren voor alcohol. De niet-verslaafde proefpersonen gaven namelijk vrij consistent aan dat bij hen de effecten van ketamine sterk leken op die van alcohol.¹⁷

Een ander interessant aspect van de NMDA-receptor is, dat het mogelijk een aangrijpingspunt is voor middelen die de zucht naar alcohol (*craving*) remmen. Er zijn aanwijzingen gevonden dat acamprosaat de functie van de NMDA-receptor moduleert, mogelijk omdat acamprosaat via het glutaminerge systeem het beloningssysteem beïnvloedt en het effect remt van de prikkels (geuren, beelden, geluiden) die normaal geassocieerd zijn met alcoholgebruik. NMDA-receptoren zijn ook betrokken bij geconditioneerde leerprocessen en antagonisten zullen deze processen afremmen. Zou acamprosaat ook op deze wijze de drinkgewoonten van alcoholisten kunnen beïnvloeden? Tenslotte zijn er aanwijzingen dat acamprosaat een neuroprotectief effect heeft.¹⁸

In Duitsland heeft men bij ratten onderzocht of het alcoholeffect op de NMDA-receptor tegengegaan kan worden met de receptorantagonist memantine (Ebixa®) en daarbij werden inderdaad aanwijzingen voor een zeer significante vermindering van de *craving* gevonden.¹⁹ Het is dus mogelijk dat memantine bruikbaar is bij de behandeling van alcoholverslaving. Er



Figuur 2 – Doorsnede door een NMDA-receptorkanaalcomplex in de celwand van een neuron (A). In B is de receptor bezet door glutamaat maar wordt het calciumkanaal geblokkeerd door een magnesiumion. Pas wanneer de receptor bezet is door glutamaat en de celmembraan al is gedepolariseerd door een stimulatie van andere glutamaatreceptoren, verlaat het magnesiumion het kanaal en kunnen calciumionen via het kanaal de cel binnengaan (C).

zijn echter nog geen resultaten van klinische onderzoeken bekend.

EXPRESINFORMATIE

Serotonine speelt een belangrijke rol bij allerlei autonome, motorische en psychische functies. Door de complexiteit van het serotoninesysteem en door de tegengestelde effecten van een serotonieverhoging, die tot stand komen via stimulatie van verschillende receptortypen, is het echter moeilijk om de precieze effecten van serotonine te bepalen.

Serotonine in het brein: complexe effecten

Dat niet alle alcoholisten gelijk zijn, is

zo evident en vanzelfsprekend, dat ieder betoog overbodig lijkt. Minder vanzelfsprekend en daarom veel interessanter is de ontdekking dat aan een alcoholverslaving ook fundamenteel verschillende processen ten grondslag kunnen liggen, processen die te maken hebben met de hoeveelheid serotonine (5-HT) in het brein.

De neurotransmitter serotonine speelt een belangrijke rol bij allerlei autonome, motorische en psychische functies. De volgende, alfabetische lijst is niet uitputtend: aandacht, affect, agressie, angst, braken, cognitie, darmmotiliteit, doorbloeding, eetlust, emotie, hormoonhuishouding, misselijkheid, motoriek, neuroplasticiteit, perceptie, pijn, seks, secretie, sensoriek en

slaap.²⁰ Serotonineproducerende neuronen zijn vooral te vinden in de raphe nucleus in de hersenstam. Van daar uit waaiert er projecties uit naar alle delen van het brein. Er zijn minstens 14 subtypes van de serotoninereceptor bekend, en die kunnen alle op een verschillende wijze op serotonine reageren²¹. Het zal daarom geen verbazing wekken dat de precieze werking van serotonine in de diverse hersengebieden lastig te bepalen is en onderzoek vaak tot verwarrende en tegenstrijdige resultaten leidt.

Het probleem wordt treffend geïllustreerd door het effect van serotonine op twee klassen van serotoninereceptoren, de 5-HT₁-receptor en de 5-HT₂-receptor. Stimulatie van de 5-HT₁-receptor geeft een toename van de kaliuminflux in de cel en daardoor een hyperpolarisatie van de celmembraan. De prikkelgevoeligheid van het neuron neemt daardoor af en het resultaat is een inhiberend effect op allerlei cerebrale processen. Door een remmend effect op bepaalde piramidecellen in de hippocampus, heeft serotonine via stimulatie van de 5-HT_{1A}-receptoren een antidepressief en anxiolytisch effect. Dit effect wordt versterkt door de als anti-depressiva voorgeschreven serotonineheropnameremmers (SSRI's). De 5-HT₂-receptor vergroot daarentegen de prikkelbaarheid van de neuronale membraan. Stimulatie geeft hier juist een vermindering van de kaliuminflux en het neuron zal daardoor sneller ontladen. Dit verklaart ook waarom een antidepressief effect verkregen kan worden door zowel het stimuleren van de 5-HT₁-receptor als het antagoneren van de 5-HT₂-receptor. Dat het effect van een toegenomen hersenserotonine per saldo antidepressief is, wordt verklaard door het feit dat de activiteit van 5-HT₁-receptoren veel meer gewicht in de schaal legt dan die van de 5-HT₂ receptoren.

EXPRESINFORMATIE

Er lijken twee typen alcoholisten onderscheiden te kunnen worden, ook al hebben veel alcoholisten kenmerken van beide typen. De zogenaamde type-2-alcoholisten hebben een laag hersenserotoninegehalte en zijn vaak al voor hun 25^e jaar alcoholist geworden. In het typische geval gaat het om een impulsieve man met antisociale trekken en zonder angstklachten, die continu drinkt. Type-1-alcoholisten hebben een hoog hersenserotoninegehalte. Het zijn mannen en vrouwen die vaak beduidend ouder zijn dan 25 jaar, die weinig antisociale trekken en weinig impulsiviteit laten zien, maar wel veel last hebben van angst. Het zijn vaak binge-drinkers.

Serotonine en de persoonlijkheid van de drinker

5-HT₂-receptoren spelen een beperkte rol bij de medicamenteuze behandeling van depressies, maar een belangrijke rol bij alcoholafhankelijkheid.^{12,22,23} Ze zijn te vinden op inhiberende corticale GABA-interneuronen, waar ze de vrijkoming van GABA stimuleren. Wanneer er dus een lagere serotoninefunctie is, treedt er minder corticale inhibitie door GABA op en zijn de betreffende personen gepredisponeerd tot impulsief, ontremd gedrag. Een bijkomend gevolg van deze beperkte GABA-inhibitie is dat personen met een laag hersenserotonine relatief ongevoelig zijn voor de sedatieve effecten van alcohol en benzodiazepines. Deze stoffen stimuleren immers de inhiberende GABA-interneuronen, maar wanneer deze neuronen geen krachtig inhiberend effect kunnen uitoefenen, snijdt het stimuleren van hun activiteit niet zo veel hout.

Bij Zweedse adoptieonderzoeken^{24,25} werd vastgesteld dat alcoholis-

ten grofweg in twee typen onderverdeeld kunnen worden, ook al tonen veel alcoholisten kenmerken van beide typen. Deze tweedeling lijkt geassocieerd te zijn met het serotoninegehalte in het brein. De zogenaamde type-2-alcoholisten zijn vaak al voor hun 25^e jaar alcoholist geworden. In het typische geval gaat het om een man met antisociale trekken en zonder angstklachten, die continu drinkt en daarnaast andere drugs gebruikt. Hij is impulsief en heeft weinig last van schuldgevoelens. Bij type-1-alcoholisten gaat het om mannen en vrouwen die vaak beduidend ouder zijn dan 25 jaar, die weinig antisociale trekken en weinig impulsiviteit laten zien, maar wel veel last hebben van angst. Het zijn typische *binge-drinkers*, die de alcohol gebruiken om spanningen te reduceren, waarover ze zich achteraf schuldig voelen. Uit onderzoek is nu gebleken dat deze type-1-alcoholisten gekarakteriseerd worden door een hoog cerebraal serotoninegehalte, hetgeen hun angstige en vermijdende persoonlijkheidstrekken verklaart: de remmende GABA-interneuronen zijn door het hoge hersen-serotonine immers extra actief. Bij type-2-alcoholisten wordt juist een associatie tussen een laag hersenserotonine en het impulsieve, antisociale gedrag gezien.

Kenmerkend voor beide groepen is de reactie op de serotonine-agonist mCPP (m-chlorofenylpiperazine). De type-1-alcoholisten worden daar nog angstiger van, wat waarschijnlijk verklaard wordt door een verdere toename van de GABA-inhibitie, terwijl de type-2-alcoholisten het wel een prettige stof vinden. Ze ervaren een activerend effect dat in enkele opzichten vergelijkbaar is met dat van alcohol – waarvan ze immers ook vooral de stimulerende effecten ondervinden.¹²

Bij experimenten op apen zijn aanwijzingen gevonden voor een vermindering van de serotoninefunctie in het

brein door chronische stress in de jeugd. Deze vermindering van de serotoninefunctie leidt tot een toename van agressief gedrag en een verminderde gevoeligheid van het brein voor de sederende effecten van benzodiazepines en alcohol. De overeenkomst met type-2-alcoholisten is duidelijk.²⁶

EXPRESINFORMATIE

Alcohol remt de 5-HT₂-receptoren. Chronisch alcoholgebruik leidt tot het up-reguleren van deze receptoren: ze worden talrijker en gevoeliger. Wanneer het alcoholgebruik stopt, ontstaat een sterk toegenomen activiteit van de 5-HT₂-receptoren, wat klinisch tot uiting komt door een toename van angst en depressie.

Alcohol en 5-HT₂-receptoren:

vermindering van angst en depressie
Het gebruik van alcohol leidt zeer snel tot een verhoging van het serotoninegehalte in het brein: ook na eenmalig gebruik van alcohol wordt er de volgende dag een toename van serotoninemetabolieten in de urine gevonden. Het is echter niet duidelijk of dit effect tot stand komt via een beïnvloeding van andere neurotransmittersystemen of via een directe beïnvloeding van de vrijkoming van serotonine.

Ook over de invloed van alcohol op de diverse serotoninereceptoren is nog maar weinig bekend. Daarom wordt nog onvoldoende begrepen waarom alcohol gewaardeerd wordt door zowel type-1-alcoholisten, met een hoog hersenserotonine, als type-2-alcoholisten, met een laag hersenserotonine. Waarschijnlijk is dit te verklaren door het feit dat het uiteindelijke effect van alcohol bepaald wordt door het netto resultaat van alle effecten op de voor alcohol gevoelige neurotransmittersystemen.

Chronisch alcoholgebruik leidt in

ieder geval tot het up-reguleren van 5-HT₂-receptoren: ze worden gevoeliger en talrijker. Wanneer een alcoholist plotseling stopt met drinken, valt de – directe of indirecte – remming van alcohol weg en ontstaat er een sterk toegenomen activiteit van deze 5-HT₂-receptoren. Bij mens en dier leidt dit (zoals hierboven al werd beschreven) tot angst en depressie. Deze negatieve gevoelens zijn natuurlijk een sterke prikkel om weer te gaan drinken en leveren zo een bijdrage aan het voortbestaan van de verslaving.

Alcohol interacteert niet alleen met de 5-HT₂-receptoren, maar ook met de 5-HT_{1A}- en de 5-HT₃-receptoren. De 5-HT₃-receptor is als enige serotoninereceptor direct gekoppeld aan een ionkanaal, waarvan de activiteit gereguleerd wordt door Ca²⁺- en Mg²⁺-ionen. Ze lijken in dit opzicht veel op de hierboven besproken NMDA-receptoren. In de hippocampus en de neocortex hebben deze 5-HT₃-receptoren een stimulerende invloed op de functie van inhiberende GABA-erge neuronen en het netto effect is daarom een vermindering van de activiteit in de betreffende hersengebieden. De 5-HT₃-antagonist ondansetron (Zofran[®], die vooral wordt gebruikt als middel tegen braken bij chemotherapie; de 5-HT₃-receptor wordt immers ook in het maag-darmkanaal gevonden en speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van braken) is om die reden getest als behandeling van de alcoholafhankelijkheid bij type-2-alcoholisten en lijkt daar effectief te zijn.²⁷

Ook het anxiolyticum buspiron, dat een agonist van presynaptische 5-HT_{1A}-receptoren is, en daardoor de serotoninerelease afknijpt, is mogelijk een bruikbare behandeling van vooral angstige alcoholisten.¹²

Conclusie

Uit het bovenstaande is duidelijk geworden dat het onderzoek naar de

neurobiologische mechanismen van alcoholafhankelijkheid en alcoholonthouding niet alleen nieuwe kennis oplevert over het functioneren van het brein, maar ook kennis die kan leiden tot nieuwe, effectieve behandelingen van alcoholverslaving.²⁸ Een combinatie therapie met farmaca die verschillende aangrijpingspunten hebben, behoort daarbij uitdrukkelijk tot de mogelijkheden.²⁹ Verder onderzoek zal waarschijnlijk ook leiden tot meer inzicht in de neurotoxische gevolgen van alcoholonthouding en bijdragen aan een verbetering van het detoxificatiebeleid.

Referenties:

- White AM, Matthews DB, Best PJ. Ethanol, memory, and hippocampal function: a review of recent findings. *Hippocampus* 2000;10:88-93.
- Kähkönen S, Wilenius J, et al. Alcohol reduces prefrontal cortical excitability in humans: a combined TMS and EEG study. *Neuropsychopharmacol* 2003;28:747-54.
- Davies M. The role of GABA-A receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *J. Psychiatry Neurosci* 2003;28:263-74.
- Wafford KA, Whiting PJ. Ethanol potentiation of GABA_A receptors requires phosphorylation of the alternatively spliced variant of the gamma 2 subunit. *FEBS Lett* 1992;313:113-7.
- Zhai J, Stewart RR, Friedberg MW, Li C. Phosphorylation of the GABA_A receptor α_{2L} -subunit in rat sensory neurons may not be necessary for ethanol sensitivity. *Brain Res* 1998;805:116-22.
- Mihalek RM, Bowers BJ, Wehner JM, et al. GABA_A receptor α_6 subunit knockout mice have multiple defects in behavioural responses to ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1708-18.
- Harris RA, Mihic SJ. Alcohol and inhibitory receptors: unexpected specificity from a non-specific drug. *PNAS* 2004;101:2-3.
- Chester JA, Cunningham CL. GABA_A receptor modulation of the rewarding and aversive effects of ethanol. *Alcohol* 2002;26:131-43.
- Akk G, Steinbach JH. Low doses of ethanol and a neuroactive steroid positively interact to modulate rat GABA_A receptor function. *J Physiol* 2003;546(3):641-6.
- Malcolm R, Myrick H, et al. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J Gen. Intern Med* 2002;17:349-55.
- Gonzales RA, Jaworski JN, et al. Alcohol and glutamate. *Alc Health Res World* 1997;21:120-7.
- Nutt D. Alcohol and the brain: pharmacological insights for psychiatrists. *Br. J. Psychiatry* 1999;175:114-9.
- Krystal JH, Petrakis IL, et al. Altered NMDA glutamate receptor antagonist response in recovering ethanol-

Alcohol en het brein (2)

dependent patients. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:2020-8.

14. Tsai GE, Ragan P, et al. Increased glutamergic neurotransmission and oxidative stress after alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 1998;155:726-32.

15. Thomas MP, Morrisett RA. Dynamics of NMDAR-mediated neurotoxicity during chronic ethanol exposure and withdrawal. *Neuropharmacology* 2000;39:218-26.

16. Wolfe SM, Victor M. The relationship of hypomagnesemia and alkalosis to alcohol withdrawal symptoms. *Ann NY Acad Sci* 1969;162:973-84.

17. Petrakis IL, Limoncelli D, et al. Altered NMDA glutamate receptor antagonist response in individuals with a family vulnerability to alcoholism. *Am J Psychiatry* 2004;161:1776-82.

18. Dahchour A, De Witte P. Ethanol and amino acids in the central nervous system: assessment of the pharmacological actions of acamprostate. *Progress in Neurobiology* 2000;60:343-62.

19. Holter SM, Danysz W, Spanagel R. Evidence for alcohol anti-craving properties of memantine. *Eur J Pharmacol* 1996;314:R1-2.

20. Loonen AJM. Het beweeglijke brein. De neurowetenschappelijke achtergronden van de psychische functies. Badhoevedorp: Mension, 2004.

21. Gingrich JA, Ansorge MS, et al. New lessons from knockout mice: the role of serotonin during development and its possible contribution to the origins of neuropsychiatric disorders. *CNS Spectrums* 2003;8:572-7.

22. Lovinger DM. Serotonin's role in alcohol's effects on the brain. *Alc Health Res World* 1997;21:114-20.

23. Lovinger DM. The role of serotonin in alcohol's effects on the brain. *Curr Separations* 1999;18:23-8.

24. Cloninger CR, Borman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse: cross-fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:861-8.

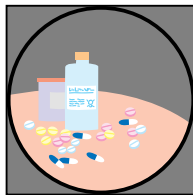
25. Sigvardsson S, Borman M, Cloninger CR. Replication of the Stockholm adoption study of alcoholism: confirmatory cross-fostering analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:681-7.

26. Barr CS, Newman TK, et al. Interaction between serotonin transporter gene variation and rearing condition in alcohol preference and consumption in female primates. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1146-52.

27. Johnson BA, Roache JD, et al. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284:1016-7.

28. Bouza C, Magro A. Efficacy and safety of naltrexone and acamprostate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction* 2004;99:811-28.

29. Johnson BA, O'Malley SS, et al. Dose-ranging kinetics and behavioural pharmacology of naltrexone and acamprostate, both alone and combined, in alcohol-dependent subjects. *J Clin Psychopharmacology* 2003;23:281-93.



FOCUS

Pregabaline als eerste middel in Nederland geregistreerd en geïntroduceerd voor de behandeling van perifere neuropathische pijn

Sinds 1 maart is pregabaline (Lyrica®) in Nederland geïntroduceerd voor de behandeling van perifere neuropathische pijn bij volwassenen. In de klinisch gepubliceerde onderzoeken is werkzaamheid aangetoond bij patiënten met diabetische neuropathie en post-herpetische neuralgie, waarbij pregabaline de pijn sterker reduceert dan placebo.

Daarnaast is pregabaline geregistreerd als *add-on* therapie bij volwassenen met partiële epilepsie met of zonder secundair gegeneraliseerde aanvallen. In klinische onderzoeken verminderde pregabaline als adjuvans al in de eerste week de aanvalsfrequentie bij volwassenen met partiële epilepsie.

Het werkzame bestanddeel van pregabaline is een GABA-analoog met analgetische, anticonvulsieve en anxiolytische werking. De binding van pregabaline aan de alfa2-delta subunit van spanningsafhankelijke calciumkanalen resulteert in een verminderde calcium-influx in de zenuwuiteinden waardoor er een verminderde afgifte van neurotransmitters, zoals glutamaat, noradrenaline en substance P plaatsvindt. De meest frequent genoemde bijwerkingen zijn duizeligheid en slaperigheid. Het doseringsgebied is 150 tot 600 mg per dag, te verdelen over twee giften. Pregabaline wordt door Pfizer op de markt gebracht en is beschikbaar in de sterktes 75, 150 en 300 mg (verpakkingen van 56 capsules).

Voor volledige vergoeding van pregabaline als adjuvante behandeling bij partiële epilepsie dient het middel de eerste keer te zijn voorgeschreven door een neuroloog. Voor volledige vergoeding bij de behandeling van perifere neuropathische pijn dient pregabaline te worden voorgeschreven door een medisch specialist.

Voor meer informatie over Lyrica kunt u contact opnemen met het gratis telefoonnummer: 0800-MED-INFO (6334636) of surfen naar www.lyrica.nl

Referenties:

1. 1B-tekst Lyrica®
2. European Public Assessment Report of the EMEA; CPMP/0845/04; www.emea.eu.int.

MENSION™
MEDICAL REFRESHER

**MAAKT DOKTERS
BETER**

www.mension.nl