

Middelgerelateerde en verslavingsstoornissen

Neurobiologische Aspecten

Prof. Dr. K. Audenaert

Universitaire Dienst Psychiatrie
Universiteit Gent

1. DSM en definiëring

2. Neurobiologie: dopamine en afhankelijkheid

3. Verslaving: “Behavioural Dynamics”

1. DSM en definiëring

2. Neurobiologie: dopamine en afhankelijkheid

3. Verslaving: “Behavioural Dynamics”

I. DSM en definiëring: Middelgerelateerde en verslavingsstoornissen

→ DSM-IV:

- afhankelijkheid van een middel (Substance Dependence)
- middelenmisbruik (Substance Abuse)

Probleem: onderscheid was moeilijk te maken

I. DSM en definiëring: Middelengerelateerde en verslavingsstoornissen

→ DSM-IV:

- afhankelijkheid van een middel (Substance Dependence)
- middelenmisbruik (Substance Abuse)

Probleem: onderscheid was moeilijk te maken

→ DSM-5:

- Middelengerelateerde en verslavingsstoornissen
(*Eng. Substance use disorder*)

→ DSM-5:

- Middelenrelateerde en verslavingsstoornissen
(*Substance use disorder*)

1. Stoornissen in het gebruik van een middel

2. Stoornissen door een middel / medicatie

- *Intoxicatie door een middel*
- *Onttrekking van een middel*
- *Psychische stoornissen door een middel*

→ DSM-5:

- Middelenrelateerde en verslavingsstoornissen
(*Substance use disorder*)

NEUROBIOLOGIE

1. Stoornissen in het gebruik van een middel

2. Stoornissen door een middel / medicatie

- *Intoxicatie door een middel*
- *Onttrekking van een middel*
- *Psychische stoornissen door een middel*

→ DSM-5:

- Middelengerelateerde en verslavingsstoornissen (*Substance use disorder*)

1. Stoornissen in het gebruik van een middel

DSM-5 : *11 criteria*

→ DSM-5:

- Middelengerelateerde en verslavingsstoornissen (*Substance use disorder*)

1. Stoornissen in het gebruik van een middel

DSM-5 : *11 criteria*, geclusterd in 4 groepen:

1. *Beperkte controle over middelgebruik (1-4)*
2. *Sociale beperkingen (5-7)*
3. *Risicogebruik (8-9)*
4. *Farmacologische criteria (10-11)*

→ DSM-5:

- Middelengerelateerde en verslavingsstoornissen (*Substance use disorder*)

1. Stoornissen in het gebruik van een middel

DSM-5 : 11 criteria, geclusterd in 4 groepen:

1. *Beperkte controle over middelgebruik (1-4)*
2. *Sociale beperkingen (5-7)*
3. *Risicogebruik (8-9)*
4. *Farmacologische criteria (10-11)*

→ DSM-5:

- Middelengerelateerde en verslavingsstoornissen (*Substance use disorder*)

1. Stoornissen in het gebruik van een middel

DSM-5 : 11 criteria, geclusterd in 4 groepen:

1. *Beperkte controle over middelgebruik (1-4)*
2. *Sociale beperkingen (5-7)*
3. *Risicogebruik (8-9)*
4. *Farmacologische criteria (10-11)*
 - Tolerantie
 - Onttrekkingssymptomen

- **Tolerantie**

- a. Behoeftte aan een duidelijk toegenomen hoeveelheid van het middel om een intoxicatie of het gewenste effect te bereiken
- b. Een duidelijk verminderd effect bij voortgezet gebruik van dezelfde hoeveelheid van het middel

- **Onttrekkings symptomen**

- a. Het kenmerkende onttrekkings syndroom van het middel
- b. Het middel (of een verwante stof) wordt gebruikt om onttrekkings symptomen te verlichten of te voorkomen

1. DSM en definiëring

2. Neurobiologie: dopamine en afhankelijkheid

3. Verslaving: “Behavioural Dynamics”

4. Enkele neurobiologische opmerkingen

2. Neurobiologie

Dopamine en afhankelijkheid

1. Het dopaminerg systeem
2. Directe en indirecte stimulatie
3. Fysiologische functie van het beloningssysteem
4. Activatie: drugs vs lichaamseigen substanties

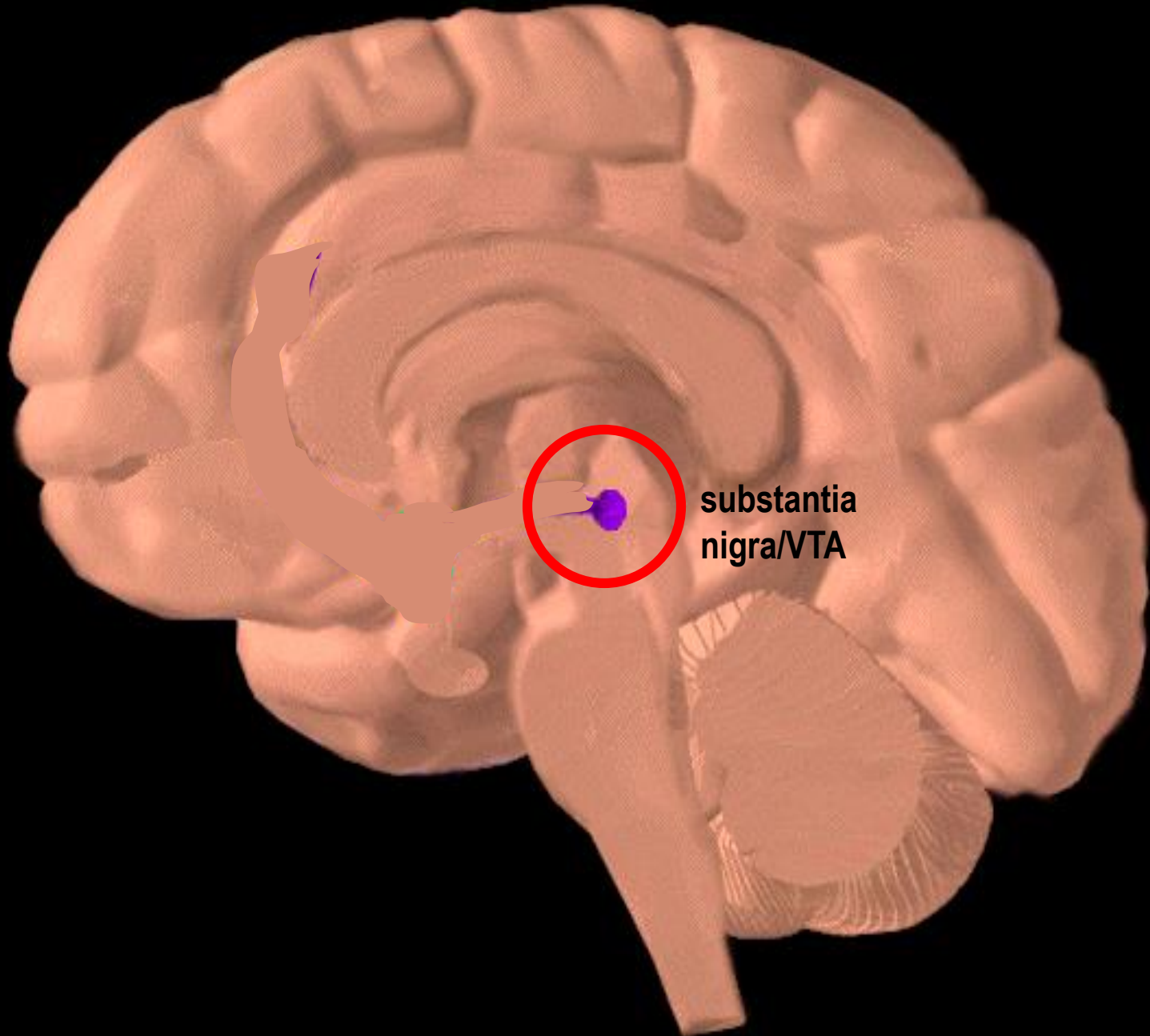
2. Neurobiologie

Dopamine en afhankelijkheid

1. **Het dopaminerg systeem**

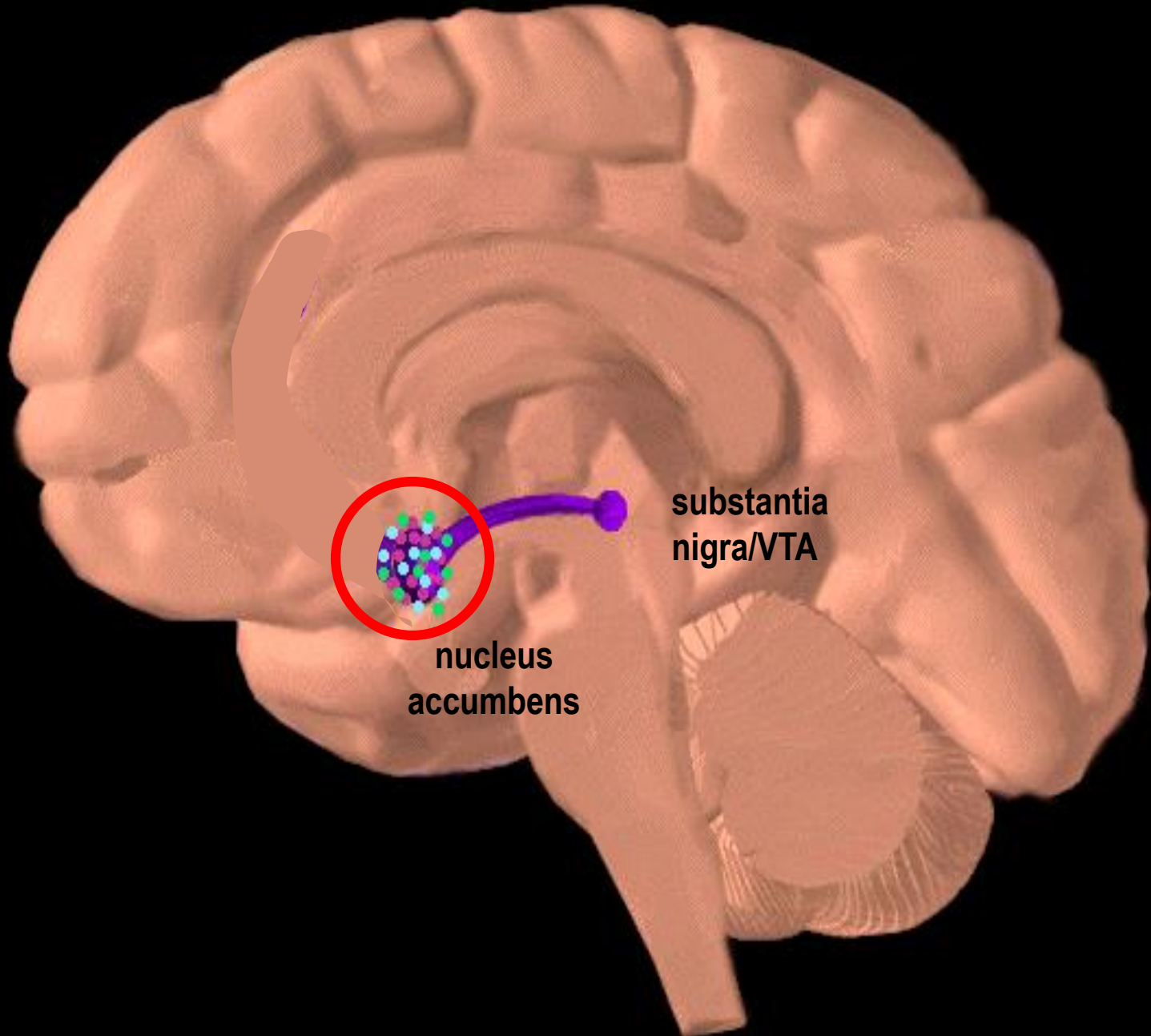
2. Directe en indirecte stimulatie
3. Fysiologische functie van het beloningssysteem
4. Activatie: drugs vs lichaamseigen substanties

Dopaminerge Banen

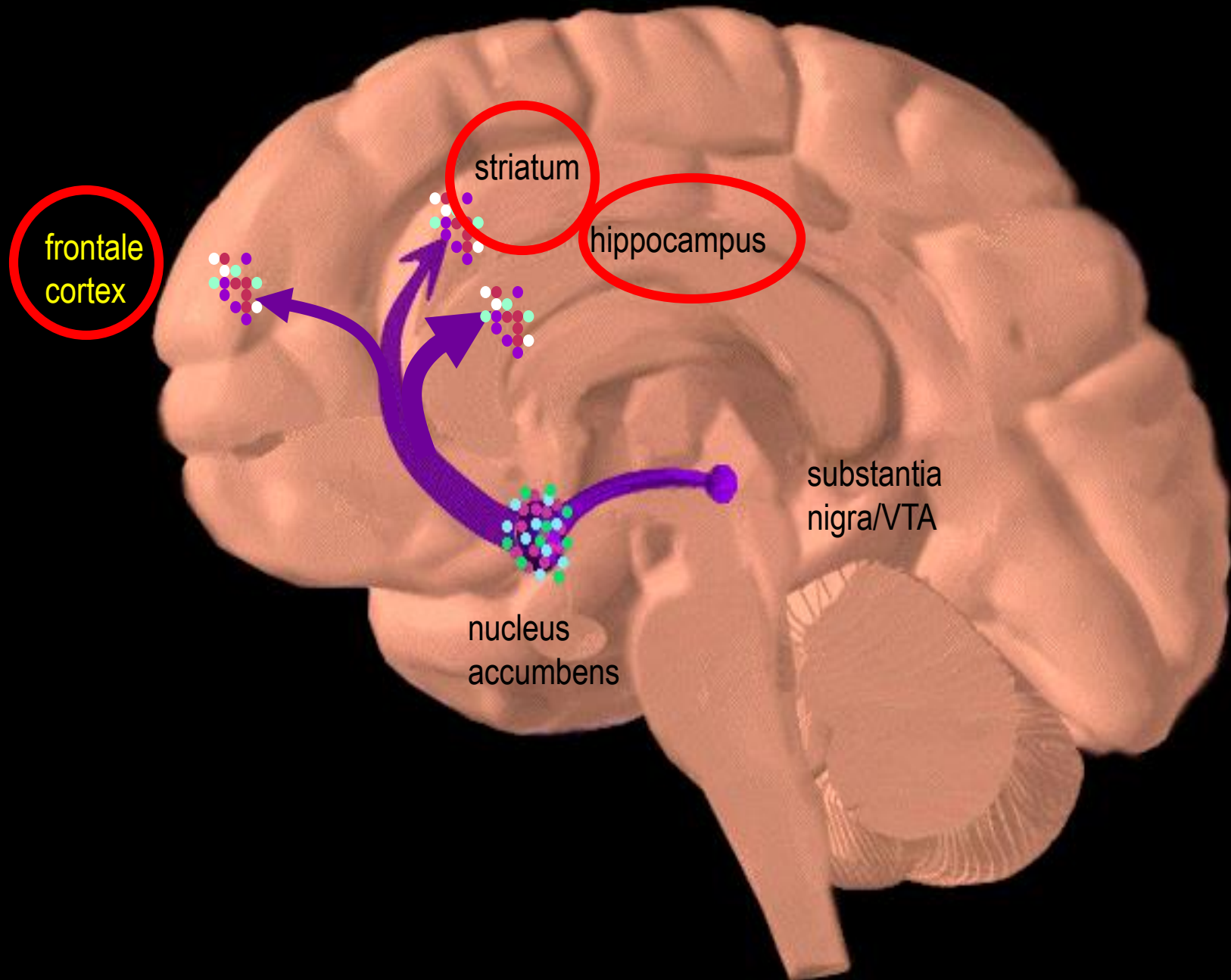


substantia
nigra/VTA

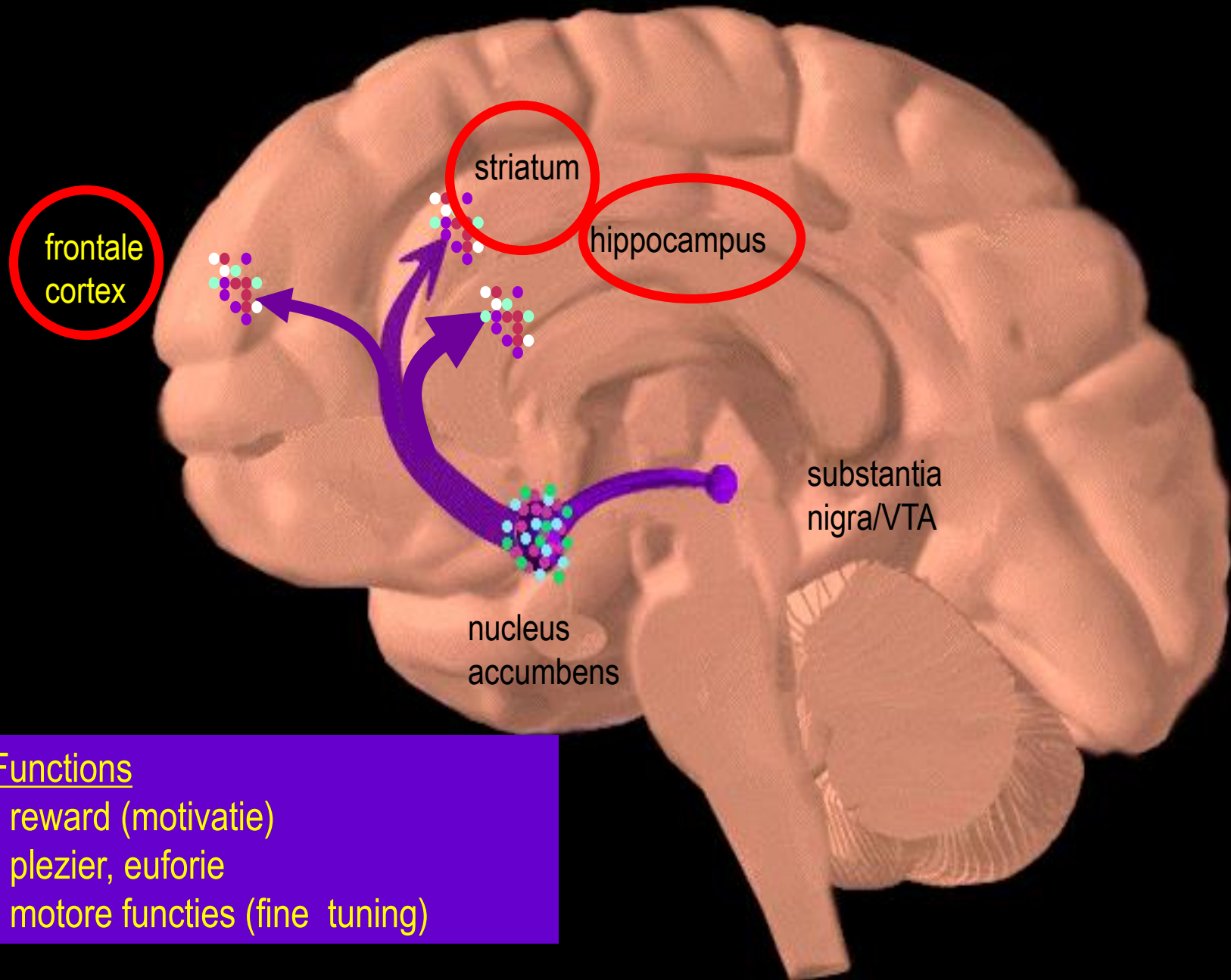
Mesolimbische Banen



Dopaminerge banen

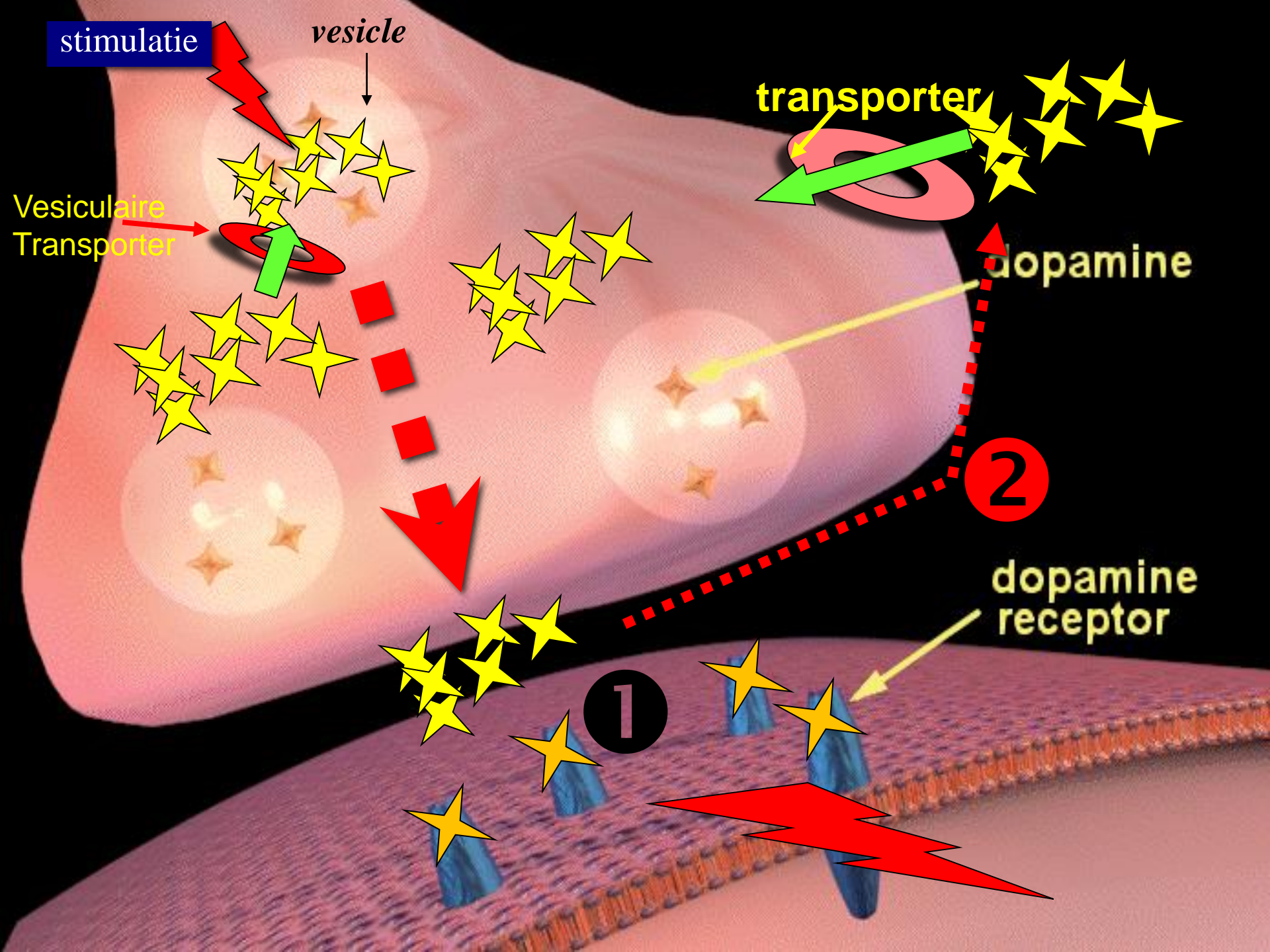


Dopaminerge Banen



Functions

- reward (motivatie)
- plezier, euforie
- motore functies (fine tuning)



stimulatie

vesicle

transporter

Vesiculaire
Transporter

dopamine

2

dopamine
receptor

1

2. Neurobiologie

Dopamine en afhankelijkheid

1. Het dopaminerg systeem
- 2. Directe en indirecte stimulatie**
3. Fysiologische functie van het beloningssysteem
4. Activatie: drugs vs lichaamseigen substanties

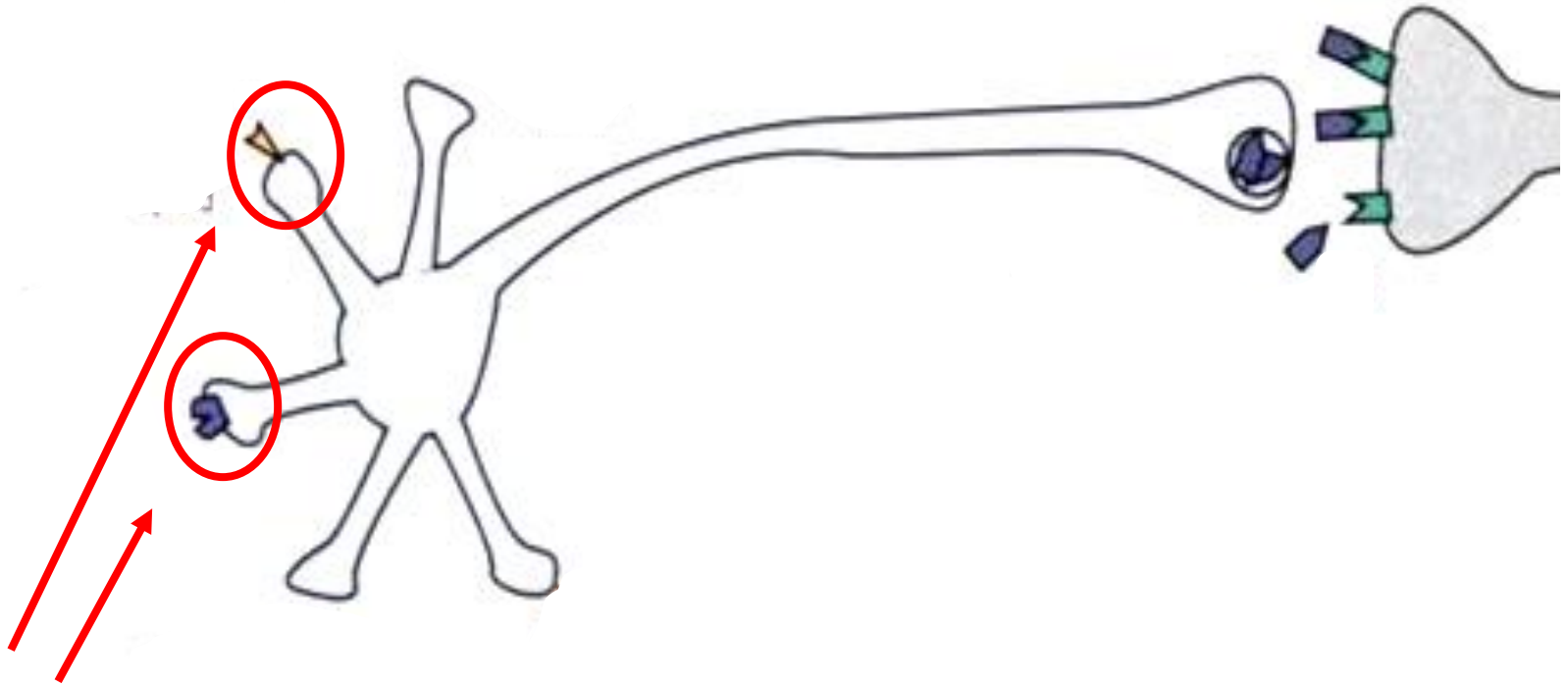
Drugs: stimulatie van het DA systeem



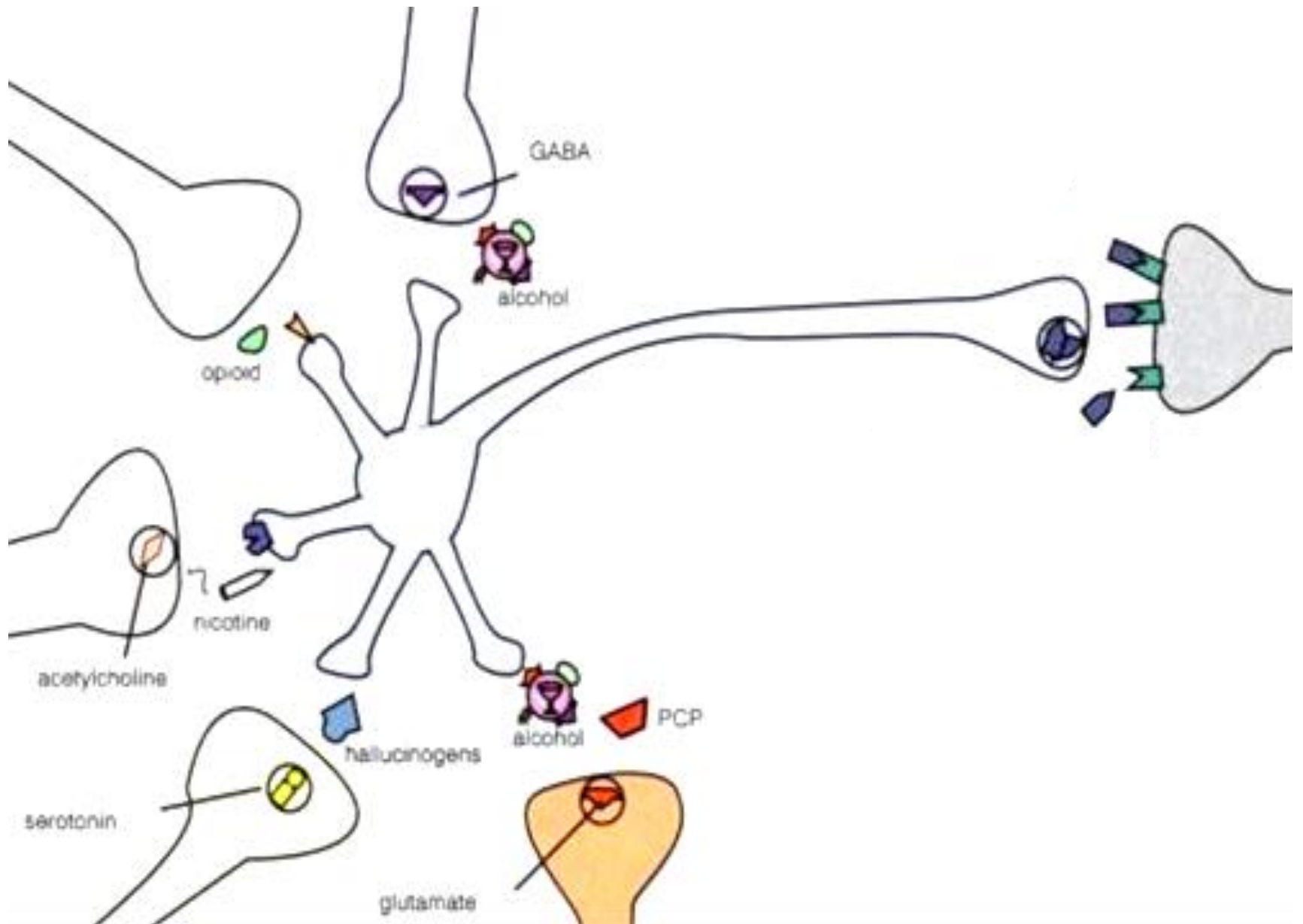
Stimulatie van de DA Nucleus Accumbens

1. Indirecte Stimulatie
2. Directe Stimulatie

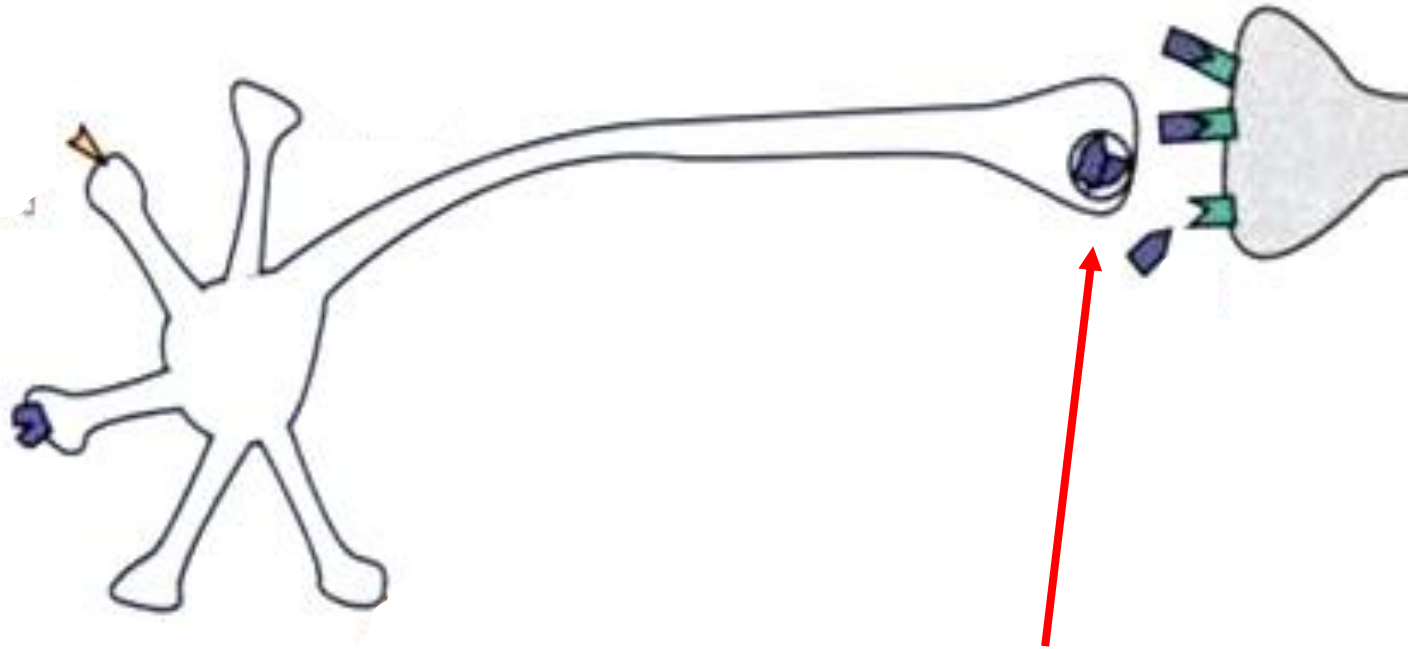
1. Indirecte stimulatie



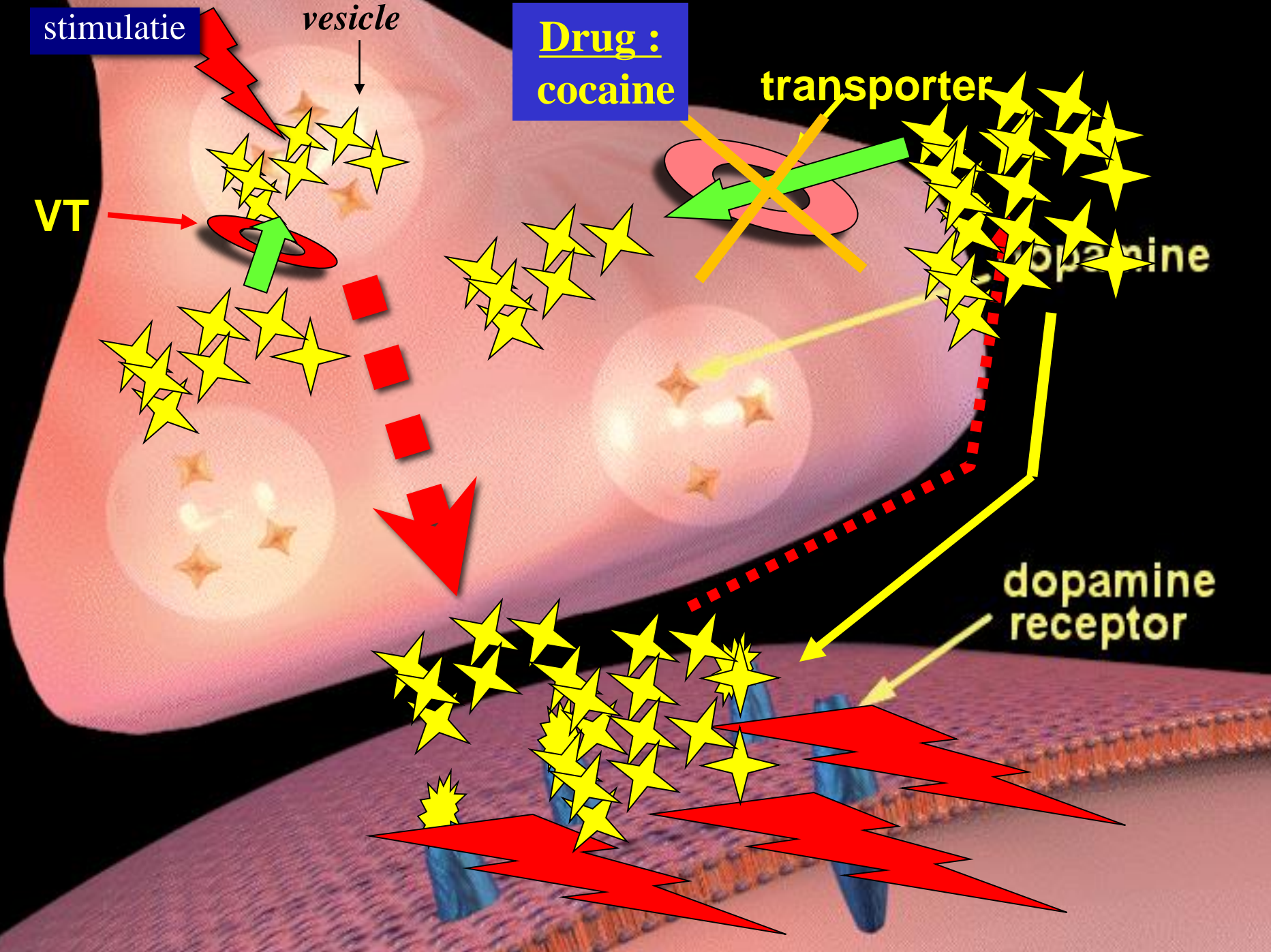
Via **heterologe receptoren** op het DA cellichaam



2. Directe stimulatie



Via *directe stimulatie* ter hoogte van de Nucleus Accumbens
(rechtstreeks effect op het dopaminerg neuron)



stimulatie

vesicle

Drug :
cocaine

transporter

VT

dopamine

dopamine
receptor

VT

transporter

dopamine

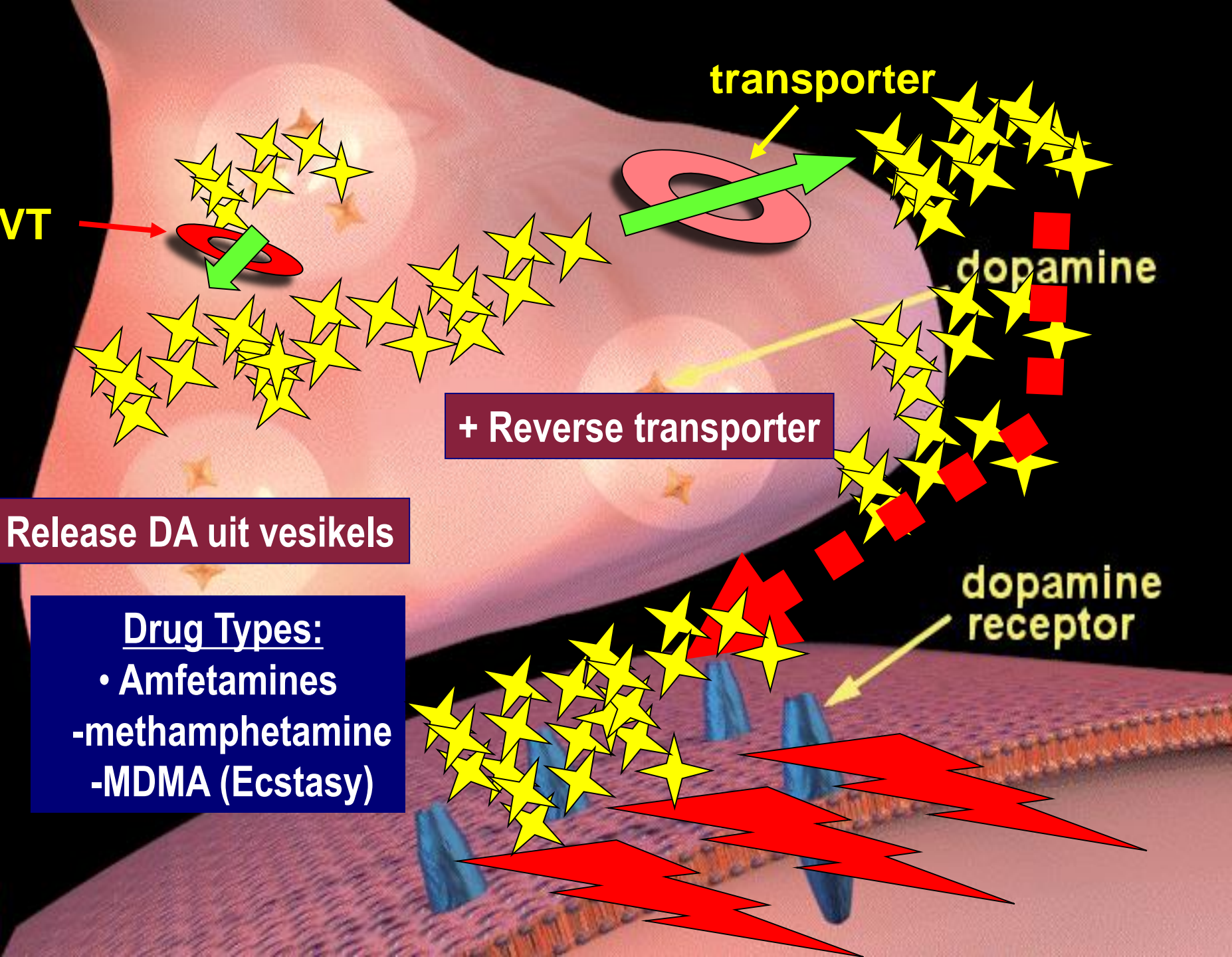
+ Reverse transporter

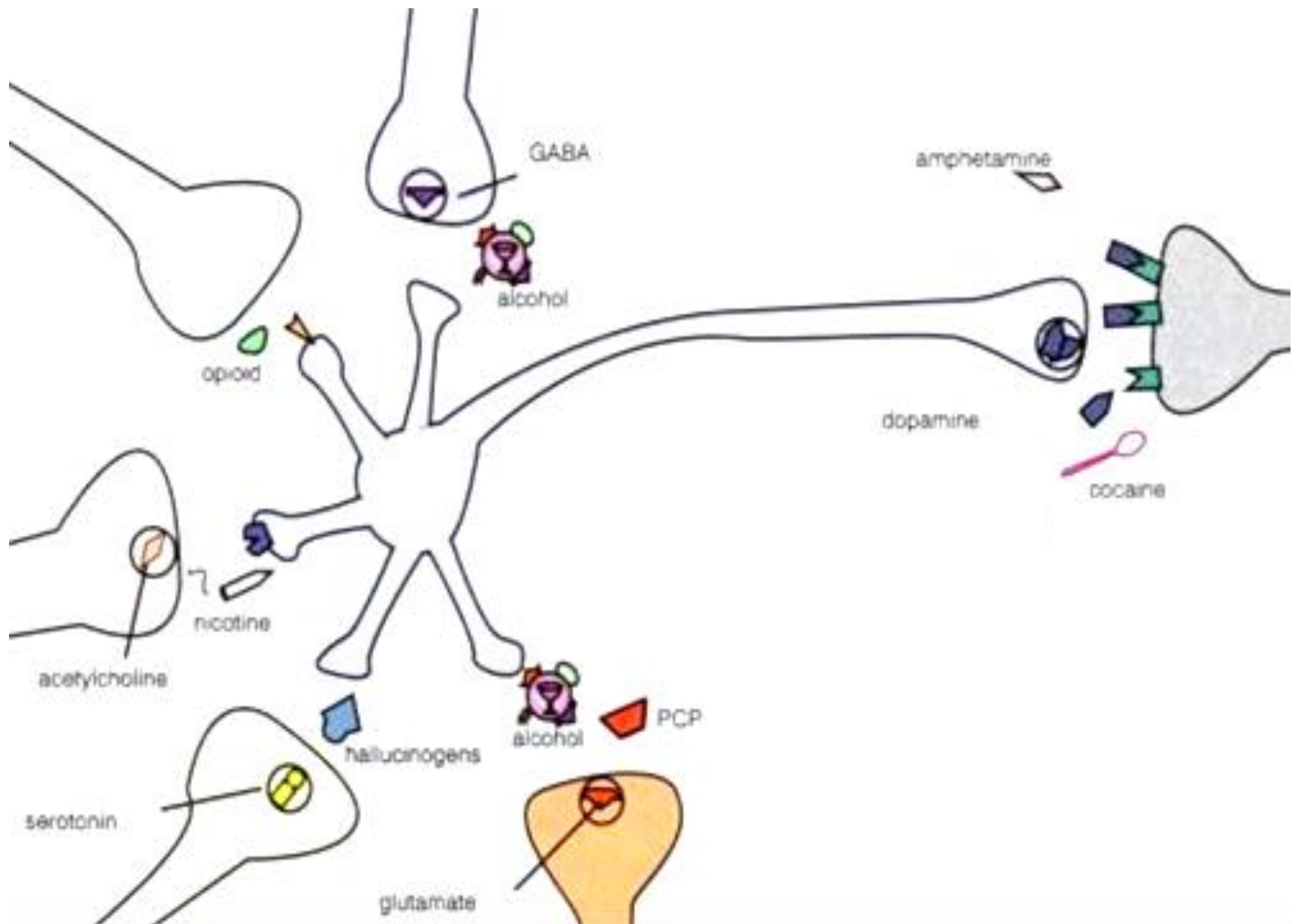
Release DA uit vesikels

Drug Types:

- Amfetamines
- methamphetamine
- MDMA (Ecstasy)

dopamine receptor

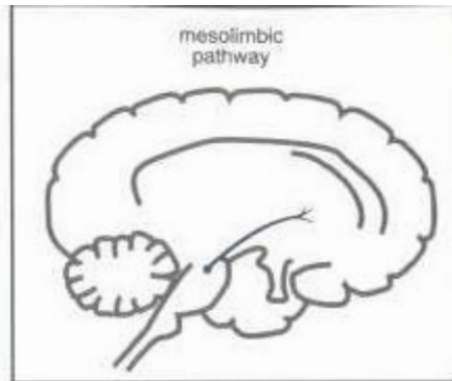


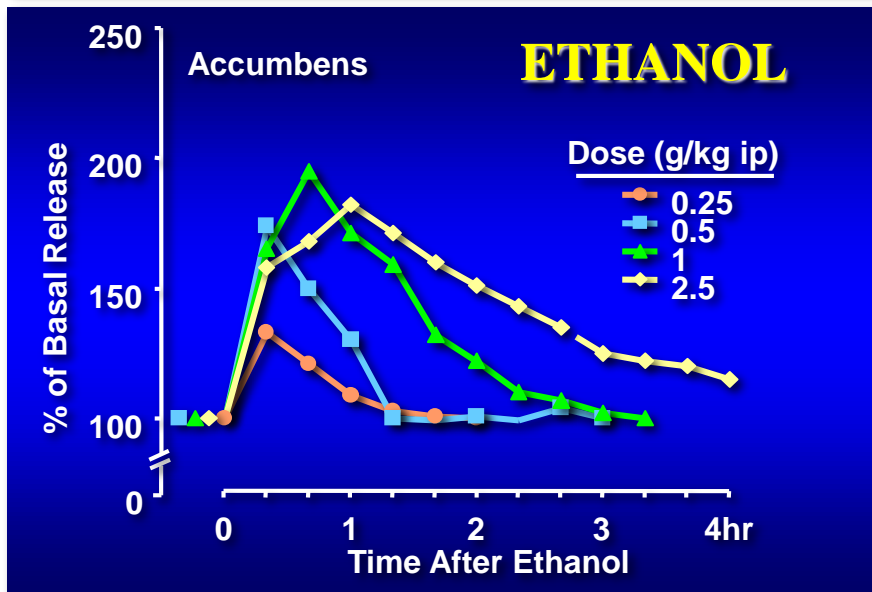
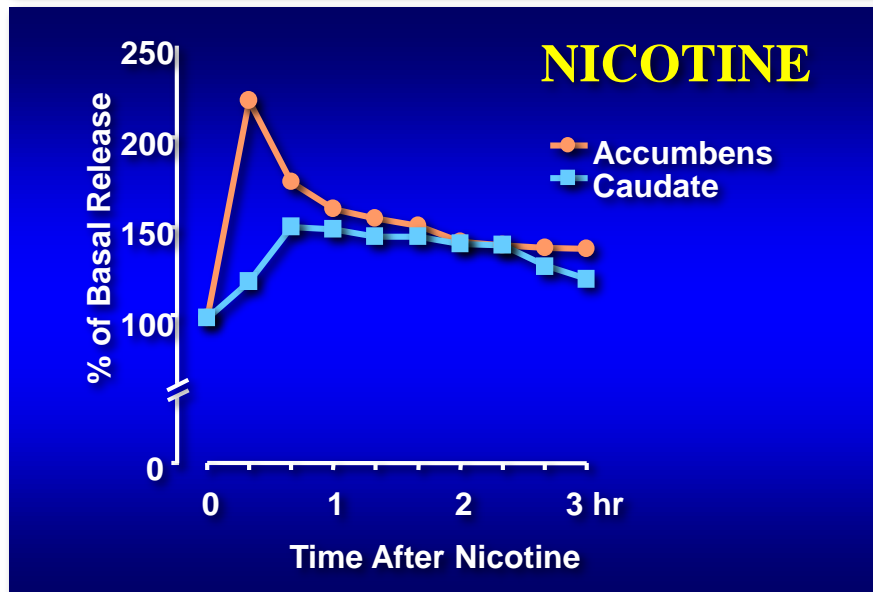
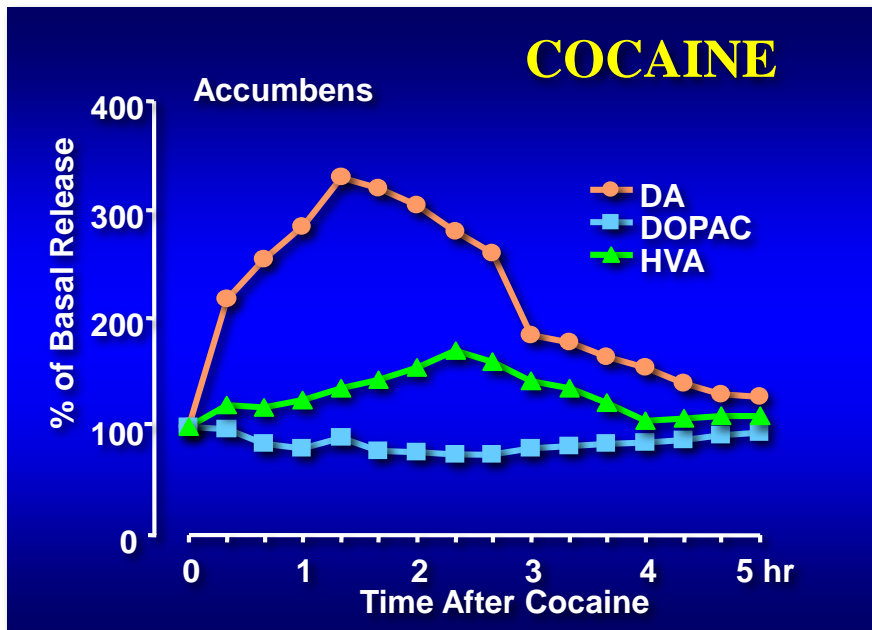
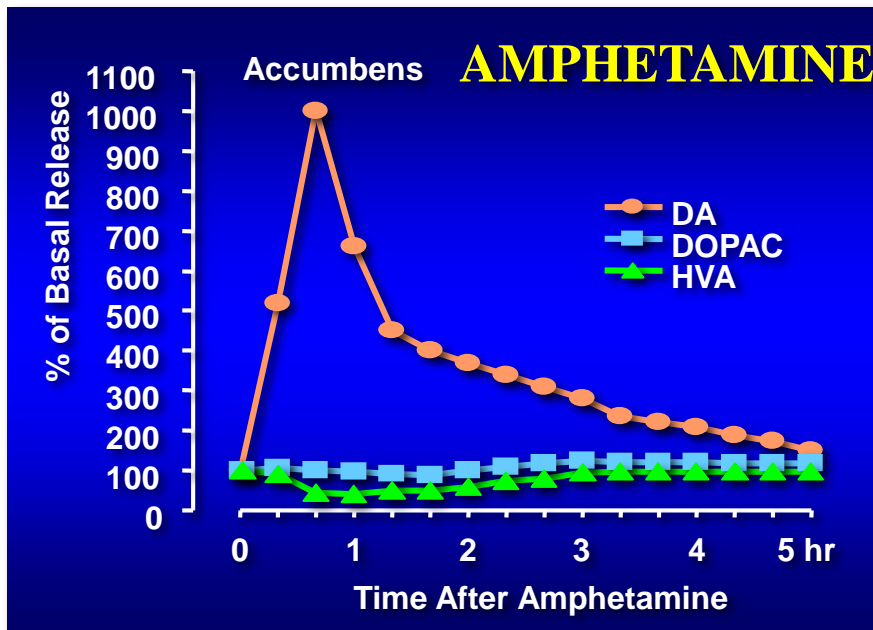


2. Neurobiologie

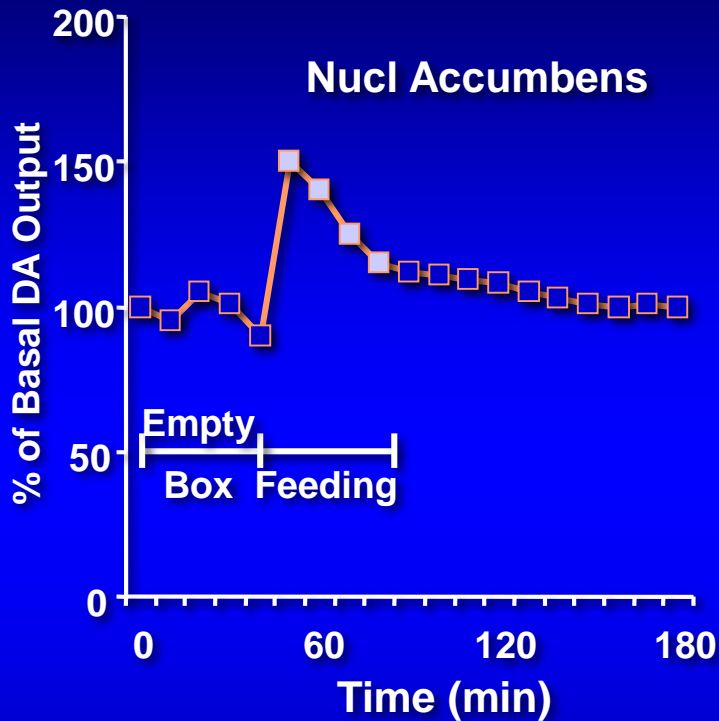
Dopamine en afhankelijkheid

1. Het dopaminerg systeem
2. Directe en indirecte stimulatie
- 3. Fysiologische functie van het beloningssysteem**
4. Activatie: drugs vs lichaamseigen substanties



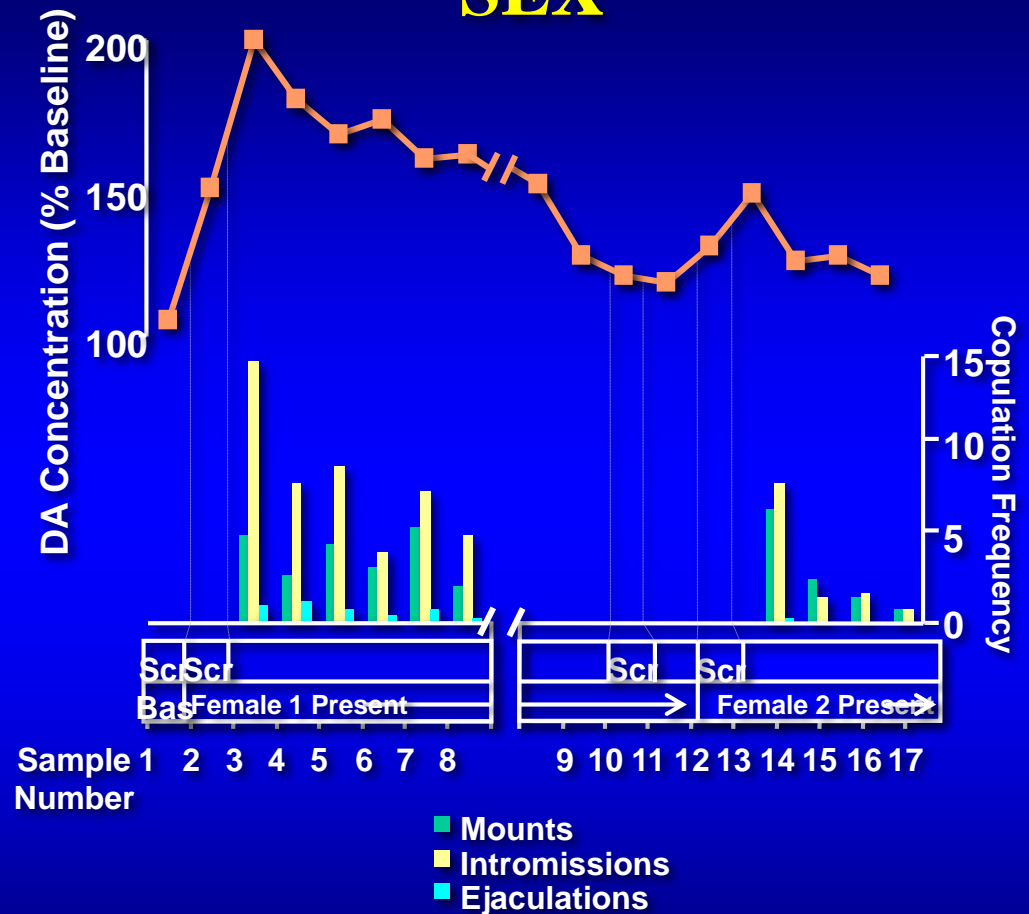


FOOD



Source: Di Chiara et al.

SEX



Source: Fiorino and Phillips

*Belangrijke opmerking:
Activiteit van de midbrain DA neuronen*

- Midbrain DA neuronen: laag niveau van spontaan vuren
- Sterke toename van DA activiteit:
 - Onvoorspelbare gewenste stimuli
 - Wanneer het leren toeneemt worden DA neuronen vroeger actief, gerelateerd aan gebeurtenissen die de stimuli voorspellen

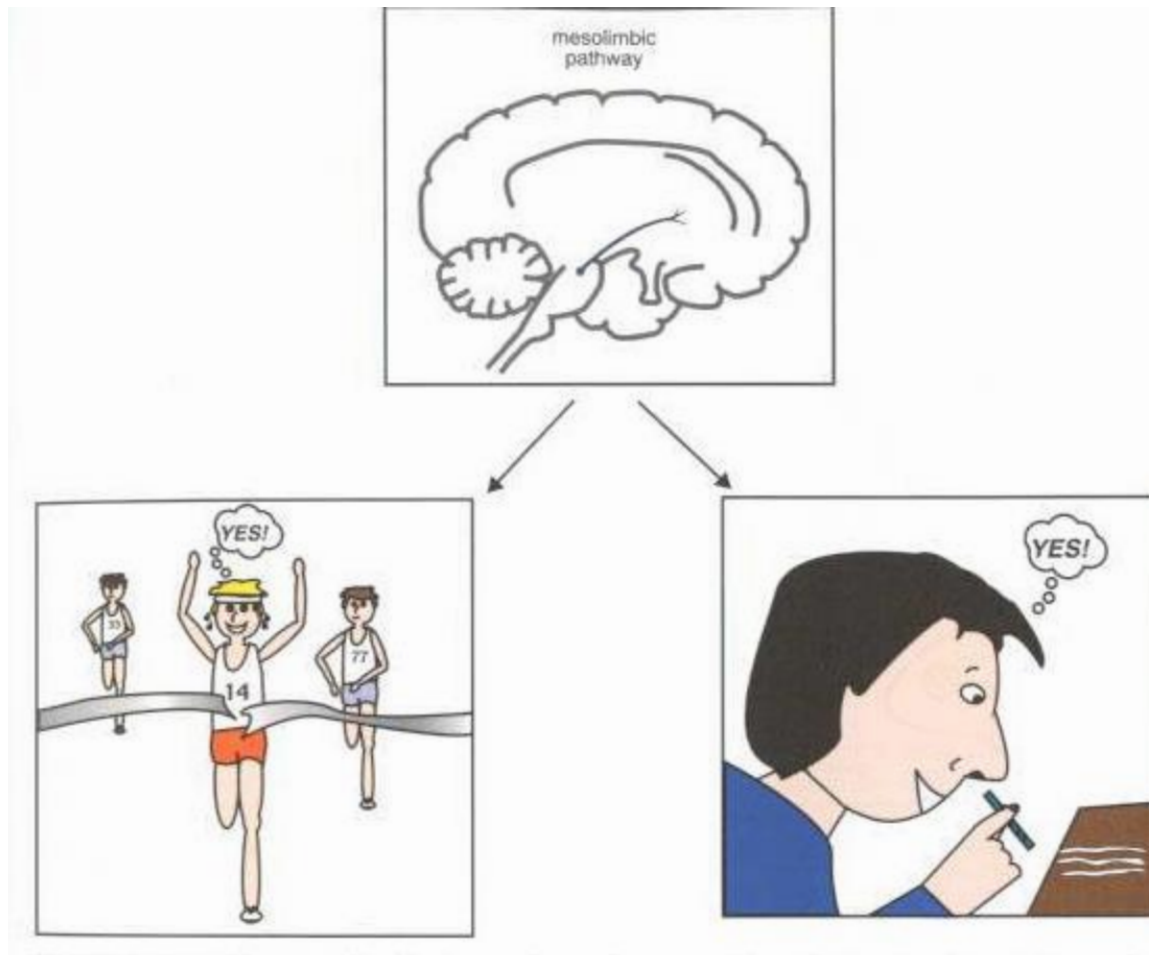
2. Neurobiologie

Dopamine en afhankelijkheid

1. Het dopaminerg systeem
2. Directe en indirecte stimulatie
3. Fysiologische functie van het beloningssysteem
4. **Activatie: drugs vs lichaamseigen substanties**

Afhankelijkheid van een middel

Dopaminerge mesolimbische baan



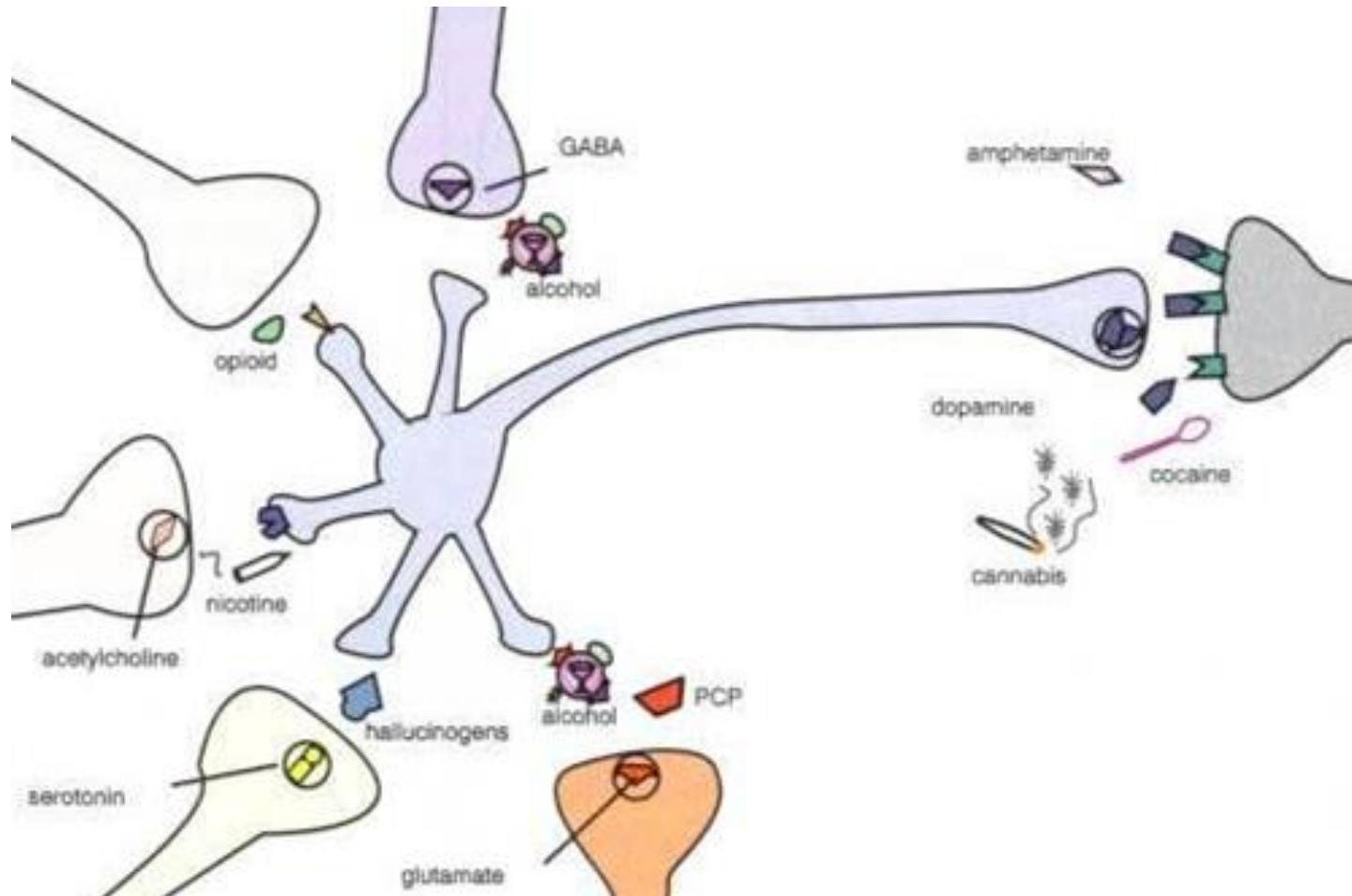
Afhankelijkheid van een middel

Mesolimbische baan en lichaamseigen stimulatie

- Beloning ~ mesolimbische dopaminerge pathway
- Input vanuit lichaamseigen substanties:
 - Endorfines (morfine/heroïne)
 - Anandamide (marihuana)
 - Acetylcholine (nicotine)
 - Dopamine (cocaine/amfetamine)

Afhankelijkheid van drugs

Mesolimbische baan en stimulatie door middelen



TIGER AND RACE
THE G.O.P.'S CHINA CONNECTION
ARMY RECRUITERS AND SEXUAL HARASSMENT



▶ SEX
▶ DRUGS
▶ DRINKING
▶ SMOKING

Scientists are
discovering
the chemical
secret to

HOW WE GET ADDICTED

... and how we might get cured

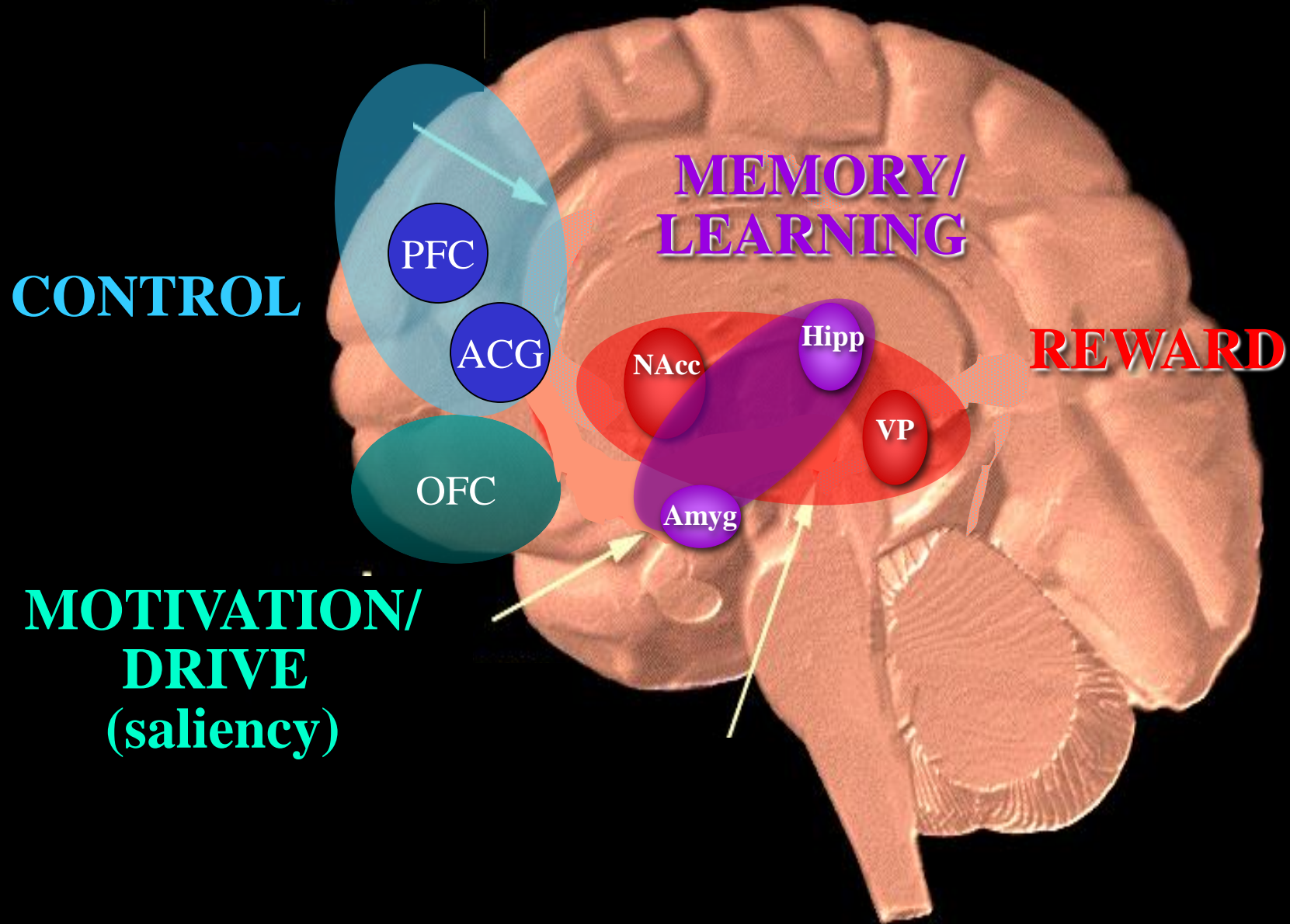


1. DSM en definiëring

2. Neurobiologie: dopamine en afhankelijkheid

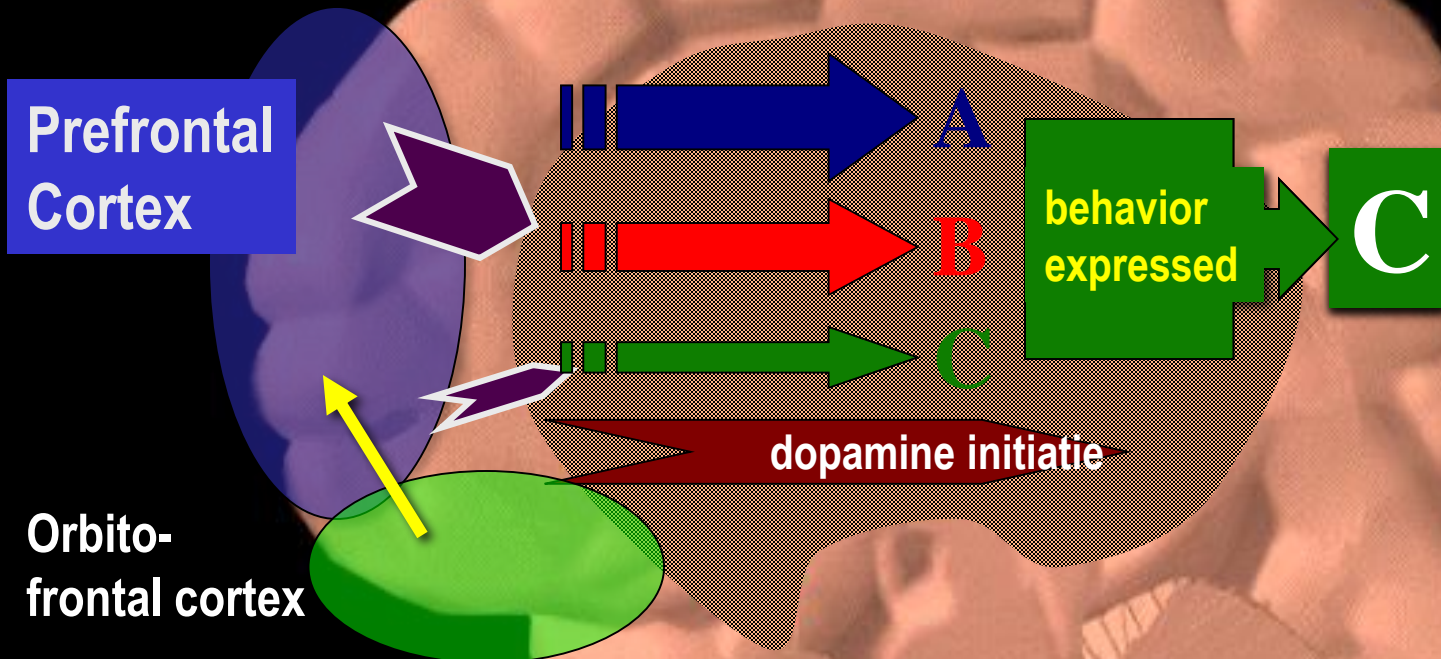
3. Verslaving: “Behavioural Dynamics”

Hersencircuits betrokken bij middelenafhankelijkheid



Principes van Behavior Dynamics

➤ Gedragpaden in competitie voor expressie:



➤ Expressie wordt bepaald door:

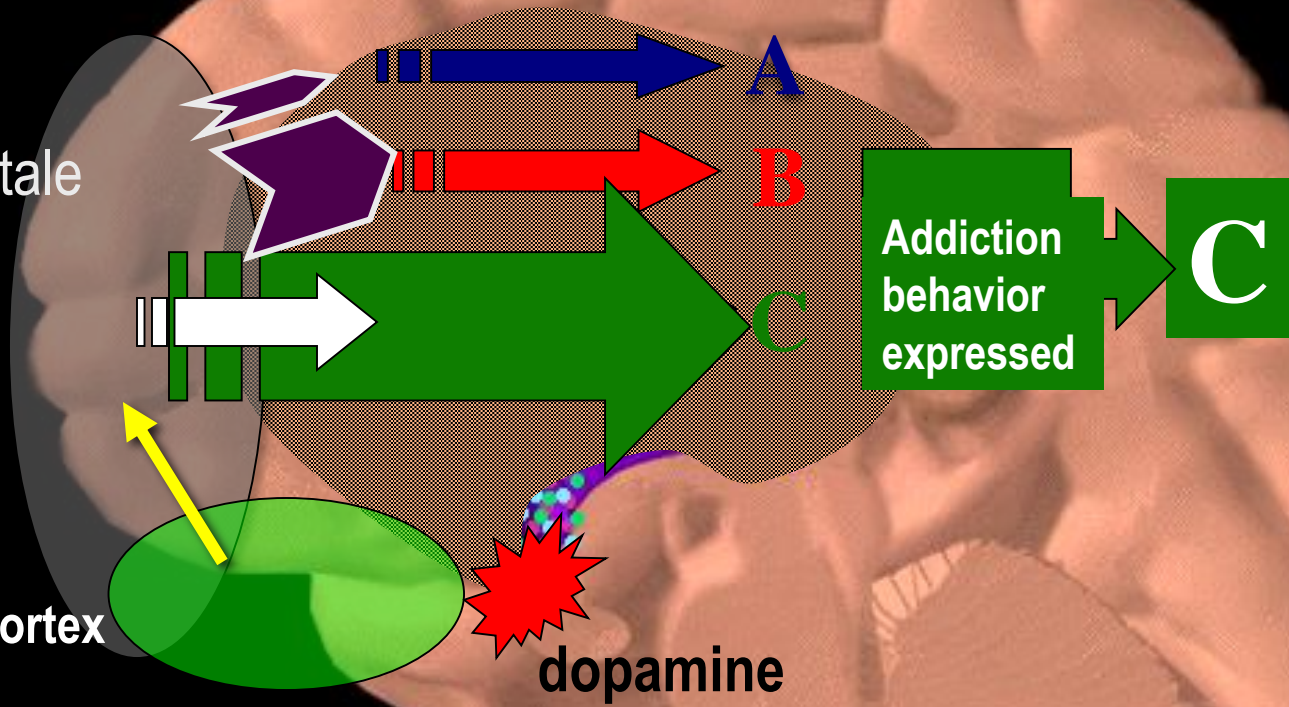
- (i) Dominantie van gedragspaden
- (ii) Sterkte van de PFC bij selectie
- (iii) Relevantie van motivatie (orbitofrontal cortex)

➤ Activatie van de dopamine reward pathway initieert een gedragpad

Principes van gedragsactivatie

Prefrontale
Cortex

Orbito-
frontal cortex



Hoe wordt gedrag verslaving?

1. DSM en definiëring

2. Neurobiologie: dopamine en afhankelijkheid

3. Verslaving: “Behavioural Dynamics”

- Dank voor uw aandacht !

Back up dia's

Overzicht , specifieke beschrijving en farmacologische behandeling van aan

- **alcohol** gebonden stoornissen (Alcohol-related disorders)
- **amfetamine** (of een amfetamine verwant middel) gebonden stoornissen (Amphetamine (or Amphetamine-Like)-Related Disorders)
- **cafeïne** gebonden stoornissen (Caffeine-Related Disorders)
- **cannabis** gebonden stoornissen (Cannabis-Related Disorders)
- **cocaïne** gebonden stoornissen (Cocaine-Related Disorders)
- **hallucinogeen** gebonden stoornissen (Hallucinogen-Related Disorders)
- **een vluchtige stof** gebonden stoornissen (Inhalant-Related Disorders)
- **nicotine** gebonden stoornissen (Nicotine-Related Disorders)
- **opioïde** gebonden stoornissen (Opioid-Related Disorders)
- **fencyclidine** (of een fencyclidine verwant middel) gebonden stoornissen (Phencyclidine (or Phencyclidine-Like)-Related Disorders)
- **sedativum, hypnoticum of anxiolyticum** gebonden stoornissen (Sedative-, Hypnotic, or Anxiolytic-Related Disorders)

- cocaïne
- amfetamine



STIMULANTIA

- cannabis



CANNABINOIDEN

- hallucinogeen
- vluchtige stoffen
- fencyclidine



HALLUCINOGENEN

- Opioïde



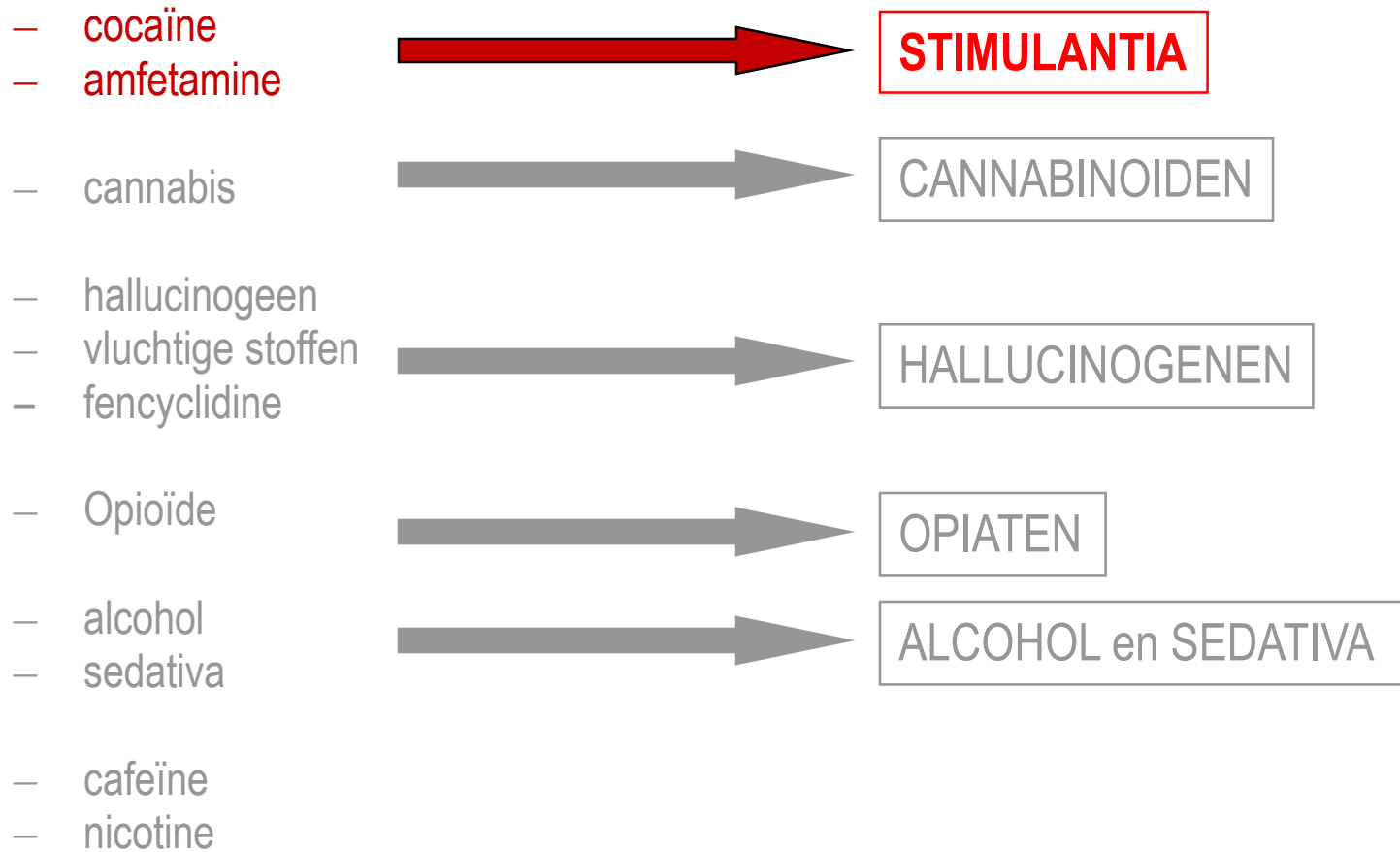
OPIATEN

- alcohol
- sedativa



ALCOHOL en SEDATIVA

- cafeïne
- nicotine



STIMULANTIA

1. Cocaine
2. Amfetamines
3. Anorexiantia
4. Decongestiva

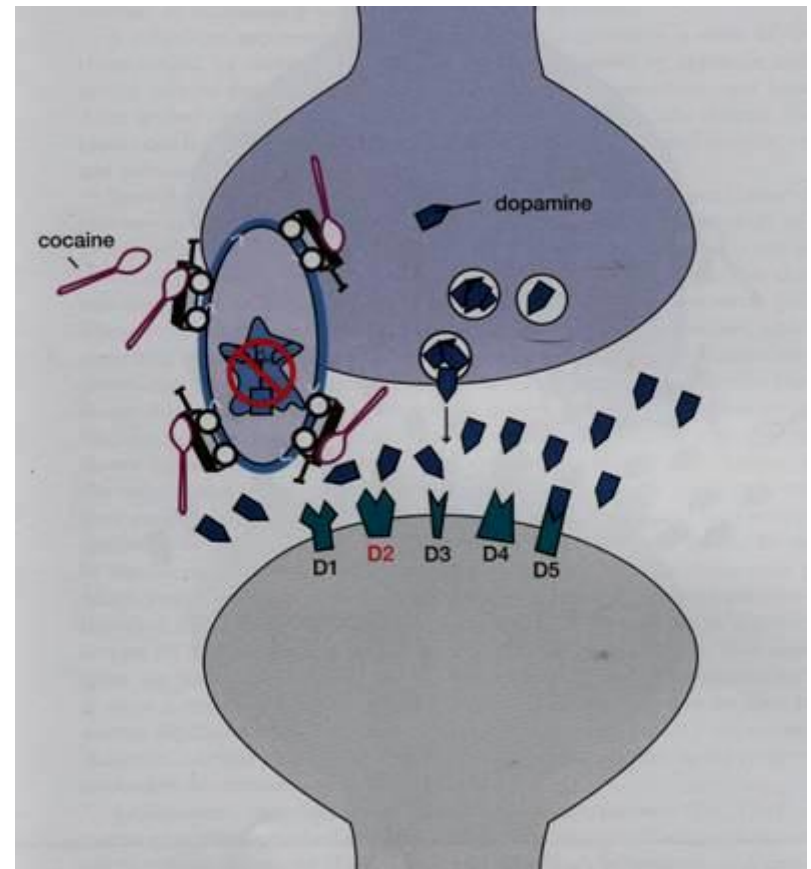
STIMULANTIA

Werkingsmechanisme

1. Inhibitor van mono-amine transporters
– DA >> NA en 5-HT

2. Release van DA (>> NA en 5-HT)

→ Leidt tot **acute toename van dopamine**



Methylphenidate vs Amphetamine/Cocaine

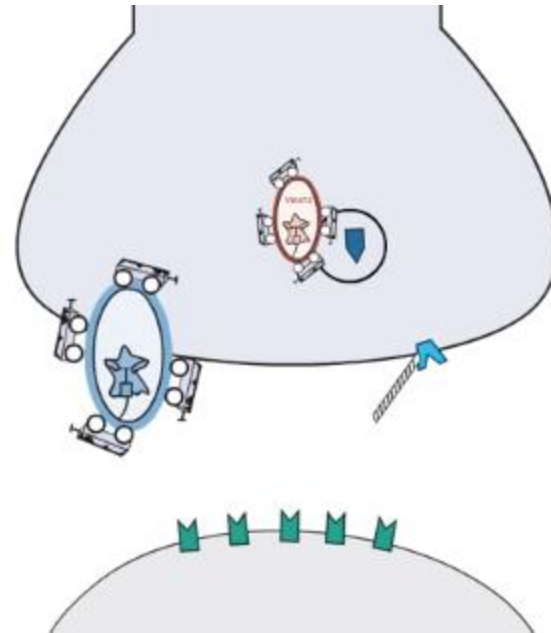


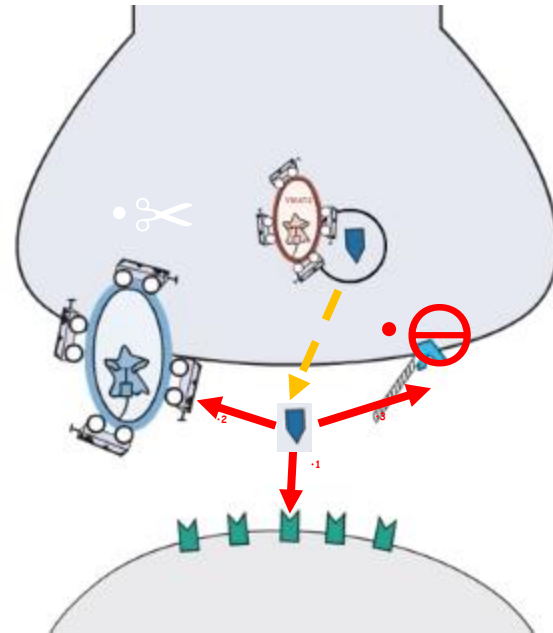
Methylphenidate



Amphetamine

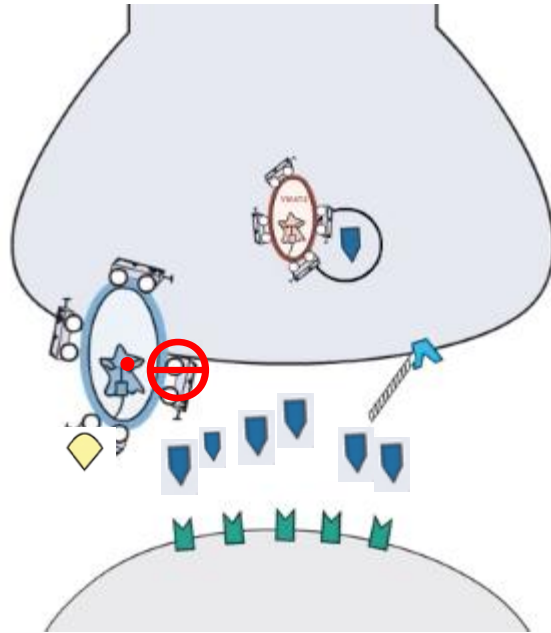
Dopaminergic (DA) synaps
Noradrenergic (NOR) synaps





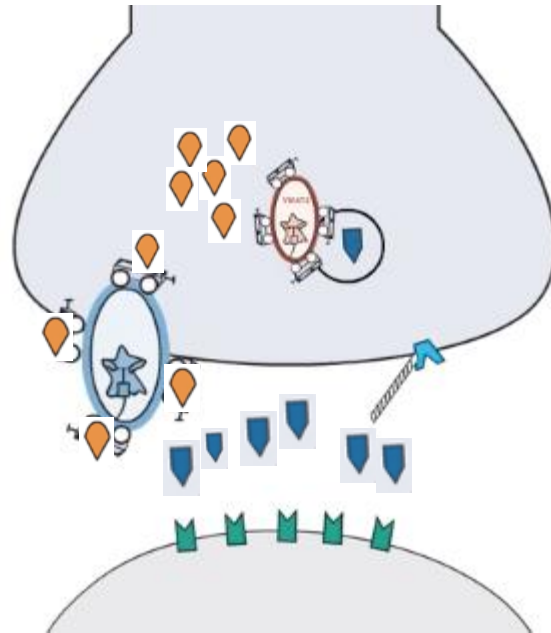


•Blokkeert DAT (of NAT)





-1. Op DAT (of NAT)
-competitive met DA (of NOR)



Cocaïne

Chronisch gebruik

!!! complexe adaptaties van het dopaminerg systeem

➤ **Tolerantie:**

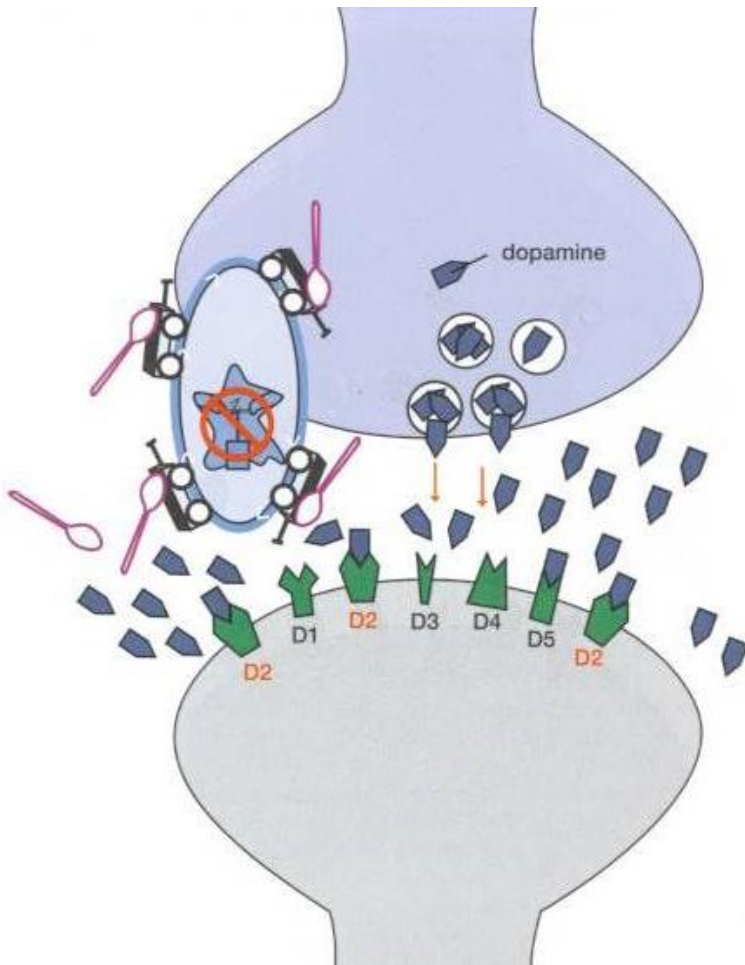
- = steeds hogere doses nodig voor hetzelfde effect te verkrijgen
- Groter risico tot toxiciteit

➤ **Sensitisatie of Reverse tolerantie:**

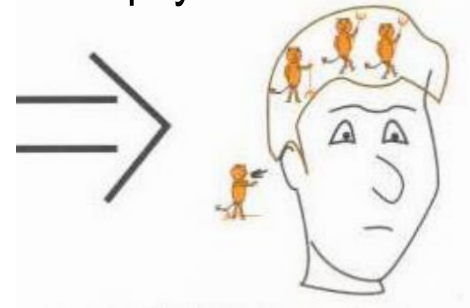
- = bij de reguliere en euforiserende doses treedt plots een acute intoxicatie op, met frequent paranoïde psychose
(zie: positieve SS in schizofrenie ~ teveel mesolimbisch dopamine)

Cocaïne

Reverse Tolerance



- Herhaalde intoxicaties met cocaïne leidt tot adaptaties van dopamine systeem
- Zoals: Sensitatie of “Reverse Tolerance”
- Dit kan leiden tot een acute paranoïde psychose



STIMULANTIA

1. Cocaine

2. Amfetamines

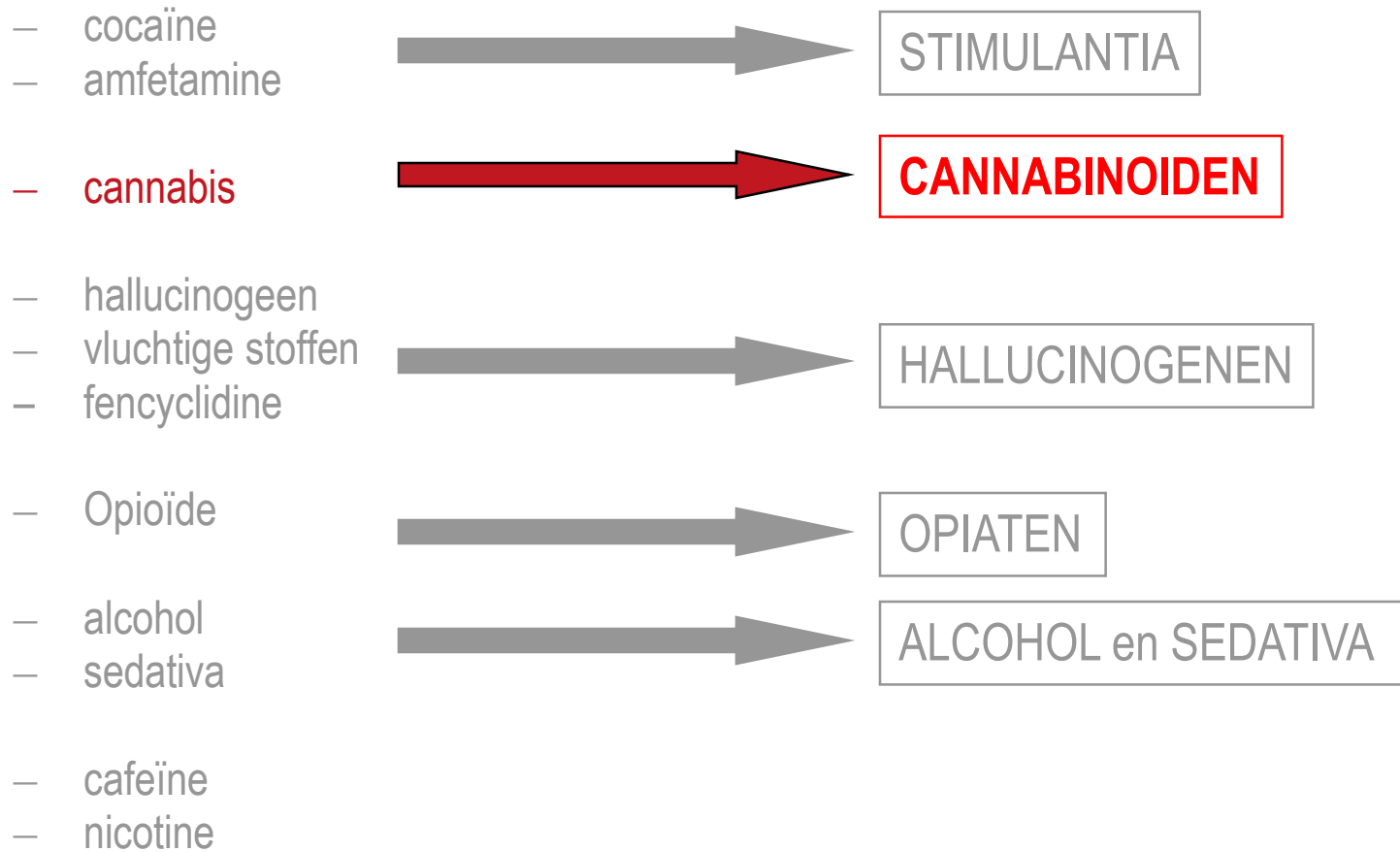
3. Anorexiantia

4. Decongestiva

Amfetamines

Productbeschrijving

- Methamfetamine ('Meth')
 - Dexamfetamine (Dexadrine)
 - D-isomeer is 3-4X sterker dan de L-isomeer
 - Methylphenidate (Rilatine)
 - Mildere werking maar gelijkaardige actie
- Gebruikt voor behandeling van narcolepsie en ADD
- Adjuvans voor resistente depressie
- Behandeling van depressie bij terminale patiënten
- Illegale markt: "speed"



Cannabis

Productbeschrijving

- Marihuana is de naam van de plant *Cannabis sativa*
 - hasjiesj: gedroogde en verpulverde hars van de plant
 - gerookt (joints) of gegeten (cake)
 - cannabis olie (“hash oil”) bevat 60-80% THC op sigaret

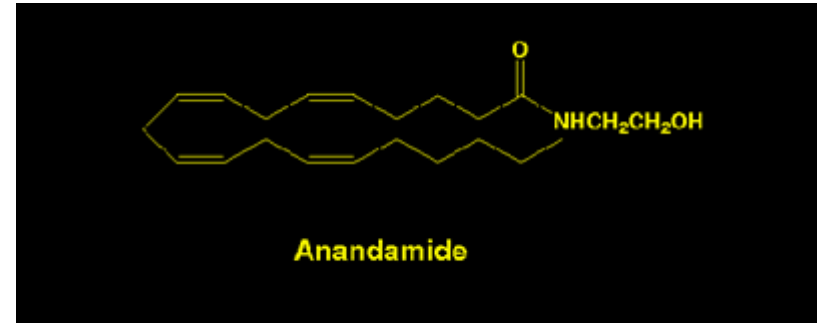
- “Five Times As Potent As in 1970’ s”

- Bij adolescenten: beste predictor van subsequent cocaïne gebruik (“Gateway” Drug)

Cannabis

Werkingsmechanisme

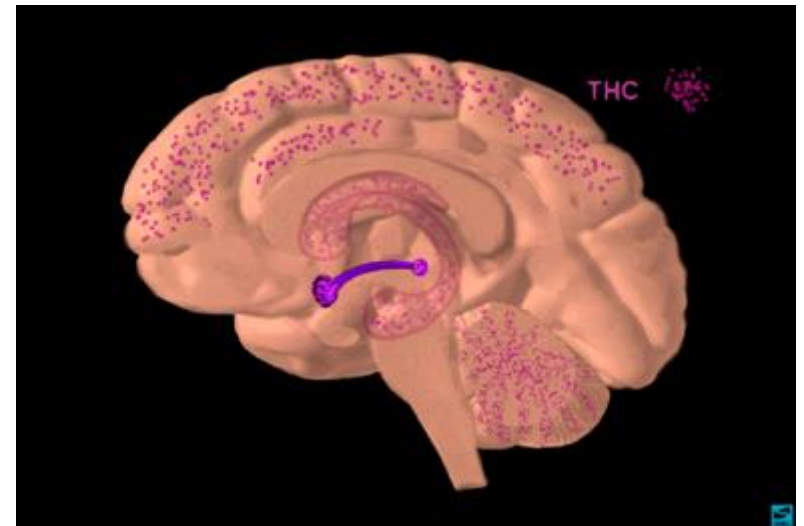
→ Endogene substantie: anandamide
(derivaat van arachidonzuur)



➤ Marihuana: THC

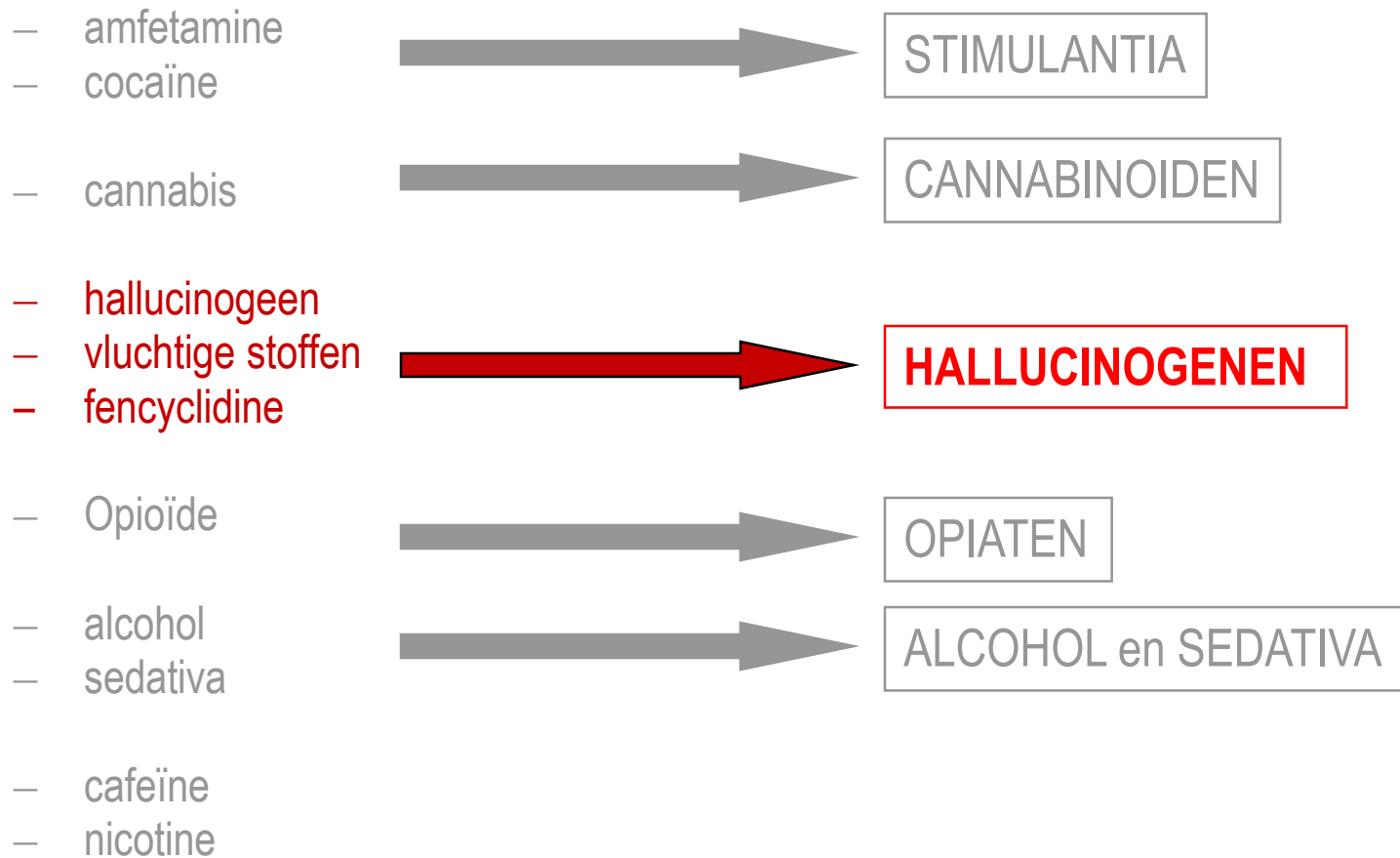
bindt aan High Affinity Cannabinoïde receptoren
op zenuwcellen

- Hoge concentratie in
 - hippocampus
 - striatum
 - cortex
 - cerebellum



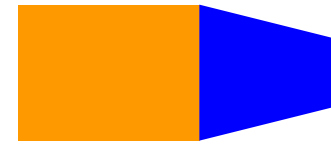
Cannabis Onttrekking

- Verloop van onttrekking
 - Begint na ongeveer 1-5 dagen
 - Kan 5-10 dagen duren
 - Late onttrekkingsperiode: na ongeveer 1-2 weken is de belangrijkste periode van herval
- Symptomen
 - Craving naar de euforie van de drug
 - Angst
 - Irritabiliteit
 - Depressie
 - Anorexia, Gewichtsverlies
 - Zweten (vooral handpalmen)
- Behandeling
 - Geen specifieke medische behandeling



Hallucinogenen

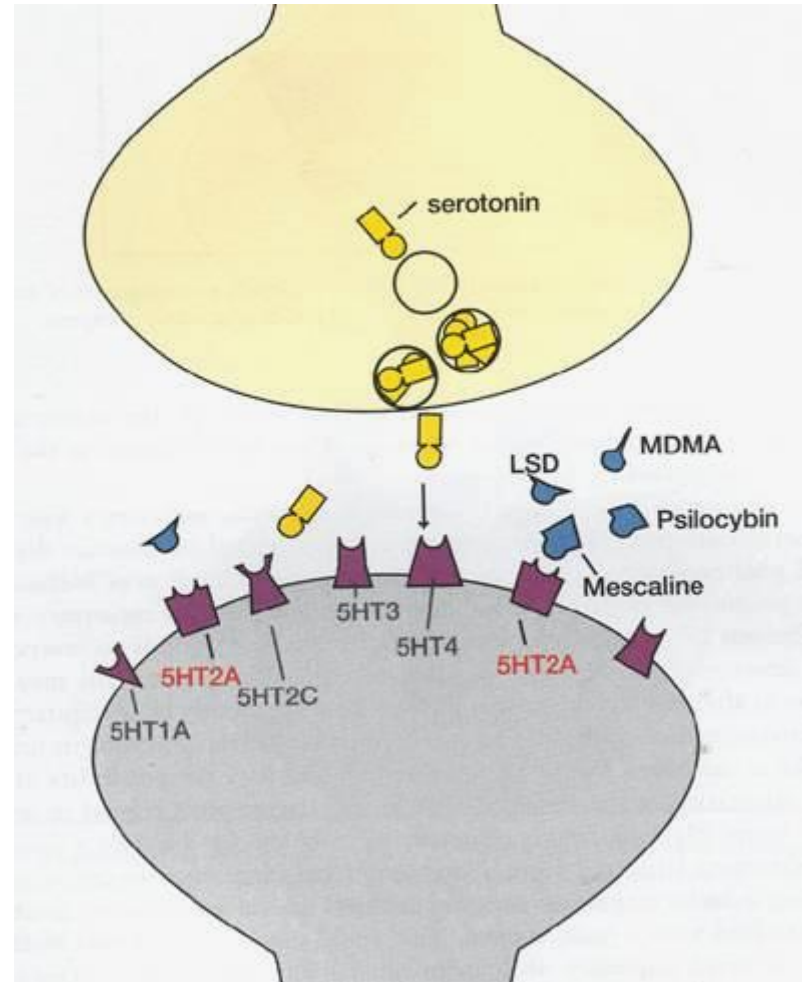
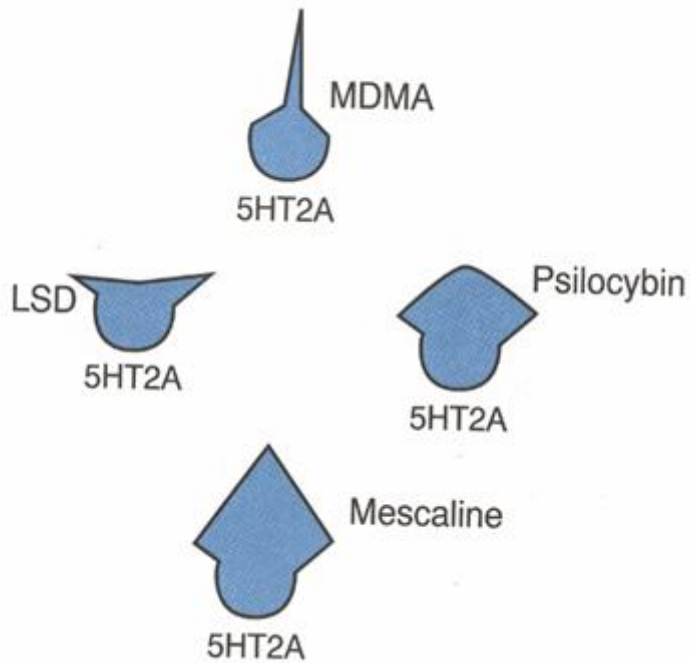
Productbeschrijving



- **Klasse I: Indol-Alkylamines (lijken op 5-HT)**
 - **LSD**
 - Psilocybine (paddestoelen)
 - Dimethyl-tryptamine
- **Klasse II: Phenyl-Alkylamines (lijken op NA/DA/amfet)**
 - **MDMA**
 - Mescaline (cactus)
 - Di-methoxy-amfetamine

Phencyclidine
Oplosmiddelen

Halluzinogenen Wirkungsmechanisme



LSD

Werkingsmechanisme

- **LSD** = Lyserginezuur + diethylamide
bevat indol-kern zoals serotonine
- **Werkingsmechanisme**
 - stimulatie 5-HT_{1a} receptoren: remming 5-HT neuron
 - stimulatie van 5-HT_{2a} receptoren ~ hallucinogeen effect
 - vrijzetten van catecholamine (NA, DA)

!!! Opm. Dieren kiezen niet voor zelftoediening: eerder aversief

MDMA (ecstasy)

Werkingsmechanisme

- Werking

- Analoge structuur als amfetamines
 - Mono-amine agonist: DA en 5-HT
- Werking vergelijkbaar met hallucinogenen
 - Serotonine-2A receptor agonisme

- Opmerking:

- Bij laboratorium dieren:
 - Persisterende biochemische afwijking: **degeneratie van serotonerge axonen !** (zelfs na sporadisch gebruik)
 - Veranderingen in de geheugenprocessen
 - Na enkele maanden clean: partiële verbetering, nooit volledig

LSD

Intoxicatie

- **Somatische effecten (vlug):**
 - Zwakte
 - Somnolentie
 - Misselijkheid
 - Paresthesieën
 - Pupilverwijding
 - Bloeddrukverhoging
 - Tachycardie

- **Psychische effecten:**
 - **Inwendige gespannenheid (na 30-60')** → evtl “bad trip” = paniek
 - Ontlading is gelach of tranen
 - **Psychotische belevenissen (na 2-3 u)**
 - Visuele illusies en hallucinaties (distorsies); zelden auditief
 - Perceptuele veranderingen (vb. tijdsbesef)
 - **Gevoel van onthechting (na 4-5 u)**
 - Magische controle over allerlei zaken

MDMA (ecstasy)

Intoxicatie

- Gewenste effecten: “euforie”
 - ↑ zelfvertrouwen
 - ↑ zelfaanvaarding
 - verminderde remmingen
 - ↑ empathie

- Toxische effecten:
 - misselijkheid
 - transpiratie
 - pupildilatatie
 - hypertensie
 - tachycardie

 - zelfoverschatting
 - irritatie
 - hallucinaties

Hallucinogenen

Opmerking bij gebruik

Risico op Persisterende waarnemingsstoornis door hallucinogenen(“Flashbacks”)

- A. De herbeleving, volgend op het staken van het gebruik van een hallucinoogeen, van een of meer zintuiglijke symptomen die beleefd worden tijdens de intoxicatie door het hallucinoogeen (bvb geometrisch hallucinaties, foutief waarnemen van bewegingen in de periferie van de gezichtsvelden, kleurige flitsen, intensievere kleuren, reeksen van beelden van bewegende voorwerpen, halo's rond voorwerpen, macropsie of micropsie)

- B. Veroorzaken in significante mate lijden of beperkingen in het sociaal of beroepsmatig functioneren

LSD

Behandeling

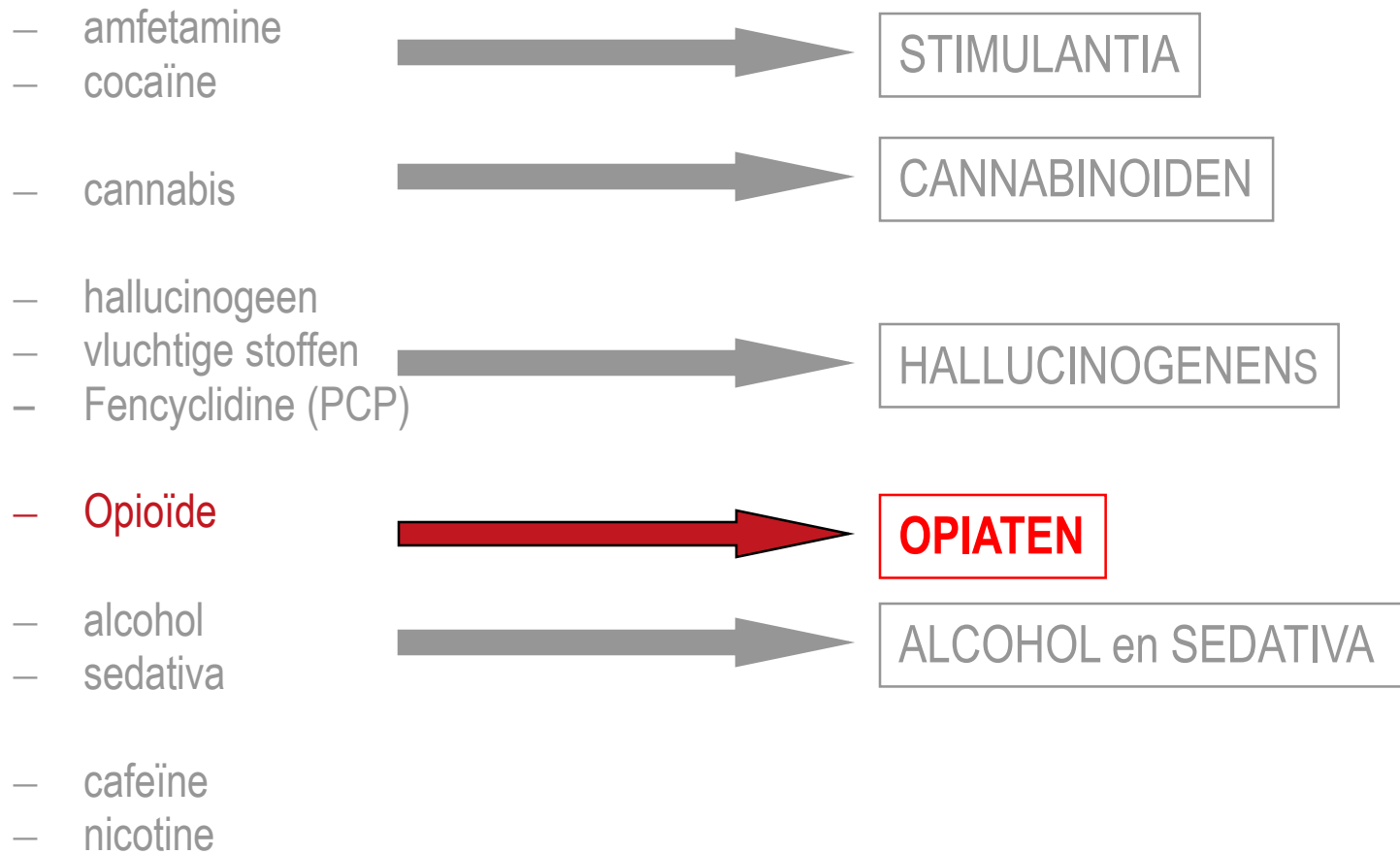
- **Geen brutaal abstinentie-syndroom**
 - Geen noodzakelijke medische behandeling
- **Bij bad trip:**
 - anxiolytica en ondersteuning
- **Bij psychotische belevingen:**
 - atypische neuroleptica
- **!!! Flash backs**
 - mechanisme = ongekend
 - Symptomatische behandeling met atypische neuroleptica en benzodiazepines

MDMA

Behandeling

- Tolerantie en afhankelijkheid:
 - zie amfetamines

- Ontwenning (!!):
 - hoofdpijn, insomnia en depressie
 - Symptomatische behandeling en zonodig antidepressiva



Opiaten

Productbeschrijving I

- **Heroïne**
 - Bron: Semisynthetisch uit morfine
 - Andere namen: Brown sugar
- **Morfine**
 - Bron: Natuurlijk (uit opium)
- **Fentanyl**
 - Bron: Synthetisch
 - Andere namen: Synthetische heroïne, China White
- **Codeïne**
 - Bron: uit morfine
 - Anti-hoestmiddel

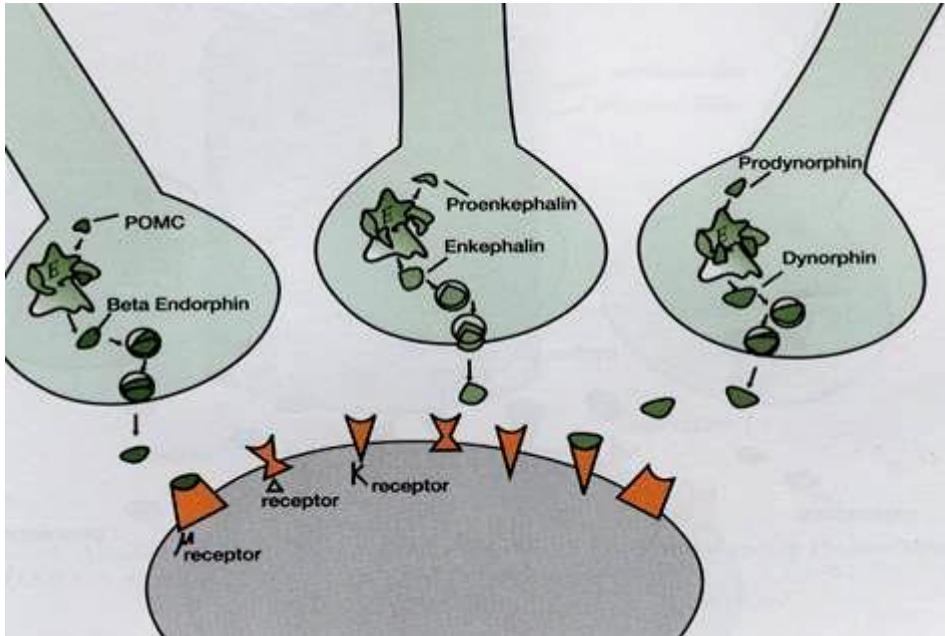
Opiaten

Productbeschrijving II

- **Morfine** (1803) uit opium
- **Heroïne** (1875, Bayer)
 - “Anti-hoestmiddel dat geen verslaving opwekt”
 - “Behandeling van verslaving aan morfine” (tot 1920)

Opiaten

Werkingsmechanisme



➤ Endogene opiaten:

- Endorfines → μ -receptoren
- Enkefalines → κ -receptoren
- Dynorfines → δ -receptoren

• Geneesmiddelen (AGONISTEN)

– **Sterk:**

- Morfine
- Methadone
- Heroïne

– **Matig:**

- Codeine

• **!! Antagonisten:**

- Naloxone (Narcan)
- Naltrexone

Opiaten

Intoxicatie

- **Bij matige doses:**
 - Medische reden van toediening:
 - ANALGESIE
 - Gewenste effecten door gebruiker:
 - euforie
 - sedatie (blijft bewust)
 - “nodding” (oppervlakkigheid)
 - Ongewenste effecten voor gebruiker
 - constipatie
 - urine retentie
 - miose

Opiaten Intoxicatie

- **Bij Opiaat overdosis:**
 - bewusteloosheid
 - miosis (pinpoint pupils)
 - trage en oppervlakkige ademhaling (tot respiratoir falen)
 - verminderde gevoeligheid ademhalingscentrum voor \uparrow pCO₂
- **Behandeling bij overdosis: ANTAGONIST !**
 - naloxone (Narcan®)
 - Intraveneus toedienen
 - Cave! Inductie van een onttrekkingsyndroom

Opiaten

Chronisch gebruik

- Tolerantie

- duidelijk bij herhaalde toediening

!! Komt niet voor qua constipatie en pupil constrictie

Opiaten

Onttrekking

- **Wanneer?**
 - Staken (of vermindering) van het gebruik van opioïde dat aanzienlijk en van langere duur is geweest (enkele weken of maanden)
 - Toediening van een opioïde-antagonist na een periode van opioïdengebruik
- **Symptomen:**
 - **Drie of meer van volgende:**
 - Dysfore stemming
 - Misselijkheid of braken
 - Spierpijnen
 - Tranenvloed of loopneus
 - Pupilverwijding, kippenveld of transpireren
 - Diarree
 - Geeuwen
 - Koorts
 - Insomnia

Opiaten

Behandeling: Substitutie met agonist

- **Principe:**

- substitutie met preparaten met lange halfwaarde-tijd ter vervanging van middelen met een korte halfwaarde-tijd
- Halfwaarde-tijd ($T_{1/2}$) = tijd waarop de dosis van een stof (drug, medicijn) in het bloed tot de helft van de oorspronkelijke hoeveelheid is gereduceerd
- Heroïne: korte halfwaardetijd: snelle, hoge piek (“flash”), maar snel uitgewerkt
=> snelle craving en snel nieuwe dosis nodig...
- Substituent (bvb Methadone): lange halfwaardetijd: trage, lage piek (“geen flash”), lang plateau en langzaam uitgewerkt
=> weinig craving en slechts elke dag nieuwe dosis nodig...

Opiaten

Behandeling

- Methadone substitutie (1e keuze):
 - Farmacokinetiek
 - lange T1/2 → stabielere concentratie
 - 1 dosis werkt 24-36u
 - Kenmerken
 - minder euforie
 - geen of beperkte derving
 - gemakkelijker voor patiënt om zich te engageren in een ruimer behandelingsprogramma
 - Dosis:
 - Meestal dagdosis van minstens 60 mg
 - Beloop:
 - streven naar afbouw; soms levenslang substitutie noodzakelijk

Opiaten

Behandeling: Acute ontwenninginductie

- Acut toedienen van naltrexon
- Soms: 6-8 u onder narcose
- Veel duurder
- Verhoogde kans op complicaties

Opiaten

Behandeling: hervalpreventie

- Naltrexone
 - Antagonist: blokkade van de opiaat receptor
 - gedurende 12 maanden
 - Gunstig effect bij goed gemotiveerde patiënten
 - Onder toezicht van niet-gebruikers
- CAVE!
 - Hypersensitiviteit van μ -opioïd receptor
 - Bij heroïne gebruik: risico op een fatale intoxicatie

Opiaten

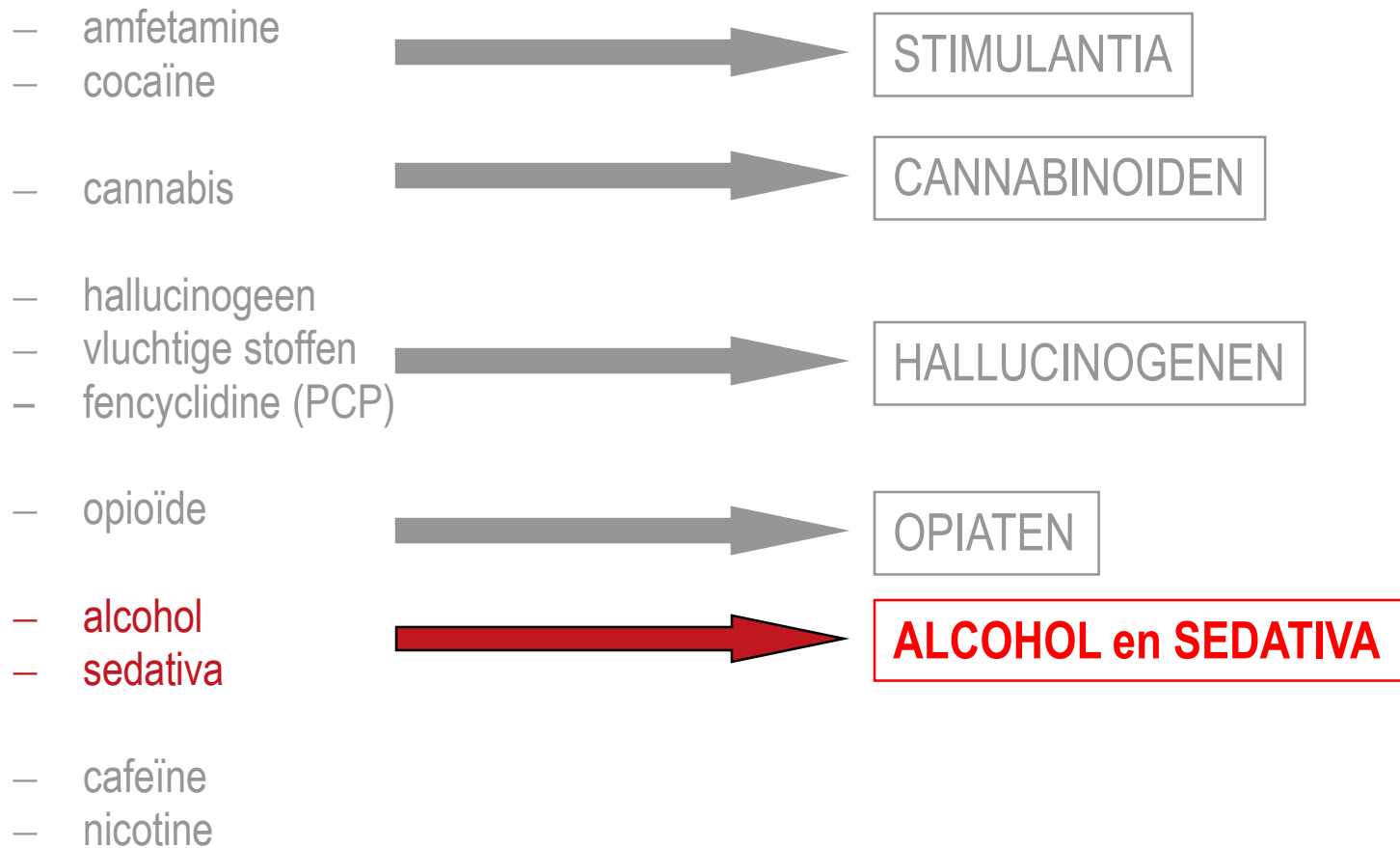
Behandeling: zorg en palliatie

- **Zorg**

- Hoge doses methadone (80 +/- 20 mg)
- Hoge doses buprenorphine (8-16 mg/d)
- Geen afbouw maar onderhoud
- Psychosociale zorg en preventie van risico's (gedrag, criminaliteit)
- Spuitenruil

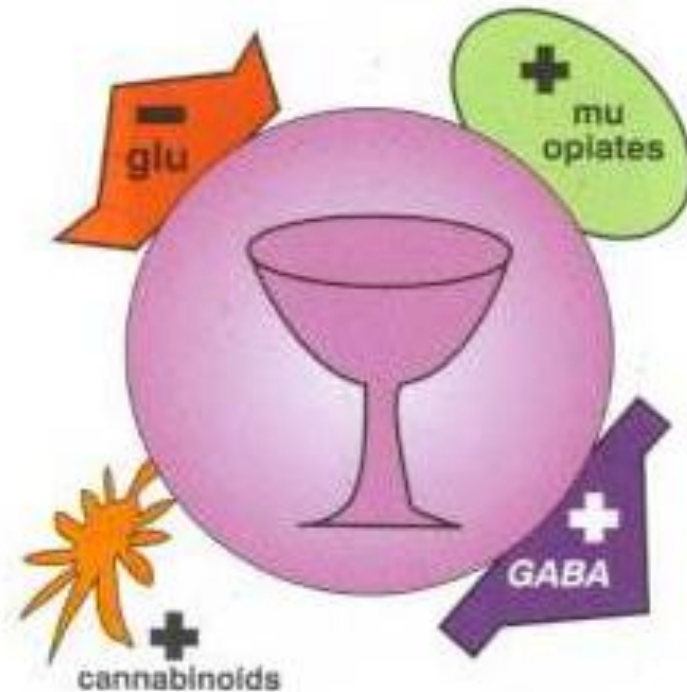
- **Palliatie**

- Ter beschikking stellen van Palfium, morfine, methadone IV
- Heroïne op medisch voorschrift (zie Nederland - Zwitserland)



ALCOHOL en SEDATIVA

Alcohol - Werkingsmechanisme



alcohol

Alcohol

- Stimulatie van GABA inhibitie
- Reductie van glutamaat excitatie
- Vrijzetting van opiaten
- Vrijzetting van endocannabinoïden

+ indirecte stimulatie van dopaminerg systeem

ALCOHOL en SEDATIVA

Alcoholgerelateerde stoornissen

Etiologie en risico-factoren

- **Omgeving:**
 - Beschikbaarheid van alcohol
 - Opedane ervaringen
 - Stress
- **Genetica en Fysiologie:**
 - Familiale component; variantie voor 60% verklaard door genetica !
 - Vb. Een-eiig > Twee-eig, eerste-graad > tweede-graad (kinderen: 3X tot 4X)
 - Vb. adoptiestudies
 - Dopamine D2 receptor (DRD2) gen allel is gelinkt aan voorbeschiktheid (slecht 1-2% verklarend...)
 - Acute alcoholgerelateerde bloosreactie => minder risico