



*Take Control: Developing and Testing Novel Treatments of Substance
Dependence by Targeting Underlying Neurocognitive Processes*

M.H.J Schulte

Nederlandse Samenvatting



Ontwikkelen en Testen van Nieuwe Behandelingen van Middelenafhankelijkheid
met Onderliggende Neurocognitieve Processen

Middelenafhankelijkheid, ook wel verslaving genoemd, levert aanzienlijke problemen op voor de volksgezondheid en heeft een enorme sociale en economische impact. De behandelingen voor middelenafhankelijkheid zijn echter maar gemiddeld effectief, wat blijkt uit de aanzienlijke hoeveelheid patiënten die terugvallen in middelengebruik. Zogenaemde *duale proces modellen* stellen dat de ontwikkeling en instandhouding van verslaving het gevolg is van een disbalans tussen twee verschillende processen. Aan de ene kant zijn er de hyperreactieve motivationele (“impulsieve”) processen, die resulteren in de automatisch geactiveerde drang om een middel te benaderen of te gebruiken (b.v. *cue reactivity en craving*). Aan de andere kant zijn er de suboptimale regulerende of cognitieve controle processen, zoals inhibitie en werkgeheugen, die resulteren in gedragsmatige keuzes gebaseerd op bewuste overwegingen. Deze disbalans tussen motivationele en regulerende processen gaat gepaard met neuro-adaptaties met verhoogde neurale activiteit in hersengebieden en circuits die betrokken zijn bij motivationele processen en verlaagde neurale activiteit in hersengebieden en circuits die betrokken zijn bij cognitieve controle processen. Tevens gaan de hyperreactieve motivationele processen gepaard met een disbalans in glutamaatconcentraties in de dorsale anterieure cingulate cortex (dACC). Deze verschillende neuro-adaptaties waren het uitgangspunt van de experimentele behandelingen voor roken en cocaïnegebruik die onderzocht zijn in dit proefschrift: het dempen van de hyperreactieve motivationele processen en het verbeteren van cognitieve controle.

Nieuwe farmacologische middelen, waaronder N-acetylcysteïne (NAC), worden verondersteld de glutamaat disbalans te normaliseren. Hierdoor zou dit kunnen resulteren in een normalisatie van motivationele processen, waaronder stimulus-geïnduceerde *craving*. Daarnaast zijn er nieuwe trainingsparadigma's ontwikkeld om cognitieve controlefuncties te verbeteren, waaronder werkgeheugentraining. Er is echter nog weinig bekend over de neurobiologische basis van de veranderingen betrokken bij deze nieuwe behandelingen en hun relatie met klinische resultaten. Tenslotte is er gekeken naar de overlap tussen data verzameld in het lab en data verzameld door middel van intensief meten op locatie, ofwel *Ecological Momentary Assessment (EMA)*, in cocaïne gebruikende deelnemers. Ook al zullen metingen in het lab altijd nodig en in sommige gevallen onvermijdelijk blijven (bijvoorbeeld bij het gebruik van beeldvormende technieken), ambulante metingen zoals EMA kunnen een nuttige toevoeging zijn om gedetailleerde en gecontextualiseerde informatie over behandel-effecten te verkrijgen.

In dit proefschrift zijn allereerst onderliggende mechanismen die een rol spelen bij het ontstaan en in stand houden van verslaving onderzocht. Uit het review over herstel van neurocognitieve functies na abstinentie (hoofdstuk 2) bleek dat de meeste functies lijken te herstellen wanneer middelengebruik voor een lange periode wordt gestaakt. Gedeeltelijk herstel of de afwezigheid van herstel kan zowel wijzen op pre-existente risicofactoren voor de ontwikkeling van middelenafhankelijkheid als op aanhoudende neurocognitieve verslechtering en geassocieerde veranderingen in hersenstructuur en hersenfuncties als gevolg van langdurig middelengebruik. Vervolgens is er in hoofdstuk 3 en hoofdstuk 4 gekeken naar verschillen in glutamaat en gamma-aminoboterzuur (GABA) tussen middelengebruikers en niet-gebruikers. Er bleken verschillen (toename) te zijn in glutamaat concentraties, maar niet in GABA concentraties, in de dACC tussen middelengebruikers (rokers en rokende multi-middel gebruikers) en

niet-gebruikers. De gebruikersgroepen verschilden onderling niet in glutamaat of GABA concentraties in de dACC. Hoewel er groepsverschillen waren in impulsiviteit (rokende multi-middel gebruikers het hoogst, niet-gebruikers het laagst), was dit niet gecorreleerd met glutamaat- of GABA concentraties in de dACC. Vervolgens had de inname van NAC gedurende 2 weken geen effect op glutamaatconcentraties in de dACC in rokers in hoofdstuk 4. Aangezien zowel de groep rokers die NAC toegewezen kreeg als de groep die placebo toegewezen kreeg een afname in roken en *craving* lieten zien, konden er geen harde conclusies getrokken worden over het effect van NAC op stoppen met roken en *craving*. In hoofdstuk 5 en hoofdstuk 6 werd er geen effect van NAC en/of werkgeheugentraining gevonden op stoppen met cocaïnegebruik, *craving* of hersenactiviteit geïnduceerd door een middel-gerelateerde stimulus (*cue reactivity*), maar er was wel een afname in objectieve metingen van cocaïne gebruik (urineonderzoek) evenals een afname in zelfgerapporteerde cocaïne gerelateerde problematiek. De toediening van NAC leidde ook tot een afname van activiteit in de ventrolaterale prefrontale cortex (VLPFC) geassocieerd met werkgeheugen. De effecten van NAC op cognitieve functies waren ambigu, met bevindingen van toegenomen, afgenomen en ongewijzigde prestatie op cognitieve taken. Er was echter wel een aanwijzing dat werkgeheugentraining een effect heeft op werkgeheugen-geassocieerde activiteit in de VLPFC in de NAC groep. Tenslotte was er overeenkomst tussen de data verzameld in het lab en data verzameld met behulp van EMA met betrekking tot middelengebruik en *craving*, maar niet met betrekking tot cognitieve metingen, wat aangeeft dat EMA een nuttige methode kan zijn bij het meten van *craving* in het dagelijks leven van deelnemers aan de studie.

Concluderend heeft dit proefschrift een overzicht gegeven van het herstel van neurocognitieve functies en geassocieerde hersenstructuren en hersenfuncties nadat middelengebruik een aanzienlijke periode is gestopt. Meer specifiek is er gekeken naar de associatie van glutamaat- en GABA-concentraties met (verschillende aspecten van) middelengebruik. Er is echter maar weinig bewijs gevonden voor klinische, cognitieve of neurobiologische effecten van NAC en/of werkgeheugentraining. De voornaamste beperkingen waren de kleine groepen door het aanzienlijke uitval van deelnemers en het gebrek aan een niet-gebruikende controle groep voor de regelmatige cocaïnegebruikers. Toekomstig onderzoek zou moeten streven naar grotere groepen door het verhogen van de intrinsieke en/of extrinsieke motivatie van deelnemers om de studie af te ronden. Ook zouden niet-gebruikende controlegroepen gebruikt moeten worden om de aanwezigheid van veranderingen in neurocognitieve functies en geassocieerde neurobiologische mechanismen op baseline te bevestigen. Tevens zijn er verschillende suggesties gedaan voor toekomstige studies en klinische doeleinden om de effectiviteit van NAC en werkgeheugen te verbeteren. Deze suggesties hebben met name betrekking op het moment tijdens de behandeling wanneer deze interventies toegepast zouden kunnen worden. Er is duidelijk meer onderzoek nodig naar de onderliggende mechanismen van middelenafhankelijkheid en naar de effectiviteit van NAC en werkgeheugentraining voor de behandeling van middelenafhankelijkheid.