

VU Research Portal

Is impulsivity a treatable risk factor of cocaine addiction?

Broos-Boersma, N.

2018

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Broos-Boersma, N. (2018). *Is impulsivity a treatable risk factor of cocaine addiction?* [, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

SAMENVATTING

Mensen die verslaafd zijn aan cocaïne hebben een enorme behoefte aan de acute positieve effecten van cocaïne ondanks de schadelijke persoonlijke en sociale consequenties op de lange termijn. Hieruit blijkt een probleem in het nemen van beslissingen en dit zou wel eens de oorzaak kunnen zijn van de hoge en chronische kans op terugval. Er is dan ook grote interesse in de relatie tussen cocaïne verslaving en de vaardigheden om beslissingen te nemen. Impulscontrole speelt hierbij een belangrijke rol. Eerder onderzoek toonde aan dat mensen die verslaafd zijn aan cocaïne gemiddeld genomen impulsiever zijn dan gezonde mensen. Tot nu toe zijn er geen geregistreerde (farmacologische) behandeling om terugval in cocaïne verslaving te voorkomen. Echter, er zijn wel geregistreerde medicijnen om impulsiviteit te verlagen. Het is dan ook van belang om te onderzoeken of er een oorzakelijke relatie is tussen impulsiviteit en cocaïne verslaving. Een dergelijke oorzakelijke relatie zou het mogelijk kunnen maken om de kans op terugval te verlagen door een verlaging van impulsiviteit. Daarom is de hoofdvraag van dit proefschrift: Is impulsiviteit een behandelbare risicofactor van cocaïne verslaving?

In **hoofdstuk 2** heb ik laten zien dat impulsiviteit niet één construct is, maar beter kan worden omschreven als een overkoepelende term voor vele verschillende gedragingen. In dit proefschrift focus ik op impulsieve besluitvorming en impulsieve acties. Impulsieve besluitvorming beschrijft de extreme voorkeur voor voordelen op de korte termijn ondanks nadelen op de lange termijn. Impulsieve actie beschrijft de moeite met het wachten op het juiste moment om te handelen. In hoofdstuk 2 hebben zowel ratten als mensen taken uitgevoerd die deze vormen van impulsiviteit meten. Ik heb aangetoond dat in zowel ratten als mensen er geen correlatie is tussen impulsieve besluitvorming en impulsieve acties. Daarnaast was er in mensen geen relatie tussen de gedragstaken en de zelfrapportage van impulsiviteit. Bovendien waren de effecten van zowel amfetamine als atomoxetine (ATO) op de twee vormen van impulsiviteit niet aan elkaar gerelateerd. Op basis van deze resultaten is de relatie tussen impulsiviteit en cocaïne inname en zoekgedrag onderzocht in aparte experimenten; eerst impulsieve besluitvorming en daarna impulsieve acties. Bovendien benadrukken deze resultaten dat het heel belangrijk is om de verschillende vormen van impulsiviteit in psychiatrische stoornissen heel nauwkeurig te beschrijven.

Mensen met een cocaïneverslaving vertonen vaak impulsieve besluitvorming. Er is hierbij geen verschil tussen huidige gebruikers en mensen die al een maand abstinente zijn. Er zijn veel cognitieve processen die verslechteren door langdurige inname van cocaïne en verbeteren bij een vermindering van inname, maar dit blijkt niet het geval te zijn bij impulsieve besluitvorming. Deze resultaten lijken erop te wijzen dat de impulsieve besluitvorming al

S

Samenvatting

aanwezig is voordat iemand cocaïne gaat gebruiken of misbruiken. Daarom kan impulsieve besluitvorming worden gezien als risicofactor van cocaïne verslaving. Echter, cocaïne zou ook een langdurig effect kunnen hebben op de impulsieve besluitvorming. Een effect dat niet hersteld kan worden door abstinentie. Met de experimenten uit **hoofdstuk 3** heb ik aangetoond dat impulsieve besluitvorming een zeer stabiele karaktertrek is, welke niet wordt beïnvloed door cocaïne inname of abstinentie. Deze stabiele karaktertrek was een sterke voorspeller van het cocaïne zoekgedrag tijdens abstinentie en de gevoeligheid voor terugval door blootstelling aan contextuele stimuli. Daarentegen, kon impulsieve besluitvorming de inname van cocaïne niet voorspellen. Op basis van de relatie tussen impulsieve besluitvorming en de gevoeligheid voor terugval heb ik verschillende manipulaties uitgevoerd om het effect op zowel impulsieve besluitvorming als terugval te bekijken. De klinisch relevante stof methylfenidaat en de dopamine D₁ antagonist, SCH-23390, lieten tegenovergestelde effecten zien in de twee taken: methylfenidaat verlaagde impulsieve besluitvorming en verhoogde de gevoeligheid om terug te vallen. SCH-23390 daarentegen verhoogde impulsieve besluitvorming en verlaagde de gevoeligheid om terug te vallen. Opvallend genoeg bleek er geen correlatie te bestaan tussen de effecten op impulsieve besluitvorming en terugvalgevoeligheid. Dit suggereert dat de tijdelijke verandering in impulsieve besluitvorming geen effect heeft op cocaïne zoekgedrag. Echter, aangezien de stabiele karaktertrek wel voorspellend blijkt is het misschien mogelijk om terugval te voorkomen door deze impulsieve karaktertrek te verlagen.

In **hoofdstuk 4**, heb ik een sub-chronische behandeling gebruikt om een langdurige verandering in impulsieve besluitvorming te induceren. Nadat de dieren stabiele impulsieve besluitvorming lieten zien en drie weken cocaïne tot zich hadden genomen werden ze, tijdens abstinentie, twintig dagen lang behandeld met ATO. Deze behandeling veroorzaakte een langdurige verlaging in de terugvalgevoeligheid. Echter, er was geen effect van ATO op terugval zichtbaar in dieren die extinctietraining ontvingen. In tegenstelling tot de verwachting had ATO geen effect op impulsieve besluitvorming. Hoewel ATO geen effect liet zien op impulsieve besluitvorming lijkt het een waardevol medicijn om terugval in cocaïne gebruik tegen te gaan. Mensen met een cocaïne verslaving vertonen meer impulsieve acties. Daarnaast hebben preklinische studies in ratten aangetoond dat deze impulsieve karaktertrek geen effect heeft op de inname van cocaïne onder eenvoudige omstandigheden, maar wel op compulsieve inname. Hieruit is echter slecht af te leiden of de impulsieve actie een risicofactor voor of een consequentie van de cocaïne inname is. In **hoofdstuk 5** heb ik aangetoond dat cocaïne inname een tijdelijk effect heeft op impulsieve actie. Ook in dit hoofdstuk heb ik manipulaties uitgevoerd om zowel impulsiviteit als terugvalgedrag te beïnvloeden. Een acute injectie van zowel cocaïne als de farmacologische stressor yohimbine zorgden voor een verhoging van zowel terugvalgevoeligheid als impulsieve acties. Toch was de sterkte van dit effect niet gecorreleerd. In lijn met de gedachte uit hoofdstuk 3 over impulsieve besluitvorming, lijken ook impulsieve acties en terugvalgevoeligheid niet rechtstreeks aan elkaar gekoppeld. Dit sluit

aan bij klinische observaties die laten zien dat terugval in cocaïne verslaving niet kon worden voorspeld aan de hand van de impulsieve acties aan het begin van de behandeling. Bovendien heeft methylfenidaat in patiënten met zowel ADHD als een comorbide verslaving wel effect op ADHD symptomen, maar niet op de drang naar cocaïne of nicotine. Gezien het feit dat impulsieve actie meer gelinkt is aan compulsieve inname van cocaïne dan aan abstinentie en terugval, is het wellicht waardevol om impulsiviteit te verlagen ter voorkoming van de omschakeling van cocaïne gebruik naar cocaïne verslaving.

Concluderend, de in dit proefschrift beschreven studies tonen een duidelijke relatie aan tussen impulsiviteit en cocaïne inname en zoekgedrag. Toch zijn veranderingen in impulsiviteit niet direct gelinkt aan veranderingen in cocaïne zoekgedrag. Dit duidt er mijns inziens op dat er geen causale relatie is tussen impulsiviteit en verslaving, maar dat er een gezamenlijke oorzaak ten grondslag ligt aan zowel impulsiviteit als cocaïne verslaving. Er zijn bijvoorbeeld verschillende genen en omgevingsfactoren (o.a. kindertrauma's) betrokken bij zowel impulsiviteit als verslaving. Ook is aangetoond dat een verrijkte omgeving en cognitieve interventies, zoals training van werkgeheugen of cognitieve controle, positieve effecten hebben op zowel impulsiviteit als verslaving. Het kan daarom van grote waarde zijn om mensen met een verhoogd risico te trainen om controle te houden over hun impulsen en drugs-rijke situaties te vermijden. Verder onderzoek naar de neurobiologische substraten van en de psychologische en sociale invloeden op impulsiviteit en verslaving blijft daarom van groot belang.

S

Samenvatting