



Neurobiologisch onderzoek naar drugs: ethische en beleidsimplicaties

Drugsverslaving is een vorm van gedrag die wordt gekenmerkt door het feit dat mensen de controle verliezen over hun gebruik. Verslaafden willen soms wel stoppen, maar vinden het moeilijk dat ook echt te doen, ondanks de vaak negatieve gevolgen die zij ervaren van hun verslaving. Moderne ontwikkelingen in de neurobiologie helpen ons een beter inzicht te krijgen in dit proces. Bovendien hebben dergelijke ontwikkelingen inmiddels een stevige wetenschappelijke basis opgeleverd om drugsverslaving als een psychiatrische stoornis te beschouwen, die doorgaans wordt geclassificeerd als een „chronische en recidiverende hersenaandoening“.

Het grootste deel van het neurobiologisch onderzoek naar verslaving is gericht geweest op het effect van dopamine, een neurotransmitter die vrijkomt bij drugsgebruik, op de herhaalde activering van het „beloningssysteem“. Dat systeem bestaat uit een ingewikkelde verzameling hersenstructuren die als een soort barometer iemands fysieke en psychologische toestand aangeven. Op basis van de recente technologische ontwikkelingen die elkaar op dit terrein snel opvolgen, zijn er nieuwe modellen opgekomen waarin rekening wordt gehouden met de betrokkenheid van andere neurotransmitters bij het proces en waarin ook de rol van genetische verschillen tussen mensen wordt onderzocht. Door meer inzicht

te verschaffen in de manier waarop verslaving zich ontwikkelt, kan dit onderzoek de basis leggen voor nieuwe psychologische en farmacologische behandelingen en preventiestrategieën. Tot nu toe zijn de resultaten bemoedigend, maar de implicaties ervan worden gemakkelijk overschat en verkeerd begrepen. Daarnaast raken zij aan een aantal belangrijke ethische kwesties die nauwkeurig moeten worden bestudeerd. In deze nieuwsbrief wordt een samenvatting gegeven van de belangrijkste ontwikkelingen op dit terrein en wordt onderstreept dat eventuele nieuwe benaderingen uiterst nauwkeurig moeten worden geëvalueerd op veiligheid en werkzaamheid voordat zij in de dagelijkse praktijk kunnen worden ingevoerd.

Definities

Neurotransmitter: een chemische stof die wordt geproduceerd en afgegeven door neuronen. Sommige van deze moleculen (GABA, glutaminezuur) spelen een rol in de communicatie tussen neuronen; andere (dopamine, noradrenaline, serotonine) moduleren (versterken of verzwakken) de informatie.

Beloningssysteem: activering van dit hersencircuit versterkt iemands gedrag. Er zijn gegevens waaruit blijkt dat het gebruik van verdovende middelen aangenaam is omdat dit systeem hierdoor wordt geactiveerd.

Belangrijkste beleidskwesties in één oogopslag

1. Met neurobiologisch onderzoek wordt geprobeerd inzicht te krijgen in de wijze waarop verslavende drugs neurochemische veranderingen teweegbrengen in het beloningssysteem in de hersenen, waardoor het gebruik van deze drugs aantrekkelijk wordt en de neiging ontstaat ze steeds weer te gebruiken.
2. Er is een groeiende hoeveelheid onderzoek waaruit blijkt dat chronisch drugsgebruik kan leiden tot langdurige verstoringen van de modulatie binnen neurocognitieve circuits die een rol spelen bij motivatie en aandacht, besluitvorming en het vermogen om impulsen te onderdrukken.
3. Neurologische beeldvorming en genetische technologieën kunnen bijdragen tot een nauwkeuriger vaststelling van de innerlijke mechanismen van verslaving, alsmede tot de identificatie van mensen die kwetsbaar zijn voor de ontwikkeling van verslavingen, waardoor het wellicht mogelijk wordt interventies te richten op mensen die een verhoogd risico lopen.
4. Nieuwe farmacotherapieën gericht op specifieke neurotransmittersystemen, farmacologische medicijnimplantaten, drugs vaccins of neurologische behandelingen kunnen het verslavingsgedrag in potentie verbeteren.
5. Neurowetenschap en genetisch onderzoek beloven met een gedetailleerde causale verklaring te komen op basis van de werking van de hersenen. Causale of te eenvoudig voorgestelde verslavingsmodellen kunnen echter ook leiden tot het voeren van een repressiever beleid ten aanzien van verslaafden, het verwaarlozen van belangrijk sociaal beleid of het ondergraven van de steun voor bestaande behandelmethoden voor drugsverslaving die zich al hebben bewezen.
6. Het is dringend noodzakelijk om de ethische en beleidsimplicaties van neurowetenschappelijk onderzoek naar verslaving tegen het licht te houden om ervoor te zorgen dat de ontwikkelingen op zodanige wijze worden bevorderd dat de mensenrechten adequaat worden gewaarborgd en ethische waarden als instemming, vrijheid, gelijkheid en privacy worden beschermd.

1. Neurobiologisch onderzoek naar verslaving

Bijna alle drugs waarvan bekend is dat zij bij mensen leiden tot misbruik of verslaving verhogen de afgifte van de neurotransmitter dopamine in een subcorticale hersenstructuur, de nucleus accumbens. De cellichamen van neuronen die dopamine afgeven bevinden zich in het ventraal tegmentum en de substantia nigra (zie afbeelding). Deze dopaminerge neuronen vormen het mesocorticolimbische systeem. Zij stimuleren verschillende hersenstructuren, zoals de prefrontale cortex, de amygdala en de hippocampus, die deel uitmaken van een circuit dat het „beloningssysteem” wordt genoemd.

In het merendeel van de neurobiologische verslavingsmodellen is de hypothese dat, omdat drugsgebruik leidt tot afgifte van dopamine en activering van het beloningssysteem, verslaving het gevolg is van een verandering in de kinetische reacties en een toename van de dopamineafgifte. Deze ontregeling zou ofwel corresponderen met een toegenomen reactiviteit van dopaminerge neuronen voor specifieke prikkels die verband houden met het aangename en verslavende product, ofwel met een verminderde gevoeligheid van het dopaminesysteem en een afname van de activiteit in het beloningssysteem. In natuurlijke situaties komt er dopamine vrij als een aangename ervaring nieuw, beter dan verwacht of onverwacht is. De afgifte van dopamine helpt de persoon in kwestie zich signalen te herinneren die een beloning aankondigen. Daardoor kan het gebeuren dat als het dopaminesysteem door drugsgebruik bovenmatig wordt geprikkeld, het najagen van de herhaling van deze effecten andere belangrijke, doelgerichte activiteiten gaat overheersen.

2. Nieuwe neurobiologische verslavingsmodellen

Enkele recente studies wijzen uit dat, ondanks de cruciale en onomstotelijke rol die dopamine bij beloning speelt, drugs niet noodzakelijk tot verslaving leiden via een direct effect op dopaminerge neuronen. Er is enig bewijs gevonden dat dopamine verder in de keten van invloed is op twee andere neuromodulators, namelijk noradrenaline en serotonine, die respectievelijk verantwoordelijk zijn voor de waakzaamheid en de beheersing van impulsen. Dierproeven geven aan dat noradrenerge en serotonerge neuronen aan elkaar zijn gekoppeld (d.w.z. elkaars activiteit beperken) en dat herhaalde blootstelling aan drugs deze koppeling verstoort. Na verloop van tijd worden

de noradrenerge en serotonerge neuronen autonoom en hyperreactief voor externe stimuli en wellicht kan deze langdurige door drugsgebruik veroorzaakte ontkoppeling het disfunctioneren verklaren op het gebied van motivatie en het vermogen om impulsen te onderdrukken.

Dierproeven en ander bewijs wekken de indruk dat de kwetsbaarheid voor verslaving aanzienlijk uiteenloopt. Door nieuwe technologieën kan met behulp van neurobiologisch onderzoek een begin worden gemaakt met het in kaart brengen van neuropsychologische en genetische verschillen tussen mensen die van invloed kunnen zijn op de kans die zij lopen om door het gebruik van drugs een verslaving te ontwikkelen.

3. Nieuwe technologieën op het gebied van verslavingsonderzoek

Ontwikkelingen in de genomische en moleculaire biologie, zoals de mogelijkheid om receptorsubtypen, transporters en endogene agonisten te klonen en te sequencen, hebben wetenschappers in staat gesteld om relevante receptor- en transportergebieden in kaart te brengen en specifiek te behandelen met medicijnen die de activiteit blokkeren (antagonisten) dan wel stimuleren (agonisten of gedeeltelijke agonisten). Bovendien zijn er genetische manipulatietechnieken toegepast op diermodellen om de activiteit van een specifiek te analyseren molecuul te vergroten (d.w.z. mutanten met overexpressie) of te blokkeren (d.w.z. transgene knock-out van dominant-negatieve mutanten).

In genetische studies bij mensen is geprobeerd specifieke voor verslaving vatbare genen te vinden. Grootschalige koppelingsonderzoeken en associatiestudies hebben een groot aantal veelbelovende kandidaat-genen opgeleverd die mensen kwetsbaar maken voor verslaving, maar tot nu toe zijn slechts enkele allelen consistent gerepliceerd en veel van de associaties zijn slechts beperkt.

Neurologische beeldvorming, waarbij gebruik wordt gemaakt van technologieën als functionele magnetische resonantie imaging (fMRI), positron emissie tomografie (PET), single photon emissie computer tomografie (SPECT), magneto-encefalografie (MEG), en elektro-encefalografie (EEG), heeft inzicht gegeven in de manier waarop door drugs veroorzaakte veranderingen in de hersenen het type cognitieve stoornissen kan veroorzaken dat wordt waargenomen bij mensen die verslaafd zijn aan drugs. Het betreft niet-invasieve technieken die kunnen helpen bij de vaststelling

„Ontwikkelingen in de neurowetenschappen veranderen ons inzicht in de manier waarop mensen verslaafd raken aan drugs en dit biedt mogelijkheden om onderzoek te doen naar nieuwe behandelmethoden. We moeten er echter voor zorgen dat deze nuttige nieuwe benaderingen nauwkeurig worden geëvalueerd voordat zij worden ingevoerd om zo groot mogelijke successen te kunnen boeken en de financiële doelmatigheid te waarborgen.”

Wolfgang Götz,
directeur van het EWDD

van de neuropsychologische stoornissen die aan de basis kunnen liggen van iemands onvermogen om te stoppen met het gebruik van drugs.

4. Traditionele en nieuwe verslavingsbehandelingen

Verslaving wordt van oudsher bestreden met een combinatie van farmacologische en psychosociale behandelingen. Gebruikelijke farmacologische behandelingen zijn onder meer: i) medicijnen die de werking van de verslavende drug blokkeren (bijv. altrexone om een terugval naar heroïneverslaving te voorkomen) of het gebruik ervan onaangenaam maken (bijv. disulfiram voor alcoholverslaving) of ii) medicijnen die dienen als een minder schadelijke versie van de verslavende drug en deze vervangen (bijv. substitutiebehandeling voor opioïden met methadon). Nicotinevervangings therapie is een veelgebruikte vorm van substitutiebehandeling voor het roken van tabak, maar deze is niet bijzonder effectief. Sommige behandelingen kunnen ook gedurende een korte periode worden gebruikt om mensen te helpen alle drugs te ontwennen. Tot de psychosociale interventies behoren onder andere cognitieve gedragstherapie, *motivational interviewing*, drugscounseling en praatgroepen die met een 12-stappenplan werken. Deze therapieën vormen een belangrijke aanvulling op de farmacologische en medische behandelingen die kunnen leiden tot een succesvol resultaat op de lange termijn.

Ontwikkelingen in het neurobiologisch onderzoek naar verslaving hebben geleid tot het gebruik van medicijnen die gericht zijn op het

dopaminerge systeem. Deze strategie is echter nog niet effectief gebleken bij de behandeling van verslaving, mogelijk omdat men zich heeft gericht op de verkeerde dopaminereceptor (nl. D2) of omdat ook andere modulerende neurotransmittersystemen in overweging moeten worden genomen.

Er wordt een aantal andere innovatieve behandelingsbenaderingen ontwikkeld en onderzocht die nieuwe manieren kunnen opleveren om bepaalde vormen van drugsverslaving aan te pakken. Het gaat onder andere om immunotherapieën in de vorm van „vaccins” tegen de effecten van nicotine, cocaïne en heroïne, die zich in de bloedbaan binden aan de betreffende drug, waardoor wordt voorkomen dat de drug de hersenen bereikt. Neurochirurgie is de meest invasieve en permanente vorm van experimentele behandeling, maar hiertegen bestaan ernstige ethische bezwaren. Een behandeling die minder extreem is, maar nog altijd leidt tot bezorgdheid op ethisch vlak, is diepe hersenstimulatie, waarbij elektrische elektroden worden ingebracht in die gebieden van de hersenen die een rol spelen bij verslaving, zoals de insula. Een minder invasieve methode is transcraniale magnetische stimulatie, waarbij een kleine magnetische spoel tegen iemands schedel wordt geplaatst om de hersenactiviteit te blokkeren of te stimuleren. Van geen van deze benaderingen is de effectiviteit momenteel bewezen en aan allemaal zijn zowel mogelijke kosten als baten verbonden.

5. Causale verslavingsmodellen

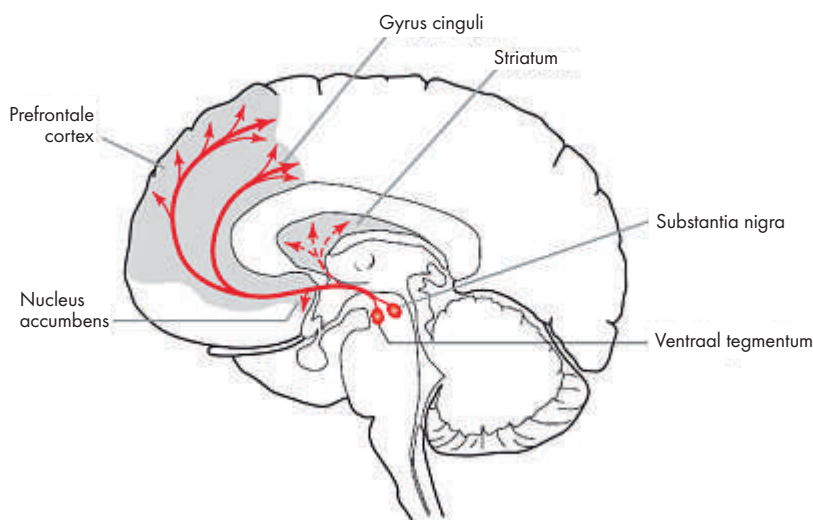
Het is belangrijk te weten hoe er in de samenleving wordt aangekeken tegen verslaving om te kunnen besluiten welke reacties geschikt zijn. De definitie van verslaving als een stoornis waarbij iemands controle over zijn of haar drugsgebruik is verminderd kan worden afgezet tegen de traditionele zienswijze waarin drugsgebruikers werden beschouwd als autonome individuen die zich vrijwillig inlieten met illegale activiteiten. Zelfs nu nog blijven sommige auteurs sceptisch over het bestaan van verslaving, en de vraag in hoeverre verslaafden autonoom handelen blijft van fundamenteel belang. Het model waarin verslaving wordt gezien als hersenaandoening staat op gespannen voet met de zienswijze dat drugsgebruik altijd een vrijwillige keuze is, omdat er in het eerste model vanuit wordt gegaan dat langdurig drugsgebruik leidt tot duurzame veranderingen in de hersenstructuur die de vrijwillige controle ondergraven. Deze veranderingen in de hersenen kunnen verklaren waarom verslaafden ondanks de tolerantie voor de aangename effecten van drugs en de ernstige nadelige gevolgen ervan blijven gebruiken, maar dit model kan ook worden gebruikt om te bepleiten dat het verslaafden ontbreekt aan de autonomie die nodig is om weloverwogen keuzen te maken of daarnaar te handelen. Drugsgebruik bestaat uit een ingewikkelde verzameling gedragspatronen en

zelfs de mate van autonomie van verslaafden varieert. Een te eenvoudige interpretatie van het nieuwe neurobiologische bewijs brengt het risico met zich mee dat voorstanders, die wat al te optimistisch zijn over hun vermogen om verslaving te genezen, het oneigenlijk zouden kunnen gebruiken ter rechtvaardiging van gedwongen, uiterst invasieve of zelfs schadelijke behandelingen en zonder dat voldoende rekening wordt gehouden met de mensenrechten en de ethische implicaties in bredere zin.

6. Ethische en beleidsimplicaties

Neurobiologisch onderzoek kan een aanzienlijke bijdrage leveren aan ons begrip van de mate waarin verslaafden autonoom zijn, en dus verantwoordelijk voor hun handelen. De autonomie die verslaafden hebben bij het maken van keuzen over hun drugsgebruik is zonder twijfel verminderd op het moment dat zij onder invloed zijn of last hebben van ernstige ontwenningsschijnselen. De mate waarin deze vermindering zich voordoet loopt echter zeer uiteen en weloverwogen instemming, d.w.z. dat iemand zonder dwang instemt met een behandeling terwijl hij of zij zich volledig bewust is van de mogelijke risico's en voordelen, kan en moet worden verkregen nadat de patiënt is gestabiliseerd. Als neurobiologisch onderzoek leidt tot de ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden, dan zullen deze zich bij de bestaande behandelingen voegen en daarop hopelijk een aanvulling vormen. Patiënten zullen moeten worden voorgelicht over de verschillende behandelopties, en de kosten en baten van elke nieuwe therapie moeten nauwkeurig worden afgewogen, evenals de potentiële werkzaamheid ervan. Behandelingen die invasief of gevaarlijk zijn kunnen moeilijk worden gerechtvaardigd als er ook veiliger opties voorhanden zijn. Er zullen ongetwijfeld belangrijke ethische vragen rijzen als patiënten niet vrij kunnen kiezen welke behandeling zij kunnen ondergaan: deze vragen zullen waarschijnlijk vooral belangrijk zijn bij behandelingen die worden aangeboden binnen het strafrechtelijk systeem omdat daar sprake kan zijn van een zekere mate van dwang. Een algemeen aanvaard ethisch beginsel is dat de zorg die beschikbaar is in een gevangenisomgeving gelijk moet zijn aan de zorg die beschikbaar is voor de gemeenschap als geheel. Ethische vragen zouden opkomen als nieuwe therapieën onevenredig gericht zouden zijn op de gevangenispopulatie, terwijl gedetineerden andere behandelingen met een bewezen werkzaamheid zouden worden onthouden.

Dopaminerge projecties vanuit de middenhersen naar de voorhersen



Opmerking: Mesocorticolimbische dopaminerge neuronen uit het ventraal tegmentum en de substantia nigra projecteren op een belangrijke structuur van het beloningssysteem, de nucleus accumbens, en op de gebieden van de cortex die hoofdzakelijk verantwoordelijk zijn voor het nemen van besluiten, zoals het besluit om drugs te gebruiken (bijv. de prefrontale cortex en de gyrus cinguli). Projecties vanuit de middenhersen brengen ook verbindingen tot stand met de nucleus caudatus en het putamen (aangeduid als Striatum in de afbeelding).

Bron: Hyman e.a., 2006.

De reeks berichten over drugbeleid, **Drugs in beeld**, wordt uitgegeven door het Europees Waarnemingscentrum voor drugs en drugsverslaving (EWDD) in Lissabon. De communiqués worden regelmatig gepubliceerd in de 23 officiële talen van de Europese Unie en in het Noors en Turks. Oorspronkelijke taal: Engels. Reproductie is toegestaan onder vermelding van de bron.

Een gratis abonnement kan per e-mail worden aangevraagd: publications@emcdda.europa.eu

Rua da Cruz de Santa Apolónia, 23-25, 1149-045 Lissabon, Portugal
Tel. +351 218113000 • Fax +351 218131711
info@emcdda.europa.eu • www.emcdda.europa.eu

Conclusies en beleidsoverwegingen

1. **Neurowetenschap heeft de potentie om ons inzicht in verslaving te vergroten en kan leiden tot nieuwe behandelmethoden. Studies op dit gebied moeten verder ondersteund worden, terwijl tegelijkertijd moet worden nagegaan hoe Europees onderzoek aangemoedigd en het best georganiseerd kan worden.**
2. **De aanname dat herhaaldelijk drugsgebruik leidt tot langdurige wijzigingen in de neurotransmissie in de hersenen vormt een sterk argument voor onderzoek dat is gericht op het in kaart brengen van deze wijzigingen en het zoeken naar manieren om deze ongedaan te maken.**
3. **Nieuwe methoden als neurologische beeldvorming en genetisch onderzoek kunnen bijdragen tot een beter inzicht in verschillen in vatbaarheid voor verslaving, zelfs al zijn sociale factoren zeker ook van belang. Het blijft echter de vraag in hoeverre deze methoden ook in de praktijk kunnen worden gebruikt.**
4. **De werkzaamheid van nieuwe immunologische benaderingen en neurologische technieken zal nauwkeurig moeten worden onderzocht. Sommige benaderingen op dit terrein kunnen worden gebruikt op manieren die aanleiding geven tot het stellen van belangrijke ethische en sociale vragen, die de mogelijke voordelen kunnen wegnemen of daaraan zelfs afbreuk kunnen doen.**
5. **Neurobiologisch onderzoek biedt steun voor een „medisch verslavingsmodel“. Veel vraagstukken die verband houden met drugs betreffen echter het gebruik van illegale drugs door mensen die daaraan niet verslaafd zijn, en de vraag welke benaderingen geschikt zijn om verslaafden – met name degenen die niet willen worden behandeld – te stimuleren in behandeling te gaan, is van cruciaal belang.**
6. **Een grote uitdaging voor beleidsmakers zal bestaan in het vinden van manieren om het publiek voor te lichten over de neurobiologische basis voor verslaving, terwijl tegelijkertijd wordt onderkend dat ook individuele en sociale keuzen van invloed zijn op drugsgebruik en verslaving.**

Belangrijkste bronnen

Deroche-Gamonet, V., Belin, D. en Piazza P. V. (2004), „Evidence for addiction-like behavior in the rat“, *Science*, Vol. 305, No 5686, blz. 1014-1017.

EWDD (2009), „Addiction neurobiology: ethical and social implications“ *Monograph nr. 9*, Europees Waarnemingscentrum voor drugs en drugsverslaving, Lissabon (nog niet gepubliceerd).

Goodman, A. (2008), „Neurobiology of addiction: An integrative review“, *Biochemical Pharmacology*, Vol. 75, Issue 1, blz. 266-322.

Hyman, S. E., Malenka, R. C. en Nestler, E. J. (2006), „Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory“, *Annual Review of Neuroscience*, Vol. 29, blz. 565-598.

Nutt, D., Robbins, T. en Stimson, G. (2007), „Drugs futures 2025“, in: Nutt, D., Robbins, T., Stimson, G., Ince, M. & Jackson, A. (uitg.), *Drugs and the future: Brain science, addiction and society*, Academic Press, London, blz. 1-6.

Schultz, W., Dayan, P. en Montague, P. R. (1997), „A neural substrate of prediction and reward“, *Science* 275, blz. 1593-1599.

Tassin, J.-P. (2008), „Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons as a molecular basis of stable changes in behavior induced by repeated drugs of abuse“, *Biochemical Pharmacology*, Vol. 75, Issue 1, blz. 85-97.

Volkow, N. D., Fowler, J. S. en Wang, G. J. (2004), „The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: Brain circuits and treatment strategies“, *Neuropharmacology*, Vol. 47, Supplement 1, blz. 3-13.

Informatie op internet

Algemene Vergadering van de Verenigde Naties (1948), *Universele Verklaring van de rechten van de mens*, Verenigde Naties, Helsinki

<http://www.unhcr.ch/udhr/lang/dut.pdf>

Unaid (2006) *International Guidelines on HIV/AIDS and Human Rights (consolidated version)* (Internationale richtlijnen betreffende HIV/AIDS en mensenrechten (geconsolideerde versie)), Bureau van de Hoge Commissaris voor de mensenrechten van de Verenigde Naties en het gezamenlijk programma van de Verenigde Naties inzake HIV/AIDS, Genève

http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub07/jc1252-internguidelines_en.pdf

GeneWatch UK (2004), „Three reasons not to buy the NicoTest genetic test“, (Drie redenen om de genetische test NicoTest niet te kopen)

http://www.genewatch.org/uploads/f03c6d66a9b354535738483c1c3d49e4/Nicotest_brief_final.pdf



Publicatiebureau
Publications.europa.eu

OFFICIËLE UITGEVER: Bureau voor officiële publicaties der Europese Gemeenschappen
© Europees Waarnemingscentrum voor Drugs en Drugsverslaving, 2009
DIRECTEUR: Wolfgang Götz
AUTEUR: Dr Jean-Pol Tassin, Directeur Onderzoek, Inserm, Collège de France
REDACTIE: Marie-Christine Ashby
GRAFISCH ONTWERP: Dutton Merryfield Ltd, Verenigd Koninkrijk
Printed in Luxembourg