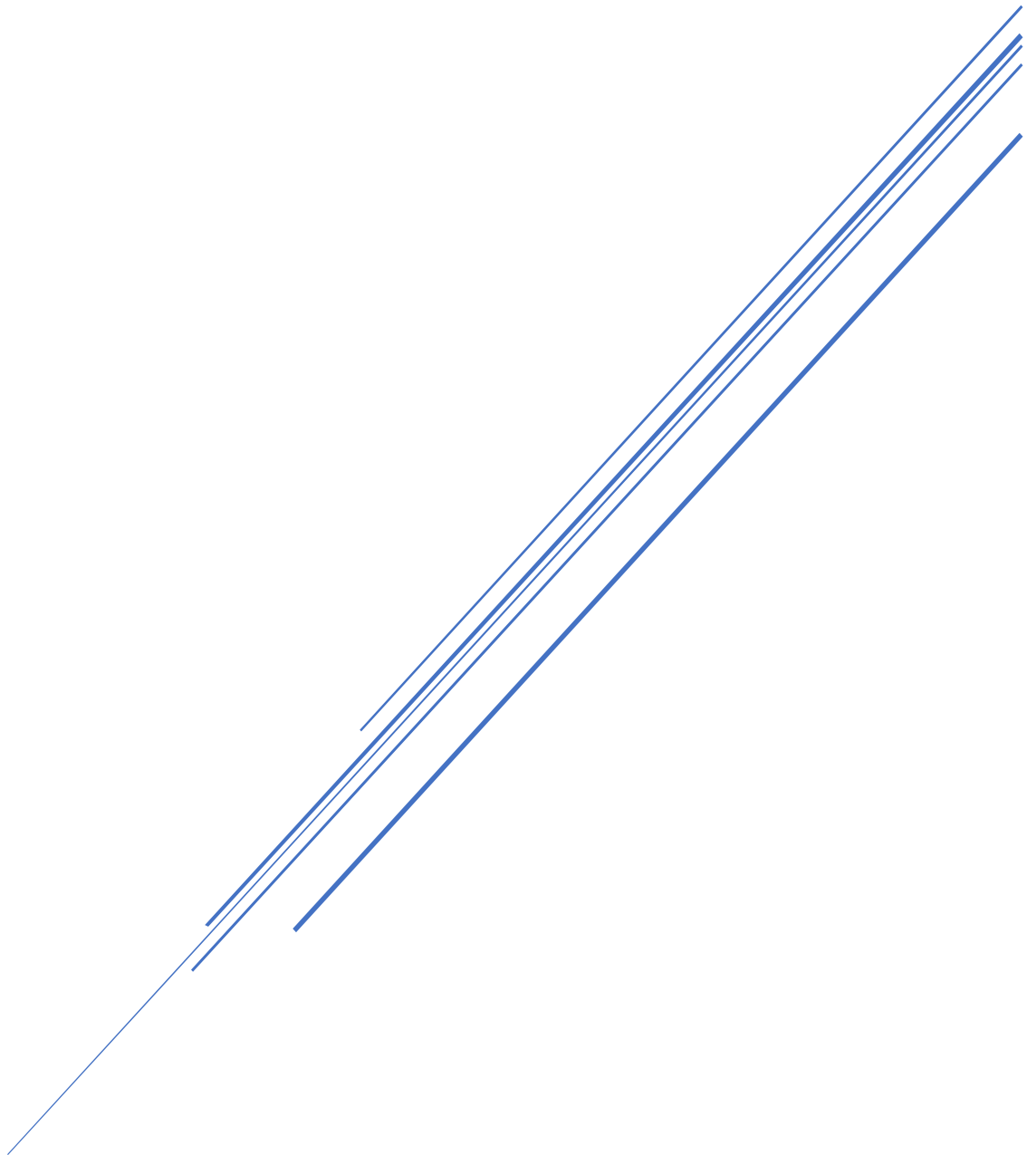


# Eetverslaafden helpen door het aanbieden van een alternatieve beloning



## Inhoud

<b>Samenvatting</b> .....	<b>2</b>
<b>1. Inleiding</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Homeostatische regulatie van energiehuishouding</b> .....	<b>4</b>
2.1 <i>De perifere en centrale controlecentra</i> .....	4
2.2 <i>De hypothalamische controlecentra</i> .....	4
2.3 <i>De rol van de hersenstam in de energiehuishouding</i> .....	6
2.4 <i>Invloed van opioïden op de energiehuishouding</i> .....	6
2.5 <i>Het endocannabinoïde systeem</i> .....	6
2.6 <i>Energieverbruik</i> .....	7
2.7 <i>Homeostatische &amp; niet-homeostatische factoren</i> .....	7
<b>3. De rol van het beloningssysteem in voedselinname</b> .....	<b>9</b>
3.1 <i>Mismatch tussen energiehomeostase en omgeving</i> .....	9
3.2 <i>Dopamine systeem</i> .....	9
3.3 <i>Het 'willen' en 'lusten' van voedsel</i> .....	11
3.4 <i>De plezierige effecten van voedsel</i> .....	11
<b>4. Eten: van belonend naar verslavend</b> .....	<b>13</b>
4.1 <i>Verminderde gevoeligheid voor een beloning</i> .....	13
4.2 <i>Veranderingen in het beloningssysteem</i> .....	13
4.3 <i>Het endocannabinoïde systeem en verslaving</i> .....	14
4.4 <i>Energierijk voedsel geeft meer beloning dan groenten</i> .....	14
<b>5. Ene beloning vervangen door andere beloning</b> .....	<b>15</b>
5.1 <i>Drugs vervangen door een alternatief</i> .....	15
5.2 <i>Exercise als alternatieve beloning</i> .....	15
<b>6. Exercise als alternatief voor eten</b> .....	<b>17</b>
<b>Referentielijst</b> .....	<b>19</b>

## Samenvatting

De energiehuishouding in ons lichaam wordt zeer nauwkeurig gereguleerd door verschillende perifere en centrale controlecentra. De hoeveelheid hormonen en nutriënten in ons bloed zijn de homeostatische signalen voor deze controlecentra en hierdoor wordt de energiebalans in stand gehouden. Dat we soms meer eten dan ons lichaam nodig heeft, wordt mede veroorzaakt door één van de belangrijkste niet-homeostatische factoren beloning. Activering van het beloningssysteem zorgt voor versterking van het gedrag dat de beloning veroorzaakt. Hierbij spelen verschillende hersengebieden een rol. Herhalende activatie van het beloningssysteem kan ervoor zorgen dat eten een gewoonte wordt en dan kan er een verslaving ontstaan. Bij een verslaving ben je eerst verslaafd aan de plezierige effecten van voedsel maar later aan signalen gekoppeld aan voedsel. Er zijn verschillende veranderingen in het beloningssysteem te zien bij een verslaving. Verder kan het beloningssysteem op verschillende manieren geactiveerd worden waardoor het bijbehorende gedrag versterkt wordt. Doordat er overlap is in de manieren waarop het beloningssysteem geactiveerd wordt, kan de ene beloning vervangen worden door de andere beloning. Een geschikt alternatief voor voedsel zou fysieke activiteit (exercise) kunnen zijn. Exercise zorgt ook voor activatie van het beloningssysteem en er zijn aanwijzingen dat hierdoor het plezierige effect van voedsel vervangen kan worden. Als door exercise het plezierige effect van voedsel kan worden vervangen en het zorgt voor een verminderde voedselinname, zou het een potentiële bijdrage kunnen leveren aan de behandeling van een eetverslaving.

## 1. Inleiding

Overeten komt vaak voor, mensen eten meer dan hun lichaam nodig heeft waardoor de kans op overgewicht groter wordt. Overgewicht komt tegenwoordig steeds vaker voor en heeft een negatief effect op de gezondheid waardoor het een steeds groter probleem wordt in de maatschappij. Overgewicht kan dus ontstaan door een verstoorde energiebalans van ons lichaam veroorzaakt door eten. Onze energiehuishouding wordt zeer nauwkeurig gereguleerd door verschillende perifere en centrale controlecentra. De hoeveelheid hormonen en nutriënten in ons bloed zijn de homeostatische signalen voor deze controlecentra. De verwerking van deze signalen in de controlecentra zorgt voor de regulatie van de energiehuishouding. Hierdoor worden we bijvoorbeeld getriggerd om te eten wanneer ons lichaam energie nodig heeft. Toch eten we vaak meer dan ons lichaam aan energie nodig heeft, dit gebeurt vaak met lekker eten dat vol zit met koolhydraten en vetten (energierijkvoedsel). Hier spelen niet-homeostatische factoren een rol waarvan beloning één van de belangrijkste is. De mensheid heeft periodes van schaarste gekend waarin het eten van voornamelijk energierijkvoedsel functioneel gedrag was om deze schaarse periodes te overleven en daarom werd dit gedrag beloond. Dit beloningssysteem wordt ook tegenwoordig nog geactiveerd door het eten van energierijkvoedsel ondanks dat er eten in overvloed is. Bij het oproepen van deze beloning spelen verschillende hersengebieden een rol.

Het beloningssysteem wordt geactiveerd door de plezierige effecten van voedsel, dit wordt gereguleerd door het dopaminesysteem, het opioïde systeem en het endacannabinoïde systeem. Hierbij spelen verschillende neurotransmitters een rol waarvan dopamine één van de belangrijkste neurotransmitters van het beloningssysteem is. Het eten van smakelijk voedsel zorgt voor een stijging van de dopamine levels waardoor het beloningssysteem wordt geactiveerd. Iemand met een verslaving is minder gevoelig voor beloning, hierdoor zijn ze geneigd de dopamine levels meer te verhogen door het eten van smakelijk voedsel. Hierdoor wordt het beloningssysteem vaker geactiveerd en het gedrag meer versterkt. Hierdoor ga je vaker eten, kan eten veranderen in een gewoonte en kan er een verslaving ontstaan. Als je verslaafd bent word je niet meer getriggerd door het plezierige effect van eten maar door signalen gekoppeld aan eten. Dit komt onder andere door veranderingen in het dopaminesysteem die te zien zijn bij een verslaving. Daarnaast zorgen deze veranderingen in het dopaminesysteem ook voor de gedragingen kenmerkend voor verslaving zoals dwangmatig gedrag en controleverlies.

Het eten van smakelijk voedsel kan dus zorgen voor de activatie van het beloningssysteem waardoor het gedrag versterkt wordt en je meer gaat eten. Hierdoor krijgt het lichaam meer energie binnen dan het nodig heeft wat kan leiden tot overgewicht. Overeten kan ook leiden tot een verslaving waarbij het gedrag steeds vaker moet worden uitgevoerd om hetzelfde belonende gevoel te ervaren. De behandeling van een eetverslaving is een langdurig en zwaar traject waarbij het zou kunnen helpen als het belonende gevoel alsnog wordt ervaren maar dat dit niet tot stand hoeft te komen door te eten. Als het beloningsgevoel door een alternatief kan worden ervaren zou het eetverslaafden kunnen helpen van hun eetverslaving af te komen.

## 2. Homeostatische regulatie van energiehuishouding

We weten allemaal dat we door te eten ons lichaam energie geven en dat we door te sporten energie verbruiken. Maar wat zorgt ervoor dat wij gaan eten als de energie op is en hoe wordt de hoeveelheid energie in ons lichaam in balans gehouden? Deze energiehuishouding in het lichaam wordt zeer nauwkeurig gereguleerd door verschillende circuits in de hersenen. De energiebalans bestaat uit de energie-inname en energieverbruik. Energie-inname bestaat uit voedselinname en energieverbruik bestaat uit het basale metabolisme, dus de energie die nodig is voor het functioneren van alle organen. Daarnaast wordt energieverbruik ook bepaald door thermogenese en fysieke activiteit (exercise). De homeostatische regeling van de energiebalans staat onder centrale en perifere controle en de integratie tussen deze twee controle circuits. Fluctuaties in circulerende nutriënten en hormonen vormen de homeostatische signalen voor de verschillende controlecentra (Abdalla, 2017). Het verwerken van deze signalen over de energiebalans leidt tot eetlustremmend of eetluststimulerend gedrag.

### 2.1 De perifere en centrale controlecentra

De perifere controle van de energiebalans wordt voornamelijk gereguleerd door hormonen die invloed hebben op de voedselinname. Voedselinname wordt beïnvloed door verschillende honger-, verzadigings- en vethormonen. Veel van zulke hormonen worden geproduceerd door het maagdarmkanaal, zoals cholecystokinin (CCK), glucagon, insuline en nog vele andere die allemaal een rol spelen in de voedselinname. Er worden ook hormonen geproduceerd door het vetweefsel, zoals leptine waarvan de concentratie verhoogt na het eten van een maaltijd en verlaagt tijdens periodes van vasten. Leptine geeft informatie over de hoeveelheid vetweefsel (Abdalla, 2017). Signalen vanuit het maagdarmkanaal en het vetweefsel gaan naar het centrale zenuwstelsel (CNS) waar zich de centrale controlecentra voor de voedselinname bevinden (zie figuur 1 voor de verschillende perifere en centrale controlecentra). De signalen worden dus gevormd door hormonen die zorgen voor een verzadigd of hongerig gevoel. De centrale controlecentra bestaan voornamelijk uit de hypothalamische controlecentra en de hersenstam en ontvangen deze signalen. Na het verwerken van deze signalen wordt het lichaam aangestuurd om meer of minder te eten en zorgt hiermee voor het in stand houden van de energiebalans.

### 2.2 De hypothalamische controlecentra

De hypothalamische controlecentra bestaan uit verschillende belangrijke gebieden, zoals de arcuate nucleus (ARC), de paraventriculaire nucleus (PVN), de dorsomediale nucleus (DMN), de ventromediale nucleus (VMN) en de laterale hypothalamische area (LHA) (Abdalla, 2017). Deze hersengebieden hebben allemaal een functie binnen de hypothalamische controlecentra en hebben ook onderlinge connecties. Dit kan uiteindelijk resulteren in een verhoogde of verlaagde voedselinname afhankelijk van de betrokken neurotransmitters.

De ARC bevindt zich op een plek met een zwakke bloed-hersenen barrière en daardoor kan het de concentraties van hormonen en nutriënten in het bloed waarnemen en besluiten om de productie van neuromodulators te veranderen. Deze neuromodulators zijn betrokken bij de regulatie van energiehomeostase door het stimuleren of remmen van de eetlust. Zo bestaat de ARC uit neuronen die zorgen voor stimulatie van eetlust door activatie van neuropeptide Y (NPY) en agouti related peptide (AgRP) maar bevat ook neuronen die de voedselinname remmen door de activatie van pro-opiomelanocortin (POMC) en cocaine- en amfetamine- gereguleerde transcriptie (CART). Deze beide soorten neuronen in de ARC, die dus voedselinname stimuleren of remmen, projecteren op de DMN, PVN en LHA (Abdalla, 2017). NPY uit de ARC is een belangrijke neurotransmitter in de hersenen en heeft een eetluststimulerende werking via de Y1 en Y5 receptoren. Zo verhoogt de NPY-concentratie in de hypothalamus tijdens het vasten en verlaagt na voedselinname (Abdalla, 2017). NPY-injectie in

de hypothalamische PVN zorgt voor een verhoging van de inname van koolhydraat rijk voedsel. Dit laat zien dat NPY ook betrokken is bij voedselkeuze (Tempel & Leibowitz, 1993). POMC zorgt voor de productie van melanocortin peptides, een groep eiwitten met een eetlustremmende werking, zoals adrenocorticotropische hormoon (ACTH) en  $\alpha$ -melanocytsstimulerend hormoon ( $\alpha$ -MSH). De melanocortin peptides binden aan vijf verschillende melanocortin receptoren (MC-Rs), waarvan MC4-R en MC3-R zich bevinden in de hersenen. AgRP is een antagonist van de MC4-R en MC3-R en zorgt hiermee voor een toename van voedselinname. De melanocortin peptides, de 5 verschillende melanocortin receptoren waaraan ze binden en AgRP vormen samen het melanocortin systeem. De meeste neuronen die POMC bevatten, bevatten ook CART-mRNA. CART kan een eetlust stimulerende of remmende werking hebben (Abdalla, 2017). Neurotensin (NT) is ook een neuropeptide en bevindt zich in de hersenen en in het maagdarmkanaal. Perifeer toegediende NT zorgt voor een remming van voedselinname door verhoging van de POMC-mRNA in de ARC (Ratner et al., 2016).

Zoals eerder genoemd, speelt ook de PVN in de hypothalamus een rol in de energiehuishouding. De PVN bevat verschillende neuronen met een eetlustremmende werking, zoals de corticotropin-releasing hormoon (CRH), oxytocin, en thyrotropine-releasing hormoon (TRH). CRH in de PVN reguleert de activiteit van de hypofyse bijrijke as, maar reguleert dus ook de voedselinname (Abdalla, 2017). Uit onderzoek is gebleken dat CRH in vissen de eetlustremmende werking van  $\alpha$ -MSH reguleert (Matsuda et al., 2008). De werking van de hypothalamische peptide oxytocin is met name betrokken bij de reproductieve functies, maar speelt ook een belangrijke rol in eetgedrag en metabolisme. Het toedienen van oxytocin leidt tot een remming van voedselinname, een verhoging van energie verbruik en een verlaging in glucose-concentraties (Abdalla, 2017). Noradrenaline bevindt zich ook in de PVN en heeft een verhogend effect op de voedselinname. Noradrenaline verhoogt met name de inname van koolhydraatrijk voedsel, en in mindere mate de inname van vetrijk voedsel (Tempel & Leibowitz, 1993).

In de DMN in de hypothalamus eindigen veel NPY- en  $\alpha$ -MSH-neuronen die komen vanaf de ARC. De  $\alpha$ -MSH in de DMN projecteren weer op de TRH bevattende neuronen in de PVN, waar TRH een eetlustremmende werking heeft (Abdalla, 2017).

De LHA bevat cellen die de neuropeptiden orexin A en B produceren in de hypothalamus. Orexin A heeft een eetlust stimulerende functie bij een injectie in onder andere de LHA, PVN en de DMN. Naast de orexin producerende cellen bevat de LHA ook melanin-concentrerend hormoon (MCH) producerende cellen. MCH is onder andere betrokken bij de regulering van eetgedrag en energiebalans. De orexin en MCH producerende cellen worden gestimuleerd door NPY en AgRP vanuit de ARC en hebben dus een eetlust stimulerende werking (Abdalla, 2017).

In de VMN bevindt zich een grote hoeveelheid brain-derived neurotrophic factor (BDNF). BDNF is een eiwit met een eetlustremmende werking. NPY, AgRP en POMC van de ARC beïnvloeden de VMN (Abdalla, 2017). POMC doet dit door middel van zijn rol in de activatie van BDNF-neuronen in de VMN om voedselinname te verminderen (Xu et al., 2003).

Galanin-like peptide (GALP) en galanin behoren tot de galanin familie en zijn neuropeptides betrokken bij eetlust. GALP bevindt zich onder andere in de ARC, de median eminence (ME) en de PVN. De concentratie van hormonen en nutriënten in het bloed reguleren de hoeveelheid GALP in de hersenen. GALP kan zorgen voor activatie van eetlust stimulerende neuronen (o.a. NPY en orexin) in de LHA en DMN en hierdoor verhoogt GALP de voedselinname. Deze eetlust stimulerende effecten zijn allemaal acute effecten van GALP-toediening en hierbij speelt het dopamine systeem ook een rol. De effecten van GALP op lange termijn hebben een eetlustremmende werking en dit gaat via pro-inflammatoire mediators in de hersenen (Lawrence & Fraley, 2011). Galanin bevindt zich onder andere in de ARC, PVN, DMH en de LHA. Galanin speelt een rol in verschillende neurotransmittersystemen zoals het GABA, glutamaat en dopamine systeem in de ARC en het dopamine en noradrenaline systeem in de PVN. Door de interactie met deze verschillende systemen

heeft galanin een eetlust stimulerende functie (Genders, Scheller, & Djouma, 2020). Toediening van galanin in de PVN zorgt voor een met name verhoogde inname van vetrijk voedsel (Tempel & Leibowitz, 1993).

Er zijn dus verschillende neuronen en neuropeptiden in de hypothalamische controlecentra die betrokken zijn bij de regulatie van eetlust. Dit zorgt ervoor dat je meer of minder gaat eten waardoor de energiebalans in stand wordt gehouden.

### 2.3 De rol van de hersenstam in de energiehuishouding

De hersenstam is ook een onderdeel van de centrale controlecentra en daarom belangrijk voor de regulatie van de energiebalans. De hersenstam bevat het dorsal vagal complex (DVC), wat belangrijk is voor het waarnemen en verwerken van de perifere signalen van de maag naar de hypothalamus. De DVC bestaat uit de dorsal motoric nucleus van de nervus vagus (DVN), de area postrema (AP) en de nucleus tractus solitarius (NTS). In de NTS bevinden zich POMC-neuronen, die kunnen zorgen voor een vermindering van de voedselinname. De vagale afferente neuronen in de hersenstam bevatten receptoren voor verschillende hormonen die voedselinname reguleren, zoals cholecystokinine (CCK), gastrine, insuline, ghrelin, orexin en leptin (Abdalla, 2017). De hersenstam speelt op verschillende manieren dus ook een rol in de regulatie van de eetlust

### 2.4 Invloed van opioïden op de energiehuishouding

Opioïde peptiden bevinden zich in verschillende hersengebieden die belangrijk zijn bij de regulatie van energiehomeostase en daarmee ook invloed hebben op de voedselinname. Opiaten en opioïden bootsen de werking van deze opioïde peptiden na. Opiaten zijn alle stoffen die gezuiverd zijn uit opium, voorbeelden zijn morfine, codeïne en heroïne. Endogene opioïden worden door het lichaam geproduceerd uit de opioïde peptiden waarbij het pijnstillende effect voorop staat. Voorbeelden van endogene opioïden zijn endorfines, enkefalines, dynorfines en endomorfines. Deze opioïden binden aan drie verschillende receptoren;  $\mu$ -,  $\delta$ -,  $\kappa$ - opioïde receptoren (MOR, DOR, en KOR). Agonisten van de opioïde receptoren, zoals morfine of synthetisch enkefaline, zorgen voor een toename van voedselinname en antagonist, zoals naloxone of naltrexone, zorgen voor een afname van voedselinname (Nogueiras et al., 2012).  $\beta$ -endorfine bindt aan de MOR en bevindt zich in de ARC en de hersenstam waar het de eetlust stimuleert. Enkefaline bevindt zich in meerdere hersengebieden en bindt aan de DOR en MOR. Dynorfine bindt aan KOR en bevindt zich in het ruggenmerg en veel hersengebieden, waaronder de hypothalamus.

Het opioïde systeem en het melanocortin systeem werken ook op elkaar in. Zo bevatten POMC neuronen opioïde receptoren en kunnen POMC neuronen opioïden produceren. Daarnaast kan de stimulatie van AgRP (melanocortin receptor antagonist) geremd worden door de opioïde receptor antagonist naloxone, wat resulteert in een eetlust stimulerend effect. Ook het eetlust stimulerende effect van  $\beta$ -endorfine kan worden geremd door binding van agonisten aan de melanocortin receptoren in de hersenen (Nogueiras et al., 2012). Ook de effecten van NPY zijn afhankelijk van het opioïde systeem. Zo zorgt bijvoorbeeld de opioïde antagonist naloxone voor een remming van de NPY geïnduceerde stimulatie van de eetlust. Het opioïde systeem heeft ook invloed op het eetgedrag veroorzaakt door orexin A, zo kan naltrexone het eetlust stimulerende effect van orexin A verminderen (Nogueiras et al., 2012).

Opioïden hebben dus op verschillende manieren invloed op de eetlust en kan hiermee ervoor zorgen dat de energiebalans standhoudt.

### 2.5 Het endocannabinoïde systeem

Het endocannabinoïde systeem (ECS) is een lichaamseigen systeem wat beïnvloedt wordt door endogene cannabinoïden. Endogene cannabinoïden, oftewel endocannabinoïden (ECs), zijn cannabinoïden geproduceerd door het eigen lichaam. Het endocannabinoïde systeem heeft een rol

in de regulatie van de eetlust waarbij ECs zorgen voor het versturen van informatie tussen het centrale en perifere controlesysteem van de energiehuishouding. ECs binden aan de cannabinoïd receptoren 1 en 2 (CB1 en CB2). CB1 receptoren zijn vooral in de hersenen te vinden, de CB2 receptoren zijn voornamelijk te vinden in de periferie en spelen een rol in het immuunsysteem. De twee belangrijkste ECs in de hersenen zijn anandamide (AEA) en 2-arachidonyl glycerol (2-AG). Binding van ECs aan CB1 receptoren resulteert onder andere in een verhoogde eetlust en een hoger gewicht. Daarnaast zijn er verhoogde levels van ECs gevonden in de hypothalamus bij konijnen met obesitas. Deze resultaten wijzen op een rol van het ECS in de regulatie van voedselinname en energiebalans. Zo zorgt activatie van ECS ook voor een verhoging van de hypothalamische eetlust stimulerende neurotransmitters en voor een verlaging van de eetlustremmende signalen (Abdalla, 2017).

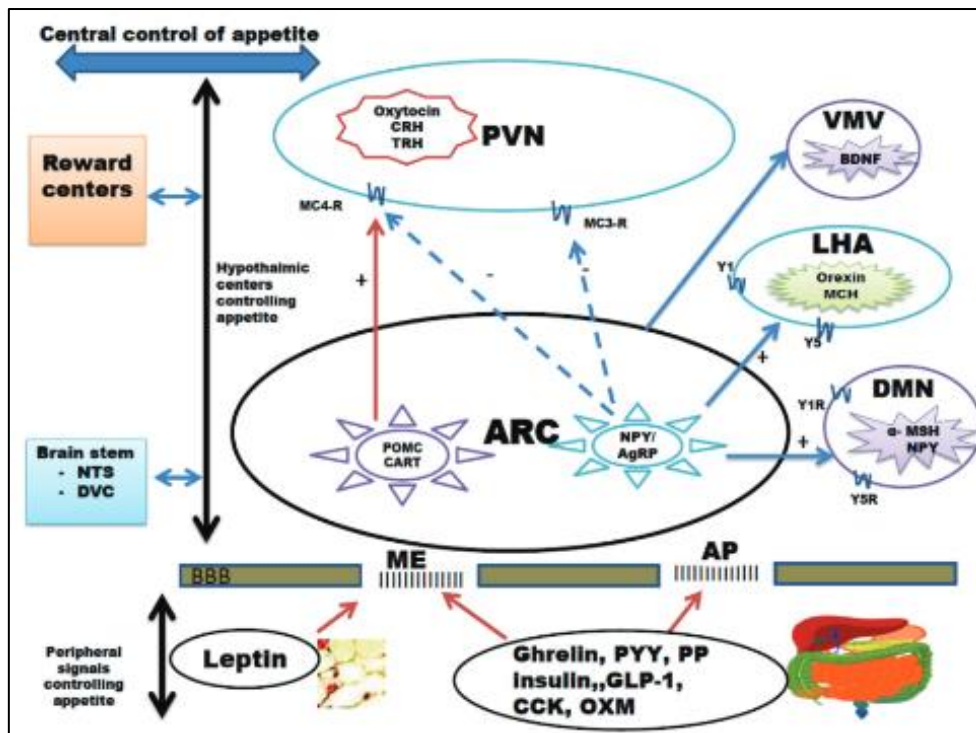
## 2.6 Energieverbruik

Naast energie inname, is energieverbruik ook zeer belangrijk voor de homeostatische regeling van de energiebalans. Als er namelijk een hoger energieverbruik is, zal de energie inname en dus ook de voedselinname veranderen om de energiebalans in stand te houden. Energieverbruik in mensen wordt bepaald door lichaamsgrootte, lichaamssamenstelling, gedrag en omgeving. Er zijn drie belangrijke componenten voor het totale energie verbruik; als eerste het basale metabolisme, dus het energieverbruik in rust, als tweede de energie die nodig is voor het verwerken en opnemen van voedsel (dieet-geïnduceerd energieverbruik) en als derde de activiteit-geïnduceerde energieverbruik. Voedselinname heeft naast invloed op de energie inname, ook invloed op het energieverbruik. Voedselinname beïnvloedt met name het dieet-geïnduceerde energieverbruik maar heeft ook invloed op de andere componenten van energieverbruik (Westerterp, 2016).

## 2.7 Homeostatische & niet-homeostatische factoren

Homeostatische signalen vanuit de perifere en centrale controlecentra zijn dus belangrijk voor het regelen van de energie inname en het energieverbruik. Deze homeostatische factoren zorgen er dus voor dat wij meer of minder gaan eten afhankelijk van de hoeveelheid energie in ons lichaam. Het zijn dus niet de homeostatische factoren die ervoor zorgen dat wij meer eten dan ons lichaam aan energie nodig heeft. Dit overeten kan wel komen door niet-homeostatische factoren die de energiehuishouding beïnvloeden. Niet-homeostatische factoren zijn bijvoorbeeld stress, cognitieve processen en beloning. Hiervan is beloning één van de belangrijkste niet-homeostatische factoren waarbij verschillende hersengebieden een rol spelen die samen het beloningssysteem vormen (Abdalla, 2017). Deze beloning kan ervoor zorgen dat mensen gaan overeten en dit maakt de kans op overgewicht en eetverslaving groter.





**Figuur 1.** De verschillende signalen van de perifere en centrale controlecentra die invloed hebben op de eetlust. Afkortingen: ARC – arcuate nucleus; NPY/AgRP – neuropeptide Y and agouti related peptide; POMC/CART – pro-opiomelanocortin and cocaine- and amphetamine-regulated transcript; PVN – paraventricular nucleus; LHA – lateral hypothalamic area; DMN – dorsomedial nucleus; VMN – ventromedial hypothalamic nucleus; ME – median eminence; AP – area postrema; GLP-1 – glucagon-like peptide-1; CCK – cholecystokinin; PP – pancreatic polypeptide; PYY – peptide YY; OXM – oxyntomodulin; BBB – blood-brain barrier; MCH – melanin-concentrating hormone; α-MSH – alpha melanocyte stimulating hormone; BDNF – brain derived neurotrophic factor; CRH – corticotrophin releasing hormone; NTS – nucleus tractus solitaries; DVC – dorsal vagal complex; TRH – thyroid releasing hormone; MC4-R – melanocortin receptor 4; MC3-R – melanocortin receptor 4; Y1R & Y5R – neuropeptide Y receptors 1 & 5 (Abdalla, 2017).

### 3. De rol van het beloningssysteem in voedselinname

Als iemand wordt gevraagd om 2 taartjes op te eten en daarvoor 200 euro krijgt, dan is de keuze waarschijnlijk snel gemaakt. Ook zijn er mensen die geld krijgen om af te vallen voor een bepaalde rol in een film, of mensen die willen afvallen voor het winnen van een bepaalde sportwedstrijd. De ervaring van stress voor zo'n sportwedstrijd of voor het halen van een deadline kan ervoor zorgen dat mensen heel veel of heel weinig gaan eten. Dit zijn allemaal niet-homeostatische factoren die invloed hebben op de energiehuishouding en dus niet worden gereguleerd door hormoon of nutriënt concentraties in het bloed. Eén van de belangrijkste niet-homeostatische factoren voor de regulatie van de energiehuishouding is beloning. Functioneel gedrag wordt beloond en zorgt ervoor dat we dit gedrag blijven uitoefenen. Eeuwenlang was overeten functioneel gedrag en werd de mens daarvoor beloond. In de tijd waarin wij nu leven is overeten geen functioneel gedrag meer maar worden we er wel nog steeds voor beloond (Berthoud, 2007). Mensen hebben dus gedurende evolutie aanpassingen ontwikkeld voor honger maar niet voor overeten, ook omdat de mens nog nooit is blootgesteld aan zo'n grote overvloed aan eten als de laatste 50 jaar (Westerterp, 2016). Het overeten wat vroeger dus functioneel gedrag was, is nu de oorzaak dat steeds meer mensen leiden aan overgewicht en eetverslaving.

#### 3.1 Mismatch tussen energiehoeostase en omgeving

Er is dus een mismatch tussen de energiehoeostase en de omgeving. Eten is namelijk een evolutionair behouden overlevingsmechanisme dat is ontstaan in de tijd dat mensen nog in schaarste leefden. In deze tijd was overeten functioneel gedrag om de tijden van schaarste te kunnen overleven waardoor mensen werden beloond voor het eten van energierijk voedsel. Het eten van koolhydraat- en vetrijk voedsel was vroeger dus goed en wordt nu nog steeds beloond door de hersenen ondanks dat er eten in overvloed is. Ook hoeven wij minder activiteit te verrichten dan mensen vroeger om aan eten te komen, dus er is een verlaagde fysieke activiteit. De verhoogde energie-inname en het verlaagde energie verbruik zorgt voor een verstoring in de energiehuishouding waarbij het beloningssysteem een belangrijke rol speelt (Berthoud, 2007). Deze mismatch tussen de energiehoeostase en de omgeving kan leiden tot overeten en overgewicht.

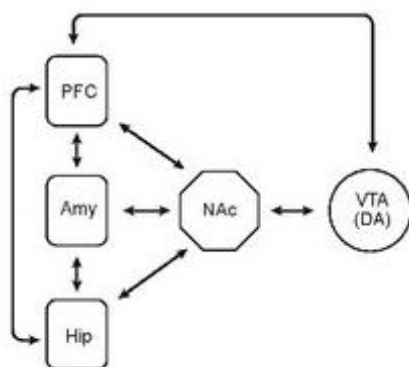
#### 3.2 Dopamine systeem

Activatie van het beloningssysteem leidt tot het beloningsgevoel waardoor het gedrag dat dit gevoel heeft veroorzaakt versterkt wordt. Zo zorgt het eten van energierijkvoedsel dus voor het beloningsgevoel waardoor je meer gaat eten, ook al heeft je lichaam genoeg energie. Het beloningssysteem bestaat uit het dopamine systeem, het opioïde systeem en het endocannabinoïde systeem waarbij verschillende hersengebieden betrokken zijn zoals de hippocampus, amygdala, pre-frontale cortex (PFC) en de middenhersenen (zie figuur 2) (Abdalla, 2017). Alle hersengebieden die het beloningssysteem vormen communiceren via dopamine. Verhoogde dopamine levels zorgen dan ook voor de activatie van het beloningssysteem. Informatie vanuit de dopaminerge en glutamaat neuronen komen samen op de GABA neuronen in de nucleus accumbens (NAc). De ventral tegmental area (VTA) is een gebied in de middenhersenen en bestaat voornamelijk uit dopaminerge en GABA neuronen, waarbij de productie van dopamine vanuit de dopaminerge neuronen van de VTA leiden tot beloning (Cooper, Robison, & Mazei-Robison, 2017). Dopaminerge neuronen vanuit de VTA gaan naar de NAc, hippocampus, amygdala, ventral pallidum en de PFC. Al deze gebieden vormen het mesocorticolimbic dopaminergic pathway en communiceren via dopamine. Deze pathway bestaat uit sterke connecties die reageren op motiverende stimuli (Love, 2014). Dopamine bindt aan D1-like receptoren (D1 & D5 receptor subtype) en D2-like receptoren (D2, D3 & D4 receptor subtypes). Beide type receptoren hebben invloed op het leren herkennen van een beloning. D1-like receptoren vormen de directe pathway en zijn vooral betrokken in de striatum en neocortex waar ze een belangrijke rol spelen in motorische handelingen. D2-like receptoren vormen de indirecte pathway en zijn vooral te vinden in het striatum en limbische

systeem waar ze betrokken zijn bij het emotionele aspect van beloning (Cooper, Robison, & Mazei-Robison, 2017).

Dopamine speelt dus een belangrijke rol bij het ontstaan van het beloningsgevoel wat kan leiden tot overeten. De verschillende hersengebieden van het beloningssysteem hebben verschillende functies bij het tot stand komen van het beloningsgevoel.

De PFC projecteert met name op de NAc en reguleert hiermee vooral doelgericht gedrag, zoals het zoeken en plannen van het uitvoeren van een handeling waardoor het beloningssysteem wordt geactiveerd (Cooper, Robison, & Mazei-Robison, 2017). De amygdala stuurt ook informatie naar de NAc en is onder andere betrokken bij emotie, leren en geheugen. De amygdala ontvangt informatie van de gehoor, smaak, zicht en reuk zintuigen en verwerkt deze signalen. Zo speelt de amygdala een rol in het leren van de associatie tussen stimulus en beloning en reageert de amygdala op signalen die in de toekomst beloning kunnen opleveren (Love, 2014). Daarom resulteert de projectie van de amygdala op de NAc in beloning zoekend gedrag. De hippocampus is betrokken bij leer- en geheugenprocessen en heeft connecties met de PFC. De hippocampus is betrokken bij de context van de beloning, dus heeft bijvoorbeeld informatie over de ruimte waarin de beloning tot stand komt en beïnvloedt hiermee het doelgerichte gedrag via de PFC. De hippocampus stuurt deze informatie ook weer naar de VTA en NAc (Cooper, Robison, & Mazei-Robison, 2017). De ventral pallidum ontvangt projecties vanuit onder andere de amygdala, hippocampus en NAc en projecteert zelf weer op de VTA en de NAc. Verlaagde activiteit in de ventral pallidum zorgt voor verhoging van dopamine in de VTA en daarmee ook voor een verhoging van dopamine in de NAc. De NAc ontvangt informatie van de amygdala, hippocampus en PFC en stuurt informatie naar de VTA, substantia nigra en de ventral pallidum. De hippocampus geeft dus informatie over de context van de beloning, de amygdala over de betrokken emotie en de PFC over de doelgerichte handeling. Hiermee kan de NAc weer invloed uitoefenen op de motorische planning en uitvoeren van handelingen via zijn connecties met de ventral pallidum en de middenhersenen. Hierdoor wordt gedacht dat NAc een perfect gebied is om het proces van het willen van de beloning om te zetten in het uitvoeren van de handeling, dus het gedrag dat de beloning veroorzaakt wordt versterkt (Love, 2014). Het eten van smakelijk voedsel kan dus zorgen voor een verhoging van dopamine levels waardoor al deze gebieden met elkaar gaan communiceren en uiteindelijk ervoor zorgen dat het gedrag versterkt wordt en kan dus leiden tot overeten.



**Figuur 2.** De verschillende hersengebieden van het beloningssysteem. Te zien zijn de verschillende interacties tussen de de ventral tegmental area (VTA), de nucleus accumbens (NAc), de prefrontale cortex (PFC), de amygdala (Amy) en de hippocampus (Hip) (Sonne & Gash, 2018).

### 3.3 Het 'willen' en 'lusten' van voedsel

Het beloningssysteem bestaat uit verschillende gebieden met onderlinge connecties die zorgen voor het tot stand komen van het beloningsgevoel en het versterken van het gedrag. Zo is eten dus ook belonend daardoor wordt het gedrag versterkt en gaan we meer eten. Vooral het eten van koolhydraat- en vetrijk eten zorgt voor activatie van het beloningssysteem omdat dat energierijk voedsel is wat vroeger functioneel was in tijden van schaarste. Voedsel en voedsel-gerelateerde signalen zorgen voor de activatie van hersengebieden betrokken bij het beloningssysteem (Abdalla, 2017). Er zijn twee belangrijke componenten betrokken bij de reactie van het beloningssysteem op eten. De hedonische eigenschappen van eten, het 'lusten' van eten is een belangrijk component en de stimulerende motivatie om te eten, het 'willen' eten. De hedonische eigenschappen van eten (lusten) zijn de psychologische stimuli zoals honger, smaak en geur, wat zorgt voor het plezierige effect van voedsel. Dit plezierige effect hangt dus af van of je het voedsel lust en dit kan per persoon verschillen. Sommige mensen hebben een voorkeur voor koolhydraatrijk of juist voor vetrijk voedsel, dit smakelijke voedsel kan bij mensen zorgen voor het plezierige effect. De stimulerende motivatie om te eten is vooral het verlangen naar voedsel en de neiging om te eten. Dit 'willen' en 'lusten' van voedsel en de interactie tussen deze twee beïnvloeden voedselkeuze en voedselinname (Recio-Román, Recio-Menéndez, & Román-González, 2020). Het dopamine systeem wordt voornamelijk geassocieerd met het 'willen' van voedsel, het zorgt voor de versterking van de positieve aspecten van voedsel waardoor de motivatie om te eten wordt vergroot. Het opioïde systeem en het endocannabinoïde systeem zijn voornamelijk geassocieerd met de hedonische eigenschappen van voedsel, dus het 'lusten' van voedsel (Caron & Richard, 2016). Er zijn dus verschillende factoren die een rol spelen bij de reactie van het beloningssysteem op eten wat kan leiden tot overeten. deze manier

### 3.4 De plezierige effecten van voedsel

De laterale hypothalamus (LA) is het gebied dat de verbinding verzorgt tussen de homeostatische hersengebieden en de gebieden betrokken bij beloning. MCH vanuit de LA heeft invloed op de hedonische aspecten van voedsel, zo zorgt centrale toediening van MCH voor verhoging van voedselinname van smakelijk voedsel, oftewel koolhydraat en vetrijk voedsel. Zo werd in ratten aangetoond dat MCH zorgt voor een verhoogde inname van vetrijk voedsel, maar geen invloed heeft op de inname van normaal voedsel. Daarnaast zorgt MCH blokkade in ratten niet voor de remming van normaal voedsel, maar het zorgt wel voor de remming van voedselinname met een hoog vetgehalte of met een zoete smaak. MCH heeft dus invloed op de inname van smakelijk voedsel en heeft hiermee dus invloed op de hedonische aspecten van voedselinname, die zorgen voor het plezierige effect (Morens, Nørregaard, Receveur, van Dijk, & Scheurink, 2005). Galanin is ook betrokken bij de inname van smakelijk voedsel. Toediening van galanin in de PVN zorgt ook voor een verhoging van voedselinname. In ratten is aangetoond dat galanin zorgt voor een toename van voorkeursvoedsel, zo verhoogde het de koolhydraat inname in koolhydraat liefhebbers en verhoogde het de vet inname voor vet liefhebbers. Galanin speelt dus ook een rol in de hedonische aspecten van voedselinname (Kyrkouli, Strubbe, & Scheurink, 2006).

De invloed van het opioïde systeem op de homeostatische energiehuishouding is in vorig hoofdstuk al beschreven, maar de invloed van het opioïde systeem op de beloningseigenschappen van voedsel lijkt nog groter. Alle endogene opioïden hebben invloed op de mesocorticolimbic dopaminergic pathway via de VTA en de NAc. Stimulatie van de  $\kappa$ -receptor (KOR) zorgt voor een verminderde dopamine productie in de NAc, VTA en PFC. Activatie van de  $\mu$ -receptor (MOR) zorgt voor een verhoogde dopamine productie (Wee & Koob, 2010). Het is duidelijk dat opioïden een rol spelen bij de hedonische aspecten van voedsel. Zo remt de opioïde antagonist naloxone de inname van sucrose (een suiker) oplossing in ratten meer dan het de inname van water remt en blokkeert het de voorkeur voor sacharine (een suiker) oplossing in ratten volledig (Nogueiras et al., 2012). Naloxone zorgt dus voor een verlaagde inname van voorkeursvoedsel door de blokkade van het opioïde

systeem, ook in mensen is dit effect op het beloningssysteem te zien. Daarnaast zorgt morfine, een opioïde receptor agonist, voor een verhoogde inname van voorkeursvoedsel, net als galanin (Gosnell & Levine, 2009).

Het endocannabinoïde systeem (ECS) speelt ook een belangrijke rol in de beloning-gerelateerde voedselinname. Zo zijn de CB1 receptoren ook te vinden in hersengebieden betrokken bij beloning, verslaving en cognitieve functie. ECs hebben invloed op de projecties van de VTA naar de NAc en op de aanpak en vermijdingsgedrag betrokken bij beloning. De interacties tussen het ECS en de mesocorticolimbic dopamine pathway hebben ook invloed op de hedonische effecten van voedsel, waarin ECs motiveren om smakelijk voedsel te eten. Ook de interacties van het ECS met andere signaalsystemen is hierbij betrokken, zoals interactie met endogene opioïden en hypothalamische signaal moleculen (Parsons & Hurd, 2015).

MCH, galanin, opioïden en ECs zorgen dus voor activatie van het beloningssysteem en voor het plezierige effect van eten.

Er zijn dus verschillende factoren die invloed hebben op het beloningssysteem waaronder factoren die invloed hebben op het plezierige effect van eten en factoren die zorgen voor de motivatie om te eten. Uiteindelijk zorgt de activatie van het beloningssysteem voor het versterken van het gedrag, je gaat dus meer eten en dit kan leiden tot een verslaving. Bij een verslaving ontstaan er veranderingen in het beloningssysteem waardoor er ook veranderingen in het gedrag ontstaan. Gedrag kenmerkend voor een eetverslaving is controleverlies over voedselinname en dwangmatig eten.

## 4. Eten: van belonend naar verslavend

De activering van het beloningssysteem zorgt voor het versterken van het gedrag dat de beloning veroorzaakt. Er zijn veel manieren om het beloningssysteem te activeren, zoals alcohol, drugs, gokken, shoppen, sporten en eten. Het gedrag wordt door de beloning steeds vaker uitgevoerd, zo ontstaat er een gewoonte en dit kan leiden tot een verslaving. Voedsel is een voorbeeld van een natuurlijke versterker van gedrag. Het activeert het beloningssysteem door de smakelijkheid van het voedsel waarbij endogene opioïde en endocannabinoïden een rol spelen (Volkow, Wang, Fowler, & Telang, 2008). Het beloningsgevoel zorgt ervoor dat je meer gaat eten en als dit eten een gewoonte wordt, kan dit leiden tot een eetverslaving. Gelukkig raakt niet iedereen verslaafd aan eten, hierbij spelen verschillende factoren een rol.

### 4.1 Verminderde gevoeligheid voor een beloning

Dopamine speelt, zoals al eerder beschreven, een belangrijke rol in het beloningssysteem. Veranderingen in de reactiviteit van het dopamine systeem kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van een verslaving. Mensen met een verslaving zijn minder gevoelig voor een beloning en ervaren daardoor minder het plezierige effect, daarom hebben zij de neiging om de hoeveelheid dopamine te verhogen door bijvoorbeeld drugs of lekker eten om zich alsnog goed te voelen. Er worden twee veranderingen in het dopamine systeem waargenomen die verantwoordelijk kunnen zijn voor deze verminderde reactie van het beloningssysteem; een verlaging van het aantal dopamine-2 receptoren (D2-receptoren) en verlaagde vrijlating van dopamine in de NAc. Dit wordt ondersteund door onderzoeken waarbij is gevonden dat mensen met verminderde D2-receptoren, een hogere BMI hebben en dat het blokkeren van D2-receptoren leidt tot een verhoging van voedselinname en kans op overgewicht. Een lage D2-receptor beschikbaarheid en de verlaagde vrijlating van dopamine kan dus zorgen voor de verminderde gevoeligheid voor een beloning in verslaafden. Deze verminderde D2-receptoren in de hersenen worden geassocieerd met metabole activiteit in prefrontale gebieden in mensen met overgewicht. Deze prefrontale gebieden zijn betrokken bij dwangmatige gedrag en controleverlies. Dit wil zeggen dat de verminderde D2-receptoren kunnen bijdragen aan gedrag kenmerkend voor verslaving door verstoring van deze prefrontale gebieden, wat kan resulteren in overeten (Volkow, Wang, Fowler, & Telang, 2008).

### 4.2 Veranderingen in het beloningssysteem

Mensen met een verminderde gevoeligheid voor een beloning zijn dus kwetsbaarder voor een verslaving doordat zij meer de neiging hebben om dopamine levels te verhogen. Hierdoor wordt het beloningssysteem vaker geactiveerd en dit kan leiden tot veranderingen in hersengebieden die input ontvangen van de neuronen van het beloningssysteem. De eerste veranderingen lijken te ontstaan in de VTA, dit blijkt uit het toedienen van verslavende drugs wat resulteert in het versterken van synapsen in de VTA. Dit betekent dat contacten tussen de dopaminerge neuronen worden versterkt in de VTA. Deze versterkingen blijven alleen aanwezig bij langdurig gebruik van de verslavende drugs (Carlson, 2016). Het versterken van deze verbindingen behoort bij het leerproces waardoor we niet alleen meer de beloning ervaren maar ook gaan anticiperen op de beloning. Er wordt geleerd welke signalen horen bij de beloning waardoor bij een verslaving alleen deze signalen gekoppeld aan de beloning al genoeg zijn voor de activatie van de VTA (Alonso-Alonso et al., 2015). Dit geldt ook voor een eetverslaving, er worden signalen gekoppeld aan voedsel waardoor alleen deze signalen het beloningssysteem kunnen activeren en je getriggerd wordt om te eten ondanks je lichaam geen energietekort heeft. Signalen geassocieerd met eten kunnen bijvoorbeeld het voorbereiden van het eten zijn, de plek waar vaak gegeten wordt of de mensen die er vaak bij betrokken zijn. Deze signalen activeren de VTA die vervolgens de NAc en het dorsale striatum kan activeren (Carlson, 2016).

De VTA activeert dus de NAc en het dorsale striatum. Dopamine levels in de NAc stimuleren belonend gedrag waardoor de dopamine levels in de NAc binnen bepaalde waardes blijven en het

plezierige gevoel behouden blijft. Er kan ook tolerantie ontstaan, dan is er steeds meer dopamine nodig om het plezierige effect te ervaren. Het dorsale striatum zorgt dat de gedragingen gekoppeld aan de beloning gewoontes worden. Zo wordt de vrijlating van dopamine in drugsverslaafden niet veroorzaakt door de drugs zelf maar door de signalen gekoppeld aan de drugs. Dus de reactie op de stof zelf vermindert maar de reactie op signalen gekoppeld aan de stof is vergroot in het dorsale striatum. Dit geldt ook voor een eetverslaving, dopamine wordt niet meer vrijgelaten door de belonende eigenschappen van voedsel maar door signalen gekoppeld aan voedsel wat leidt tot de motivatie om te eten. Je bent dus eerst verslaafd aan het plezierige effect wat voedsel veroorzaakt maar later raak je verslaafd aan de handelingen geassocieerd met het voedsel. Hierdoor is een eetverslaving niet alleen een middelenverslaving maar ook een gedragsverslaving (Carlson, 2016). Het is bij een eetverslaving dus niet meer het hoge gehalte aan koolhydraten en vetten dat zorgt voor het beloningsgevoel en waardoor we gaan overeten, maar het zijn de signalen gekoppeld aan het voedsel wat zorgt voor het overeten.

#### 4.3 Het endocannabinoïde systeem en verslaving

Bij een verslaving treden negatieve effecten op wanneer iemand zich probeert te onthouden van het gedrag, zoals angst of irritatie. Deze negatieve emoties ontstaan onder andere door de ontregeling van mechanismen in de amygdala. Ook is er een ontregeling in corticostriatale mechanismen die een rol spelen bij het leren van de associatie tussen stimulus en respons. Het ECS speelt een rol in de ontregeling van deze mechanismen. Daarnaast is de binding van ECs aan CB1 receptoren betrokken bij verschillende vormen van plasticiteit in de hersenen, zoals long term depression (LTD). LTD wordt gereguleerd door ECs en wordt gezien in verslaving gerelateerde gebieden zoals de NAc, VTA, amygdala, PFC, hippocampus en dorsale striatum. LTD is betrokken bij leer- en geheugenprocessen, daarom zouden ECs via LTD een rol kunnen spelen in het leren van voedsel gerelateerde signalen die in een verslaving het voedselzoekende gedrag stimuleren (Parsons & Hurd, 2015). Zo zijn er dus verschillende veranderingen in de hersenen bij iemand met een eetverslaving waardoor iemand de controle over zijn eetgedrag verliest.

#### 4.4 Energierijk voedsel geeft meer beloning dan groenten

Er ontstaan bij een verslaving dus veranderingen in de hersenen door het frequent stimuleren van het beloningssysteem. Niet alle soorten voedsel kunnen leiden tot een verslaving die vergelijkbaar is met een drugsverslaving. Voornamelijk energierijkvoedsel, dat veel koolhydraten en vetten bevat, heeft een werking in de hersenen die vergelijkbaar is met de werking van drugs. Het eten van groentes zorgt voor een minder sterke activatie van het beloningssysteem dan het eten van je lievelingsvoedsel, wat hoogstwaarschijnlijk vol koolhydraten of vetten zit. Smakelijk voedsel kan dus het beloningssysteem activeren en hierbij hebben opioïden en endocannabinoïden invloed op de hedonische aspecten van voedsel. Beide verhogen de inname van smakelijk voedsel. Het opioïde systeem lijkt ook veranderd bij mensen met een eetverslaving zoals de gebieden betrokken bij de motivatie om te eten. Daarom kan de reactie van het opioïde systeem op de hedonische aspecten van voedsel ook veranderd zijn in mensen met een verslaving waardoor het eetgedrag ook kan veranderen.

Verslaafden zijn dus minder gevoelig voor beloningen waardoor ze gaan overeten om de dopamine levels te laten stijgen. Het beloningssysteem wordt vaker geactiveerd en dit kan leiden tot neurobiologische veranderingen in de betrokken hersengebieden. Hierdoor wordt de neiging om te eten niet meer veroorzaakt door het plezierige effect maar door de signalen gekoppeld aan eten. Voornamelijk voedsel met een hoog suiker- of vetgehalte lijkt een verslavende werking te hebben. De behandeling van een eetverslaving is een langdurig traject wat gepaard gaat met veel terugvallen. Door op een andere manier dan eten het beloningssysteem te activeren zou je ook een verhoging van dopamine levels kunnen creëren en zou de neiging om te eten misschien kunnen verminderen.



## 5. Ene beloning vervangen door andere beloning

Op verschillende manieren kan het beloningssysteem geactiveerd worden waarbij herhaalde activatie kan leiden tot een verslaving. Het is algemeen bekend dat het afkicken van een verslaving geen gemakkelijke taak is, dit geldt ook voor het afkicken van een eetverslaving. Er moet weer geleerd worden om controle te krijgen over het eetgedrag. Door het aanbieden van alternatief in de omgeving kan het beloningssysteem op een andere manier geactiveerd worden en zorgen voor het plezierige effect die anders veroorzaakt wordt door het eten.

### 5.1 Drugs vervangen door een alternatief

Bij drugsverslaving lijkt het aanbieden van alternatief een veelbelovende aanpak om de neiging, het behoud en het herstel van drugsgebruik te verminderen. Deze niet-drugs alternatieven voor een drugsverslaafde kan smakelijk voedsel zijn of gezoete vloeistoffen maar ook niet-inneembare alternatieven kunnen zorgen voor een vermindering van drugsgebruik. Het veranderen van de omgeving neemt de druggelateerde signalen weg die normaal zorgen voor het drugszoekende gedrag. Zo zorgt de aanwezigheid van een nieuwe plastic object in de omgeving van ratten voor het verminderen van drugsgebruik. Ook in mensen zorgt de aanwezigheid van een alternatief voor een vermindering van drugsgebruik. Hier zijn alternatieven gebruikt zoals geld, banen of vouchers voor evenementen. Een sociale omgeving kan ook zorgen voor het verminderen van drugsgebruik terwijl een geïsoleerde omgeving juist drugszoekend gedrag stimuleert. Het veranderen van de omgeving kan dus leiden tot verminderd drugsgebruik net als het aanbieden van niet-inneembare alternatief. Ook fysieke activiteit (exercise) is onderzocht als alternatief voor de activering van het beloningssysteem (Cosgrove, 2002).

### 5.2 Exercise als alternatieve beloning

Exercise als niet-inneembaar alternatief voor drugs kan ook het beloningssysteem activeren. Exercise wordt geassocieerd met verminderd drugsgebruik, zo zorgt in ratten de mogelijkheid tot rennen op een looprad voor het verminderen van orale inname van amfetamine, vermindert het alcoholinname en kan het ook zorgen voor een verminderde inname van cocaïne. Het wordt gezien als een goed alternatief voor drugsgebruikers omdat het gezonder is dan het eten van smakelijk voedsel en goedkoper dan het aanbieden van bijvoorbeeld geld of vouchers. In ratten is aangetoond dat het rennen op een looprad het plezierige effect van cocaïne kan vervangen en hierdoor de cocaïne inname vermindert. Het opioïde en dopamine systeem zijn betrokken bij het plezierige effect van het rennen op het looprad. Dit laat zien dat het rennen op het looprad en cocaïne inname elkaar kunnen vervangen voor de activatie van het beloningssysteem (Cosgrove, 2002).

Het rennen op een looprad is lijkt dus een goed alternatief voor mensen met een eetverslaving. Zo is gebleken dat ratten die de keuze kregen tussen voedsel of het looprad, het looprad vaker verkozen boven het voedsel. Het rennen op een looprad en drugsgebruik activeren dezelfde beloningsmechanismen in de hersenen die worden geassocieerd met eten en drinken. Er is dus overlap in de manier waarop het beloningssysteem wordt geactiveerd. Daarnaast hebben het rennen op een looprad en voedselinname ook eigenschappen die overeenkomen. Ook zorgt het rennen op een looprad voor stimulatie van endogene opioïden wat zorgt voor het plezierige effect. Door de overlappende beloningsmechanismen kunnen verschillende gedragingen hetzelfde beloningsgevoel oproepen (Cosgrove, 2002).

Naast het vervangen van het plezierige effect van voedsel heeft exercise meer voordelige effecten op het lichaam bij een verslaving. Exercise verbetert bijvoorbeeld de cognitieve functie en stimuleert neuroplasticiteit in de hersenen. Dit is veelbelovend voor het terugdraaien van de veranderingen in het beloningssysteem die zijn ontstaan in een verslaving. Zo kunnen de synaptische versterkingen geassocieerd met het leren van voedselgerelateerde signalen weer worden afgebouwd waardoor



deze signalen het voedselzoekende gedrag minder stimuleren. Aerobe exercise laat een verhoging van dopamine zien in de striatum, hypothalamus, middenhersenen en hersenstam. Mensen met een verslaving willen graag de dopamine levels verhogen om zich beter te voelen, hierbij zou aerobe exercise dus kunnen helpen. Daarnaast ontstaat er door exercise ook verhoogde BDNF-levels waardoor de eetlust wordt geremd en dus resulteert in een verminderde voedselinname (Codella, Terruzzi, & Luzzi, 2017).

Het is dus mogelijk om met een alternatief hetzelfde beloningsgevoel te ervaren. Bij een voedselverslaving kan hiermee het plezierige effect van voedsel vervangen worden door een alternatieve beloning waardoor de neiging om te eten vermindert. Exercise lijkt een goed alternatief omdat exercise en voedsel vergelijkbare werking hebben op het beloningsstysteem en exercise een positieve invloed heeft op de gezondheid.

## 6. Exercise als alternatief voor eten

Doordat er overlap is in de manier waarop het beloningssysteem geactiveerd wordt is het mogelijk om met een alternatief hetzelfde beloningsgevoel te ervaren. Dit kan bij een eetverslaving helpen de neiging om te eten te verminderen en door het alternatief kan het plezierige effect van eten worden vervangen. Fysieke activiteit (exercise) lijkt een veelbelovend alternatief voor mensen met een eetverslaving.

Een voordeel van exercise is dat het een alternatief is waarbij geen inneembare stoffen zijn betrokken die tot extreme inname kunnen leiden. Daarnaast verandert exercise minder snel in een gewoonte dan ander algemeen belonend gedrag (Cosgrove, 2002). Ook zijn er in de omgeving waarin exercise plaatsvindt over het algemeen niet veel voedsel gerelateerde signalen aanwezig. Naast de verminderde aanwezigheid van deze signalen kan exercise ook de plasticiteit van de hersenen stimuleren. Dit kan veelbelovend zijn voor het afbouwen van de synaptische versterkingen geassocieerd met de voedsel gerelateerde signalen. Hierdoor kan het gemakkelijker worden om deze signalen te weerstaan. De verhoging van dopamine in bepaalde hersengebieden en de activering van het opioïde systeem door exercise kunnen bijdrage aan het plezierige effect. Door het vervangen van het plezierige effect kan de neiging om te eten verminderen. Daarnaast kan de verhoging van BDNF door exercise zorgen voor een verminderde voedselinname. De verminderde voedselinname en het beter kunnen weerstaan van voedsel gerelateerde signalen kunnen eetverslaafden helpen weer controle te krijgen over hun eetgedrag.

Exercise als alternatief voor drugs laat een verminderd drugsgebruik zien. Wel was te zien dat deze vermindering in drugsgebruik geen standhoudt na verwijdering van het alternatief. Dus om het verlaagde drugsgebruik te behouden zou er continue een alternatief aanwezig moeten zijn. Anders kunnen drugs gerelateerde signalen het drugszoekende gedrag weer meer stimuleren (Cosgrove, 2002). Exercise kan natuurlijk niet continue als alternatief aanwezig zijn, dit is nadelig voor mensen met een eetverslaving die gebruik willen maken van exercise als alternatief. Daarnaast leiden veel mensen met een eetverslaving aan overgewicht waardoor exercise vaak als minder prettig wordt ervaren. Hiertegenover staat wel dat exercise op veel verschillende manieren kan worden uitgevoerd waardoor je per individu kan kijken wat voor soort exercise wel als prettig wordt ervaren. Zo zijn er verschillende manieren om exercise leuker te maken door het bijvoorbeeld met vrienden te doen of er een spel van te maken. Er moet dus per individu worden gekeken op welke manier exercise hulp zou kunnen bieden.

Er zal verder onderzoek naar exercise als alternatief gedaan moeten worden om de rol in de behandeling van een eetverslaving duidelijk te maken. Zo moet er gekeken worden naar de verschillende soorten exercise en naar de effecten per individu. Ook moet er gekeken worden of mensen na verloop van tijd ongevoeliger worden voor de positieve effecten van exercise als alternatief voor eten om het beloningssysteem mee te activeren.

Exercise als alternatieve beloning kan dus niet functioneren als een volledige behandeling voor een eetverslaving omdat exercise niet continue als alternatief aanwezig kan zijn en het ook een stukje motivatie van eetverslaafden zelf vraagt. Wel zou ik exercise aanbevelen als hulp naast een bestaande behandeling en hierbij er vooral voor zorgen dat het als prettig wordt ervaren. Verder onderzoek is nodig om de precieze functie van exercise als alternatief duidelijk te krijgen maar doordat exercise weinig nadelige gevolgen meebrengt kan het geen kwaad om exercise naast een bestaande behandeling aan te bieden. Het is belangrijk om per individu de situatie te bekijken om te bepalen op welke manier exercise hulp kan bieden.

Voedselinname wordt dus beïnvloed door homeostatische en niet-homeostatische factoren. De homeostatische factoren dragen bij aan het in stand houden van de energiebalans via verschillende

mechanismen. De niet-homeostatische factor beloning kan ervoor zorgen dat we meer gaan eten van ons lichaam aan energie nodig heeft. Naast eten kan ook exercise zorgen voor dit beloningsgevoel. Doordat er overlap is in de manier waarop eten en exercise het beloningssysteem kunnen activeren kan exercise als alternatief worden gebruikt om het plezierige effect van eten te vervangen. Dit kan zorgen voor een vermindering in voedselzoekendgedrag en kan eetverslaafden helpen hun eetgedrag te veranderen. Daarom zou exercise als alternatieve beloning kunnen helpen bij de behandeling van een eetverslaving.

## Referentielijst

- Abdalla, M. M. I. (2017). Central and peripheral control of food intake. *Endocrine Regulations*, 51(1), 52–70. <https://doi.org/10.1515/enr-2017-0006>
- Alonso-Alonso, M., Woods, S. C., Pelchat, M., Grigson, P. S., Stice, E., Farooqi, S., ... Beauchamp, G. K. (2015). Food reward system: current perspectives and future research needs. *Nutrition Reviews*, 73(5), 296–307. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv002>
- Berthoud, H.-R. (2007). Interactions between the “cognitive” and “metabolic” brain in the control of food intake. *Physiology & Behavior*, 91(5), 486–498. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.12.016>
- Carlson, N. R. (2016). *Physiology of Behavior, Global Edition*. Londen, Verenigd Koninkrijk: Pearson Education Limited.
- Caron, A., & Richard, D. (2016). Neuronal systems and circuits involved in the control of food intake and adaptive thermogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1391(1), 35–53. <https://doi.org/10.1111/nyas.13263>
- Codella, R., Terruzzi, I., & Luzi, L. (2017). Sugars, exercise and health. *Journal of Affective Disorders*, 224, 76–86. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.035>
- Cooper, S., Robison, A. J., & Mazei-Robison, M. S. (2017). Reward Circuitry in Addiction. *Neurotherapeutics*, 14(3), 687–697. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0525-z>
- Cosgrove, K. (2002). Wheel-running attenuates intravenous cocaine self-administration in rats Sex differences. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 73(3), 663–671. [https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(02\)00853-5](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(02)00853-5)
- Genders, S. G., Scheller, K. J., & Djouma, E. (2020). Neuropeptide modulation of addiction: Focus on galanin. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 110, 133–149. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.06.021>
- Gosnell, B. A., & Levine, A. S. (2009). Reward systems and food intake: role of opioids. *International Journal of Obesity*, 33(S2), S54–S58. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.73>
- Kyrkouli, S. E., Strubbe, J. H., & Scheurink, A. J. W. (2006). Galanin in the PVN increases nutrient intake and changes peripheral hormone levels in the rat. *Physiology & Behavior*, 89(1), 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.05.009>
- Lawrence, C., & Fraley, G. S. (2011). Galanin-like peptide (GALP) is a hypothalamic regulator of energy homeostasis and reproduction. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2010.06.001>
- Love, T. M. (2014). Oxytocin, motivation and the role of dopamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 119, 49–60. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.06.011>
- Matsuda, K., Kojima, K., Shimakura, S.-I., Wada, K., Maruyama, K., Uchiyama, M., ... Shioda, S. (2008). Corticotropin-releasing hormone mediates  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone-induced anorexigenic action in goldfish. *Peptides*, 29(11), 1930–1936. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.06.028>
- Morens, C., Nørregaard, P., Receveur, J.-M., van Dijk, G., & Scheurink, A. J. W. (2005). Effects of MCH and a MCH1-receptor antagonist on (palatable) food and water intake. *Brain Research*, 1062(1–2), 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.09.005>
- Nogueiras, R., Romero-Picó, A., Vazquez, M. J., Novelle, M. G., López, M., & Diéguez, C. (2012). The Opioid System and Food Intake: Homeostatic and Hedonic Mechanisms. *Obesity Facts*, 5(2), 196–207. <https://doi.org/10.1159/000338163>
- Parsons, L. H., & Hurd, Y. L. (2015). Endocannabinoid signalling in reward and addiction. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(10), 579–594. <https://doi.org/10.1038/nrn4004>
- Ratner, C., Skov, L. J., Raida, Z., Bächler, T., Bellmann-Sickert, K., Le Foll, C., ... Holst, B. (2016). Effects of Peripheral Neurotensin on Appetite Regulation and Its Role in Gastric Bypass Surgery. *Endocrinology*, 157(9), 3482–3492. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1329>

- Recio-Román, A., Recio-Menéndez, M., & Román-González, M. V. (2020). Food Reward and Food Choice. An Inquiry Through The Liking and Wanting Model. *Nutrients*, 12(3), 639. <https://doi.org/10.3390/nu12030639>
- Sonne, J. W. H., & Gash, D. M. (2018). Psychopathy to Altruism: Neurobiology of the Selfish–Selfless Spectrum. *Frontiers in Psychology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00575>
- Tempel, D. L., & Leibowitz, S. F. (1993). Glucocorticoid receptors in PVN: interactions with NE, NPY, and Gal in relation to feeding. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 265(5), E794–E800. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1993.265.5.e794>
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., & Telang, F. (2008). Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1507), 3191–3200. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0107>
- Wee, S., & Koob, G. F. (2010). The role of the dynorphin– $\kappa$  opioid system in the reinforcing effects of drugs of abuse. *Psychopharmacology*, 210(2), 121–135. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1825-8>
- Westerterp, K. R. (2016). Control of energy expenditure in humans. *European Journal of Clinical Nutrition*, 71(3), 340–344. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.237>
- Xu, B., Goulding, E. H., Zang, K., Cepoi, D., Cone, R. D., Jones, K. R., ... Reichardt, L. F. (2003). Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nature Neuroscience*, 6(7), 736–742. <https://doi.org/10.1038/nn1073>
- Zubieta, J.-K., Gorelick, D. A., Stauffer, R., Ravert, H. T., Dannals, R. F., & Frost, J. J. (1996). Increased mu opioid receptor binding detected by PET in cocaine–dependent men is associated with cocaine craving. *Nature Medicine*, 2(11), 1225–1229. <https://doi.org/10.1038/nm1196-1225>