



# OVERSCHRIJVEN VAN GEHEUGEN ALS THERAPIE VOOR VERSLAVING

Niels Hoogenberg (s3317722)

Anton Scheurink

Datum: 19-05-2020

## Abstract

Verslaving is een aandoening waarbij complexe interacties tussen hersencircuits, genen, de omgeving en een individu zijn of haar levenservaringen betrokken zijn. Mensen met een verslaving gebruiken bepaalde substanties of voeren bepaalde gedragingen uit, wat bij verslaving compulsief wordt en vaak door blijft gaan ondanks dat er negatieve consequenties aan zitten. Verslaving vormt een groot maatschappelijk probleem, doordat verslaving vaak kan leiden tot andere aandoeningen, criminaliteit en/of geweld. Terugval is een groot risico bij terugkeer in de samenleving. Dat komt omdat de omgeving een belangrijke rol speelt bij verslaving. Normaal gesproken activeert een bepaalde stof of gedraging het beloningssysteem in de hersenen, maar bij verslaving vindt er een verschuiving plaats in activatie van de nucleus accumbens (onderdeel van het beloningssysteem) naar het dorsale striatum. Bij een verslaving activeren ook cues uit de omgeving het beloningssysteem, zonder dat de verslavende stof gebruikt is of het verslavende gedrag uitgevoerd is. Dit is een vorm van conditionering; de omgeving is nu gekoppeld aan het gebruik van een substantie of het uitvoeren van een gedrag. Door extinctie worden deze associaties tussen omgeving en verslaving verzwakt, maar dit proces is nooit helemaal volledig. Verzwakte connecties kunnen spontaan weer sterker worden na verloop van tijd (spontaneous recovery) of links kunnen weer opnieuw gevormd worden door nieuw gebruik of het opnieuw uitvoeren van verslavend gedrag, met als gevolg nieuwe gevoelens van craving en verslavingsgerelateerd gedrag, oftewel terugval (relapse). Er zijn verschillende technieken gevonden die dit probleem mogelijk tegen kunnen gaan. Zo maakt Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) gebruik van snelle oogbewegingen die, wanneer de omgeving teruggehaald wordt, de oude associaties tussen omgeving en verslaving zo kan updaten dat de cues niet meer leiden tot verslavingsgerelateerd gedrag. Een andere techniek, superextinction, leidt ertoe dat deze associaties overschreven worden door een nieuwe connectie, waarbij de omgeving juist niet meer gekoppeld is aan de drug of het gedrag. Beide technieken zijn veelbelovend als aanvulling op de bestaande behandelingen in de verslavingskliniek.

Trefwoorden: beloningssysteem; conditionering; craving; cues; dorsale striatum; EMDR; extinctie; nucleus accumbens; terugval; superextinction.

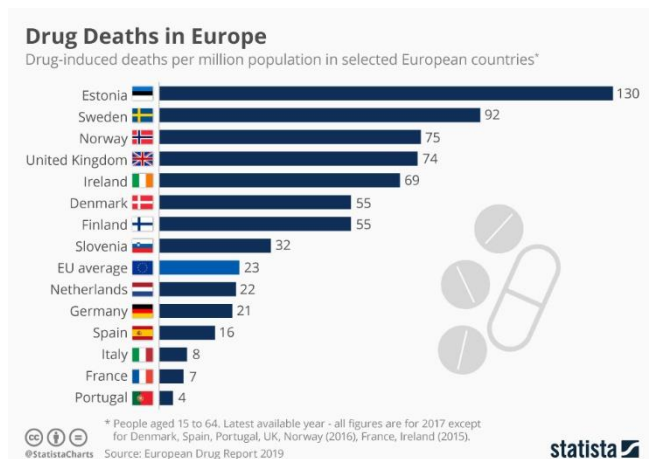
Afbeelding voorblad: <https://sites.psu.edu/siowfa15/2015/12/04/what-causes-addiction-2/>

## Inhoudsopgave

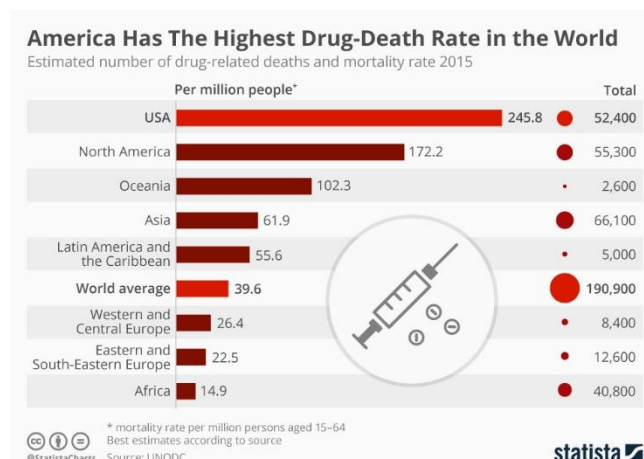
Abstract .....	1
Inleiding.....	3
Hoofdstuk 1: Wat is verslaving? .....	5
Hoofdstuk 2: De rol van de omgeving op verslaving .....	9
Hoofdstuk 3: Extinctie van geheugens .....	12
Hoofdstuk 4: Eye Movement Desensitization and Reprocessing.....	15
Hoofdstuk 5: Superextinction.....	18
Conclusie .....	20
Referenties .....	22

## Inleiding

Verslavingen vormen tegenwoordig een groot maatschappelijk probleem. Het gebruiken van bepaalde genotsmiddelen (zoals alcohol, nicotine en cocaïne) en het uitvoeren van bepaalde belonende gedragingen (zoals gamen en gokken) kunnen bij het overmatig gebruiken of uitvoeren ervan leiden tot verslaving (VNN, 2020). Naast dit risico op verslaving leidt gebruik van drugs ook tot meer criminaliteit, zoals illegale handel. Volgens gegevens van het Jellinek instituut uit januari 2019 zijn er in Nederland in totaal bijna 1,8 miljoen verslaafden en misbruikers (overmatig gebruik/overmatige gedragingen). Deze groep vormt circa tien procent van de totale bevolking. Bijna 65 duizend verslaafden zijn in behandeling, waarvan een groot deel alcohol- of drugsverslaafd is. Niet alleen in Nederland zorgen overmatig drugsgebruik en verslavingen voor grote problemen, het is een probleem wat wereldwijd voorkomt. Zo is in figuur 1 te zien dat het aantal doden als gevolg van overmatig drugsgebruik in Nederland ongeveer gelijk is aan het Europese gemiddelde, en dat drugsgebruik in een aantal landen zelfs een nog groter maatschappelijk probleem veroorzaakt. Dat verslavingen wereldwijd een probleem zijn, blijkt wel uit figuur 2, waarin te zien is dat het Europese gemiddelde van het aantal doden gerelateerd aan drugs zelfs lager ligt dan het wereldwijde



Figuur 1 Aantal doden per miljoen inwoners als gevolg van overdoses in verschillende Europese landen in 2017, voor Denemarken, Spanje, Portugal en VK zijn data uit 2016 gebruikt, voor Frankrijk en Ierland data uit 2015 (Armstrong, 2019).



Figuur 2 Aantal drugsgerelateerde doden in verschillende delen van de wereld in 2015 (Loesche, 2017).

gemiddelde.

Naast dat verslavingen dus grote maatschappelijke problemen veroorzaken zoals extra druk op de gezondheidszorg en toenemende criminaliteit, is het ziektebeeld van een verslaving ook enorm complex. Er is geen simpel medicijn of een andere eenvoudige behandelmethode voor. Een behandeling in een kliniek kan in eerste instantie succesvol zijn, maar wanneer de verslaafde weer in de oude omgeving komt, bestaat het risico op terugval. Dit wordt veroorzaakt door zogenoemde omgevingscues; in eerste instantie activeert een bepaalde gedraging of substantie (bijvoorbeeld bij het winnen bij gokken of gamen, het roken van een joint of het drinken van een glas alcohol) het beloningssysteem in de hersenen. Wanneer echter overmatig het gedrag uitgevoerd wordt of de stof gebruikt wordt, kan er in de hersenen een verschuiving in activatie tussen bepaalde gespecificeerde gebieden plaatsvinden, waarbij een link gelegd wordt tussen het gebruik of gedrag en alles uit de omgeving (van voorwerpen in de omgeving tot zelfs geluiden en geuren). Deze verschuiving in activatie is van het ventrale striatum naar het dorsale striatum. Wanneer een persoon behandeld is in een kliniek en weer in de oude omgeving terecht komt, wordt het dorsale striatum geactiveerd door de dingen uit de omgeving en daarmee krijgt die persoon weer een sterke drang (craving) om

weer te gaan gebruiken of een gedrag weer uit te gaan voeren, wat de terugval veroorzaakt die veel verslaafden hebben.

Doordat verslaving dus zo complex is, en terugval (relapse) een veelvoorkomend probleem is na ontslag uit de kliniek, moet gezocht worden naar een alternatief type behandeling die ook het probleem van terugval aanpakt. Nu blijkt dat geheugencircuits zo gemanipuleerd kunnen worden, dat iemand leert een link tussen omgeving en gedrag te verzwakken, waardoor de omgevingscues geen gedragsrespons meer opwekken. Dit proces wordt extinction learning genoemd (Ouyang et al., 2005). In het geval van verslavingen betekent dit dat geleerd wordt dat de omgeving niet meer van invloed is op het gebruiken van een drug of het uitvoeren van een bepaald gedrag. De oplossing is echter niet zo simpel als het lijkt; extinction learning is namelijk nooit volledig effectief, want er is uit onderzoek gebleken dat geheugensporen na extinction learning spontaan terug kunnen keren (spontaneous recovery); wanneer bijvoorbeeld bij ratten een angstrespons op een toon (die eerst gepaard ging met een voetschok) spontaan terugkeert, ook al leken ze deze angstrespons al compleet afgeleerd te hebben (Quirk, 2002). Er zijn de afgelopen tijd echter nieuwe technieken gevonden die extinction learning kunnen verbeteren en die de kans op spontaneous recovery verkleinen. Er zijn zelfs technieken ontdekt die op het eerste oog een beetje vreemd lijken, maar waarvan de eerste resultaten zeer veelbelovend zijn. Deze technieken kunnen veel effectiever zijn dan bestaande behandelmethodes in de klinieken, omdat deze methodes relapse tegengaan. In deze scriptie zal ik uitleggen hoe het proces van verslaving precies werkt, wat de exacte rol van de omgeving op verslaving is en meerdere technieken beschrijven hoe extinctie van geheugen verbeterd kan worden of hoe het geheugen zelfs overschreven kan worden. Tenslotte zal ik afwegen welke methodes relevant zijn en proberen antwoord te geven op de vraag hoe het probleem van relapse het beste voorkomen kan worden.

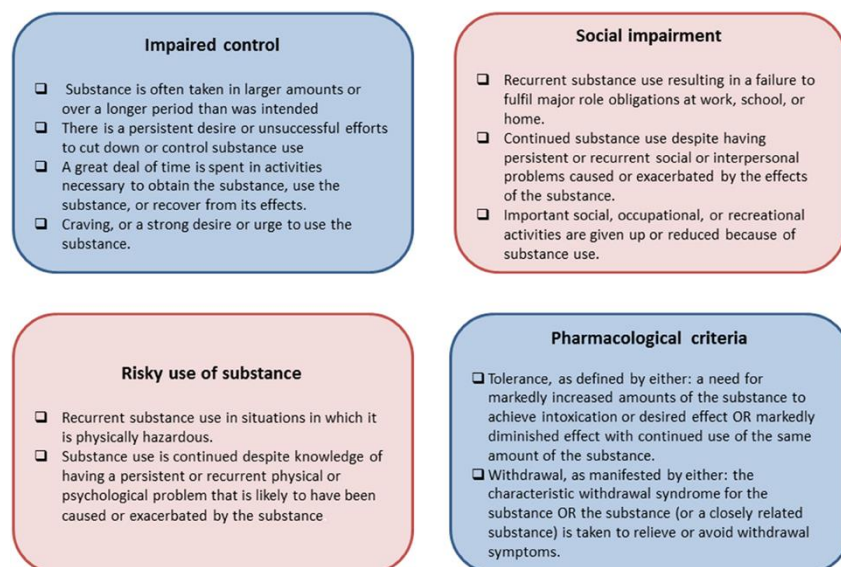
## Hoofdstuk 1: Wat is verslaving?

Om uit te kunnen leggen hoe extinction learning en het overschrijven van geheugens bij verslaafden kan werken, is het van belang om eerst uit te leggen wat verslaving precies is en wat er gebeurt in het brein bij het ontwikkelen van een verslaving.

### Definitie en criteria van verslaving

De definitie van verslaving volgens de American Society of Addiction Medicine (ASAM, 2019) luidt: “Verslaving is een behandelbare, chronische medische aandoening waarbij complexe interacties tussen bepaalde hersencircuits, genen, omgeving en levenservaringen betrokken zijn. Mensen met een verslaving gebruiken stoffen of voeren bepaalde gedragingen uit, waarbij het gebruik of gedrag compulsief wordt en vaak door blijft gaan ondanks negatieve consequenties. Pogingen tot preventie en benaderingen voor behandeling voor verslaving zijn over het algemeen net zo succesvol als die voor andere chronische ziektes.” Dit houdt in dat verslaving dus niet door één bepaalde factor veroorzaakt wordt, maar meerdere factoren samen kunnen leiden tot het ontwikkelen van een verslaving en dat verslaafden door blijven gaan met gebruiken, ondanks dat de persoon weet dat de drug of het gedrag schadelijke bijeffecten kan veroorzaken. Verder blijkt uit de definitie dat verslaving kan worden vergeleken met andere chronische aandoeningen.

Om te kunnen bepalen of een persoon ergens aan verslaafd is, gebruiken specialisten de DSM-V criteria voor verslaving. Deze criteria staan in het DSM-V boek, waarin alle psychiatrische aandoeningen beschreven staan. Een klein nuanceverschil is dat in deze lijst met criteria niet gesproken wordt over verslaving, maar over “stoornissen in het gebruik van middelen” of in het Engels “substance use disorders” (Jellinek, 2018). De lijst bestaat uit 11 criteria (zie figuur 3) en op basis van het aantal criteria waaraan voldaan wordt, kan worden bepaald hoe ernstig het verslavingsprobleem is. Bij twee of drie criteria is er sprake van een milde stoornis, bij vier of vijf gaat het om een matige (moderate) stoornis en bij meer wordt er gesproken over een ernstige verslavingsstoornis (Hasin et al., 2013; Godier & Park, 2015).



Figuur 3 De 11 DSM-V criteria voor verslaving/stoornissen in het gebruik van middelen, onderverdeeld in vier groepen; remming van controle, remming van sociale factoren, risicovol gebruik van substanties en farmacologische criteria (Godier & Park, 2015).

## Van genot naar verslaving

Ieder persoon doet dingen die een gevoel van voldoening opleveren. Het bekendste voorbeeld hiervan is het eten van voedsel (Alonso-Alonso et al., 2015). Naast eten zijn er nog talloze andere dingen die ook een belonend gevoel opwekken, zoals het drinken van alcohol, het roken van een sigaret, gokken in het casino of het winnen van een (computer)spel. Al deze belonende handelingen zijn in de meeste gevallen niet erg als ze af en toe uitgevoerd worden (eten is natuurlijk zelfs noodzakelijk), maar wanneer ze te vaak en/of te veel in een keer gedaan worden, kan er afhankelijkheid optreden en daardoor kan een verslaving ontwikkeld worden. Veranderingen in hersencircuits zijn hier de grootste oorzaak van.

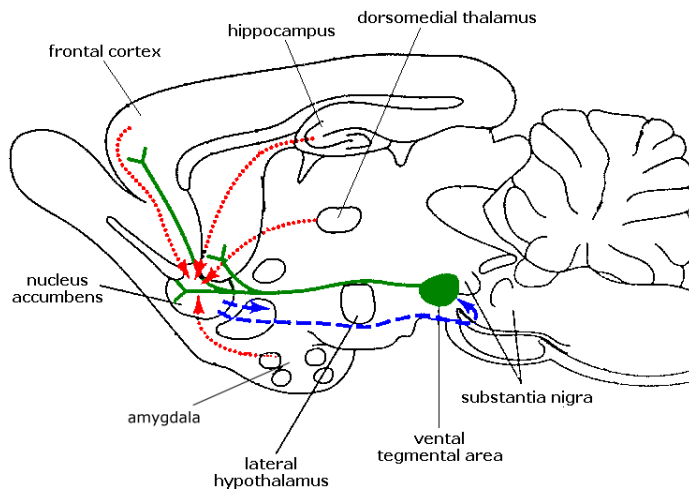
Zoals gezegd, verschillende gedragingen en stoffen leveren een belonend gevoel op. Dat komt doordat ze het beloningssysteem in de hersenen (reward system) activeren, het dopaminerge mesolimbische systeem. Het genotsgevoel wordt in de meeste gevallen veroorzaakt doordat stimulatie van neuronen in een bepaald hersengebied, de ventral tegmental area (VTA), zorgt voor vrijmaak van dopamine, wat weer andere gebieden, zoals de nucleus accumbens (NAc) activeert. In andere woorden, nicotine, alcohol, drugs en voedingsstoffen zorgen allemaal voor een hogere concentratie aan dopamine en daardoor wordt het gevoel van beloning verklaard. Verder verlagen veel verschillende soorten drugs de 'reward threshold', wat inhoudt dat bij gebruik van deze stoffen makkelijker een beloningsgevoel opgewekt wordt. De stoffen werken grotendeels wel allemaal iets verschillend op het mesolimbische beloningssysteem, maar het algemene effect is hetzelfde (Chen, 1993; Cooper et al., 2017).

Het grootste deel van de output van de VTA werkt op de nucleus accumbens (ook wel ventrale striatum genoemd). Dopaminereceptoren op het meest voorkomende celtype in de NAc, namelijk de medium spiny neurons (MSNs), zorgen voor activatie van deze neuronen bij dopaminevrijmaak. De NAc bestaat grofweg uit twee delen; de core en de shell. MSNs in de core zijn met name verantwoordelijk voor het koppelen van motivaties aan discrete stimuli geassocieerd met een beloningsgevoel (of in het omgekeerde geval juist met een gevoel van afkeer). MSNs in de shell zorgen juist voor de gedragsresponsen op herhaalde en/of langdurige blootstelling aan stimulerende middelen, iets wat al doet suggereren dat dit gebied een rol speelt bij het ontwikkelen van een verslaving (Cooper et al., 2017).

Naast dopaminerge input van de VTA, krijgt de NAc ook input binnen van verschillende gebieden van het limbische systeem (onder andere hippocampus en amygdala) en corticale regionen, zoals de prefrontale cortex (PFC). Deze connecties zijn allemaal glutaminerg. De connectie tussen NAc en de hippocampus lijkt voornamelijk een rol te spelen in het combineren van ruimtelijke/contextuele en emotionele informatie om doelgericht gedrag te beïnvloeden. Bij 'relevante' context (zowel emotioneel als de omgeving) zal deze connectie dus doelgericht gedrag opwekken, zoals het zoeken naar drugs of het gebruiken van drugs. De connectie tussen de amygdala en de NAc is met name verantwoordelijk voor het beloningsgevoel zelf en vergemakkelijkt het zoeken naar dat gevoel. De input vanuit de PFC medieert voornamelijk het doelgerichte gedrag zelf. Verder bestaat er ook een connectie tussen de thalamus en de NAc, maar in tegenstelling tot de overige connecties is activatie van deze connectie juist aversief en zorgt daarmee juist voor een gevoel van afkeer en bijbehorend gedrag (Cooper et al., 2017).

Verder spelen ook GABA neuronen tussen VTA en NAc een rol, die omgekeerd lijkt te zijn aan die van de dopaminerge neuronen. Bij activatie van deze GABA neuronen wordt direct een gevoel van afkeer opgewekt, terwijl bij inhibitie hiervan juist een belonend gevoel ontstaat. Geactiveerde VTA GABA neuronen remmen activiteit van dopaminerge neuronen en daarmee ook de vrijmaak van dopamine in de NAc, waardoor het omgekeerde effect verklaard wordt (Cooper et al., 2017, van Zessen et al., 2012).

Een schema van het mesolimbische beloningssysteem is hieronder in figuur 4 te zien.



Figuur 4 Schematische weergave van het mesolimbische beloningssysteem in de hersenen van een rat. Groen = dopaminerge neuronen, rood = glutaminerge neuronen en blauw = GABAerge neuronen. (University of Virginia, 2020).

Bij recreatief drugsgebruik en af en toe een gokje wagen is het met name het ventrale striatum (NAc) wat geactiveerd wordt. Echter, wanneer het vaak en/of langdurig gebruikt wordt, kan zich verslaving ontwikkelen. Dit gaat gepaard met veranderingen in de hersenen en in de werking van het beloningssysteem. Ten eerste, als respons op drug cues, worden de dopaminestromen van de VTA naar de NAc veel specifieker en sterker (incentive sensitization; Berridge & Robinson, 1998), en zelfs secundaire en tertiaire drug cues (dus ook omgevingsfactoren die op het eerste gezicht helemaal niets met drugsgebruik te maken lijken te hebben) activeren de dopaminerespons. Dit versterkt ook het doelgerelateerde gedrag (zoeken naar en gebruiken van drugs), ook als de primaire cues (zoals de drugs zelf) niet aanwezig zijn. (Lewis, 2017; Robinson & Berridge, 2003)

Ten tweede vindt er een kleine, maar belangrijke verschuiving plaats. Naarmate het drugsgebruik of een bepaald (belonend) gedrag aanhoudt over tijd, verschuift de activatie van het ventrale striatum (NAc) naar het dorsale striatum. Er vindt hier ook een bijbehorende verandering in gedrag plaats. Het ventrale striatum is voornamelijk betrokken bij impulsief gedrag (impulsief drugs gebruiken), terwijl het dorsale striatum vooral gewoontegedrag medieert. Een belangrijke rol van het dorsale striatum is dan ook het ontwikkelen van automatische gedragingen; gedragingen die volledig op basis van het striatum uitgevoerd kunnen worden, dus eigenlijk zonder er bij na te denken. Dit is normaal heel functioneel, zoals bij fietsen of het openen van een deur, maar bij andere dingen kan dit problemen opleveren, zoals bij het gebruiken van een drug of het spelen van een gokspel. Uiteindelijk zal de dopaminevrijmaak in het dorsale striatum zelfs onafhankelijk van het gebruik van de stof of het gedrag plaatsvinden, maar alleen al door de stimuli die geassocieerd zijn met het gebruik van de drug of het uitvoeren van een handeling. Deze vrijmaak van dopamine kan gestimuleerd worden door werkelijk alles uit de omgeving waarin de verslaving zich ontwikkelt/heeft ontwikkeld; dit kunnen bijvoorbeeld de personen zijn met wie drugs gebruikt is, de posters of beelden in de kamer waarin een persoon drugs gebruikt, en zelfs de meest subtiele geuren die in de omgeving hangen. Deze cues veroorzaken dus een dopaminepiek zonder dat de drugs genomen zijn, en daardoor veroorzaken ze juist een drang naar het zoeken en gebruiken van drugs. De grote rol van het dorsale striatum is verder bevestigd door neuroimaging studies en gedragsonderzoeken. (Lewis, 2017; Everitt & Robbins, 2016).



Een ander aspect van verslaving is het ontwikkelen van tolerantie voor drugs. Dit betekent dat iemand steeds meer van een bepaalde drug moet gebruiken om hetzelfde (belonende) effect te bereiken. Ook hierbij spelen de omgevingscues een rol; er vindt conditionering plaats door deze cues. Dit leidt tot geconditioneerde drug tolerantie (conditioned drug tolerance), wat inhoudt dat de tolerantie voor een drug maximaal is in de omgeving waarin de drug gebruikt wordt. Dat tolerantie optreedt, wordt echter niet veroorzaakt doordat gebruiken van drugs het beloningssysteem activeert. Wanneer drugsgerelateerde cues aanwezig zijn, vinden er in het lichaam namelijk anticipatiereacties plaats, die de drugseffecten tegenwerken (contrareguleren). Hierdoor vinden bepaalde lichamelijke effecten plaats die normaal plaatsvinden wanneer er gebruikt wordt, maar nu zonder dat de drug ingenomen wordt. Door deze effecten gaat iemand die tolerant is voor een bepaalde drug de tegenovergestelde effecten ervaren, dus in plaats van een belonend gevoel ervaart de persoon in afwezigheid van de drug juist een negatief gevoel. Deze gevoelens staan bekend als ontwenningverschijnselen (drug-withdrawal). (Lewis, 2017; Carlson & Birkett, 2017). In het volgende hoofdstuk zal de invloed van cues op verslaving iets uitgebreider besproken worden, met ook een paar voorbeelden ter illustratie.

## Hoofdstuk 2: De rol van de omgeving op verslaving

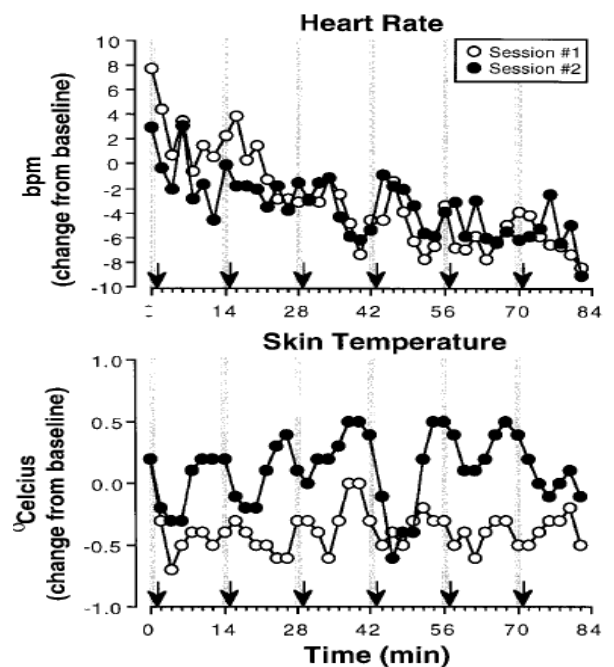
Zoals uitgelegd in hoofdstuk 1 vindt er bij het ontwikkelen van een verslaving een verschuiving in hersenactiviteit plaats van het ventrale striatum (NAc) naar het dorsale striatum. Dit gaat gepaard met een gedragsverandering; in plaats van impulsief drugsgerelateerd gedrag voert een verslaafde vooral automatische gedragingen uit en gaat compulsief naar drugs zoeken en ze gebruiken of bijvoorbeeld compulsief gokken. Verder is het bij een verslaafde niet meer de drug of het gedrag zelf wat een dopaminepiek veroorzaakt, maar alleen de omgeving is al genoeg om die vrijmaak op te wekken. Zoals ook al gezegd, kunnen alle omgevingsfactoren die geassocieerd zijn met de verslaving deze reactie veroorzaken; van de meest opvallende dingen uit de omgeving tot de kleinste details. Aan de hand van een paar voorbeelden zal in dit hoofdstuk worden uitgelegd hoe groot deze rol kan zijn.

### Drugseffecten treden al op zonder gebruik bij verslaving

In een onderzoek van Foltin en Haney (Foltin & Haney, 2000) werd gekeken naar de effecten van neutrale stimuli uit de omgeving op het gebruik van cocaïne in volwassenen die vaak cocaïne rookten. Deze personen kregen twee sets aan cues toe; een set werd gepaard met een placebo (CS-; CS = geconditioneerde stimulus), de andere set werd gepaard met gerookte cocaïne (CS+). Na een aantal trainingssessies werd aan de proefpersonen gevraagd welke set ze wilden ervaren, en 7 van de 8 proefpersonen gaf aan dat ze de CS+ set wilden ervaren, terwijl maar 3 hiervoor kozen toen ze dat voor de eerste training werd gevraagd. Verder verhoogde presentatie van enkel de CS+ set de hartfrequentie (HR), systolische bloeddruk (SP), verlaagde het juist de lichaamstemperatuur en subjectieve gevoelens zoals angst en het willen van cocaïne werden versterkt, zoals normaal gebeurt na het gebruiken van cocaïne. In figuur 5 is te zien dat bij iedere blootstelling aan de CS+ set de hartslag stijgt en de lichaamstemperatuur daalt. Dit onderzoek toont dus aan dat zowel de fysiologische als mentale effecten van het gebruiken van een drug bij verslaafden al optreden wanneer alleen de geconditioneerde stimuli (de drugsgerelateerde cues) getoond worden.

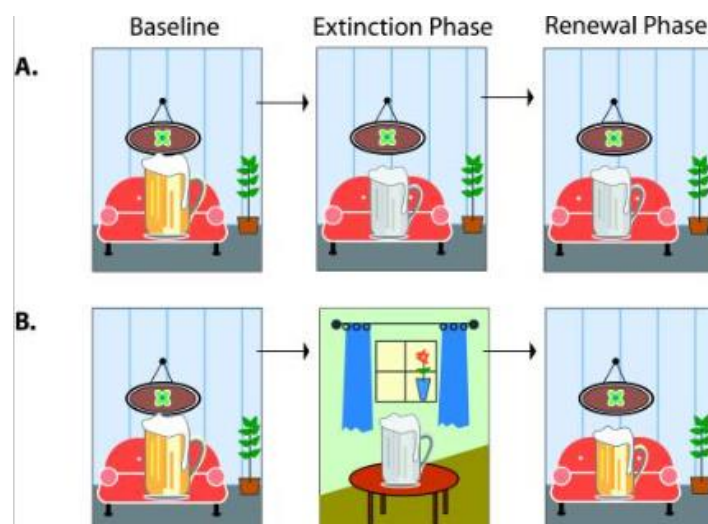
### Terugval

Het volgende voorbeeld gaat om het aspect van verslaving waarom verslaving zo moeilijk te behandelen is; namelijk terugval (relapse). Het komt namelijk vaak voor dat behandelingen in verslavingsklinieken in eerste instantie succesvol lijken te zijn, onder meer door het verzwakken van de connecties tussen omgevingscues en het drugsgebruik, maar wanneer ze teruggaan naar hun oude omgeving toch weer terugvallen in het oude patroon (Otto et al., 2007). Dit probleem is onder meer bevestigd door een studie van Collins en Brandon met gemiddelde tot zware drinkers. In figuur 6 is een schematische opzet van dit experiment te zien. Proefpersonen die meededen aan deze studie werden in een laboratoriumsetting herhaaldelijk blootgesteld aan het zicht en de geur van bier (er stond een glas met bier in de kamer en ze moesten er meerdere keren aan ruiken), zonder dat ze er wat van mochten drinken. Vervolgens werd een deel van de deelnemers verplaatst naar een andere context (een andere kamer) terwijl het andere deel vijf minuten in een wachtruimte



Figuur 5 Veranderingen in hartfrequentie en lichaamstemperatuur als gevolg van het tonen van de CS+ set aan cues. Bij elke pijl wordt een CS+ set getoond, gevolgd door toediening van een placebo. De witte rondjes staan voor de eerste extinctie sessie, de zwarte rondjes voor de tweede extinctie sessie. Te zien is dat het effect in de tweede sessie door extinctie iets kleiner is. (Foltin & Haney, 2000)

moest blijven om daarna terug te keren naar de eerste kamer. Vervolgens werd in deze zogenoemde extinctiefase herhaaldelijk hetzelfde gedaan als in de eerste fase (baseline), namelijk het blootstellen aan een glas bier. Na een aantal van deze sessies veroorzaakte de blootstelling aan bier een veel kleinere drang om het bier te gaan drinken, zowel in de groep in een andere ruimte als in de groep die in dezelfde ruimte. In de derde fase, de renewal phase, keerden alle studenten die meededen terug naar de originele ruimte en ze werden weer meerdere keren blootgesteld aan een glas bier. Bij de groep die tijdens alle drie de fases van het experiment in dezelfde ruimte was geweest, bleef de neiging om het glas bier op te drinken klein. Echter, bij de groep die tijdens de extinctiefase in de andere ruimte was, steeg de drang om alcohol te drinken juist weer; deze drang was zelfs net zo groot als aan het begin van het experiment (baseline). Uit deze studie blijkt dus dat extinctie uiterst succesvol kan zijn om de drang om te drinken (craving) sterk te verminderen, maar dat dit effect helemaal teniet kan worden gedaan wanneer de persoon terugkeert in de oorspronkelijke omgeving, dankzij de omgevingscues. (Collins & Brandon, 2002).



Figuur 6 Schematische weergave van het experiment van Collins en Brandon. Context A is de conditie waarbij de participanten tijdens alle drie de fases in dezelfde kamer zaten. In context B verbleven de deelnemers tijdens de extinctiefase in een andere ruimte. (Otto et al., 2007).

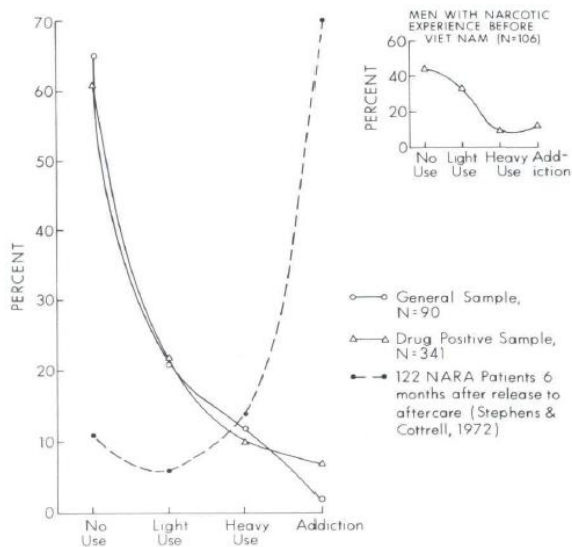
## Vietnamoorlog

Heroïne is een van de meest verslavende drugs; volgens gegevens van Jellinek wordt in Nederland ongeveer 65% van de heroïneverslaafden behandeld in een verslavingskliniek (Jellinek, 2019). Daarmee is het volgende voorbeeld misschien nog wel het meest fascinerende voorbeeld; de heroïneverslaving van een aantal Amerikaanse soldaten gedurende en na de Vietnamoorlog (1955-1975). *The New York Times* sprak in 1971 over een 'verslavingsepidemie' in Zuid-Vietnam (figuur 7). Een studie aan legersoldaten die in de periode 1970-1971 op missie gingen naar Vietnam vanuit de Verenigde Staten laat zien dat bijna de helft van al die militairen verdovende middelen gebruikte gedurende die periode. Door alle heftige



Figuur 7 Krantenbericht uit *The New York Times* over verslaving tijdens de Vietnamoorlog (Shuster, 1971).

oorlogssituaties die ze in Vietnam meemaakten, gingen veel soldaten drugs gebruiken om zich te verdoven. 34% van de soldaten gebruikte tijdens de missie heroïne. Een op de vijf soldaten gaf achteraf aan dat hij in Vietnam verslaafd was geweest aan drugs; deze claims zijn later door de onderzoekers bevestigd. Verder vonden de onderzoekers dat de positieve correlatie tussen zware alcoholdrinkers en risico op drugsverslaving niet opging voor de soldaten die op missie waren in



*Figuur 8 Drugsgebruik in een periode van 8-10 maanden na terugkeer uit Vietnam door soldaten die in Vietnam verslaafd zijn geweest (driehoekjes en witte rondjes). De onderbroken curve met zwarte rondjes laten de resultaten zien in een periode van 6 maanden na behandeling voor verslaving in een Amerikaanse kliniek. Te zien is dat weinig soldaten terug uit Vietnam onder de categorie 'verslaafd' vallen, terwijl veel personen uit de kliniek daarna weer terugvallen in hun verslaving. In de grafiek rechtsboven is te zien hoeveel ervaring soldaten al hadden met drugsgebruik voordat ze naar Vietnam op missie gingen. (Robins et al., 1974; Robins, 1993).*

Vietnam. Dit wordt door de onderzoekers verklaard door strenge regels omtrent drankgebruik, waardoor heroïne makkelijker beschikbaar was voor de doorgaans jonge soldaten. Het meest opvallende resultaat was echter dat gedurende het eerste jaar na terugkeer in de Verenigde Staten, maar vijf procent van de soldaten, die in Vietnam verslaafd waren aan een bepaalde drug, nog steeds verslaafd waren (zie figuur 8). De rest was praktisch helemaal genezen bij terugkomst in de VS. Over een periode van drie jaar na terugkomst was dit ook nog maar 12%. Zelfs militairen die gedurende de vlucht terug nog onder invloed waren, deden het verrassend goed na terugkeer in de VS. Behandeling kon hierbij geen rol spelen, want slechts een klein deel van de soldaten werd in Vietnam behandeld voor verslaving, en zelfs een nog kleiner deel na terugkeer. De onderzoeker van de data van tijdens en na de Vietnam-missie verklaren de resultaten deels door de grote beschikbaarheid van heroïne in Vietnam, en suggereert dat onder meer de afwezigheid van familie en vrienden in Vietnam en het feit dat op missie zijn in een ander land voor de soldaten geen onderdeel is van hun alledaagse leven van invloed geweest kunnen zijn op het

spontane herstel van hun verslaving bij terugkomst (Robins, 1993). Echter, hij zegt niet direct dat dit dé oorzaak is van dit fenomeen, maar op dat moment was ook nog niet heel veel bekend over de rol van de omgeving op verslaving. Uit de talloze latere onderzoeken waaruit blijkt dat omgevingsfactoren een hele grote rol spelen op verslaving en het risico op terugval na behandeling, lijkt dit dus ook de belangrijkste factor geweest te zijn waarom de soldaten die verslaafd zijn geweest tijdens een situatie van oorlog in het tropische Vietnam, grotendeels weer clean waren bij terugkomst in de Verenigde Staten, waar het veiliger was en een milder klimaat heerst.

Deze drie voorbeelden zijn maar een kleine greep uit het totaal aan bewijs dat aantoont dat de omgeving een hele grote rol speelt op verslaving, en met name het probleem van terugval wanneer een verslaafde behandeld is in een kliniek en terugkeert in de maatschappij. De volgende hoofdstukken zullen gaan over extinctie van geheugens, wat van belang is om het proces van terugval verder te kunnen begrijpen; en over mogelijke manieren om die extinctie te kunnen verbeteren of om zelfs geheugens te overschrijven.

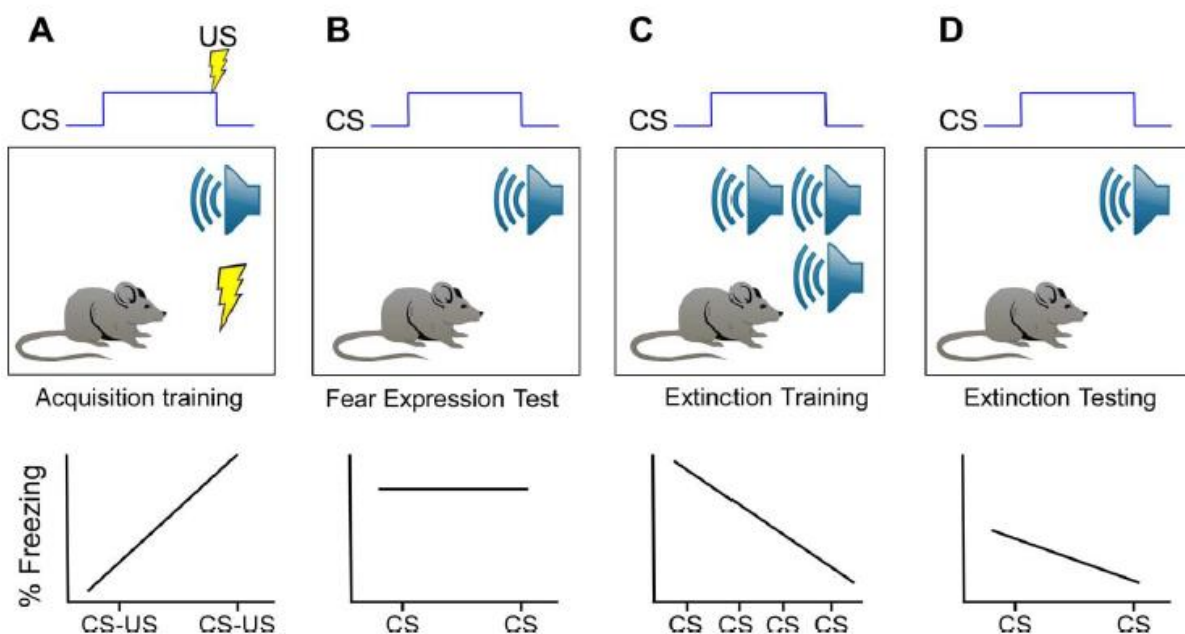
## Hoofdstuk 3: Extinctie van geheugens

Om te kunnen begrijpen waarom veel verslaafden na terugkomst uit de kliniek toch weer terug vallen in hun oude patroon, is het belangrijk om te weten wat extinctie inhoudt. Dit hoofdstuk gaat dan ook hierover en wat de rol van extinctie is in verslaving.

### Wat is extinctie?

Extinctie speelt een rol bij klassiek geconditioneerde gedragingen. Een simpel voorbeeld; een rat zit in een kooi en op een gegeven moment wordt er een bel gerinkeld. Vervolgens wordt aan de rat een voetschok gegeven (de ongeconditioneerde stimulus; US), wat een emotionele respons veroorzaakt (*freezing*; een angstgedrag). Dit wordt meerdere keren herhaald, waardoor de rat het geluid van het belletje gaat associëren met de voetschok (de US). Het geluid wordt vervolgens weer getoond, maar nu niet gevolgd door een voetschok. Echter, door de associatie die het dier gemaakt heeft, gaat hij nu ook angstgedrag vertonen. Het geluid is nu een geconditioneerde stimulus geworden (CS) en het leidt nu tot een geconditioneerde respons (CR). Dit is een bekend voorbeeld van conditioneren, namelijk *fear conditioning* (zie figuur 9A en 9B).

Echter, wanneer de onderzoeker telkens het belletje laat rinkelen, zonder dat het geluid gevolgd wordt door een voetschok, zal dit telkens leiden tot minder angstgedrag. De associatie wordt hierdoor verzwakt. Dit wordt extinctie genoemd. Wanneer de CS telkens alleen getoond wordt, zal de CR uiteindelijk verdwijnen (figuur 9C en 9D). Dit is evolutionair een voordelig proces, want als een stimulus een dier bijvoorbeeld waarschuwt voor een roofdier, dan kan een angstrespons ervoor zorgen dat een dier weg kan vluchten. Wanneer een stimulus echter niet (meer) gevolgd wordt door een gevaar, zoals een roofdier, dan is het juist voordelig voor het dier omdat het dan geen onnodige stress meer krijgt als gevolg van de stimulus (Morrison & Ressler, 2014; Carlson & Birkett, 2017).



Figuur 9 Fear conditioning en extinctie. (A) Fear conditioning: ontwikkelen van associatie tussen toon (CS) en voetschok (US). (B) Grote angstrespons bij alleen tonen van de CS. (C) en (D) Extinctie: steeds kleinere respons bij telkens tonen van de CS alleen. (Morrison & Ressler, 2014).

Een belangrijk punt als het gaat over extinctie, is dat extinctie niet hetzelfde is als vergeten. Extinctie is zelfs het tegenovergestelde van vergeten; het is namelijk een vorm van leren. Een dier leert namelijk dat een CS niet meer gevolgd wordt door een negatieve stimulus (bijvoorbeeld een

voetschok of het zien van een roofdier). Als gevolg hiervan wordt de expressie van de CR geremd (het geconditioneerde gedrag wordt niet langer uitgevoerd), maar de connectie tussen CS, US en CR wordt niet uitgewist. Deze inhibitie wordt gereguleerd door de ventromediale prefrontale cortex (vmPFC). Dit gebied ontvangt input vanuit onder meer de temporale cortex, de VTA en de amygdala en output vanuit de vmPFC gaat onder meer naar de cingulate cortex en terug naar zowel de temporale cortex en de amygdala. Ook communiceert dit gebied met andere gebieden in de prefrontale cortex (Carlson & Birkett, 2017).

### **De rol van extinctie in verslaving**

Bij verslaving worden, zoals eerder uitgelegd, connecties gemaakt tussen de omgeving en het gebruiken van substanties of het uitvoeren van bepaald gedrag. Deze connecties zijn analoog aan het proces van fear conditioning (zoals de associatie tussen toon en voetschok en het uitvoeren van angstgedrag). Dat betekent ook dat het ontwikkelen van verslaving eigenlijk ook een vorm van conditioneren is. Ook extinctie speelt dus een rol in verslaving. Dierstudies hebben aangetoond dat verschillende regionen van de PFC zowel stimulerende als remmende effecten kunnen hebben op drugsgerelateerde responsen zoals craving, via connecties met het beloningssysteem. Een andere studie toont aan dat activatie van de vmPFC, het gebied dat extinctie reguleert, deze responsen remt. Een ander gebied in de prefrontale cortex, de dorsal anterior cingulate cortex (dACC), stimuleert bij activatie de nucleus accumbens en remt dus het beloningssysteem wanneer dit gebied geïnhibeerd wordt. De dACC speelt dus een rol bij craving en de vmPFC inhibeert craving juist. Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat bij verslaafden de vmPFC minder sterk geactiveerd is, ook bij testen die normaal gesproken de hele PFC activeren, waardoor gevoelens van craving minder onderdrukt worden. Drugs lijken dus het neurobiologische proces van extinctie te verzwakken, waardoor extinctie niet helemaal meer volledig werkt bij verslaafden. Dit is dus een van de redenen waarom gevoelens van craving (CR) kunnen blijven bestaan wanneer verslaafden drugsgerelateerde cues (CS) in hun omgeving hebben (Carlson & Birkett, 2017).

Zoals beschreven in de vorige alinea, is de rol van extinctie in verslaving te vergelijken met die in emotionele gedragingen zoals angst. Echter, er zijn ook belangrijke verschillen tussen beide. In het geval van verslaving is er bijvoorbeeld sprake van veel meer connecties tussen cues en respons (drugsgelateerd gedrag) dan bij emotioneel geconditioneerde responsen, waar er bijvoorbeeld alleen maar een associatie tussen een geluid en een angstgedrag, zoals 'freezing' is. Volledige extinctie bij verslaving is dus veel lastiger, omdat er veel meer omgevingsfactoren zijn. Verder lijkt extinctie van drugsgerelateerde cues een groter beroep te doen op de nucleus accumbens dan extinctie van emotionele geconditioneerde responsen. Extingtie bij verslaving is dus niet zo simpel als dat het bij bijvoorbeeld angstgedrag is (Torregrossa & Taylor, 2013).

Verder is er ook nog het fenomeen van 'spontaneous recovery'. Zoals gezegd is extinctie een vorm van leren en geen vorm van vergeten. Dit betekent dan ook dat de geheugensporen van de associaties tussen cues en verslaving alleen verzwakt worden door extinctie, en niet helemaal verdwijnen. Deze geheugensporen kunnen vervolgens op een willekeurig moment spontaan herstellen. Naast deze 'spontaneous recovery' kunnen de geheugensporen ook weer versterkt worden door nieuwe blootstelling aan de ongeconditioneerde stimulus (zoals het gebruiken van een drug) of door verandering van de context. Deze processen kunnen extinctie weer teniet doen, wat ook voor een deel verklaart waardoor veel verslaafden terugvallen (Torregrossa & Taylor, 2013). Er zijn technieken die extinctie versterken (Torregrossa & Taylor, 2013), maar zoals uitgelegd is extinctie nooit helemaal volledig en blijft het risico op terugval bij verslaafden bestaan. Daarom moet er gezocht worden naar andere technieken om het probleem van terugval te tackelen. Nu zijn er onlangs een aantal technieken gevonden die de connecties tussen verslaving en omgeving niet verzwakken, maar overschrijven. Deze zijn al uitgebreid onderzocht bij het posttraumatisch

stressyndroom (PTSD), maar de eerste onderzoeken laten zien dat deze technieken ook op het gebied van verslaving veelbelovend zijn. In het volgende hoofdstuk zal de techniek EMDR uitgelegd worden, een techniek die uit het niets gevonden werd en ingezet wordt als therapie voor onder andere PTSD, gevolgd door superextinctie in hoofdstuk 5, wat grofweg het overschrijven van het geheugen is tijdens het proces van extinctie.

## Hoofdstuk 4: Eye Movement Desensitization and Reprocessing

Zoals in het vorige hoofdstuk genoemd, is extinctie van geheugens, zoals die van de connecties tussen omgeving en verslaving, nooit helemaal volledig. Er is dus meer nodig om deze kant van verslaving te behandelen. Een van de mogelijke technieken hiervoor is Eye Movement Desensitization and Reprocessing, afgekort EMDR. In dit hoofdstuk zal kort worden uitgelegd hoe deze techniek ontdekt is, hoe het ongeveer werkt en hoe het bij verslaving ingezet kan worden.

### Ontdekking van EMDR

De ontdekking van EMDR is nogal opvallend en plotseling tot stand gekomen. Een psychologe uit de Verenigde Staten, Francine Shapiro, was op een dag in 1987 aan het wandelen in een park, toen zij merkte dat ze onprettige gedachten en gevoelens had die plotseling verdwenen. Ze ontdekte dat, wanneer ze haar ogen heel snel heen en weer bewoog, deze negatieve gedachten en gevoelens minder werden en uiteindelijk verdwenen. Op basis hiervan ontwikkelde ze een protocol, welke tegenwoordig bekend is als EMDR-therapie. Haar werk begon met mensen die een groot trauma hebben meegemaakt en als gevolg daarvan PTSD ontwikkelden. Shapiro's techniek bleek hierbij uiterst krachtig en succesvol; zelfs enkele sessies hadden al een duidelijk positief effect op hun symptomen. Tegenwoordig is deze techniek een van de meest gebruikte technieken om PTSD mee te behandelen; EMDR heeft al miljoenen mensen geholpen om van deze psychologische aandoening te genezen (Maiberger Insitute, z.d.).

### Hoe werkt EMDR?

Wanneer een patiënt met een trauma gebruik gaat maken van EMDR-therapie, zal een therapeut aan de persoon gaan vragen om terug te denken aan de traumatische gebeurtenis, in eerste instantie om meer informatie te verzamelen over de beelden, gedachten en gevoelens over de betreffende gebeurtenis. Vervolgens zal de therapeut opnieuw vragen om te denken aan de gebeurtenis en om deze als het ware her te beleven, maar nu wordt er tegelijkertijd een afleidende stimulus getoond; meestal een heen en weer bewegende hand van de therapeut of geluiden die afwisselend links en rechts door een koptelefoon worden aangeboden. Deze stimuli worden in sets aangeboden en na elke set volgt een pauze. In deze pauze wordt aan de persoon gevraagd welke gevoelens, gedachten en eventuele lichamelijke sensaties naar boven komen en wat de meest opvallende verandering hierin is ten opzichte van voor de sessie. Hier moet de persoon zich vervolgens op concentreren, waarna de volgende set van stimuli volgt. Deze behandeling zal ervoor zorgen dat herinneringen aan een negatieve gebeurtenis hun emotionele waarde en kracht verliezen. Dit kan veroorzaakt worden doordat de beelden zelf kleiner en waziger worden, doordat minder negatieve aspecten van dezelfde situatie naar boven komen drijven, of doordat spontaan nieuwe inzichten gevormd worden die een minder dreigend beeld van de oorspronkelijke gebeurtenis geven. Deze effecten maken dat het voor een persoon steeds makkelijker wordt om terug te denken aan een traumatische gebeurtenis en om deze een plekje te geven (Vereniging EMDR Nederland, z.d.)

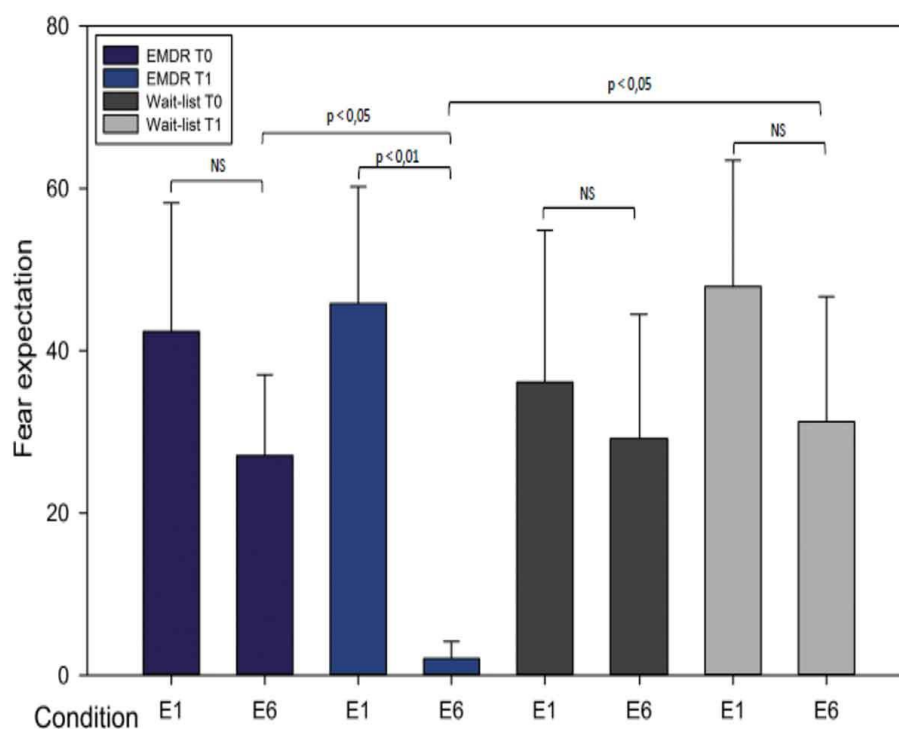
### Hoe werkt EMDR neurobiologisch gezien?

Een studie uit 2019 heeft onderzoek gedaan naar of EMDR succesvol is om PTSD te behandelen, en hoe EMDR vanuit een neurobiologisch perspectief werkt. Ze hebben hierbij gebruik gemaakt van fMRI en het uitvoeren van fMRI-scans werd gecombineerd met fear conditioning en extinctie; elektrische schokjes (US) werden gepaard met neutrale visuele stimuli (CS). Deze scans en testen werden uitgevoerd voor (T0) en na (T1) EMDR-therapie en angstresponsen werden gemeten tijdens vroege extinctie (E1) en late extinctie (E6). Deze resultaten werden vergeleken met die van een controlegroep; namelijk mensen op de wachtlijst (WL), die alleen ondersteunende psychotherapie tijdens de studie kreeg, dus geen EMDR. Uit de fMRI-scans van voor en na de EMDR-therapie bleek dat EMDR allerlei functionele modificaties als gevolg had, onder meer in de amygdala, hippocampus



en het frontal eye field. Verder steeg de connectiviteit tussen de linker amygdala en het linkerdeel van de inferior temporal gyrus en daalde deze tussen de linker hippocampus en de left superior parietal lobule en tussen het rechter insula en de rechter ventrale entorhinale cortex. Voor de EMDR-behandeling (T0) waren de beelden tussen de EMDR- en de controlegroep nog vergelijkbaar, dus dit effect was toe te schrijven aan EMDR.

In figuur 10 is het effect van EMDR op fear extinction te zien. Voordat de EMDR-groep met EMDR behandeld werd, waren er geen verschillen tussen de EMDR-groep en de wachtlijst-groep. Na behandeling met EMDR (T1) waren de angstresponsen in de EMDR-groep tijdens late extinctie (E6) significant kleiner dan zowel die van de EMDR-groep voor behandeling (T0) als die van de wachtlijst-groep na 'behandeling' (zoals genoemd alleen ondersteunende psychotherapie). De angstrespons (uitgedrukt in *fear expectation*; verwachting van angst) is zelfs bijna 0 in deze groep. Hieruit blijkt dus dat EMDR, naast de functionele modificaties, ook neurobiologische effecten heeft in de vorm van het sterk verbeteren van extinctie van angstresponsen in mensen met PTSD (Rousseau et al., 2019).



Figuur 10 Angstresponsen in mensen met PTSD voor behandeling (T0), na behandeling (T1), tijdens vroege extinctie (E1) en late extinctie (E6). Behandeling is onderverdeeld in EMDR-therapie (EMDR T0 en T1) en alleen ondersteunende psychotherapie (Wait-list T0 en T1). (Rousseau et al., 2019).

### EMDR bij verslaving

Omdat blijkt uit het onderzoek van Rousseau en collega's dat EMDR extinctie van angstresponsen sterk reduceert in mensen met PTSD en uit het feit dat extinctie ook een rol speelt bij behandeling van verslaving, rijzen de vermoedens dat EMDR ook wel eens goed zou kunnen werken bij verslavingen. Maar er is nog een manier waarop EMDR geheugens kan beïnvloeden. Volgens het adaptive information processing (AIP) model, beschreven door de eerder genoemde Shapiro, worden psychopathologieën (waaronder PTSD en verslaving) gedreven door disfunctioneel opgeslagen geheugens die samengaan met hoge niveaus van arousal wanneer deze geactiveerd worden (Shapiro, 2001). Dit houdt in dat activatie van dit soort geheugensporen gepaard gaat met veel opwindning en energie, die zowel positief als negatief kan zijn. In het geval van het gebruiken van een psychoactieve substantie ervaart het brein veel stress, los van of het gebruik een positieve of een negatieve ervaring veroorzaakt. Daarnaast heeft onderzoek aangetoond dat er bij verslaving

inderdaad sprake is van deregulatie van arousal- en stresssystemen in de hersenen (Martin-Fardon et al., 2010; Markus & Hornsveld, 2017). Veel geheugens die eenmaal gevormd zijn, liggen vaak relatief vast en kunnen relatief moeilijk veranderd worden, waaronder ook de herinneringen aan een traumatische gebeurtenis of de link tussen omgeving en verslaving. Deze 'frozen memories' blijken echter weer plastisch te worden en kunnen worden aangevuld of overschreven, wanneer ze herinnerd worden (recall). Dit wordt reconsolidatie van geheugens (memory reconsolidation) genoemd. EMDR lijkt oorspronkelijke geheugens (zoals bij PTSD een traumatische gebeurtenis en bij verslaving de associaties tussen cues en gebruik) te verzwakken door middel van reconsolidatie van de geheugens. Wanneer deze reconsolidatie succesvol is, zal de negatieve impact van het opnieuw activeren van deze geheugensporen kleiner zijn; in het geval van verslaving zal het niveau van craving en drugsgerelateerd gedrag lager zijn. EMDR is dus een veelbelovende techniek en wordt al ingezet als behandeling bij verslaving. Er wordt globaal gezien gebruik gemaakt van twee vormen; TF-EMDR wordt ingezet als een verslaafde ook PTSD heeft of alleen een onderliggend trauma en AF-EMDR wordt gebruikt om verslavingsgerelateerde geheugens niet geassocieerd met trauma te beïnvloeden. Studies hebben aangetoond dat EMDR bij verslaving een veelbelovende techniek is en dat het ook voor gedragsverslavingen als gok- en internetverslaving werkt. Echter zijn de meeste onderzoeken of anekdotisch of gedaan zonder controlegroep, dus er moet nog meer onderzoek naar gedaan worden, maar feit is dat EMDR een hele simpele en toevallig ontdekte, maar veelbelovende techniek is om psychopathologieën waaronder verslavingen mee te behandelen (Markus & Hornsveld, 2017).

## Hoofdstuk 5: Superextinction

Een andere techniek, die nog vrij recent ontwikkeld is, namelijk superextinction, zou ook een breed ingezette therapie voor verslaving kunnen worden. Deze techniek staat nog wel in de kinderschoenen en er is nog vrij weinig over bekend, maar dit hoofdstuk probeert zo goed mogelijk uit te leggen wat de techniek inhoudt en hoe het werkt bij verslaving.

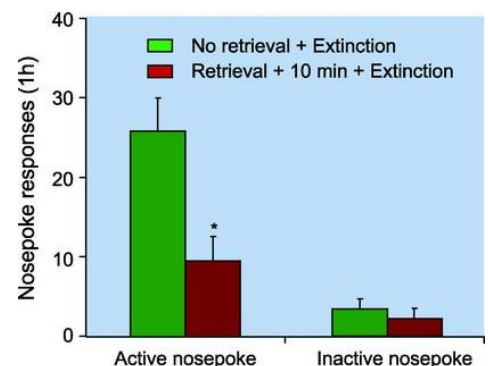
### Wat is superextinction?

Superextinction heeft, net als EMDR, effecten op reconsolidatie van geheugens. Superextinction, of 'extinction within the reconsolidation window', is eigenlijk het updaten van de associaties tussen US en CS (bij verslaving respectievelijk het gebruik of gedrag en de omgeving) naar een US-geen CS connectie. Dit lijkt sprekend op extinctie, echter het belangrijke verschil is dat bij extinctie een nieuwe connectie wordt gelegd die competeert met de originele connectie, en dat bij superextinctie deze originele associatie geüpdatet wordt. Superextinction is dus eigenlijk een vorm van het overschrijven van geheugens. Deze techniek werd oorspronkelijk gebruikt en geobserveerd in studies naar geconditioneerde angst, dus deze techniek zou ook bij bijvoorbeeld PTSD ingezet kunnen worden (Milton, 2013).

### Hoe werkt superextinction?

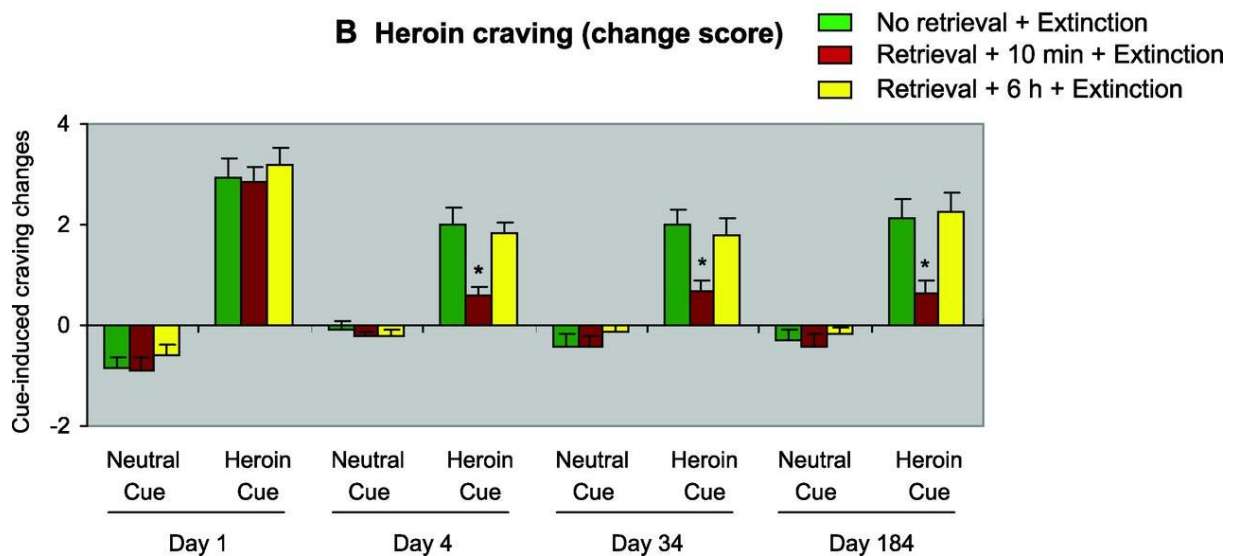
Superextinctie begint bij reactivatie van de geheugensporen, dus bij verslaving de link tussen cues en verslaving. Zoals in het vorige hoofdstuk uitgelegd, destabiliseren deze geheugens dan tijdelijk en kunnen ze worden aangepast. Hierna volgt een korte pauze waarin het dier of de persoon uit de context wordt gehaald. Na de pauze keert het dier of de persoon terug in de context en wordt de extinctietraining voltooid; hier wordt de oude informatie dus overschreven, waarbij wordt geleerd dat de CS (de omgeving) nu 'veilig' is (Milton, 2013).

Er is nog vrij weinig onderzoek met deze techniek uitgevoerd, maar eerste resultaten zijn veelbelovend. Zo toonde een onderzoek aan dat craving geïnduceerd door heroïne zowel in ratten als in mensen afnam wanneer superextinctie toegepast is. Bij het dierexperiment trainden ze de ratten om zichzelf heroïne toe te dienen via een *nosepoke operandum*. Deze bestaat uit twee kanten of apparaten: de ene kant is de actieve kant en wordt geassocieerd met het drugsgebruik en verslaving. De andere kant is de inactieve kant en heeft niets met verslaving of drugsgebruik te maken. Deze dient dus als controle. Een toename in aantal *active nosepokes* wordt gezien als een toename craving geïnduceerd door cues. De ratten werden na 10 dagen van zelftoediening van heroïne onderverdeeld in twee groepen: 1 groep kreeg 195 minuten extinctietraining, de andere groep kreeg 15 minuten retrieval training (waarbij de associaties tussen cues en verslaving herinnerd worden, gevolgd door 10 minuten pauze en daarna 180 minuten extinctietraining. Dit werd 2 weken lang gedaan en 24 uur na de laatste sessie werd een test uitgevoerd waarbij de ratten direct blootgesteld werden aan heroïne en aan cues. De resultaten hiervan zijn te zien in figuur 11. Te zien is dat het aantal *nosepoke responses* aan de actieve kant veel lager is bij de ratten die ook retrieval training hadden dan bij de ratten die alleen extinctietraining hadden. Bij de inactieve kant waren er geen verschillen te zien. Dit kan worden verklaard door superextinction; de associaties tussen heroïnegebruik en omgeving zijn overschreven door een associatie tussen dezelfde omgeving en geen heroïnegebruik (Xue et al., 2012).



Figuur 11 Effect van superextinction (retrieval + 10 min + extinction) op craving in ratten, gemeten aan de hand van active nosepoke responses (Xue et al., 2012).

Bij het experiment aan heroïneverslaafden in hetzelfde onderzoek werden verslaafden onderverdeeld in drie groepen: de eerste groep kreeg alleen extinctietraining (geen retrieval), de tweede groep kreeg retrieval- en extinctietraining met een tussenpauze van 10 minuten en de derde groep retrieval en extinctie met een tussenpauze van 6 uur. Heroïnecraving werd gemeten door een vragenlijst in te vullen (visual analog scale; VAS) nadat de personen een neutrale cue en aan een heroïnecue (beide een filmpje van 5 minuten) te zien kregen. Ook werden hartfrequentie en bloeddruk gemeten als fysiologische effecten op het zien van de cues. Baselines werden gemeten op dag 1, retrieval- en extinctiesessies werden uitgevoerd op dag 2 en 3 en de metingen werden gedaan op dag 4, 34 en 184 van de studie. In figuur 12 zijn de VAS-scores voor craving te zien voor de verschillende groepen op de verschillende metingsmomenten. Te zien is dat neutrale cues geen enkele craving naar heroïne induceren en juist eerder een licht omgekeerd effect lijken te hebben. Heroïne cues veroorzaken sterke gevoelens van craving; deze was het grootst aan het begin van de studie. De groep met zowel retrieval als extinctie met 10 minuten tussenpauze had verreweg de laagste niveaus van craving, terwijl een pauze van 6 uur juist geen effect had ten opzichte van de groep die alleen extinctietraining kreeg. Er was geen effect van groep op hartfrequentie, maar de groep met de laagste craving (retrieval + 10 minuten + extinctie) had ook de laagste bloeddruk, zowel systolisch als diastolisch. Deze resultaten laten zien dat superextinction ook in mensen een positief effect heeft op craving; superextinction verlaagt het niveau van craving naar drugs (Xue et al., 2012).



Figuur 12 Niveaus van craving in heroïneverslaafden voor en na extinctietraining. Craving is hier bepaald aan de hand van VAS-scores (Xue et al., 2012).

De studie die hier is genoemd en beschreven, is een van de weinige studies waarbij het effect van superextinction op craving naar drugs onderzocht is. De resultaten zijn veelbelovend, maar de studie moet nog wel gerepliceerd worden en er moet nog veel meer ander onderzoek gedaan worden met superextinction om te kunnen zeggen of deze techniek ook echt breed ingezet kan worden bij verslaving. Ook positieve, veelbelovende studies waarbij superextinction is ingezet bij geconditioneerde angst zijn nog niet gerepliceerd (Milton, 2013).

## Conclusie

Verslaving is een groot risico bij overmatig gebruik van substanties en bij overmatig uitvoeren van bepaald gedrag. Er zijn heel veel dingen waaraan mensen (en dieren) verslaafd kunnen raken, van alcohol tot cocaïne en van gokken en gamen tot sporten. Dat komt doordat, zoals uitgelegd in hoofdstuk 1, dat deze middelen en gedragingen het beloningssysteem in de hersenen activeren. Als het gebruik of het gedrag echter overmatig plaats blijft vinden, dan ontstaat er een geleidelijke verschuiving in activatie van het ventrale striatum (zoals uitgelegd onderdeel van het beloningssysteem) naar het dorsale striatum. Dit gebied speelt een grote rol bij het aanleren van gewoontes en het uitvoeren van automatische gedragingen, zoals bijvoorbeeld bij fietsen. Wanneer dit gebied bij een verslaafde geactiveerd wordt, zal deze automatisch gedrag gerelateerd aan de verslaving gaan vertonen, zoals craving. Bijkomend probleem is dat bij verslaving niet alleen de drug of het gedrag dit gebied activeert, maar zelfs cues geassocieerd met de verslaving zijn al genoeg om het dorsale striatum van een verslaafde te activeren. Dit is de reden dat behandeling van verslavingen in een kliniek in eerste instantie vaak succesvol zijn, maar dat personen toch vaak in hun oude patronen terug lijken te vallen wanneer ze terugkeren in hun oude omgeving. Het risico op terugval (relapse) blijft dus bestaan, ook al is een verslaafde in een kliniek succesvol afgekickt en de omgeving is hier de belangrijkste oorzaak van.

Bij behandeling van verslaving zullen de associaties tussen gebruik of gedrag en de omgeving steeds zwakker worden, een proces wat is uitgelegd als extinctie. Deze extinctie is zoals ook uitgelegd nooit helemaal volledig, doordat bijvoorbeeld deze associaties spontaan kunnen herstellen of opnieuw worden gevormd bij het weer gebruiken van een verslavend middel of het uitvoeren van een verslavend gedrag (spontaneous recovery of renewal). Dit maakt dat bij terugkeer in de oude omgeving, deze toch weer drugsgerelateerd gedrag kan opwekken, en mensen toch weer gevoelens van craving krijgen, met als resultaat dat ze weer terug kunnen vallen in hun oude patroon.

Er zijn echter manieren ontdekt die de associaties tussen verslaving en omgeving succesvol kunnen verzwakken of deze zelfs kunnen overschrijven, waardoor het risico op terugval veel kleiner is. Een van deze technieken is EMDR; een min of meer per ongeluk ontdekte techniek die al heel positieve resultaten heeft laten zien bij PTSD en ook heel veel hierbij gebruikt wordt. Verder is deze techniek enorm simpel om uit te voeren en is deze therapie niet heel storend of invasief voor de cliënt. Deze techniek maakt gebruik van het proces van reconsolidatie. Zoals genoemd zullen bij herinneringen van traumatische gebeurtenissen of bij het terughalen van een verslavingsgerelateerde omgeving, deze geheugens kort weer plastisch worden. Gedurende deze periode kunnen deze geheugens aangepast worden. Door deze periode te combineren met een bepaalde set van stimuli, bijvoorbeeld een hand die telkens heen en weer beweegt, worden de associaties succesvol verminderd. Bij verslaving is deze techniek nog iets minder onderzocht, maar de eerste resultaten zijn veelbelovend, en omdat het bij PTSD al zo succesvol is, zou het bij verslaving ook al breed ingezet kunnen worden. Het enige punt van kritiek hierbij is dat bij het ontwikkelen van PTSD de traumatische gebeurtenis meestal al achter de rug is, dus dat ze bij ontwikkeling hiervan eigenlijk al uit de omgeving zijn, in tegenstelling tot bij verslaving, die juist ontwikkeld wordt in een specifieke omgeving. Desondanks zijn de eerste resultaten dusdanig positief, dat EMDR ook bij verslaving breed ingezet kan worden en het risico op terugval sterk kan verkleinen.

Een andere techniek is superextinction, wat zoals uitgelegd eigenlijk een combinatie van extinctie en reconsolidatie is. Het verschil met extinctie is dat de associaties tussen omgeving en verslaving niet verdwijnen door competitie met een nieuw gevormde associatie, maar dat deze originele geheugensporen aangepast worden. Deze updates zorgen er dus voor dat de originele associatie tussen de US (substantie of gedrag) en de CS (omgeving) wordt aangepast, zodat de CS niet meer gekoppeld wordt aan de US en de omgeving niet langer het verslavingsgerelateerde gedrag opwekt.

Echter, deze techniek is nog vrij nieuw en nog niet volledig ontwikkeld, ondanks dat het principe vrij logisch is. De eerste resultaten zijn positief en veelbelovend, maar er moet nog heel wat onderzoek worden gedaan met deze techniek voordat superextinction breed ingezet kan worden als therapie voor verslaving.

Concluderend, klinische behandelingen voor verslaving lijken in eerste instantie meestal succesvol te zijn, maar blijken dat in lang niet alle gevallen ook daadwerkelijk te zijn, vanwege het risico op terugval bij terugkeer in de oude omgeving. Deze klinische behandeling zal dan ook aangevuld moeten worden met een methode die dit risico verkleint. Zoals gezegd zijn hier meerdere mogelijkheden voor. Superextinction kan een uiterst effectieve techniek worden, maar staat nog in de kinderschoenen, en er moet eerst meer onderzoek gedaan worden met deze techniek voor deze breed ingezet kan worden. Het is dus vooralsnog geen perfecte oplossing, omdat de techniek nog niet volledig geoptimaliseerd is en omdat uit verdere studies nog moet blijken hoe effectief superextinction daadwerkelijk is. Over EMDR is al meer bekend en wordt al breed toegepast bij PTSD met uiterst succesvolle resultaten. Ook onderzoeken waarbij EMDR gebruikt is bij verslaving zijn positief en veelbelovend wat betreft het voorkomen van terugval en craving. Verder is de techniek heel simpel. Dit maakt dat mijn advies is om de huidige behandelingen aan te vullen met EMDR, om ook het grootste probleem na behandeling voor verslaving, de terugval, aan te pakken.

## Referenties

- Alonso-Alonso, M., Woods, S. C., Pelchat, M., Grigson, P. S., Stice, E., Farooqi, S., Khoo, C. S., Mattes, R. D., & Beauchamp, G. K. (2015). Food reward system: current perspectives and future research needs. *Nutrition reviews*, 73(5), 296-307.
- American Society of Addiction Medicine (2019, 15 september). Definition of Addiction. Geraadpleegd van <https://www.asam.org/Quality-Science/definition-of-addiction>
- Armstrong, M. (2019, 21 augustus). Drug Deaths in Europe [Illustratie]. Geraadpleegd van <https://www.statista.com/chart/10320/drug-deaths-in-europe/>
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28(3), 309-369.
- Carlson, N. R., & Birkett, M. A. (2017). Emotion. In *Psychology of Behavior* (20ste editie, pp. 344-379). Harlow, Verenigd Koninkrijk: Pearson Education.
- Carlson, N. R., & Birkett, M. A. (2017). Substance Abuse. In *Psychology of Behavior* (20ste editie, pp. 602-632). Harlow, Verenigd Koninkrijk: Pearson Education.
- Chen, J. (1993). Dopaminergic mechanisms and brain reward. *Seminars in Neuroscience*, 5(5), 315-320.
- Collins, B. N., & Brandon, T. H. (2002). Effects of Extinction Context and Retrieval Cues on Alcohol Cue Reactivity Among Nonalcoholic Drinkers. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 70(2), 390-397.
- Cooper, S., Robison, A. J., & Mazei-Robison, M. S. (2017). Reward Circuitry in Addiction. *Neurotherapeutics*, 14, 687-697.
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2016). Drug Addiction: Updating Actions to Habits to Compulsions Ten Years On. *Annual Review of Psychology*, 67, 23-50.
- Foltin, R. W., & Haney, M. (2000). Conditioned effects of environmental stimuli paired with smoked cocaine in humans. *Psychopharmacology*, 149, 24-33.
- Hasin, D. S., O'Brien, C. P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., Compton, W. M., Crowley, M. P. E. T., Ling, W., Petry, N. M., Schuckit, M., & Grant, B. F. (2013). DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. *The American Journal of Psychiatry*, 170(8), 831-854.
- Lewis, M. (2017). Addiction and the Brain: Development, Not Disease. *Neuroethics*, 10, 7-18.
- Godier, L. R., & Park, R. J. (2015). Does compulsive behavior in Anorexia Nervosa resemble an addiction? A qualitative investigation. *Frontiers in Psychology*, 6, 1608.
- Jellinek (2018, januari). Wanneer ben je verslaafd? Geraadpleegd van <https://www.jellinek.nl/vraag-en-antwoord/wanneer-ben-je-verslaafd-aan-alcohol-of-drugs/>
- Jellinek (2019, januari). Hoeveel mensen in Nederland zijn verslaafd en hoeveel zijn er in behandeling? Geraadpleegd van <https://www.jellinek.nl/vraag-antwoord/hoeveel-mensen-zijn-verslaafd-en-hoeveel-zijn-er-in-behandeling/>

- Loesche, D. (2017, 26 juni). America Has The Highest Drug-Death Rate in the World [Illustratie]. Geraadpleegd van <https://www.statista.com/chart/9973/drug-related-deaths-and-mortality-rate-worldwide/>
- Maiberger Institute (z.d.). How Was EMDR Therapy Discovered? Geraadpleegd van <https://maibergerinstitute.com/how-was-emdr-therapy-discovered/>
- Markus, W., & Hornsveld, H. K. (2017). EMDR Interventions in Addiction. *Journal of EMDR Practice and Research*, 11(1), 3-29.
- Martin-Fardon, R., Zorrilla, E. P., Ciccocioppo, R., & Weiss, S. (2010). Role of innate and drug-induced dysregulation of brain stress and arousal systems in addiction: Focus on corticotropin-releasing factor, nociception/orphanin FQ, and orexin/hypocretin. *Brain Research*, 1314, 145-161.
- Milton, A. L. (2013). Drink, drugs and disruption: memory manipulation for the treatment of addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(4), 706-712.
- Morrison, F. G., & Ressler, K. J. (2014). From the Neurobiology of Extinction to Improved Clinical Treatments. *Depression and Anxiety*, 31, 279-290.
- Ouyang, M., Thomas, S., & Palmiter, R. (2005). A Requirement for Memory Retrieval during and after Long-Term Extinction Learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(26), 9347-9352.
- Otto, M. W., O'Leirigh, C. M., & Pollack, M. H. (2007). Attending to Emotional Cues for Drug Abuse: Bridging the Gap Between Clinic and Home Behaviors. *Science & Practice Perspectives*, 3(2), 48-55.
- Quirk, G. J. (2002). Memory for Extinction of Conditioned Fear is Long-lasting and Persists Following Spontaneous Recovery. *Learn Mem.*, 9(6), 402-407.
- Robins, L. N. (1993). Vietnam veterans' rapid recovery from heroin addiction: a fluke or normal expectation? *Addiction*, 88, 1041-1054.
- Robins, L. N., Davis, D. H., & Nurco, D. N. (1974). How permanent was Vietnam drug addiction? *American Journal of Public Health*, 64, 38-43.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2003). Addiction. *Annual Review of Psychology*, 54, 25-53.
- Rousseau, P. F., El Khoury-Malhame, M., Reynaud, E., Boukezzi, S., Cancel, A., Zendjidjian, X., Guyon, V., Samuelian, J, Guedj, E., Chaminade, T., & Khalifa, S. (2019). Fear extinction learning improvement in PTSD after EMDR therapy: an fMRI study. *European Journal of Psychotraumatology*, 10(1), 1568132.
- Shapiro, F. (2001). *Eye movement desentization and reprocessing. Basic principles, protocols, and procedures* (2e editie). New York, NY: Guilford Press.
- Shuster, A. M. (1971, 16 mei). G. I. Heroin Addiction Epidemic in Vietnam. *The New York Times*. (Pagina 1). Geraadpleegd van <https://www.nytimes.com/1971/05/16/archives/gi-heroin-addiction-epidemic-in-vietnam-gi-heroin-addiction-is.html>
- Torregrassa, M. M., & Taylor, J. R. (2013). Learning to forget: manipulating extinction and reconsolidation processes to treat addiction. *Psychopharmacology*, 226(4), 659-672.
- University of Virginia (2020). Addicton. [Illustratie]. Geraadpleegd van [https://pages.shanti.virginia.edu/PSYC\\_5559\\_Evol\\_Neurosci/dopaminergic-pathway/addiction/](https://pages.shanti.virginia.edu/PSYC_5559_Evol_Neurosci/dopaminergic-pathway/addiction/)



Van Zessen, R., Philips, J. L., Budygin, E. A., & Stuber, G. D. (2012). Activation of VTA GABA neurons disrupts reward consumption. *Neuron*, 73, 1184-1194.

Vereniging EMDR Nederland (z.d.). Wat is EMDR? Geraadpleegd van <https://www.emdr.nl/wat-is-emdr/#hoe-werkt-emdr>

VNN (2020). Wanneer is iets een verslaving? Geraadpleegd van <https://www.vnn.nl/ik-wil-informatie/wat-is-verslaving>

Xue, Y.-X., Luo, Y.-X., Wu, P., Shi, H.-S., Xue, L.-F., Chen, C., Zhu, W.-L., Ding, Z.-B., Bao, Y.-P., Shi, J., Epstein, D. H., Shaham, Y., & Lu, L. (2012). A Memory Retrieval-Extinction Procedure to Prevent Drug Craving and Relapse. *Science*, 336(6078), 241-245.