

Impulsregulatie en verslaving: een translationeel onderzoek

L. SCHMAAL, N. BROOS, L. JOOS, T. PATTIJ, A.E. GOUDRIAAN

ACHTERGROND Impulsiviteit is een belangrijk kenmerk van verslaving, dat behandelrespons en terugval voorspelt. Impulsiviteit is echter een complex fenomeen. Translationeel (dierexperimenteel en humaan) onderzoek kan meer inzicht verschaffen in de rol van impulsiviteit bij verslaving en de ontwikkeling van behandelstrategieën gericht op verbetering van impulsregulatie.

DOEL Beschrijven van het concept 'impulsiviteit' en de rol van impulsiviteit bij verslaving.

METHODE Op basis van translationeel onderzoek schetsen wij een beeld van het concept en neurobiologische aspecten van impulsiviteit, de rol van impulsiviteit bij verslaving en implicaties voor behandeling.

RESULTATEN Uit translationeel onderzoek blijkt dat impulsiviteit uit meerdere onafhankelijke aspecten bestaat met verschillende onderliggende neurobiologische mechanismen. Er zijn tevens aanwijzingen dat deze aspecten een unieke rol spelen binnen verschillende stadia van verslaving.

CONCLUSIE Bij de behandeling van verslaving zou het verbeteren van de impulsregulatie kunnen leiden tot een beter behandelresultaat; men dient hierbij echter wel rekening te houden met het multidimensionale karakter van impulsiviteit.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)11, 823-831]

TREFWOORDEN impulsiviteit, translationeel, verslaving

Impulsiviteit wordt gedefinieerd als 'de neiging tot handelen zonder na te denken over de consequenties' (Evenden 1999). Impulsiviteit kan in bepaalde situaties voordelen hebben; zo kan het nemen van risico's belangrijk zijn om in een snel veranderende omgeving kansen te zien en te grijpen. Impulsiviteit kan echter ook negatieve consequenties hebben. Denk bijvoorbeeld aan geldproblemen door impulsieve dure aankopen of gezondheidsproblemen door impulsief ongezond eetgedrag. Daarnaast is overmatige impulsiviteit een belangrijk kenmerk van verscheidene psychiatrische aandoeningen, waaronder verslaving.

Stoornissen in de impulsregulatie zijn prominent aanwezig bij patiënten met verslavings-

problematiek (voor een review zie Verdejo-Garcia e.a. 2008). Voorbeelden van impulsief gedrag bij verslaving zijn het doorgaan met het gebruiken van drugs ondanks de negatieve consequenties op langere termijn of het automatisch bestellen van een biertje in plaats van de voorgenomen cola.

Impulsief gedrag kan zich op verschillende manieren manifesteren. Eén daarvan is het niet kunnen onderdrukken van automatisch gedrag, ook wel motorische impulsiviteit genoemd. Een andere vorm van impulsiviteit is de voorkeur voor onmiddellijke beloningen ten opzichte van uitgestelde beloningen, zelfs als die nadelig kunnen uitpakken op lange termijn. Dit wordt meestal omschreven met de term 'impulsieve besluitvor-

ming'. Impulsiviteit blijkt zowel een voorspeller te zijn voor de ontwikkeling van een verslaving als ook voor de behandelrespons en terugval in alcohol- en drugsmisbruik (zie bijvoorbeeld Evren e.a. 2011; Muller e.a. 2008; Slutske e.a. 2012).

In dit artikel geven wij inzicht in het concept 'impulsiviteit' en de neurobiologische mechanismen die daaraan ten grondslag liggen vanuit een translationeel perspectief (zowel dierexperimenteel als humaan onderzoek). Ook geven we een overzicht van de relatie tussen impulsiviteit en verslaving. Ten slotte beschrijven wij enkele implicaties voor de behandeling van verslaving, gericht op het verbeteren van impulsregulatie.

IMPULSIVITEIT: EEN VEELZIJDIG BEGRIP

Impulsiviteit is een complex construct dat bestaat uit meerdere aspecten die beïnvloed worden door verschillende onderliggende cognitieve, emotionele en neurobiologische processen. Kennis over verschillende vormen van impulsiviteit en onderliggende processen is van belang voor het ontwikkelen van nieuwe behandelstrategieën, gericht op het verbeteren van de impulsregulatie.

Twee algemeen erkende aspecten van impulsiviteit zijn *impulsieve besluitvorming* en *motorische impulsiviteit*. Impulsieve besluitvorming refereert aan besluitvorming of gedrag waarbij een voorkeur wordt gegeven aan onmiddellijke beloningen boven uitgestelde, maar gunstiger beloningen. Motorische impulsiviteit kenmerkt zich door het onvermogen om ongepast en automatisch gedrag te onderdrukken (Evenden 1999). Deze verschillende aspecten van impulsiviteit worden gemeten met zelfrapportage (vragenlijsten), maar ook met gedragstaken. De uitkomsten van deze twee verschillende meetmethoden hebben meestal een zeer lage correlatie met elkaar.

Metten van impulsiviteit

Impulsieve besluitvorming Voor het meten van impulsieve besluitvorming wordt vaak een 'delaydiscountingtaak' gebruikt, waarbij deelne-

mers moeten kiezen tussen onmiddellijke kleinere beloningen en grotere, maar uitgestelde beloningen. Zo moet een deelnemer tijdens deze taak bijvoorbeeld aangeven of hij/zij een voorkeur heeft om 10 euro op dit moment te ontvangen of liever 50 euro over een maand. Bij de neiging om een snelle, kleinere beloning in plaats van een grotere maar uitgestelde beloning te kiezen spreken we van een impulsieve beslissing.

Motorische impulsiviteit Voor het meten van motorische impulsiviteit maakt men vaak gebruik van neuropsychologische gedragstaken, zoals de 'stopsignaltaak', de 'go-nogotaak' en de 'continuousperformancetaak', waarbij automatisch gedrag (bijvoorbeeld het drukken op een knop) onderdrukt moet worden (bijvoorbeeld bij de presentatie van een visueel of auditief stopsignaal).

Translationeel onderzoek Er zijn translationele analogieën van dit soort gedragstaken ontwikkeld voor dieren, zodat onderliggende neurobiologische mechanismen van impulsregulatie kunnen worden geïdentificeerd. In de dierexperimentele variant van de delaydiscountingtaak (de 'delayedrewardtaak') moet een dier aangeven of het een voorkeur heeft voor een kleine voedselbeloning die het meteen krijgt of een grotere voedselbeloning die pas na een langere wachtperiode gegeven zal worden. In een dierexperimentele variant van de continuousperformancetaak (de '5-choice-serial-reaction-timetaak') wordt gedurende een korte periode (meestal 500 ms) een visuele stimulus gepresenteerd in één van vijf responsopties in een gedragsopstelling. Het juiste gedrag is het kiezen van de optie waarin de visuele stimulus wordt aangeboden. Impulsief gedrag wordt bij deze taak gedefinieerd als het reageren op één van de responsopties vóórdat de stimulus wordt aangeboden (het niet kunnen onderdrukken van automatisch ongewenst gedrag).

Vooruit uit humaan onderzoek blijkt dat deze vormen van impulsiviteit – impulsieve besluitvorming, motorische impulsiviteit en zelfgerapport-

teerde impulsiviteit – onafhankelijk van elkaar zijn. Dat wil zeggen dat wanneer iemand hoog scoort op één aspect van impulsiviteit, dit niet automatisch betekent dat hij of zij ook hoog scoort op een ander aspect van impulsiviteit (Dougherty e.a. 2009; Meda e.a. 2009; Reynolds e.a. 2006; 2008).

Echter, in dierexperimenteel onderzoek is nog nauwelijks onderzocht of de verschillende aspecten van impulsiviteit te identificeren zijn bij één en hetzelfde individu (zogenaamd binnenpersoon- of binnendierdesign, waarbij een dier meerdere gedragstaken uitvoert). Omdat dierexperimenteel onderzoek een belangrijke basis vormt voor het vergaren van kennis over de neurobiologische mechanismen van impulsiviteit is het van cruciaal belang dat er consensus bestaat over de verschillende deelaspecten van impulsiviteit bij humaan en dierexperimenteel onderzoek.

EIGEN ONDERZOEK

Daarom hebben wij in een translationele studie, met een binnenpersoon/dierdesign, de relatie tussen impulsieve besluitvorming en motorische impulsiviteit onderzocht door mensen en proefdieren (ratten) te testen op verschillende vormen van impulsiviteit (Broos e.a. 2012b). Om dit te onderzoeken namen wij bij 101 gezonde studenten (78 vrouwen en 23 mannen; gemiddelde leeftijd 21,2 jaar) de volgende tests af: de delaydiscountingtaak (impulsieve besluitvorming), een aangepaste versie van de continuousperformancetaak (motorische impulsiviteit) en de stopsignaltaak (motorische impulsiviteit). Ook namen we de Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11; een zelfrapportagevragenlijst gericht op impulsiviteit) af. Daarnaast werden 30 mannelijke Wistar ratten getraind en getest op de dierexperimentele versies van deze neuropsychologische taken: de delayedrewardtaak voor het meten van impulsieve besluitvorming en de 5-choice-serial-reaction-timetaak voor het meten van motorische impulsiviteit.

De resultaten van deze translationele binnenpersoonstudie laten zien dat maten van impulsieve besluitvorming en motorische impul-

siviteit niet met elkaar correleren en dus onafhankelijk van elkaar zijn, bij zowel mensen als ratten. Bij de substudie bij mensen resulteerde een factoranalyse in drie verschillende factoren, namelijk: zelfgerapporteerde impulsiviteit (BIS-11), impulsieve besluitvorming (delaydiscountingtaak) en motorische impulsiviteit (de aangepaste versie van de continuousperformancetaak en de stopsignaltaak).

De bevindingen uit onze translationele studie geven dus duidelijk aan dat impulsieve besluitvorming en motorische impulsiviteit verschillende aspecten zijn van impulsiviteit. Bij mensen bleek hiernaast zelfgerapporteerde impulsiviteit een onafhankelijk deelaspect te zijn van impulsiviteit. Omdat we ons in dit artikel richten op translationeel onderzoek, zullen we ons echter verder richten op motorische impulsiviteit en impulsieve besluitvorming aangezien zelfrapportage niet mogelijk is bij dieren.

NEUROBIOLOGISCHE ASPECTEN VAN IMPULSIVITEIT

Farmacologische studies

Resultaten uit onze translationele studie, in combinatie met eerder onderzoek, tonen aan dat impulsiviteit een veelzijdig begrip is, dat bestaat uit verschillende onafhankelijke aspecten. Dit suggereert dat er (deels) verschillende neurobiologische mechanismen ten grondslag liggen aan de verschillende aspecten van impulsiviteit. Om deze dissociatie in de neurobiologie van de verschillende aspecten van impulsiviteit verder te onderzoeken hebben we de binnenpersoononderzoeksofzet gebruikt om bij dezelfde dieren de effecten van enkele psychoactieve stoffen op verschillende aspecten van impulsiviteit te onderzoeken.

Allereerst hebben we gekozen voor de noradrenalineheropnameremmer atomoxetine, die selectief het noradrenerge neurotransmittersysteem activeert. Daarnaast hebben wij gekozen voor het psychostimulans amfetamine, dat zeer robuust het dopaminesysteem activeert en impul-

siviteit beïnvloedt. Deze studies geven daarom meer inzicht in de rol van het noradrenerge en dopaminerge systeem in de verschillende aspecten van impulsiviteit. Beide middelen zijn geïndiceerd als geneesmiddel voor de behandeling van ADHD, een psychiatrische stoornis gekenmerkt door overmatige impulsiviteit.

Deze farmacologische studies bij ratten toonden aan dat, bij dezelfde dieren, door acute toediening van amfetamine motorische impulsiviteit werd verhoogd en impulsieve besluitvorming werd verlaagd. Atomoxetine daarentegen, liet het tegenovergestelde effect zien. De exacte mechanismen die ervoor zorgen dat deze dopamine- en noradrenalinemodulerende middelen verschillende effecten hebben op motorische impulsiviteit en impulsieve besluitvorming zijn niet bekend. Echter, deze resultaten geven opnieuw aan dat beide aspecten van impulsiviteit onafhankelijk van elkaar zijn met (deels) verschillende onderliggende neurobiologische mechanismen wat betreft de modulatie door de neurotransmitters dopamine en noradrenaline.

Vanuit dierexperimentele studies zijn er daarnaast ook aanwijzingen voor differentiële effecten van serotonerge en glutamaterge middelen op verschillende aspecten van impulsiviteit (Pattij & Vanderschuren 2008). De precieze rol die deze neurotransmitters spelen in verschillende aspecten van impulsiviteit is echter nog niet uitgebreid onderzocht.

Hersencircuits

Ook op het niveau van hersencircuits tonen humane en dierexperimentele studies aan dat er deels overeenkomstige, maar ook deels verschillende hersencircuits betrokken zijn bij impulsieve besluitvorming en motorische impulsiviteit (Cardinal 2006; Chambers e.a. 2009; Pattij & Vanderschuren 2008). De inferieure frontale cortex (onderdeel van de prefrontale cortex) en hersengebieden zoals de (pre)motorcortex en de ventrale laterale nucleus van de thalamus (belangrijk bij de coördinatie en planning van bewegingen) zijn

voornamelijk betrokken bij motorische impulsiviteit. De amygdala en de hippocampus, beide belangrijk bij het vormen en opslaan van (emotionele) herinneringen, lijken daarentegen meer specifiek betrokken te zijn bij de evaluatie van verschillende keuzes tijdens impulsieve besluitvorming. Gebieden zoals de anterieure en posterieure cingulaire cortex (belangrijke verbindingstations die informatie uit verschillende hersengebieden integreren), de dorsolaterale prefrontale cortex en het striatum (gerelateerd aan motivatie en beloning) zijn betrokken bij beide vormen van impulsiviteit.

IMPULSIVITEIT EN VERSLAVING

Vanuit een neuropsychologisch perspectief kan impulsiviteit gezien worden als een verstoord functioneren van top-down cognitieve controleprocessen. Normaal gesproken onderdrukken die top-downprocessen automatische of door beloning gedreven bottom-upimpulsen. Impulsiviteit gedefinieerd vanuit dit perspectief heeft duidelijke relevantie voor verslaving, want een cruciaal kenmerk van verslaving is het juist niet kunnen onderdrukken van impulsen die leiden tot een onmiddellijk gevoel van beloning of tot een onmiddellijke verlichting van negatieve gevoelens in het geval van drugs of alcoholgebruik.

Eerdere studies hebben aangetoond dat bij mensen met verslavingsproblematiek, vergeleken met niet-verslaafde personen, sprake is van hogere scores op zelfrapportagevragenlijsten over impulsiviteit, verhoogde motorische impulsiviteit en verhoogde impulsieve besluitvorming. Deze verhoogde motorische impulsiviteit en impulsieve besluitvorming bij mensen met verslavingsproblematiek gaan gepaard met stoornissen in activatie van de prefrontale en de pariëtale cortex (betrokken bij top-downprocessen zoals planning, beslissingen nemen en controle over gedrag) en striatale hersengebieden (belangrijk bij bottom-upprocessen zoals motivatie en het signaleren en verwerken van – potentiële – beloningen) (Goldstein & Volkow 2011a).

Oorzaak of gevolg?

Stoornissen in de impulsregulatie kunnen zowel een risicofactor zijn voor de ontwikkeling van een verslaving als een gevolg van de schadelijke effecten van alcohol en drugs op het brein. De meeste evidentie voor impulsiviteit als risicofactor komt voort uit dierexperimenteel onderzoek (Winstanley e.a. 2010), maar ook humane studies suggereren dat impulsiviteit een risicofactor is voor het ontstaan van verslavingsgedrag (Chang e.a. 2012; Slutske e.a. 2012). Echter, het gebruik van alcohol of drugs kan ook schadelijke effecten hebben op vooral de prefrontale cortex. Dit kan vervolgens leiden tot een verminderd vermogen om impulsen te onderdrukken. Langdurig gebruik van alcohol of drugs kan ook leiden tot verhoogde activiteit in het motivationele systeem in de hersenen waaronder het eerder genoemde striatum, waardoor de impuls en de motivatie om het verslavende middel opnieuw te gaan gebruiken verhoogd worden. Deze verhoogde impuls en motivatie in combinatie met een verminderde impulscontrole door een verminderde werking van de prefrontale cortex verhogen samen de kans op terugval in alcohol- of drugsgebruik (Verdejo-Garcia e.a. 2008).

Multidimensioneel karakter van impulsiviteit

Het is belangrijk om rekening te houden met het multidimensionale karakter van impulsiviteit wanneer de rol van impulsiviteit in verslaving onderzocht wordt. Bij veel psychiatrische stoornissen, waaronder verslaving, is er sprake van zowel verhoogde motorische impulsiviteit als impulsieve besluitvorming, maar spelen beide aspecten een unieke rol in de verschillende stadia of klinische manifestaties van de stoornis. Vanuit dierexperimenteel onderzoek zijn er bijvoorbeeld aanwijzingen dat deze twee aspecten van impulsiviteit betrokken zijn bij verschillende stadia van verslaving. Motorische impulsiviteit blijkt meer betrokken te zijn bij de inname van de drugs, namelijk het beginnen met gebruik van drugs, de

mate van gevoel van beloning die wordt ervaren tijdens het nemen van de drug en het verlies van controle over de inname. Impulsieve besluitvorming daarentegen, lijkt een belangrijkere rol lijkt te spelen in latere stadia van verslaving, zoals de mate waarin verslavingsgedrag wordt voortgezet en de terugval in verslaving (Broos e.a. 2012a; Diergaarde e.a. 2008).

IMPLICATIES VOOR BEHANDELING

Ondanks veelvuldig bewijs voor verhoogde impulsiviteit bij mensen met verslavingsproblematiek, is er tot op heden weinig aandacht besteed aan de klinische implicaties hiervan. Aangezien verminderde impulsregulatie een voorspeller is voor het succes van behandeling en voor terugval, zou het beperkte succes van bestaande behandelstrategieën deels verklaard kunnen worden door het onbehandeld blijven van stoornissen in de impulsregulatie geassocieerd met verslaving (Clark e.a. 2006; Evren e.a. 2011; Muller e.a. 2008). Daarom kan het verbeteren van impulsregulatie een belangrijke (aanvullende) strategie zijn om de effectiviteit van bestaande behandelingen te verhogen.

Binnen de bestaande behandelmethodes voor verslaving wordt er wel aandacht besteed aan het verbeteren van de impulsregulatie, bijvoorbeeld in de vorm van leefstijltrainingen of 'stop-denk-doe'-methodes, maar deze methodes zijn niet specifiek gericht op het verbeteren van de impulscontrole en er wordt geen onderscheid gemaakt tussen verschillende vormen van impulsiviteit. Daarom is er behoefte aan nieuwe behandelstrategieën die specifiek gericht zijn op het verminderen van impulsiviteit bij verslaving.

Recente kennis over de neurobiologische mechanismen van impulsregulatie geeft belangrijke handvatten voor het identificeren van dergelijke potentiële behandelingen. Zo is bekend dat de activatie van en de communicatie tussen enerzijds de prefrontale cortex en de anterieure cingulaire cortex (betrokken bij het controleren van gedrag) en anderzijds hersengebieden die belangrijk zijn

voor motivatie (zoals het striatum) verminderd functioneren bij zeer impulsieve mensen. Behandelingen die zich specifiek richten op het verbeteren van deze hersenfuncties zouden daarom kunnen bijdragen aan een vermindering van impulsief gedrag bij verslaving.

Farmacotherapie

Een voor de hand liggende vorm van behandeling is farmacotherapie. Recent is er veel aandacht gekomen voor middelen die gericht zijn op het verbeteren van cognitieve functies zoals aandacht, concentratie, planning en geheugen, functies die sterk afhankelijk zijn van een goed functionerende prefrontale cortex. Deze middelen worden ook wel ‘cognitieve versterkers’ (*cognitive enhancers*) genoemd. Een voorbeeld van een cognitieve versterker is modafinil. Modafinil wordt officieel voorgeschreven bij behandeling van narcolepsie, maar blijkt ook een effectief middel te zijn voor het verbeteren van cognitieve functies zoals impulsregulatie. Het precieze werkingsmechanisme van modafinil is niet bekend, maar het stimuleert onder andere dopamine en noradrenaline in de prefrontale cortex en het striatum.

Onze eigen studies laten positieve effecten van modafinil op motorische impulsiviteit zien bij mensen met een alcoholverslaving door modulatie van hersencircuits die betrokken zijn bij deze vorm van impulsiviteit (Schmaal e.a. 2013a; b). Het blijkt echter dat modafinil niet bij iedereen een gunstig effect heeft (afhankelijk van hoe hoog men scoort op impulsiviteit tijdens de eerste meting) en verschillende effecten kan hebben op verschillende aspecten van impulsiviteit (impulsieve besluitvorming; Schmaal e.a.; nog niet gepubliceerde data). Meer onderzoek is dus nodig voordat modafinil ingezet kan worden in de behandeling van impulsiviteit bij verslaving.

Andere farmacotherapiën die een effect hebben op cognitieve functies door het beïnvloeden van dopamine- en noradrenalineneurotransmissie zijn bijvoorbeeld methylfenidaat en atomoxetine, middelen die veelal worden gebruikt bij

behandeling van cognitieve disfuncties bij ADHD. Hoewel methylfenidaat gunstige effecten laat zien op vermindering van impulsiviteit bij mensen met een verslaving (Goldstein & Volkow 2011b), is het klinische effect bij verslaving omstreven en heeft het middel een verhoogd verslavingspotentieel (Castells e.a. 2007). Atomoxetine lijkt een veelbelovend middel om impulsiviteit te verminderen (Chamberlain e.a. 2007; 2009) en heeft als voordeel dat het een veel lager verslavingspotentieel heeft. Dit komt waarschijnlijk door selectieve stimulatie van noradrenaline (door noradrenalineheropname te remmen) in de prefrontale cortex en niet in gebieden waarbij stimulatie leidt tot een gevoel van beloning en euforie zoals in het striatum. Dit middel is echter nog niet uitgebreid getest bij mensen met een verslaving.

Training

Behalve aan farmacotherapie zou men ook kunnen denken aan strategieën in de vorm van training, zoals cognitieve training. Onderzoek heeft bijvoorbeeld aangetoond dat werkgeheugentraining, waarbij deelnemers tijdens een aantal trainingen verschillende geheugentaken moeten uitvoeren, zowel kan leiden tot een vermindering van impulsieve besluitvorming onder zware gebruikers van stimulerende middelen (Bickel e.a. 2011) als tot een vermindering van alcoholgebruik bij zware drinkers (Houben e.a. 2011).

Zoals we eerder vermeldden, bestaat impulsiviteit uit verschillende, onafhankelijke aspecten die betrokken kunnen zijn bij verschillende stadia van psychiatrische stoornissen zoals verslaving. De effectiviteit van de behandelstrategieën gericht op het verbeteren van de impulsregulatie zou kunnen worden verhoogd door rekening te houden met het multidimensionele karakter van impulsiviteit. Zo laten preklinische bevindingen zien dat impulsieve actie vooral betrokken is bij een verhoogde vatbaarheid voor het gebruiken van drugs, terwijl impulsieve besluitvorming meer specifiek betrokken is bij de hardnekkigheid van en terugval in drugsgebruik (Broos e.a. 2012a; Diergaarde

e.a. 2008). Als gevolg hiervan zou men preventie-strategieën wellicht beter kunnen richten op het verbeteren van motorische impulsiviteit, terwijl men bij de ontwikkeling van strategieën om terugval te voorkomen zou kunnen aansluiten bij nieuwe bevindingen inzake impulsieve besluitvorming.

CONCLUSIE

Impulsiviteit speelt een grote rol bij verslaving, zowel bij het ontstaan van verslavingsgedrag als bij terugval. Uit translationeel onderzoek blijkt dat impulsiviteit een multidimensioneel fenomeen is dat door deels verschillende neurale mechanismen aangestuurd wordt. Dit is belangrijk om te onderkennen bij het onderzoeken van impulsiviteit in psychiatrische stoornissen zoals verslaving en bij het ontwikkelen van behandelstrategieën, omdat verschillende vormen van impulsiviteit gevoelig kunnen zijn voor andersoortige interventies.

Hoewel de kennis over de rol van impulsiviteit bij verslaving sterk is toegenomen de laatste jaren, is verder onderzoek naar de verschillende neurobiologische aspecten van impulsiviteit en de rol hiervan bij verslaving van groot belang. Het combineren van humaan en dierexperimenteel onderzoek in translationele studieontwerpen is hierbij essentieel. Dierexperimenteel onderzoek kan verder inzicht verschaffen in de precieze onderliggende neurobiologische mechanismen en kan nuttig zijn bij het identificeren van mogelijke nieuwe (farmacologische) behandelstrategieën. Humaan onderzoek is noodzakelijk om te onderzoeken op welke manier de verschillende aspecten zich verhouden tot ontstaan, beloop en behandeling van verslavingsgedrag. Ook is humaan onderzoek nodig om nieuwe interventies gericht op het verbeteren van impulsiviteit te evalueren op effectiviteit in het verminderen van verslavingsgedrag.

LITERATUUR

- Bickel WK, Yi R, Landes RD, Hill PF, Baxter C. Remember the future: working memory training decreases delay discounting among stimulant addicts. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 260-5.
- Broos N, Diergaarde L, Schoffelmeer AN, Pattij T, De Vries TJ. Trait impulsive choice predicts resistance to extinction and propensity to relapse to cocaine seeking: a bidirectional investigation. *Neuropsychopharmacology* 2012a; 37: 1377-86.
- Broos N, Schmaal L, Wiskerke J, Kostelijk L, Lam T, Stoop N, e.a. The relationship between impulsive choice and impulsive action: a cross-species translational study. *PLoS ONE* 2012b; 7: e36781.
- Cardinal RN. Neural systems implicated in delayed and probabilistic reinforcement. *Neural Netw* 2006; 19: 1277-301.
- Castells X, Casas M, Vidal X, Bosch R, Roncero C, Ramos-Quiroga JA, Capella D. Efficacy of central nervous system stimulant treatment for cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Addiction* 2007; 102: 1871-87.
- Chang Z, Lichtenstein P, Larsson H. The effects of childhood ADHD symptoms on early-onset substance use: a Swedish twin study. *J Abnorm Child Psychol* 2012; 40: 425-35.
- Chamberlain SR, Del CN, Dowson J, Muller U, Clark L, Robbins TW, e.a. Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 977-84.
- Chamberlain SR, Hampshire A, Muller U, Rubia K, del Campo N, Craig K, e.a. Atomoxetine modulates right inferior frontal activation during inhibitory control: a pharmacological functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 550-5.
- Chambers CD, Garavan H, Bellgrove MA. Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 631-46.
- Clark L, Robbins TW, Ersche KD, Sahakian BJ. Reflection impulsivity in current and former substance users. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 515-22.
- Diergaarde L, Pattij T, Poortvliet I, Hogenboom F, De Vries W, Schoffelmeer AN, e.a. Impulsive choice and impulsive action predict vulnerability to distinct stages of nicotine seeking in rats. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 301-8.
- Dougherty DM, Mathias CW, Marsh-Richard DM, Furr RM, Nouvion SO, Dawes MA. Distinctions in behavioral impulsivity: implications for substance abuse research. *Addict Disord Their Treat* 2009; 8: 61-73.

- Evenden JL. Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146: 348-61.
- Evren C, Durkaya M, Evren B, Dalbudak E, Cetin R. Relationship of relapse with impulsivity, novelty seeking and craving in male alcohol-dependent inpatients. *Drug Alcohol Rev* 2012; 31: 81-90.
- Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci* 2011a; 12: 652-69.
- Goldstein RZ, Volkow ND. Oral methylphenidate normalizes cingulate activity and decreases impulsivity in cocaine addiction during an emotionally salient cognitive task. *Neuropsychopharmacology* 2011b; 36: 366-7.
- Houben K, Wiers RW, Jansen A. Getting a grip on drinking behavior: training working memory to reduce alcohol use. *Psychol Sci* 2011; 22: 968-75.
- Meda SA, Stevens MC, Potenza MN, Pittman B, Gueorguieva R, Andrews MM, e.a. Investigating the behavioral and self-report constructs of impulsivity domains using principal component analysis. *Behav Pharmacol* 2009; 20: 390-9.
- Muller SE, Weijers HG, Boning J, Wiesbeck GA. Personality traits predict treatment outcome in alcohol-dependent patients. *Neuropsychobiology* 2008; 57: 159-64.
- Pattij T, Vanderschuren LJ. The neuropharmacology of impulsive behaviour. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 192-9.
- Reynolds B, Ortengren A, Richards JB, de Wit H. Dimensions of impulsive behavior: Personality and behavioral measures. *Pers Indiv Differ* 2006; 40: 305-15.
- Reynolds B, Penfold RB, Patak M. Dimensions of impulsive behavior in adolescents: Laboratory behavioral assessments. *Exp Clin Psychopharmacol* 2008; 16: 124-31.
- Schmaal L, Joos L, Koeleman M, Veltman DJ, van den Brink W, Goudriaan AE. Effects of modafinil on neural correlates of response inhibition in alcohol dependent patients. *Biol Psychiatry* 2013a; 73: 211-8.
- Schmaal L, Goudriaan AE, Joos L, Krüse AM, Dom G, Van den Brink W, e.a. Modafinil modulates resting-state functional network connectivity and cognitive control in alcohol-dependent patients. *Biol Psychiatry* 2013b; 73: 789-95.
- Slutske WS, Moffitt TE, Poulton R, Caspi A. Undercontrolled temperament at age 3 predicts disordered gambling at age 32: a longitudinal study of a complete birth cohort. *Psychol Sci* 2012; 23: 510-6.
- Verdejo-Garcia A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 777-810.
- Winstanley CA, Olausson P, Taylor JR, Jentsch JD. Insight into the relationship between impulsivity and substance abuse from studies using animal models. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34: 1306-18.

AUTEURS

LIANNE SCHMAAL, neuropsycholoog, postdoctoraal onderzoeker, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam Institute for Addiction Research (AIAR), afd. Psychiatrie, Universiteit van Amsterdam, en VU Medisch Centrum, afd. Psychiatrie, Amsterdam.

NIENKE BROOS, neuropsycholoog, onderzoeker, VU medisch centrum, afd. Anatomie en neurowetenschappen, Neuroscience Campus Amsterdam, Amsterdam.

LEEN JOOS, klinisch psycholoog, onderzoeker, Universiteit Antwerpen, afd. Medische Wetenschappen, Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI).

TOMMY PATTIJ, biopsycholoog, onderzoeker, VU medisch centrum, afd. Anatomie en Neurowetenschappen, Neuroscience Campus Amsterdam.

ANNA E. GOUDRIAAN, neuropsycholoog, hoofdonderzoeker, Arkin, Amsterdam, en Academisch Medisch Centrum, AIAR, afd. Psychiatrie, Universiteit van Amsterdam.

Correspondentieadres: dr. Lianne Schmaal, afd. Psychiatrie, AMC, UvA, Postbus 22.660, 1100 DD Amsterdam.

E-mail: lianschmaal@gmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 23-4-2013.

SUMMARY

Impulse control in addiction: a translational perspective – L. Schmaal, N. Broos, L. Joos, T. Pattij, A.E. Goudriaan –

BACKGROUND Impulsivity is a hallmark of addiction and predicts treatment response and relapse. Impulsivity is, however, a complex construct. Translational cross-species research is needed to give us greater insight into the neurobiology and the role of impulsivity in addiction and to help with the development of new treatment strategies for improving patients' impulse control.

AIM To review recent evidence concerning the concept of impulsivity and the role of impulsivity in addiction.

METHOD The concept and neurobiology of impulsivity are reviewed from a translational perspective. The role of impulsivity in addiction and implications for treatment are discussed.

RESULTS Our recent translational cross-species study indicates that impulsivity is made up of several, separate independent features with partly distinct underlying neurobiological substrates. There are also indications that these features make a unique and independent contribution to separate stages of the addiction cycle.

CONCLUSION In addition, the improvement of impulse control is a promising new target area for treatments that could lead to better results. However, those involved in developing new treatment strategies will have to take into account the complexity and multidimensional character of impulsivity.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)11, 823-831]

KEY WORDS addiction, impulsivity, translational

