

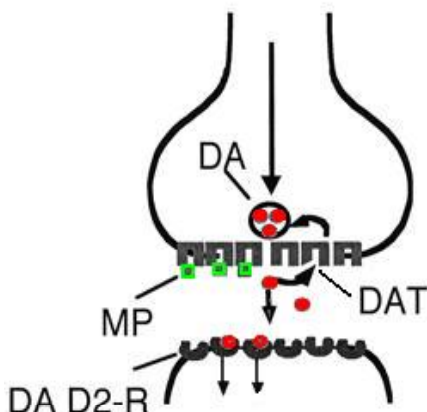
ADHD, VERSLAVING en PSYCHOSTIMULANTIA Paradoxen, vraagtekens en verklaringen

Een belangrijke reden waarom heel wat mensen, en ook een groep wetenschappers huiveren om psychostimulantia als behandeling te gebruiken is de vrees voor mogelijke verslaving, zeker bij langdurig gebruik.

Anderzijds blijken nogal wat behandelaars die vaak deze middelen gebruiken weinig op de hoogte te zijn van de precieze gegevens die de laatste jaren daarover beschikbaar zijn gekomen, zodat ze eigenlijk weinig gemotiveerd en genuanceerd verweer kunnen inbrengen tegen hun tegenstanders. Daarom volgt hier een stand van zaken die voor velen verrassend interessante informatie betekent, niet alleen voor leken maar ook voor zeer vele professionelen.

Verslavingen aan alcohol, nicotine, amfetamines (speed) en cocaïne komen bij mensen met ADHD dubbel zo vaak voor dan in de algemene bevolking. Dit kan gedeeltelijk genetisch verklaard worden. Zo is er een gen dat het eiwit produceert voor de dopamine-2 receptor op de “postsynaptische” zenuwcellen in het striatum in de hersenen (postsynaptisch betekent: de zenuwcel die na de spleet (dit is de “synaps”) tussen twee neuronen de dopamine bindt die vrijgekomen is uit de “presynaptische” zenuwcellen). Er bestaat een A1 en een A2 type. In de algemene bevolking komt het A1 type slechts bij 20% voor, bij ADHD is dat 50 % en bij cocaïneverslaafden is dat 87%. Het is gekend dat niet iedereen die alcohol drinkt of sigaretten rookt verslaafd wordt; zo is ook bekend dat slechts 25% van de cocaïnegebruikers eraan verslaafd worden. Genetische factoren kunnen hierbij dus een rol spelen.

Anderzijds is de impulsiviteit van jongeren met ADHD en het zich niet goed in hun vel voelen vaak een oorzaak om te experimenteren met drugs, wat ze als een vorm van zelfmedicatie ervaren. Mensen met ADHD worden trouwens vaak rustig en helder met amfetamines (speed), in tegenstelling tot mensen zonder ADHD die erdoor opgepept worden.



Schematische weergave van een synaps, met bovenaan het presynaptisch zenuwuiteinde (waar DA, d.w.z. dopamine) wordt vrijgezet dat op zijn beurt onderaan op de figuur de postsynaptische D2-receptoren stimuleert en anderzijds door de presynaptische DAT-receptoren heropgenomen wordt in de presynaptische zenuwcel.

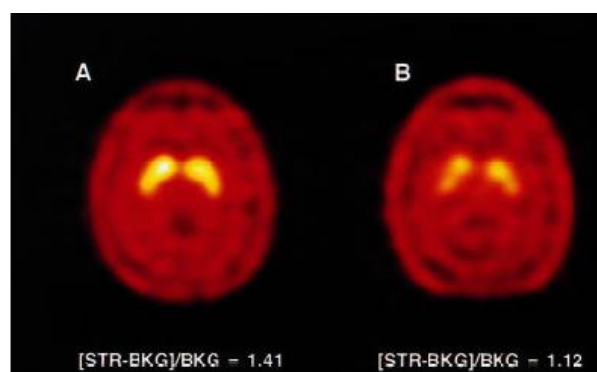
Rilatine, amfetamine en cocaïne blokkeren de presynaptische DAT-receptor zodat meer dopamine beschikbaar blijft in de synaptische spleet om het postsynaptische neuron te stimuleren.

Eén van de merkwaardige paradoxen is dat ADHD vaak met succes behandeld wordt met Rilatine of amfetamine, zonder er verslaafd aan te worden, hoewel ze dus eigenlijk meer risico lopen om verslaafd te worden. Er zijn zelfs studies die aangetoond hebben dat kinderen met ADHD die een aantal jaren behandeld zijn met Rilatine veel minder risico lopen om later ooit aan iets verslaafd te worden dan kinderen met ADHD die niet behandeld werden met Rilatine.

De informatiestroom in neuronencircuits gebeurt door elektrische potentialen die zich over de zenuwuitlopers verspreiden om dan aan de zenuwuiteinden omgezet te worden in een vrijzetting van neurotransmitters zoals dopamine. Dopamine bindt zich dan aan een receptor op het postsynaptische zenuwuiteinde van een volgende zenuwcel in het circuit. Daardoor gaan er zogenaamde ionenkanalen in de postsynaptische membraan zich tijdelijk openen waardoor er elektrisch positief geladen calciumionen de zenuwcel binnenvloeien. Dit leidt tot een nieuwe elektrische actiepotential die dan instaat voor de verdere informatiestroom postsynaptisch.

Het merkwaardige is dat Rilatine in zijn werking op de zenuwcellen voor een stuk hetzelfde doet als wat cocaïne doet: het blokkeert de dopaminereceptor op de presynaptische zenuwcellen. Deze presynaptische dopaminereceptor staat normaal in voor een heropname van dopamine in de presynaptische zenuwcel, zodat er minder dopamine beschikbaar blijft voor de postsynaptische zenuwcel.

Bij een grote groep mensen van ADHD werd aangetoond dat er teveel presynaptische dopaminereceptoren zijn, waardoor er te weinig dopamine beschikbaar is om de postsynaptische zenuwcellen te prikkelen. Met Rilatine wordt dit genormaliseerd zodat de ADHD-verschijnselen verbeteren. Niet alleen de aandacht wordt daardoor beter, maar ook het kunnen betekenis hechten aan saaie zaken (zoals lessen leren), en een vermindering van impulsiviteit.



Beeldvormingsonderzoek (SPECT) van de hersenen van ADHD-persoon in dwarsdoorsnede. Er werd een stof in de bloedbaan gebracht die zich bindt aan de presynaptische dopaminereceptoren in het striatum. Links ziet men dat dit bij iemand met ADHD een sterk verhoogd signaal (in gele kleur weergegeven) geeft in het striatum van de twee hersenhelften.

Rechts ziet men een minder uitgesproken aankleuring, wanneer men deze stof in de bloedbaan brengt enige tijd nadat Rilatine werd toegediend. Dit betekent dat Rilatine deze presynaptische dopaminereceptoren blokkeert en daardoor tot een hoeveelheid vermindert zoals die bij mensen zonder ADHD bestaat.

Wat is dan de verklaring dat iemand met ADHD – die in principe groter risico loopt om verslaafd te worden – goed geholpen is met Rilatine of amfetamine en er niet verslaafd aan geraakt? En wat is de verklaring dat er met cocaïne dan wél problemen zijn? De antwoorden zijn velerlei.

- 1) Bij ADHD wordt de hoeveelheid beschikbare dopamine in de synaptische spleet GENORMALISEERD (terwijl het bij mensen zonder ADHD die hoeveelheid te hoog maakt).
- 2) Cocaïne wordt doorgaans gesnoven of ingespoten en geeft dus zeer snel een dopamineverhoging (piekeffect na 5 minuten) wat met een “high” gevoel gepaard gaat. Als men Rilatine snuift of inspuit krijgt men hetzelfde “high” gevoel. Bij allebei duurt het “high” gevoel zowat 20 minuten. Als men Rilatine als pil neemt ontstaat de piekconcentratie in de hersenen na 60 minuten, wat zonder “high” gevoel gepaard gaat.
- 3) De piekconcentratie van dopamine na het nemen van een pil Rilatine duurt 15 tot 20 minuten, bij cocaïne is dat 2-4 minuten. Bij Rilatine zakt de hoeveelheid beschikbare dopamine in de hersenen tot de helft na 90 minuten, bij cocaïne is dat het geval na 20 minuten. De snelle vermindering na cocaïne zet aan om een volgende dosis te nemen, terwijl dit bij Rilatine niet het geval is omdat de hoeveelheid dopamine langere tijd verzadigd blijft. Bovendien zorgt Rilatine ervoor dat de dopaminevrijzetting op een “tonische” manier, dit wil zeggen gelijkmatig gedurende de tijd, plaatsvindt, wat het natuurlijke proces van vrijzetting van dopamine nabootst en dus inderdaad tot een normalisering leidt. Als men met een infuus kunstmatig een aangehouden cocaïntoediening geeft ontstaat ook een verzadiging van de dopaminevrijzetting en volgt er geen nieuwe “high”.
- 4) In een therapeutische context wordt Rilatine volgens een strict schema genomen, en is het niet gebonden aan specifieke omstandigheden van plezierzoeken. Integendeel, het wordt daarbij vooral gebruikt om saaie taken als meer betekenisvol te ervaren, op een manier zoals dat bij mensen zonder ADHD het geval is. Cocaïne wordt gebruikt in omstandigheden van plezierzoeken, wat op zichzelf al met meer natuurlijke dopaminevrijzetting gepaard gaat.
- 5) Cocaïne werkt ook in op het serotoninesysteem, wat niet het geval is met Rilatine of amfetamine.

- 6) “Speed” als drug wordt in onbekende dosissen genomen, maar men neemt in het algemeen aan dat de gebruikelijke dosissen er 10 maal hoger liggen dan bij therapeutisch gebruik bij ADHD. Bovendien wordt speed als drug ook vaak niet als pil maar als injectie genomen.
- 7) Er zijn aanwijzingen dat Rilatine zelfs neuroprotectief (beschermend op de postsynaptische zenuwcellen) zou werken tijdens een ontwenningsskuur van methamfetamine. Ook zijn er aanwijzingen dat het neuroprotectief zou werken bij de aftakeling van dopaminerge zenuwcellen bij de ziekte van Parkinson. In die context is het ook vermeldenswaard dat nicotine neuroprotectief werkt bij de ziekte van Parkinson en bij de ziekte van Alzheimer. Maar de nadelen van chronisch nicotinegebruik wegen natuurlijk niet op tegen deze mogelijke voordelen.

Verder blijft er nog het delicate probleem hoe men iemand met ADHD én verslaving aan cocaïne best behandelt. Op dit gebied moet er nog veel onderzoek gebeuren, maar er zijn toch al enkele publicaties die aantonen dat het in een aantal gevallen mogelijk blijkt de cocaïne te vervangen door Rilatine.

LANGETERMIJN EFFECTEN VAN RILATINE EN AMFETAMINE

Terecht wijst men er vaak op dat er geen wetenschappelijke studies zijn over de effecten op lange termijn bij het therapeutisch gebruik van deze middelen bij ADHD. Toch weet men dat zowat de helft van de kinderen met ADHD hun ADHD ontgroeien en dat er dan geen medicatie meer nodig is. Klassiek veronderstelt men dat de onderliggende ADHD dan uitgerijpt is zodat er geen symptomatisch effect van Rilatine of amfetamine meer nodig is. Maar recent begint men ook de mogelijkheid te overwegen dat deze geneesmiddelen op lange termijn positieve blijvende VERANDERINGEN in de hersenen teweegbrengen, door zogenaamde NEUROPLASTICITEIT, wat de laatste jaren een hot topic is in de neurowetenschappen.

1) NEUROPLASTICITEIT DIE LEIDT TOT NORMALISERING

Chronisch gebruik van deze middelen zorgt er niet alleen voor dat er een betere signaaloverdracht in het betreffende zenuwencircuit ontstaat, maar zorgt ook voor genactivering in de postsynaptische zenuwcellen, waardoor

eiwitten worden aangemaakt die de bouwstenen zijn van nieuwe dopaminereceptoren postsynaptisch. Mogelijk zouden deze eiwitten ook kunnen zorgen voor een afname van de presynaptische dopaminereceptoren. Dit zou dan daadwerkelijk een **NORMALISERING** betekenen, waarbij men van GENEZING zou kunnen spreken. Daarom wordt nu ook aanbevolen om om de 2-3 jaar een poging te ondernemen om de medicatie tijdelijk te stoppen om te zien of verdere behandeling nog nodig is.

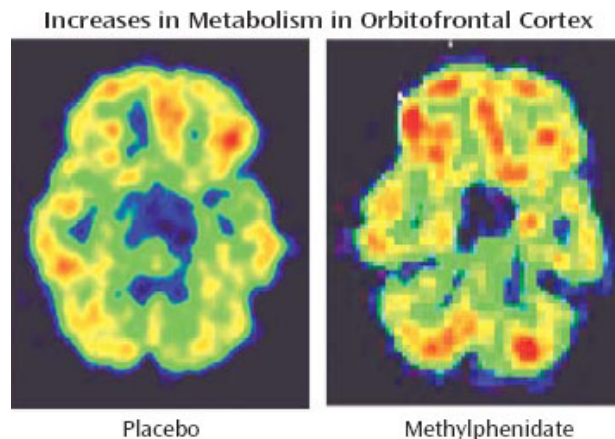
2) NEUROPLASTICITEIT DIE LEIDT TOT DEPRESSIE

Onderzoek waarbij men jonge ratten met intraveneus Rilatine behandelde bleken op volwassen leeftijd kenmerken van depressie te vertonen, waarbij ze bij omgevingsprikkels die normaal als aangenaam worden ervaren (zoals suikerwater) geen voldoening meer lijken te vinden en waarbij ze in stresserende situaties wanhoopgedrag vertonen. Dit heeft tot de opvatting geleid dat neuroplasticiteit hier tot ongunstige toestanden zou leiden zoals **DEPRESSIE**. Als men dit zou extrapoleren naar de mens zou het betekenen dat mensen na jaren gebruik van Rilatine een depressie zouden kunnen ontwikkelen. Dit werd nog niet door onderzoek aangetoond. Bovendien zijn er twee belangrijke kanttekeningen te maken. Ten eerste, bij de ratten ging het om intraveneus toegediende Rilatine, wat heel wat anders is dan Rilatine als pil. Ten tweede, het onderzoek werd gedaan bij gezonde ratten. Men kan zich voorstellen dat bij mensen zonder ADHD in theorie deze hypothese dat op termijn depressie ontstaat zou kunnen opgaan, maar dat bij ADHD integendeel een normalisering optreedt door de neuroplasticiteit: bij gezonde mensen zou in deze hypothese chronisch gebruik van Rilatine een neuroplasticiteit optreden die aan “overshooting” doet. Als dat zou kloppen zou dit wijzen op **het grote belang om eerst een duidelijke ADHD diagnose te stellen alvorens een langdurige behandeling met Rilatine of amfetamine te starten**. Het is niet geoorloofd om de beslissing om deze medicatie chronisch te laten nemen te laten afhangen van de symptomatische effecten van enkele dosissen. Deze medicatie zal op korte termijn immers ook bij mensen zonder ADHD positieve effecten hebben. Het kan niet genoeg benadrukt worden dat men het uittesten van enkele dosissen Rilatine niet mag gebruiken om een ADHD diagnose te stellen !

3) NEUROPLASTICITEIT DIE LEIDT TOT VERSLAVING

Enkel bij niet-therapeutisch gebruik van deze middelen, dus in hoge dosissen, vaak intraveneus, en in omstandigheden waarbij plezier zoeken betracht wordt, kan verslaving ontstaan, vaak dan nog als er tevens een genetische voorbeschiktheid bestaat. Hier zou er een chronische extra-overbeschikbaarheid van dopamine tot nog meer genactivering postsynaptisch aanzetten met nog meer eiwitsynthese en overaanmaak van postsynaptische receptoren. Onderzoek wijst uit dat dit niet alleen in het

striatum (o.a. nucleus accumbens) plaatsvindt maar ook in de prefrontale hersenschors (orbitofrontale hersenschors, boven de orbita, d.w.z. de oogkas, gelegen) die ermee in verbinding staat. Men heeft aangetoond dat bij verslaving aan cocaïne een overactiviteit in dit gebied aanwezig is tijdens de inname van cocaïne of tijdens de acute ontwenning. Hetzelfde ziet men als een cocaïneverslaafde Rilatine inspuit (zie figuur).



Beeldvormingsonderzoek (PET) van de hersenen (dwarsdoorsnede) bij een cocaïneverslaafde. Links na toediening van placebo: te weinig activiteit in de orbitofrontale hersenschors. Rechts na intraveneuze toediening van Rilatine (methylfenidaat) waarbij er een overactivering in deze gebieden ontstaat.

Na maanden ontwenning is er daarentegen een te lage activiteit in dit gebied alsook in de nucleus accumbens. Dit leidt ertoe dat de prefrontale hersenschors geen gedrag meer op gang brengt in reactie op natuurlijke beloningen, die bij verslaving ook niet meer als beloning ervaren worden. Ook leidt het ertoe dat de prefrontale hersenschors overreageert op prikkels die drugbeschikbaarheid signaleren wat leidt tot overactiviteit in de nucleus accumbens.

- 4) Zeldzaam probleem van GEWENNING bij chronisch therapeutisch gebruik van Rilatine of amfetamine bij ADHD.

In zowat 2-5 % wordt door dergelijke patiënten gemeld na enkele maanden (of soms meer dan een jaar) dat Rilatine geen positief effect meer heeft. Dit is waarschijnlijk ook door een vorm van neuroplasticiteit uit te leggen waar een ander evenwicht bereikt wordt dan de hierboven beschreven evoluties. In deze gevallen wordt het aangeraden over te schakelen op bvb. amfetamine of een noradrenerg antidepressivum (desipramine, imipramine), Eflexor of Strattera (die ook noradrenerg werken). In deze gevallen kan het nodig zijn

om enkele keren per jaar via een rotatieschema telkens op een ander middel uit deze reeks over te schakelen.