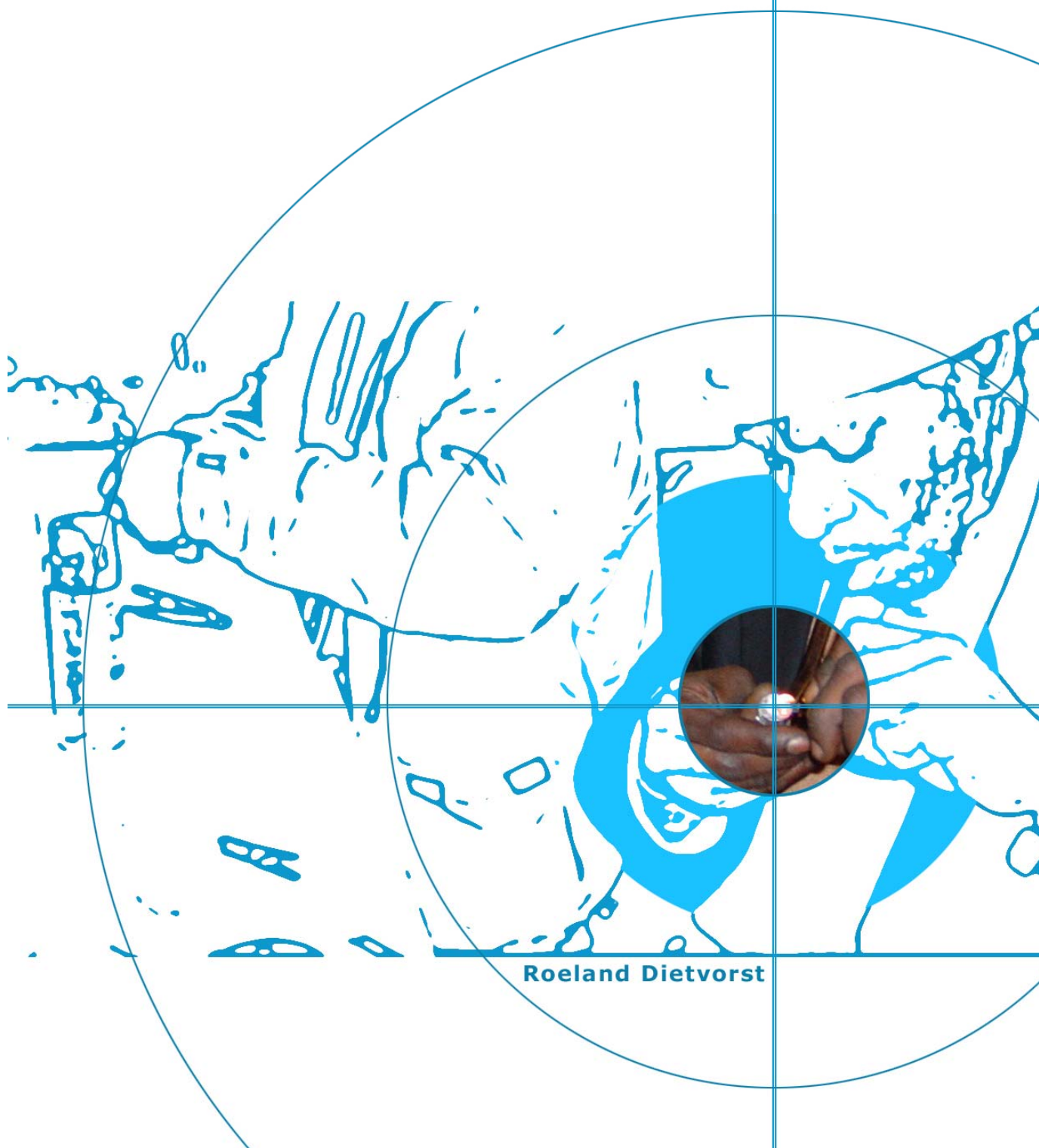


**Craving en Event Related Potentials  
bij cocaïne afhankelijkheid**



**Roeland Dietvorst**

# **Craving en Event Related Potentials bij cocaine afhankelijkheid.**

Erasmus universiteit, Instituut voor psychologie

Master thesis, afstudeerrichting biologische en cognitieve psychologie

Roeland C. Dietvorst :269827

Begeleider: Dr. Ingmar H.A. Franken

## Samenvatting

Belangrijke theorieën omtrent drugsverslavingen suggereren dat er sprake is van een relatie tussen de mate van selectieve aandacht en mate van craving. De resultaten uit de onderzoeken naar deze relatie zijn niet eenduidig. In het huidige onderzoek werd de relatie tussen selectieve aandacht en craving onderzocht in een cocaïne afhankelijke patiënten groep (n= 24), met behulp van EEG-metingen en twee craving vragenlijsten. Patiënten namen deel aan een experiment waarbij de ERP response gemeten werd tijdens het bekijken van neutrale en cocaïne gerelateerde plaatjes op een beeldscherm. Subjectieve mate van craving werd vooraf gemeten met behulp van de OCDUS en direct na het experiment, met behulp van de DDQ. De resultaten laten zien dat hoge craving scorers in vergelijking tot lage craving scorers zoals gemeten met de OCDUS, meer geneigd zijn hun aandacht te richten op drugsgelateerde stimuli. De relatie tussen de score op de DDQ en de ERP response zijn minder eenduidig. Verder wordt gevonden dat in de onderzochte populatie de lengte van abstinentie geen significante invloed heeft gehad op zowel de fysiologische als subjectieve mate van craving. De resultaten worden besproken aan de hand van de 'insensitive sensitisation theory' van Robinson en Berridge (2002). Verder worden suggesties voor toekomstig onderzoek en de behandeling van verslavingen besproken.

## Inleiding

### Selectieve aandacht

Cognitieve theorieën omtrent de relatie tussen informatie verwerking en disfunctionele schema's, hebben veel aandacht gekregen in de psychopathologie (Beck & Clarke, 1997). De rol van informatieverwerking is al onderzocht bij verschillende vormen van psychopathologie, zoals de obsessief compulsieve stoornis (Lavy, Van Oppen & Van den Hout, 1994), angststoornissen (Merckelbach, Jong & Muris, 1999), posttraumatische stress stoornis (McNally, Amir & Lipke, 1996) en depressies (Mogg, Bradley & Williams, 1995). Een centraal onderwerp in het onderzoek naar deze stoornissen is selectieve aandacht. De selectieve aandacht werd aan het licht gebracht met behulp van

Stroopachtige taken. In de oorspronkelijke Strooptaak kregen proefpersonen stimuli te zien die bestonden uit namen van kleuren, bijvoorbeeld groen of rood. Deze stimuli waren gedrukt in verschillende kleuren, wat resulteerde in congruente en incongruente stimuli. Een stimuli is congruent wanneer de kleurnaam gelijk is aan de kleur van de inkt en incongruent wanneer de kleurnaam niet gelijk is aan de kleur van de inkt. De proefpersonen werd gevraagd zo snel mogelijk de kleur van de inkt te benoemen, zonder daarbij aandacht te schenken aan de inhoud van het woord. Het bleek dat proefpersonen minder snel kunnen reageren wanneer de stimuli incongruent werden gepresenteerd. In andere woorden, het is lastig om de inhoud van een woord te negeren en alleen te kijken naar de kleur van de inkt. De vertraging in respons bij de incongruente trials wordt het interferentie-effect genoemd. Met name de gemodificeerde emotionele Strooptaak heeft veel van de selectieve aandachtsprocessen aan het licht gebracht. De gemodificeerde emotionele Strooptaak is een Strooptaak waarbij sommige woorden inhoudelijk gerelateerd zijn aan een specifieke stoornis, terwijl andere woorden juist neutraal zijn. Net als bij de traditionele Strooptaak krijgen proefpersonen de instructie om de kleur van de inkt te benoemen zonder aandacht te schenken aan de inhoud van het woord. Het bleek dat er een interferentie effect optrad bij de stimuli die gerelateerd zijn aan de stoornis van de proefpersoon. Het bleek dat mensen stimuli die gerelateerd zijn aan hun stoornis, abnormaal verwerken. De aan de stoornis gerelateerde stimuli vertonen als het ware aandachtsgrijpende kenmerken. Doordat patiënten een excessieve hoeveelheid aandacht besteden aan de stoornisspecifieke stimuli, zijn de cognitieve processen als het ware even 'bezet'. Hierdoor treedt bij het benoemen van de kleur van de inkt een vertraging van de respons op, oftewel het interferentie-effect. Deze aandachtsgrijpende kenmerken werden ook geconstateerd bij stimuli gerelateerd aan nicotine en alcoholverslaving (Gross, Jarvik & Rosenblatt, 1993; Johnson, Laberg, Cox, Vaksdal & Huhgdahl, 1994). Het onderzoek naar verstoorde aandachtsprocessen bij drugsverslaving is een meer recente ontwikkeling. De nieuwe inzichten die we verkrijgen uit het onderzoek wijzen op aanzienlijke overeenkomsten tussen drugsverslavingen en stoornissen als fobieën, depressies en obsessief-compulsieve stoornissen (Lubman, Yücel, & Pantelis, 2004). Deze overeenkomsten worden in zowel gedragsmatige als neurofysiologische experimenten gevonden. De resultaten ondersteunen de visie dat er sprake is

van abnormaliteiten in de cognitieve verwerking van drugsgerelateerde stimuli, in de zin dat personen met een afhankelijkheid van een substantie, geneigd zijn hun aandacht te richten op stimuli gerelateerd aan het drugsgebruik (Franken, Kroon, Wiers & Jansen, 2000, Copersino, Serper, Vadhan, Goldberg, Richarme, Chou, Stitzer, & Cancro, 2004).

### Emotionele Strooptask

In een onderzoek waarbij gebruik werd gemaakt van de emotionele Strooptask, werden 21 heroïne afhankelijke proefpersonen vergeleken met 30 niet afhankelijke proefpersonen (Franken, Kroon, Wiers & Jansen, 2000). De heroïne afhankelijke groep vulde tevens een vragenlijst in die de mate van verlangen naar het gebruik van de drug meten (OCDUS-heroïne versie; Franken et al., 2002). De proefpersonen kregen de taak om zo snel mogelijk de kleur van een woord dat op het beeldscherm verscheen te benoemen. De reactietijden werden gemeten met behulp van een microfoon. De drugsgerelateerde stimuli werden impliciet en expliciet getoond. De impliciet getoonde stimuli werden 28 ms gepresenteerd, waarna ze vervangen werden door een reeks letters in dezelfde kleur. Voorbeelden van drugsgerelateerde stimuli zijn; naald, heroïne, spuiten of shot. Het verschil tussen neutrale en drugsgerelateerde stimuli resulteerde in een significant verschil in reactietijden bij de heroïne afhankelijke groep voor expliciet gepresenteerde drugsgerelateerde stimuli. Dit effect kan geïnterpreteerd worden als een abnormale reactie van de cognitieve processen die betrokken zijn bij aandacht. Tevens wordt een significante correlatie gevonden in de expliciete en impliciete conditie, tussen de RT's en de OCDUS, een hoge score op de OCDUS, correleert met een sterker interferentie-effect bij de aan drugs gerelateerde trials. In andere woorden, de selectieve aandacht voor drugsgerelateerde stimuli stijgt, naar mate een persoon meer naar drugs verlangt. Dit effect wordt ook gevonden voor stimuli die onbewust gepresenteerd worden. De bevindingen ondersteunen de visie dat de aandachtsprocessen automatisch gericht worden op stimuli met een motivationele significantie (Lang, Bradley & Cuthbert, 1997).

In een ander onderzoek, waarbij het Stroop paradigma werd gebruikt om selectieve aandacht aan te tonen bij cocaïne verslaving, zijn vergelijkbare resultaten gevonden (Copersino, Serper, Vadhan, Goldberg, Richarme, Chou, Stitzer, & Cancro, 2004). Proefpersonen werd gevraagd zo snel mogelijk de

kleur van een woord te noemen dat op het beeldscherm verscheen. Voor de kritieke trials zijn woorden gebruikt, die geassocieerd worden met cocaïnegebruik. De proefpersonen met een cocaïne verslaving vulde tevens een vragenlijst in, die de mate van verlangen naar het gebruik van de drug meten.

In het onderzoek van Copersino (2004) en zijn collega's is een groep schizofrene patiënten met een cocaïneverslaving aan de proefpersonen toegevoegd. Uit onderzoek naar het stroop effect is gebleken dat schizofrene patiënten abnormale reactietijden vertonen bij het Stroop experiment (Barch et al., 1999). Schizofrene patiënten vertonen een onvermogen om hun aandacht op de juiste dimensie van een stimuli te richten (Barch, Carter, Hachten, Usher & Cohen, 1999). Onder schizofrene patiënten komt veel cocaïne gebruik voor. De onderzoekers stellen dat de alleen de cocaïne afhankelijke groep selectieve aandacht zal vertonen voor drugsgelateerde stimuli. De groep schizofrene patiënten met een cocaïne verslaving zal geen selectieve aandacht vertonen voor de drugsgelateerde stimuli, tevens werd verwacht dat deze groep lager op de CCQ zou scoren.

De resultaten laten zien, dat inderdaad alleen de cocaïne afhankelijke groep zonder schizofrenie een significant reactietijd effect vertoont op de drugsgelateerde stimuli. Dit effect kan geïnterpreteerd worden als een gevolg van de selectieve aandacht voor drugsgelateerde stimuli, die zorgt voor interferentie bij het benoemen van de kleur van het woord. Bij de cocaïne afhankelijke groep zonder schizofrenie, wordt tevens is een correlatie gevonden tussen de score op de CCQ en de reactietijd op de relevante stimuli. In andere woorden, de mate van verlangen naar gebruik van de drug verklaart een gedeelte van de reactietijden. Als laatst werd gevonden dat de cocaïne afhankelijke groep zonder schizofrenie, in vergelijking tot de cocaïne afhankelijke groep met schizofrenie, significant hoger scoorde op de CCQ. De onderzoekers stellen dat de selectieve aandacht bijdraagt aan de subjectieve ervaring van het verlangen de drug te gebruiken.

#### EEG maten van selectieve aandacht

In de zojuist besproken experimenten werd de selectieve aandacht gedemonstreerd door middel van metingen van het gedrag. En meer directe manier om selectieve aandacht te meten is met een elektro-encefalogram (EEG).

Eén van de voordelen van meten met een EEG is, dat het informatie geeft over waar in de hersens de cognitieve reacties op stimuli tot stand komen. Daarnaast kan men de cognitieve reacties voor langere tijd volgen, in plaats van de gebruikelijke 200 tot 600ms bij reactietijd paradigma's.

Recente studies tonen aan dat de P3 component van EEG, cognitieve processen reflecteert die betrokken zijn bij aandacht en de activatie van direct geheugen (Polich & Kok 1995). Langzame positieve hersengolven die plaatsvinden na de P3, zijn geschikte indicatoren voor selectieve cognitieve aandachtsprocessen, die betrokken zijn bij de verwerking van emotioneel geladen stimuli (Cuthbert et al. 2000).

In een onderzoek van Franken en collega's (2003) werden 19 mannelijke heroïne afhankelijke proefpersonen vergeleken met 14 gezonde proefpersonen. De proefpersonen werd gevraagd naar plaatjes op een beeldscherm te kijken, terwijl EEG opnamen werden verricht, tevens werd voor en na het onderzoek craving gemeten met de DDQ. Sommige van de plaatjes waren gerelateerd aan drugsgebruik. Voorbeelden van drugsgerelateerde plaatjes zijn foto's van een spuit, of bolletje drugs. Men vond dat de EEG van de heroïne afhankelijke groep, inderdaad voornamelijk in de linkerhemisfeer verhoogde langzame positieve golven vertoonde bij heroïne gerelateerde plaatjes in vergelijking met de niet afhankelijke groep. Dit kan geïnterpreteerd worden als een cognitieve reactie, waarbij de heroïne gerelateerde stimuli geselecteerd worden voor volgehouden aandacht (Cuthbert et al., 2000). Naast het effect van stimulus type, wel of niet aan drugs gerelateerd, werden ook significante correlaties gevonden tussen de cravingscore op de vragenlijst en de P300 piek en tussen de cravingscore en de langzame positieve golven na de P300. Een soortgelijk onderzoek, met ERP's als maat voor selectieve aandacht, is ook gedaan met een groep cocaïne afhankelijke proefpersonen (Franken, Hulstein, Stam, Hendriks & van den Brink, 2004). Direct na het onderzoek werd craving vastgesteld met de DDQ. De proefpersonen werden in tweeën gedeeld op basis van de score op de DDQ, wat resulteerde in een groep met een hoog en een groep met een laag verlangen drugs te gebruiken. Het onderzoek leverde vergelijkbare resultaten op als het onderzoek met de heroïne afhankelijke patiënten. De EEG van de groep met een relatief sterk verlangen drugs te gebruiken vertoonde, in vergelijking tot de groep met een minder sterk verlangen drugs te gebruiken, verhoogde langzame positieve golven.

## Dopamine en selectieve aandacht

Uit onderzoek bij dieren, is gebleken dat dopamine een belangrijke rol speelt bij de verwerking van aantrekkelijke stimuli (Schultz, 1998). Robinson en berridge (1993) stellen dat de activatie van dopaminerge activiteit in het cortico-striatale beloning circuit, door stimuli die signalen van beloning afgeven, leidt tot meer drugsgebruik.

In een onderzoek naar de rol van het dopaminerge systeem bij de selectieve aandachtsprocessen van mensen, stellen de onderzoekers dat toediening van een typische dopamine antagonist haloperidol 2 mg, leidt tot afname in selectieve aandacht (Franken, Stam, Hendriks & Van den Brink, 2003). De hypothese werd getoetst met behulp van een gemodificeerde emotionele Strooptask. De helft van de proefpersonen, alle proefpersonen waren heroïne afhankelijke patiënten, kreeg voor het experiment 2mg haloperidol en de andere helft kreeg een placebo toegediend. De 2mg haloperidol zorgde inderdaad voor een significante afname in Stroop interferentie bij de drugsgerelateerde stimuli. Uit deze afname in interferentie kunnen we concluderen dat dopamine direct verband houdt met de selectieve aandachtsprocessen die bij verslaving waargenomen worden. De aanname dat selectieve aandacht bijdraagt aan de subjectieve ervaring van het verlangen drugs te gebruiken wordt niet bevestigd in dit onderzoek. De afname in Stroopinterferentie in dit onderzoek vertoont geen relatie met cravingscore op de DDQ.

De neurofysiologische effecten die gevonden worden in de zojuist behandelde experimenten, zijn vergelijkbaar met resultaten uit onderzoek naar eetstoornissen, angststoornissen en depressies. De selectieve aandacht die verantwoordelijk is voor de effecten, veroorzaakt een vicieuze cirkel, waarbij de selectieve aandacht zorgt voor meer drugsgebruik, en drugsgebruik zorgt voor meer selectieve aandacht. In alle onderzoeken naar selectieve aandacht voor drugsgerelateerde stimuli worden eenduidige resultaten gevonden betreffende de excessieve aandacht die besteedt wordt aan de drugsgerelateerde stimuli, maar wanneer gekeken wordt naar de relatie tussen craving en de mate van selectieve aandacht die besteedt wordt aan de drugsgerelateerde stimuli zijn de resultaten minder eenduidig.



## Theorie

Een van de meest invloedrijke theorie omtrent verslaving is de 'incentive sensitisation theory' van Robinson en Berridge (2003). In de theorie wordt gesteld dat drugsverslavingen stand houden door klassieke conditionering, waarbij een pathologische vorm van 'willen' ontstaat (craving). Het pathologische willen wordt omschreven, als sterke compulsieve of obsessieve neigingen om drugszoekend gedrag te vertonen, waarbij de nadruk wordt gelegd op het verschil tussen 'willen' en iets als 'plezierig' ervaren. 'Willen' en iets als 'plezierig' ervaren worden geassocieerd met de activatie van verschillende neurale substraten. In de theorie wordt naast het klassieke conditionerings effect, vooral de nadruk gelegd op hoe drugsgelateerde stimuli het motivationele systeem kunnen 'triggeren'. Incentive sensitisation verwijst naar de mechanismen die het pathologisch 'willen' opwekken. Er wordt gesteld dat stimuli die gerelateerd zijn aan drugsgebruik (incentives), automatische neurologische mechanismen in werking stellen (sensitisation), die ervoor zorgen dat het 'willen' compulsieve of obsessieve vormen aanneemt. De neurologische mechanismen die genoemd worden, zijn de mechanismen die te maken hebben met het beloning circuit. De nucleus accumbens is een gebied wat veel in verband gebracht wordt met het beloningcircuit. De term sensitisatie wordt in de farmacologie gebruikt om te verwijzen naar het fenomeen dat bij sommige medicijnen die herhaaldelijk gebruikt worden, de reactie op de medicijnen versterkt wordt. Een vergelijkbaar fenomeen wordt gevonden in de mate van drugsgelateerde stimuli, dat nodig is om het normale motivationele systeem 'op hol te doen laten slaan'. In andere woorden, naar mate de verslaving hardnekkiger wordt, worden effecten van drugsgelateerde stimuli op het motivationele systeem groter. Het mechanisme van sensitisatie kan worden vergeleken met het sturen van gedrag, door middel van het impliciet tonen van bepaalde stimuli. Robinson en Berridge (2003) stellen dat met name neurologische veranderingen in dit motivationele mechanisme als gevolg van drugsgebruik, verantwoordelijk zijn voor de transitie van recreatief gebruiken naar verslaving en tevens verantwoordelijk zijn voor terugval. Verder wordt gesteld dat schade aan de frontale cortex als gevolg van excessief drugsgebruik, leidt tot beperkingen in normale besluitvorming en impulsiviteit.

De theorie verschilt op een aantal belangrijke punten met eerdere theorieën van drugsverslaving. In de 'Opponent process theory' van Solomon en collega's (Solomon & Corbit, 1973; Solomon, 1977) worden twee processen onderscheiden die elkaar beïnvloeden. Het eerste proces uit zich door positief affect wat tot stand wordt gebracht door het nemen van drugs. Vervolgens wordt het tweede proces in werking gesteld dat zich uitdoormiddel van een negatief affect. Het negatieve affect komt tot stand, doordat het lichaam een poging onderneemt om het evenwicht (of homeostase) in de hersenen te herstellen. Deze poging tot herstellen van het evenwicht houdt in dat de dopamine en serotonine activiteit wordt vermindert. Wanneer de drugs uitwerken, blijft het tweede proces nog in werking waardoor de dopamine en serotonine activiteit nog verder daalt. In de theorie wordt gesteld dat bij herhaaldelijk gebruik, het tweede proces steeds effectiever in werking wordt gesteld. Koob en Moal (1997) stellen dat dit laatste effect de oorzaak is van de transitie van recreatief gebruiken naar verslaving.

Deze visie kan een aantal fenomenen van verslaving niet verklaren. In het artikel van Robinson en Berridge (2003) stellen de onderzoekers dat affect een te grote rol speelt in de 'opponent process theory'. Het negatieve affect na een drugservaring heeft een minder grote invloed op de motivatie om meer drugs te nemen dan in de theorie gesteld wordt. In een onderzoek bij ratten werden het eerste en het tweede proces van de 'opponent process theory' nagebootst. Het eerste proces werd nagebootst door een rat na een periode van deprivatie, een injectie te geven met een kleine hoeveelheid drugs, waarmee de rat eerder is behandeld. Het tweede proces werd nagebootst door een rat een opiaat antagonist toe te dienen. Het bleek dat het eerste proces veel meer drugszoekend gedrag stimuleerde in vergelijking tot het tweede proces. Dit fenomeen is een probleem voor de 'opponent process theorie', omdat de theorie voorspelt dat drugszoekend gedrag juist door het negatieve affect wordt veroorzaakt. De 'incentive sensitisation theory' voorspelt juist dat de kleine hoeveelheid drugs zorgen voor een 'sensitisation' van het motivationele systeem, waardoor drugs zoekend gedrag wordt gestimuleerd.

Negatief affect of afkickverschijnselen kunnen beide geen omvattende verklaring geven voor hoe verslaving tot stand komt. De betrokkenheid van het motivationele systeem zoals omschreven in de 'incentive sensitisation theory'

stelt ons in staat om veel verschijnselen te verklaren die problemen opleveren voor eerdere theorieën omtrent drugsverslaving.

### Doel van het onderzoek

Drugsverslaving wordt gekenmerkt door de hardnekkigheid en ernstige gevolgen voor de persoon in kwestie en zijn omgeving. Een breder begrip van de onderliggende mechanismen die verantwoordelijk zijn voor verslavingen, zal leiden tot betere behandelmethoden. Craving is een centraal onderwerp in het onderzoek naar verslavingen. In DSM-IV en ICD-10 wordt craving geconceptualiseerd als een centraal fenomeen, dat bijdraagt aan de voortzetting van drugsgebruik van actieve verslaafden en bij gedetoxificeerde verslaafden voor een groot gedeelte verantwoordelijk is voor terugval (APA, 1994).

De wisselende resultaten die uit de onderzoeken naar voren komen omtrent de relatie tussen zelfgerapporteerde craving en fysiologische metingen, leveren vragen op met betrekking tot de instrumenten, de theorie en methodologie die gebruikt worden in de onderzoeken. Tiffany (1990) vond dat subjectieve metingen van craving maar een matige associatie vertoonde met fysiologische metingen als huidgeleiding. In sommige onderzoeken wordt geen relatie gevonden tussen subjectieve metingen van craving en meer objectieve metingen van craving (Robbins, Ehrman, Chidress & O'Brien, 1997; Van de Laar, Licht, Franken & Hendriks, 2004). De meeste onderzoeken naar drugsverslaving zijn erg afhankelijk van zelfgerapporteerde craving. Om die reden is het van belang onderzoek te verrichten naar mogelijke verklaringen voor de wisselende resultaten uit de onderzoeken. Wanneer in een onderzoek een significante relatie wordt gevonden tussen zelfgerapporteerde craving en fysiologische metingen bij stimulus verwerking, kan men concluderen dat de vragenlijst een onderscheidend vermogen heeft. Daarnaast wordt de visie dat de mate van craving samenhangt met de mate van selectieve aandacht ondersteund.

Verder suggereren de resultaten uit de onderzoeken dat er veel overeenkomsten zijn tussen de cognitieve verwerking van drugsgerelateerde stimuli en de verwerking van stimuli gerelateerd aan stoornissen als fobieën, depressies en eetstoornissen (Lubman et al., 2004). Anders dan bij reactietijd paradigma's, maakt meten met EEG het mogelijk na te gaan in hoeverre deze vergelijking van stimulus verwerking tussen drugsverslaving en andere vormen

van psychopathologie opgaat. Wanneer in een onderzoek gevonden wordt dat de latere cognitieve processen bij stimulus verwerking in relatie staan tot de subjectieve craving score, kan men concluderen dat bij drugsverslaving niet zozeer sprake is van automatische selectieve aandacht, maar van top-down processen van het motivationele systeem die volgehouden aandacht worden genoemd.

In onderzoek naar de verwerking van emotioneel geladen stimuli, wordt gevonden dat vroege pieken in het EEG betrouwbare indicaties zijn voor de mate van automatische selectieve aandacht die besteed wordt aan emotioneel negatief geladen stimuli (Carretié, Martin-Loeches, Hinojosa & Mercado, 2001; Carretié, Hinojosa, Martin-Loeches, Mercado & Tapia, 2004). Deze vroege reacties van de hersenen worden gedefinieerd als 'bottom-up' processen. Verder wordt gevonden dat de P3 component van de ERP response, cognitieve processen reflecteert, die betrokken zijn bij aandacht en de activatie van direct geheugen (Polich & Kok 1995). Verder wordt gevonden dat de latere componenten van de ERP response geassocieerd worden met de verwerking van emotioneel geladen stimuli, door motivationele systemen in de hersenen (Cuthbert, Schupp, Bradley, Birmbauer & Lang, 2000). De latere 'top-down' processen zijn in mindere mate automatisch en worden 'volgehouden aandacht' genoemd.

Craving zal worden vastgesteld met behulp van twee vragenlijsten. De eerste vragenlijst, de Obsessive and Compulsive Drug Use Scale (OCDUS) zal direct voor het onderzoek worden afgenomen en meet craving zoals ervaren over de afgelopen week. De tweede vragenlijst, de Desire for Drugs Questionnaire (DDQ) zal direct na het onderzoek afgenomen worden en meet craving zoals ervaren op het moment van invullen.

## Hypothesen

In het huidige onderzoek richten we ons op de cognitieve aandachtsprocessen die betrokken zijn bij drugsafhankelijkheid. De vraagstelling luidt; is er samenhang tussen de mate van subjectieve craving en de mate van aandacht voor drugsgerelateerde stimuli. En daarnaast, in hoeverre kunnen we de cognitieve processen van selectieve aandacht die gevonden wordt bij drugsverslavingen vergelijken met de selectieve aandacht die gevonden wordt bij andere vormen van psychopathologie.

Voor het huidige onderzoek verwachten we dat de score op de OCDUS en DDQ correleren met de mate van selectieve aandacht voor drugsgelateerde stimuli (hypothese 1). In die zin, dat een hoge score op de vragenlijst samenhangt met verhoogde aandacht voor drugsgelateerde stimuli, in vergelijking tot de neutrale stimuli. Verder wordt verwacht, dat het verschil in verwerking tussen drugsgelateerde stimuli en neutrale stimuli, gevonden wordt bij de latere pieken van de ERP response (hypothese 2).

Verder stelt het onderzoek ons in staat, exploratief onderzoek te doen naar de invloed van de lengte van abstinentie op craving. De lengte van invloed van de lengte van abstinentie zal onderzocht worden door craving op een subjectieve en op een fysiologische manier te vergelijken tussen patiënten die heel kort geleden een detoxificatie hebben ondergaan, met patiënten die al een langere periode abtinent zijn.

## **Methode**

### Proefpersonen

Na verwijdering van de data van proefpersonen door artefacten in het EEG, is voor de uiteindelijke analyse gebruik gemaakt van vierentwintig cocaïne afhankelijke patiënten die zijn gerekruteerd uit een verslavingszorg programma van de Bouman kliniek. Ernstige psychopathologie zoals psychotische stoornissen of zware depressie behoorde tot de exclusiecriteria. De gemiddelde leeftijd bedroeg 36.8 jaar ( $SD=8.00$ ), met een spreiding tussen 21 en 52 jaar. Op het moment van het onderzoek waren de patiënten gemiddeld 4.9 maanden abtinent ( $SD= 4.15$ ), met een spreiding tussen 2 dagen en 13 maanden. Onder de 24 cocaïne afhankelijke patiënten werden zes patiënten behandeld met methadon ten tijde van het onderzoek, er worden geen effecten van methadon gevonden wanneer gekeken wordt naar het verschil tussen de ERP's van de neutrale en drugsgelateerde stimuli.

## Stimulus materiaal

Voor de cocaïnegerelateerde stimuli zijn 37 digitale kleurenfoto's gebruikt van cocaïne gebruik en cocaïne parafernalia. De foto's zijn gemaakt in een gebruikersruimte in Rotterdam (Van de Laar et al., 2004). Voor de neutrale stimuli is een selectie uit het International Affective Picturesystem gebruikt, waarbij gelet werd op een neutrale emotionele valentie (IAPS, Lang, Bradley & Cuthbert, 1999). De nummers van de gebruikte IAPS plaatjes zijn: 2190, 2200, 2210, 2214, 2280, 2312, 2372, 2383, 2440, 2518, 2575, 2580, 5535, 6150, 7000, 7002, 7009, 7010, 7020, 7025, 7030, 7031, 7040, 7050, 7060, 7080, 7090, 7130, 7150, 7170, 7175, 7184, 7187, 7217, 7233, 7491 en 7705. De plaatjes werden in willekeurige volgorde gepresenteerd op een 17inch beeldscherm gedurende 3000 msec, met een inter-stimulus interval van 2500 msec.

## Procedure

Cocaïne afhankelijke patiënten werd gevraagd deel te nemen aan een onderzoek met betrekking tot cocaïne craving. Ze werden geïnformeerd over de afname van EEG en het bekijken van plaatjes waarop cocaïne gebruikt wordt. De compensatie voor deelname aan het onderzoek bedroeg vijf euro. Het experiment begon met een korte uitleg over de procedure en de apparatuur. Vervolgens werd craving gemeten direct voor het onderzoek met behulp van de OCDUS. Na het invullen van de vragenlijst werden proefpersonen gevraagd plaats te nemen in de EEG stoel en werden de elektroden bevestigd. De enige instructie voor de deelnemers was om goed naar de plaatjes te kijken. Op het beeldscherm werden 37 neutrale en 37 aan cocaïnegebruik gerelateerde plaatjes op willekeurige volgorde gepresenteerd. Direct na het einde van de taak werd craving opnieuw vastgesteld met behulp van de DDQ. Na het onderzoek werd rekening gehouden met eventueel geïnduceerde craving bij de patiënten, indien nodig werd een 'coolingdown' gesprek gevoerd totdat de craving tot een acceptabel niveau gedaald was.

## Craving

Voor het huidige onderzoek wordt craving gedefinieerd als de subjectieve ervaring van het verlangen drugs te gebruiken, oftewel de hunkering naar drugs. De mate van craving is direct voor het onderzoek vastgesteld met behulp van de Obsessive and Compulsive Drug Use Scale (OC-DUS cocaïne versie, Franken, Hendriks & Van den Brink, 2002). De vragenlijst meet craving over de afgelopen week en bestaat uit 12 items verdeeld over drie subschalen. De vragen van de eerste subschaal hebben betrekking op *gedachten* over cocaïne en de interferentie van deze gedachten op het normale functioneren. Voorbeelden van deze vragen zijn: 'Als u niet gebruikt, hoeveel tijd per dag bent u in gedachten (of beelden, ideeën, invallen) bezig met cocaïne?' of 'In hoeverre belemmeren deze gedachten aan cocaïne uw dagelijks functioneren (b.v. werk, contact met familie en vrienden)?'. De vragen van de tweede subschaal hebben betrekking op het *verlangen* en *controle* van het gebruik, voorbeelden van deze vragen zijn: 'Als u niet gebruikt, hoeveel tijd per dag heeft u de neiging of behoefte om cocaïne te gebruiken?' of 'Als u niet gebruikt, hoe vaak per dag heeft u de neiging of behoefte om cocaïne te gebruiken?'. De vragen van de derde subschaal hebben betrekking tot de *weerstand* tegen gedachte over cocaïne of weerstand tegen het gebruik van cocaïne. Voorbeelden van deze vragen zijn: 'In hoeverre probeert u weerstand te bieden aan het gebruik van cocaïne?' of hoeveel controle heeft u de afgelopen week gehad over het gebruik van cocaïne?' Alle vragen diende beantwoord te worden op een vijfpunts schaal met variërende antwoordmogelijkheden afhankelijk van de vraagstelling zoals: altijd, heel veel of heel erg, tegenover respectievelijk nooit, geen of helemaal niet.

Naast de OCDUS, is direct na het onderzoek craving vastgesteld met behulp van de Desire for Drugs Questionnaire (DDQ cocaïne versie, Franken et al., 2002). De vragenlijst meet craving zoals ervaren op het moment van invullen en bestaat uit 13 items die verdeeld zijn over drie subschalen. Er dient beantwoord te worden op een zevenpunts Likertschaal met antwoord mogelijkheden tussen helemaal mee oneens tot helemaal mee eens. De vragen van de eerste schaal hebben betrekking tot het *verlangen* en *intentie* om drugs te gaan gebruiken, voorbeelden van deze vragen zijn: 'Ik verlang zo erg naar cocaïne dat ik het bijna kan proeven.' of 'Zodra dit mogelijk is ga ik cocaïne gebruiken'. De vragen van de tweede schaal hebben betrekking tot verlichting van *negatief affect*,

voorbeelden van deze vragen zijn: 'Als ik nu cocaïne zou gebruiken, zou het voelen alsof alle vervelende dingen in het leven verdwijnen.' of 'Als ik nu cocaïne zou gebruiken, zou ik me minder zorgen maken over mijn dagelijkse problemen. De vragen van de derde schaal hebben betrekking tot de *veronderstelde controle* over het gebruik, een voorbeeld van deze vraag is: 'Als ik nu cocaïne zou gebruiken, zou ik daarna wel in staat zijn om te stoppen.

De OCDUS is een vragenlijst die oorspronkelijk gebruikt werd bij het meten van heroïne craving, voor het onderzoek bij cocaïne verslaving zijn de woorden heroïne vervangen door cocaïne. Beide vragenlijsten hebben een goede betrouwbaarheid en onderscheidend vermogen (Franken et al., 2002) Voor het onderzoek plaatsvond zijn de gegevens betreffende leeftijd, medicijnen gebruik en lengte van abstinentie verzameld, met behulp van een vragenlijst.

#### Fysiologische metingen

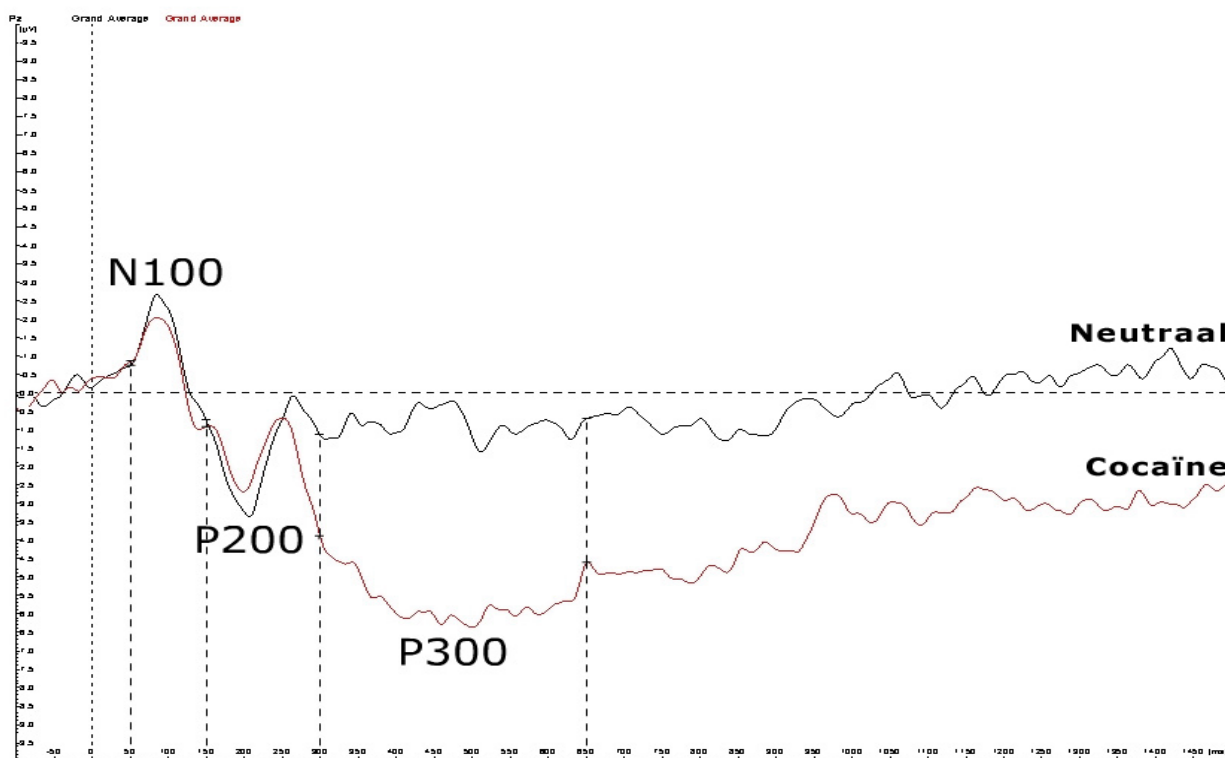
EEG metingen zijn opgenomen met behulp van een digitale BioSemi versterker, waarbij gebruik werd gemaakt van een elektroden cap met een 64 plus 2 additionele Ag/AgCl elektroden configuratie volgens het 10/20 systeem. Het gemiddelde van de linker en rechter mastoïdlocaties is gebruikt als referentie. Verder zijn boven de ogen twee elektroden geplaatst om de oogbewegingen en oogknippers te meten. Alle signalen zijn ongefilterd met een resolutie van 256Hz/ 24-bit geconverteerd naar een digitaal signaal dat opgenomen is met ActiView software op een Dell computer. Offline zijn de data gefilterd met een low-pass filter ingesteld op 30Hz en een high-pass filter ingesteld op 0.15Hz. Artefacten door de oogbewegingen en oogknippers zijn gecorrigeerd met behulp van de Gratton Coles' Algoritme (Gratton, Coles & Donchin, 1983). EEG fluctuaties boven 100 $\mu$ V en onder -100 $\mu$ V zijn verwijderd van verdere analyse. Na de baseline correctie zijn de segmenten gemiddeld per conditie. De segmenten beginnen 100msec voor de stimulus gepresenteerd wordt, tot 1500msec na de stimulus presentatie. De EEG data van proefpersonen waarbij minder dan 20 segmenten per conditie overbleven na de artefactencorrectie, zijn verwijderd van verdere analyse.



## Data reductie en analyse

Op basis van visuele inspectie van de grand average van de Pz worden drie pieken gevonden. De eerste negatieve piek bevindt zich op ongeveer 100msec na de stimulus presentatie, voor de analyse is het gemiddelde van de EEG activiteit berekend tussen 50 msec en 150 msec, dit gemiddelde wordt de N100 genoemd. De eerste positieve piek bevindt zich op ongeveer 200 msec na de stimulus presentatie, voor de analyse is het gemiddelde van de EEG activiteit berekend tussen 150 msec en 300 msec, dit gemiddelde wordt de P200 genoemd. Verder wordt een positieve piek gevonden op 300 msec na de stimulus presentatie, deze piek loopt na de 300msec langzaam op tot 450 msec waarna de piek geleidelijk afneemt. De P300 is het gemiddelde van de EEG activiteit tussen 300 msec en 650 msec (Figuur 1.).

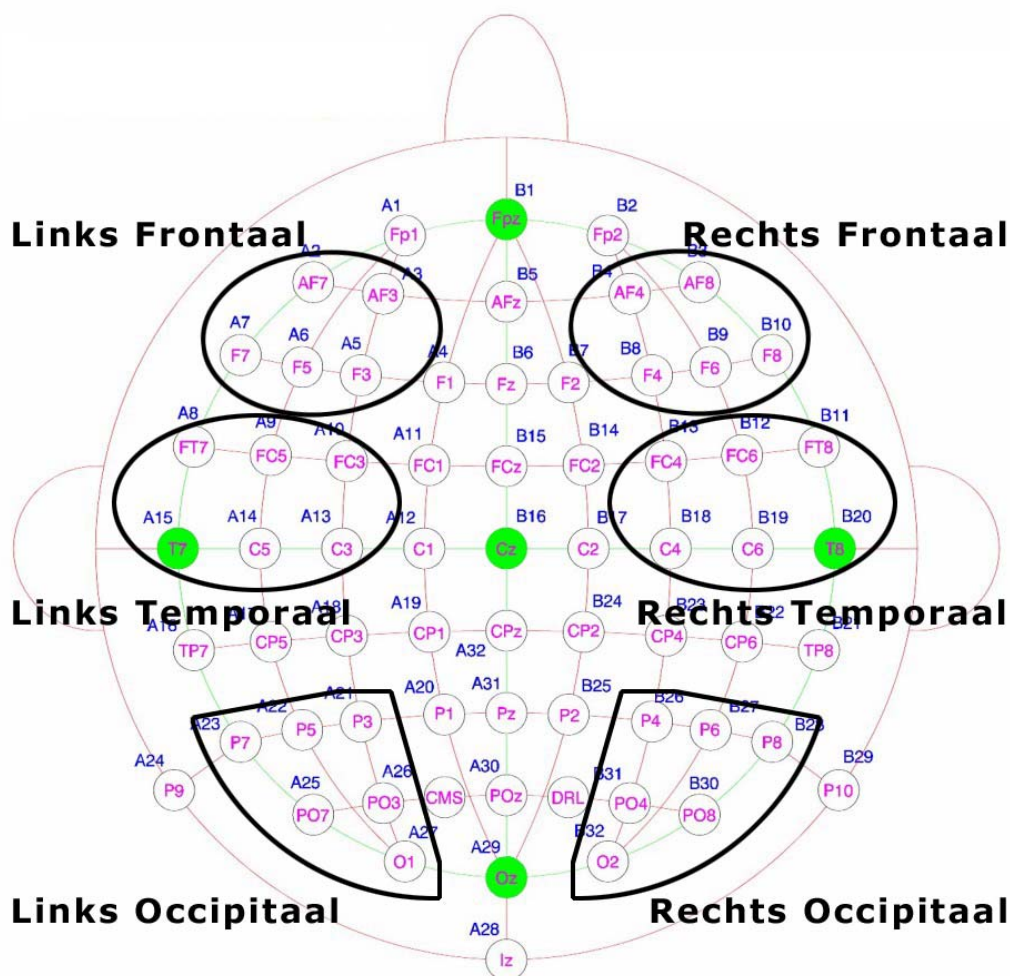
Figuur 1.



Om de hypothesen te testen zijn zes 'Regions Of Interest' (ROI's) samengesteld, namelijk Links Frontaal (LF), Rechts Frontaal (RF), Links Temporale (LT), Rechts Temporale (RT), Links Occipitaal (LO) en Rechts Occipitaal (RO). Voor de verschillende ROI's zijn de volgende elektroden

geclusterd, LF = Af7 + Af3 + F7 + F5 + F3, RF = Af8 + Af4 + F8 + F6 + F4, LT = Ft7 + Fc5 + Fc3 + T7 + C5 + C3, RT = Ft8 + Fc6 + Fc4 + T6 + C6 + C4, LO = P7 + P5 + P3 + PO7 + PO3 + O1, RO = P8 + P6 + P4 + PO8 + PO4 + O2 (Figuur 2.).

Figuur 2.



Voor de analyse van de ROI's zijn de N100, P200 en P300 van de neutrale stimuli afgetrokken van respectievelijk de N100, P200 en P300 van de cocaïnegerelateerde stimuli. Deze verschilscore (cocaïne - neutraal) geeft een indicatie van het verschil in respons op de verschillende condities. In andere woorden, hoe groter de verschilscore van cocaïne min neutraal hoe groter het verschil in aandacht dat besteed wordt aan de neutrale en cocaïne gerelateerde stimuli. De verschilscores van de ROI's zijn geanalyseerd op basis van correlaties met de OCDUS en DDQ (Pearson  $r$ ). Verder wordt stimulus type geanalyseerd met behulp van een gepaarde sample t-toets. Bij alle analyses wordt een significantie niveau aangehouden van  $\alpha = .05$ .

## Resultaten

### Herkenning van de stimulus type

Bij de N100 piek worden geen significante verschillen gevonden voor stimulus type. In andere woorden, voor 150 msec na de stimulus presentatie is er geen verschil in ERP response tussen cocaïne plaatjes en neutrale plaatjes. De eerste significante verschillen tussen stimulus type vinden we bij de P200 piek rechts occipitaal ( $t(23)=-2.282$   $p=.032$ ). Het blijkt dat de neutrale stimuli een significant grotere P200 veroorzaakt dan de aan cocaïne gerelateerde stimuli. Wanneer we kijken naar de p300 piek blijkt dat bij alle ROI's significante verschillen worden gevonden voor stimulus type, LF  $t(23)=5.16$   $P<.001$ , RF  $t(23)=6.26$   $p<.001$ , LT  $t(23)=7.60$   $p<.001$ , RT  $t(23)=6.83$   $p<.001$ , LO  $t(23)=7.97$   $p<.001$ , RO  $t(23)=7.97$   $p<.001$ . Cocaïne gerelateerde stimuli resulteren in een grotere P300 dan neutrale stimuli.

**Tabel 1. Gepaarde sample t-toets, stimulus type (cocaïne x neutraal) per Regions Of Interest.**

ROI ERP	LF	RF	LT	RT	LO	RO
<b>P300</b> 300-650msec	5.16**	6.26**	7.60**	6.83**	7.97**	7.97**
<b>P200</b> 150-300msec	-.80	-.44	.13	-1.47	-1.46	-2.28*
<b>N100</b> 50-150msec	-.16	-.37	.36	-.76	1.21	-.03

Opmerkingen.  $df=23$ . \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.001$ . ROI = Regions of interest. ERP = Event Related Potentials.

## Correlaties tussen craving en abstinentie

De gemiddelde totaal score op de DDQ is 6.70 (SD = 3.20). De gemiddelde totaal score op de OCDUS is 22.29 (SD = 4.90). De beschrijvende statistieken van de verschillende subschalen van de vragenlijsten staan vermeld in Tabel 2. Er wordt geen significante correlatie tussen de twee vragenlijsten gevonden ( $r=.191$   $p=.371$ ).

Wanneer gekeken wordt naar de correlatie tussen het aantal maanden abtinent en de totaal scores van de DDQ en OCDUS worden geen significante correlaties gevonden ( $r=.078$   $p=.723$ ,  $r=-.345$   $p=.107$ , resp.)

Tussen de ERP's van de verschillende gebieden en het aantal maanden abtinent worden geen significante correlaties gevonden. In andere woorden, in de onderzoeksgroep heeft het aantal maanden dat de patiënten geen cocaïne hebben gebruikt geen significante invloed gehad op de ERP-respons.

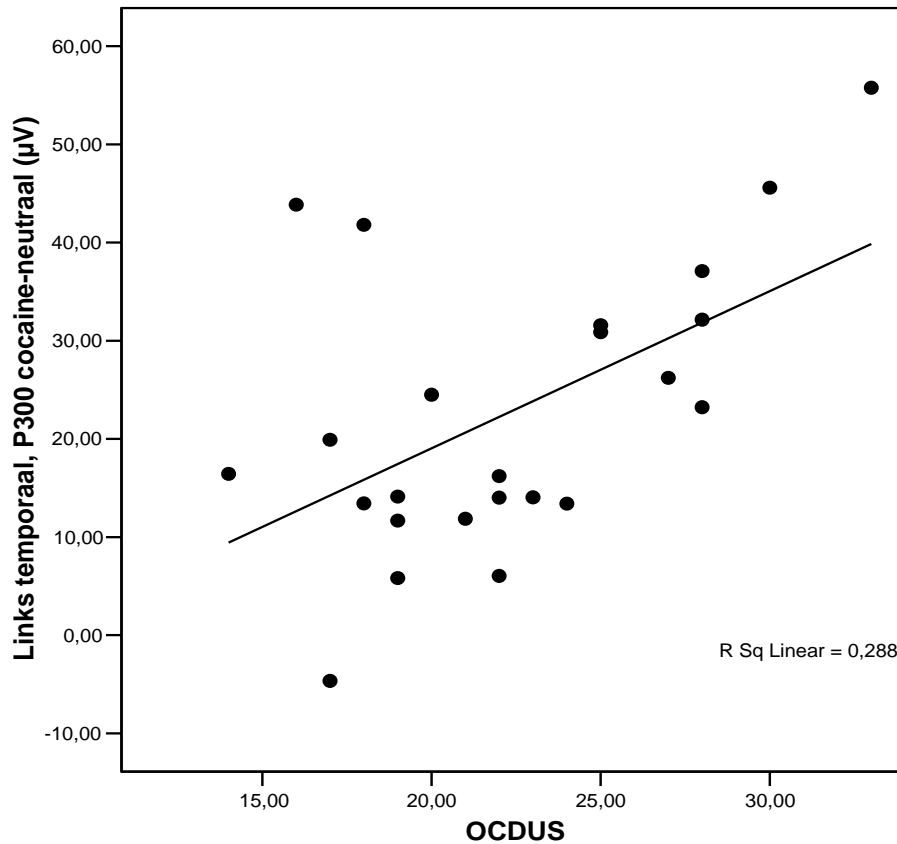
**Tabel 2. Beschrijvende statistieken van de OC-DUS en DDQ.**

Vragenlijst	Subschalen	Gemiddelde (SD)	Minimum	Maximum
<b>DDQ</b>	Verlangen	1.51 (.64)	1	3
	Negatief	2.60 (1.72)	1	6.25
	Controle	2.56 (1.83)	1	6
	Totaal	6.70 (3.20)	3	15
<b>OCDUS</b>	Obsessief	11.58 (2.41)	8	16
	Compulsief	6.83 (2.48)	4	13
	Weerstand	3.88 (1.83)	2	10
	Totaal	22.29 (4.90)	14	33

Opmerkingen. DDQ = Desire for Drugs Questionnaire.

OCDUS = Obsessive Compulsive Drug Use Scale

## OCDUS versus ERP's



Figuur3. Scatterplot van de relatie tussen de score op de OCDUS en het verschil van de P300 van de cocaïne plaatjes min de P300 van de neutrale plaatjes in het links frontale gebied. Een hogere score op de OCDUS houdt verband met een grotere verschillscore van de P300.

Wanneer gekeken wordt naar de N100 piek, worden geen significante correlaties gevonden met de OCDUS. Bij de P200 piek worden twee gebieden gevonden die significant correleren met de OCDUS craving score, links temporaal ( $r=.439$   $p=.014$ ) en rechts temporaal ( $r=.459$   $p=.024$ ). In andere woorden, er wordt gevonden dat in de temporale gebieden tussen 150 msec en 300 msec, ongeveer 20% van de verschillen tussen de ERP's van de neutrale en de ERP's van de cocaïne gerelateerde stimuli verklaard kan worden aan de hand van de score op de OCDUS. Het blijkt dat een hogere score op de OCDUS verband houdt met een groter verschil in verwerking tussen cocaïne gerelateerde stimuli en neutrale stimuli, in de zin dat hoge scorers meer dan lage scorers geneigd zijn hun aandacht op de cocaïne gerelateerde stimuli te richten. Bij de P300 piek

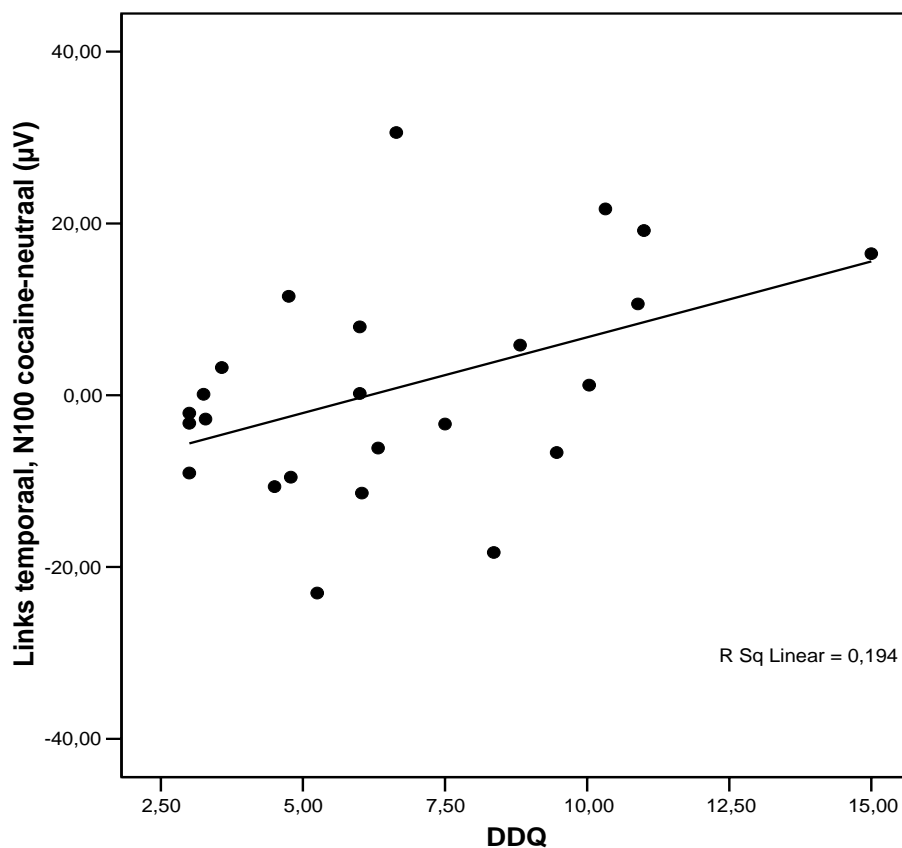
vinden we drie gebieden die significant correleren met de OCDUS: links frontaal ( $r=.436$   $p=.033$ ), links temporaal ( $r=.537$   $p=.007$ ) en rechts temporaal ( $r=.531$   $p=.010$ ). Daarnaast vinden we een trend voor het rechts frontale gebied ( $r=.393$   $p=.057$ ). Het blijkt dat in de temporale gebieden tussen 300 msec en 650 msec, de verschillen in de amplitudes die de neutrale en cocaïnerelateerde stimuli veroorzaken voor ongeveer 28% verklaard kunnen worden aan de hand van de score op de OCDUS. Patiënten die hoog scoorde op de OCDUS zijn in vergelijking met patiënten die laag scoorde op de OCDUS, meer geneigd excessieve aandacht te besteden aan de cocaïnerelateerde stimuli.

**Tabel 3. Correlaties van de OCDUS en de ERP's.**

ROI ERP	LF	RF	LT	RT	LO	RO
<b>P300</b> 300- 650msec	.436*	.393	.537**	.531**	.246	-.024
<b>P200</b> 150- 300msec	.304	.207	.439*	.459*	.184	-.182
<b>N100</b> 50-150msec	.156	.202	.268	.368	.201	.023

Opmerkingen. N=24, r=Pearson. OCDUS=Obsessive Compulsive Drug Use Scale. ROI=Regions of Interest. ERP=Event Related Potentials, gemiddelde verschilscore van stimulus type, cocaïne - neutraal. \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ .

## DDQ versus ERP's



Figuur4. Scatterplot van de relatie tussen de score op de DDQ en het verschil van de N100 van de cocaïne plaatjes min de N100 van de neutrale plaatjes in het links temporale gebied. Een hogere score op de DDQ houdt verband met een vergrote aandacht voor de neutrale stimuli.

Er worden geen significante correlaties gevonden tussen de DDQ en P200 en P300 piek. Bij de n100 piek worden drie gebieden gevonden die significant correleren met de DDQ craving score, rechts temporaal ( $r=.411$ ;  $p=.046$ ), links temporaal ( $r=.440$ ;  $p=.031$ ) en rechts frontaal ( $r=.427$ ;  $p=.037$ ). Het blijkt dat een hogere score op de DDQ verband houdt met een groter verschil in verwerking tussen cocaïnegerelateerde stimuli en neutrale stimuli, in de zin dat hoge scorers meer dan lage scorers geneigd zijn hun aandacht op de neutrale stimuli te richten.

Tabel 4. Correlaties van de DDQ en de ERP's.

ROI ERP	LF	RF	LT	RT	LO	RO
<b>P300</b> 300- 650msec	-.074	.133	.091	.086	.115	-.059
<b>P200</b> 150- 300msec	-.107	.258	.106	.251	.021	.075
<b>N100</b> 50-150msec	.261	.427*	.440*	.411*	.369	.330

Opmerkingen. N=24, r=Pearson. DDQ=Desire for Drugs Questionnaire. ROI=Regions of Interest. ERP=Event Related Potentials, gemiddelde verschilscore van stimulus type, cocaïne - neutraal. \*p<0.05.

## Discussie

In het huidige onderzoek werd de relatie tussen craving en de mate van selectieve aandacht onderzocht met behulp van EEG metingen. Er werden twee hypothesen geformuleerd met betrekking tot subjectieve maten van craving.

Ten eerste werd verwacht dat subjectieve maten van craving, zoals gemeten met de OCDUS en DDQ significante correlaties zouden vertonen met EEG metingen (hypothese 1). Verder werd verwacht, dat het verschil in verwerking tussen drugsgelateerde stimuli en neutrale stimuli, gevonden wordt bij de latere pieken van de ERP response (hypothese 2).

Hypothese 1 wordt gedeeltelijk bevestigd door het onderzoek, en hypothese 2 wordt volledig bevestigd door het onderzoek. Het blijkt dat alleen de OCDUS een aanzienlijke hoeveelheid van het verschil tussen de P300 van de neutrale plaatjes en de P300 van de cocaïne plaatjes kan verklaren. In sommige gebieden wordt tot ongeveer 28% van de verschillen in ERP response op cocaïne versus neutrale stimuli verklaard aan de hand van de scores op de OCDUS. Hoge scores op de OCDUS blijken samen te gaan met een vergrote aandacht voor cocaïne gerelateerde stimuli in vergelijking tot neutrale stimuli. De correlatie met de vergrote aandacht, en de herkenning van het stimulus type (hypothese 2) geldt voornamelijk voor de P300 piek en in mindere mate voor de P200 piek en geldt niet voor de N100 piek. De resultaten laten zien dat hoge craving scorers in vergelijking tot lage craving scorers, meer volgehouden aandacht vertonen. De drugsgelateerde stimuli worden via een top-down process door het



motivationale systeem, als het ware uitgekozen voor excessieve aandacht. De bevinding dat het verschil in stimulus verwerking gevonden wordt bij de latere pieken, bevestigt dat de herkenning van de stimulus een top-down proces is. Dit is overeenkomstig met de incentive sensitisation theory van Robinson en Berridge (2003), waarin gesteld wordt dat drugsgelateerde stimuli het motivationele systeem 'triggeren'. De resultaten van het onderzoek vertonen overeenkomsten met vergelijkbaar onderzoek naar selectieve aandacht voor drugsgelateerde stimuli (Cuthbert et al., 2000; Field, Mogg & Bradley, 2003; Franken et al., 2004). De relatie tussen de OCDUS en de ERP's die in het onderzoek gevonden wordt, toont aan dat de vragenlijst en EEG metingen geschikte instrumenten zijn om craving vast te stellen.

In het onderzoek van Van der Laar et al. (2004), waarbij gebruik werd gemaakt van dezelfde craving vragenlijsten en dezelfde stimuli, werd geen significante correlatie gevonden. Een mogelijke verklaring voor het niet vinden van een significante correlatie kan zijn dat de SD van de scores op de vragenlijsten te gering is. De SD van de totaal score op de OCDUS in het huidige onderzoek is  $SD=4.90$ , terwijl de SD van de totaal score op de OCDUS in het onderzoek van Van der Laar et al. ongeveer  $SD=1.3$  is. Een te lage SD van de scores op de vragenlijsten kan betekenen dat er in de onderzochte populatie te weinig individuele verschillen zijn in de mate van craving.

Verder zijn de resultaten van de analyse van de correlatie tussen de DDQ en de ERP respons niet eenduidig. Het blijkt dat de score op de DDQ juist correleert met de vroege N100 piek. Daarnaast zijn hoge scorers op de DDQ geneigd meer aandacht te besteden aan de neutrale stimuli. Vergrote N100 pieken worden normaal gesproken gevonden bij de verwerking van negatief geladen stimuli (Carretié, et al., 2004). Door evolutie is informatie verwerking zo gevormd dat negatieve, angstige of dreigende stimuli al vroeg en volledig automatisch (bottom-up) verwerkt worden. Het feit dat er een relatie gevonden wordt tussen een hoge score op de DDQ en een vergrote automatische aandacht voor de neutrale stimuli is een lastig te interpreteren bevinding.

Een mogelijke verklaring voor de verschillende resultaten tussen de DDQ en OCDUS is dat de vragenlijsten verschillende aspecten van craving meten. In de incentive sensitisation theory wordt onderscheid gemaakt tussen impliciete ('wanting') en expliciete ('liking') processen waarbij drugsgelateerde stimuli het motivationele systeem triggeren om drugszoekend gedrag te vertonen. Bij

de OCDUS zijn het voornamelijk de scores op de 'obsessieve' en 'compulsieve' subschalen die de relatie vertonen met de EEG metingen. Bij de DDQ is het voornamelijk de subschaal 'verlangen' dat verband houdt met de ERP's. De subschalen 'compulsief' en 'obsessief' van de OCDUS meten misschien meer impliciete aspecten van craving, terwijl de subschaal 'verlangen' van de DDQ meer expliciete aspecten van craving meet. De impliciete en expliciete processen van sensitatisatie komen voort uit verschillende neurale substraten, wat zou kunnen verklaren waarom de DDQ en OCDUS met verschillende componenten van de ERP's correleren. Wanneer vergelijkbare resultaten worden gevonden in toekomstig onderzoek, is het wellicht een vruchtbare ontwikkeling om craving te definiëren op basis van meer onbewuste aspecten (obsessief, compulsief) en meer bewuste, affectieve aspecten (verlangen).

Verder, de lengte van abstinentie heeft in de onderzochte populatie geen invloed gehad op de ERP response en heeft geen meetbare invloed gehad op craving scores. Het kan zijn dat 13 maanden abtinent niet lang genoeg is om een 'uitdoving' van de geconditioneerde respons op drugsgelateerde stimuli te kunnen waarnemen. Onderzoek bij ratten toont aan dat psychomotorische sensitatisatie door middel van amfetamine, na maanden tot jaren na de laatste toediening van amfetamine nog steeds waarneembaar is (Paulson, Camp & Robinson, 1991). Als bij mensen de neurale adaptatie die verantwoordelijk is voor de psychomotorische sensitatisatie een vergelijkbaar patroon zou vertonen als gevonden wordt bij ratten, zou dit betekenen dat mogelijk de rest van het leven de hersenen gevoelig zullen blijven voor sensitatisatie als gevolg van drugsgelateerde stimuli.

Naast het wegblijven van de uitdoving van de geconditioneerde respons op drugsgelateerde stimuli, wordt ook gevonden dat naarmate patiënten langer abtinent zijn er niet lager gescoord wordt op de craving vragenlijsten. De laatste bevinding ondersteund de visie dat de mate van craving samenhang vertoont met de mate van selectieve aandacht (Copersino et al., 2004; Franken et al., 2000; Franken et al., 2003). De automatische response van de hersenen op de drugsgelateerde stimuli, uit zich wellicht in subjectieve craving. Doordat in de populatie van het huidige onderzoek er geen invloed wordt gevonden van lengte van abstinentie op de gevoeligheid van het sensitatisatie proces, wordt ook geen invloed van lengte van abstinentie gevonden op subjectieve mate van craving. Het feit dat de lengte van abstinentie geen meetbare invloed heeft

gehad op de mate van craving en selectieve aandacht benadrukt de hardnekkigheid van verslavingen en het belang van onderzoek naar de lengte van abstinentie.

Implicaties voor behandelmethoden voor verslaving zouden kunnen inhouden, dat net als bij de behandeling van obsessieve en angststoornissen, stimulus exposure zou kunnen bijdragen aan de vermindering van de geconditioneerde respons. Anders dan bij eet, drank of rook verslavingen, heeft de cocaïne afhankelijke patiënt geen exposure meer aan drugsgelateerde stimuli wanneer de patiënt stopt met gebruiken. Het zou bijvoorbeeld mogelijk kunnen zijn dat wanneer een patiënt die na een periode van detoxificatie en hulpverlening zelf werkzaamheden in de verslavingshulpverlening zou verrichten en daarbij regelmatig geconfronteerd wordt met stimuli gerelateerd aan het drugsgebruik, de geconditioneerde respons op de stimuli meer uitdoving vertoont, dan bij een patiënt die na een periode van detoxificatie niet meer geconfronteerd wordt met drugsgelateerde stimuli. Voordat patiënten terugvallen in het drugsgebruik, wordt vaak een piek in craving geconstateerd (Ludwig & Stark, 1974). De piek in craving voor terugval, zou wellicht in mindere mate voorkomen wanneer de geconditioneerde respons op drugsgelateerde stimuli in mindere mate aanwezig zou zijn. Als craving inderdaad door de geconditioneerde response (insentive sensitisation, selectieve aandacht) gemodereerd wordt, zou behandeling van de geconditioneerde response kunnen leiden tot minder terugval.

Tot slot, voor toekomstig onderzoek zou het van belang kunnen zijn, om metingen van craving met behulp van vragenlijsten te analyseren op basis van de subschalen, zodat de mogelijke aanwezigheid van verschillende aspecten van craving aan het licht gebracht kunnen worden. Verder is niet duidelijk of de mate van selectieve aandacht een moderator is van craving of vice versa. Longitudinaal onderzoek naar een drugsafhankelijke populatie is om praktische redenen erg moeilijk, toch ligt in dit onderzoek veel waarde voor het begrip van het beloop van de verslaving.

## **Dankwoord**

Deze master thesis is tot stand gekomen onder begeleiding van Dr. Ingmar Franken, bedankt voor de leerzame samenwerking en nauwgezette begeleiding. Verder wordt de Boumann kliniek met in het bijzonder Dr. Ernst Franzek (psychiater, Boumann kliniek) bedankt voor de prettige samenwerking met betrekking tot de rekrutering van proefpersonen voor het onderzoek. Tot slot wordt Mirjam Hesselmans (collega student) bedankt voor de samenwerking met betrekking tot de data verzameling.

## Referenties

- Barch, D.M., Carter, C.S., Hachten, P.C., Usher, M., & Cohen, J.D. (1999). The benefits of distractibility: Mechanism underlying increased Stroop effects in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *25*, 749-762.
- Beck, A.T., & Clarke, D.A.(1997). An information processing model of anxiety: automatic and strategic processes. *Behavioral Research Therapy*, *35*, 49-58.
- Carretie, L., Hinojosa, J.A., Martin-Loeches, M., Mercado, F., & Tapia. M. (2004). Automatic Attention to Emotional Stimuli: Neural Correlates. *Human Brain Mapping*, *22*, 290-299.
- Carretie, L., Martin-Loeches, M., Hinojosa, J.A., Mercado, F. (2001). Emotion and attention interaction studied through event-related potentials. *Journal of Cognitive Neurosciences*, *13*, 1109-1128.
- Copersino, M.L., Serper, M.R., Vadhan, N., Goldberg, B.R., Richarme D., Chou, J.C.Y., Stitzer M., & Cancro, R.(2004). Cocaine craving and attentional bias in cocaine-dependent schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, *3*, 209-218
- Cuthbert, B.N., Schupp, H.T., Bradley, M.M., Birbaumer, N., & Lang, P. J.(2000). Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report. *Biological Psychology*, *52*, 95-111.
- Franken, I.H.A., Hendriks, V.M., & van den Brink, W.(2002). Initial validation of two opiate craving questionnaires: The Obsessive Compulsive Drug Use Scale (OCDUS) and the Desires of Drug Questionnaire (DDQ). *Addictive Behavior*, *27*, 675-685.
- Franken, I.H.A., Hulstein, K.P., Stam, J.C., Hendriks, V.M., & van den Brink, W.(2004). Two new neurophysiological indices of cocaine craving: evoked brain potentials en cued modulated startle reflex. *Journal of Psychopharmacology*, *18*, 549-557.
- Franken, I.H.A., Kroon, L.Y., Wiers, L.W., & Jansen, A.(2000). Selective cognitive processing of drug cues in heroine dependence. *Journal of Psychopharmacology*, *14*, 395-400.
- Franken, I.H.A., Stam, J.C., Hendriks, V.M., & van den Brink, W.(2003). Neurophysiological evidence for abnormal cognitive processing of drug cues in heroine dependence. *Journal of Psychopharmacology*, *170*, 205-212.
- Franken, I.H.A, Stam, J.C., Hendriks, V.M., & van den Brink, W.(2004). A role for dopamine in the processing of drug cues in heroine dependent patients.

*Pharmacology, in press.*

- Gratton, G., Coles, M.G.H., Donchin, E. (1983). A new method for offline removal of ocular artefact. *Elektroencephalogram Clinical Neurophysiology*, 55, 468-484.
- Gross, T.M., Jarvik, M.E., & Rosenblatt, M.R.(1993) Nicotine abstinence produces context-specific Stroop interference. *Psychopharmacology*, 110, 333-336.
- Johnson, B.H., Laberg, J.C., Cox, W.M., Vaksdal, A., & Huhgdahl, K.(1994). Alcoholic subjects' attentional bias in the processing of alcohol related words. *Psychology of Addictive Behaviors*, 8, 111-115.
- Koob, G.F., Le Moal, M. (1997). Drug abuse: Hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278, 52-58.
- Laar van de, M.C., Licht, R., Franken, H.A., & Hendriks, V.M. (2004). Event-related potentials indicate motivational relevance of cocaine cues in abstinent cocaine addicts. *Journal of Psychopharmacology*, 177, 121-129.
- Lang, P.J., Bradley, M.M., & Cuthbert, B.N. (1997). Motivated attention: Affect, activation, and action. In Lang PJ, Simmons RF, Balaban M (eds), *Attention and Orienting: Sensory and Motivational Processes*, vol. 477. Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey, 97-136.
- Lavy, E.H., & van den Hout, M.A. (1993). Attentional bias for appetitive cues: effects of fasting in normal subjects. *Behavioral Cognitive Psychotherapy*, 21, 297-310.
- Lubman, D.I., Yücel, M., & Pantelis, C. (2004). Addiction, a condition of compulsive behaviour? Neuroimaging and neuropsychological evidence of inhibitory dysregulation. *Addiction*, 99, 1491-1502.
- Mc Nally, R.J., Amir, N., & Lipke, H.J. (1996). Subliminal processing of threat cues in posttraumatic stress disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 10, 115-128.
- Merckelbach, H., de Jong, P.J., Muris, P., & van den Hout, M.A.(1996). The etiology of specific phobias: a review. *Clinical Psychological Review*, 16, 337-361.
- Mogg, K., Bradley, B.P., Hyare, H., & Lee, S.(1998). Selective attention to food-related stimuli in hunger: are attentional biases specific to emotional and psychopathological states, or are they also found in normal drive states? *Behavioral Research Therapy*, 36, 227-238.
- Paulson, P.E., Camp, D.M., & Robinson, T.E. (1991). The time course of

- transient behavioral depression and persistent behavioral sensitisation in relation to regional brain monoamine concentrations during amphetamine withdrawal in rats. *Journal of Psychopharmacology*, 103, 480-92.
- Polich, J., & Kok, A. (1995). Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biological Psychology*, 41, 103-146.
- Robins, S.J., Ehrman, R.N., Childress, A.R., & O'Brien, C.P. (1997). Relationships among physiological and self-report responses produced by cocaine-related cues. *Addictive Behaviors*, 22(2):157-167.
- Robinson, T.I., & Berridge, K.E. (2003). Addiction. *Annual Review Psychology*, 54, 25-53.
- Robinson, T.I., & Berridge, K.E. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive sensitisation theory of addiction. *Brain research reviews*, 18, 247-291.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signals of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80, 1-27.
- Solomon, R.L. (1997). Addiction, an opponent process theory of acquired motivation: the affective dynamics of addiction. *Psychopathology: experimental models*, ed. JD Maser, 66-103.
- Solomon, R.L., Corbit, J.D. (1973). An opponent process theory of motivation. II. Cigarette addiction. *Journal of Abnormal Psychology*, 81, 158-71.
- Tiffany, S.T. (1990). A cognitive model of drug urges and drug-use behaviour: role of automatic and nonautomatic processes. *Psychological Reviews*, 97, 147-168.