

# **De invloed van binge drinken op de hersenen van jongeren**

*Een literatuuroverzicht van humaan onderzoek*

---

Colofon

Het Nederlands Instituut voor Alcoholbeleid (STAP)

Auteur: drs. J. Witteman.

Postadres

Postbus 9769

3506 GT Utrecht

Kantoor Utrecht

Goeman Borgesiuslaan 77

3515 ET Utrecht

Maart, 2014



## Samenvatting

De Hersenstichting heeft het Nederlands Instituut voor Alcoholbeleid (STAP) de opdracht gegeven te onderzoeken wat de evidentie is voor een effect van binge drinken (BD) op de neurocognitieve ontwikkeling van jongeren, met het oog op de ambitie om door middel van preventie bij te dragen aan de neurocognitieve gezondheid van deze groep.

Een literatuuronderzoek van de humane literatuur laat duidelijke onmiddellijke negatieve effecten van een enkele binge drink sessie op de hersenen van jongeren zien. Voorts zijn er aanwijzingen dat regelmatig BD over een langere periode (chronisch BD) de witte stof ontwikkeling verstoort. Neuroimaging onderzoek naar een chronisch effect van BD op de hersenfunctie suggereert initiële subtiele verstoring van netwerken in de hersenen die onder andere werkgeheugen en responscontrole ondersteunen en een vertraging van de respons van het zenuwstelsel, zonder dat deze effecten ook zichtbaar zijn op cognitieve tests. Groter opgezette studies naar effecten van chronisch BD op de cognitieve functies, laten echter bij gecontinueerd chronisch BD ook verstoring zien op cognitieve tests en dan met name van het werkgeheugen, de aandacht en het (verbaal) geheugen.

Hoewel er behoefte is aan verder onderzoek, valt op grond van de huidige literatuur op te maken dat het waarschijnlijk is dat chronisch BD de neurocognitieve gezondheid van jongeren negatief beïnvloedt. Preventiewerkzaamheden zouden door het bevorderen van bewustwording van dit inzicht draagvlak kunnen creëren voor de ontwikkeling van effectieve interventies waarmee initiatie van BD uitgesteld kan worden en eenmaal ingezet BD geminimaliseerd. Hiermee zou de neurocognitieve gezondheid van jongeren bevorderd kunnen worden.

## **Inhoudsopgave**

1. Inleiding.....	5
2. Normale hersenontwikkeling van jongeren.....	15
3. Acut effect van binge drinken op hersenen en cognitie.....	18
4. Chronisch effect van binge drinken op hersenstructuur.....	22
5. Chronisch effect van binge drinken op hersenfunctie.....	25
6. Chronisch effect van binge drinken op cognitie.....	30
7. Conclusie en aanbevelingen.....	33
8. Literatuur.....	37
9. Appendix.....	44



## 1. Inleiding

### *Achtergrond*

Gemiddeld begint de Nederlandse jongere op dertienjarige leeftijd met het drinken van alcohol (Verdurmen et al., 2012). Vanaf deze leeftijd neemt het alcoholgebruik sterk toe, waarbij jongeren vanaf 15 jaar beginnen met wekelijks drinken. Voorts zien we vanaf 15 jaar een sterke toename in het zogenaamd ‘regelmatig binge drinken’ of ‘episodisch zwaar drinken’, wat wel gedefinieerd wordt als het tenminste één maal per maand consumeren van vijf standaard eenheden of meer in een periode van twee uur (e.g., Crego et al., 2009), zodat voor een persoon met een gemiddeld gewicht een bloed alcohol promillage van 0.8 bereikt wordt. In de rest van dit stuk bedoelen we deze definitie als we van ‘episodisch zwaar drinken’ of ‘regelmatig binge drinken’ spreken. Ongeveer de helft van de 16- en 17-jarigen gaf in het Peilstationonderzoek van 2011 (Verdurmen) aan minstens één maal per maand zwaar te drinken en voldoet daarmee aan bovenstaande definitie.

Met de opkomst van moderne beeldvormende technieken is de laatste twintig jaar duidelijk geworden dat de menselijke hersenen tot laat in de jonge volwassenheid (eind twintig tot begin dertig) blijven ontwikkelen (e.g., Lebel et al., 2011). Eén hypothese is dat ontwikkelende systemen vanwege het dynamische karakter gevoeliger zijn voor verstoring dan een uitontwikkeld systeem. Aan de andere kant is voorgesteld dat jonge hersenen flexibel zijn en daarom verstoring door externe factoren makkelijker op kunnen vangen dan uitontwikkelde hersenen (Squeglia et al., 2009). Het is dus mogelijk dat BD een relatief grote verstorende invloed heeft op de ontwikkelende hersenen maar deze invloed zou ook verwaarloosbaar kunnen zijn. De enige manier om hier achter te komen is te onderzoeken wat het effect van BD op de ontwikkelende hersenen en cognitieve functies is (vanaf nu zal de term ‘neurocognitief’ worden gebruikt om te verwijzen naar effecten op neurale en cognitieve niveaus). De normale hersenontwikkeling van adolescenten en jong volwassenen zal in Hoofdstuk 2 kort worden besproken.

## *Vraagstelling*

Hiermee komen we op de vraag:

- Is er een effect van binge drinken op de neurocognitieve ontwikkeling in de adolescentie en jonge volwassenheid?

De vraag laat zich opdelen in verschillende deelvragen:

- Is er een acuut (onmiddellijk) effect van binge drinken op de hersenen en cognitieve functies?

- Is er een effect van gedurende langere tijd regelmatig (chronisch) binge drinken op de neurocognitieve ontwikkeling?

## *Hoe kan een effect van BD op de neurocognitieve ontwikkeling worden onderzocht?*

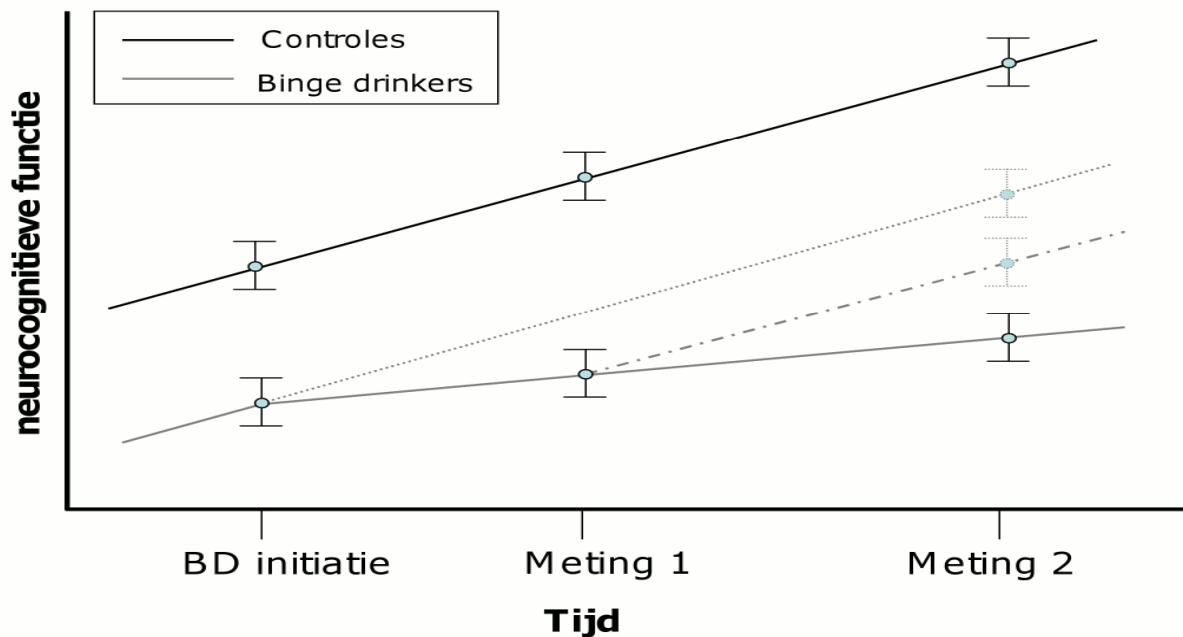
De beste manier om de invloed van (binge) drinken op de ontwikkelende hersenen te onderzoeken is aan de hand van experimenteel onderzoek, omdat dergelijk onderzoek ons toestaat oorzakelijke verbanden aan te tonen. Hierbij wordt na aselechte trekking uit de populatie jongeren een grote groep adolescenten willekeurig toegewezen aan een experimentele conditie waarbij men regelmatig wordt blootgesteld aan een dosis alcohol die overeenkomt met BD of aan een controle conditie die identiek is aan de experimentele conditie, behalve dat men in deze groep geen alcohol toegediend krijgt (maar bijvoorbeeld een zoutoplossing). Als we zowel voor als na het experiment metingen doen van de hersenen en de cognitieve vermogens, dan kunnen we zien of er veranderingen optreden in de neurocognitieve vermogens ten gevolge van BD. Dergelijk onderzoek met mensen is echter op ethische gronden niet mogelijk.

Om de acute invloed van een enkele keer BD op de hersenen vast te stellen wordt bovenstaande experimentele methode wel door ethische commissies toegestaan; adolescenten of jong volwassenen worden willekeurig toegewezen aan een binge drink groep of een controle groep (placebo) waarbij getracht wordt zowel proefpersoon als

proefleider naïef te houden van de experimentele conditie. Vervolgens kunnen er metingen worden gedaan van de hersenfunctie en cognitieve vermogens, en kan elk verschil tussen de groepen in principe worden toegewezen aan het effect van BD. Deze studies zullen worden besproken in Hoofdstuk 3.

Om een eventueel chronisch effect van BD op de humane hersenontwikkeling te onderzoeken kunnen we (om ethische redenen) niet gebruik maken van experimentele methodologie. Toch kunnen we een eventueel effect nog wel onderzoeken door te kijken naar de ‘van nature’ in de maatschappij optredende niveaus van BD en deze te vergelijken: we vragen een groep jongeren die regelmatig binge drinkt naar het lab te komen om metingen te doen van hersenen en cognitieve functies en vergelijken dat met een groep die zo precies mogelijk lijkt op de groep binge drinkers behalve dat zij niet binge drinken. Eventuele verschillen tussen de groepen zouden dan kunnen wijzen op een effect van chronisch BD. Er zit hier echter een addertje onder het gras, want het is bij zulke ‘cross-sectionele studies’ mogelijk dat de verschillen die we vinden in de hersenen of cognitieve functie al bestonden *voordat* de jongeren waren begonnen met BD en daarom niet het *gevolg* kunnen zijn van BD maar mogelijk een risicofactor voor BD. Inderdaad is er voorgesteld dat er ook neurocognitieve risicofactoren zouden kunnen zijn die de kans vergroten dat kinderen beginnen met BD, zoals impulsiviteit (e.g., Peeters et al., 2013).

In Figuur 1, is dit punt nog eens uitgelegd. Stel dat we alleen op de eerste of tweede meting de cognitieve functies zouden meten van beide groepen, dan weten we niet zeker in hoeverre het gevonden verschil tussen de groepen veroorzaakt wordt door een verschil dat al bestond voordat de kinderen wel of niet begonnen met BD (want in de hypothetische situatie in Figuur 1 zien we inderdaad al een verschil bij ‘initiatie van BD’ tussen de twee groepen, wat dus al bestond voordat men ging binge drinken), of dat de verschillen veroorzaakt worden door een effect van BD (geïllustreerd als een verschil tussen de stippelijijn en de grijze solide lijn ) of allebei (zoals het verschil tussen de solide lijnen vanaf meting 1 suggereert).



*Figuur 1.* Hypothetische verbanden tussen chronisch BD in de tijd (x-as) en neurocognitieve functie (y-as). Te zien is dat er al voor BD initiatie verschillen zouden kunnen bestaan tussen BD adolescenten en controles. Door de groepen op één meting cross-sectioneel te vergelijken kunnen we niet zeker weten of verschillen gevolg zijn van BD of al bestonden voor BD initiatie. Door longitudinaal te kijken naar het verschil in vooruitgang tussen de groepen (solide lijnen) tussen de twee metingen kunnen we wel onderzoeken of BD inderdaad effect heeft op de neurocognitieve ontwikkeling. Als we geen longitudinaal effect vinden (streepjeslijn vanaf meting 1 en zwarte lijn lopen parallel) hoeft dit niet te betekenen dat er geen effect is van BD op ontwikkeling, aangezien de hersenen zich inmiddels aangepast kunnen hebben maar er nog steeds achterstand is ten opzichte van de situatie waarin de BD groep niet zou zijn gaan binge drinken (stippellijn doorgetrokken vanaf BD initiatie).

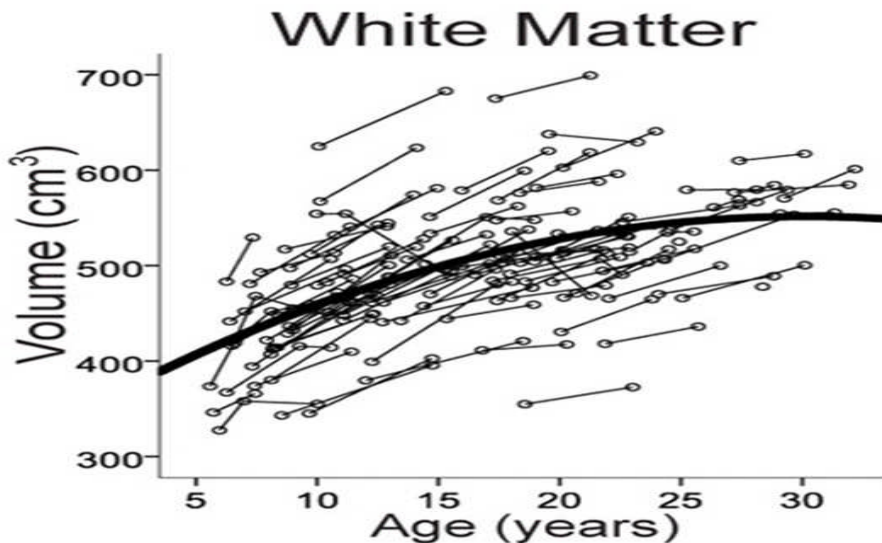
Een ander probleem met een dergelijke cross-sectionele onderzoeksopzet, is dat de groepen ook systematisch zouden kunnen verschillen in een andere factor dan BD welke invloed zou kunnen hebben op neurocognitie. Een voorbeeld hiervan is simpelweg leeftijd (neurocognitieve functies worden doorgaans beter met toenemende leeftijd) of gebruik van andere middelen dan alcohol (zoals cannabis). Het is bij dergelijke cross-sectionele studies dus van belang dat de twee onderzoeksgroepen zo veel mogelijk gelijk zijn ('gematched' zijn) op dergelijke variabelen.



Een betere (maar kostbaardere) manier om chronische effecten van BD op neurocognitieve ontwikkeling te onderzoeken, is daarom een groep binge drinkende jongeren tenminste twee maal naar het lab te laten komen met een flink tijdsinterval ertussen (zodat een eventueel effect van BD zich kan manifesteren) en deze groep te vergelijken met een groep jongeren die zoveel mogelijk lijkt op de groep binge drinkers maar die in de tussenliggende periode niet binge-drinkt. Het voordeel van dergelijke 'longitudinale' studies is dat we elke proefpersoon met zichzelf kunnen vergelijken en zodoende kunnen kijken wat de invloed is van BD op de neurocognitieve ontwikkeling onafhankelijk van eventuele neurocognitieve risicofactoren die eventueel al bestonden voordat men begon met BD. In Figuur 1 wordt dit nog eens visueel uitgelegd. Als er een negatief effect is van BD op de ontwikkeling van cognitieve functies, zou dit zichtbaar moeten zijn als een minder grote vooruitgang (of zelfs een achteruitgang) van een groep binge drinkers tussen de twee metingen ten opzichte van de groep die niet binge drinkt (de solide lijnen zouden dan dus niet parallel moeten lopen in Figuur 1).

We moeten echter ook bij dit design nog een paar methodologische valkuilen in het achterhoofd houden. Ten eerste moeten de BD groep en controle groep niet systematisch verschillen in factoren waarvan we weten dat ze de neurocognitieve ontwikkeling beïnvloeden. Zo is bijvoorbeeld de relatie tussen leeftijd en neurocognitieve ontwikkeling non-lineair; in de ene leeftijdsfase gaat de ontwikkeling sneller dan de andere. Dit is voor de witte stof (de verbindingen tussen hersengebieden) geïllustreerd in Figuur 2. Als de twee groepen dan systematisch zouden verschillen in leeftijd en we vinden verschillen in de neurocognitieve ontwikkeling, dan zouden we onterecht kunnen concluderen dat dit ontwikkelingsverschil aan BD te wijten is, terwijl het in werkelijkheid om een door leeftijd veroorzaakt ontwikkelingsverschil gaat. Een verdere complicatie is dat deze ontwikkelingssnelheden ook per hersenstructuur verschillen. Een ander voorbeeld van zo'n variabele is geslacht; jongens en meisjes vertonen non-triviale verschillen in neurocognitieve ontwikkeling. Ten tweede zouden er variabelen kunnen zijn die systematisch samenhangen met BD en die ook de neurocognitieve ontwikkeling zouden kunnen beïnvloeden. Hierbij kan je denken aan psychiatrische aandoeningen en het gebruik van andere middelen dan alcohol zoals cannabis. Longitudinale studies zouden daarom idealiter kinderen met psychiatrische aandoeningen moeten uitsluiten.

Voorts zouden kinderen die naast BD ook andere middelen gebruiken eveneens uitgesloten kunnen worden, of er zou in de statistische toetsing gecontroleerd moeten worden voor ander middelengebruik dan alcohol.



*Figuur 2.* Witte stof (verbindingen tussen hersengebieden) volume (y-as) als functie van de tijd (x-as). Merk op dat de witte stof ontwikkeling non-lineair is. Ontleend aan Lebel et al. (2011)

Als we met een dergelijk longitudinaal design een verschil in de neurocognitieve ontwikkeling vinden tussen de twee groepen waarbij er rekening is gehouden met bovenstaande methodologische problemen, dan is dit een aanwijzing dat BD inderdaad veranderingen in de neurocognitieve ontwikkeling veroorzaakt. Als we *geen* verschil vinden, hoeft dit echter niet te betekenen dat er geen effect is van BD op neurocognitieve ontwikkeling omdat de relatie tussen chronisch BD en neurocognitieve ontwikkeling non-lineair zou kunnen zijn, bijvoorbeeld omdat de hersenen zich inmiddels hebben aangepast aan BD. Dit is in Figuur 1 geïllustreerd aan de hand van de stippellijnen. Bij de stippelijlijn die is getrokken vanaf meting 1 is te zien wat er gebeurd zou zijn als na initiatie van BD er aanvankelijk een minder grote vooruitgang in cognitieve functie is voor de BD groep dan de controle groep (en BD dus de cognitieve ontwikkeling negatief beïnvloedt) maar de hersenen zich aangepast hebben op het moment dat de eerste meting is gedaan. Er is dan geen verschil meer in de vooruitgang tussen de groepen te zien tussen de eerste en

tweede meting (de stippellijn vanaf meting 1 voor de binge drink groep loopt weer parallel met de controle groep). Op grond van de twee metingen zouden we dan ten onrechte kunnen concluderen dat er slechts neurocognitieve risicofactoren voor BD zijn en geen gevolgen, terwijl dit niet waar is omdat de BD groep wel degelijk een neurocognitieve achterstand heeft ten opzichte van de hypothetische situatie waarin de BD groep niet zou zijn gaan binge drinken (stippellijn doorgetrokken vanaf 'BD initiatie' in Figuur 1). Het is dus van belang om zo snel mogelijk na BD initiatie een eerste neurocognitieve meting te doen, willen we de kans optimaliseren dat we een eventueel negatief effect van BD op de cognitieve functies ook kunnen vaststellen. In de praktijk is dit vaak moeilijk en kostbaar want dan zou je idealiter kinderen al moeten gaan volgen voordat men begint met BD, waardoor onderzoeken meerdere jaren gaan duren.

### *Werkwijze van dit literatuuroverzicht*

Om onze onderzoeksvraag te beantwoorden, “Is er een effect van binge drinken op de neurocognitieve ontwikkeling van jongeren?”, is een literatuuronderzoek gedaan van de humane wetenschappelijke literatuur op dit gebied. De volgende searchstring is daartoe gebruikt in het belangrijkste medisch wetenschappelijke database, PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), waarbij ‘[tiab]’ aangeeft dat de zoekterm in de titel of de samenvatting van het artikel mag voorkomen en het sterretje (\*’) een zogenaamde ‘wildcard’ is (wat betekent dat elke combinatie van letters voor het sterretje mag worden ingevuld):

binge drink\* [tiab] OR (heavy [tiab] AND drink\* [tiab]) AND (adolescent\* [tiab] OR young adult [tiab]) AND (brain [tiab] OR neural\* [tiab] OR cognit\* [tiab]) NOT rats [tiab] NOT mice [tiab]

Dit leverde een negentig-tal publicaties op. Voorts zijn de referentielijsten van recente reviews en alle originele studies over het onderwerp nagegaan op relevante verwijzingen. Hiermee kwamen we in totaal op zo’n 200 op het eerste gezicht relevante publicaties. De volgende exclusiecriteria zijn vervolgens toegepast op onderzoek naar chronische effecten van BD:

- niet internationaal en peer-reviewed of geen origineel (bijvoorbeeld een review) onderzoek
- niet-humaan onderzoek
- proefpersonen zijn geen adolescenten of jong volwassenen (arbitrair gedefinieerd als een gemiddelde leeftijd van de sample > 25 jaar)
- er is geen neuropsychologische test of neurofysiologische methode gebruikt
- er is in de studie niet een expliciete bevestiging terug te vinden dat er regelmatig (minstens 1 maal per maand) binge gedronken is.
- alcohol is niet het meest gebruikte middel

Voor onderzoek naar acute effecten van BD zijn de volgende aanvullende exclusie criteria toegepast:

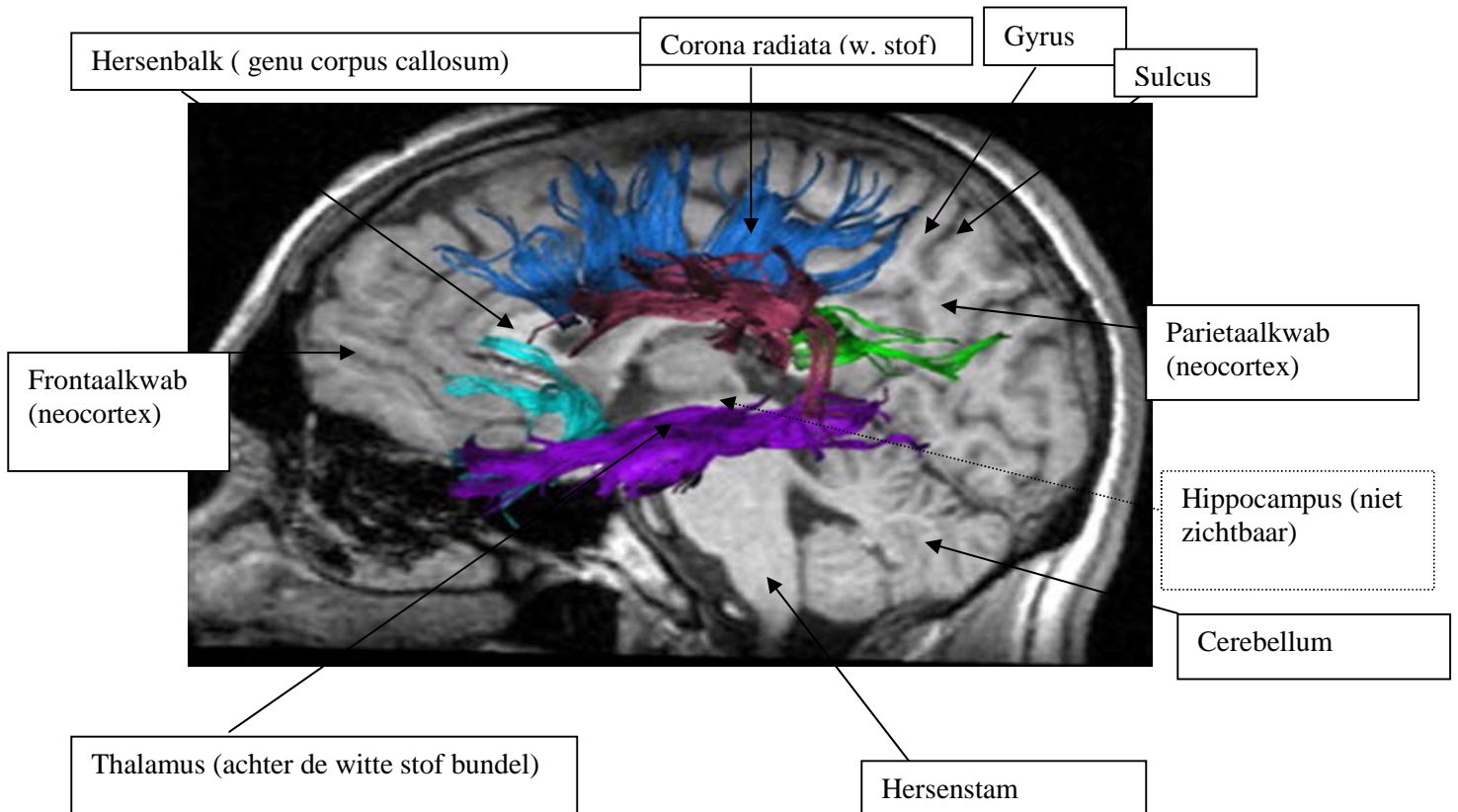
- neuropsychologische of neurofysiologische meting is niet onmiddellijk na intoxicatie uitgevoerd
- bloed alcohol promillage wordt niet gerapporteerd of een piek bloed alcohol promillage dat gemiddeld kleiner is dan 0.8

Na toepassing van de exclusiecriteria bleven er 59 studies over:

- 17 studies naar acute neurocognitieve effecten
- 12 studies naar structurele neurale chronische effecten
- 16 studies naar functionele neurale chronische effecten
- 14 studies naar cognitieve chronische effecten

Gezien de intentie een relatief beknopt overzicht te geven van deze literatuur, kan niet elke studie individueel besproken worden en zal met name worden stilgestaan bij kwalitatief relatief hoogstaande studies. Om toch een volledig beeld te geven van de resultaten van alle geïnccludeerde studies, wordt bij elk hoofdstuk in het rapport een tabel bijgevoegd met de belangrijkste bevindingen van elke studie en de methodologische kanttekeningen die daarbij geplaatst kunnen worden. Voor de lezer die een snel inzicht wil krijgen in de literatuur zonder zich te verdiepen in de details, is er voor elk hoofdstuk een tussenconclusie geschreven.

In deze tekst zullen een aantal neuroanatomische structuren worden genoemd. Het voert te ver om in dit stuk neuroanatomie volledig te behandelen, maar om de lezer een idee te geven van de locatie van structuren die aan bod zullen komen, zijn ze in Figuur 3 aangegeven. Verder zal het begrip 'effectgrootte' in deze tekst herhaaldelijk naar voren komen. Als we de grootte van een effect noemen, bedoelen we hiermee effectgrootte zoals aangeduid met de statistische maat voor effectgrootte 'Cohen's d' en de gebruikelijke vuistregel om de grootte van deze maat te kwalificeren. Tenslotte is er voor gekozen om bij de bespreking van de effecten van chronisch BD op neurocognitieve ontwikkeling te beginnen met studies die onze onderzoeksvraag het best kunnen beantwoorden, longitudinale studies, om daarna cross-sectionele studies te bespreken.



*Figuur 3.* Een zijaanzicht op de middellijn van de hersenen (saggitale doorsnede) van een MRI scan met daar bovenop een digitale reconstructie van enkele witte stof banen (gekleurde structuren). Structuren die in de tekst aan bod komen zijn aangegeven. Merk op dat gyri en sulci door de hele neocortex te vinden zijn en het feit reflecteren dat deze buitenste laag ‘gevouwen’ is. Ontleend aan Lebel et al. (2011).

## 2. Normale hersenontwikkeling van jongeren

Met de opkomst van de neuroimaging technieken is in de laatste twee decennia duidelijk geworden dat de menselijke hersenen zich tot in de jonge volwassenheid (eind twintig tot begin dertig) nog ontwikkelen (e.g., Lebel et al., 2011). Een uitgebreide behandeling van de normale hersenontwikkeling zou een literatuuronderzoek op zich vergen, zodat we slechts kort stil kunnen staan bij de belangrijkste bevindingen. We zullen ons hierbij richten op de leeftijdsperiode van 15 tot 30 jaar oud, omdat in deze periode episodisch zwaar drinken sterk opkomt en prevalent blijft.

We kunnen globaal onderscheid maken tussen de ontwikkeling van de hersenstructuur (hoe de verschillende onderdelen van de hersenen gevormd zijn) en de hersenfunctie (hoe de verschillende hersenstructuren samenwerken om zo informatieverwerking te ondersteunen). Deze ontwikkelingen sluiten elkaar echter eerder in dan uit; de structurele hersenontwikkeling ondersteunt de efficiëntie van het informatieverwerkingsproces dat voortdurend in de hersenen plaatsvindt en wat op haar beurt weer onze emotionele en cognitieve vermogens ondersteunt.

Met structurele magnetic resonance imaging (MRI) kunnen eigenschappen van de grijze stof (dat de cellichamen en synapsen van hersencellen bevat, als grijze kleur zichtbaar in Figuur 3) gemeten worden (zoals volume of dikte van de cortex). In de late kindertijd en vroege adolescentie begint de rijping van het brein die zich uit in afname van grijze stof. Hierbij geldt dat deze afname voor diverse hersengebieden een ander verloop heeft, en er ook hersengebieden zijn die in volume toenemen (Gogtay et al., 2004; Østby et al., 2009). Over het algemeen geldt dat grijze stof afname (en dus rijping) begint op jongere leeftijd in gebieden die motoriek en waarneming ondersteunen en eindigt in de zogenaamde ‘associatiegebieden’ (zoals in de frontaal en parietaalkwab, zie Figuur 3) die complexe cognitieve functies ondersteunen (Gogtay et al., 2004). De afname van grijze stof is ook te zien aan de macroscopische structuur van de hersenen. Zo zien we bijvoorbeeld dat in deze periode de buitenste laag van de hersenen (de cerebrale schors of ‘neocortex’) een fractie van een millimeter dunner wordt (Raznahan et al., 2011) en dat de windingen en groeven van de hersenschors (de gyri en sulci, zie Figuur 3) geprononceerder worden (White et al., 2010). Er is gesuggereerd dat deze

grijze stof afname de selectieve verwijdering van niet functionele verbindingen reflecteert ('pruning') zodat de hersenen efficiënter informatie kunnen verwerken.

De lange uitlopers van hersencellen ('axonen') verbinden (veraf gelegen) hersencellen en zijn omkleed met een laagje (myeline) dat er wit uit ziet. Dit laagje zorgt ervoor dat de informatieoverdracht tussen cellen versneld wordt. Het is aangetoond dat de ontwikkeling van deze 'witte stof' (zie de wit gekleurde hersenbalk in Figuur 3 en de gereconstrueerde witte stof banen) nog doorgaat tot laat in de jonge volwassenheid (tot wel begin 30), waarbij het volume van de witte stof groter wordt en er veranderingen optreden in de microstructuur van deze vezels (Lebel et al., 2011). Waarschijnlijk draagt de ontwikkeling van de witte stof banen bij aan snellere (en daarmee efficiëntere) informatieverwerking, met name in de complexe informatieverwerking die afhankelijk is van de samenwerking tussen relatief verafgelegen hersengebieden.

Gezien de structurele hersenontwikkeling die hierboven is beschreven, zouden we verwachten dat de hersenen van pubers en jong volwassenen steeds efficiënter informatie zouden moeten gaan verwerken. Voorts verwachten we dat de meest complexe cognitieve functies, die afhankelijk zijn van de associatiegebieden en de samenwerking tussen deze gebieden via de lange witte stof banen (zoals bijvoorbeeld het vermogen om te plannen, geheugen en aandacht), zich later optimaliseren dan meer elementaire functies (zoals waarneming en motoriek). Literatuuroverzichten suggereren inderdaad dat dit het geval is. Zo wordt er bijvoorbeeld een steeds beter geïntegreerde informatieverwerking gezien tussen associatiegebieden in de adolescentie zodat adolescenten consistentere prestaties kunnen leveren (Luna et al., 2004). Voorts lijkt de ontwikkeling van de hersensystemen in de adolescentie te resulteren in een unieke informatieverwerkingstijl met cognitieve eigenschappen die in de uitontwikkelde hersenen weer (gedeeltelijk) verloren lijken te gaan zoals grotere flexibiliteit in het inzetten van cognitieve vermogens (Crone et al., 2012).



### *Conclusie*

Bovenstaande (zeer) beperkte behandeling van de literatuur van de normale hersenontwikkeling in de puberteit en jonge volwassenheid suggereert dat met name de (samenwerking tussen) associatiegebieden, de witte stof banen en de complexe cognitieve functies die afhankelijk zijn van de samenwerking van (veraf gelegen) associatiegebieden (zoals het vermogen het eigen gedrag strategisch te sturen maar ook bijvoorbeeld aandacht en geheugen) nog ontwikkelen in de periode waarin BD opkomt en prevalent blijft. Als de hypothese klopt dat ontwikkelende hersensystemen met name gevoelig zijn voor verstoring door externe factoren, dan zouden we in deze systemen verstoring kunnen verwachten als gevolg van BD.

### 3. Acut effect van binge drinken op hersenen en cognitie

De meeste mensen weten uit ervaring dat veel drinken de motorische en cognitieve vermogens beïnvloedt. Maar hoe groot zijn die effecten, wat gebeurt er dan in de hersenen, en worden sommige cognitieve functies meer verstoord dan andere? Het eerste wat opvalt als we kijken naar de studies die zijn gedaan naar acute effecten van BD op hersenen en cognitie, is dat de gemiddelde leeftijd van de steekproef altijd groter is dan 18. Dit heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat het bij wet in de verschillende landen verboden is kinderen aan een hoge dosis alcohol bloot te stellen. Als het zo is dat effecten van BD groter zijn naarmate het brein jonger is, dan kunnen die hieronder beschreven effecten beschouwd worden als een onderschatting van het effect voor kinderen.

Veel mensen zullen herkennen dat men minder controle krijgt over het eigen gedrag als men veel heeft gedronken. In de neuropsychologie wordt dit vermogen om het eigen gedrag strategisch (bij) te sturen wel ‘controle’ genoemd, waarbij er onderscheid wordt gemaakt tussen het vermogen om nog flexibel te kunnen reflecteren enerzijds (cognitieve controle) en het vermogen om reeds ingezette gedragingen nog te kunnen aanpassen (responscontrole) anderzijds. Verschillende studies hebben onderzocht of BD de cognitieve controle beïnvloedt. Zo lieten Nikolau et al. (2013a) proefpersonen die een dosis alcohol overeenkomend met binge drinken hadden gedronken een cognitieve controle taak doen terwijl met functionele MRI de activiteit van de hersenen werd gemeten. Vergeleken met de controle groep (die een placebo drankje toegediend had gekregen) vertoonde de BD groep slechtere prestatie op de cognitieve controle taak en was er in de BD groep ten opzichte van de controle groep vergrote activiteit te zien in het cognitieve controle systeem in de hersenen. Anderson et al. (2011) vonden in een vergelijkbare MRI studie ook verstoorde cognitieve controle ten gevolge van binge drinken waarbij in het cognitieve controle netwerk juist verlaagde activatie te zien was na BD versus placebo. Verder zijn er studies gedaan waarbij men alleen een cognitieve controle taak heeft afgenomen (zonder metingen van de hersenen) en de invloed van BD op prestatie heeft gemeten. Ook deze studies vinden een robuust negatief effect van binge drinken op de cognitieve controle (Finn et al., 1999; Peterson et al., 1990). Al met al kunnen we dus concluderen dat er een sterk negatief acut effect is van BD op de

cognitieve controle, wat samen lijkt te gaan met een verstoring van het cognitieve controle systeem in de hersenen.

Beïnvloedt BD ook de responscontrole? Een veelgebruikte taak om dit te onderzoeken is de zogenaamde ‘stop signaal taak’. Bij deze taak moeten mensen zo snel mogelijk op een knop drukken als ze bijvoorbeeld een vierkant op het scherm zien verschijnen, *tenzij* er vlak na het verschijnen van de vierkant een pieptoon te horen is. Het vermogen om de reeds ingezette neiging te drukken nog te stoppen na het horen van de pieptoon is dan een maat voor responscontrole. Nikolau et al. (2013b) lieten een groep jonge volwassenen die een dosis alcohol overeenkomend met BD hadden gedronken en een placebo groep deze taak uitvoeren terwijl hersenactiviteit gemeten werd met MRI. BD had een robuust verstrend effect op de responscontrole. De prestatieverlaging was geassocieerd met verlaagde activiteit in gebieden die met motorische planning te maken hebben. Stock et al. (2013) vergeleken prestatie op dezelfde taak na BD en placebo terwijl er metingen werden gedaan van de elektrische activiteit (met behulp van Electro Encefalo Grafie, ofwel EEG) van de hersenen. BD had een groot prestatieverlagend effect en bovendien was er een minder sterke respons te zien in de gemiddelde activiteit van het brein. Drie andere studies hebben de stop signaal taak afgenomen onder BD en vergeleken met controle zonder metingen te doen van de hersenen en vonden ook sterk verlaagde prestatie na BD vergeleken met placebo (Finn et al., 1999; Caswell et al., 2013), terwijl in één geval slechts een statistische trend werd gevonden voor verslechterde prestatie onder BD (Loeber et al., 2009). BD verstoort dus duidelijk de responsecontrole, wat gepaard lijkt te gaan met gereduceerde activiteit in hersengebieden die met motorische planning en controle te maken hebben.

Verstoort BD ook het vermogen om ons te concentreren op een bepaalde taak? Iedereen die wel eens heeft geprobeerd te studeren na het drinken van een paar glazen alcohol zal dit kunnen beamen. Rohrbaugh en collega's (1987) vergeleken prestatie van proefpersonen na BD en placebo op een taak die volgehouden aandacht meet terwijl de elektrische activiteit van de hersenen werd gemeten. BD verslechterde de prestatie en er was een reductie en vertraging te zien van de hersenactiviteit vergeleken met placebo. Recent is opnieuw aangetoond dat BD acuut leidt tot een verslechterde prestatie op een volgehouden aandacht taak versus placebo (Magrys et al., 2014). Hiermee lijkt BD dus

aandachtsprocessen te verstoren, waarschijnlijk door het dempen en vertragen van de hersenprocessen die nodig zijn voor concentratievermogen.

Heeft BD ook een negatieve invloed op het geheugen en zo ja, op welke aspecten dan? We kunnen onderscheid maken tussen verschillende soorten geheugenprocessen. Zo wordt er wel gesproken van het 'werkgeheugen', wat het vermogen is om een beperkte hoeveelheid informatie voor korte tijd actief in het geheugen te houden, zoals het onthouden van een telefoonnummer. Van de drie studies die hebben onderzocht of BD het werkgeheugen beïnvloedt, vinden twee studies een middelgroot (Sualts et al., 2007) tot groot (Finn et al., 1999) negatief effect van BD op werkgeheugenprestatie ten opzichte van placebo terwijl één studie geen significant effect vindt (Magrys et al., 2014). De meest bekende vorm van geheugen is ons vermogen om informatie voor langere tijd op te slaan. Hierbij kunnen we nog onderscheid maken tussen het vermogen om nieuwe informatie in te prenten ('encoderen') en het vermogen eenmaal ingeprente informatie weer uit het geheugen op te halen ('retrieval'). Bij het vermogen om opgeslagen informatie terug te halen kunnen we onderscheid maken tussen het vermogen om zonder hulp actief informatie op te halen enerzijds en te herkennen welke informatie oud is en welke nieuw anderzijds. Studies die geheugenprestatie onder BD vergeleken met placebo vinden dat BD zowel een groot negatief effect heeft op inprenten (Jones et al., 1973; Petersen et al., 1997; Soderlund et al., 2005) als het actief ophalen van materiaal uit het geheugen (Hastroudi et al., 1984; Peterson et al., 1990; Petersen et al., 1997; Soderlund et al., 2005, maar voor een afwijkend resultaat zie Jones et al., 1973) terwijl herkennen of materiaal eerder was aangeboden niet aangetast bleek te zijn in één studie (Hastroudi et al.). Al met al kunnen we concluderen dat BD een robuust acuut negatief effect heeft op het geheugen, met name op het vermogen informatie in te prenten en later weer actief op te halen.

## *Conclusie*

Er is een robuust acuut negatief effect van BD op complexe cognitieve functies zoals de cognitieve controle, responscontrole, volgehouden aandacht en geheugen van jong volwassenen. Veelal lijkt er daarbij sprake van zowel demping als vertraging van de hersenactiviteit in de neurale netwerken die verantwoordelijk zijn voor deze cognitieve functies. Hierbij dient opgemerkt te worden dat als effecten van BD groter zijn naarmate het brein jonger is, de hierboven besproken effecten voor de adolescentie minderjarigen mogelijk een onderschatting zijn, omdat alle hierboven beschreven studies (om juridische redenen) zijn gedaan met jong volwassenen.

Het volledige overzicht van alle geïnccludeerde studies kan gevonden worden in Tabel 1 in de Appendix.

#### 4. Chronisch effect van binge drinken op de hersenstructuur

Heeft regelmatig binge drinken in de adolescentie en de jonge volwassenheid effect op de ontwikkeling van de hersenstructuur?

Bava en collega's (2013) maten de witte stof integriteit (kwaliteit) van binge drinkende en cannabis gebruikende jongeren en een controle groep toen zij 18 waren en anderhalf jaar later. Op het tweede meetmoment werd er voor de middelengebruikende jongeren ten opzichte van de controle groep verminderde integriteit van de witte stof gezien in met name verbindingen tussen de thalamus en de frontaalschors, de balk witte stof die de twee hersenhelften verbindt en de corona radiata (witte stof vezels die sensorische informatie van de zintuigen naar de hersenschors overbrengen en motorische informatie van de hersenen naar de spieren, zie eventueel Figuur 3). De mate van alcoholgebruik voorspelde bovendien achteruitgang van de witte stof integriteit tussen de twee meetmomenten. De controle groep was wel iets jonger dan de BD groep zodat het verschil in witte stof ontwikkeling ook (deels) door een leeftijdsverschil verklaard zou kunnen worden.

Jacobus et al. (2013) keken drie jaar na de eerste meting van de studie van Bava en collega's nog eens naar de witte stof van de deelnemers. Inmiddels waren meer jongeren gaan binge drinken zodat men apart konden kijken naar het effect van BD. Ze vonden een verdere afname van de witte stof integriteit in de witte stof balk en de corona radiata. Een probleem met deze studie is echter dat er geen controle groep longitudinaal gevolgd werd, zodat we strikt genomen niet weten of de afname in witte stof integriteit ook abnormaal is. Toch kunnen we dit wel afleiden uit literatuur naar de witte stof ontwikkeling, waaruit blijkt dat in deze leeftijdsfase witte stof integriteit normaliter toeneemt (Lebel et al., 2013). Hoewel we gezien de beperkte steekproefgrootte van deze studies en het kleine aantal studies voorzichtig moeten zijn met de interpretatie, kunnen we deze resultaten zien als initiële steun voor de conclusie dat regelmatig binge drinken interfereert met de witte stof ontwikkeling in de adolescentie en jonge volwassenheid.

Er zijn verschillende cross-sectionele studies gedaan naar het effect van BD op witte stof ontwikkeling. Een opvallend resultaat is dat drie (Bava et al., 2010; Jacobus et al., 2009; Lisdahl et al., 2013) van de vier studies verlaagde witte stof integriteit vonden in het cerebellum van binge drinkers vergeleken met controles. Daarnaast was BD

geassocieerd met verminderde witte stof integriteit van de lange witte stof banen (Bava et al., 2010). Eén studie vond juist *hogere* witte stof integriteit in de witte stof balk van binge drinkers vergeleken met controles (De Bellis et al., 2008). De auteurs speculeerden dat er bij binge drinkers sprake zou zijn van versnelde witte stof ontwikkeling, wat een risicofactor zou zijn voor het ontwikkelen van BD. Op grond van deze studies lijkt er dus een verband tussen BD en de witte stof ontwikkeling van het cerebellum, maar we kunnen niet met zekerheid zeggen of cerebellaire witte stof abnormaliteiten een oorzaak of gevolg van BD zijn.

Verschillende studies hebben cross-sectioneel onderzocht of er een verband is tussen BD en het volume van verschillende hersenstructuren (voor de grijze en witte stof samen). Zo keken De Bellis en collega's (2002) of er een verschil was in het volume van de hippocampus, amygdala, witte stof balk, en de neocortex. Het bleek dat de BD groep alleen een verminderd volume van de linker hippocampus had ten opzichte van controles. In een vervolgstudie (De Bellis et al., 2005) bleek dat er voor BD ten opzichte van controles een kleiner volume van de prefrontale cortex te zien was, maar geen verschil voor cerebellum, thalamus of hersenstam. De auteurs merken terecht op dat het onduidelijk is of het lagere prefrontale cortex volume een gevolg of oorzaak is van BD. Andere studies hebben selectief gekeken naar het volume van één bepaalde hersenstructuur. Zo keken Squeglia en collega's (2012) of er een verband is tussen de dikte van de buitenste laag van de hersenen (de neocortex) en BD. Er werd geen algemeen verschil gevonden tussen binge drinkers en controles in corticale dikte, maar wel een verschillend effect voor mannen en vrouwen; bij BD vrouwen was er grotere corticale dikte dan bij niet binge drinkende vrouwen, terwijl bij BD mannen de corticale dikte juist kleiner was dan voor controle mannen. De auteurs suggereerden dat BD bij vrouwen interfereert met het in Hoofdstuk 2 beschreven 'pruning' proces waardoor de normale corticale dikte afname verstoord wordt, terwijl de verkleinde corticale dikte bij binge drinkende mannen verklaard zou worden door het feit dat deze mannen iets ouder waren dan de controle mannen (en dit effect dus normale ontwikkeling reflecteert). Strikt genomen kunnen we op grond van deze studie echter niet uitsluiten dat grotere corticale dikte bij vrouwen een risicofactor is voor de ontwikkeling van BD in plaats van een gevolg.

Voorts zagen Medina et al. (2008) een groter volume van de prefrontale cortex van BD mannen dan controles en juist een kleiner prefrontale cortex volume van BD vrouwen versus controles. De auteurs speculeren dat het grotere volume bij BD mannen dan controles veroorzaakt wordt door interferentie met ‘pruning’ terwijl het kleinere volume bij BD vrouwen vergeleken met controles verklaard zou worden door aantasting van de witte stof. Toch kunnen we niet uitsluiten dat groter en kleiner volume van de prefrontale cortex voor mannen en vrouwen respectievelijk risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van BD in plaats van gevolgen.

Tenslotte hebben twee studies specifiek gekeken naar het verband tussen BD en volume van de hippocampus, een structuur van belang voor het geheugen. Hierbij vonden Medina en collega’s (2007) geen verschil in hippocampaal volume tussen een BD groep en controles, terwijl Nagel en collega’s (2005) verminderd volume vonden van de linker hippocampus voor de BD groep. In het laatste geval was er echter geen correlatie tussen de geschiedenis van alcoholconsumptie en het volume van de linker hippocampus, zodat de auteurs suggereren dat hippocampaal volume mogelijk eerder een predispositie voor dan een gevolg is van BD.

### *Conclusie*

Het onderzoek naar de invloed van BD op de structurele hersenontwikkeling staat nog in de kinderschoenen. De methodologisch sterkste (longitudinale) studies suggereren dat BD inderdaad tot subtiele verstoring van de witte stof ontwikkeling kan leiden. Deze witte stof banen verbinden (veraf gelegen) hersengebieden met elkaar, zodat de geïntegreerde informatieverwerking in netwerken die complexe cognitieve functies ondersteunen (zoals werkgeheugen en aandacht) verstoord zou kunnen raken.

Voorts suggereren cross-sectionele studies een verband tussen BD en witte stof van met name het cerebellum en volume van de hippocampus (hoewel dit laatste resultaat niet altijd gerepliceerd wordt). Voor corticale dikte en prefrontale cortex volume worden sekse-specifieke effecten van BD gevonden. Zoals in de introductie is opgemerkt, kunnen we van deze cross-sectionele resultaten echter niet zeker weten of de gevonden abnormaliteiten gevolg zijn van- of predispositie voor BD zijn. Het volledige overzicht van alle geïnccludeerde studies kan gevonden worden in Tabel 2 van de Appendix.



## 5. Chronisch effect van binge drinken op de hersenfunctie

In de vorige sectie hebben we gezien dat er aanwijzingen zijn dat regelmatig BD de ontwikkeling van de witte stof verstoort. Beïnvloedt het gedurende langere tijd regelmatig binge drinken dan ook de manier waarop de hersenen informatie verwerken?

Twee longitudinale studies hebben gebruik gemaakt van functionele MRI om te kijken of BD invloed heeft op de hersenfunctie. Squeglia en collega's (2012) lieten kinderen die nog niet zwaar dronken een werkgeheugentaak doen in de scanner. Drie jaar later, wanneer sommige kinderen begonnen waren met zwaar drinken maar anderen niet, lieten zij de inmiddels jongvolwassenen nogmaals de werkgeheugentaak doen terwijl hersenactiviteit werd gemeten. Er was geen verschil in de ontwikkeling van de werkgeheugenprestatie tussen beide groepen. Op neurale niveau was echter te zien dat voor de kinderen die niet zwaar waren gaan drinken hersenactiviteit in gebieden die belangrijk zijn voor werkgeheugen (associatiegebieden in de parietaal- en frontaalkwab) afnam in de tijd, terwijl er voor kinderen die zwaar waren gaan drinken juist een *toename* te zien was in de hersenactiviteit. Hogere alcoholconsumptie tussen de scans in voorspelde bovendien de toename in hersenactiviteit. De auteurs concluderen dat BD tot subtiele verstoring leidt van het netwerk dat werkgeheugen ondersteunt, zodat het harder moet werken om prestatie op hetzelfde niveau te houden als de niet binge drinkende controle groep.

Wetheril en collega's (2013) kwamen tot zeer vergelijkbare conclusies. Zij lieten kinderen die nog niet zwaar dronken een responscontrole taak doen terwijl de hersenactiviteit gemeten werd. Drie jaar later, wanneer sommige kinderen waren begonnen met zwaar drinken, deden alle kinderen nogmaals de taak terwijl hersenactiviteit werd gemeten. Er werden geen verschillen gezien in prestatie over de twee metingen tussen de twee groepen. Op neurale niveau zag men echter voor de kinderen die niet waren gaan binge drinken een afname van hersenactiviteit tussen de twee metingen, terwijl voor de kinderen die wel waren gaan drinken er een *toename* te zien was in de activiteit van gebieden die belangrijk zijn voor responscontrole (het cerebellum en associatiegebieden in de frontaal en parietaalkwab). Bovendien voorspelde de mate van alcoholconsumptie tussen de scans in de toename van activiteit van deze

gebieden. De auteurs concludeerden dat BD waarschijnlijk tot een subtiele verstoring leidt van de responscontrole ontwikkeling.

Drie studies hebben aan de hand van metingen van de elektrische activiteit van de hersenen longitudinaal onderzocht of er een verband is tussen BD en de ontwikkeling van de hersenfunctie. Lopez-Caneda en collega's (2012) lieten jong volwassenen die regelmatig binge drinken en controles een volgehouden aandachtstaak uitvoeren terwijl elektrische activiteit van de hersenen werd gemeten. Na twee jaar deden de kinderen de test nogmaals. Er waren geen verschillen in prestatie. Voor beide meetmomenten was er grotere hersenactiviteit voor de BD groep versus controles maar voor het tweede meetmoment was dit verschil groter. De auteurs interpreteren dit patroon van resultaten als steun voor het idee dat chronisch BD ertoe leidt dat de hersenen harder moeten werken om dezelfde prestatie te leveren als controles, maar de cruciale statistische toets hiervoor ontbreekt zodat deze resultaten voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden. In een vergelijkbare studie vinden Lopez-Caneda en collega's (2013) geen verschil in prestatie tussen een BD groep en een controle groep op een responscontrole taak over twee meetmomenten met een interval van twee jaar. Wel vinden ze grotere hersenactiviteit voor de BD groep ten opzichte van controles voor beide meetmomenten, waarbij dit verschil weer groter was voor de tweede meting. De auteurs interpreteren dit weer als steun voor het idee dat onder chronisch BD het netwerk dat verantwoordelijk is voor responsecontrole harder moet werken om dezelfde prestatie te leveren als van niet drinkende controles, maar de cruciale statistische toets die deze conclusie zou moeten ondersteunen was niet significant.

Maurage en collega's (2009) lieten studenten die nog niet binge dronken bij aanvang van het eerste studiejaar een emotionele categorisatietaak doen terwijl de hersenactiviteit werd gemeten. Negen maanden later, wanneer sommige studenten waren begonnen met binge drinken, werd de taak nog een keer afgenomen terwijl er metingen van de hersenactiviteit werden gedaan. In deze studie werd wel de juiste statistische toets uitgevoerd en werd aangetoond dat de BD groep een vertraging van de elektrische respons van de hersenen liet zien tussen de twee meetmomenten terwijl de kinderen die niet waren gaan binge drinken juist een *versnelde* response vertoonden. De mate van alcoholconsumptie tussen de twee meetmomenten voorspelde bovendien de mate van

vertraging van de hersenactiviteit tussen de twee meetmomenten. Er waren geen verschillen in prestatie tussen de groepen over de tijd. De auteurs concluderen dat blijkbaar een relatief korte periode van BD al tot vertraging van de elektrische hersenactiviteit kan leiden zonder dat dit zichtbaar is op gedragsniveau.

Er zijn verschillende functionele MRI studies geweest die cross-sectioneel hebben onderzocht of er een verband is tussen BD en werkgeheugen. Hierbij wordt er voor de BD groep ten opzichte van controles zowel grotere activatie in frontale en parietale associatiegebieden gevonden (Caldwell et al., 2005) als kleinere frontoparietale activatie (Park et al., 2011) waarbij Caldwell et al. *beter*e prestatie vond voor de BD groep dan controles en Park et al. geen gedragsresultaten rapporteert. Squeglia en collega's (2011) vonden geen algemeen verschil in hersenactiviteit tussen een BD groep en controles maar vonden wel hypoactiviteit in frontale en temporale gebieden voor binge drinkende meisjes en hyperactiviteit voor binge drinkende jongens ten opzichte van hun niet binge drinkende leeftijdgenoten. De hypo- en hyperactiviteit in deze studies worden doorgaans geïnterpreteerd als respectievelijk dysfunctie van het geheugen netwerk en compensatie door netwerken die normaliter niet betrokken zijn bij geheugen. Op grond van de longitudinale studies hierboven zouden we echter geneigd zijn met name de hyperactiviteit als gevolg van BD te interpreteren, hoewel een dergelijke causale interpretatie met cross-sectionele studies niet mogelijk is.

Verschillende functionele MRI studies hebben hersenactiviteit van een BD groep met een controle groep vergeleken tijdens een geheugentaak. Deze studies vinden voor de BD groep ten opzichte van de controle groep een vrij complex patroon van onder- en overactiviteit (Dager et al., 2013; Schweinsburg et al., 2010; Dager-Schweinsburg et al., 2010) zonder dat er verschillen in geheugenprestatie worden gevonden. De hyperactivatie wordt dan doorgaans geïnterpreteerd als het inzetten van werkgeheugen en aandachtsprocessen om een verstoord primair geheugenproces te compenseren, maar een dergelijke causale interpretatie is (zoals de auteurs zelf ook vaak toegeven) strikt genomen niet mogelijk.

Twee studies hebben de elektrische activiteit van de hersenen tijdens een werkgeheugen taak vergeleken tussen een BD- en een controle groep. Deze studies (Crego et al., 2009; Crego et al., 2010) vinden beiden een verlaagde activiteit (amplitude)

van elektrische activiteit (de zogenaamde 'P3' component) voor BD ten opzichte van controles, zonder dat er verschillen worden gevonden in prestatie. De auteurs interpreteren het resultaat als subtiele aantasting van het werkgeheugen zonder dat dit (nog) op gedragsniveau zichtbaar is. Crego en collega's vonden in 2009 bovendien een lagere sterkte van de response (amplitude) van een ander aspect van de elektrische hersenactiviteit (de 'N2' component genoemd) voor BD vergeleken met controles. De auteurs interpreteren dit resultaat als vergrote inspanning van de hersenen van de BD groep om dezelfde prestatie te leveren als de controle groep.

Een cross-sectionele studie van Koskinen en collega's (2011) verdient bijzondere aandacht omdat de studie twee methodologische sterkte punten kent. Ten eerste werd BD vastgesteld op 16, 17,18 jarige leeftijd en op 25 jarige leeftijd, terwijl op 25 jarige leeftijd ook metingen werden gedaan van de elektrische hersenactiviteit tijdens een volgehouden aandachtstaak. Hiermee weten we dus wat het drinkniveau was *voordat* de neurofysiologische metingen zijn gedaan zodat het aannemelijker wordt dat eventuele verschillen tussen een BD en controle groep *gevolg* zijn van BD en niet oorzaak. Ten tweede werd er gecontroleerd voor omgevingsfactoren door gebruik te maken van tweelingen die verschilden in BD - eventuele neurofysiologische verschillen tussen de tweelingen kunnen dan moeilijk verklaard worden door gedeelde omgevingsfactoren (zoals de opvoedingstijl van de ouders), zodat het waarschijnlijker is dat een verschil door BD wordt veroorzaakt. Er werd gevonden dat regelmatig BD in de adolescentie gepaard ging met een minder sterke respons van de elektrische hersenactiviteit in de jonge volwassenheid. Dit verband bleef bestaan als er gecontroleerd werd voor gemeenschappelijke omgevingsfactoren. De auteurs concluderen dat een geschiedenis van BD in de adolescentie tot een subtiele verstoring lijkt te leiden van het volgehouden aandachtsysteem in de jonge volwassenheid.

### *Conclusie*

Longitudinale functionele imaging studies suggereren dat chronisch BD tot subtiele verstoring leidt van netwerken in de hersenen die complexe cognitieve functies zoals werkgeheugen en responscontrole ondersteunen zonder dat dit ook op gedragsniveau zichtbaar is. Hierbij lijken deze netwerken harder te moeten werken om dezelfde prestatie te blijven leveren. Voorts zijn er aanwijzingen dat relatief kort chronisch BD tot een vertraagde respons van de elektrische hersenactiviteit leidt, zonder dat zich dit manifesteert op gedragsniveau. Hoewel twee longitudinale studies ook een effect van chronisch BD op het niveau (de amplitude) van de elektrische hersenactiviteit suggereren, moeten deze studies voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat de kritieke statistische toetsing ontbreekt of de conclusie zelfs tegenspreekt. Voorts suggereren cross-sectionele studies dat BD geassocieerd is met verstoring van het geheugensysteem waarbij andere netwerken moeten compenseren voor deze verstoring om zo prestatie op pijl te houden. Tenslotte suggereert een goed gecontroleerde cross-sectionele studie dat een geschiedenis van BD in de adolescentie tot een subtiele verstoring van het volgehouden aandachtsnetwerk leidt in de jonge volwassenheid. Deze cross-sectionele resultaten moeten echter nog longitudinaal onderzocht worden om uit te sluiten dat abnormaliteiten in het geheugen en aandacht niet *oorzaak* zijn van de ontwikkeling van BD in plaats van *gevolg*, hoewel dit laatste causale verband waarschijnlijker lijkt (het is moeilijker voor te stellen hoe subtiele abnormaliteiten in aandacht- en geheugenprocessen de ontwikkeling van BD bevorderen dan andersom).

De volledige lijst van relevante studies behorende bij deze sectie kan gevonden worden in Tabel 3 van de Appendix

## **6. Chronisch effect van binge drinken op de cognitieve ontwikkeling**

We hebben gezien dat er aanwijzingen zijn dat chronisch BD leidt tot subtiele verstoring van de witte stof ontwikkeling en van de functie van neurale netwerken die complexe cognitieve functie ondersteunen. Veelal werden er echter geen verschillen op prestatie gevonden. Mogelijk kan dit verklaard worden doordat cognitieve effecten van chronisch BD nog subtieler zijn (bijvoorbeeld omdat er door andere netwerken gecompenseerd wordt voor dysfunctie) en er daarom langer chronisch BD en een grotere steekproefgrootte nodig is om ze aan te tonen. Als dit zo is dan zouden we voor studies met langer chronisch BD en een grotere steekproefgrootte met name op het gebied van het (werk)geheugen, responsecontrole en volgehouden aandacht effecten verwachten van chronisch BD. Aan de andere kant zou het ook zo kunnen zijn dat de effecten van BD op neurocognitieve ontwikkeling zo subtiel zijn dat er simpelweg geen non-triviaal effect is, zodat we ook bij studies met grote steekproefgrootte geen effecten van BD zien. We zullen de relevante studies daarom hieronder bespreken en steeds de effectgrootte (voor zover het mogelijk is deze te berekenen) noemen om een idee te krijgen van de grootte van het effect van chronisch BD op de cognitieve ontwikkeling.

De onderzoeksgroep van Susan Tapert heeft een serie longitudinale studies verricht naar het effect van chronisch BD op de ontwikkeling van cognitieve functies. In het eerste rapport van dit project (Tapert et al., 1999) werden kinderen (van gemiddeld 15 jaar) die aanvankelijk opgenomen waren voor behandeling voor alcoholafhankelijkheid getest op een uitgebreide batterij cognitieve tests. Vier jaar later, wanneer sommige adolescenten abtinent waren gebleven maar anderen weer regelmatig waren gaan binge drinken, werden de cognitieve functies opnieuw getest. Het bleek dat de kinderen die regelmatig bleven drinken met name op een test van werkgeheugen minder snel vooruit gingen (15% vooruitgang) dan de groep die niet meer regelmatig binge dronk (24% vooruitgang), wat overeenkomt met een groot effect. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat de BD groep iets ouder was dan de controle groep, zodat een leeftijdseffect niet uitgesloten kan worden. Ook zouden deze kinderen een speciale groep kunnen vertegenwoordigen (die niet representatief is voor adolescenten binge drinkers) aangezien de BD groep aanvankelijk opgenomen was voor behandeling voor alcohol afhankelijkheid. Tenslotte gebruikte de BD groep ook meer andere middelen dan alcohol

dan de controles, zodat een eventueel effect van andere middelen dan alcohol op de cognitieve ontwikkeling niet uitgesloten is.

In een achtjarige follow-up meting (Tapert et al., 2002) ging chronisch BD gepaard met slechtere prestatie op het gebied van de aandacht (klein effect) en het rekenvermogen (groot effect). Het rekenvermogen is in hoge mate afhankelijk van het werkgeheugen zodat dit resultaat overeenkomt met de vertraagde vooruitgang in werkgeheugen die de groep in 1999 al vond.

In een laatste follow-up na 10 jaar vond de Tapert groep (Hanson et al., 2011) dat chronisch BD geassocieerd was met versnelde achteruitgang van verbaal en ruimtelijk geheugen. Een verder interessant en hoopgevend resultaat was dat er herstel gezien werd van cognitieve functies als chronisch BD opgegeven werd.

Bovenstaande bevindingen sluiten aan op een recente studie van een andere onderzoeksgroep (Mota et al., 2013). Zij lieten een groep jong volwassenen die regelmatig binge drinken en controles een aantal cognitieve tests uitvoeren in het eerste collegejaar. Twee jaar later deden de studenten de tests nogmaals. Er werd dan gekeken of er een verschil was in de prestatieontwikkeling tussen deelnemers die nog steeds binge dronken, deelnemers die gestopt waren met binge drinken en participanten die in het hele interval niet gedronken hadden. Voor visueel geheugen bleek dat de ex-BD groep meer vooruit ging dan de controle en BD groep zodat de ex-BD groep weer het niveau van controles bereikte. Hoewel deze studie dus geen steun geeft voor het idee dat chronisch BD gepaard gaat met verstoorde cognitieve ontwikkeling ten opzichte van controles, is er wel steun voor herstel van cognitieve functie bij het staken van een chronisch BD patroon, wat ook steun is voor het feit dat cognitieve effecten *volgen* op veranderingen in BD. Mogelijk werd er geen verstorend effect gevonden van chronisch BD omdat de hersenen van de chronische binge drinkende jong volwassenen zich inmiddels aan BD hadden aangepast (zie voor verdere uitleg van ‘aanpassing’ door de hersenen in de Inleiding).

Squeglia en collega's (2009) namen tenslotte een uitgebreide batterij cognitieve tests af bij kinderen die nog nauwelijks een drinkgeschiedenis hadden. Na een interval van gemiddeld drie en een half jaar werden kinderen die niet waren gaan drinken en kinderen die matig tot zwaar waren gaan drinken gevraagd terug te komen naar het lab om

dezelfde cognitieve tests weer te maken. Het bleek dat alleen voor meisjes chronisch BD geassocieerd was met een achteruitgang in ruimtelijk geheugen vergeleken met niet drinkende meisjes (effectgrootte was klein tot middelgroot). Voor jongens werd er geen effect van BD op de cognitieve ontwikkeling gevonden. Aangezien de 'BD groep' in deze studie ook matige drinkers bevatte, zou de studie het effect van BD kunnen onderschatten.

Verschillende cross-sectionele studies hebben een verband tussen chronisch BD en cognitieve functie onderzocht. Als we hierbij kijken naar methodologisch sterkere studies (met een adequate steekproef, gematchte groepen en conservatieve statistische toetsing) dan valt op dat al deze studies slechtere prestatie vinden voor de BD groep dan controles op tests van verbaal geheugen (Brown et al., 2000; Scaife et al., 2009; Parada et al., 2011).

### *Conclusie*

Longitudinale studies met alcohol afhankelijke adolescenten vinden een groot negatief effect van chronisch BD over een periode van 4 jaar op de ontwikkeling van werkgeheugen. Bij verdere continuatie van BD tot 8 jaar wordt er nog steeds een groot verstorend effect op het werkgeheugen gevonden en een klein effect op aandacht. Wordt BD verder doorgezet tot 10 jaar dan wordt er een verstorend effect op het geheugen gevonden. Eén longitudinale studie vind sekse specifieke effecten waarbij chronisch BD wel de geheugenfunctie van meisjes maar niet die van jongens lijkt te verstoren. Methodologisch relatief sterke cross-sectionele studies vinden met name slechtere prestaties van binge drinkende jongeren dan controles op het gebied van geheugen. Een hoopgevend resultaat is tenslotte dat twee studies herstel vinden van cognitieve functies als een patroon van chronisch BD wordt opgegeven, waarmee door chronisch BD veroorzaakte neurocognitieve verstoring tenminste gedeeltelijk omkeerbaar lijkt.



## 7. Conclusie en aanbevelingen

### *Samenvatting en discussie van het literatuuroverzicht*

In de inleiding stelden we vast dat in de periode waarin BD sterk opkomt en prevalent blijft (15 tot 30 jaar) er nog ontwikkeling van onder andere de witte en grijze stof plaatsvindt in de hersenen. Eén hypothese is dat de ontwikkelende hersenen extra gevoelig zijn voor versturende invloeden en dat BD daarom de neurocognitieve ontwikkeling zou kunnen verstoren. Aan de andere kant zouden de jonge hersenen ook juist flexibeler kunnen zijn en beter kunnen herstellen van een eventueel verstorend effect van BD vergeleken met volwassen hersenen. We vroegen ons daarom af of er bij jongeren inderdaad een negatief effect van BD op de neurocognitieve vermogens aantoonbaar is. We stelden vast dat een experimentele methode in principe de ideale manier is om onze vraag te beantwoorden maar dat bij mensen longitudinale observationele studies de enig haalbare methode is om te achterhalen of neurocognitieve tekorten inderdaad een *gevolg* zijn van chronisch BD (en niet een risicofactor voor BD, zoals ook wel is voorgesteld).

Wat acute neurocognitieve effecten van één enkele binge drink sessie betreft, zagen we robuuste negatieve effecten op met name complexe cognitieve functies zoals cognitieve controle, aandacht en geheugen van jong volwassenen. Deze cognitieve stoornissen leken veroorzaakt te worden door zowel gedempte activiteit in, als een vertraagde response van de neurale netwerken die de betreffende cognitieve functies ondersteunen. Als BD robuuste acute neurocognitieve effecten heeft, lijkt het redelijk ons af te vragen of er dan ook mogelijk meer permanente nadelige neurocognitieve effecten zijn van chronisch BD.

De zeer schaarse literatuur over chronische effecten van BD op de structurele hersenontwikkeling geeft inderdaad initiële evidentie voor een subtiel effect van BD op de witte stof ontwikkeling. Aangezien de witte stof banen snelle informatieoverdracht tussen (met name verafgelegen) hersengebieden verzorgen, zouden met name complexe cognitieve functies die afhankelijk zijn van de samenwerking tussen verafgelegen hersengebieden kunnen lijden onder een dergelijke verstoring. Voorts suggereren cross-sectionele studies dat BD leidt tot verstoring van de ontwikkeling van corticale dikte en het volume van de hippocampus, cerebellum en prefrontale cortex, maar deze resultaten

moeten nog longitudinaal onderzocht worden om er zeker van te zijn of ze een gevolg zijn van BD en geen risicofactor voor BD.

De talrijkere maar eveneens vrij schaarse literatuur naar functionele hersenontwikkeling geeft inderdaad een initiële bevestiging van het idee dat chronisch binge drinken de hersenfunctie op subtiele wijze beïnvloedt, zonder dat we ook op gedragsniveau effecten zien. Hierbij zien we dat netwerken die onder andere werkgeheugen en responscontrole ondersteunen harder moeten werken om dezelfde prestatie te blijven leveren onder chronisch BD. Voorts lijkt chronisch BD tot een vertraagde respons van het centraal zenuwstelsel te leiden. Er is wel geconcludeerd dat chronisch BD initieel tot dergelijke subtiele veranderingen in de hersenfunctie kan leiden maar dat door compensatie deze verstoring nog niet altijd aantoonbaar is op traditionele cognitieve tests (Squeglia et al., 2012).

Het beperkt aantal longitudinale cognitieve studies laat echter zien dat bij het voorzetten van regelmatig BD over meerdere jaren verstoring ook zichtbaar wordt op cognitieve tests, met name op het gebied van werkgeheugen (groot effect), aandacht (klein tot middelgroot effect) en (verbaal) geheugen. Er is daarom voorgesteld dat chronisch BD de schoolprestaties wel eens zouden kunnen beïnvloeden (Tapert et al., 2002). Voorts is gesuggereerd dat het patroon van cognitieve verstoring (aandacht, werkgeheugen en verbaal geheugen) dat wordt gevonden lijkt op het meer geprononceerde patroon van neuropsychologische stoornis dat bij volwassen alcoholverslaafden wordt gezien (Maurage et al., 2009; Petit et al., 2013) en zodoende een voorbode zou kunnen zijn van ernstigere cognitieve stoornis indien het chronisch BD patroon wordt voortgezet. Longitudinale cognitieve studies brengen echter ook hoopvol nieuws – er zijn aanwijzingen dat het opgeven van chronisch BD gepaard gaat met herstel van cognitieve functies.

### *Conclusie en aanbevelingen*

Het is opmerkelijk dat het onderzoek naar de relatie tussen chronisch BD en neurocognitieve gezondheid van jongeren ondanks de grote maatschappelijke relevantie nog in de kinderschoenen staat. Toch valt op grond van het tiental longitudinale studies (waarbij één onderzoeksgroep bovendien het meeste gewicht in de schaal legt) op te maken dat het waarschijnlijk is dat chronisch BD leidt tot (subtiele) verstoring van de neurocognitieve ontwikkeling, zoals in eerdere (deel) overzichten ook al werd geconcludeerd (Hermens et al., 2013; Jacobus et al., 2013; Lisdahl et al., 2013; Petit et al., 2013).

Hierbij lijken er al effecten op de hersenfunctie aantoonbaar over een interval van negen maanden en lijkt neurocognitieve verstoring progressief bij continuering van BD waarbij er initieel subtielere verstoringen meetbaar zijn in de hersenstructuur en functie en later ook op cognitieve tests. Tenslotte zijn er aanwijzingen dat de verstoring tenminste gedeeltelijk hertelt bij het staken van een chronisch BD patroon.

Wetenschappelijk gezien blijven er echter vele vragen over de relatie tussen BD en de neurocognitieve ontwikkeling onbeantwoord, zoals:

- wat is precies de dosis-respons relatie tussen BD en neurocognitieve verstoring?
  - is deze relatie lineair of non-lineair (is er adaptatie of juist sensitisatie)?
  - hangt deze relatie nog af van het ontwikkelingsstadium van de hersenen?
  - zijn meisjes gevoeliger voor de neurocognitieve effecten van BD?
- is het vooral de intensiteit (de dosis alcohol per keer) of het patroon (intens drinken en daarna een tijdje niet) van BD dat de neurocognitieve ontwikkeling verstoort?
- in hoeverre is er nog herstel van neurocognitieve stoornis na chronisch BD?
- is herstel nog afhankelijk van de leeftijd waarop gestaakt wordt met chronische BD?

Deze vragen kunnen worden beantwoord door grote prospectieve studies waarbij op verschillende leeftijden en verschillende intervallen met meerdere imaging technieken (multimodale imaging) en geavanceerde cognitieve tests op meerdere momenten wordt gemeten (beginnend op BD initiatie en eindigend op enkele intervallen na BD terminatie, zie Figuur 1 in de Inleiding), waarbij er een goed gematchte controle groep wordt geïncludeerd en gecontroleerd wordt voor ander middelengebruik dan alcohol.

De Hersenstichting heeft aangegeven in het kader van het programma “Gezonde hersenen gezond houden” ambities te hebben bij te dragen aan de preventie van neurocognitieve schade. Zoals in eerdere literatuuroverzichten al is gesuggereerd (Hermens et al, 2013; Lisdahl et al., 2013; Petit et al., 2013), biedt de huidige literatuur voldoende basis voor het inzetten van preventiewerkzaamheden, aangezien het op grond van de besproken literatuur waarschijnlijk kan worden geacht dat chronisch BD de neurocognitieve ontwikkeling verstoort en preventiewerkzaamheden daarmee neurocognitieve gezondheidsschade door BD zou kunnen voorkomen. Bovendien zou wachten met preventiewerkzaamheden tot er meer onderzoek is waarschijnlijk netto tot neurocognitieve gezondheidsschade kunnen leiden terwijl in het onwaarschijnlijke geval dat uit toekomstig onderzoek blijkt dat preventiewerkzaamheden onterecht zijn ingezet er slechts financiële middelen verloren zijn gegaan. Het door middel van preventiewerkzaamheden reduceren van chronisch BD zou ook de studieresultaten van adolescenten en jong volwassenen kunnen bevorderen. Preventiewerk zou zich hierbij kunnen richten op bewustwording van de hier besproken effecten van chronisch BD op de neurocognitieve ontwikkeling om zo draagvlak te creëren voor effectieve interventies om chronisch BD te reduceren. Deze interventies zouden dan gericht moeten zijn op het zo veel mogelijk uitstellen van BD initiatie (Hermens et al., 2013; Lisdahl et al., 2013) en het minimaliseren van BD na initiatie. Gezien de initiële evidentie voor herstel van cognitieve functie na het staken van chronisch BD, kan zowel van het voorkomen van chronisch BD als het terugdringen van reeds ingezet chronisch BD een positieve bijdrage aan de neurocognitieve gezondheid van jongeren verwacht worden.

Wij danken dr. Cédric Koolschijn (Universiteit van Amsterdam) en prof. dr. Guus Smit (Center for Neurogenomics and Cognitive Research, Amsterdam) voor hun bijdrage aan de totstandkoming van dit manuscript.

## 8. Literatuur

- Anderson, B. M., Stevens, M. C., Meda, S. A., Jordan, K., Calhoun, V. D., & Pearlson, G. D. (2011). Functional Imaging of Cognitive Control During Acute Alcohol Intoxication. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *35*(1), 156-165.
- Bava, S., Jacobus, J., Thayer, R. E., & Tapert, S. F. (2013). Longitudinal Changes in White Matter Integrity Among Adolescent Substance Users. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *37*, E181-E189.
- Bava, S., & Tapert, S. (2010). Adolescent Brain Development and the Risk for Alcohol and Other Drug Problems. *Neuropsychology Review*, *20*(4), 398-413.
- Brown, S. A., Tapert, S. F., Granholm, E., & Delis, D. C. (2000). Neurocognitive Functioning of Adolescents: Effects of Protracted Alcohol Use. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *24*(2), 164-171.
- Caldwell, L. C., Schweinsburg, A. D., Nagel, B. J., Bsrlett, V. C., Brown, S. A., & Tapert, S. F. (2005). Gender and Adolescent Alcohol Use Disorders On BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) Response to Spatial Working Memory. *Alcohol and Alcoholism*, *40*(3), 194-200.
- Calhoun, V. D., Altschul, D., McGinty, V., Shih, R., Scott, D., Sears, E., et al. (2004). Alcohol intoxication effects on visual perception: An fMRI study. *Human Brain Mapping*, *21*(1), 15-26.
- Caswell, A., Morgan, M., & Duka, T. (2013). Acute alcohol effects on subtypes of impulsivity and the role of alcohol-outcome expectancies. *Psychopharmacology*, *229*(1), 21-30.
- Courtney, K. E., & Polich, J. (2010). Binge drinking effects on EEG in young adult humans. *Int J Environ Res Public Health*, *7*(5), 2325-2336.
- Crego, A., Holguín, S. R., Parada, M., Mota, N., Corral, M., & Cadaveira, F. (2009). Binge Drinking Affects Attentional and Visual Working Memory Processing in Young University Students. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *33*(11), 1870-1879.
- Crego, A., Rodriguez-Holguín, S., Parada, M., Mota, N., Corral, M., & Cadaveira, F. (2010). Reduced anterior prefrontal cortex activation in young binge drinkers during a visual working memory task. *Drug and Alcohol Dependence*, *109*(1-3), 45-56.
- Crone, E. A., & Dahl, R. E. (2012). Understanding adolescence as a period of social-affective engagement and goal flexibility. *Nat Rev Neurosci*, *13*(9), 636-650.

- Dager, A., Jamadar, S., Stevens, M., Rosen, R., Jiantonio-Kelly, R., Sisante, J.-F., et al. (2013). fMRI response during figural memory task performance in college drinkers. *Psychopharmacology*, 1-13.
- De Bellis, M. D., Clark, D. B., Beers, S. R., Soloff, P. H., Boring, A. M., Hall, J., et al. (2000). Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *Am J Psychiatry*, 157(5), 737-744.
- De Bellis, M. D., Narasimhan, A., Thatcher, D. L., Keshavan, M. S., Soloff, P., & Clark, D. B. (2005). Prefrontal Cortex, Thalamus, and Cerebellar Volumes in Adolescents and Young Adults with Adolescent-Onset Alcohol Use Disorders and Comorbid Mental Disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29(9), 1590-1600.
- De Bellis, M. D., Van Voorhees, E., Hooper, S. R., Gibler, N., Nelson, L., Hege, S. G., et al. (2008). Diffusion Tensor Measures of the Corpus Callosum in Adolescents With Adolescent Onset Alcohol Use Disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 32(3), 395-404.
- Ferrett, H. L., Carey, P. D., Thomas, K. G. F., Tapert, S. F., & Fein, G. (2010). Neuropsychological performance of South African treatment-naïve adolescents with alcohol dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 110(1-2), 8-14.
- Finn, P. R., Justus, A., Mazas, C., & Steinmetz, J. E. (1999). Working memory, executive processes and the effects of alcohol on Go/No-Go learning: testing a model of behavioral regulation and impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)*, 146(4), 465-472.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., et al. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(21), 8174-8179.
- Hanson, K. L., Cummins, K., Tapert, S. F., & Brown, S. A. (2011). Changes in neuropsychological functioning over 10 years following adolescent substance abuse treatment. *Psychol Addict Behav*, 25(1), 127-142.
- Hartley, D. E., Elsabagh, S., & File, S. E. (2004). Binge drinking and sex: effects on mood and cognitive function in healthy young volunteers. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 78(3), 611-619.
- Hashtroudi, S., Parker, E. S., DeLisi, L. E., Wyatt, R. J., & Mutter, S. A. (1984). Intact retention in acute alcohol amnesia. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 10(1), 156-163.
- Hermens, D. F., Lagopoulos, J., Tobias-Webb, J., De Regt, T., Dore, G., Juckes, L., et al. (2013). Pathways to alcohol-induced brain impairment in young people: A review. *Cortex*, 49(1), 3-17.

Jacobus, J., McQueeney, T., Bava, S., Schweinsburg, B. C., Frank, L. R., Yang, T. T., et al. (2009). White matter integrity in adolescents with histories of marijuana use and binge drinking. *Neurotoxicology and Teratology*, *31*(6), 349-355.

Jacobus, J., Squeglia, L. M., Bava, S., & Tapert, S. F. (2013). White matter characterization of adolescent binge drinking with and without co-occurring marijuana use: A 3-year investigation. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *214*(3), 374-381.

Jacobus, J., & Tapert, S. F. (2013). Neurotoxic Effects of Alcohol in Adolescence. *Annual Review of Clinical Psychology*, *9*(1), 703-721.

Jones, B. M. (1973). Memory impairment on the ascending and descending limbs of the blood alcohol curve. *J Abnorm Psychol*, *82*(1), 24-32.

Koskinen, S. M., Ahveninen, J., Kujala, T., Kaprio, J., O'Donnell, B. F., Osipova, D., et al. (2011). A Longitudinal Twin Study of Effects of Adolescent Alcohol Abuse on the Neurophysiology of Attention and Orienting. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *35*(7), 1339-1350.

Lebel, C., & Beaulieu, C. (2011). Longitudinal Development of Human Brain Wiring Continues from Childhood into Adulthood. *The Journal of Neuroscience*, *31*(30), 10937-10947.

Lisdahl, K. M. (2013). Dare to Delay?: The Impacts of Adolescent Alcohol and Marijuana Use Onset on Cognition, Brain Structure and Function. *Frontiers in Psychiatry*, *4*.

Lisdahl, K. M., Thayer, R., Squeglia, L. M., McQueeney, T. M., & Tapert, S. F. (2013). Recent binge drinking predicts smaller cerebellar volumes in adolescents. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *211*(1), 17-23.

Loeber, S. T. (2009). Acute alcohol impairs conditioning of a behavioural reward-seeking response and inhibitory control processes—implications for addictive disorders. *Addiction*, *104*(12), 2013-2022.

López-Caneda, E., Cadaveira, F., Crego, A., Doallo, S., Corral, M., Gómez-Suárez, A., et al. (2013). Effects of a Persistent Binge Drinking Pattern of Alcohol Consumption in Young People: A Follow-Up Study Using Event-Related Potentials. *Alcohol and Alcoholism*, *48*(4), 464-471.

López-Caneda, Cadaveira, F., Crego, A., Gómez-Suárez, A., Corral, M., Parada, M., et al. (2012). Hyperactivation of right inferior frontal cortex in young binge drinkers during response inhibition: a follow-up study. *Addiction*, *107*(10), 1796-1808.

- Luna, B., & Sweeney, J. A. (2004). The Emergence of Collaborative Brain Function: fMRI Studies of the Development of Response Inhibition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021(1), 296-309.
- Magrys, S. A., & Olmstead, M. C. (2014). Alcohol intoxication alters cognitive skills mediated by frontal and temporal brain regions. *Brain and Cognition*, 85(0), 271-276.
- Maurage, P., Pesenti, M., Philippot, P., Joassin, F., & Campanella, S. (2009). Latent deleterious effects of binge drinking over a short period of time revealed only by electrophysiological measures. *J Psychiatry Neurosci*, 34(2), 111-118.
- Medina, K. L., McQueeney, T., Nagel, B. J., Hanson, K. L., Schweinsburg, A. D., & Tapert, S. F. (2008). Prefrontal Cortex Volumes in Adolescents With Alcohol Use Disorders: Unique Gender Effects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 32(3), 386-394.
- Medina, K. L., Schweinsburg, A. D., Cohen-Zion, M., Nagel, B. J., & Tapert, S. F. (2007). Effects of alcohol and combined marijuana and alcohol use during adolescence on hippocampal volume and asymmetry. *Neurotoxicology and Teratology*, 29(1), 141-152.
- Moss, H. B., Kirisci, L., Gordon, H. W., & Tarter, R. E. (1994). A Neuropsychologic Profile of Adolescent Alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18(1), 159-163.
- Mota, N., Parada, M., Crego, A., Doallo, S., Caamaño-Isorna, F., Rodríguez Holguín, S., et al. (2013). Binge drinking trajectory and neuropsychological functioning among university students: A longitudinal study. *Drug and Alcohol Dependence*, 133 (1), 108-114.
- Nagel, B. J., Schweinsburg, A. D., Phan, V., & Tapert, S. F. (2005). Reduced hippocampal volume among adolescents with alcohol use disorders without psychiatric comorbidity. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 139(3), 181-190.
- Nikolaou, K., Critchley, H., & Duka, T. (2013). Alcohol Affects Neuronal Substrates of Response Inhibition but Not of Perceptual Processing of Stimuli Signalling a Stop Response. *PLoS ONE*, 8(9), 1-1.
- Nikolaou, K., Field, M., Critchley, H., & Duka, T. (2013). Acute Alcohol Effects on Attentional Bias are Mediated by Subcortical Areas Associated with Arousal and Salience Attribution. *Neuropsychopharmacology*, 38(7), 1365-1373.
- Østby, Y., Tamnes, C.K., Westlye, L.T., Due-Tønnesse, P., Walhovd, K. B. (2009). Heterogeneity in subcortical development: A structural magnetic resonance imaging study of brain maturation from 8 to 30 years. *The Journal of Neuroscience*, 29, 11772-11782.



- Parada, M., Corral, M., Caamaño-Isorna, F., Mota, N., Crego, A., Holguín, S. R., et al. (2011). Binge Drinking and Declarative Memory in University Students. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35(8), 1475-1484.
- Park, M.S., Sohn, S., Park, J.E., Kim, S.H., Yu, I.K., & Sohn, J.H. (2011). Brain functions associated with verbal working memory tasks among young males with alcohol use disorders. *Scandinavian Journal of Psychology*, 52(1), 1-7.
- Peeters, M., Vollebergh, W. A. M., Wiers, R. W., & Field, M. (2014). Psychological Changes and Cognitive Impairments in Adolescent Heavy Drinkers. *Alcohol and Alcoholism*, 49(2), 182-186.
- Petersen, R. (1977). Retrieval failures in alcohol state-dependent learning. *Psychopharmacology*, 55(2), 141-146.
- Peterson, J. B., Rothfleisch, J., Zelazo, P. D., & Pihl, R. O. (1990). Acute alcohol intoxication and cognitive functioning. *J Stud Alcohol*, 51(2), 114-122.
- Petit, G., Maurage, P., Kornreich, C., Verbanck, P., & Campanella, S. (2013). Binge Drinking in Adolescents: A Review of Neurophysiological and Neuroimaging Research. *Alcohol and Alcoholism*.
- Pihl, R. O., Paylan, S. S., Gentes-Hawn, A., & Hoaken, P. N. S. (2003). Alcohol Affects Executive Cognitive Functioning Differentially on the Ascending Versus Descending Limb of the Blood Alcohol Concentration Curve. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 27(5), 773-779.
- Raznahan, A., Shaw, P., Lalonde, F., Stockman, M., Wallace, G. L., Greenstein, D., et al. (2011). How Does Your Cortex Grow? *The Journal of Neuroscience*, 31(19), 7174-7177.
- Rohrbaugh, J. W., Stapleton, J. M., Parasuraman, R., Zubovic, E. A., Frowein, H. W., Varner, J. L., et al. (1987). Dose-related effects of ethanol on visual sustained attention and event-related potentials. *Alcohol*, 4(4), 293-300.
- Sanhueza, C., Garcia-Moreno, L. M., & Exposito, J. (2011). Weekend alcoholism in youth and neurocognitive aging. *Psicothema*, 23(2), 209-214.
- Saults, J. S., Cowan, N., Sher, K. J., & Moreno, M. V. (2007). Differential effects of alcohol on working memory: Distinguishing multiple processes. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 15(6), 576-587.
- Scaife, J. C., & Duka, T. (2009). Behavioural measures of frontal lobe function in a population of young social drinkers with binge drinking pattern. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 93(3), 354-362.

- Schweinsburg, A. D., McQueeney, T., Nagel, B. J., Eyler, L. T., & Tapert, S. F. (2010). A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers. *Alcohol*, *44*(1), 111-117.
- Schweinsburg, A.D., Schweinsburg, B.C., Nagel, B.J., Eyler, L.T., & Tapert, S.F. (2011). Neural correlates of verbal learning in adolescent alcohol and marijuana users. *Addiction*, *106*(3), 564-573.
- Soderlund, H., Parker, E. S., Schwartz, B. L., & Tulving, E. (2005). Memory encoding and retrieval on the ascending and descending limbs of the blood alcohol concentration curve. *Psychopharmacology (Berl)*, *182*(2), 305-317.
- Squeglia, L. M., Pulido, C., Wetherill, R. R., Jacobus, J., Brown, G. G., & Tapert, S. F. (2012). Brain response to working memory over three years of adolescence: influence of initiating heavy drinking. *J Stud Alcohol Drugs*, *73*(5), 749-760.
- Squeglia, L. M., Schweinsburg, A. D., Pulido, C., & Tapert, S. F. (2011). Adolescent Binge Drinking Linked to Abnormal Spatial Working Memory Brain Activation: Differential Gender Effects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *35*(10), 1831-1841.
- Squeglia, L. M., Spadoni, A. D., Infante, M. A., Myers, M. G., & Tapert, S. F. (2009). Initiating moderate to heavy alcohol use predicts changes in neuropsychological functioning for adolescent girls and boys. *Psychology of Addictive Behaviors*, *23*(4), 715-722.
- Squeglia, L. S. A. R. C. S. (2012). Binge drinking differentially affects adolescent male and female brain morphometry. *Psychopharmacology*, *220*(3), 529-539. d
- Stock, A.-K., Blaszkewicz, M., & Beste, C. (2013). Effects of binge drinking on action cascading processes: an EEG study. *Archives of Toxicology*, 1-14.
- Tapert, S. F., & Brown, S. A. (1999). Neuropsychological correlates of adolescent substance abuse: Four-year outcomes. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *5*(06), 481-493.
- Tapert, S. F., Granholm, E., Leed, Y. N. & Brown, S. A. (2002). Substance use and withdrawal: Neuropsychological functioning over 8 years in youth. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *8*(07), 873-883.
- Thoma, R. J., Monnig, M. A., Lysne, P. A., Ruhl, D. A., Pommy, J. A., Bogenschutz, M., et al. (2011). Adolescent Substance Abuse: The Effects of Alcohol and Marijuana on Neuropsychological Performance. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *35*(1), 39-46.

Townshend, J. M., & Duka, T. (2005). Binge Drinking, Cognitive Performance and Mood in a Population of Young Social Drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29(3), 317-325.

Verdurmen, J., Monshouwer, S., Van Dorsselaer, S., Lokman, S., Vermeulen-Smit, E., & Vollebergh, W. (2012). *Jeugd en Riskant Gedrag 2011. Kerngegevens uit het Peilstationsonderzoek scholieren*. Utrecht: Trimbos.

Wetherill, R., Squeglia, L., Yang, T., & Tapert, S. (2013). A longitudinal examination of adolescent response inhibition: neural differences before and after the initiation of heavy drinking. *Psychopharmacology*, 1-9.

White, T., Su, S., Schmidt, M., Kao, C.-Y., & Sapiro, G. (2010). The development of gyrification in childhood and adolescence. *Brain and Cognition*, 72(1), 36-45.

Xiao, L., Bechara, A., Gong, Q., Huang, X., Li, X., Xue, G., et al. (2013). Abnormal affective decision making revealed in adolescent binge drinkers using a functional magnetic resonance imaging study. *Psychology of Addictive Behaviors*, 27(2), 443-454.

## 9. APPENDIX

**Tabel 1 .** Overzicht van studies naar acute effecten van binge drinken op de ontwikkelende hersenen. Merk op dat de als we de in Amerikaanse studies veel gebruikte maat van bloed alcohol gehalte BAC (Blood Alcohol Content) vermenigvuldigen met 10 we het in Nederland meer gebruikelijke alcohol promillage krijgen.

<b>Studie (N= (%jongens ) (M = gemiddeld e leeftijd;)</b>	<b>Taak (cognitief proces) tijdens Meting (fysiologische maat)</b>	<b>Bevindingen</b>	<b>Dosis (BAC) vs control</b>	<b>Opmerkingen</b>
Magrys et al. (2014) N=40 (51%, M=21 voor de hele sample), 22 placebo, 18 BD	CPT (volgehouden aandacht) en verbale leer taak (verbaal werkgeheugen).	De BD groep presteerde slechter op volgehouden aandacht dan NC (klein tot medium groot effect), terwijl er voor verbaal werkgeheugen geen significant effect was.	Peak BAC = 0.09 % vs. placebo	-onduidelijk of groepen gematched zijn
Nikolau et al (2013) N=40 (48%, M=22), 13 placebo, 14 BD.	Flanker taak (cognitieve controle) tijdens fMRI.	Hoge dosis alcohol leidde tot significante verslechtering van prestatie op cognitieve controle (congruente flanker vs incongruente flanker) dan placebo. Slechte prestatie was geassocieerd met grotere activiteit van het cognitieve controle systeem.	Peak BAC 0.11 % vs placebo.	-groepen goed gematched
Stock et al.	Stop signal taak	Hoge dosis	Peak BAC	-geen placebo

(2013) N=20 (45%, M=24). Within subject design	(responsinhibitie) tijdens ERP metingen	alcohol vermindert prestatie op de taak (groot effect) en gaat gepaard met een lagere amplitude van ERP componenten (groot effect).	0.12 % vs no intoxicatio n	controle
Nikolau et al, (2013) N=26, 13 placebo, 13 BD.	Stop signal task (responsinhibitie) tijdens fMRI	BD had een groot negatief effect op responsinhibitie ten opzichte van placebo. BD ging gepaard met een toename van activiteit in frontale gebieden en een afname in hogere orde cognitieve controle gebieden (SMA) en lagere orde motorische controle gebieden (globus pallidus).	Peak BAC 0.16 % vs placebo	-groepen goed gematched
Caswell et al. (2013) N=32, 16 placebo en 16 BD (M=21, 50%).	-Stop Signal Task (motor impulsivity) -Information sampling task (temporele impulsiviteit) -single key paradigm (gratificatie impulsiviteit)	BD verstoorde alleen motor impulsiviteit.	Peak BAC = 0.12 % vs placebo	-groepen gematched op achtergrond variabelen
Anderson et al. (2011) N=51 (47%,	Go/no go taak (cognitieve controle) tijdens fMRI	BD verstoorde cognitieve controle (groot effect). Robuuste afname van	0.10% BrAC vs placebo	

M=24.5) Within subjects design.		activiteit (groot effect) in het cognitieve controle netwerk (ACC, prefrontale schors) tijdens BD tov placebo.		
Loeber et al.; (2009) N=32 (50%, M=21), 16 placebo, 16 BD	Go nogo taak (responsecontrole)	Statistische trent (p=0.06) voor slechtere cognitieve controle in BD dan placebo.	Mean peak BAC = 0.11 % vs. placebo.	-Groepen gematched op demografie. -Cognitieve taak twee maal afgenomen; mogelijk een oefeneffect dat het effect van alcohol maskeert
Saults et al. (2007) N=48 (50%, M=?, range =21-30). 24 placebo, 24 BD	Verschillende werkgeheugentaken	BD verstoort ten opzichte van placebo alleen werkgeheugen als dit het actief houden van informatie in het werkgeheugen vereiste (middelgroot effect)	Peak BAC = 0.09% vs. actieve placebo (0.005%).	-onduidelijk of groepen gematched zijn.
Soderlund et al. (2005) N=64 (100%, M=23) 32 BD en 32 NC.	Verschillende geheugentaken.	De BD groep scoorde zowel slechter op het leren (encoderen) als het herinneren (retrieval) van verbaal materiaal dan de controle groep. Het effect op herinneren was het grootst (groot effect).	Peak BAC = 0.08% vs placebo.	
Calhoun et al. (2004) N=10 (70%,	Visuele discriminatie taak tijdens fMRI	Trent voor een verslechtering van prestatie voor BD tov	Peak BAC: = 0.10% vs placebo.	-zeer lage sample size

M=24 ?=BD ?= placebo.		placebo. Globale afname van hersenactiviteit tijdens BD vs placebo, geprononceerd in de frontaalschors		
Phil et al. (2003) N=41 (%=?, M=21), 21 BD en 20 placebo.	Verschillende taken van cognitieve flexibiliteit.	De BD groep presteerde slechter op taken van cognitieve flexibiliteit dan placebo (groot effect).	Peak BAC = 0.08% vs placebo.	-Bonferroni gecorrigeerd
Finn et al. (1999) N=30 (50%, M=23). Within subjects design.	-WAIS digit span backwards (werkgeheugen) -Go-no go taak (responscontrole)	Alcohol intoxicatie verslechterde werkgeheugen en responscontrole (beiden: grote effecten).	Peak BAC = 0.09% vs geen alcohol.	-geen placebo controle
Peterson et al. (1990) N=48 (100%, M=?, range=18-32), 24 BD en 24 active placebo.	Verschillende taken van cognitieve flexibiliteit, geheugen en motoriek.	BD had met name op cognitieve flexibiliteit, uitgesteld geheugen en complexe motoriek een (groot) nadelig effect vergeleken met placebo.	Peak BAC = 0.09% vs active placebo (0.002 % BAC).	-geen Bonferroni correctie voor multiple testen.
Rohrbaugh et al. (1987) N=12 (100%, M=23). Within subjects design	Volgehouden aandacht taak terwijl ERPs worden opgenomen	BD verslechterde prestatie en reduceerde de amplitude en vertraagde de latentie van een late ERP component (P3) maar niet vroege componenten ten opzichte van placebo.	Peak BAC = 0.09% vs placebo	-kleine sample size -er worden geen toetsingsgrootheden vermeld
Hastroudi	Recognitie en	BD had een groot	Peak BAC	-onduidelijk of

et al. (1984) N=48 BD en 48 sober. Between subjects design met N=16 per cel.	recall van woorden (geheugen).	negatief effect op recall maar niet op recognitie.	= 0.08% vs placebo	groepen gematched zijn
Petersen et al (1977) N=7 per cel (%=?, M=22). Between subjects design: BD tijdens leren of herinneren vs placebo.	Verbale geheugentaken met cued en free recall (verbaal geheugen).	BD had een zeer groot negatief effect op leren (encoderen) en een middelgroot to groot effect op herinneren vergeleken met placebo.	Peak BAC = 0.09% vs placebo	-kleine sample size per cel -onduidelijk of groepen gematched zijn
Jones et al. (1973) N=40, 20 BD en 20 placebo. Between subjects design	Verbale geheugentaken worden herhaald afgenomen (verbaal geheugen).	BD verslechterde geheugenprestatie van verbaal materiaal (zowel leren als herinneren) maar niet het herinneren van materiaal dat in nuchtere toestand was geleerd vergeleken met placebo. Dus BD leek leren van verbaal materiaal meer te beïnvloeden dan herinneren.	Peak BAC =0.11% vs active placebo	



**Tabel 2.** Overzicht besproken studies naar chronische effecten van BD op de structurele hersenontwikkeling.

<b>Studie (N= (%jongens) (M leeftijd;)</b>	<b>Bevindingen</b>	<b>Cross-sectioneel of longitudinaal?</b>	<b>Opmerkingen</b>
Jacobus et al. (2013) N=23 (57) M= 21 at follow up	Kinderen die regelmatig binge drinken vertonen een afname van de microstructurele integriteit van de witte stof over een interval van 3 jaar in onder andere corpus callosum, uncinate fasciculus en de corona radiata. Deze microstructurele integriteit van de witte stof was ook lager dan die van een groep controles.	Longitudinaal	- Lage sample size - Geen controle groep voor de longitudinale analyse
Bava et al. (2013) N=92 (69), M=19	Ontwikkeling integriteit witte stof slechter bij groter alcoholmisbruik in het interscan interval in; bilaterale fasciculus longitudinalis superior en corona radiata posterior	Longitudinaal	- Lage sample size -Geen statistische controle voor ander middelengebruik dan alcohol -BD groep was significant ouder dan de controle groep
Lisdahl et al. (2013) N=106 (63) M=18	Lager grijze en witte stof volume van het cerebellum bij hogere piek (binge) consumptie in de afgelopen 3 maanden	Cross-sectioneel	-relatief lage intensiteit van BD, mogelijk onderschatting effect BD
Squeglia et al. (2012). N=59 (51%), M=18.1.	Grotere corticale dikte in frontale pool voor vrouwelijke binge drinkers tov controles, kleinere corticale dikte voor mannelijk binge drinkers tov controles in mediale en laterale orbitofrontale schors en anterieure cingulate. Grotere corticale dikte	Cross-sectioneel	

	was geassocieerd met slechte prestatie op neurocognitieve tests.		
Bava et al. (2010) N=72 (70%, M=18).	Lagere integriteit van de witte stof in met name fasciculus longitudinalis superior en pedunculus cerebellaris (crus cerebri) voor frequent zware drinkers en cannabis gebruikers dan controles. Geen verschillen op neuropsychologische taken behalve WAIS digit symbol (werkgeheugen)	Cross-sectioneel	- zware drinkers gebruiken ook cannabis; invloed van cannabis niet uitgesloten
Jacobus et al. (2009) N=28 (82%) M=18	Lagere integriteit van de witte stof (FA) voor binge drinkers tv controls in de pedunculus cerebellaris media	Cross-sectioneel	
De Bellis et al. (2008) N=60 (54%); M=16	<i>Hogere</i> witte stof integriteit (MD, FA) in het rostrum en isthmus van corpus callosum in adolescenten met alcohol afhankelijkheid tov controls	Cross-sectioneel	
Medina et al. (2008) N=31(61%) M=17.	Voor mannen: <i>groter</i> PFC volume voor AUD dan NC, voor vrouwen; <i>kleiner</i> PFC volume voor AUD dan NC. Geen correlatie tussen volume en alcohol gebruik.	Cross-sectioneel	Lage power voor de belangrijkste bevinding; kan toeval zijn.
Medina et al. (2007) N=37 (70%) M=17.	<i>Geen</i> kleiner overall volume van de hippocampus voor alcoholmisbruikende adolescenten tov controles maar wel grotere rechts links asymmetrie. Aantal	Cross-sectioneel	

	alcoholmisbruik symptomen correleerde negatief met genormaliseerd volume van de linker hippocampus.		
De bellis et al. (2005) N=42 (57%, M=16	Kleiner PFC volume voor AUD ten opzichte van NC, maar <i>geen</i> verschil voor hersenstam thalamus en cerebellum. Mannelijke AUD kleiner cerebellum dan mannelijke NC. Alcoholconsumptie correleerde negatief met PFC volume. Geen correlatie tussen PFC volume en onset en duur van AUD.	Cross-sectioneel	
Nagel et al (2005) N=31 (61%, M= 17),	Kleiner volume van de rechter hippocampus voor AUD versus controls. <i>Geen</i> correlatie tussen hippocampaal volume en alcoholgebruik (en onset). <i>Geen</i> verschillen in NPO prestatie tussen de groepen.	Cross-sectioneel	
De Bellis et al. (2000) N=36 (42%, M=17)	Kleiner hippocampaal volume voor AUD tov NC, maar <i>geen</i> kleiner volume voor de cortex, corpus callosum en amygdala. Onset en duur van de AUD correleerde respectievelijk positief en negatief met hippocampaal volume. Er was geen correlatie met alcohol consumptie.	Cross-sectioneel	

**Tabel 3.** Overzicht besproken studies naar chronische effecten van BD op de functionele hersenontwikkeling

<b>Studie (N=aantal proefpersone n (%jongens) (M leeftijd)</b>	<b>Belangrijkste bevindingen</b>	<b>Cross-sectioneel of longitudinaal?</b>	<b>Opmerkingen</b>	<b>Imaging techniek</b>
Wetherill et al. (2013) N=40 (55%, M = 17).	Voor kinderen die gingen binge drinken was er een toename te zien van activiteit in het frontoparietale executieve functie netwerk terwijl men een respons inhibitie taak deed, terwijl bij kinderen die niet gingen binge drinken er een afname van activiteit werd gezien. Geen verschillen op gedragsniveau. Consumptie in het interscan interval correleerde met frontale hyperactiviteit op follow up.	Longitudinaal		fMRI
Lopez-Caneda et al. (2013) N=57 (53%, M op T1 = 19),	Binge drinkende kinderen vertoonde over twee meetmomenten een vergrote p3b amplitude op een volgehouden aandachtstaak ten opzichte van niet binge drinkende controles. Er was geen achteruitgang	Longitudinaal	-exclusie psychiatrie en familiere geschiedenis alcoholisme -kritieke interactie niet significant	ERPs

	tussen de twee meetmomenten voor de binge drink groep ten opzichte van controles. Er waren geen effecten op gedragsniveau.			
Lopez-Caneda et al. (2012) N=48 (50%, M op T1 = 19),	Kinderen die regelmatig blijven binge drinken over een interval van twee jaar vertonen een grotere amplitude van de P3 component op een respons inhibitie taak versus controles na twee jaar, maar niet op baseline. Geen verschillen op gedragsniveau.	Longitudinaal	-exclusie psychiatrie en familiale AUD -Binge groep gebruikt ook meer cannabis dan controles -kritieke interactie Tijd* Groep interactie ontbreekt	ERPs
Squeglia et al. (2012) N=40 (70%, M=17).	Kinderen die zwaar gaan drinken vertonen een toename van activatie in de L mPFC en R in parietale gyrus vergeleken met drie jaar eerder terwijl kinderen die niet gaan drinken juist een afname laten zien voor een werkgeheugen taak. De hyperactiviteit correleerde met alcoholconsumptie in het interscan interval. Er waren geen verschillen	Longitudinaal		fMRI

	op gedragsniveau.			
Maurage et al. (2009) N=36 (39%, M=19).	Kinderen die in het eerste studiejaar voor het eerst gaan binge drinken laten ten opzichte van controles significante vertraging van ERP componenten zien 9 maanden later, terwijl kinderen die niet gaan binge drinken (controles) juist een versnelling van diezelfde componenten laten zien. De vertraging ten opzichte van baseline is gemiddeld 32 ms (een derde seconde) of 9% (terwijl controles 15% <i>sneller</i> worden, waarmee de achteruitgang tov controles 24% is). De vertraging ten opzichte van niet bingende leeftijdsgenoten op het tweede meetmoment is 17%. Er waren geen verschillen op gedragsniveau.	Longitudinaal	Beste design: eerste test voor onset significant binge drinken.	EEG
Koskinen et al. (2011) N=358 (50%, M=26 op T2)	Groter verschil in P3a amplitude tijdens een volgehouden aandachtstaak voor tweelingen die groter verschil tonen in	Cross-sectioneel maar alcoholgebruik prospectief geïnventariseerd voor de afname van EEG en controlerend		EEG, tweelingen

	(prospectief vastgestelde) geschiedenis van intens drinken, waarbij P3a amplitude lager was voor het intenser drinkende lid van het paar. De effect grootte was klein.	gedeelde omgevingsinvloed met tweelingen		
Xiao et al. (2013) N=28(46%, M=17)	Hyperactivatie in de LH amygdala en bilaterale insula voor bingers tov controls voor de Iowa Gambling task. RH insula activatie correleerde met consumptie. Binge drinkers maakten risicovollere keuzes dan controles.	Cross-sectioneel	Geen controle psychiatrie en middelengebruik	fMRI
Dager et al. (2013). N=56(56%, M=19)	Overactiviteit in de rechter temporale en bilaterale laterale parietalschors en rechter hippocampus in zware drinkers tov controles tijdens encoderen van informatie en hypoactiviteit in de ventromediale PFC voor heavy drinkers tov controles tijdens retrieval van informatie. Er waren geen verschillen op gedragsniveau.	Cross-sectioneel		fMRI

<p>Squeglia et al (2011) N=95 (62%, M=17.5)</p>	<p>Geen overall verschillen tussen binge drinkende kinderen en gematchte controles in hersenactiviteit tijdens een werkgeheugen taak. Meisjes vertoonde frontotemporale en cerebellaire hypoactivatie maar jongens hyperactivatie. Geen verschillen op gedragsniveau. Hypoactivatie ging gepaard met slechtere scores op gedragstests.</p>	<p>Cross-sectioneel</p>		<p>fMRI</p>
<p>Schweinsburg et al. (2010) N=24 (75%, M=18)</p>	<p>Binge drinkers gaven gedurende een verbale inprentingstaak kleinere activiteit dan controles in de cuneus, linguale gyrus, parahippocampale gyrus, en precuneus. Binge drinkers vertoonden <i>meer</i> activatie dan controles in inferieure parietal lobule, middelste en superieure frontale gyrus en de cingulate gyrus. Geen verschillen op gedragsniveau.</p>	<p>Cross-sectioneel</p>	<p>-groepen verschillen ook in ander middelengebruik -Lage sample size</p>	<p>fMRI</p>
<p>Crego et al. (2010)</p>	<p>Binge drinkende universiteit</p>	<p>Cross-sectioneel</p>	<p>-strengere definitie van</p>	<p>EEG</p>



N=95 (50%, M=19)	studenten vertoonden een kleinere amplitude van het laat positieve complex (LPC) dan gematchte niet binge drinkende studenten tijdens het uitvoeren van een visuele werkgeheugen taak. Er waren geen verschillen op gedragsniveau.		binge drinken (grote kans om effect te vinden) -adequate sample size (nauwkeurige schatting van het effect) -strenge exclusiecriteria	
Park et al. (2011) N=21 (100%, M=24)	Binge drinkende jong volwassenen vertonen een verminderde activatie van (onder andere) het frontoparietaal aandachtsnetwerk gedurende een verbale werkgeheugentaak vergeleken met gematchte niet binge drinkende controles. Gedragsresultaten worden niet vermeld.	Cross-sectioneel	-lage sample size	fMRI
Dager-Schweinsburg (2010) N= 74 (71% M=18),	Binge drinkers vertoonden ten opzichte van gematchte controles tijdens het inprenten van verbaal materiaal hypo en hyperactivatie frontoparietale gebieden. Er waren geen verschillen op	Cross-sectioneel	-Sterke controle op ander middelengebruik dan alcohol	fMRI

	gedragniveau.			
Courtney et al. (2010) N = 96 (50% M=21).	Verhoogde delta en snelle beta power in het EEG van intense binge drinkers vergeleken met gematchte controles, maar geen verschillen voor minder intense binge drinkers.	Cross-sectioneel	-hoge sample size -hoge drinkintensiteit en frequentie in de binge groepen -geen familiair alcoholisme -exclusie op recent gebruik andere middelen dan alcohol.	EEG: spectrale power
Crego et al. (2009) N=95 (47% M=19),	Binge drinkende kinderen vertoonde een vergrote N2 en verkleinde P3 component dan niet binge drinkende kinderen gedurende een werkgeheugentaak . Er waren geen verschillen op gedragniveau	Cross-sectioneel	-hoge sample size -relatief intense binge drinkers	EEG: ERPs
Caldwell et al. (2005) N=39 (59%, M=17)	Binge drinkende kinderen vertoonden tijdens een visuospatiele werkgeheugen taak zowel hyperactivatie (in onder andere frontoparietale gebieden) als hypoactivatie ten op zichte van controles (in frontale gebieden, de precuneus en het cerebellum). Binge drinkende kinderen	Cross-sectioneel	-exclusie op psychiatrie en middlengebruik -gematched op demografie -kleine sample size	fMRI

	presteerden <i>beter</i> op de taak dan de controles.			

**Tabel 4.** Overzicht studies van chronische effect BD op cognitieve functie.

Studie (N=aantal (%jongens) (M=leeftijd))	Belangrijkste bevindingen	Cross-sectioneel of longitudinaal?	Kanttekeningen
Mota et al (2013). N=89 (38%, M=20)	Adolescenten die stoppen met binge drinken lieten een significante toename in visuele geheugenprestatie zien over 2 jaar (3.6%), terwijl adolescenten die blijven binge drinken een niet significante afname (0.4%) laten zien (dus totale verschil tussen de groepen = 4%). Geen longitudinale verschillen voor executieve functie.	Longitudinaal	-Binge drinkers gebruikten ook cannabis -De groepen verschilden iets in leeftijd en sekse
Hanson et al. (2011) N=213 (54%). M=16	Versnelde achteruitgang van actief verbaal herinneren voor alcohol afhankelijke adolescenten die na behandeling frequent blijven drinken na enkele jaren (vertraagd effect) vergeleken met controles. Bij staken van gebruik na behandeling is prestatie vergelijkbaar met controles.	Longitudinaal	-Binge drinkende adolescenten zijn aanvankelijk opgenomen voor behandeling alcoholafhankelijkheid -Groepen verschilden in leeftijd en sekse
Squeglia et al. (2009)	Voor meisjes die matig tot zwaar drinken was	Longitudinaal	-Drink groep gebruikt ook vaker marihuana.

<p>N=76 ( 62%, M at baseline = 14)</p>	<p>er een achteruitgang in visuospatieel geheugen (verklaarde variantie door drinken 8%; middelgroot effect) terwijl niet drinkende meisjes vooruit gingen in een interval van enkele jaren. Geen effecten voor executieve functie en voor jongens.</p>		<p>-Drinkintensiteit is relatief laag (onderschatting effect binge drinken) -Lage sample size voor de relevante datacellen (over/onderschatting effect)</p>
<p>Tapert et al. (2002) N=73(46%, M at follow up = 24).</p>	<p>Cumulatief alcoholgebruik over een interval van 8 jaar gaf een achteruitgang te zien op het gebied van aandacht (3% verklaarde variantie; klein effect) en met name rekenvermogen (12% verklaarde variantie; middelgroot effect). Geen effect op visuoopatieel geheugen, executieve functie en taalvermogen.</p>	<p>Longitudinaal</p>	<p>-zeer zware drinkers werden geexclueerd (onderschatting effect). -drinkende adolescenten waren alcohol afhankelijk op baseline (mogelijk beperkte generaliseerbaarheid). -drinkende groep gebuikte ook andere middelen -de BD groep was iets ouder dan de controle groep maar er werd hiervoor gecontroleerd</p>
<p>Tapert et al. (1999) N=115 (61%, M at baseline = 15).</p>	<p>Adolescenten die matig/zwaar blijven drinken vertonen een minder grote vooruitgang (15%) over 4 jaar op aandachtstests (met name werkgeheugen) dan kinderen die niet matig/zwaar drinken (vooruitgang = 24%). De drinkers gaan dus ongeveer 10% minder vooruit. Effectgrootte van het verschil tussen de twee groepen op baseline was .4 (middelgroot) en op follow up .8, een groot</p>	<p>Longitudinaal</p>	<p>-zeer zware drinkers werden geexclueerd (onderschatting effect). -drinkende adolescenten waren alcohol afhankelijk op baseline (mogelijk beperkte generaliseerbaarheid). -drinkende groep gebuikte ook andere middelen -drinkende groep was iets ouder dan de niet drinkende groep</p>

	effect).		
Sanhueza et al. (2011) N=43 (35%) M=19)	Hoewel de auteurs wel aangeven dat binge drinkende kinderen slechter scoren op verbaal en spatueel geheugen dan sociale (niet binge) drinkers wordt de kritieke statistische toets niet gerapporteerd.	Cross-sectioneel	-gematched op demografie -exclusie op middelengebruik en neuropsychiatrie -strenge definitie van binge drinken
Parada et al. (2011) N=122 (52%) M=19.	Binge drinkende kinderen scoren slechter op verbaal declaratief geheugen dan niet binge drinkende kinderen maar geen verschil op visueel declaratief geheugen. Geen sekse verschillen. Effect grootte is middelgroot.	Cross-sectioneel	-gematched op demografie -exclusie op regelmatig druggebruik -statistische controle voor confounders
Thoma et al. (2011) N = 33 (42%), M=17)	Significante relatie tussen het maximaal aantal eenheden dat per gelegenheid wordt gedronken en slechtere prestatie op aandacht en executieve functie.	Cross-sectioneel	-Lage sample size -BD groep gebruikte ook marijuana
Ferrett et al. (2010) N=52 (35%), M=15)	Kinderen die regelmatig binge drinken vertonen slechtere prestatie op neuropsychologische tests dan niet drinkende controles, met name op verbaal geheugen, zelf controle (inhibitie) en psychomotorische snelheid. Geen sekse verschillen	Cross-sectioneel	-exclusie op neuropsychiatrie -geen verschillen op demografie -beperkte controle vals positieven
Scaife et al. (2009) N=60 (52%) M=21)	Kinderen die regelmatig binge dronken vertoonden slechtere verbale geheugenprestatie dan	Cross-sectioneel	-exclusie neuropsychiatrie -BD groep gebruikte ook andere middelen (maar verschil niet significant)

	<p>kinderen die niet regelmatig binge dronken. Alleen voor binge drinkende meisjes werd er slechtere prestatie gezien dan voor niet binge drinkende meisje op spatieel geheugen en cognitieve flexibiliteit. Het effect op verbaal geheugen was klein tot middelgroot.</p>		
<p>Townshend et al. (2005) N=71 (50%, M=21)</p>	<p>Jong volwassenen die regelmatig binge dronken scoorden <i>beter</i> op een visuele werkgeheugen taak dan niet regelmatig binge drinkende adolescenten. Regelmatig binge drinkende meisjes scoorden slechter op ruimtelijk werkgeheugen en vigilantie dan meisjes die niet regelmatig binge drinken.</p>		<p>-groepen verschilden in leeftijd waarop men begon met drinken -de binge drink groep gebruikte ook meer andere drugs dan de controle groep</p>
<p>Hartely et al. (2004) N=27 (56%, M=21).</p>	<p>Jong volwassenen die regelmatig binge drinken scoorden slechter op volgehouden aandacht, retrieval uit het visueel geheugen en cognitieve flexibiliteit dan totaal onthouders.</p>	<p>Cross-sectioneel</p>	<p>-eenzijdig toetsen en geen correctie voor multipel testen; overschatting effect -lage sample size; mogelijk vals positieve -onduidelijk of er geexcludeerd is op neuropsychiatrie -onduidelijk of er ook verschillen in ander drug gebruik waren tussen de groepen</p>
<p>Brown et al. (2000)</p>	<p>Adolescenten met een geschiedenis van binge</p>	<p>Cross-sectioneel</p>	<p>-BD groep gebruikte ook meer drugs</p>

<p>N=57 (58%, M=16)</p>	<p>drinken en alcohol afhankelijkheid vertonen tekorten op tests van retrieval van verbaal en visueel materiaal. Effect groottes variëren van middelgroot to groot met de grootste effecten voor retrieval van visueel materiaal.</p>		<p>-BD groep was alcohol afhankelijk (verslaafd); mogelijk niet representatief</p>
<p>Moss et al. (1994) N=107 (47%, M=15)</p>	<p>Alcohol afhankelijke regelmatig binge drinkende adolescenten scoren slechter op IQ en leesvermogen niet binge drinkende controles maar <i>beter</i> op tests van verbaal en visueel geheugen en volgehouden aandacht.</p>	<p>Cross-sectioneel</p>	<p>-BD groep significant ouder -BD groep gebruikte ook meer andere drugs dan alcohol vergeleken met NC</p>