

Ingezonden commentaren op het openbare concept van het achtergronddocument Alcohol

De volgende organisaties hebben commentaar ingestuurd:

- Federatie Nederlandse Levensmiddelen Industrie
- Hersenstichting
- Nederlands Instituut voor Alcoholbeleid STAP
- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
- Trimbos-instituut

Van: Christine Grit

Verzonden: donderdag 25 juni 2015 17:25

Aan: GR_RGV2015

Onderwerp: Respons op vierde serie achtergronddocumenten Gezondheidsraad RGV 2015

Geachte mevrouw/heer,

Bijgaand doe ik u onze opmerkingen en commentaren toekomen op basis van de vierde serie achtergronddocumenten bij de nieuwe Richtlijnen goede voeding van de Gezondheidsraad.

Ik hoop dat dit document de Commissie van de GR behulpzaam kan zijn in het uiteindelijk formuleren van de nieuwe Rgv.

Met vriendelijke groet,

Christine Grit

Manager Voeding & Gezondheid

FNLI

EGV 15 016 A

Notitie

Consultatierespons op 5 achtergronddocumenten

Onderwerp Achtergronddocumenten (1) Alcohol, (2) Uitwisseling van eiwit, vet en koolhydraten, (3) Verteerbare koolhydraten, (4) Verzadigde, enkelvoudig en meervoudig onverzadigde (n-6) vetzuren en (5) Zuivel.

Datum | 18 juni 2015

Inleiding

Als eerste willen we ook bij deze vierde reeks achtergrond documenten de Commissie bedanken voor het kunnen inzien van de Werkwijze en de achtergronddocumenten voor de Richtlijnen goede voeding (Rgv) 2015. Ook bij deze set documenten willen we graag de Commissie complimenteren met het vele werk dat hiertoe moet zijn uitgevoerd.

Wel valt het ons op dat naarmate er meer documenten komen, het steeds onduidelijker wordt om overzicht te houden op de dwarsverbanden tussen voedingsstoffen, voedingssupplementen, voedingsmiddelen en voedingspatronen. Vaak duiken onderwerpen die (deels) al in een bepaald achtergronddocument zijn besproken ook op andere plaatsen op. Een ander punt dat ons enigszins zorgen baart, is dat de keuze voor de top 10 van ziekten er toe bij kan dragen dat bepaalde voedingsgerelateerde aandoeningen niet of slechts heel beperkt zullen worden meegewogen bij het opstellen van de Richtlijnen. Terwijl hier sprake is van aandoeningen die weliswaar niet in de top 10 voorkomen maar wel degelijk grote gevolgen kunnen hebben voor de volksgezondheid. Weliswaar worden aandoeningen die heel specifiek zijn terug te voeren op relaties met één voedingsstof en/of één voedingsmiddel wel genoemd in de daarbij behorende achtergronddocumenten, in de uiteindelijke afweging zullen deze weinig prominent naar voren komen. Eenvoudig omdat daar minder op zal worden gelet maar ook omdat de aangehaalde studies en meta-analyses zijn uitgekozen om relaties met de top 10 en de onderliggende bewijskracht, vast te stellen. De andere aandoeningen worden vooral als 'neven' effect aangegeven in de studies. Gevolg kan zijn dat de uiteindelijke Richtlijnen niet kunnen worden gebruikt om de risico's op het verkrijgen van die andere aandoeningen te verkleinen. Dat is toch wel bijzonder jammer omdat tot nog toe de Richtlijnen goede voeding wél de basis vormden voor de advisering om de risico's op alle voedingsgerelateerde aandoeningen te verkleinen. We erkennen dat dit een punt is dat terugverwijst naar de werkwijze en derhalve niet ter consultatie is aangeboden. We hopen echter dat het nog wel zal worden meegenomen.

Los van dit algemene aandachtspunt dat ons enige zorgen baart, maken we opnieuw graag van de gelegenheid gebruik om te reageren op de verschillende achtergronddocumenten die bij deze vierde ronde zijn verspreid voor consultatie. Alle 5 de achtergronddocumenten zijn in onze achterban doorgenomen waarbij uiteraard de door de Commissie gestelde vragen zoveel mogelijk centraal hebben gestaan. De reacties op de verschillende documenten volgen vanaf pagina 3 van deze consultatierespons. De documenten worden in alfabetische volgorde behandeld, te beginnen bij 'Alcohol' en eindigend bij 'Zuivel'.

Voor de goede orde zij nog opgemerkt dat de aandachtspunten over de werkwijze die wij in de respons op de eerste reeks achtergronddocumenten hebben weergegeven, ook op deze reeks achtergronddocumenten van toepassing blijven.

Alcohol

Opmerkingen

Het is ons niet geheel duidelijk op welke gronden de keuze is gemaakt om de effecten van alcohol op de gezondheid los te koppelen van de effecten van alcoholhoudende dranken op de gezondheid. Ongetwijfeld zijn daar goede onderbouwde redenen voor maar ze komen in ieder geval niet uit dit document naar voren. Wij hopen dat hier op in zal worden gegaan in het nog te publiceren achtergronddocument over alcoholhoudende dranken.

Onzes inziens is het een te rechtvaardigen keuze om bij gunstige verbanden van alcoholgebruik met chronische ziekten de conclusies te richten op het laagste niveau van alcoholgebruik waarbij deze verbanden zijn gevonden. Ook het punt van het niet kunnen gebruikmaken van vergelijkingen tussen de hoogste en de laagste innames omdat er van alcoholafhankelijkheid sprake is bij hoge innames, is ons duidelijk. Echter, er is wel gebruik gemaakt van studies waarbij is gekeken naar de positieve effecten op de gezondheid van een reduceren van het alcoholgebruik. Dit impliceert dat er tevens sprake is van een mogelijke alcoholafhankelijkheid die wellicht door de reductie teniet wordt gedaan (of helemaal niet maar dat kunnen we niet afleiden). Wij vragen ons af of er bij de reductie studies met een positief effect op bepaalde gezondheidsparameters niet ook rekening moet worden gehouden met de mogelijke vermindering van de afhankelijkheid.

Van: Laura Rigter

Verzonden: dinsdag 9 juni 2015 9:43

Aan: Javanmardi, M. (Mitra)

Onderwerp: RE: Vierde commentaarronde Richtlijnen goede voeding 2015

Geachte

Wat betreft het document over alcohol zou ik u graag namens de Hersenstichting willen wijzen op de volgende literatuurstudie die wij vorig jaar hebben laten uitvoeren. In deze studie is er specifiek gekeken naar de effecten van alcohol op de ontwikkeling van de hersenen van adolescenten.

Met vriendelijke groet,

Laura Smit-Rigter

Dr. Laura Smit-Rigter

Projectleider Gezonde Hersenen



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 versturende 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 neuraal en cognitief niveau). 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?

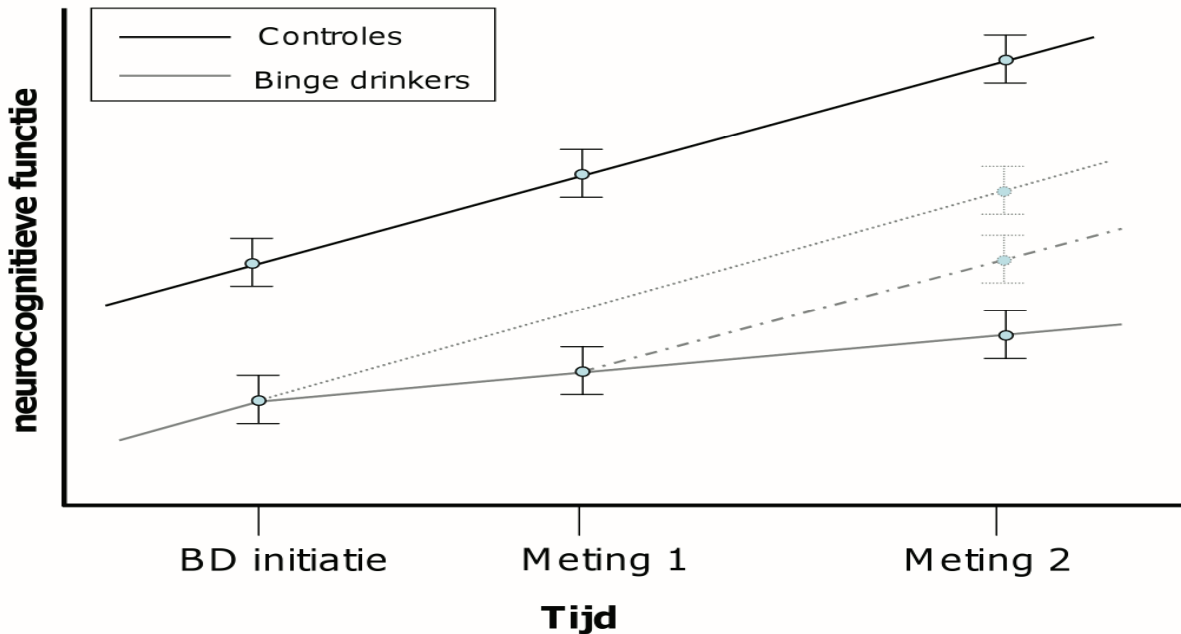
De beste manier om de invloed van (binge) drinken op de ontwikkelende hersenen te onderzoeken is aan de hand van experimenteel onderzoek, omdat dergelijk onderzoek ons toestaat oorzakelijke verbanden aan te tonen. Hierbij wordt na aselechte trekking uit de populatie jongeren een grote groep adolescenten 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 stippellijn en de grijze solide lijn) of allebei (zoals het verschil tussen de solide lijnen vanaf meting 1 suggereert).



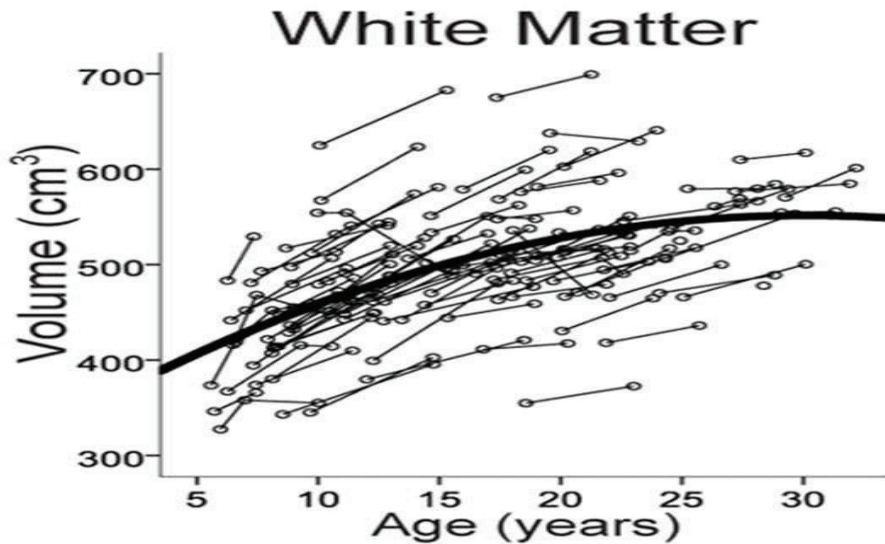
Figuur 1. Hypothetische verbanden tussen chronisch BD in de tijd (x-as) en neurocognitieve functie (y-as). Te zien is dat er al voor BD initiatie verschillen zouden kunnen bestaan tussen BD adolescenten en controles. Door de groepen op één meting cross-sectioneel te vergelijken kunnen we niet zeker weten 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 onderzoeksofzet, 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:

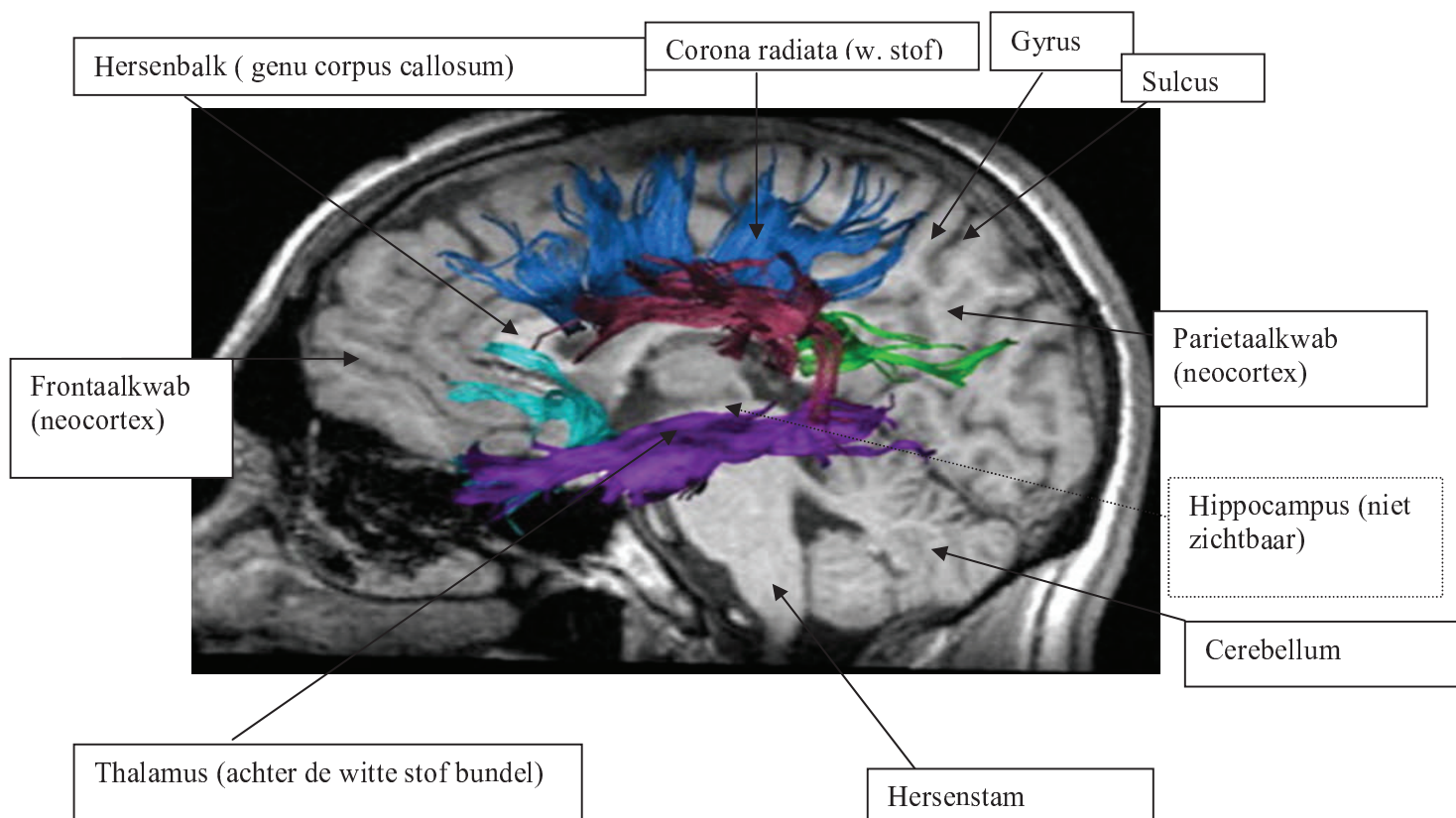
- neuropsychologische of neurofysiologische meting is niet onmiddellijk na intoxicatie uitgevoerd
- bloed alcohol promillage wordt niet gerapporteerd of een piek bloed alcohol promillage dat gemiddeld kleiner is dan 0.8

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 geïncludeerde 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 kunnen presteren (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 volwassen 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 verstorend 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 adolescente 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 neuraal 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 neuraal 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.

Verschiedende 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 abstinente 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 alcoholafhankelijkheid. 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 verstoring 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 (subtiële) 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 geïnccludeerd 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., McQueeny, 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., McQueeny, 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, E., 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.

Studie (N= (%jongens) (M = gemiddeld e leeftijd;)	Taak (cognitief proces) tijdens Meting (fysiologische maat)	Bevindingen	Dosis (BAC) vs control	Opmerkingen
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 congitieve 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	Verskillende werkgeheugentaken	BD verstoorden 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.	Verskillende 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 pacebo.	-zeer lage sampe size

M=24) ?=BD ?= placebo.		placebo. Globale afname van hersensactiviteit tijdens BD vs placebo, geprononceerd in de frontaalschors		
Phil et al. (2003) N=41 (%=?, M=21), 21 BD en 20 placebo.	Verskillende 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.	Verskillende 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 Bonfermni correctie voor mutiple 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 toetsingsgroothe den 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.

Studie (N= (%jongens) (M leeftijd;))	Bevindingen	Cross-sectioneel of longitudinaal?	Opmerkingen
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 hersenslam 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

Studie (N=aantal proefpersone n (%jongens) (M leeftijd)	Belangrijkste bevindingen	Cross-sectioneel of longitudinaal?	Opmerkingen	Imaging techniek
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-Canada 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 meet 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 parietaalschors 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

	gedragsniveau.			
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 gedragsniveau	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 andere 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 geexcludeerd (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 geexcludeerd (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)

	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.		
Townshend et al. (2005) N=71 (50%, M=21)	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.		-groepen verschilden in leeftijd waarop men begon met drinken -de binge drink groep gebruikte ook meer andere drugs dan de controle groep
Hartely et al. (2004) N=27 (56%, M=21).	Jong volwassenen die regelmatig binge drinken scoorden slechter op volgehouden aandacht, retrieval uit het visueel geheugen en cognitieve flexibiliteit dan totaal onthouders.	Cross-sectioneel	-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
Brown et al. (2000)	Adolescenten met een geschiedenis van binge	Cross-sectioneel	-BD groep gebruikte ook meer drugs

N=57 (58%, M=16)	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.		-BD groep was alcohol afhankelijk (verslaafd); mogelijk niet representatief
Moss et al. (1994) N=107 (47%, M=15)	Alcohol afhankelijke regelmatig binge drinkende adolescenten scores slechter op IQ en leesvermogen niet binge drinkende controles maar <i>beter</i> op tests van verbaal en visueel geheugen en volgehouden aandacht.	Cross-sectioneel	-BD groep significant ouder -BD groep gebruikte ook meer andere drugs dan alcohol vergeleken met NC

Commentaar ontvangen per email 17 juni 2015

Aan: Gezondheidsraad

Utrecht, 17 juni 2015

Hierbij ontvangt u de reactie van het Nederlands Instituut voor Alcoholbeleid STAP op uw aanbod om te reageren op het concept van het achtergronddocument over alcohol.

Graag willen we u verzoeken om de volgende studies te betrekken bij het document:

1. Second Expert Report 2007 of the World Cancer Research Fund (WCRF) and the American Institute for Cancer Research (AICR)

Link: <http://www.wkof.nl/sites/default/files/Second-Expert-Report.pdf>

2. Het CUP rapport van het WCRF en het AICR over darmkanker. Link: http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/Colorectal-Cancer-2011-Report.pdf; Uit dit rapport blijkt o.a. dat er sprake kan zijn van een schadelijk gevolg van alcoholgebruik bij een gebruik van 1 standaardglas per dag.

3. Het CUP rapport van het WCRF en het AICR over borstkanker. Link: : http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/Breast-Cancer-2010-Report.pdf (zie met name pagina 8-9)

4. Het recent gepubliceerde rapport van Goncalves e.a. (Relationship between alcohol consumption and Cardiac Structure and Function in the Elderly). 2015; zie bijlage

5. Chen, W.Y., Rosner, B., Hankinson, S.E., Colditz, G.A., & Willett, W.C. (2011) Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. The Journal of the American Medical Association, 306, 1884,1890

NB: The WCRF/AICR Continuous Update Project (CUP) is an ongoing review of cancer prevention research that provides up-to-date evidence on how people can reduce their cancer risk through diet and physical activity. Building on WCRF/AICR's 2007 Second Expert Report, the CUP database is thought to be the biggest database of evidence in the world on how food, nutrition, physical activity and body fatness affect cancer risk.

Wat o.i. ontbreekt in uw document is aandacht voor de invloed van alcoholgebruik voor de ontwikkeling van de hersenen. Graag verwijzen we u naar de literatuurstudie: De invloed van binge drinken op de hersenen van jongeren; drs. J. Witteman; STAP 2014; als bijlage toegevoegd.

Ten overvloede wijs ik er op dat deze studie geen grens legt bij de invloed van alcoholgebruik op de zich ontwikkelende hersenen bij minderjarigen zodat een deel van de conclusies van deze studie ook relevant is voor volwassenen. We beseffen dat de invloed van alcohol op de adolescentie hersenontwikkeling prodromaal van karakter is en tenminste deels reversibel. Echter als u deze gegevens niet meeneemt kan het zijn dat u in uw analyse subtiele effecten op de hersenontwikkeling gaat missen ervan uitgaande dat u beoogt iedereen in onze samenleving optimaal te willen informeren over mogelijke schadelijke gevolgen van alcoholgebruik voor de gezondheid.

Tenslotte wil ik u graag verzoeken een zorgvuldige analyse uit te voeren naar de gehanteerde definitie van binge drinken. U spreekt in uw document van 6 glazen of meer per gelegenheid terwijl in veel studies uitgegaan wordt van 4 of meer glazen per gelegenheid voor vrouwen en 5 of meer per gelegenheid voor mannen. o.a. hanteert het Trimbos-Instituut deze definitie

(<http://www.alcoholinfo.nl/publiek/veelgesteldevragen/resultaten/antwoord/?vraag=29588>)

Hoogachtend,

Met vriendelijke groet,

Ir. Wim van Dalen

Dutch Institute for Alcohol Policy (STAP)

Postbus 9769 | 3506 GT | Utrecht | The Netherlands

Relationship Between Alcohol Consumption and Cardiac Structure and Function in the Elderly The Atherosclerosis Risk in Communities Study

Alexandra Gonçalves, MD, PhD; Pardeep S. Jhund, MB ChB, PhD; Brian Claggett, PhD;
Amil M. Shah, MD, MPH; Suma Konety, MD; Kenneth Butler, PhD;
Dalane W. Kitzman, MD; Wayne Rosamond, PhD, MS; Flavio D. Fuchs, MD, PhD;
Scott D. Solomon, MD

Background—Excessive alcohol consumption is associated with cardiomyopathy, but the influence of moderate alcohol use on cardiac structure and function is largely unknown.

Methods and Results—We studied 4466 participants from visit 5 of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study (76±5 years and 60% women) who underwent transthoracic echocardiography, excluding former drinkers and those with significant valvular disease. Participants were classified into 4 categories based on self-reported alcohol intake: nondrinkers, drinkers of ≤7, ≥7 to 14, and ≥14 drinks per week. We related alcohol intake to measures of cardiac structure and function, stratified by sex, and fully adjusted for covariates. In both genders, increasing alcohol intake was associated with larger left ventricular diastolic and systolic diameters and larger left atrial diameter ($P<0.05$). In men, increasing alcohol intake was associated with greater left ventricular mass (8.2 ± 3.8 g per consumption category; $P=0.029$) and higher E/E' ratio (0.82 ± 0.33 per consumption category; $P=0.014$). In women, increasing alcohol intake was associated with lower left ventricular ejection fraction ($-1.9\pm 0.6\%$ per consumption category; $P=0.002$) and a tendency for worse left ventricular global longitudinal strain ($0.45\pm 0.25\%$ per consumption category; $P=0.07$).

Conclusions—In an elderly community-based population, increasing alcohol intake is associated with subtle alterations in cardiac structure and function, with women appearing more susceptible than men to the cardiotoxic effects of alcohol. (*Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e002846. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002846.)

Key Words: alcohol drinking ■ cardiomyopathies ■ echocardiography ■ heart failure ■ population

Excessive alcohol consumption is associated with alcoholic cardiomyopathy, characterized by enlargement of the heart, increased left ventricular (LV) mass, and ventricular dysfunction.¹ Moreover, alcohol intake has been associated with hypertension, which also contributes to alterations in cardiac structure and function.² Conversely, numerous studies support a protective association between light to moderate drinking with the risk of coronary artery disease (CAD) and even the risk of heart failure.^{3,4} However, the cardiovascular mechanisms of the risks and potential benefits of alcohol are uncertain.^{5,6} Furthermore, the variation in the toxic and protective effects of alcohol by sex remains controversial, as women may be more sensitive than men to the toxic effects of alcohol on cardiac function, developing

alcoholic cardiomyopathy at a lower total lifetime dose of alcohol compared with men.⁷

See Clinical Perspective

See Editorial by Yoneyama and Lima

Several echocardiographic morphological and functional features are known to contribute to risk stratification for heart failure,⁸ but their association with alcohol consumption in the general population, independently of the effects over blood pressure and other factors, is unknown. We assessed the associations between alcohol intake and cardiac structure and function in elderly men and women in the large community-based Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.

Received October 31, 2014; accepted March 17, 2015.

From the Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA (A.G., P.S.J., B.C., A.M.S., S.D.S.); University of Porto Medical School, Porto, Portugal (A.G.); Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom (P.S.J.); Cardiovascular Division, University of Minnesota Medical School, Minneapolis (S.K.); Department of Medicine, University of Mississippi Medical Centre, Jackson (K.B.); Department of Cardiology, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC (D.W.K.); Department of Epidemiology, Gillings School of Global Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill (W.R.); and Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil (F.D.F.).

Guest Editor for this article was David A. Bluemke, MD, PhD.

The Data Supplement is available at <http://circimaging.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002846/-/DC1>.

Correspondence to Scott D. Solomon, MD, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis St, Boston, MA 02115. E-mail ssolomon@rics.bwh.harvard.edu

© 2015 American Heart Association, Inc.

Circ Cardiovasc Imaging is available at <http://circimaging.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002846

Methods

Study Sample

The overall ARIC study is an ongoing, prospective observational study. Detailed study rationale, design, and procedures have been previously published.⁹ The original cohort included 15 792 men and women aged 45 to 64 years recruited between 1987 and 1989 (visit 1), selected from 4 communities in the United States: Forsyth County, North Carolina; Jackson, Mississippi; Minneapolis, Minnesota; and Washington County, Maryland. Subsequently, 3 follow-up visits (visit 2–4) occurred at 3-year intervals, with annual telephone interviews conducted between visits. Between 2011 and 2013, 6118 surviving participants performed echocardiography during visit 5, in all 4 ARIC field centers. Institutional review boards from each site approved the study, and informed consent was obtained from all participants.

Our analyses were restricted to the participants who were self-described as black or white (n=6102). We excluded participants without alcohol consumption data (n=149), those classified as former drinkers (n=1459), and those with moderate to severe valvular disease (n=28). A total of 4466 participants, 1781 men and 2685 women, constitute the sample for the present analysis.

Measurements

Alcohol Consumption

Alcohol consumption was ascertained at all visits by means of an interviewer-administered questionnaire. Subjects were asked if they currently drank alcoholic beverages and, if not, whether they had done so in the past. Current drinkers were asked how often they usually drank wine, beer, or liquor per week. In calculating the amount of alcohol consumed (in grams per week), it was assumed that 4 ounces (118 mL) of wine contains 10.8 g, 12 ounces (355 mL) of beer contains 13.2 g, and 1.5 ounces (44 mL) of liquor contains 15.1 g of ethanol. Subsequently, grams of ethanol were converted to drinks per week (14 g of alcohol=1 drink), and participants were classified into 4 categories, as in previous publications,⁶ according to their alcohol consumption at visit 5: nondrinkers, drinkers of ≤ 7 , ≥ 7 to 14, and ≥ 14 drinks per week. Nondrinking participants at visit 5, who had reported alcohol consumption in visits 1 to 4, were classified as former drinkers and excluded from the analysis. Alcohol consumption measured at visit 5 was used as primary exposure variable in the analysis. In addition, we estimated cumulative average alcohol intake using data acquired from questionnaire responses at all visits, for a mean time exposure of 23.6 ± 0.9 years. The calculation of this variable included the estimation of 4 separate time intervals (visit 1 to visit 2, visit 2 to visit 3, etc.). For each time interval, we estimate the average alcohol consumption by averaging the consumption levels reported at the beginning and end of the interval. We then take a weighted average of the 4 interval estimates, weighting according to the number of days elapsed between the 2 visits. If a participant was missing alcohol consumption for a certain visit, the measurements from the available years were averaged. Cumulative average alcohol intake was also converted to the previously described 4 categories of drinks per week.⁶

Echocardiography Protocol

The echocardiographic imaging and analysis protocol have been previously described in detail.¹⁰ All echocardiograms were performed using dedicated Philips IE33 Ultrasound systems with Vision 2011, using a preprogrammed acquisition protocol. All studies were acquired and stored digitally and transferred from field centers to a secure server at the Corelab, the Echocardiography Reading Center (ERC; Brigham and Women's Hospital, Boston, MA), where echocardiographic measures were performed and over read, using proprietary validated echocardiographic analysis software.

All echocardiograms were obtained in a manner most consistent with good clinical practice, recording ≥ 3 full cardiac cycles for each view for patients in sinus rhythm and 1 or more 5-second acquisitions per view, for subjects in atrial fibrillation. LV dimensions, wall thickness, anterior–posterior left atrial (LA) dimension, and outflow tract diameter were measured from the parasternal long-axis

view according to the recommendations of the American Society of Echocardiography.¹¹ LV mass was calculated from LV linear dimensions and indexed to body surface area as recommended by American Society of Echocardiography guidelines. LV hypertrophy was defined as LV mass indexed to body surface area (LV mass index) >115 g/m² in men or >95 g/m² in women. Relative wall thickness was calculated from LV end-diastolic dimension and posterior wall thickness. LV volumes were calculated by the modified Simpson method using the apical 4- and 2-chamber views, and LV ejection fraction was derived from volumes in the standard manner. LA volume was measured by the method of disks using apical 4- and 2-chamber views at an end-systolic frame preceding mitral valve opening. Early transmitral velocity (E wave) was measured by pulsed-wave Doppler from the apical 4-chamber view with the sample volume positioned at the tip of the mitral leaflets. Peak lateral and septal mitral annular relaxation velocities (E') were assessed using tissue Doppler imaging¹² and LV diastolic function classified according to Olmsted criteria.¹³ Right ventricular (RV) function was assessed using the tricuspid annular peak systolic velocity measured from the lateral tricuspid annulus, and RV fractional area change was calculated as the percent change in cavity area from end-diastolic to end-systolic tracings of the RV cavity in the apical 4-chamber view. Peak tricuspid regurgitation velocity was measured, and peak RV-to-right atrial systolic gradient was calculated as $4 \times (\text{peak tricuspid regurgitation velocity})$.

Deformation analysis was performed using the TomTec Cardiac Performance Analysis package. Analysis was performed on 2-dimensional images acquired at a frame rate of 50 to 80 frames per second. Longitudinal strain was measured by tracing the endocardial borders in the apical 4-chamber and 2-chamber views. Peak longitudinal strain and strain rate were computed automatically, generating regional data from 6 segments and an average value for each view.

Measurement of Other Baseline Covariates

Standardized and validated interviewer-administered questionnaires included the assessment of smoking, current medication, the presence of CAD, or diabetes mellitus. Interviews included the assessment of annual income and educational level, with high education defined as any college or graduate or professional school attendance. Information on demographics, anthropometric measures, and blood pressure was obtained at the time of echocardiography. Established definitions for hypertension, obesity, diabetes mellitus, CAD, and smoking status were used as previously described in the ARIC study.¹⁴ Total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL), and triglycerides levels were measured in a centralized laboratory, and subsequently, low-density lipoprotein cholesterol was calculated. The assays and their performance have been previously reported.¹⁵ For the purpose of this study, results from visit 5 were considered.¹⁶

Statistical Methods

The analyses were performed overall and separately for each sex. For the 4 groups (nondrinkers, ≤ 7 , ≥ 7 –14, and ≥ 14 drinks per week), summary statistics for covariates were calculated as counts and percentages or means and SD for categorical and continuous data, respectively. Comparisons of baseline characteristics between the 4 groups were made using trend tests by regression methods and χ^2 tests for trend for continuous and dichotomous variables, respectively.

Using multivariate linear and logistic models, we examined separately the association of both alcohol intake at visit 5 and cumulative average alcohol intake, with measures of cardiac structure and function, stratified by sex, and adjusted for 3 different models: Model 1, which included age, body mass index, diabetes mellitus, antihypertensive medication, systolic blood pressure, and previously diagnosed myocardial infarction; Model 2, which included Model 1 variables, plus education, income level, and cigarette smoking in all visits; and Model 3, including Model 2 variables with body size represented by body surface area instead of body mass index. The primary analysis variable was the alcohol consumption measured at visit 5, and the main results are presented according to Model 2. The analysis with the cumulative average alcohol consumption was performed as sensitivity analysis. In addition to the test for trend across

alcohol consumption categories, we also tested for multivariate linear and curvilinear association between the continuous measure of alcohol consumption at baseline and measures of cardiac measures of cardiac structure and function. In the presence of nonlinear associations, we used a restricted cubic spline model with the number of knots chosen on the basis of maximizing goodness of fit (ie, minimizing Akaike information criterion). Tests for interaction were performed using the likelihood ratio test comparing models with and without interaction terms between either sex or race and the continuous visit 5 drinking status variable(s). Two-sided P values <0.05 were considered significant. Analyses were performed using Stata version 13.1 (Stata Corp, College Station, TX).

Results

The final analysis data set included 4466 participants with a mean age of 76 ± 5 years, and $\approx 54\%$ of subjects reported no alcohol consumption. Overall 2685 (60%) were women and 873 (20%) were black. Table 1 illustrates the characteristics of the study population according to the categories of alcohol intake at visit 5. Nondrinkers were more likely to be women with higher body mass index, and nondrinkers of both sexes were older, had lower education level and lower annual income, and were more likely to be diabetic, to have lower low-density cholesterol and HDL cholesterol, and higher triglyceride/HDL ratio. Drinkers of ≥ 14 drinks per week of both sexes were more frequently smokers and had higher low-density cholesterol and HDL. The relationship between alcohol consumption and hypertension was U-shaped in both sexes, with hypertension being more frequent among nondrinkers and in those participants drinking ≥ 14 drinks per week. There was no significant trend in the prevalence of CAD by category of alcohol intake.

Increasing alcohol intake was associated with larger LV diastolic and systolic diameter and larger LA diameter in men and women (Table 2). Among men, increasing alcohol intake was associated with greater LV mass, higher E/E' ratio and tricuspid annulus peak systolic velocity, and a tendency for larger RV diastolic area. In women, increasing alcohol intake was associated with lower LV ejection fraction and a propensity toward worse peak longitudinal LV strain and increased time to peak longitudinal LV strain (Table 3). In spite of increasing LV end-diastolic diameter, no significant increase in LV volumes was observed in either men or women according to alcohol intake.

The linear association between the continuous measurement of alcohol consumption and LV end-diastolic diameter and LV mass confirmed the results obtained by the multivariate linear model (Figure 1). In addition, we observed a significant reduction in LV relative wall thickness, by increasing alcohol intake and a higher prevalence of LV hypertrophy in men with higher alcohol consumption (Table 2).

We observed a significant interaction between sex and alcohol intake with respect to LV ejection fraction ($P=0.03$) and tricuspid annulus peak systolic velocity ($P=0.002$), in addition to a nominal association in the interaction with respect to peak systolic longitudinal strain ($P=0.08$; Table 3; Figure 2), with women demonstrating worse LV and RV function for any given degree of alcohol consumption, compared with men. We found no significant differences in diastolic function category classification, according to alcohol consumption, but drinkers of ≥ 14 drinks per week were less likely to have mild

diastolic dysfunction and more prone to have moderate-severe (diastolic dysfunction). However, 19% of participants were unclassifiable according to Olmsted criteria.

We observed a significant interaction between race and alcohol intake in men only for LV end-diastolic diameter, with greater increases in LV end-diastolic diameter in black men than in white men, for the same amount of alcohol intake ($P=0.008$; Figure I in the Data Supplement). However, the limited number of black participants, particularly in the highest drinking category, 14 (9.5%) men and 3 (6.4%) women, might have limited the power to estimate potential differences by race.

Discussion

In this study, alcohol intake was independently associated with larger LV diastolic and systolic diameter and larger LA diameter in men and women. Among men, increasing alcohol intake was associated with greater LV mass, higher E/E' ratio, and higher tricuspid annulus peak systolic velocity. In women, increasing alcohol intake was linearly associated with lower LV ejection fraction, and there was a propensity for worse peak longitudinal LV strain.

Alcohol is a known dose-dependent cardiac toxin, but myocardial damage may be a consequence of direct toxic effects of alcohol or its metabolites by ethanol-induced apoptosis,¹⁷ associated hypertension,¹⁸ coexisting nutritional deficiencies, or, rarely, toxic additives to alcoholic beverages.¹⁹ Alcoholic cardiomyopathy is characterized by enlargement of the heart, increased LV mass, and ventricular dysfunction¹; besides, total lifetime dose of ethanol correlates inversely with LV ejection fraction and directly with LV mass.²⁰ Subtle signs of cardiac abnormalities as LV dilatation and impaired LV relaxation have also been reported in chronic asymptomatic heavy drinkers,²¹ and previous small studies have described depression of LV contractility by acute alcohol consumption, evaluated by ejection fraction²² or by global longitudinal strain, which may allow detection of earlier stages of LV dysfunction.²³ Similarly, reversible myocardial injury has been reported after binge drinking in healthy volunteers, with myocardial hyperenhancement demonstrated on MRI.²³ However, in spite of the awareness of alcohol induced LV injury and dysfunction by heavy alcohol intake, associations between alcohol consumption and measures of cardiac structure and function in the general population are mostly unknown.

In this study, of an elderly community-based cohort, we found that alcohol intake was independently associated with larger LA and LV diameters, in both men and women, and with increasing LV mass among men. In patients with CAD, heavier alcohol consumption has been associated with a 5-year increase in LA volume,²⁴ but the association between LA dimensions and alcohol consumption in the community was generally unknown. LA enlargement is a robust predictor of cardiovascular outcomes,²⁵ and it has been associated with the incidence and prevalence of heart failure with reduced and preserved LV ejection fraction.²⁶ Similarly, LV mass is strongly associated with incidence of cardiovascular disease and death.²⁷ Our results are consistent with those reported with respect to LV mass in the Framingham Study, as alcohol intake was positively associated with LV mass in men but not in women.²⁸ Moreover, alcohol intake was associated with

Table 1. Participants Characteristics According to Alcohol Consumption* and Sex

No. of Drinks per wk	Nondrinker	0 to 7	7 to 14	≥14	P Value
Total participants (n, %)	2402 (53.7)	1467 (32.8)	402 (9.0)	195 (4.4)	...
M	665 (37.3)	707 (39.7)	261 (14.7)	148 (8.3)	...
W	1737 (64.7)	760 (28.3)	141 (5.3)	47 (1.8)	...
Age, y					
M	76.9±5.1	76.2±5.4	75.7±4.6	75.4±4.8	<0.001
W	76.1±5.2	74.9±4.8	75.4±4.8	74.9±4.5	<0.001
White (n, %)					
M	530 (79.7)	628 (88.8)	239 (91.6)	134 (90.5)	<0.001
W	1203 (69.3)	678 (89.2)	137 (97.2)	44 (93.6)	<0.001
BMI, kg/m ²					
M	28.8±5.1	28.4±4.3	28.1±4.3	28.2±4.6	0.028
W	29.4±6.4	27.3±5.4	26.2±4.4	27.4±6.5	<0.001
Hypertension (n, %)					
M	560 (84.2)	573 (81.0)	206 (78.9)	128 (86.5)	0.244
W	1497 (86.2)	582 (76.6)	109 (77.3)	41 (87.2)	<0.001
DM (n, %)					
M	257 (38.8)	212 (30.2)	66 (25.5)	47 (31.8)	0.001
W	596 (34.8)	153 (20.3)	22 (15.7)	7 (15.2)	<0.001
CAD (n, %)					
M	67 (10.5)	68 (10.2)	22 (9.2)	12 (8.6)	0.411
W	84 (5.1)	29 (4.1)	7 (5.4)	0 (0.0)	0.204
Current smoker (n, %)					
M	21 (3.2)	33 (4.7)	18 (6.9)	17 (11.5)	<0.001
W	65 (3.7)	56 (7.4)	17 (12.1)	7 (14.9%)	0.246
LDL cholesterol, mg/dL					
M	94.4±32.5	97.3±32.7	98.9±37.9	99.5±32.5	0.026
W	108.6±34.2	112.8±33.2	115.4±33.2	116.1±35.9	<0.001
HDL cholesterol, mg/dL					
M	43.4±9.7	46.2±10.1	50.1±12.7	54.3±15.4	<0.001
W	54.8±12.8	59.8±14.6	67.5±17.9	67.5±13.8	<0.001
Triglycerides, mg/dL					
M	127.6±68.8	123.4±60.5	123.7±74.7	130.4±82.4	0.8755
W	129.0±65.3	124.2±57.3	118.6±56.8	126.4±57.7	0.0354
TG/HDL					
M	3.2±2.1	2.9±1.8	2.7±2.0	2.7±2.4	0.0004
W	2.6±1.7	2.3±1.7	2.0±1.5	2.0±1.0	<0.001
High education level (n, %)					
M	275 (41.4)	430 (60.8)	169 (64.8)	80 (54.1)	<0.001
W	603 (34.7)	396 (52.1)	81 (57.4)	25 (53.2)	<0.001
Income>50 000/y (n, %)					
M	243 (39.1)	404 (59.6)	166 (65.1)	75 (52.8)	<0.001
W	373 (24.0)	338 (49.1)	68 (54.0)	23 (50.0)	<0.001

BMI indicates body mass index; CAD, coronary artery disease; DM, diabetes mellitus; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; M, men; TG, triglyceride; and W, women.

*Categories defined according to alcohol consumption at visit 5. *P* value for trend, considering alcohol consumption at visit 5.

higher E/E' ratio among men, suggesting increasing LV diastolic pressures.

Men had better measurements of RV systolic function with increasing alcohol intake, in contrast to women.

There are limited data on the effects of alcohol on RV function, but it has been reported that low doses of alcohol in normal healthy individuals may lead to dilation of RV end-diastolic diameter and to an acute increase

Table 2. Echocardiographic Morphological Characteristics According to Alcohol Consumption and Sex

No. of Drinks per wk	Nondrinker	0 to 7	7 to 14	≥14	Model 1: Alcohol Consumption Visit 5		Model 2: Alcohol Consumption Visit 5		Model 2: Cumulative Average Alcohol Consumption	
					Coefficient (SE)	P Value	Coefficient (SE)	P Value	Coefficient (SE)	P Value
Total participants (n, %)	2402 (53.7)	1467 (32.8)	402 (9.0)	195 (4.4)
M	665 (37.3)	707 (39.7)	261 (14.7)	148 (8.3)
W	1737 (64.7)	760 (28.3)	141 (5.3)	47 (1.8)
LV end-diastolic diameter, cm										
M	4.6±0.5	4.7±0.5	4.7±0.5	4.7±0.5	0.19 (0.04)	<0.001	0.18 (0.04)	<0.001	.19 (0.04)	<0.001
W	4.2±0.5	4.2±0.4	4.3±0.4	4.3±0.4	0.10 (0.03)	0.004	0.11 (0.04)	0.008	0.15 (0.04)	0.001
LV end-systolic diameter, cm										
M	2.8±0.6	2.9±0.6	2.9±0.5	2.9±0.5	0.12 (0.04)	0.003	0.11 (0.04)	0.014	0.13 (0.04)	0.005
W	2.5±0.4	2.5±0.4	2.6±0.5	2.5±0.5	0.12 (0.03)	0.001	0.14 (0.03)	0.001	0.17 (0.04)	<0.001
LV end-diastolic volume, mL										
M	98.5±26.3	99.4±26.0	100.8±23.8	99.9±23.1	1.8 (1.9)	0.344	0.95 (2.1)	0.654	1.7 (2.1)	0.414
W	70.8±17.7	69.3±15.7	69.0±15.3	68.9±14.8	0.40 (1.4)	0.782	0.37 (1.6)	0.820	0.48 (1.7)	0.782
LV mass, g										
M	170.3±51.4	169.9±44.7	172.5±45.9	175.6±50.1	9.7 (3.5)	0.006	8.2 (3.8)	0.029	9.7 (3.7)	0.010
W	135.4±37.4	128.3±34.4	126.5±30.6	129.3±27.1	-0.07 (2.8)	0.980	0.49 (3.2)	0.877	2.9 (3.3)	0.391
LV mass index, g/m ²										
M	85.2±24.5	84.5±20.7	85.3±20.5	86.1±21.2	2.7 (1.7)	0.111	2.5 (1.8)	0.166	3.9 (1.8)	0.033
W	76.7±19.1	74.2±18.1	74.3±17.1	75.1±14.2	-0.61 (1.5)	0.701	0.06 (1.7)	0.969	1.5 (1.8)	0.410
Relative wall thickness, cm										
M	0.43±0.08	0.41±0.07	0.41±0.07	0.42±0.08	-0.01 (0.001)	0.011	-0.01 (0.001)	0.009	-0.01 (0.00)	0.006
W	0.43±0.08	0.42±0.07	0.42±0.05	0.41±0.06	-0.01 (0.001)	0.010	-0.01 (0.001)	0.047	-0.01 (0.00)	0.025
LV hypertrophy (n, %)										
M	68 (10.2)	64 (9.1)	26 (10.0)	20 (13.5)	1.4 (0.39)	0.140	1.5 (0.45)	0.131	1.6 (0.46)	0.090
W	258 (14.9)	78 (10.3)	16 (11.3)	5 (10.6)	0.75 (0.22)	0.347	0.83 (0.27)	0.593	0.95 (0.33)	0.885
LA maximal AP diameter, cm										
M	3.7±0.6	3.8±0.5	3.8±0.5	3.8±0.5	0.17 (0.03)	<0.001	0.16 (0.04)	<0.001	0.18 (0.04)	<0.001
W	3.4±0.5	3.4±0.4	3.4±0.5	3.4±0.5	0.11 (0.04)	0.005	0.12 (0.04)	0.008	0.14 (0.04)	0.002
LA maximal volume, mL										
M	56.2±26.2	54.7±21.3	56.7±21.5	58.1±20.3	3.6 (1.8)	0.043	3.2 (1.9)	0.096	3.3 (1.9)	0.093
W	45.2±15.7	42.6±14.3	42.4±13.7	41.5±11.7	-0.46 (1.2)	0.722	-0.7 (1.4)	0.618	-0.14 (1.5)	0.924
RV end-diastolic area, cm ²										
M	22.2±5.4	22.5±5.4	23.5±5.6	23.2±5.5	1.5 (0.45)	0.001	1.1 (0.48)	0.021	0.80 (0.49)	0.100
W	17.8±4.4	17.4±4.0	17.1±3.8	17.2±3.3	0.23 (0.31)	0.545	0.001 (0.40)	0.999	-0.12 (0.46)	0.788

Model 1: adjusted for age, body mass index, diabetes mellitus, previously diagnosed myocardial infarction, antihypertensive treatment and systolic blood pressure. Model 2: adjusted for Model 1+ education and income level and cigarette smoking in all visits. Coefficient (SE) indicates estimated difference per consumption category (SE); LA, left atrial; LV, left ventricle; M, men; RV, right ventricle; and W, women.

in some indices of RV function.²⁹ Conversely, studies on dogs reported that moderate or high doses of alcohol were associated with RV myocardial dysfunction in a dose-dependent manner.³⁰

The sex-related differences in the association between alcohol intake and echocardiography measures of structure and function cannot be explained by differences in age, body mass index or body surface area, current antihypertensive treatment, systolic blood pressure, prevalence of diabetes

mellitus or CAD, socioeconomic status, or smoking. They also cannot be plausibly explained by sex differences in alcohol intake reporting, as we observed consistent positive associations between alcohol intake and HDL levels, a biological marker of alcohol consumption,³¹ in both men and women. Similarly, the triglyceride/HDL ratio, a predictor of cardiovascular disease and known to be inversely associated with alcohol drinking,³² decreased with alcohol consumption in both men and women. There are several different mechanisms

Table 3. Echocardiographic Functional Characteristics According to Alcohol Consumption and Sex

No. of Drinks per wk					Model 1: Alcohol Consumption Visit 5		Model 2: Alcohol Consumption Visit 5		Model 2: Cumulative Average Alcohol Consumption	
	Nondrinker	0 to 7	7 to 14	≥14	Coefficient (SE)	P Value	Coefficient (SE)	P Value	Coefficient (SE)	P Value
Total participants (n, %)	2402 (53.7)	1467 (32.8)	402 (9.0)	195 (4.4)
M	665 (37.3)	707 (39.7)	261 (14.7)	148 (8.3)
W	1737 (64.7)	760 (28.3)	141 (5.3)	47 (1.8)
LV ejection fraction, %										
M	63.6±7.1	63.6±7.5	63.1±6.3	64.3±6.5	0.17 (0.55)	0.752	0.11 (0.59)	0.845	-0.13 (0.60)	0.818
W	66.5±5.9	66.2±5.7	65.6±6.9	65.5±6.5	-1.2 (0.54)	0.020	-1.9 (0.62)	0.002	-2.1 (0.66)	0.001
Global long. LV strain, %										
M	-17.3±2.9	-17.5±2.6	-17.4±2.5	-17.4±2.7	-0.005(0.21)	0.808	.001 (0.23)	0.983	.05 (0.23)	0.823
W	-18.3±2.5	-18.6±2.4	-18.1±2.5	-18.1±2.4	0.45 (0.22)	0.044	0.45 (0.25)	0.075	0.42 (0.27)	0.121
SD time to peak longitudinal LV strain, ms										
M	66.9±43.6	66.9±39.0	61.1±32.4	63.1±48.4	-4.2 (3.3)	0.206	-2.4 (3.7)	0.521	-5.4 (3.7)	0.145
W	59.9±33.2	57.6±28.5	52.2±26.8	58.7±25.3	-6.0 (2.9)	0.042	-6.4 (3.3)	0.055	-6.2 (3.5)	0.078
E/A ratio										
M	0.9±0.4	0.9±0.3	0.9±0.3	0.9±0.4	.04 (0.02)	0.100	0.01 (0.02)	0.593	-0.001 (0.02)	0.895
W	0.8±0.3	0.9±0.3	0.9±0.3	0.9±0.3	0.11 (0.02)	<0.001	0.08 (0.02)	0.005	0.06 (0.03)	0.030
E/E' ratio										
M	9.4±3.8	9.5±3.8	9.7±4.6	10.1±3.7	1.1 (0.30)	<0.001	.82 (0.33)	0.014	.59 (0.33)	0.077
W	10.8±4.1	10.6±4.0	10.3±3.8	11.14±4.0	-0.02 (0.35)	0.948	-0.19 (0.41)	0.643	-0.24 (0.43)	0.577
LV diastolic function classification (n, %)										
M					-0.01 (0.02)	0.508	-0.03 (0.09)	0.704	-0.02 (0.09)	0.816
Unclassified	82 (13.3)	97 (14.8%)	33 (13.7)	20 (14.8)	0.03 (0.02)	0.212	0.02 (0.03)	0.460	0.02 (0.03)	0.389
Normal	202 (32.7)	236 (35.9%)	100 (41.5)	53 (39.3)	0.04 (0.03)	0.212	0.04 (0.04)	0.251	0.01 (0.04)	0.828
Mild	194 (31.4)	181 (27.5%)	51 (21.2)	23 (17.0)	-0.14 (0.03)	<0.001	-0.13 (0.04)	0.001	-0.07 (0.04)	0.054
Moderate-severe	140 (22.7)	143 (21.8%)	57 (23.7)	39 (28.9)	0.65 (0.35)	0.063	0.06 (0.03)	0.114	0.04 (0.03)	0.270
LV diastolic function classification (n, %)										
W					-0.01 (0.10)	0.865	-0.10 (0.12)	0.401	-0.11 (0.12)	0.387
Unclassified	387 (23.0)	145 (19.8%)	32 (23.9)	12 (26.1)	0.02 (0.03)	0.790	0.02 (0.04)	0.528	0.01 (0.04)	0.664
Normal	371 (22.0)	213 (29.0%)	40 (29.9)	12 (26.1)	0.04 (0.03)	0.274	0.06 (0.04)	0.172	0.08 (0.04)	0.061
Mild	405 (24.0)	139 (18.9%)	22 (16.4)	5 (10.9)	-0.09 (0.03)	0.011	-0.10 (0.04)	0.019	-0.12 (0.04)	0.007
Moderate-severe	521 (30.9)	237 (32.3%)	40 (29.9)	17 (37.0)	0.04 (0.04)	0.303	0.01 (0.04)	0.792	0.01 (0.05)	0.760
RV fractional area change										
M	0.50±0.08	0.50±0.08	0.51±0.07	0.51±0.08	0.01 (0.001)	0.083	0.001 (0.001)	0.382	-0.001 (0.001)	0.935
W	0.54±0.08	0.53±0.08	0.53±0.08	0.53±0.07	-0.01 (0.01)	0.049	-0.00(0.00)	0.275	-0.01 (0.001)	0.240
Tricuspid annulus peak systolic velocity, cm/s										
M	11.3±2.8	11.5±3.1	11.8±3.1	12.3±3.1	0.86 (0.23)	<0.001	0.86 (0.23)	0.001	0.84 (0.26)	0.012
W	11.7±2.9	11.8±2.7	11.5±2.8	11.7±2.9	-0.12 (0.25)	0.618	-0.12 (0.25)	0.719	-0.10 (0.28)	0.969

Model 1: adjusted for age, body mass index, diabetes mellitus, previously diagnosed myocardial infarction, antihypertensive treatment and systolic blood pressure. Model 2: adjusted for Model 1+education and income level and cigarette smoking in all visits. Coefficient (SE) indicates estimated difference per consumption category (SE); LV, left ventricle; M, men; RV, right ventricle; and W, women.

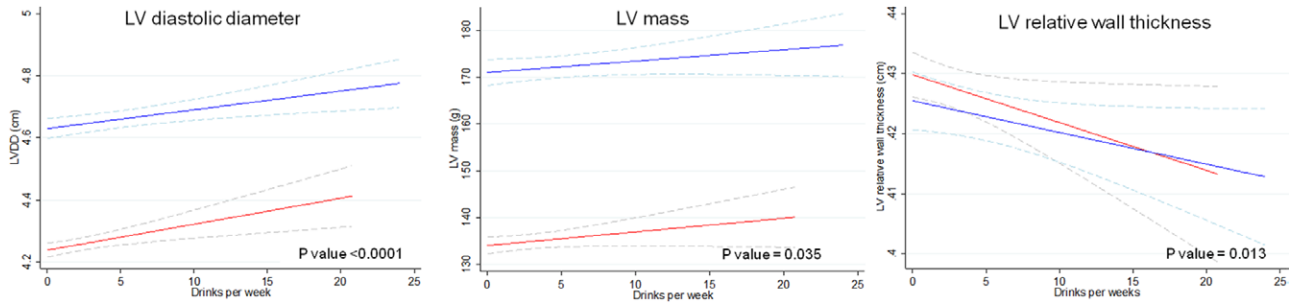


Figure 1. Multivariate analysis of morphological echocardiography characteristics, as a function of alcohol intake, by sex. Multiple linear regression analysis models with 95% confidence intervals indicated by the dashed lines. Models are adjusted for age, body mass index, diabetes mellitus, previously diagnosed myocardial infarction, antihypertensive treatment, systolic blood pressure, education, income level, and cigarette smoking in all visits. *P* values for overall relationship is shown. Blue lines represent men, and red lines represent women. In men and women, left ventricular (LV) end-diastolic diameter (LVDD) and LV mass increase and LV relative wall thickness reduces, by alcohol intake.

by which the effects of alcohol on the heart may differ by sex. Women absorb and metabolize alcohol differently than men,³³ and women seem to be more sensitive than men to the toxic effects of alcohol on cardiac function, developing alcoholic cardiomyopathy with a lower total lifetime dose of alcohol compared with men.^{7,34} Consistent with these findings, our study shows associations between alcohol intake and subclinical changes in cardiac structure in both sexes, although only among women, increasing alcohol intake was associated with reduction of LV and RV systolic function. Interestingly, although we observed the classic U-shaped relationship between alcohol consumption and hypertension,² there was no threshold for alcohol protection, when associated with measures of cardiac structure and function in this cohort. However, the possibility that the effects of alcohol consumption may be partly mediated by increased blood pressure cannot be ruled out. In addition, alcohol affects sex hormones metabolism,³⁵ which have been associated with cardiac morphology and function, particularly, higher levels of androgens were associated with greater RV mass and volumes in both sexes. Thus, the part of sex hormones in the sex-related differences in the association between alcohol intake and cardiac structure and function cannot be excluded.³⁶

Several limitations should be noted. This is an observational study, and alcohol consumption was self-reported in a questionnaire administered by an interviewer; thus,

participants may have under-reported their consumption level. Our population only includes participants aged >65 years, and the number of black participants was too small for interpretation of race-related differences. Therefore, our observations may not be generalizable to other populations. As in any observational study, potential confounding by unmeasured factors can contribute to biased estimates, and the associations observed between alcohol consumption and subclinical changes of cardiac structure and function cannot be assumed to be causal; hence, our results should be interpreted accordingly.

The strengths of this study include its large size, the ability to control for cardiovascular risk factors, CAD, socioeconomic status, and demographic factors. Moreover, we analyzed associations by time updated cumulative average alcohol consumption during 23.6 ± 0.9 years, we excluded former drinkers, minimizing the potential bias because of drinking cessation because of illness, and we were able to analyze sex-specific differences in the association of alcohol intake and measures of cardiac structure and function. In addition, we followed a rigorous echocardiographic protocol using modern echocardiographic techniques.

In summary, we found that increasing alcohol intake in among the elderly is associated with mild alterations in cardiac structure and function. In women, moderate alcohol consumption was associated with modest reduction in systolic

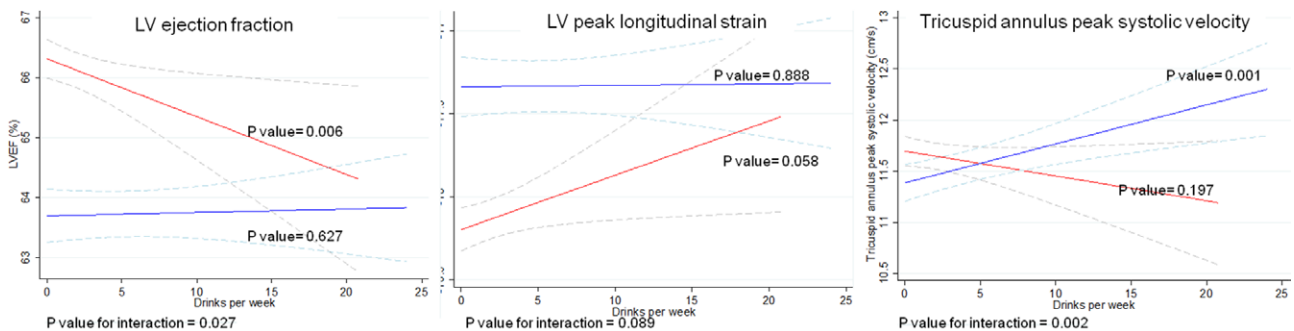


Figure 2. Multivariate analysis of functional echocardiography characteristics, as a function of alcohol intake by sex. Multiple linear regression analysis models with 95% confidence intervals indicated by the dashed lines. Models are adjusted for age, body mass index, diabetes mellitus, previously diagnosed myocardial infarction, antihypertensive treatment, systolic blood pressure, education, income level, and cigarette smoking in all visits. *P* values represented for overall relationship by sex and for interaction between sex and alcohol intake. Blue lines represent men, and red lines represent women. Women present worse left ventricular (LV) and right ventricular (RV) function for any given degree of alcohol consumption, compared with men. LVEF indicates left ventricular ejection fraction.

function, potentially contributing to a higher risk of alcoholic cardiomyopathy, for any given level of alcohol intake.

Sources of Funding

The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study was carried out as a collaborative study supported by National Heart, Lung, and Blood Institute contracts (HHSN268201100005C, HHSN268201100006C, HHSN268201100007C, HHSN2682011-00008C, HHSN268201100009C, HHSN268201100010C, HHSN-268201100011C, and HHSN268201100012C). We thank the staff and participants of the ARIC study for their important contributions. Dr Gonçalves received funds from Portuguese Foundation for Science and Technology Grant HMSP-ICS/007/2012.

Disclosures

None.

References

- Mathews EC Jr, Gardin JM, Henry WL, Del Negro AA, Fletcher RD, Snow JA, Epstein SE. Echocardiographic abnormalities in chronic alcoholics with and without overt congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1981;47:570–578.
- Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, Nieto FJ, Heiss G. Alcohol consumption and the incidence of hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Hypertension.* 2001;37:1242–1250.
- Walsh CR, Larson MG, Evans JC, Djousse L, Ellison RC, Vasani RS, Levy D. Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 2002;136:181–191.
- Goncalves A, Claggett B, Jhund PS, Rosamond W, Deswal A, Aguilar D, Shah AM, Cheng S, Solomon SD. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities study [published online ahead of print January 19, 2015]. *Eur Heart J.* doi: 10.1093/eurheartj/ehu514. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=25602025>.
- Djoussé L, Gaziano JM. Alcohol consumption and risk of heart failure in the Physicians' Health Study I. *Circulation.* 2007;115:34–39. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661868.
- Bryson CL, Mukamal KJ, Mittleman MA, Fried LP, Hirsch CH, Kitzman DW, Siscovick DS. The association of alcohol consumption and incident heart failure: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:305–311. doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.066.
- Fernández-Solà J, Estruch R, Nicolás JM, Paré JC, Sacanella E, Antúnez E, Urbano-Márquez A. Comparison of alcoholic cardiomyopathy in women versus men. *Am J Cardiol.* 1997;80:481–485.
- Stevens SM, Farzaneh-Far R, Na B, Whooley MA, Schiller NB. Development of an echocardiographic risk-stratification index to predict heart failure in patients with stable coronary artery disease: the Heart and Soul study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:11–20. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.08.004.
- The ARIC Investigators. The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study: design and objectives. *Am J Epidemiol.* 1989;129:687–702.
- Shah AM, Cheng S, Skali H, Wu J, Mangion JR, Kitzman D, Matsushita K, Konety S, Butler KR, Fox ER, Cook N, Ni H, Coresh J, Mosley TH, Heiss G, Folsom AR, Solomon SD. Rationale and design of a multicenter echocardiographic study to assess the relationship between cardiac structure and function and heart failure risk in a biracial cohort of community-dwelling elderly persons: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7:173–181. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000736.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:79–108. doi: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:165–193. doi: 10.1093/ejehocardiography/epj007.
- Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA.* 2006;296:2209–2216. doi: 10.1001/jama.296.18.2209.
- Folsom AR, Yamagishi K, Hozawa A, Chambless LE; Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Absolute and attributable risks of heart failure incidence in relation to optimal risk factors. *Circ Heart Fail.* 2009;2:11–17. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.794933.
- Sharrett AR, Patsch W, Sorlie PD, Heiss G, Bond MG, Davis CE. Associations of lipoprotein cholesterol, apolipoproteins A-I and B, and triglycerides with carotid atherosclerosis and coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb.* 1994;14:1098–1104.
- Baecke JA, Burema J, Frijters JE. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr.* 1982;36:936–942.
- Fernández-Solà J, Fatjó F, Sacanella E, Estruch R, Bosch X, Urbano-Márquez A, Nicolás JM. Evidence of apoptosis in alcoholic cardiomyopathy. *Hum Pathol.* 2006;37:1100–1110. doi: 10.1016/j.humpath.2006.03.022.
- Cheng CP, Cheng HJ, Cunningham C, Shihabi ZK, Sane DC, Wannenburg T, Little WC. Angiotensin II type 1 receptor blockade prevents alcoholic cardiomyopathy. *Circulation.* 2006;114:226–236. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.596494.
- Alexander CS. Cobalt-beer cardiomyopathy: a clinical and pathologic study of twenty-eight cases. *Am J Med.* 1972;53:395–417.
- Urbano-Márquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F, Grau JM, Mont L, Rubin E. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med.* 1989;320:409–415. doi: 10.1056/NEJM198902163200701.
- Lazarević AM, Nakatani S, Nesković AN, Marinković J, Yasumura Y, Stojčić D, Miyatake K, Bojić M, Popović AD. Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1599–1606.
- Delgado CE, Gortuin NJ, Ross RS. Acute effects of low doses of alcohol on left ventricular function by echocardiography. *Circulation.* 1975;51:535–540.
- Reant P, Chasseriaud W, Pillois X, Dijos M, Arsac F, Roudaut R, Lafitte S. Early detection of left ventricular systolic dysfunction using two-dimensional speckle tracking strain evaluation in healthy subjects after acute alcohol intoxication. *Echocardiography.* 2012;29:927–932. doi: 10.1111/j.1540-8175.2012.01717.x.
- Singh KJ, Cohen BE, Na B, Regan M, Schiller NB, Whooley MA. Alcohol consumption and 5-year change in left atrial volume among patients with coronary heart disease: results from the Heart and Soul study. *J Card Fail.* 2013;19:183–189. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.12.005.
- Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1995;92:835–841.
- Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP, Arnold AM, Manolio TA. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons > or =65 years of age (the cardiovascular health study). *Am J Cardiol.* 2006;97:83–89. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.126.
- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990;322:1561–1566. doi: 10.1056/NEJM199005133222203.
- Manolio TA, Levy D, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB. Relation of alcohol intake to left ventricular mass: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:717–721.
- Cameli M, Ballo P, Garzia A, Lisi M, Bocelli A, Mondillo S. Acute effects of low doses of ethanol on left and right ventricular function in young healthy subjects. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35:1860–1865. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01530.x.
- Kettunen R, Timisjärvi J, Saukko P. The acute dose-related effects of ethanol on right ventricular function in anesthetized dogs. *Alcohol.* 1992;9:149–153.
- Volcik KA, Ballantyne CM, Fuchs FD, Sharrett AR, Boerwinkle E. Relationship of alcohol consumption and type of alcoholic beverage consumed with plasma lipid levels: differences between whites and African Americans of the ARIC study. *Ann Epidemiol.* 2008;18:101–107. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.07.103.

32. Wakabayashi I. Alcohol intake and triglycerides/high-density lipoprotein cholesterol ratio in men with hypertension. *Am J Hypertens*. 2013;26:888–895. doi: 10.1093/ajh/hpt033.
33. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med*. 1990;322:95–99. doi: 10.1056/NEJM199001113220205.
34. Urbano-Márquez A, Estruch R, Fernández-Solá J, Nicolás JM, Paré JC, Rubin E. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA*. 1995;274:149–154.
35. Gordon GG, Altman K, Southren AL, Rubin E, Lieber CS. Effect of alcohol (ethanol) administration on sex-hormone metabolism in normal men. *N Engl J Med*. 1976;295:793–797. doi: 10.1056/NEJM197610072951501.
36. Ventetuolo CE, Ouyang P, Bluemke DA, Tandri H, Barr RG, Bagiella E, Cappola AR, Bristow MR, Johnson C, Kronmal RA, Kizer JR, Lima JA, Kawut SM. Sex hormones are associated with right ventricular structure and function: the MESA-right ventricle study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:659–667. doi: 10.1164/rccm.201007-1027OC.

CLINICAL PERSPECTIVE

In this elderly community-based population, increasing alcohol intake was associated with subtle alterations in cardiac structure and function. In women, moderate alcohol consumption was associated with modest reduction in systolic function, potentially contributing to a higher risk of alcoholic cardiomyopathy, for any given level of alcohol intake. There are several different mechanisms by which the effects of alcohol on the heart may differ by sex. Women absorb and metabolize alcohol differently than men, and women seem to be more sensitive than men to the toxic effects of alcohol on cardiac function, developing alcoholic cardiomyopathy with a lower total lifetime dose of alcohol compared with men. Consistent with these findings, our study shows associations between alcohol intake and subclinical changes in cardiac structure in both sexes, although only among women, increasing alcohol intake was associated with mild reduction of ventricular systolic function. In consequence, this study gives strength to the differences in the sensitivity of toxic alcohol effects by sex, which is in agreement with the international recommendations for a lower threshold of alcohol consumption in women compared with men.

Supplemental Material

Supplemental Table 1. Multiple linear regression model results for Echocardiographic Morphological Characteristics According to Alcohol Consumption and Sex

		Alcohol consumption at Visit 5		Cumulative average alcohol consumption	
		Coef. (SE)	P Value	Coef. (SE)	P Value
LV end diastolic diameter (cm)	M	.15 (.04)	<0.001	.17 (.04)	<0.001
	W	.10 (.04)	0.015	.13 (.04)	0.003
LV end systolic diameter (cm)	M	.09 (.04)	0.037	.11 (.04)	0.001
	W	.14 (.04)	0.001	.16 (.04)	<0.001
LV end diastolic volume (ml)	M	-.39 (2.0)	0.848	1.04 (2.0)	0.616
	W	.40 (1.5)	0.774	.22 (1.6)	0.895
LV mass (g)	M	4.3 (3.7)	0.255	7.4 (3.7)	0.050
	W	-.55 (3.1)	0.862	1.4 (3.3)	0.666
LV mass index (g/m²)	M	1.9 (1.8)	0.310	3.5 (1.8)	0.061
	W	-.44 (1.7)	0.807	.75 (1.9)	0.690
Relative wall thickness (cm)	M	-.01 (.001)	0.006	-.01 (.001)	0.007
	W	-.01 (.001)	0.051	-.01 (.001)	0.049
LV hypertrophy (n, %)	M	1.4 (.41)	0.216	1.5 (.43)	0.136
	W	.80 (.26)	0.507	.85 (.30)	0.659
LA maximal AP diameter (cm)	M	.12 (.04)	0.004	.15 (.04)	<0.001
	W	.10 (.04)	0.023	.11 (.04)	0.015
LA maximal volume (ml)	M	3.6 (1.8)	0.043	2.7 (1.9)	0.158
	W	-.78 (1.4)	0.584	-.54 (1.5)	0.721
RV end diastolic area (cm²)	M	2.1 (1.9)	0.262	.69(.48)	0.150
	W	.23 (.31)	0.545	-.18 (.46)	0.691

Model adjusted for age, body surface area, diabetes, previously diagnosed myocardial infarction, anti-hypertensive treatment, systolic blood pressure, education and income level and cigarette smoking in all visits. Coef. (SE), estimated difference per consumption category (standard error)

Supplemental Table 2. Multiple linear regression model results for Echocardiographic Functional Characteristics According to Alcohol Consumption and Sex

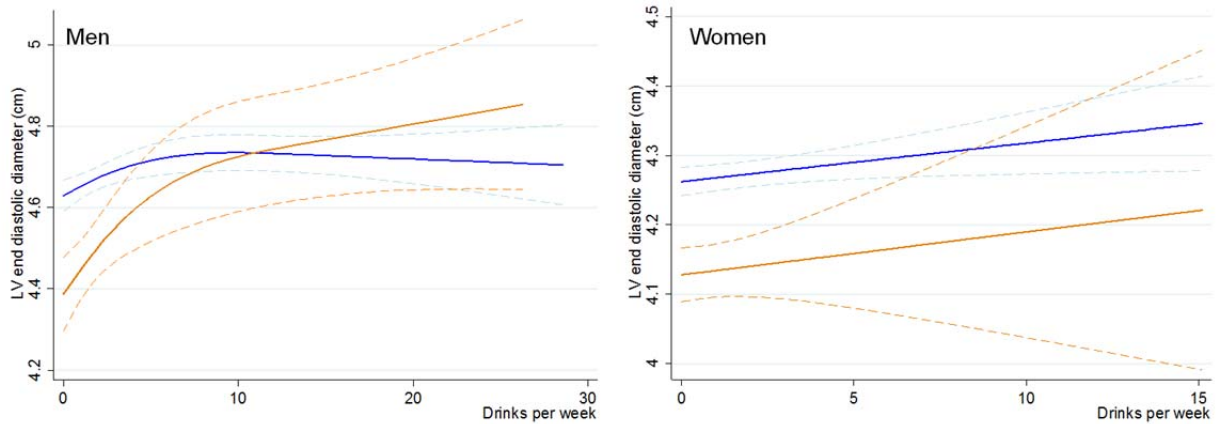
		Alcohol consumption at Visit 5		Cumulative average alcohol consumption	
		Coef. (SE)	P Value	Coef. (SE)	P Value
LV ejection fraction (%)	M	.17 (.59)	0.772	-.12 (.60)	0.837
	W	-1.9 (.62)	0.002	-2.0 (.66)	0.002
Global long. LV strain (%)	M	-.03 (.23)	0.878	-.03 (.24)	0.903
	W	.44 (.25)	0.083	.39 (.27)	0.148
SD Time to peak longitudinal LV strain (msec)	M	-2.5 (3.7)	0.499	-5.4 (3.7)	0.145
	W	-6.2 (3.3)	0.062	-5.6 (3.5)	0.114
E/A ratio	M	.02 (.02)	0.531	-.00 (.02)	0.923
	W	.08 (.02)	0.004	.06 (.03)	0.037
E/E' ratio	M	.74 (.33)	0.028	.54 (.33)	0.107
	W	-.02 (.41)	0.547	-.19 (.43)	0.647
LV diastolic function classification (n, %)	M	-.01 (.02)	0.508	-.02 (.09)	0.781
Unclassified		.03 (.02)	0.212	.02 (.03)	0.439
Normal		.04 (.03)	0.212	.02 (.04)	0.722
Mild		-.14 (.03)	<0.001	-.07(.04)	0.056
Moderate-severe		.65 (.35)	0.063	.03 (.03)	0.316
LV diastolic function classification	W	-.01 (.10)	0.865	-.01 (.12)	0.351
Unclassified		.02 (.03)	0.790	.02 (.04)	0.623
Normal		.04 (.03)	0.274	.08 (.04)	0.057
Mild		-.09 (.03)	0.011	-.12 (.04)	0.006
Moderate-severe		.04 (.04)	0.303	.01 (.05)	0.786
RV fractional area change	M	.01 (.001)	0.254	.001 (.001)	0.901
	W	-.001 (.01)	0.403	-.001 (.01)	0.395
Tricuspid annulus peak systolic velocity (cm/s)	M	.83 (.26)	0.001	.64 (.25)	0.013
	W	-.09 (.28)	0.741	-.06 (.30)	0.822

Model adjusted for age, body surface area, diabetes, previously diagnosed myocardial infarction, anti-hypertensive treatment, systolic blood pressure, education and income level and cigarette smoking in all visits. Coef. (SE), estimated difference per consumption category (standard error)

Supplementary Figure

Title: Multivariate analysis of left ventricular diastolic diameter, as a function of alcohol intake by race, in men and in women

Caption: Restricted cubic spline model with 95% confidence intervals indicated by the dash lines. Model is adjusted for age, body mass index, diabetes, previously diagnosed myocardial infarction, anti-hypertensive treatment, systolic blood pressure education, income level and cigarette smoking in all visits. P value for interaction of race in men=0.008, in women=0.994. Blue lines represent white race, orange lines represent black race.



Relationship Between Alcohol Consumption and Cardiac Structure and Function in the Elderly : The Atherosclerosis Risk in Communities Study

Alexandra Gonçalves, Pardeep S. Jhund, Brian Claggett, Amil M. Shah, Suma Konety, Kenneth Butler, Dalane W. Kitzman, Wayne Rosamond, Flavio D. Fuchs and Scott D. Solomon

Circ Cardiovasc Imaging. 2015;8:

doi: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002846

Circulation: Cardiovascular Imaging is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2015 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 1941-9651. Online ISSN: 1942-0080

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://circimaging.ahajournals.org/content/8/6/e002846>

Data Supplement (unedited) at:

<http://circimaging.ahajournals.org/content/suppl/2015/05/26/CIRCIMAGING.114.002846.DC1.html>

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Circulation: Cardiovascular Imaging* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
<http://www.lww.com/reprints>

Subscriptions: Information about subscribing to *Circulation: Cardiovascular Imaging* is online at:
<http://circimaging.ahajournals.org/subscriptions/>

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?

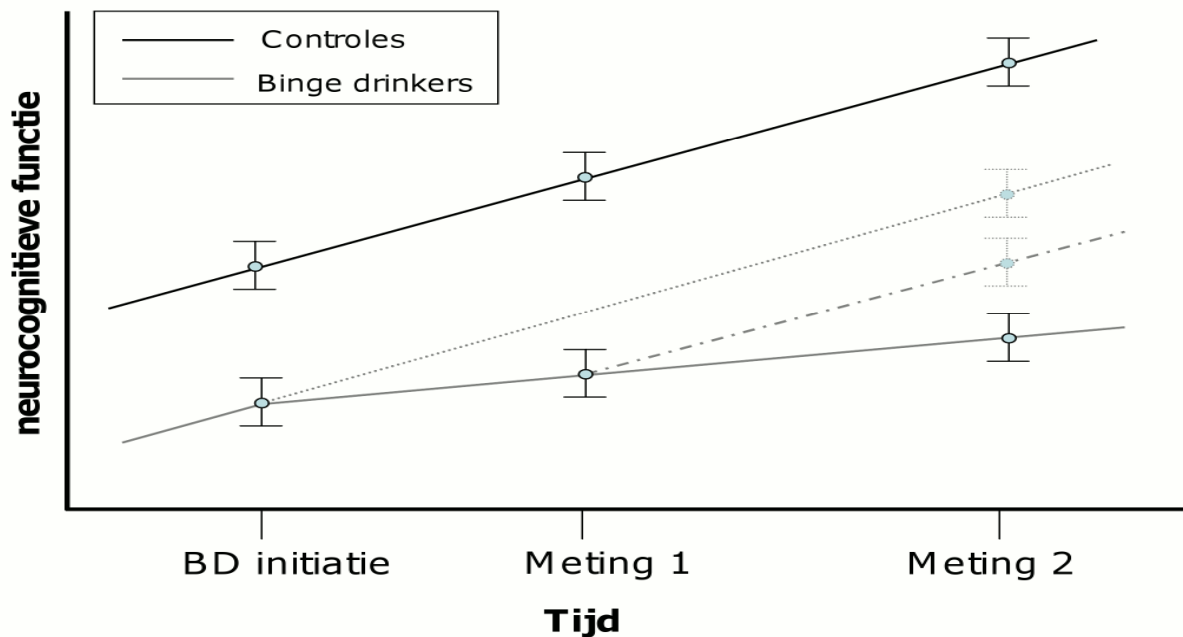
De beste manier om de invloed van (binge) drinken op de ontwikkelende hersenen te onderzoeken is aan de hand van experimenteel onderzoek, omdat dergelijk onderzoek ons toestaat oorzakelijke verbanden aan te tonen. Hierbij wordt na aselechte trekking uit de populatie jongeren een grote groep adolescenten 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).



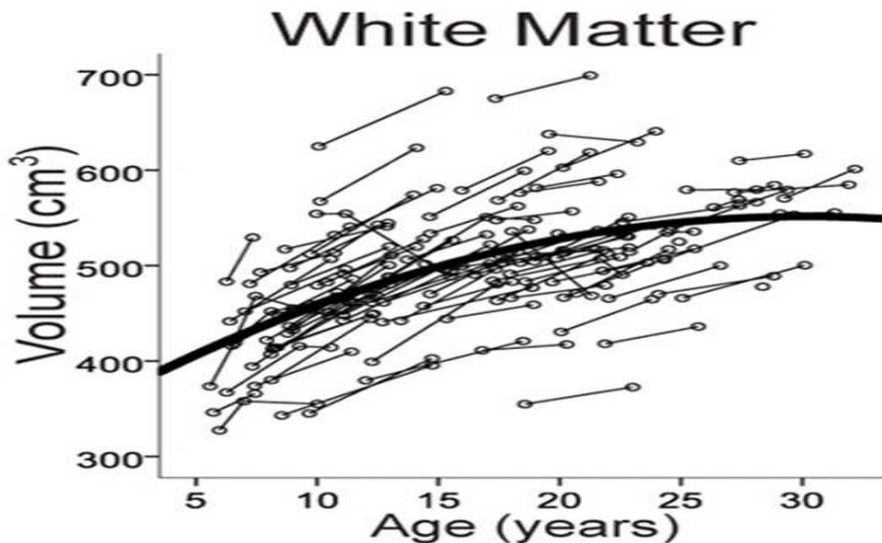
Figuur 1. Hypothetische verbanden tussen chronisch BD in de tijd (x-as) en neurocognitieve functie (y-as). Te zien is dat er al voor BD initiatie verschillen zouden kunnen bestaan tussen BD adolescenten en controles. Door de groepen op één meting cross-sectioneel te vergelijken kunnen we niet zeker weten 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:

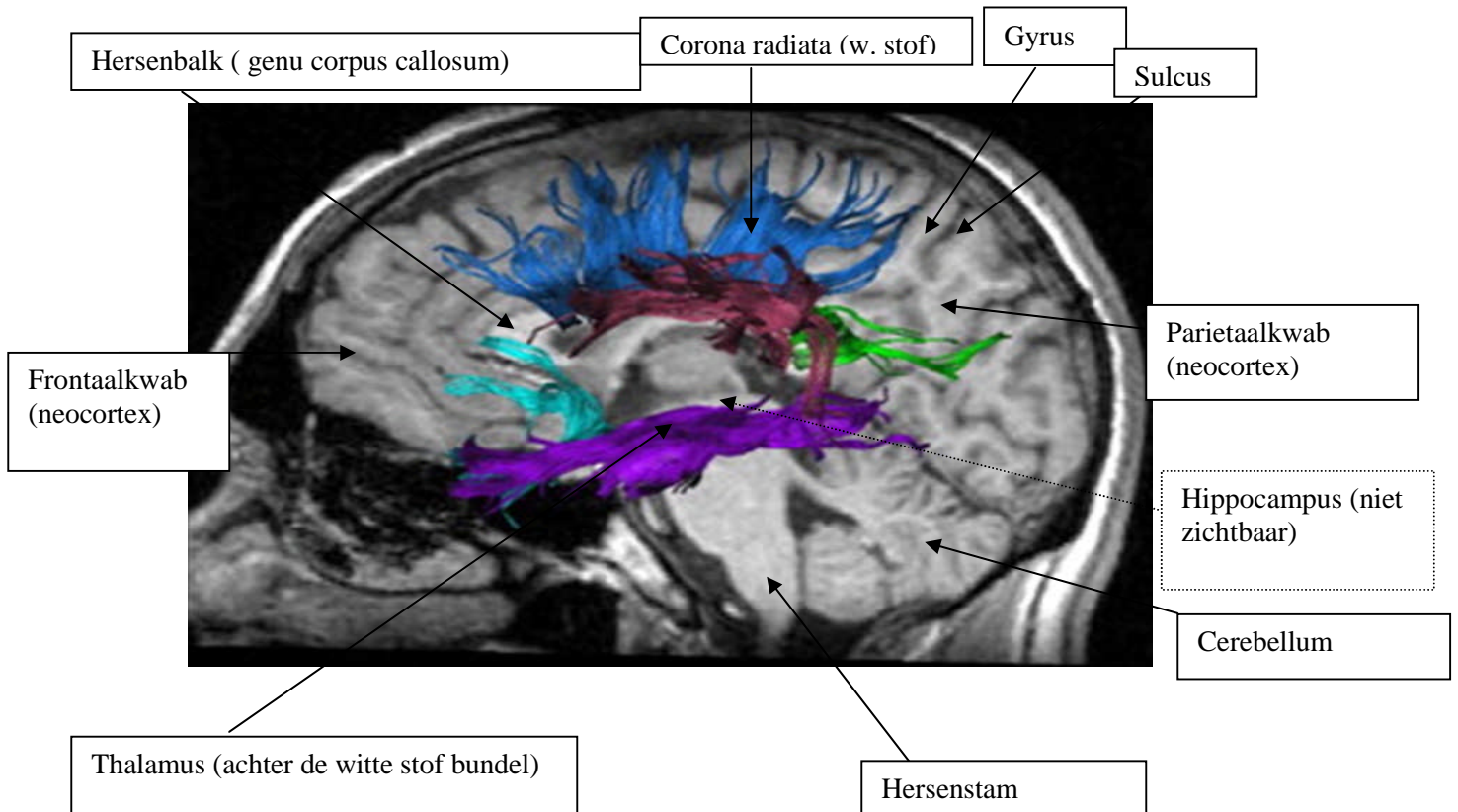
- neuropsychologische of neurofysiologische meting is niet onmiddellijk na intoxicatie uitgevoerd
- bloed alcohol promillage wordt niet gerapporteerd of een piek bloed alcohol promillage dat gemiddeld kleiner is dan 0.8

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 kunnen presteren (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 geïncludeerde 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.

Studie (N= (%jongens) (M = gemiddeld e leeftijd;)	Taak (cognitief proces) tijdens Meting (fysiologische maat)	Bevindingen	Dosis (BAC) vs control	Opmerkingen
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.

Studie (N= (%jongens) (M leeftijd;)	Bevindingen	Cross-sectioneel of longitudinaal?	Opmerkingen
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

Studie (N=aantal proefpersone n (%jongens) (M leeftijd)	Belangrijkste bevindingen	Cross-sectioneel of longitudinaal?	Opmerkingen	Imaging techniek
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 familiare 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

Squeglia et al (2011) N=95 (62%, M=17.5)	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.	Cross-sectioneel		fMRI
Schweinsburg et al. (2010) N=24 (75%, M=18)	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.	Cross-sectioneel	-groepen verschillen ook in ander middelengebruik -Lage sample size	fMRI
Crego et al. (2010)	Binge drinkende universiteit	Cross-sectioneel	-strengere definitie van	EEG

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

	gedragsniveau.			
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 gedragsniveau	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>

Van: Caroline van Rossum

Verzonden: donderdag 25 juni 2015 14:15

Aan: GR_RGV2015

Onderwerp: vierde ronde achtergronddocumenten

Beste Collega's van de GR,

Hierbij de reactie vanuit het RIVM op de vierde ronde van de achtergronddocumenten RGV.
Groetjes.Caroline

Caroline van Rossum, PhD
Centre for Nutrition, Prevention and Health Services
National Institute for Public Health and the Environment
PO Box 1
3720 BA Bilthoven
The Netherlands

See <http://www.voedselconsumptiepeiling.nl> for information on the Dutch food consumption surveys

See <http://www.rivm.nl/nevo> for information on the Dutch food composition database

[Proclaimer RIVM http://www.rivm.nl/Proclaimer](http://www.rivm.nl/Proclaimer)

Reactie RIVM op concept-achtergrondrapporten RGV ronde 4

dd 17-6-2015

- Algemene opmerking (niet inhoudelijk, maar taalkundig):
In alle documenten wordt het woord 'adjusteren' gebruikt. Dit is echter een anglicisme en komt niet in de van Dale of het Groene boekje voor. Ik zou ervoor pleiten het Nederlandse woord 'corrigeren' te gebruiken, zoals al jaren gebruikelijk in de epidemiologie.

Alcohol.

- In referentie 10, staat een spelfout: VCP ipv VC.
- In referentie 10 staat Rossum Cv ipv van Rossum C

Aan: Gezondheidsraad

Van: Trimbos-instituut
Dr. Lex Lemmers
Drs. Ninette van Hasselt
Prof. Dr. Rutger Engels

Utrecht, 3 juli 2015

Hierbij ontvangt u de reactie van het Trimbos-instituut op uw aanbod om te reageren op het concept van het achtergronddocument over alcohol.

Beperkte scope van de analyse

Onze belangrijkste kritiek op het rapport is dat u slechts de relatie tussen alcoholgebruik en 10 voedingsgerelateerde ziekten meeneemt voor het opstellen van een voedingsrichtlijn over alcohol. Van alcoholgebruik is bekend dat het met ruim 60 verschillende ziektebeelden samenhangt en daarnaast ook sociale en maatschappelijk schade veroorzaakt (Anderson & Baumberg, 2006). Minstens zo belangrijk is de relatie tussen alcoholgebruik en agressie en geweld (huiselijk, seksueel en uitgaansgeweld). Deze risico's betreffen niet alleen veiligheid maar ook fysieke en mentale gezondheid en verdienen daarom aandacht in uw advies. Daarnaast is er een relatie met verminderde leerprestaties en is alcohol toxisch voor het brein. Het dagelijks drinken van een geringe hoeveelheid alcohol is wellicht minder schadelijk voor de gezondheid dan binge drinken, maar creëert wel gewoontegedrag en vergroot daarmee de kans op verslaving.

Volgens ons is het niet mogelijk om op basis van deze nauwe scope van de analyse veilige grenzen voor de gezondheid vast te stellen omdat u maar beperkt ingaat op de schadelijkheid van alcohol. Het RIVM heeft in 2009 een ranking gemaakt van de schadelijkheid van drugs (waaronder alcohol). Er is hierbij gekeken naar de toxiciteit (acuut en chronisch), de verslavende werking en de sociale schadelijkheid (individueel en voor de samenleving). Alcohol en tabak zijn qua schadelijkheid vergelijkbaar met heroïne en crack (van Amsterdam, 2009). Wij vragen ons serieus af of er voor een dergelijk risicovolle, (neuro) toxische en psychotrope stof als alcohol een voedingsadvies gegeven kan en moet worden.

Alcohol en kanker

U heeft van het Nederlands Instituut voor Alcoholbeleid STAP een lijst van onderzoeken gekregen om in uw analyse te betrekken. Net als STAP zijn we van mening dat deze onderzoeken relevant zijn om ondergrenzen voor aanvaardbaar alcoholgebruik te kunnen formuleren. Met name recent onderzoek naar de relatie tussen alcoholgebruik en kanker lijkt te suggereren dat er gezien het risico op diverse vormen van kanker, zoals het veel voorkomende borstkanker, geen veilige ondergrens is. Zie ook het advies van KWF Kankerbestrijding *Drink liever geen alcohol*: <http://www.kwf.nl/preventie/gewicht-voeding-bewegen-alcohol/Pages/Alcohol-en-kanker.aspx>

Relatie tussen alcoholgebruik en mortaliteit

Het vaak gevonden J-vormige verband tussen mortaliteit en alcoholgebruik lijkt een beschermende werking van alcohol te suggereren voor lichte drinkers ten opzichte van niet-drinkers en overmatige drinkers. U gaat hier in uw analyse uitgebreid op in. Er is echter veel wetenschappelijke discussie over de aard van de groep abstainers en het

verhoogde risico voor niet-drinkers. Analyses laten zien (o.a. Rogers, et al, 2013) dat er binnen de groep abstainers veel variatie is. Ex-drinkers en personen die om gezondheidsredenen niet meer drinken, hebben een hoger sterfterisico dan life-time abstainers. Binnen deze laatste groep zien we ook nog variatie en lijkt het onderzoek van Rogers te suggereren dat abstainers die 'sober' socialiseren en personen die vanwege religieuze of morele redenen geen alcohol drinken een even hoog sterfterisico hebben dan lichte drinkers. In uw analyse is er nauwelijks aandacht voor de diversiteit/heterogeniteit van de groep abstainers.

Er is in uw analyse ook geen of onvoldoende aandacht voor culturele diversiteit. Een aantal onderzoeken lijken te suggereren dat het J-vormige verband niet gevonden wordt voor Zuid-Aziaten (Joshi et al, 2007) en mannen in India (Roy, et al, 2010). In onze multi-culturele samenleving dient u volgens ons meer aandacht te besteden aan culturele en genetische diversiteit. De genoemde onderzoeken van Joshi en Roy zouden bijvoorbeeld consequenties kunnen hebben voor de grote groep Nederlanders van Surinaams-Hindoestaanse en Aziatische afkomst.

Te veel uitzonderingen en daarom is een algemeen advies niet mogelijk

Aanvaardbaar gebruik is volgens u en ook volgens ons alleen mogelijk voor gezonde volwassen mensen, maar niet voor: jongeren, ouderen, zwangere vrouwen, verkeersdeelnemers, personen die medicatie gebruiken, personen die psychische problemen ervaren of personen die hersteltend zijn van een ziekte. Door de uitzonderingen wordt de groep om een algemeen advies te geven te klein. Wij pleiten voor veel meer tailoring.

Aanvaardbaar alcoholgebruik en dagelijks aanbevolen hoeveelheid

Wij willen u er op wijzen dat adviezen van de Gezondheidsraad groot gezag hebben bij zowel professionals als het algemene publiek en als u normen voor aanvaardbaar gebruik van alcohol opstelt of herziet, deze direct en zonder aarzeling worden overgenomen. Gezien het wetenschappelijke debat over de schadelijkheid van alcohol willen we u wijzen op het Voorzorgsbeginsel.

(http://europa.eu/legislation_summaries/consumers/consumer_safety/l32042_nl.htm).

Bij twijfel over de risico's moeten we als deskundigen altijd aan de onderkant van het risicospectrum gaan zitten. Als we geen veilige ondergrens kunnen vaststellen, moeten we hier ook helder over zijn en geen adviezen geven.

Het Trimbos-instituut wil voorkomen dat aanvaardbaar gebruik synoniem wordt voor dagelijks aanbevolen hoeveelheden alcohol. We vinden het een volstrekt legitieme keuze om geen alcohol te drinken en willen te allen tijde voorkomen dat personen de indruk krijgen dat via voedingsrichtlijnen een dagelijkse hoeveelheid alcohol wordt aanbevolen. Op basis van onderzoek komt het Trimbos-instituut tot de conclusie dat iedere vorm van alcoholgebruik risico's met zich mee kan brengen. We spreken daarom liever van laag-risico-gebruik dan van aanvaardbaar risicogebruik.

Geen voedingsrichtlijn maar aparte richtlijn alcohol

Net als de WHO beschouwt het Trimbos-instituut alcohol niet als een normaal voedingsmiddel (No ordinary commodity) maar als middel dat verslaving kan leiden en met veel potentiële gezondheidsrisico's. Gezien de breedte van de potentiële gezondheidsschade die door alcohol kan optreden is een richtlijn alcohol in het kader van voedingsadviezen te beperkt. We pleiten ervoor dat de gezondheidsraad een aparte richtlijn voor alcohol formuleert die veel meer multidisciplinair van karakter is, waarin

bovenstaande punten worden meegenomen en waarin ook aandacht is voor de schadelijkheid van binge drinken.

Amsterdam, J.G.C., Opperhuizen, A., Koeter, M.W.J., van Aerts, L.A.G.J.M. & van den Brink, W. (2009). *Ranking van drugs. Een vergelijking van de schadelijkheid van drugs*. Bilthoven: RIVM

Anderson, P. & Baumberg, B. (2006). *Alcohol in Europe*. London: Institute of Alcohol Studies.

Joshi, P., Islam, S., Pais, P., Reddy, S., Dorairaj, P., Kazmi, K., Pandey, M.R., Haque, S., Mendis, S., Rangarajan, S. & Yusuf, S. (2007). Risk Factors for Early Myocardial Infarction in South Asians Compared With Individuals in Other Countries. *Journal of American Medical Association*, 297, 3, 286–294.

Rogers, R.G., Krueger, P.M., Miech, R., Lawrence E.M. & Kemp, R. (2013). Nondrinker mortality risk in the United States. *Popul Res Policy Rev.*, 32, 3, 325–352.

Roy, A., Prabhakaran, D., Jeemon, P., Thankappan, K.R., Mohan, V., Ramakrishnan, L., Joshi, P., Ahmed, F., Mohan, B.V., Saran, R.K., Sinha, N. & Reddy, K.S. (2010). Impact of alcohol on coronary heart disease in Indian men. *Atherosclerosis* 210, 2, 531–535.

Reactie van de commissie Richtlijnen goede voeding 2015 op het achtergronddocument over Alcohol

De commissie heeft op het achtergronddocument over alcohol reacties ontvangen van de Federatie Nederlandse Levensmiddelen Industrie (FNLI), het Trimbos Instituut, het Nederlandse Instituut voor Alcoholbeleid (STAP), de Hersenstichting en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). De commissie heeft de inhoudelijke reacties betrokken bij het opstellen van het definitieve achtergronddocument en over het algemeen de tekstuele suggesties overgenomen.

Geen van de commentaren heeft geresulteerd in wijzigingen van conclusies.

Op de volgende pagina's beschrijft de commissie in een tabel alle inhoudelijke commentaren en wat zij daarmee heeft gedaan.

Tabel Overzicht ontvangen **inhoudelijke** commentaren op achtergronddocument over alcohol en reactie van de commissie

Commentatoren	Commentaar	Reactie commissie
FNLI	Het is ons niet geheel duidelijk op welke gronden de keuze is gemaakt om de effecten van alcohol op de gezondheid los te koppelen van de effecten van alcoholhoudende dranken op de gezondheid. Ongetwijfeld zijn daar goede onderbouwde redenen voor maar ze komen in ieder geval niet uit dit document naar voren. Wij hopen dat hier op in zal worden gegaan in het nog te publiceren achtergronddocument over alcoholhoudende dranken.	Niet verwerkt Dit past niet in de werkwijze van de commissie. ¹ Producten bevatten een mix van stoffen, daarom is onderzoek op productniveau (zoals bier, wijn en sterke drank) niet gecombineerd met onderzoek op voedingsstofniveau (zoals alcohol).
FNLI	Onzes inziens is het een te rechtvaardigen keuze om bij gunstige verbanden van alcoholgebruik met chronische ziekten de conclusies te richten op het laagste niveau van alcoholgebruik waarbij deze verbanden zijn gevonden. Ook het punt van het niet kunnen gebruikmaken van vergelijkingen tussen de hoogste en de laagste innames omdat er van alcoholafhankelijkheid sprake is bij hoge innames, is ons duidelijk. Echter, er is wel gebruik gemaakt van studies waarbij is gekeken naar de positieve effecten op de gezondheid van een reduceren van het alcoholgebruik. Dit impliceert dat er tevens sprake is van een mogelijke alcoholafhankelijkheid die wellicht door de reductie teniet wordt gedaan (of helemaal niet maar dat kunnen we niet afleiden). Wij vragen ons af of er bij de reductie studies met een positief effect op bepaalde gezondheidsparameters niet ook rekening moet worden gehouden met de mogelijke vermindering van de afhankelijkheid.	Niet verwerkt Dit past niet in de werkwijze van de commissie. ¹ Alcoholafhankelijkheid hoort niet tot de uitkomstmaten die de commissie beschrijft in de achtergronddocumenten.

Trimbos Instituut	<p>Beperkte scope van de analyse</p> <p>Onze belangrijkste kritiek op het rapport is dat u slechts de relatie tussen alcoholgebruik en 10 voedingsgerelateerde ziekten meeneemt voor het opstellen van een voedingsrichtlijn over alcohol. Van alcoholgebruik is bekend dat het met ruim 60 verschillende ziektebeelden samenhangt en daarnaast ook sociale en maatschappelijk schade veroorzaakt (Anderson & Baumberg, 2006²). Minstens zo belangrijk is de relatie tussen alcoholgebruik en agressie en geweld (huiselijk, seksueel en uitgaansgeweld). Deze risico's betreffen niet alleen veiligheid maar ook fysieke en mentale gezondheid en verdienen daarom aandacht in uw advies.</p> <p>Daarnaast is er een relatie met verminderde leerprestaties en is alcohol toxisch voor het brein. Het dagelijks drinken van een geringe hoeveelheid alcohol is wellicht minder schadelijk voor de gezondheid dan binge drinken, maar creëert wel gewoontegedrag en vergroot daarmee de kans op verslaving.</p> <p>Volgens ons is het niet mogelijk om op basis van deze nauwe scope van de analyse veilige grenzen voor de gezondheid vast te stellen omdat u maar beperkt ingaat op de schadelijkheid van alcohol. Het RIVM heeft in 2009 een ranking gemaakt van de schadelijkheid van drugs (waaronder alcohol). Er is hierbij gekeken naar de toxiciteit (acuut en chronisch), de verslavende werking en de sociale schadelijkheid (individueel en voor de samenleving). Alcohol en tabak zijn qua schadelijkheid vergelijkbaar met heroïne en crack (van Amsterdam, 2009³). Wij vragen ons serieus af of er voor een dergelijk risicovolle, (neuro) toxische en psychotrope stof als alcohol een voedingsadvies gegeven kan en moet worden.</p>	<p>Niet verwerkt</p> <p>De opmerking betreft de werkwijze van de commissie.¹</p> <p>De commissie is zich ervan bewust dat de 10 ziektebeelden en drie intermediaire uitkomstmaten in het geval van alcohol slechts een beperkt deel van de effecten op gezondheid en welzijn beschrijven. In het advies geeft de commissie aan hoe zij de conclusies heeft geïntegreerd tot de richtlijnen.</p>
-------------------	--	--

<p>Nederlands Instituut voor Alcoholbeleid (STAP)</p>	<p>Graag willen we u verzoeken om de volgende studies te betrekken bij het document:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Second Expert Report 2007 of the World Cancer Research Fund (WCRF) and the American Institute for Cancer Research (AICR)⁴ 2. Het Continuous Update Project rapport van WCRF & AICR over darmkanker.⁵ Uit dit rapport blijkt o.a. dat er sprake kan zijn van een schadelijk gevolg van alcoholgebruik bij een gebruik van 1 standaardglas per dag. 3. Het Continuous Update Project rapport van WCRF & AICR over borstkanker.⁶ (zie met name pagina 8-9) 4. Goncalves e.a. 2015⁷ 5. Chen e.a. 2011⁸ <p>NB: The WCRF/AICR Continuous Update Project is an ongoing review of cancer prevention research that provides up-to-date evidence on how people can reduce their cancer risk through diet and physical activity.^{5,6} Building on WCRF/AICR's 2007 Second Expert Report⁴, the CUP database is thought to be the biggest database of evidence in the world on how food, nutrition, physical activity and body fatness affect cancer risk.</p>	<p>Verwerkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • De rapporten van het WCRF en AICR over darmkanker^{5,10} en borstkanker^{6,9} zijn toegevoegd aan het achtergronddocument. <p>Niet verwerkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • De publicatie van Goncalves e.a.⁷ heeft betrekking op uitkomstmaten die de commissie niet in beschouwing neemt.¹ • De publicatie van Chen e.a.⁸ wordt niet aangehaald, omdat deze is verwerkt in de publicatie van Seitz e.a.¹¹ die de commissie heeft benut voor de beschrijving van het verband met borstkanker.
<p>Trimbos Instituut</p>	<p>Alcohol en kanker</p> <p>U heeft van het Nederlands Instituut voor Alcoholbeleid STAP een lijst van onderzoeken gekregen om in uw analyse te betrekken. Net als STAP zijn we van mening dat deze onderzoeken relevant zijn om ondergrenzen voor aanvaardbaar alcoholgebruik te kunnen formuleren. Met name recent onderzoek naar de relatie tussen alcoholgebruik en kanker lijkt te suggereren dat er gezien het risico op diverse vormen van kanker, zoals het veel voorkomende borstkanker, geen veilige ondergrens is. Zie ook het advies van KWF Kankerbestrijding <i>Drink liever geen alcohol</i>.</p>	<p>Zie de reactie hierboven.</p>

	http://www.kwf.nl/preventie/gewicht-voeding-bewegen-alcohol/Pages/Alcohol-en-kanker.aspx	
Trimbos Instituut	<p>Relatie tussen alcoholgebruik en mortaliteit</p> <p>Het vaak gevonden J-vormige verband tussen mortaliteit en alcoholgebruik lijkt een beschermende werking van alcohol te suggereren voor lichte drinkers ten opzichte van niet-drinkers en overmatige drinkers. U gaat hier in uw analyse uitgebreid op in. Er is echter veel wetenschappelijke discussie over de aard van de groep abstainers en het verhoogde risico voor niet-drinkers. Analyses laten zien (o.a. Rogers e.a., 2013¹²) dat er binnen de groep abstainers veel variatie is. Ex-drinkers en personen die om gezondheidsredenen niet meer drinken, hebben een hoger sterfterisico dan life-time abstainers. Binnen deze laatste groep zien we ook nog variatie en lijkt het onderzoek van Rogers te suggereren dat abstainers die 'sober' socialiseren en personen die vanwege religieuze of morele redenen geen alcohol drinken een even hoog sterfterisico hebben dan lichte drinkers.¹² In uw analyse is er nauwelijks aandacht voor de diversiteit/heterogeniteit van de groep abstainers.</p>	<p>Deels verwerkt</p> <p>De commissie is zich bewust van het geschetste probleem. Het is beschreven in paragraaf 3.1 Methodologische kanttekeningen bij cohortonderzoek. In paragrafen 3.3 t/m 3.12 presenteert de commissie altijd de bevindingen met levenslange niet-gebruikers als referentiegroep als die beschikbaar zijn (in de tabellen is daartoe onderscheid gemaakt tussen "0 g/d" en "levenslang 0 g/d"). Ter verheldering is in paragraaf 3.1 de volgende zin opgenomen: <i>"De commissie geeft de voorkeur aan analyses waarin levenslange niet-gebruikers de referentiegroep zijn. Wel merkt zij op dat een deel van de levenslange niet-gebruikers tot groepen behoort die naast de geheelonthouding ook andere specifieke keuzes maken ten aanzien van de leefstijl, wat kan leiden tot confounding."</i></p> <p>De referentie van Rogers e.a.¹² betreft een aanvullend cohortonderzoek naar het verschil tussen mensen die levenslang geen alcohol gebruiken en mensen die minder dan 1 glas per dag drinken. De publicatie is als referentie toegevoegd in paragraaf 3.3 maar blijft verder buiten beschouwing, omdat Rogers e.a. voor twee subgroepen van levenslange geheelonthouders (maar niet voor alle levenslange geheelonthouders samen) het verschil met mensen die minder dan 1 glas per dag drinken beschrijven. Omdat dit het enige cohortonderzoek is over deze twee subgroepen, blijft de publicatie verder buiten beschouwing.</p>
Trimbos Instituut	<p>Er is in uw analyse ook geen of onvoldoende aandacht voor culturele diversiteit. Een aantal onderzoeken lijken te suggereren dat het J-vormige verband niet gevonden wordt voor Zuid-Aziaten¹³ en mannen in India¹⁴. In onze multi-culturele samenleving dient u volgens ons meer aandacht te besteden aan culturele en genetische</p>	<p>Niet verwerkt</p> <p>De publicaties passen niet in de werkwijze van de commissie¹: Joshi e.a.¹³ betreft een patientcontroleonderzoek; Roy e.a.¹⁴ betreft een cross-sectionele analyse.</p>

	<p>diversiteit. De genoemde onderzoeken van Joshi en Roy zouden bijvoorbeeld consequenties kunnen hebben voor de grote groep Nederlanders van Surinaams-Hindoestaanse en Aziatische afkomst.</p>	
Trimbos Instituut	<p>Te veel uitzonderingen en daarom is een algemeen advies niet mogelijk</p> <p>Aanvaardbaar gebruik is volgens u en ook volgens ons alleen mogelijk voor gezonde volwassen mensen, maar niet voor: jongeren, ouderen, zwangere vrouwen, verkeersdeelnemers, personen die medicatie gebruiken, personen die psychische problemen ervaren of personen die herstellend zijn van een ziekte. Door de uitzonderingen wordt de groep om een algemeen advies te geven te klein. Wij pleiten voor veel meer tailoring.</p>	<p>Niet verwerkt</p> <p>In de achtergronddocumenten is de afleiding van aanvaardbaar gebruik niet aan de orde. Richtlijnen worden afgeleid in het eindadvies.</p>
Trimbos Instituut	<p>Aanvaardbaar alcoholgebruik en dagelijks aanbevolen hoeveelheid</p> <p>Wij willen u er op wijzen dat adviezen van de Gezondheidsraad groot gezag hebben bij zowel professionals als het algemene publiek en als u normen voor aanvaardbaar gebruik van alcohol opstelt of herziet, deze direct en zonder aarzeling worden overgenomen. Gezien het wetenschappelijke debat over de schadelijkheid van alcohol willen we u wijzen op het Voorzorgsbeginsel. (http://europa.eu/legislation_summaries/consumers/consumer_safety/l32042_nl.htm). Bij twijfel over de risico's moeten we als deskundigen altijd aan de onderkant van het risicospectrum gaan zitten. Als we geen veilige ondergrens kunnen vaststellen, moeten we hier ook helder over zijn en geen adviezen geven.</p> <p>Het Trimbos-instituut wil voorkomen dat aanvaardbaar gebruik synoniem wordt voor dagelijks aanbevolen hoeveelheden alcohol. We vinden het een volstrekt legitieme keuze om geen alcohol te drinken en willen te allen tijde voorkomen dat personen de indruk</p>	<p>Niet verwerkt</p> <p>In de achtergronddocumenten is de afleiding van aanvaardbaar gebruik niet aan de orde. Richtlijnen worden afgeleid in het eindadvies.</p>

	<p>krijgen dat via voedingsrichtlijnen een dagelijkse hoeveelheid alcohol wordt aanbevolen. Op basis van onderzoek komt het Trimbos-instituut tot de conclusie dat iedere vorm van alcoholgebruik risico's met zich mee kan brengen. We spreken daarom liever van laag-risico-gebruik dan van aanvaardbaar risicogebruik.</p>	
<p>Trimbos Instituut</p>	<p>Geen voedingsrichtlijn maar aparte richtlijn alcohol</p> <p>Net als de WHO beschouwt het Trimbos-instituut alcohol niet als een normaal voedingsmiddel (No ordinary commodity) maar als middel dat verslaving kan leiden en met veel potentiële gezondheidsrisico's. Gezien de breedte van de potentiële gezondheidsschade die door alcohol kan optreden is een richtlijn alcohol in het kader van voedingsadviezen te beperkt. We pleiten ervoor dat de gezondheidsraad een aparte richtlijn voor alcohol formuleert die veel meer multidisciplinair van karakter is, waarin bovenstaande punten worden meegenomen en waarin ook aandacht is voor de schadelijkheid van binge drinken.</p>	<p>Niet verwerkt</p> <p>Dit past niet in de werkwijze van de commissie.¹ In de achtergronddocumenten is de afleiding van aanvaardbaar gebruik niet aan de orde. Richtlijnen worden afgeleid in het advies.</p>
<p>Nederlands Instituut voor Alcoholbeleid (STAP) Hersenstichting</p>	<p>Een onderwerp dat ontbreekt in het achtergronddocument is de invloed van alcoholgebruik voor de ontwikkeling van de hersenen van adolescenten. Referentie: Witteman 2014.¹⁵ Deze studie legt geen grens bij de invloed van alcoholgebruik op de zich ontwikkelende hersenen bij minderjarigen zodat een deel van de conclusies van deze studie ook relevant is voor volwassenen. We beseffen dat de invloed van alcohol op de adolescente hersenontwikkeling prodromaal van karakter is en tenminste deels reversibel. Echter als u deze gegevens niet meeneemt, kan het zijn dat u in uw analyse subtiele effecten op de hersenontwikkeling gaat missen ervan uitgaande dat u beoogt iedereen in onze samenleving optimaal te willen informeren over mogelijke schadelijke gevolgen van alcoholgebruik voor de gezondheid.</p>	<p>Niet verwerkt</p> <p>Dit past niet in de werkwijze van de commissie.¹</p> <p>Ter informatie: in het Werkprogramma 2016 van de Gezondheidsraad is op verzoek van het ministerie van VWS een adviestraject opgenomen over de mogelijke gevolgen van een hoog alcoholgebruik door jongeren voor hun cognitieve functioneren.</p>

Nederlands Instituut voor Alcoholbeleid (STAP)	Tenslotte wil ik u graag verzoeken een zorgvuldige analyse uit te voeren naar de gehanteerde definitie van binge drinken. U spreekt in uw document van 6 glazen of meer per gelegenheid terwijl in veel studies uitgegaan wordt van 4 of meer glazen per gelegenheid voor vrouwen en 5 of meer per gelegenheid voor mannen. o.a. hanteert het Trimbos-Instituut deze definitie (http://www.alcoholinfo.nl/publiek/veelgesteldevragen/resultaten/antwoord/?vraag=29588)	Niet verwerkt In samenspraak met het Trimbos Instituut is besloten om de definitie van 6 glazen of meer per gelegenheid te handhaven. Deze is gebaseerd op de definitie van de Amerikaanse NIAAA, waarbij rekening is gehouden met de verschillende hoeveelheden alcohol in Amerikaanse en Nederlandse standaardglazen (respectievelijk 14 en 10 gram alcohol per standaardglas).
---	--	--

Literatuur

- 1 Gezondheidsraad. Werkwijze van de commissie Richtlijnen goede voeding 2015 - Achtergronddocument bij Richtlijnen goede voeding 2015. Den Haag: Gezondheidsraad; 2015: publicatienr. A15/03.
- 2 Anderson P, Baumberg B. Alcohol in Europe. London: Institute of Alcohol Studies; 2006.
- 3 Amsterdam.J.G.C., Opperhuizen A, Koeter MWJ, van Aerts LAGJM, van der Brink W. Ranking van drugs. Een vergelijking van de schadelijkheid van drugs. Bilthoven: RIVM; 2009.
- 4 World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
- 5 World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Continuous update project report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of colorectal cancer. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2011.
- 6 World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Continuous update project report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of breast cancer. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2010.
- 7 Goncalves A, Jhund PS, Claggett B, Shah AM, Konety S, Butler K e.a. Relationship between alcohol consumption and cardiac structure and function in the elderly: the Atherosclerosis Risk In Communities Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8(6)
- 8 Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011; 306(17): 1884-1890.
- 9 World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Breast Cancer Systematic Literature Review. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2008.
- 10 World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Colorectal Cancer Systematic Literature Review. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2010.
- 11 Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La VC. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol* 2012; 47(3): 204-212.
- 12 Rogers RG, Krueger PM, Miech R, Lawrence EM, Kemp R. Nondrinker mortality in the United States. *Popul Res Policy Rev* 2013; 32(3): 325-352.

- 13 Joshi P, Islam S, Pais P, Reddy S, Dorairaj P, Kazmi K e.a. Risk factors for early myocardial infarction in South Asians compared with individuals in other countries. *JAMA* 2007; 297(3): 286-294.
- 14 Roy A, Prabhakaran D, Jeemon P, Thankappan KR, Mohan V, Ramakrishnan L e.a. Impact of alcohol on coronary heart disease in Indian men. *Atherosclerosis* 2010; 210(2): 531-535.
- 15 Witteman J. De invloed van binge drinken op de hersenen van jongeren. Een literatuuroverzicht van humaan onderzoek. Utrecht: Het Nederlands Instituut voor Alcoholbeleid (STAP); 2014.