

Neural and cognitive determinants of smoking addiction and cessation

Citation for published version (APA):

Havermans, A. (2016). *Neural and cognitive determinants of smoking addiction and cessation*. <https://doi.org/10.26481/dis.20160513ah>

Document status and date:

Published: 01/01/2016

DOI:

[10.26481/dis.20160513ah](https://doi.org/10.26481/dis.20160513ah)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

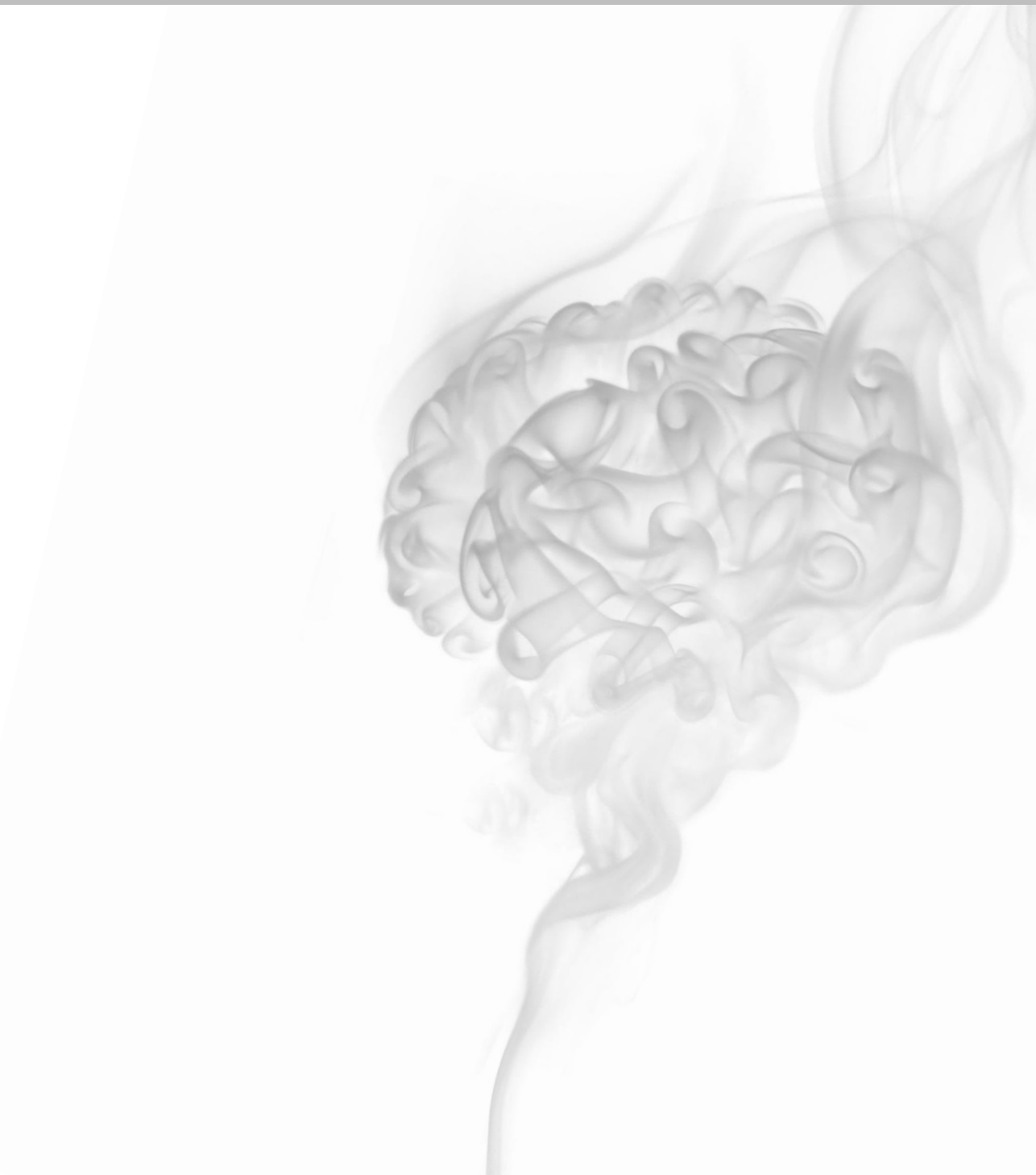
Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY



During the 1950's, -60's and -70's, an iconic and highly successful campaign associated smoking cigarettes with being sturdy and masculine, like cowboys. Currently this romanticized image has been scattered by the overwhelming evidence for tobacco's health-damaging and addictive properties. Still, more than one billion people worldwide smoke tobacco and up to half of them will eventually die as a result of their addiction. Even though many smokers are aware of the detrimental consequences of smoking and want to quit, smoking cessation has not become much easier since the time of the old cowboys. Various pharmacological and behavioral therapies have become available to aid in smoking cessation, but even with the most successful combination of both, one year successful abstinence rates remain well below 50%. Better treatments are clearly necessary, but in order to get there it is important to understand the mechanisms that make smoking so tremendously addicting.

A major role in addiction to smoking is attributed to the effects of nicotine. In the brain, nicotine stimulates the release of dopamine in the mesolimbic 'reward pathway', which signals the pleasurable experience underlying nicotine's positive reinforcing effects. Longer periods of nicotine exposure induce chronic changes in the brain, which set off the transition to addiction. For instance, an imbalance arises between an ineffective cognitive control system (top-down) based in the prefrontal cortex (PFC) and an overactive motivational system (bottom-up) involving the amygdala and ventral striatum. When the bottom-up incentive signals triggered in the motivational system become very strong, they may overpower top-down cognitive control, causing smokers to not be able to resist lighting up another cigarette. Moreover, the motivational system also becomes activated in response to environmental cues that are paired with the reinforcing outcome of smoking. Over time, these cues can become extremely salient, trigger craving, and smokers may develop an attention bias towards them. This process has also been implicated in the maintenance of smoking behavior.

As addiction to smoking is for a large part a consequence of the actions of nicotine in the brain, one strategy for smoking cessation is to prohibit these actions by precluding nicotine from entering the brain. This is the concept of several nicotine vaccines that are currently in development. The aim of our first study was to demonstrate that immunization attenuates nicotinic stimulation of the brain. In addition we aimed to elucidate its effects on brain and behavioural responses during exposure to smoking cues and a working memory task. Forty-eight male smokers (≥ 10 cigarettes/ day) were randomized to receive five injections with either 400 $\mu\text{g/ml}$ of the 3'aminomethylnicotine *P. aeruginosa* r-Exoprotein conjugated vaccine or a placebo over a period of 20 weeks. Subjects were tested on two occasions; once after a nicotine challenge and once after a placebo challenge and were asked to refrain from smoking 10 hours before testing. Reaction times and accuracies were

recorded during an n-back task. Moreover, regional blood oxygenated level dependent (BOLD) response was measured during this task and during smoking cue exposure. Greater activation was found in response to smoking cues compared to neutral cues in bilateral trans-occipital sulcus; however this effect did not survive correction for multiple comparisons. There was no difference in brain activity to smoking cues between the treatment groups and no effects of acute nicotine challenge were established. For the n-back task we found working memory load-sensitive increases in brain activity in several frontal and parietal areas. However, no effects of immunization or nicotine challenge were observed. In conclusion, we demonstrated that treatment with a nicotine vaccine was not effective in reducing nicotine supply to the brain in such an extent that it influenced neural or behavioral responses during cue exposure or a working memory task. Therefore this vaccine is not likely to be an effective aid in smoking cessation. It is likely that the ineffectivity of this vaccine is caused by a suboptimal antibody response and that other, more potent vaccines could prove to be more effective in the future. Until then we cannot exclude immunotherapy as a possible aid in smoking cessation or relapse prevention.

Besides the direct reinforcing effects of nicotine, conditioned responses to smoking related cues also contribute to the maintenance of smoking addiction. In order to develop a smoking cessation intervention aimed at these responses, it is important to know more about their underlying mechanism. In the study described in **chapter 2**, we used functional magnetic resonance imaging (fMRI) and multi-voxel pattern analysis (MVPA) to investigate whether tobacco addiction biases basic visual processing in favour of smoking-related images. We hypothesized that the neural representation of smoking-related stimuli in the lateral occipital complex (LOC) would be elevated after a period of nicotine deprivation compared to a satiated state, but that this would not be the case for object categories unrelated to smoking. Fourteen current smokers (≥ 10 cigarettes a day) were scanned in two sessions: once after 10 hours of nicotine abstinence and once after smoking ad libitum. Regional blood oxygenated level dependent (BOLD) response was measured while participants were presented with 24 blocks of 8 colour-matched pictures of cigarettes, pencils or chairs. The functional data were analysed through a pattern classification approach. In bilateral LOC clusters, the classifier was able to discriminate between patterns of activity elicited by visually similar smoking related (cigarettes) and neutral objects (pencils) above empirically estimated chance levels only when smokers were deprived, but not when they were satiated. For all other stimuli contrasts (cigarettes and chairs, pencils and chairs) there was no difference in discriminability between the deprived and satiated conditions. In conclusion, the discriminability between smoking- and non-smoking visual objects was elevated in object-selective brain region LOC after a period of nicotine abstinence. This indicates that attention bias likely affects basic visual object processing.

In a consecutive study (**chapter 3**) we used a multivariate searchlight approach to identify brain regions that are, like LOC, involved in biased processing of smoking related cues under influence of smoking deprivation. Fourteen current smokers (≥ 10 cigarettes a day) were scanned in two sessions: once after 10 hours of nicotine abstinence and once after smoking ad libitum. Regional blood oxygenated level dependent (BOLD) response was measured while participants were presented with 24 blocks of 8 colour-matched pictures of cigarettes, pencils or chairs. The functional data were analysed through a pattern classification approach. The multivariate searchlight identified bilateral lateral occipital cortex regions showing better decoding of neural response patterns to visually similar smoking related (cigarettes) and neutral (pencils) images when participants were deprived of smoking. Moreover, the left precentral gyrus showed discriminable responses to smoking related and neutral cues during satiety, but not deprivation. These findings support the results of our previous study, indicating that the mechanism by which a smoker's attention is biased towards smoking cues indeed affects processing in the early visual system.

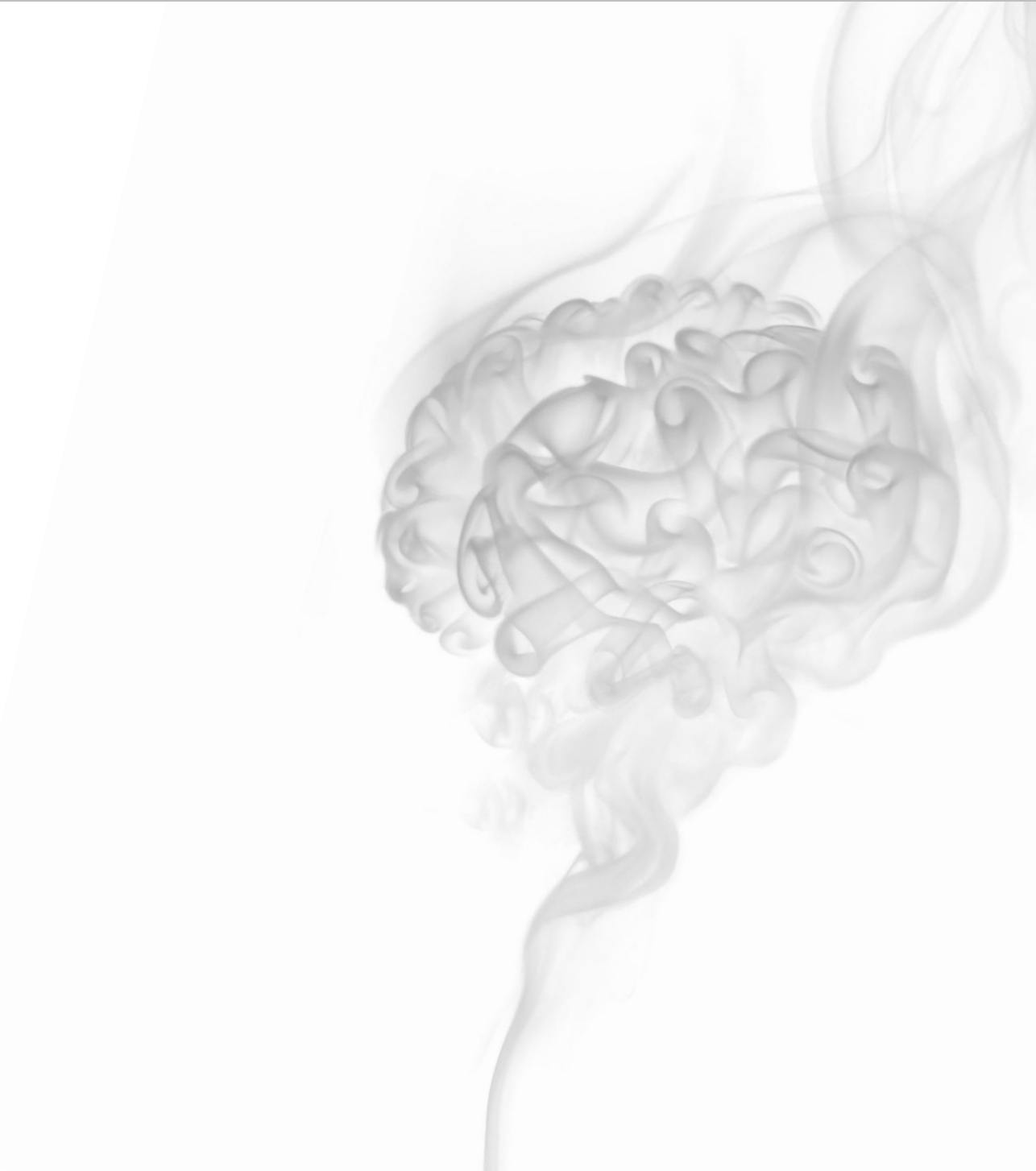
The automatic activation of the motivation system in response to smoking cues causes craving and alters the attentional priority of those stimuli. These processes are thought to play an important role in the maintenance of smoking addiction and counteracting them may prevent relapse. We aimed to decrease smokers' attention bias towards such cues by means of a web-based attention bias modification (ABM) training (**chapter 4**). Smokers aged 18-60 years were randomly allocated to ABM ($n=208$) or a control condition ($n=190$). Both ABM and control trainings were based on a dot-probe task. Faster reaction times to probes that followed smoking related pictures reflected an attention bias. In the ABM training 80% of the probes followed neutral pictures. Participants completed five training sessions on (semi-) consecutive days. Attention bias was assessed one day after the final training and after one week follow-up. In the assessment we added a new subset of images to examine whether the effect of the training was generalizable. After five sessions of online training, attention bias was reversed in the participants who had received the intervention training, but not for those in the control training. Moreover this effect was still present at follow-up one week later, and was generalizable to novel smoking related images. Attention bias modification is effective in reducing attention bias to smoking cues and may therefore be of great help in preventing relapses.

Recent studies (including ours) have shown promising effects of Attention Bias Modification (ABM) training to reduce attention bias for smokers. However, the effects of ABM on craving and smoking behavior are less pronounced. Therefore, we examined whether the effectiveness of this training was influenced by specific characteristics of smokers (**chapter 5**). Smokers aged 18-60 years were randomly allocated to ABM ($n=208$) or a control condition ($n=190$). Training was based on a dot-probe task; faster reaction

times to probes that followed smoking related pictures reflected an attention bias. Participants completed five training sessions on (semi-) consecutive days. Two separate factorial univariate analyses of variance (ANOVA) were applied to examine the effects of the different predictors on attention bias at baseline and post-training. We could not identify any predictors affecting attention bias at baseline. Moreover, no features significantly predicted attention bias after training- except for training type, which indicates that ABM training was more effective than the control condition. These findings show that ABM may be equally beneficial for all smokers, which is very promising for the possible implementation of ABM in clinical practice.

Overall, nicotine vaccines, neural stimulation and ABM trainings could be helpful for smokers who want to remain abstinent. However, as smoking addiction is a complex process that involves interactions between various neural and cognitive processes, it is likely that an intervention for smoking cessation (or relapse prevention) will only be successful when it targets a combination of these aspects. We believe that the combined use of various therapeutic options could call an end to the worldwide smoking epidemic and finally show that we have progressed from the time of the cowboys.

SAMENVATTING



In een iconische en zeer succesvolle reclamecampagne uit de jaren 1950, 1960, en 1970 werd het roken van sigaretten geassocieerd met de stoere en mannelijke karaktertrekken van cowboys. Tegenwoordig is dit geromantiseerde beeld verjaagd door het overweldigende bewijs voor de schadelijke en verslavende eigenschappen van tabak. Toch roken er wereldwijd nog meer dan een miljard mensen, en minstens de helft van hen zal uiteindelijk overlijden aan de gevolgen van hun verslaving. Hoewel veel rokers zich bewust zijn van de negatieve gevolgen van roken en willen stoppen, blijft stoppen met roken nog altijd even moeilijk als in de tijd van de cowboys. Er zijn allerlei farmacologische middelen en gedragstherapieën beschikbaar die kunnen helpen bij het stoppen met roken, maar zelfs bij gebruik van de meest succesvolle combinatie van beiden blijft minder dan de helft van de (ex-)rokers een jaar of langer gestopt. Betere behandelingen zijn dus nodig, maar om zo ver te komen is het belangrijk om de mechanismes te begrijpen die roken zo verschrikkelijk verslavend maken.

Rookverslaving wordt voor een belangrijk deel veroorzaakt en in stand gehouden door nicotine. In de hersenen zorgt nicotine ervoor dat er dopamine vrij komt in het mesolimbische 'beloningssysteem'. Dat veroorzaakt een prettig gevoel, dat een roker graag wil herbeleven. Langdurige blootstelling aan nicotine veroorzaakt chronische veranderingen in het brein, waardoor rokers steeds sterker afhankelijk worden van nicotine. Zo ontstaat er een onbalans tussen een ineffectief cognitief controlesysteem (in de prefrontale cortex), en een overactief motivatiesysteem (oa. de amygdala en het ventrale striatum). Wanneer de belonende signalen vanuit het motivatiesysteem te sterk worden, kunnen ze de cognitieve controle overstemmen, waardoor rokers de drang om nog een sigaret op te steken niet kunnen weerstaan. Het motivatiesysteem wordt niet alleen geactiveerd door nicotine, maar ook door zogenaamde 'cues'; signalen uit de omgeving die geassocieerd worden met de belonende effecten van roken. Na verloop van tijd worden deze cues extreem opvallend en wekken ze het verlangen naar een (volgende) sigaret. Rokers richten en houden vaak automatisch hun aandacht op deze cues gevestigd. Dit proces wordt ook aandachtsbias (aandachtsverschuiving) genoemd en speelt een belangrijke rol in de instandhouding van rookverslaving.

Rookverslaving is dus voor een groot deel een consequentie van de effecten van nicotine in de hersenen. Een mogelijke strategie om te stoppen met roken is gericht op het tegengaan van deze effecten door er voor te zorgen dat nicotine de hersenen niet meer bereikt. Dit is het concept achter verschillende nicotinevaccins die op dit moment in ontwikkeling zijn. Het doel van ons eerste onderzoek (**hoofdstuk 1**) was om aan te tonen dat immunisatie stimulatie van de hersenen door nicotine vermindert. Daarnaast wilden we de effecten van nicotinevaccinatie op hersenactiviteit en gedrag aantonen tijdens het zien

van cues gerelateerd aan roken en een werkgeheugentaak. Hiervoor werden achtenveertig rokende (≥ 10 sigaretten/dag) mannen willekeurig ingedeeld in twee groepen. De ene groep werd behandeld met vijf 400 $\mu\text{g/ml}$ injecties van het 3'-aminomethylnicotine *P. aeruginosa* r-Exoprotein conjugaat vaccin (NicVax) over een periode van 20 weken, de andere groep kreeg gedurende dezelfde periode vijf injecties met een niet-werkzame stof (placebo). Deelnemers werden onderzocht op twee momenten: een keer na toediening van nicotine en een keer na toediening van een niet-werkzame stof, en hen werd verzocht om in de 10 uur voorafgaand aan deze testmomenten niet te roken. Reactietijden en nauwkeurigheid werden gemeten tijdens een n-back werkgeheugentaak. Daarnaast werd doormiddel van een MRI-scanner hersenactiviteit gemeten tijdens deze taak en tijdens het zien van roken-gerelateerde cues. We vonden sterkere activatie tijdens het zien van rookcues dan tijdens het zien van neutrale cues in de bilaterale trans-occipitale sulcus, maar dit effect was niet bestand tegen een strenge statistische correctie. Verder was er geen verschil in hersenactiviteit tussen de Nicvax en placebo groepen tijdens het zien van rookcues en er is ook geen effect gevonden van de acute toediening van nicotine. Tijdens de n-back werkgeheugen taak vonden we dat hersenactiviteit in verschillende frontale en parietale hersengebieden toenam als de taak moeilijker werd. Maar ook tijdens deze taak waren er geen effecten van immunisatie of nicotinetoeediening te zien. We kunnen dus concluderen dat behandeling met een nicotinevaccin de hoeveelheid nicotine in de hersenen niet zodanig heeft verminderd dat het invloed had op neurale en gedragsmatige reacties tijdens het zien van rookcues en een werkgeheugentaak. Daarom is dit vaccin waarschijnlijk geen effectief hulpmiddel om te stoppen met roken. NicVax zorgt mogelijk voor de productie van te weinig antilichamen, of antilichamen van te slechte kwaliteit (of een combinatie), waardoor het niet effectief is bij het stoppen met roken. Andere vaccins die leiden tot verbeterde antilichaamproductie kunnen in de toekomst effectiever blijken. Tot die tijd kan immuuntherapie nog niet worden uitgesloten als mogelijk hulpmiddel bij het stoppen en gestopt blijven met roken.

Naast het directe belonende effect van nicotine, zijn er ook andere processen die bijdragen aan de instandhouding van rookverslaving. Geconditioneerde reacties op rookcues in de omgeving spelen bijvoorbeeld een belangrijke rol. Om een stoppen-met-roken behandeling te kunnen ontwikkelen gericht op deze reacties is het belangrijk om te weten welke mechanismes er aan ten grondslag liggen. In het onderzoek dat is beschreven in **hoofdstuk 2** gebruikten we functionele MRI en een analyse die gericht is op patronen van hersenactiviteit om te onderzoeken of rookverslaving de vroege visuele verwerking kan beïnvloeden ten behoeve van roken-gerelateerde afbeeldingen. We verwachtten dat de neurale representatie van roken-gerelateerde afbeeldingen in de laterale occipitale cortex

(LOC) verhoogd zou zijn na een periode van nicotine deprivatie en dat dit niet het geval zou zijn voor afbeeldingen die niet met roken te maken hebben. Veertien rokers (≥ 10 sigaretten per dag) ondergingen MRI scans op twee momenten: een keer na 10 uur niet gerookt te hebben en de andere keer mochten ze roken zo veel ze wilden. Met de MRI scanner werden regionale verschillen in het zuurstofgehalte in het bloed gemeten terwijl de proefpersonen keken naar reeksen afbeeldingen van sigaretten, potloden of stoelen. De functionele data werden geanalyseerd door middel van een patroonclassificatie aanpak. We vonden dat wanneer rokers gedeprimeerd waren, het classificatiealgoritme in staat was om onderscheid te maken tussen patronen van activiteit gerelateerd aan visueel gelijkende objecten die wel (sigaretten) of niet aan roken gerelateerd waren (pennen), in linker en rechter LOC clusters. Dit onderscheid was niet te maken wanneer rokers recent gerookt hadden. Andere stimuluscombinaties (sigaretten en stoelen, pennen en stoelen) konden even goed van elkaar onderscheiden worden op basis van activiteitspatronen in LOC, ongeacht deprivatiestatus. In conclusie kunnen we dus zeggen dat het onderscheid tussen visueel vergelijkbare roken-gerelateerde en niet-roken-gerelateerde objecten in LOC toeneemt na een periode van nicotinedeprivatie. Dit laat zien dat de aandachtsbias in rokers mogelijk visuele objectverwerking beïnvloedt.

In een vervolgstudie (**hoofdstuk 3**) gebruikten we een multivariate ‘zoeklicht’-techniek om andere hersengebieden te identificeren die ook betrokken zijn bij de verwerking van rookcues onder invloed van nicotinedeprivatie. We gebruikten hiervoor de fMRI data van dezelfde veertien proefpersonen als in de vorige studie. Het zoeklicht identificeerde gebieden in bilaterale laterale occipitale cortex waarin bij nicotine-gedeprimeerde proefpersonen neurale activatiepatronen in reactie op rookcues beter te onderscheiden waren van die in reactie op neutrale cues. Daarnaast vonden we dat in de precentrale gyrus (hersenvinding) activatiepatronen in reactie op rookcues en neutrale cues juist beter te onderscheiden waren wanneer proefpersonen net gerookt hadden. Deze bevindingen ondersteunen de resultaten van onze vorige studie en tonen aan dat het mechanisme dat verantwoordelijk is voor de aandachtsbias van rokers voor rookcues waarschijnlijk neurale verwerking in het vroeg visuele systeem beïnvloedt.

Doordat het motivatiesysteem automatisch actief wordt bij het zien van rookcues ontstaat er een verlangen om te roken (craving) en krijgen deze cues steeds meer prioriteit van het aandachtssysteem. Deze processen spelen een belangrijke rol bij de instandhouding van rookverslaving en het tegengaan van deze processen zou een terugval in gestopte rokers mogelijk kunnen voorkomen. Wij hebben een online aandachtsbias modificatie (ABM) training ontwikkeld voor rokers met als doel hun automatische aandachtsverschuiving naar rookcues te verminderen (**hoofdstuk 5**). Rokers tussen de 18 en 60 jaar werden willekeurig ingedeeld in een ABM (208 deelnemers) en een controle conditie (190 deelnemers). Beide

trainingen (ABM en controle) waren gebaseerd op een ‘dot-probe’ taak, waarbij proefpersonen werd gevraagd om zo snel mogelijk op een knop te drukken wanneer een stip op het computerscherm verscheen. Als rokers sneller reageerden op een stip wanneer die verscheen na een afbeelding waarop gerookt werd dan wanneer die verscheen na een afbeelding waar niet op gerookt werd, spraken we van aandachtsbias. In de ABM training verscheen de stip in 80% van de gevallen na een neutrale afbeelding, om de aandacht van de deelnemers impliciet naar deze niet-roken afbeeldingen te leiden. In de controle conditie verscheen de stip even vaak na een neutrale als een rookcue. Deelname bestond uit vijf training sessies op (semi-) aansluitende dagen. Aandachtsbias werd gemeten één dag voor de eerste en na de laatste training, en tijdens een follow-up sessie een week na de laatste meting. In de laatste meting hebben we een nieuwe set afbeeldingen toegevoegd om vast te stellen of het effect van de training te generaliseren was. Na vijf online trainingssessies was de aandachtsbias verminderd in de deelnemers in de ABM conditie, maar niet voor diegenen in de controle conditie. Dit effect was nog steeds aanwezig tijdens de follow-up een week later en bleek ook te generaliseren naar nieuwe, roken-gerelateerde afbeeldingen. Aandachtsbias modificatie is dus effectief in het verminderen van automatische aandachtsverschuiving naar rookcues en zou kunnen helpen om gestopte rokers minder gevoelig te maken voor een terugval.

Verschillende studies (waaronder die van ons) hebben recentelijk veelbelovende resultaten van ABM getoond op het verminderen van aandachtsbias bij rokers. De effecten van ABM op rook verlangen en –gedrag zijn minder duidelijk. Daarom onderzochten wij of de effectiviteit van onze training beïnvloed werd door specifieke eigenschappen van rokers, zoals geslacht, opleiding, en mate van verslaving (**hoofdstuk 6**). Op de dataset van de vorige studie voerden we twee aparte factoriële univariate variantie analyses (ANOVA) uit om te bepalen wat de effecten van verschillende voorspellers waren op aandachtsbias tijdens baseline en na de training. Geen van de eigenschappen was van invloed op aandachtsbias voor de training. Het type training voorspelde de mate van aandachtsbias na de training, waarbij rokers na de ABM training minder bias hadden dan rokers die geen ABM training hadden gehad. Deze resultaten laten zien dat ABM rokers met verschillende demografische en roken-gerelateerde eigenschappen kan helpen bij het verlagen van hun aandachtsbias. Dat maakt ABM een zinvolle interventie die goed toepasbaar is in de praktijk.

Op basis van onze onderzoeken denken wij dat zowel anti-nicotine vaccins en ABM trainingen rokers kunnen helpen om (langdurig) gestopt te blijven. Rookverslaving bestaat echter uit complexe interacties tussen verschillende neurale en cognitieve processen. Daarom is het waarschijnlijk dat een behandeling alleen kan helpen bij het stoppen met roken en gestopt blijven wanneer die gericht is op een combinatie van deze aspecten. Wij

geloven dat gecombineerd gebruik van verschillende interventietypes een einde kan maken aan de wereldwijde rookepidemie zodat we eindelijk vooruitgang boeken ten opzichte van de tijd van de cowboys.