

JESSIE DE WITT HUBERTS, RUTH VAN HOLST  
 & MAARTEN MERKX

## Alcoholafhankelijkheid: een inadequate copingstrategie?

### Nieuwe inzichten in de werkingsmechanismen van CGT uit neurobiologisch onderzoek

Alcoholafhankelijkheid wordt gekenmerkt door cognitieve, gedragsmatige en fysiologische symptomen die de kwaliteit van leven vaak negatief beïnvloeden. De geprotocolleerde psychosociale interventies die aangeboden worden in het kader van verandering van problematisch alcoholgebruik zijn voornamelijk cognitief-gedrags-therapeutisch van aard (bijvoorbeeld De Wildt, 2001; Merkx & Van Broekhoven, 2003; De Wildt, Merkx, Vedel & Schippers, 2011). Deze cognitief-gedrags-therapeutische (CGT) behandelingen van alcoholafhankelijkheid hebben in gerandomiseerde studies herhaaldelijk bewezen effectief te zijn in het verminderen van alcoholgebruik (Carroll, 1996; Irvin, Bowers, Dunn & Wang, 1999; Emmelkamp & Vedel, 2007). Ook wijzen studies uit dat CGT-behandelingen van alcoholafhankelijkheid het meest klinisch en kosteneffectief zijn in vergelijking met andere verslavingsbehandelingen, zoals psychodynamisch georiënteerde psychotherapie of behandelingen gebaseerd op de AA-filosofie (Finney & Monahan, 1996; Holder, Longabaugh, Miller & Rubonis, 1991; Miller et al., 1995; Miller & Wilbourne, 2002). Ondanks de populariteit en bewezen effectiviteit is er echter nog weinig bekend over de werkingsmechanismen die verantwoordelijk zijn voor het succes van CGT.

Het cognitief-gedrags-therapeutische behandelingsmodel stelt dat problematisch alcoholgebruik aangeleerd, maladaptief gedrag is en heeft als doel het aanleren van alternatieve en adequate copingvaardigheden zodat de risicosituaties niet meer uitlokken tot alcoholgebruik. Dit verklaringmodel voor de effectiviteit van CGT wordt echter niet ondersteund door empirisch onderzoek (zie hierna).

Het afgelopen decennium heeft het verslavingsonderzoek zich steeds meer gericht op de onderliggende neurobiologische mechanismen die betrokken zijn bij middelenafhankelijkheid met behulp van de nieuwe beeldvormingstechnieken zoals *functional Magnetic Resonance Imaging* (fMRI) en *Positron Emission Tomography* (PET). Ook wordt steeds meer duidelijk over de neurologische veranderingen

als gevolg van langdurig alcoholgebruik en de invloed daarvan op de gedragsmatige kenmerken van afhankelijkheid (Sinha & Li, 2007).

Een veelbelovend en invloedrijk neurobiologisch model van verslaving is het model zoals beschreven door Volkow et al.: het model *Impaired Response Inhibition and Salience Attribution (I-RISA-model)*. Dit model suggereert dat een netwerk van vier hersensystemen betrokken is bij verslaving: een beloningssysteem, een motivatiesysteem, een geheugen- en leersysteem en een controlesysteem (Volkow, Fowler & Wang, 2003). Deze recent verworven kennis over de hersensystemen die een rol spelen bij verslaving, zou bij kunnen dragen aan het vergroten van het inzicht in de tot dusver onbekende werkingsmechanismen van CGT voor alcoholafhankelijkheid. Bovendien geeft het de mogelijkheid om onderdelen van het verslavingsmodel te identificeren waaraan in de CGT-behandeling nog geen aandacht wordt besteed en biedt daarmee handvatten voor accentverschuivingen in het behandelingsprotocol.

In dit artikel zullen we proberen de nieuwe inzichten uit het neurobiologische verslavingsonderzoek te vertalen naar een nieuw verklaringsmodel voor de effectiviteit van CGT voor verslaving. Met een dergelijke vergelijking hopen wij duidelijk te maken wat de krachten en de beperkingen van CGT zijn vanuit de nieuw verworven neurobiologische inzichten van verslaving.

#### COGNITIEVE GEDRAGSTHERAPIE ALS BEHANDELING VAN ALCOHOLAFHANKELIJKHEID

##### ¶ Ontwikkeling

Marlatt was één van de pioniers van de ontwikkeling van een cognitief-gedragstherapeutische behandeling voor alcoholafhankelijkheid en ontwikkelde een taxonomie voor risicosituaties die tot alcoholgebruik leiden. Deze taxonomie verdeelt de risicosituaties in vier hoofdcategorieën: [1] boosheid en frustratie, zoals een ruzie; [2] interpersoonlijke verleiding, zoals het aanbod van een drankje door een collega; [3] negatieve emoties, zoals verveling, depressie of eenzaamheid en [4] intrapersonlijke verleiding, bijvoorbeeld trek of het vinden van alcohol in huis (Marlatt, 1978). Deze op empirie gebaseerde taxonomie was één van de eerste modellen van alcoholafhankelijkheid waarin een rol was weggelegd voor de invloed van cognities en emoties op alcoholgebruik (Marlatt, 1978; 1996). In dit cognitief-gedragstherapeutische model van alcoholafhankelijkheid werd alcoholmisbruik gezien als een aangeleerde, maladaptieve vaardigheid om om te gaan met stress, als gevolg van de bekrachtigende werking van alcohol, het imiteren van rolmodellen en positieve verwachtingen over het effect van alcohol.

Sindsdien zijn er vele varianten van CGT voor alcoholafhankelijkheid ontwikkeld die zich baseren op dit basisprincipe. In de hedendaagse vormen van CGT wordt niet alleen aandacht besteed aan het alcoholgebruik van de cliënt, maar ook aan andere levensgebieden die functioneel gerelateerd zijn aan het alcoholmisbruik, en richten zich daarbij voornamelijk op drie verschillende focusgebieden: terugvalpreventie, socialevaardigheidstraining en emotieregulatie. Terugvalpreventie heeft tot doel dat de cliënt risicosituaties voor gebruik leert herkennen en zelfcontrolevaardigheden ontwikkelt om hier effectief mee om te gaan. Bij socialevaardigheidstraining leren cliënten effectiever om te gaan met sociale situaties, zoals het uiten en ontvangen van kritiek, om zo risicosituaties voor alcoholgebruik te voorkomen. Emotieregulatie richt zich op het herkennen van emoties en stemmingen die normaliter tot alcoholgebruik zouden leiden en het aanleren van vaardigheden om met deze emoties om te gaan. In de Nederlandse verslavingszorg zijn de meeste cognitieve gedragsinterventies, zoals de *Leefstijltrainingen* (De Wildt, 2001; Merkx & Van Broekhoven, 2003) gebaseerd op dit behandelingsmodel. Hoewel de verschillende varianten van CGT voor alcoholafhankelijkheid op vele aspecten van elkaar verschillen, zoals de inhoud, de vorm en het aantal zittingen, lijkt het gemeenschappelijke uitgangspunt dat problematisch alcoholgebruik aangeleerd, maladaptief gedrag is. Het gedeelde doel is het aanleren van alternatieve en adequate copingvaardigheden zodat de risicosituaties niet meer uitlokken tot alcoholgebruik.

#### ¶ *Empirische studies naar de werkingsmechanismen van CGT*

Uit veel effectiviteitstudies komt CGT als de meest effectieve psychosociale behandeling van alcoholafhankelijkheid naar voren. Het uitgangspunt van CGT dat het aanleren van alternatieve copingstrategieën alcoholgebruik overbodig maakt, lijkt echter discutabel. Uit een meta-analyse van Morgenstern en Longabaugh (2000) blijkt dat de meeste CGT-behandelingen niet resulteerden in significante veranderingen in copingvaardigheden van cliënten. In de onderzoeken waar er wel verbetering in copingvaardigheden gevonden werd, was deze verbetering niet significant groter dan bij andere behandelingen of waren verbeterde copingvaardigheden niet gerelateerd aan de behandelingsuitkomst, dat wil zeggen: verbeterde copingvaardigheden leidden niet tot vermindering van alcoholgebruik.

In een onderzoek van Litt, Kadden, Cooney, en Kabela (2003) naar de rol van copingvaardigheden bij het verminderen van alcoholgebruik, kregen cliënten een op CGT gebaseerde copingvaardigheidstraining of interactionele groepstherapie. De onderzoekers verwachtten dat de CGT-groep aan het einde van de behandeling effectievere copingvaardigheden zou hebben en dat deze effectievere

vaardigheden tot een beter behandelingsresultaat zouden leiden. Beide behandelingen lieten goede resultaten zien wat betreft vermindering van alcoholgebruik. Verbetering in copingvaardigheden was ook daadwerkelijk een significante voorspeller voor deze uitkomst. Echter, in tegenstelling tot wat men verwachtte, leidde de CGT-behandeling, met haar nadruk op het aanleren van copingvaardigheden, niet tot meer verbetering in copingvaardigheden dan de interactionele groepsbehandeling. Uit vervolgonderzoek van dezelfde onderzoeksgroep (Litt, Kadden & Kabela-Cormier, 2009) blijkt dat niet zozeer het aanleren van nieuwe copingvaardigheden belangrijk is voor verandering van het alcoholgebruik, maar dat het daadwerkelijk toepassen van effectieve coping in hoge risicosituaties resulteert in significante afname van het alcoholgebruik (toename van het aantal abstinente dagen).

Ook zijn er in de afgelopen jaren diverse gerandomiseerde studies uitgevoerd naar alcoholafhankelijke cliënten met comorbide angststoornissen, waarbij het alcoholgebruik bestempeld wordt als inadequate copingstrategie voor de angstklachten. Uit de resultaten van verschillende studies naar alcoholafhankelijke cliënten met een comorbide angststoornis (Bowen, D'Arcy, Keegan & Senthilselvan, 2000; Randall, Thomas & Thevos, 2001; Schadé et al., 2005) bleek een angstbehandeling geen effect te hebben op de uitkomst van de alcoholbehandeling. Het uitgangspunt van CGT dat het aanleren van alternatieve copingstrategieën alcoholgebruik overbodig maakt, lijkt in het licht van deze onderzoeken niet langer houdbaar.

Ondanks de bewezen effectiviteit van CGT in de behandeling van alcoholafhankelijkheid, is er dus nog weinig empirische ondersteuning voor het verklaringsmodel van de werkzaamheid van CGT. Wellicht kan het neurobiologische model van verslaving dat de laatste jaren steeds meer gehanteerd wordt, een nieuw licht werpen op de werkingsmechanismen van CGT en verklaren waarom CGT zo effectief is als behandeling van alcoholafhankelijkheid.

## ALCOHOL EN HET BREIN

### ¶ Kortetermijneffecten van alcohol op het brein

De nucleus accumbens speelt een belangrijke rol als het gaat om activiteiten die voor de mens belangrijk zijn om te overleven en zich voort te planten, zoals eten, drinken en seks. Bij al deze activiteiten stijgt de dopamineconcentratie in de nucleus accumbens. Wanneer een persoon alcohol drinkt, komt er ook dopamine vrij in de nucleus accumbens. Dopamine zorgt voor gevoelens van plezier en ontspanning, het gebruik van alcohol wordt hierdoor dus positief bekrachtigd (Di Chiara, 1998; Wise, 1998).

Het effect van alcohol op de dopamineconcentratie in de nucleus accumbens is echter vele malen groter en houdt langer aan dan het effect van de natuurlijke bekrachtigers (Volkow, Fowler, Wang, Swanson & Telang, 2007). Doordat alcoholgebruik zeer sterk bekrachtigd wordt door de toename van dopamine, worden er allerlei stimuli gekoppeld aan het alcoholgebruik. Deze stimuli kunnen zowel extern (bijvoorbeeld omgevingsaspecten, bepaalde personen, muziek) of intern (gevoelens, gedachten of lichamelijke sensaties) zijn. Blootstelling aan deze stimuli veroorzaakt veranderingen in de fysiologie en het brein, die ervaren worden als het zin hebben in alcohol, *craving*.

Daarnaast heeft het drinken van alcohol ook tot gevolg dat de werking van andere neurotransmitters beïnvloed wordt. De neurotransmitter GABA heeft bijvoorbeeld een remmende werking op zenuwcellen. Alcohol remt deze werking, waardoor delen van de hersenen minder goed gaan functioneren. Een van de consequenties is dat er een afname is van controle over het gedrag. Glutamaat is een andere neurotransmitter die in combinatie met alcohol zowel het beoordelingsvermogen als de controle over het eigen gedrag aantast. De bovengenoemde gevolgen van alcohol op het brein komen bij iedereen voor en verklaren niet direct waarom iemand wel of geen alcoholafhankelijkheid ontwikkelt.

#### ¶ Een neurobiologisch model van verslaving

Hoewel herhaaldelijk overmatig alcoholgebruik vaak ontstaat en in stand gehouden wordt door tal van intra- en interpersoonlijke omstandigheden, zoals verwachtingen over het effect van alcohol (Cooper, Russell & George, 1988) of sociale druk (Oostveen, Knibbe & De Vries, 1996), lijkt het gebruik van alcohol over een langere periode ook neurobiologische veranderingen met zich mee te brengen die bijdragen aan alcoholafhankelijkheid. Uit neurobiologisch onderzoek blijkt inderdaad dat alcoholmisbruik over lange termijn leidt tot storingen in het neurale dopaminesysteem. Alcoholafhankelijke proefpersonen bleken een verminderde dopamineconcentratie te hebben in vergelijking met niet alcoholafhankelijke proefpersonen (Volkow & Fowler, 2000; Volkow, Wang, et al., 2007). Deze verminderde dopamineafgifte in afhankelijke personen lijkt het gevolg te zijn van een verstoring in de dopamineregulatiemechanismen in de hersenen. Herhaaldelijke overmatige dopamineafgifte door alcoholconsumptie lijkt de eigen capaciteit van de hersenen om dopamine te produceren te verhinderen (Volkow et al., 2002). Deze afname van dopamineafgifte is van langere duur en houdt lang aan nadat het alcoholgebruik gestopt is (Volkow, Fowler, Wang & Swanson, 2004). Echter, sommige personen blijken ook kwets-

baarder te zijn voor middelenafhankelijkheid doordat zij al gewoonlijk een verminderde dopamineafgifte hebben, vóórdát overmatig alcoholgebruik plaatsvond (Volkow et al., 2006). Studies hebben dan ook gevonden dat aangeboren verminderde activiteit in het beloningssysteem in combinatie met een verminderd actief controlesysteem een basis zijn voor een verslavingsgevoeligheid (Everitt et al., 2008; Le Moal, 2009; George & Koob, 2010). Verminderde dopamineafgifte bij alcoholafhankelijkheid veroorzaakt een afwijkende activiteit in de hersensystemen die door dopamine gereguleerd worden. Vier verschillende systemen lijken betrokken te zijn bij alcoholafhankelijkheid: het beloningssysteem, het motivatiesysteem, het leer- en geheugensysteem, en het controlesysteem. Deze hersensystemen zijn nauw met elkaar verbonden en worden niet alleen geactiveerd tijdens alcoholintoxicatie, maar ook tijdens het hebben van trek in alcohol, *craving*. Deze systemen zijn verminderd actief tijdens het ontwenningproces (Volkow et al., 2004).

Op basis van deze bevindingen over de gevolgen van alcoholgebruik voor de neurale dopaminehuishouding, hebben Volkow en haar collega's een neurobiologisch model van verslaving ontwikkeld waarin de deregulatie van vier hersensystemen en het gedrag dat deze reguleren: beloning, motivatie, geheugen en cognitieve controle, ten grondslag liggen aan de neurobiologie van verslaving. Hoe deze hersensystemen en de functies die zij reguleren het proces van verslaving verklaren, zullen we in de volgende paragrafen nader bespreken.

► **HET BELONINGSSYSTEEM** De verminderde dopamineafgifte in alcoholafhankelijke personen leidt tot een verminderde gevoeligheid van het beloningssysteem voor stimulatie door natuurlijke beloningen (zoals eten, drinken en seks; Volkow & Fowler, 2000; Volkow et al., 2004). Deze verminderde gevoeligheid voor natuurlijke beloningen leidt tot een verminderde belangstelling voor alledaagse activiteiten en zorgt ervoor dat alcoholafhankelijke personen meer en meer op alcohol rekenen om het beloningssysteem te activeren (Volkow, Fowler & Wang, 2003). Alcoholafhankelijke personen worden zo steeds afhankelijker van alcohol om positieve gevoelens te kunnen ervaren: natuurlijke beloners zijn niet meer toereikend. Dit proces komt ook naar voren in het feit dat veel cliënten gevoelens van anhedonie en depressie rapporteren tijdens hun ontwenning (Koob & Le Moal, 1997).

fMRI-studies bevestigen de verminderde gevoeligheid voor natuurlijke beloners bij alcoholafhankelijke proefpersonen. Een vergelijking tussen de activiteit in het beloningssysteem bij alcoholafhankelijke en controle proefpersonen wanneer deze blootgesteld

werden aan natuurlijke beloners, wees op een verminderde activiteit in het beloningssysteem bij alcoholafhankelijke proefpersonen. Echter, alcoholafhankelijke proefpersonen vertoonden een verhoogde activiteit in het beloningssysteem wanneer zij geconfronteerd werden met aan alcohol gerelateerde stimuli (Wrase et al., 2007).

De afwijkende activiteit in het beloningssysteem leidt tot een verandering in de beloningsgrens. Doordat de beloningswaarde van alcohol vele malen groter is dan die van natuurlijke beloners, vormen deze geen competitie meer voor alcohol. De verhoogde beloningswaarde van alcohol zorgt ervoor dat alcoholafhankelijke personen steeds meer geneigd zijn zich te richten op alcoholconsumptie. Dit heeft implicaties voor het motivatiesysteem in het brein.

► **HET MOTIVATIESYSTEEM** Het motivatiesysteem is nauw verbonden met het beloningssysteem in de hersenen, daar beloning en plezier motiverend werken voor gedrag (Kelley, 2004; Mogenson, Jones & Yim, 1980). Dopamine speelt een belangrijke rol in de orbitofrontale cortex (OFC), waarvan verondersteld wordt dat deze een rol speelt in de toekenning van motivationele waarde aan bepaalde stimuli of handelingen (Bechara, Damasio & Damasio, 2000). Herhaaldelijk overmatig alcoholgebruik kan tot een verstoorde werking van de OFC leiden als gevolg van vermindering in de dopamine-afgifte.

fMRI-studies hebben inderdaad een significant verminderde activiteit van de OFC gevonden bij alcoholafhankelijke proefpersonen, zowel bij nog gebruikende proefpersonen als proefpersonen die sinds langere tijd abtinent waren (Volkow et al., 1992). Studies toonden eveneens aan dat de OFC overactief werd nadat alcoholafhankelijke proefpersonen werden blootgesteld aan alcohol en daaraan verwante stimuli en deze overactiviteit van de OFC correleerde met subjectieve verklaringen van trek (*craving*) en motivatie om te drinken (Daglish et al., 2001; Wang et al., 1999).

De gevonden verminderde activiteit van de OFC tijdens ontwenning en een verhoogde activiteit van de OFC tijdens blootstelling aan alcohol, suggereert dat dit hersensysteem selectief geactiveerd wordt door alcohol in alcoholafhankelijke personen en draagt daarmee bij aan een verhoogde motivatie om alcohol te consumeren.

► **HET GEHEUGEN- EN LEERSYSTEEM** Dopamine speelt een belangrijke rol bij geheugen en leren (Setlow & McGaugh, 1999). De verminderde dopamineafgifte als gevolg van langdurig alcoholmisbruik zou daarom tot een verminderd functioneren van het geheugen- en leersysteem in de hersenen kunnen leiden en zo een belangrijke rol spelen in het verslavingsproces (Everitt, Dickinson & Robbins, 2001).

Verschillende geheugen- en leersystemen zijn naar alle waarschijnlijkheid betrokken bij alcoholafhankelijkheid, waaronder geconditioneerd leren, gewoontevorming en expliciet leren.

Door geconditioneerd leren verwerven neutrale stimuli belonende en motiverende waarde. Dit zorgt ervoor dat wij onthouden welke activiteiten tot positieve ervaringen en gevoelens leiden. Wanneer een persoon een plezierige ervaring met alcohol heeft, zorgt het geheugensysteem ervoor dat deze positieve ervaring, evenals de mensen en plaatsen geassocieerd met deze ervaring, onthouden worden. Bij geconditioneerd leren heeft alcohol door zijn sterk belonende waarde een ongelijke voorsprong op andere beloners. Het leren van alternatieve belonende handelingen wordt bijna onmogelijk, omdat deze nauwelijks concurreren met de zoveel grotere belonende waarde van alcohol.

Door gewoontevorming (klassieke conditionering) ontstaan automatische gedragsrituelen die door bepaalde stimuli geïnitieerd kunnen worden. Het gebruik van alcohol wordt daardoor reflexmatig en is daarmee nauwelijks meer te beïnvloeden. Mensen drinken dan niet meer omdat ze trek hebben of het lekker vinden, maar omdat het een automatisme geworden is dat is ingesleten in het gedragspatroon.

Expliciet leren is betrokken bij alcoholafhankelijkheid door het onthouden van bepaalde affectieve ervaringen in relatie met alcoholgebruik (White, 1996).

Neurobiologische studies bij afhankelijke proefpersonen waar bij trek werd geïnduceerd met behulp van alcoholstimuli, toonden inderdaad een verhoogde activiteit in de hersengebieden geassocieerd met leren en gewoontevorming (Braus et al., 2001; Wrase et al., 2007; Schneider et al., 2001; Volkow et al., 1999).

Het klassiek conditioneren van het belonende effect van alcohol is een belangrijke factor in het verslavingsproces. Met alcohol geassocieerde stimuli zorgen voor hevige trek en kunnen automatisch gedrag uitlokken, wat kan leiden tot terugval bij abstinente personen (O'Brien, Childress, Ehrman & Robbins, 1998). Op deze wijze kan de betrokkenheid van het leer- en geheugensysteem bij alcoholafhankelijkheid de herhaaldelijke terugval en de chronische aard van verslaving verklaren.

► **HET CONTROLESYSTEEM** Dopamine speelt ook een belangrijke rol in de frontale regio van het brein. De prefrontale cortex is onder meer betrokken bij de zogenaamde executieve functies. Onder deze functies worden controle en regulatie van doelgericht gedrag geschaard, zoals gedragsplanning, besluitvorming en gedragsinhibitie (Bechara, Tranel & Damasio, 2000). De prefrontale cortex vormt als het ware een rem voor impulsen uit andere delen van het brein door



het signaleren van discrepanties tussen de intentie tot gedrag en de gevolgen van dat gedrag, waardoor de behoefte aan zelfcontrole relevant gemaakt wordt. Storingen in de prefrontale cortex kunnen leiden tot ongunstige beslissingen waarbij onmiddellijke beloningen nagejaagd worden ten koste van uitgestelde maar positievere beloningen (Carter et al., 1998).

Verminderde activiteit van de prefrontale cortex bij alcoholafhankelijke proefpersonen is vastgelegd in verschillende neurobiologische studies (Bechara et al., 2001; Goldstein & Volkow, 2002; Volkow & Fowler, 2000). Ook tijdens taken voor het meten van zelfcontrole, zoals de Stroop-taak, vertonen alcoholafhankelijke proefpersonen een significant verminderde activiteit in het frontale hersengebied (Goldstein, Volkow, Wang, Fowler & Rajaram, 2001).

Deze resultaten suggereren dat afhankelijke personen een groter risico lopen om impulsieve, kortetermijnbeslissingen te nemen en verminderde controle hebben over hun impulsen.

► **VOLKOWS NEUROBIOLOGISCHE MODEL** De gevonden veranderingen bij afhankelijke proefpersonen in de neurale systemen verantwoordelijk voor beloning, motivatie, leren/geheugen en zelfcontrole werden door Volkow geïntegreerd tot een neurobiologisch model van verslaving dat verder gaat dan eerdere modellen die vooral nadruk legden op de rol van het beloningssysteem. De integratie van deze vier betrokken hersensystemen leidt tot een model dat de verschillende emotionele, cognitieve en gedragmatige manifestaties van alcoholafhankelijkheid kan verklaren.

Het verslavingsmodel van Volkow, het model *Impaired Response Inhibition and Saliency Attribution (I-RISA-model)*, stelt dat de sterk belonende waarde van alcohol en daaraan gerelateerde stimuli ten koste gaat van natuurlijke beloners. Deze sterk belonende waarde is het gevolg van geconditioneerd leren en een verandering in de beloningssgrens als gevolg van de hoge stimulerende waarde van alcohol. Tijdens blootstelling aan alcohol en alcoholstimuli, zorgen herinneringen aan verwachte beloningen voor een verhoogde activiteit in de belonings- en motivatiecircuits in de hersenen, terwijl activiteit in het controlecircuit juist vermindert. Dit zorgt voor een verminderd vermogen om de drang tot alcoholgebruik te controleren en leidt tot dwangmatig gebruik.

Het is belangrijk om te benadrukken dat in dit model betrokkenheid van alle vier beschreven hersensystemen noodzakelijk is om het verslavingsproces te verklaren. Zo kan verminderde activiteit in het controlesysteem alleen weliswaar tot minder optimale besluitvorming leiden, maar hoeft dit niet noodzakelijkerwijs tot alcoholgebruik te leiden. Daarnaast moet er rekening mee worden gehouden dat de indeling van hersenfuncties per systeem modelmatig wordt

voorgesteld en dat deze systemen dus onderling verbonden en afhankelijk van elkaar zijn. Zo zou het een misvatting zijn dat motivatie een op zichzelf staand fenomeen zou zijn, aangezien motivatie grotendeels afhankelijk is van het beloningssysteem. Een ingreep op een systeem kan daardoor ook tot veranderingen leiden in andere systemen.

#### HET NEUROBIOLOGISCHE MODEL VAN VERSLAVING EN DE GEVOLGEN VOOR BEHANDELING

Het neurobiologische model van verslaving stelt dat afwijkingen in de hersensystemen die betrokken zijn bij beloning, motivatie, leren/geheugen en controle verantwoordelijk zijn voor het verslavingsproces. Uit het neurobiologische model vloeit voort dat er interventiemogelijkheden bestaan om in te grijpen in alle vier de systemen. Deze moeten zich richten op [1] het veranderen van de belonende waarde van alcohol, [2] het vergroten van de belonende waarde van natuurlijke beloners, [3] het verminderen van automatische reacties op alcohol en gerelateerde stimuli en [4] het verhogen van zelfcontrole. Het nader bestuderen van het CGT behandelingsprotocol vanuit een neurobiologisch standpunt leidt tot nieuwe inzichten in de werkingsmechanismen van CGT voor alcoholafhankelijkheid. Door de interventies binnen het behandelprotocol te verbinden met het neurobiologische model van verslaving, wordt duidelijk op welke punten het protocol in lijn is met het model en waar aanvullingen op het protocol mogelijk kunnen leiden tot betere behandelresultaten.

#### ¶ *Interventies in het beloningssysteem*

De gevonden verhoogde beloningswaarde van alcohol ten koste van natuurlijke beloners die optreedt bij alcoholafhankelijke personen, suggereert dat interventies die zich richten op het beloningssysteem de beloningswaarde van alcohol moeten trachten te verminderen. De rationale hierachter is dat door het verminderen van de aantrekkelijkheid van alcohol als genotmiddel, het middel zijn belonende effect en aantrekkingskracht verliest.

Tot nu toe is er weinig empirische wetenschappelijke evidentie dat psychologische interventies het beloningssysteem effectief kunnen veranderen. Er zijn wel twee medische interventies voorhanden, die beide mogelijk aangrijpen op de belonende waarde van alcohol, namelijk naltrexonchloride, en disulfiram. De beste empirische ondersteuning bestaat voor naltrexon (Bouza, Angeles, Muñoz & Amate, 2004; Kranzler & van Kirk, 2001; Streeton & Whelan, 2001). Bij naltrexonchloride wordt aangenomen dat het de direct belonen-

de waarde van alcohol vermindert. Disulfiram grijpt niet zozeer direct aan op de belonende waarde van alcohol, maar veroorzaakt allerlei aversieve verschijnselen na inname van alcohol, zoals een rood gezicht, bonkende hoofdpijn, hartkloppingen, misselijkheid en braken. Voorwaarde voor de effectiviteit van disulfiram is wel dat dit medicijn gegarandeerd, bijvoorbeeld onder toezicht van de partner, ingenomen wordt (Van den Brink, 2009). Het voorschrijven van medicatie in combinatie met CGT is geïndiceerd, zeker op het moment dat het de cliënt niet lukt om het alcoholgebruik significant te verminderen.

#### ¶ *Interventies in het motivatiesysteem*

De grote belonende waarde van alcohol heeft tot gevolg dat het motivatiesysteem selectief geactiveerd wordt door alcohol en steeds minder door natuurlijke beloners. Interventies gericht op veranderingen in het motivatiesysteem zouden daarom moeten proberen om de belonende waarde van alcohol te verplaatsen naar natuurlijke beloners, zodat nieuw, meer effectief, gedrag wordt uitgelokt. Zo zouden cliënten gestimuleerd kunnen worden om zich meer met niet-alcoholgerelateerde activiteiten bezig te houden, waardoor deze op de lange duur een sterkere belonende waarde en zo een motiverende werking verkrijgen.

De huidige vorm van CGT voor alcoholverslaving maakt veel gebruik van operante conditionering. In de behandeling wordt de cliënt bijvoorbeeld gestimuleerd om afleiding te zoeken in plezierige activiteiten wanneer hij trek ervaart.

Echter, uit enkele studies blijkt dat het effect van operante conditionering zich alleen beperkt tot het gedrag waarop het betrekking heeft en geen gegeneraliseerd effect sorteert. (Petry, Martin, Cooney & Kranzler, 2000). Bovendien wijst onderzoek uit dat niet het bekrachtigen van positief gedrag op zich, maar de structurele bekrachtiging van het gewenste gedrag, effectief is (Stitzer, Iguchi & Felch, 1992; Silverman et al., 1996). De structurele aard van de bekrachtiging die de cliënt op instructie zoekt in plezierige activiteiten kan echter niet gegarandeerd worden.

Gezien het feit dat de sterk bekrachtigende effecten van alcohol en de verminderde capaciteit om voldoening te halen uit andere activiteiten, een centraal onderdeel vormen van het afhankelijkheidsproces, zou een meer directe en structurele bekrachtiging van alternatief gedrag toegepast moeten worden om de motiverende factor van alcohol naar andere activiteiten te verplaatsen. In het huidige protocol is het uitnodigen van een ondersteunend figuur bij de behandeling optioneel. Rekening houdend met bovenstaande knelpunten is het belangrijk dat de directe sociale omgeving van de cliënt daadwerkelijk bij de behandeling betrokken wordt en niet

optioneel is. De directe omgeving moet vervolgens zodanig getraind worden dat het gewenste gedrag (minder alcoholgebruik) structureel en idealiter direct bekrachtigd wordt. De directe sociale omgeving hoeft niet beperkt te zijn tot het gezin, ook het werk, de woonomgeving en/of de omgeving waarin vrije tijd besteed wordt, kunnen bij de behandeling betrokken worden.

Een andere mogelijkheid om de belonende waarde van natuurlijke beloners te vergroten is de inzet van tastbare bekrachtigers op het moment dat het gewenste gedrag vertoond wordt. Deze vorm van operante conditionering is terug te vinden in de literatuur als *contingency management* (Emmelkamp & Vedel, 2007). In *contingency management* worden zogenaamde 'vouchers' uitgegeven wanneer een cliënt gewenst gedrag vertoont. Deze vouchers zijn inwisselbaar voor bepaalde goederen en diensten die een persoonlijk belonende waarde hebben voor de cliënt. Vouchers worden uitgegeven voor abstinentie met als doel dit gedrag te bekrachtigen. Studies laten zien dat *contingency management* een veelbelovende behandelingsvorm is voor vormen van afhankelijkheid, waaronder alcoholafhankelijkheid (Higgins, Alessi & Dantona, 2002).

Gezien de hoge kosten van het uitdelen en het toepassen van waardebonnen, zoals bij *contingency management*, is het haalbaarder om structurele bekrachtiging op een kleinere schaal toe te passen, met als voorwaarde dat de bekrachtigingen inderdaad structureel plaatsvinden. Deze vorm van inzet van tastbare bekrachtigers heeft al een plek in de huidige behandeling, namelijk bij de zelfcontrolemaatregelen onder de noemer 'responseconsequenties'. Een voorbeeld van een dergelijke toepassing is dat de cliënt een cadeau voor zichzelf koopt na een afgesproken periode van abstinentie of het geld opspaat dat normaal aan alcohol besteed zou worden en dit gebruikt voor een vakantie of het opknappen van de woning. Dit soort zelfcontrolemaatregelen dient een belangrijkere plaats in de behandeling in te nemen dan nu uit het protocol blijkt.

Ook is er een medische interventie beschikbaar die mogelijk aangrijpt op het motivationele systeem, namelijk acamprosaat. Hoewel het werkingsmechanisme van acamprosaat nog niet geheel duidelijk is, wordt verondersteld dat het aangrijpt op het motivationele systeem omdat het de trek (*craving*) in alcohol vermindert (Van den Brink, 2009).

#### ¶ Interventies in het geheugen- en leersysteem

Blootstelling aan alcohol, gerelateerde stimuli en herinneringen daaraan kunnen tot trek en in vele gevallen ook tot terugval leiden. Interventies die zich richten op het leer- en geheugensysteem moeten zich richten op de verandering van automatische reacties op alcohol en daaraan gerelateerde stimuli, zodat het zien van een glas

wijn of het lopen langs de stamkroeg niet meer automatisch tot trek en/of terugval leidt. In de meeste gevallen is het krijgen van trek of terugval in alcoholgebruik automatisch gedrag. Belangrijk om dit automatische gedrag te doorbreken is nieuw automatisch gedrag aan te leren. Dit betekent dat nieuw gedrag uit en te na geoefend moet worden, zodat de kans dat dit nieuwe gedrag een automatisme wordt, vergroot wordt. In de huidige behandeling is er niet veel ruimte om nieuw gedrag te automatiseren. Het omgaan met trek, het zogenaamde 'gevoelssurfen', of het weigeren van aangeboden drank komt maar eenmaal aan bod. Hoewel deze onderwerpen uitgebreid besproken worden, wordt er weinig tijd ingeruimd voor daadwerkelijke gedragstraining. Het is misschien verstandig om hier meer aandacht aan te besteden dan nu het geval is.

Een andere mogelijkheid is om de cliënt te leren om bepaalde situaties altijd te vermijden. Door het systematisch en maximaal vermijden van bepaalde plaatsen wordt voorkomen dat automatisch, klassiek geconditioneerd, gedrag optreedt. Nu wordt gezegd dat het in de beginperiode verstandig kan zijn om bepaalde situaties of personen te vermijden. Het valt aan te raden om met cliënt te bespreken welke situaties altijd vermeden moeten worden, in plaats van tijdelijk.

#### ¶ Interventies in het controlesysteem

Het neurobiologische model impliceert dat veranderingen in het zelfcontrolesysteem verantwoordelijk zijn voor het impulsieve gedrag en verlies van zelfcontrole, dat zo kenmerkend is voor alcoholafhankelijkheid. Veranderingen in de prefrontale cortex leiden tot gebrekkige besluitvorming en verminderde controle over impulsief gedrag in alcoholafhankelijke cliënten (Bechara et al., 2001).

De huidige vorm van CGT gericht op alcoholproblematiek bevat componenten die waarschijnlijk een rol spelen bij het verbeteren van enkele aspecten van frontale controle. In CGT wordt veel aandacht besteed aan de consequenties van gedrag en aan het overwegen van alternatieven. Door het overwegen van de voor- en nadelen van het voortzetten van gebruik en de voor- en nadelen van het stoppen met gebruik, kan een verbeterde besluitvorming plaatsvinden. Zelfcontrole wordt mogelijk vergroot door het aanleren van vaardigheden om alcohol te weigeren en te leren omgaan met trek, waardoor de kans op een terugval wordt beperkt. Zelfcontrole wordt ook bevorderd door het maken van een noodplan in het geval van terugval. Door te anticiperen op mogelijke problemen en het opstellen van een noodplan om met dergelijke situaties om te gaan, wordt de kans op impulsief gedrag in risicosituaties of bij een terugval verminderd. Studies wijzen inderdaad uit dat doelen met betrekking tot abstinentie of gecontroleerd drinken beter worden uitge-

voerd wanneer men specifieke plannen heeft gemaakt voor hoe, waar en wanneer men zijn plan gaat uitvoeren om het doel te bereiken (Murgraff, White & Phillips, 1996). Het zou goed mogelijk zijn dat niet deze copingvaardigheden op zich, maar dat meer fundamentele strategieën, zoals weloverwogen besluitvorming en een verbeterde zelfcontrole, verantwoordelijk zijn voor een deel van de effectiviteit van CGT.

Met de aandacht die in CGT besteedt wordt aan het verbeteren van besluitvorming en zelfcontrole, lijkt CGT zeer geschikt voor het verbeteren van de frontale hersenfuncties bij alcoholafhankelijkheid. Er is echter nog geen onderzoek bekend naar het herstel van neurologische systemen aangetast door alcoholgebruik en de rol van psychologische therapieën hierin. Onderzoek is noodzakelijk om meer zekerheid te verkrijgen over de capaciteit van het brein om te herstellen na alcohol schade en de rol van remedial interventies om frontale functies te versterken om deze veronderstelling te kunnen ondersteunen.

Er bestaat een andere psychologische interventie die zich specifiek richt op het versterken van de frontale functies bij alcoholafhankelijke cliënten. *Attentional Retraining* is gebaseerd op de bevinding dat alcoholverslaafde mensen onevenredig veel aandacht hebben voor alcohol en gerelateerde cues, zelfs als ze deze proberen te negeren (Schoenmakers, Wiers, Jones, Bruce & Jansen, 2007; Wiers et al., 2006). Zo zal het voor een alcoholafhankelijke persoon onmogelijk zijn om de etalage van de slijterij te negeren wanneer hij er langsloopt. Wanneer de aandacht eenmaal getrokken is, kan dit automatisch reacties uitlokken en zo tot terugval leiden (Tiffany, 1990).

*Attentional Retraining* is een techniek waarbij cliënten leren om hun automatische aandacht voor alcohol te overwinnen door deze met een computerprogramma te trainen. Tijdens deze, nog experimentele, behandeling worden cliënten getraind op een computertaak waarbij zij verschillende afbeeldingen van alcoholische en non-alcoholische dranken te zien krijgen en hun aandacht dan moeten verleggen van de alcoholische afbeeldingen naar de non-alcoholische afbeeldingen. Onderzoek wijst uit dat *Attentional Retraining* aandacht voor alcoholstimuli doet afnemen en effectief is bij het verminderen van alcoholgebruik (Field & Eastwood, 2005; Schoenmakers et al., 2010). Een andere, meer experimentele, interventie is de *Automatic Action-Tendencies Retraining* (Wiers, Rinck, Kordts, Houben & Strack, 2010). Tijdens deze behandeling worden cliënten door middel van een computertaak getraind om met een joystick afbeeldingen van alcoholische dranken van zichzelf weg te drukken (vermijdingsbeweging) en bij het zien van non-alcoholische dranken de joystick naar zichzelf toe te trekken (toenaderingsbeweging). De

theorie achter deze methode is dat motorische feedback motivatiene oriëntatie kan beïnvloeden (Strack & Deutsch, 2004) waardoor meer controle verkregen wordt over automatische gedragingen, uitgelokt door met alcohol geassocieerde stimuli.

Elementen uit *Attentional Retraining* en *Retraining of Automatic Action-Tendencies* kunnen naar onze mening worden opgenomen als onderdeel van de behandeling om de frontale functies verder te helpen versterken, bijvoorbeeld als extra keuzesessie(s). Uitgaande van een *stepped-care* benadering (Sobell & Sobell, 2000) lijkt het ons ook goed mogelijk om een *Attentional Retraining* en *Retraining of Automatic Action-Tendencies* als zelfstandige module aan te bieden, indien een kortdurende interventie of het gehele behandelingsprotocol niet tot het gewenste resultaat heeft geleid.

#### CONCLUSIE

Het verklaringsmodel dat alcoholafhankelijkheid een aangeleerde inadequate copingstrategie is, is onzes inziens niet langer houdbaar. Door bevindingen uit fundamenteel neurobiologisch onderzoek wordt alcoholafhankelijkheid steeds meer gezien als bepaald door afwijkingen in de hersensystemen die betrokken zijn bij beloning, motivatie, leren/geheugen en controle, en die verantwoordelijk zijn voor het afhankelijkheidsproces. Interventies dienen zich te richten op [1] het veranderen van de belonende waarde van alcohol, [2] het vergroten van de belonende waarde van natuurlijke beloners, [3] het verminderen van automatische reacties op alcohol en gerelateerde stimuli en [4] het verhogen van zelfcontrole. Het gangbare gedragstherapeutische behandelingsprotocol richt zich naar onze mening vooral op het verhogen van de zelfcontrole. Door het behandelingsprotocol van CGT uit te breiden met interventies die zich richten op de overige drie mechanismen, wordt het behandelingsprotocol completer en wordt mogelijk ook de effectiviteit van CGT bij alcoholafhankelijkheid verbeterd.

DRS. JESSIE DE WITT HUBERTS is afgestudeerd in de sociale en klinische psychologie. Zij doet promotieonderzoek naar de invloed van emoties op zelfcontrole, op gezondheidsgedrag in het algemeen en eetstoornissen in het bijzonder, aan de Universiteit van Utrecht.

DRS. RUTH J. VAN HOLST is afgestudeerd in de neuropsychologie. Zij doet promotieonderzoek naar hersenfuncties bij alcoholafhankelijkheid en pathologisch gokken aan de UvA-AMC.

DRS. MAARTEN J. M. MERKX is gz-psycholoog en psychotherapeut.

## Referenties

- Bechara, A., Damasio, H. & Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision-making, and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 295-307.
- Bechara, A., Dolan, S., Denburg, N., Hindes, A., Anderson, S.W. & Nathan, D.E. (2001). Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia*, 39, 376-389.
- Bechara, A., Tranel, D. & Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, 123, 2189-2202.
- Bouza, C., Angeles, M., Muñoz, A., Amate, J.M. (2004). Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A systematic review. *Addiction*, 99, 811-828.
- Bowen, R.C., D'Arcy, C., Keegan, D., Senthilselvan, A. (2000). A controlled trial of cognitive behavioral treatment of panic in alcoholic in patients with comorbid panic disorder. *Addictive Behaviour*, 25, 593-597.
- Braus, D.F., Wrase, J., Grusser, S., Hermann, D., Ruf, M., Flor, H., Mann, K. & Heinz, A. (2001). Alcohol-associated stimuli activate the ventral striatum in abstinent alcoholics. *Journal of Neural Transmission*, 108, 887-894.
- Brink, W. van den (2009). Farmacotherapie. In W. van den Brink & I. Franken (Red.) *Handboek Verslaving* (pp. 319-330). Utrecht: De Tijdstoom.
- Carroll, K.M. (1996). Relapse prevention as a psychosocial treatment: a review of controlled clinical trial. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 4, 46-54.
- Carter, C.S., Braver, T.S., Barch, D.M., Botvinick, M.M., Noll, D. & Cohen, J.D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*, 280, 747-749.
- Cooper, M.L., Russell, M. & George, W.H. (1988). Coping, expectancies, and alcohol abuse: A test of social learning formulations. *Journal of Abnormal Psychology*, 97, 218-230.
- Daglish, M.R., Weinstein, A., Malizia, A.L., Wilson, S. & Melichar, J.K. et al. (2001). Changes in regional blood flow elicited by craving memories in abstinent subjects. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1680-1686.
- Di Chiara, G. (1998). A motivational learning hypothesis of the role of the mesolimbic dopamine in compulsive drug use. *Journal of Psychopharmacology*, 12, 54-67.
- Emmelkamp, P. & Vedel, E. (2007). *Alcohol- en drugsverslaving: Een gids voor effectief gebleken behandelingen*. Amsterdam: Nieuwezijds.
- Everitt B.J., Belin, D., Economidou, D., Pelloux, Y., Dalley, J.W. & Robbins, T.W. (2008). Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society: Biological Sciences* 12, 363(1507), 3125-3135.
- Everitt, B.J., Dickinson, A. & Robbins, T.W. (2001). The neuropsychological basis of addictive behaviour. *Brain Research and Brain Research Review*, 36, 129-138.
- Field, M. & Eastwood, B. (2005). Experimental manipulation of attentional bias increases the motivation to drink alcohol. *Psychopharmacology*, 183, 350-357.
- Finney, J.W. & Monahan, S.C. (1996). The cost-effectiveness of treatment for alcoholism: a second approximation. *Journal of Studies of Alcohol*, 57, 229-243.
- George, O. & Koob, G.F. (2010). Individual differences in prefrontal cortex function and the transition from drug use to drug dependence. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 35, 232-247.
- Goldstein, R.Z. & Volkow, N.D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: Neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1642-1652.
- Goldstein, R.Z., Volkow, N.D., Wang, G.-J., Fowler, J.S. & Rajaram, S. (2001). Addiction changes orbito-



- frontal gyrus function: Involvement in response inhibition. *Neuroreport*, 12, 2595-2599.
- Higgins, S. T., Alessi, S. & Dantona, R. L. (2000). Voucher-based incentives: A substance abuse treatment innovation. *Addictive Behaviors*, 27, 887-910.
- Holder, H. L., Longabaugh, R., Miller, W. R. & Rubonis, A. V. (1991). The cost effectiveness of treatment for alcoholism: a first approximation. *Journal of Studies on Alcohol*, 52, 517-40.
- Irvin, J. E., Bowers, C. A., Dunn, M. E. & Wang, M. C. (1999). Efficacy of relapse prevention: a meta-analytic review. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67, 563-570.
- Kelley, A. E. (2004). Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27, 765-776.
- Kranzler, H. R. & Van Kirk, J. (2001). Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: A meta-analysis. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 25, 1335-1341.
- Koob, G. F. & Le Moal, M. (1997). Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278, 52-58.
- Le Moal, M. (2009). Drug abuse: vulnerability and transition to addiction. *Pharmacopsychiatry*, 42, 42-55.
- Litt, M. D., Cooney, N. L. & Morse, P. (2000). Reactivity to alcohol-related stimuli in the laboratory and in the field: Predictors of craving in treated alcoholics. *Addiction*, 95, 78-85.
- Litt, M. D., Kadden, R. M., Cooney, N. L. & Kabela, E. (2003). Coping skills and treatment outcomes in cognitive-behavioral and interactional group therapy for alcoholism. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 71, 118-128.
- Litt, M. D., Kadden, R. M. & Kabela-Cormier, E. (2009). Individualized assessment and treatment program for alcohol dependence: Results of an initial study to train coping skills. *Addiction*, 104, 1837-1848.
- Marlatt, G. A. (1978). Craving for alcohol, loss of control, and relapse: A cognitive behavioral analysis. In: P. E. Nathan, G. A. Marlatt & T. Loberg (Eds.), *Alcoholism: New directions in behavioral research and treatment*. New York: Plenum Press.
- Marlatt, G. A. (1996). Taxonomy of high-risk situations for alcohol relapse: evolution and development of a cognitive-behavioral model. *Addiction*, 91, S37-49.
- Merkx, M. J. M. & Broekhoven, A. M. F. van (2003). *Leefstijltraining IV: Handleiding voor groepsgerichte cognitief gedragstherapeutische behandeling van verslaving*. Amersfoort: GGZ Nederland, Resultaten Scoren.
- Miller, W. R., Brown, J. M., Simpson, T. L., Handmaker, N. S., Bien, T. H., Luckie, L. F., ... Tonigan, J. S. (1995). What works? A methodological analysis of the alcohol treatment outcome literature. In: R. K. Hester & W. R. Miller (Eds). *Handbook of alcoholism treatment approaches: Effective alternatives* (pp. 12-44). Boston: Allyn and Bacon.
- Miller, W. R. & Wilbourne, P. L., (2002). Mesa Grande: A methodological analysis of clinical trials of treatments of alcohol disorders. *Addiction*, 97, 265-277.
- Mogenson, G. J., Jones, D. L. & Yim, C. Y. (1980). From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology*, 14, 69-97.
- Morgenstern, J. & Longabaugh, R. (2000). Cognitive-behavioral treatment for alcohol dependence: a review of evidence for its hypothesized mechanisms of action. *Addiction*, 95, 1475-90.
- Murgraff, V., White, D. & Phillips, K. (1996). Moderating binge drinking: It is possible to change your behavior if you plan in advance. *Alcohol*, 31, 577-582.
- O'Brien, C. P., Childress, A. R., Ehrman, R. & Robbins, S. J. (1998). Conditioning factors in drug abuse: Can they explain compulsion? *Journal of Psychopharmacology*, 12, 15-22.
- Oostveen, T., Knibbe, R. & Vries, H. de (1996). Social influences on young adults' alcohol consumption: Norms, modeling, pressure, socia-

- lizing, and conformity. *Addictive Behaviors*, 21, 187-197.
- Petry, N.M., Martin, B., Cooney, J.L. & Kranzler, H.R. (2000). Give them prizes and they will come: Contingency management of alcohol dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 73, 354-359.
- Randall, C.L., Thomas, S. & Thevos, A.K. (2001). Concurrent alcoholism and social anxiety disorder: A first step toward developing effective treatments. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 25, 210-220.
- Schadé, A., Marquenie, L.A., Balkom, A.J. van, Koeter, M.W., Beurs, E. de, Brink W. van den & Dyck, R. van (2005). The effectiveness of anxiety treatment on alcohol-dependent patients with a comorbid phobic disorder: A randomized controlled trial. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29, 794-800.
- Schoenmakers, T.M., Bruin, M. de, Lux, I.F., Goertz, A.G., Kerkhof, D.H. van & Wiers, R.W. (2010). Clinical effectiveness of attentional bias modification training in abstinent alcoholic patients. *Drug and Alcohol Dependence*, 109(1-3), 30-36.
- Schoenmakers, T., Wiers, R.W., Jones, B.T., Bruce, G. & Jansen, A.T. (2007). Attentional re-training decreases attentional bias in heavy drinkers without generalization. *Addiction*, 102(3), 399-405.
- Schneider, F., Habel, U., Wagner, M., Franke, P., Salloum, J.B. et al. (2001). Subcortical correlates of craving in recently abstinent alcoholic patients. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1075-1083.
- Setlow, B. & McGaugh, J.L. (1999). Involvement of the posteroventral caudate-putamen in memory consolidation in the Morris water maze. *Neurobiology of Learning and Memory*, 71, 240-247.
- Silverman, K., Higgins S.T., Brooner, R.K., Montoya, I.D., Cone, E. et al. (1996). Sustained cocaine abstinence in methadone maintenance patients through voucher-based reinforcement therapy. *Archives of General Psychiatry*, 53, 409-415.
- Sinha, R. & Li, C.S. (2007). Imaging stress- and cue-induced drug and alcohol craving: Association with relapse and clinical implications. *Drug Alcohol Review*, 26, 25-31.
- Sobell, M.B. & Sobell, L.C. (2000). Stepped care as a heuristic approach to the treatment of alcohol problems. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68, 573-579.
- Stitzer M.L., Iguchi, M.Y. & Felch, L.J. (1992). Contingency take-home incentive: Effects on drug use of methadone maintenance patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 60, 972-984.
- Strack, F. & Deutsch, R. (2004). Reflective and impulsive determinants of social behavior. *Personality and Social Psychology Review*, 8, 220-247.
- Streton C. & Whelan, G. (2001). Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol*, 36, 544-552.
- Tiffany, S.T. (1990). A cognitive model of drug urges and drug use behavior: Role of automatic and non-automatic processes. *Psychological Review*, 97, 147-168.
- Volkow, N.D. & Fowler, J.S. (2000). Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 318-325.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S. & Wang, G.J. (2003). The addicted human brain: insights from imaging studies. *Journal of Clinical Investigation*, 111, 1444-1451.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.-J. & Swanson, J.M. (2004). Dopamine in drug abuse and addiction: Results from imaging studies and treatment implications. *Molecular psychiatry*, 9, 557-569.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.J., Swanson, J.M. & Telang, F. (2007). Dopamine in drug abuse and addiction: Results of imaging studies and treatment implications. *Archives of Neurology*, 64, 1575-1579.
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Begleiter, H., Porjesz, B., Fowler, J.S. et al. (2006). High levels of dopamine D2 recep-

- tors in unaffected members of alcoholic families. *Archives of General Psychiatry*, 63, 999-1008.
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Fowler, J.S., Logan, J., Gatley, S.J. & Gifford, A. (1999). Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1440-1443.
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Hitzemann, R., Fowler, J.S., Overall, J.E., Burr, G. & Wolf, A.P. (1992). Decreased brain metabolism in detoxified alcoholics. *American Journal of Psychiatry*, 149, 1016-1022.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Maynard, L., Fowler, J.S., Jayne, B., Telang, F., ... Pappas, N. (2002). Effects of alcohol detoxification on dopamine D2 receptors in alcoholics: a preliminary study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 116, 163-172.
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Telang, F., Fowler, J.S., Logan, J., Jayne, M., ... Wong, C. (2007). Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: Possible orbitofrontal involvement. *The Journal of Neuroscience*, 27, 12700-12706.
- Wang, G.J., Volkow, N.D., Fowler, J.S., Cervany, P. & Hitzemann, R.J. et al. (1999). Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. *Life Sciences*, 64, 775-784.
- White, N.M. (1996). Addictive drugs as reinforcers: Multiple partial actions on memory systems. *Addiction*, 91, 921-949.
- Wiers, R.W., Cox, W.M., Field, M., Fadardi, J.S., Palfai, T.P., Schoenmakers, T. & Stacy, A.W. (2006). The search for new ways to change implicit alcohol-related cognitions in heavy drinkers. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 30, 320-331.
- Wiers, R.W., Rinck, M., Kordts, R., Houben, K. & Strack, F. (2010). Retraining automatic action-tendencies to approach alcohol in hazardous drinkers. *Addiction*, 105(2), 279-287.
- Wildt, W.A.J.M. de (2001). *Handleiding leefstijltraining 2*. Nijmegen: Cure & Care Publishers.
- Wildt, W.A.J.M. de, Merkx, M.J.M., Vedel, E. & Schippers, G.M. (2011). Protocollaire behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van alcohol: motiverende gespreksvoering en cognitieve gedragstherapie. *Directieve therapie*, 31(1), 43-80.
- Wise, R.A. (1998). Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, 51, 13-22.
- Wrase, J., Schlagenhauf, F., Kienast, T., Wüstenberg, T., Bermanpohl, F., Kahnt, T., ... Heinz, A. (2007). Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage*, 35(2), 787-794.