

10 Verslaving

Reinout W. Wiers, Jacqueline M. Vink en Taco J. de Vries

Inleiding

Onderzoek heeft belangrijke verschillen aangetoond in het verslavingsgedrag van mannen en vrouwen. Sekseverschillen spelen zich op diverse niveaus af: het voorkomen van misbruik en afhankelijkheid van middelen, de gevoeligheid voor verslaving in het algemeen en voor specifieke middelen in het bijzonder, co-morbide psychiatrische stoornissen, het beloop in de tijd, de reactie op en de psychische en fysieke consequenties van verslaving, en de etiologie. In dit hoofdstuk bespreken we de huidige wetenschappelijke inzichten betreffende sekseverschillen in verslaving, meer in het bijzonder de neurobiologische verklaringsmodellen die hiervoor ontwikkeld zijn. We richten ons daarbij primair op de twee meest voorkomende verslavingen: alcoholverslaving en roken.

Epidemiologie

Wat betreft de prevalentie van verslaving aan alcohol en harddrugs is het duidelijk dat er een sekseverschil is: veel meer mannen voldoen aan de diagnose dan vrouwen. Uit het grootschalige bevolkingsonderzoek in Nederland NEMESIS (Bijl e.a., 1997) bleek dat middelengerelateerde stoornissen bij mannen de meest voorkomende psychiatrische diagnoses vormen (30 procent tijdens het leven, 14 procent tijdens het afgelopen jaar), terwijl de prevalentie bij vrouwen veel geringer was (respectievelijk 7 en 4 procent). Het gaat hierbij om DSM-IV-diagnoses van afhankelijkheid van een middel. Vrijwel steeds was er sprake van psychiatrische comorbiditeit.

Bij vrouwen kwamen vooral stemmings- en angststoornissen vaker voor. Voor deze robuuste sekseverschillen kunnen verklaringen gezocht worden op verschillende beschrijvingsniveaus: misschien zijn mannen meer geneigd tot verslaving (vanwege biologische en/of psychologische verschillen), of misschien passen de meeste verslavingen niet goed bij de sekse-stereotypering in de maatschappij. In Nederland heeft nicotineverslaving wat dat betreft een verrassende ontwikkeling doorgemaakt: aanvankelijk was roken in veel kringen 'not done' voor vrouwen en lag de prevalentie van roken bij mannen veel hoger. Inmid-

dels is er niet meer zo'n groot verschil in prevalentie: 17 procent van de 10- tot 19-jarige jongens rookt dagelijks, terwijl 13 procent van de 10- tot 19-jarige meisjes rookt (Stivoro, 2004). Deze trend van steeds kleinere sekseverschillen bij jongere leeftijdsgroepen wordt ook bij andere middelen waargenomen (Hernandez-Avila e.a., 2004). Voor volwassenen geldt dat 30 procent van de mannen rookt en 24 procent van de vrouwen (Stivoro, 2004). Hoewel deze trends ook met cultuurveranderingen te maken hebben, worden de genoemde sekseverschillen in verslaving in vrijwel alle onderzochte samenlevingen gevonden (Somers e.a., 2004).

Dat vrouwen minder vaak problemen met middelen hebben dan mannen, wil niet noodzakelijkerwijs zeggen dat vrouwen minder kwetsbaar zijn voor verslavingen. Recent onderzoek liet zien dat vrouwen die een afhankelijkheid van alcohol of drugs ontwikkelen, dit gemiddeld in kortere tijd doen dan mannelijke verslaafden (Hernandez-Avila e.a., 2004). Vrouwen lijken gevoeliger te zijn voor de giftige effecten van verslavende stoffen: hoewel ze minder gebruiken, ontwikkelen ze sneller medische complicaties, zoals leverfalen. Een grote gevoeligheid voor de negatieve effecten van psycho-actieve middelen beschermt in het algemeen tegen verslaving (Schuckit & Smith, 1996). Indien desondanks toch veel van een middel wordt gebruikt, levert dit juist een snelle en gevaarlijke verslaving op. Dierexperimenteel onderzoek bevestigt deze biologische sekseverschillen: vrouwelijke proefdieren reageren sterker op stimulerende middelen (Hu e.a., 2004).

Voorafgaand aan de verslaving worden bij vrouwen veelal angst- en stemmingsstoornissen gevonden. Hernandez-Avila en collega's suggereren dat een grotere stress-gevoeligheid voor angst en stemmingsproblemen de oorzaak zou kunnen zijn van de relatief snelle escalatie van verslavingsgedrag bij vrouwen. Dit houdt verband met een belangrijk psychologisch verschil tussen mannen en vrouwen bij het gebruik van middelen: vrouwen gebruiken vaker middelen om negatieve stemmingen of spanningen tegen te gaan, terwijl mannen vaker middelen gebruiken voor de kick (zie hieronder). Vanuit dit verschil is het ook logisch dat middelen die voornamelijk gebruikt worden om negatieve emoties tegen te gaan, relatief veel door vrouwen gebruikt worden (bijvoorbeeld benzodiazepines).

Diagnostiek

De huidige psychiatrische classificatiesystemen (DSM-IV en ICD-10) spreken niet over verslaving, maar over afhankelijkheid van een psychoactief middel of problematisch gebruik ervan. Volgens deze wijze van diagnosticeren heeft het dus geen zin om te spreken van gok- of seksverslaving (volgens de DSM-IV valt pathologisch gokken onder de impulscontrolestoornissen). Het voordeel van deze keuze is dat er een duidelijke afbakening is, die wegvalt als het middel als onderdeel van de definitie wegvalt (denk aan drop- of tv-verslaving). Inconsequent is echter dat bij de huidige definities geen middelgebonden criteria verplicht zijn (tolerantie, ontwenningverschijnselen). Iemand kan dus afhankelijk

zijn van een stof zonder lichamelijk afhankelijk te moeten zijn. Hiermee valt de principiële reden weg om vergelijkbaar problematisch gedrag waarbij geen middel betrokken is (zoals bijvoorbeeld gokproblemen) in een andere categorie in te delen (zie Wiers (2004) voor een verdere discussie van deze definitieproblematiek). In dit hoofdstuk zullen we, net als in veel onderzoek naar verslaving, dit definitieprobleem omzeilen door de algemenere term verslaving te gebruiken.

Table 1: Diagnostische criteria voor afhankelijkheid van een middel (DSM-IV; APA, 1994)

Een patroon van onaangepast gebruik dat aanzienlijke beperkingen of lijden veroorzaakt, zoals blijkt uit ten minste drie van de volgende verschijnselen in een periode van twaalf maanden:

- 1 tolerantie, zoals gedefinieerd door ten minste een van de volgende verschijnselen:
 - a behoefte aan toenemende hoeveelheden van het middel om intoxicatie of de gewenste werking te bereiken;
 - b verminderd effect bij voortgezet gebruik van dezelfde hoeveelheid.
- 2 onthouding, zoals blijkt uit ten minste een van het volgende:
 - a er is sprake van het voor het middel karakteristieke onthoudingsyndroom;
 - b de persoon gebruikt hetzelfde (of een nauw daaraan verwant) middel om onthoudingsverschijnselen te verlichten of te vermijden.
- 3 het gebruik van grotere hoeveelheden of gedurende langere tijd dan het plan was.
- 4 de persoon heeft de aanhoudende wens om het gebruik van het middel te verminderen of te beheersen, of heeft weinig succesvolle pogingen daartoe ondernomen.
- 5 een groot deel van de tijd wordt besteed om aan het middel te komen, het te gebruiken, of om te herstellen van de effecten ervan.
- 6 het opgeven of verwaarlozen van belangrijke sociale of beroepsmatige bezigheden of vrijetijdsbesteding vanwege het gebruik van het middel.
- 7 voortgezet gebruik ondanks het besef dat er aanhoudende of terugkerende sociale, psychische of lichamelijke problemen ontstaan door gebruik van het middel.

Specificieer indien:

- met fysiologische afhankelijkheid: als er aanwijzingen zijn voor tolerantie of onthouding (criterium 1 of 2);
- zonder fysiologische afhankelijkheid: als aanwijzingen voor tolerantie of onthouding ontbreken.

Beloop:

- vroege volledige remissie,
- vroege gedeeltelijke remissie,
- langdurige volledige remissie,
- langdurige gedeeltelijke remissie,
- onder behandeling met agonisten,
- onder toezicht.

Beloop

Het is inmiddels van diverse middelen, waaronder alcohol, roken en hard drugs, aangetoond dat op jonge leeftijd beginnen met gebruiken een voorspeller is van later problematisch gebruik van diverse middelen in combinatie met andere psychopathologie (NIAAA, 2005). Het is daarbij lastig een causale relatie hard te maken: begint men te gebruiken op jonge leeftijd vanwege een achterliggende kwetsbaarheidsfactor die ook de latere verslaving voorspelt, of voorspelt het gebruik van de middelen de latere problemen? Met name dieronderzoek van de afgelopen jaren suggereert dat de laatste factor een rol speelt. Middelengebruik (met name roken!) beïnvloedt de ontwikkeling van delen van de hersenen die zich nog ontwikkelen in de adolescentie (bijvoorbeeld de hippocampus en amygdala), en meisjes zijn gevoeliger voor dit effect dan jongens.

Belangrijke factoren die het op jonge leeftijd beginnen met alcoholgebruik en het later ontwikkelen van problemen voorspellen, zijn externaliserende gedragsproblemen als oppositioneel gedrag en agressie. Er is discussie in de literatuur of dit uitsluitend (Cloninger, 1987) of voornamelijk (Babor e.a., 1992) voor mannen geldt. Internaliserende problemen (stemmingsstoornissen, angst) kunnen een rol spelen bij het ontstaan van verslavingen, maar dit vindt meestal op latere leeftijd plaats. Middelengebruik in de adolescentie vindt veelal plaats in de context van feesten en uitgaan; alleen een subgroep van gebruikers doet dit om negatieve stemmingen weg te werken. Het paradoxaal is dat de vermeende stemmingsverbeteringen niet of nauwelijks wetenschappelijk onderhouden zijn (zie bijvoorbeeld Conklin & Perkins, 2005), terwijl wel vaststaat dat middelengebruik een voorspeller is van negatief affect. Een groot aantal studies heeft laten zien dat gebruik van middelen om reden van verminderen van negatief affect een sterke voorspeller is van latere problemen (bijvoorbeeld Cooper e.a., 1995). Aangezien internaliseren van problemen vaker bij vrouwen voorkomt dan bij mannen, is deze route naar problematisch gebruik van middelen kenmerkender voor vrouwen. De typisch mannelijke route komt voort uit externaliseren van problemen en gaat gepaard met gebruik voor de kick. Deze gebruikswijze leidt vaak al op jonge leeftijd tot problemen. Deze 'early onset'-variant is in sterkere mate genetisch bepaald dan de 'late onset'-route (McGue, 1999).

Het typische beloop van verslavingen is een in de tijd en ernst wisselend beeld. Longitudinaal onderzoek heeft bijvoorbeeld laten zien dat veel studenten jaarlijks wisselen van DSM-IV-classificatie en ernst van hun alcoholproblematiek (Sher e.a., 2004). Pogingen tot stoppen leiden vaak tot terugval, gevolgd door nieuwe stoppogingen. Vaak is er door de tijd heen een escalatie van het aantal middelen dat gebruikt wordt, waarbij nieuwe middelen gebruikt worden om de effecten van andere middelen tegen te gaan. De piek van verslavingsgedrag ligt bij mannen in de jonge volwassenheid, terwijl dit patroon bij vrouwen minder duidelijk is (Sher e.a., 2004).

Klinisch vignet

Bert heeft een moeilijke jeugd gehad. Zijn vader was alcoholist en heeft het gezin op jonge leeftijd verlaten. Zijn jongere zus Ans hielp haar moeder juist om het gezin draaiend te houden. Moeder is hertrouwd, wat nog geleid heeft tot een nakomertje: Christiaan. Bert was een lastige leerling die zijn aandacht moeilijk bij de les kon houden. Hij had een talent om de 'verkeerde vrienden' te krijgen en haalde na schooltijd vaak rottigheid uit. In de hoogste klassen van de lagere school begon hij te roken en hij dronk geregeld alcohol vanaf de brugklas. Hij begon te blowen toen hij veertien was, waarna het op school geleidelijk bergafwaarts ging. Uiteindelijk heeft hij, dankzij veel extra huiswerkbegeleiding, het VMBO afgemaakt (wat volgens zijn moeder ver onder zijn niveau was). De jaren erna was hij werkloos, dronk erg veel en gebruikte in het weekend veel cocaïne. Dit gebeurde vooral na optredens of repetities van de band waar hij in zat. Via een bijscholingsprogramma heeft hij leren programmeren en werk gevonden bij een klein software-bedrijf. Bert is inmiddels getrouwd, drinkt minder (eigenlijk alleen nog erg veel bij de voetbalclub) en hij gebruikt geen andere middelen meer. Het vreemde is dat nu het beter gaat met Bert, het juist steeds slechter gaat met Ans. Ze heeft de HAVO probleemloos doorlopen en heeft daarna de HEAO gedaan. Ze werkte veel naast haar studie, in een leuk studentencafé, en is daar gaandeweg meer gaan drinken bij het 'stoom afblazen' na het werk. Ze had een relatie met de bedrijfsleider, die een kind bij haar verwerkte, maar niet bij zijn gezin weg wilde gaan. Hij betaalde wel de abortus, maar daarna is ze in goed overleg uit het café vertrokken. Eigenlijk moet ze haar studie bij de HEAO weer nieuw leven inblazen, maar dat lukt niet. Ze ziet ook weinig mensen meer en voelt zich lusteloos. Ze slikt valium en drinkt vaak 's avonds in haar eentje voor de tv een fles wijn leeg. Gelukkig gaat het goed met Christiaan: die zit inmiddels in 3 VWO, is sportief en populair. Hij drinkt nauwelijks en rookt niet.

Neurobiologische verklaringmodellen

Genetische factoren

Het gebruik van verslavende middelen is complex gedrag, dat beïnvloed wordt door vele biologische, familiale en socio-culturele factoren. Genetische factoren verklaren gemiddeld ongeveer de helft van de totale variatie in middelengebruik. De rest wordt verklaard door omgevingsfactoren (Pickens e.a., 1991). Om een interactie tussen bepaalde omgevingsinvloeden en het tot expressie komen van genen aan te tonen, is het belangrijk om zowel de genetische als de omgevingsfactoren goed in kaart te brengen. Sekseverschillen kunnen hierbij op verschillende manieren een rol spelen. Omgevingsfactoren kunnen anders zijn voor jongens dan voor meisjes. Een jongen mag bijvoorbeeld wel 's avonds gaan stappen en komt daardoor in aanraking met alcohol en drugs, terwijl een meisje uit hetzelfde gezin dat niet mag. Identieke of verschillende geneti-

sche factoren kunnen in de ene sekse een grotere rol spelen dan in de andere sekse.

De erfelijkheid van verslaving is onderzocht met behulp van adoptiestudies en tweeling-/familiestudies, hoewel het aantal adoptiestudies beperkt is. Cadoret e.a. (1986) onderzochten 443 geadopteerde kinderen die meteen na de geboorte werden gescheiden van hun biologische ouders. Er werd een significante correlatie gevonden tussen drugsmisbruik bij de geadopteerde kinderen (gemiddelde leeftijd 24 jaar) en alcoholproblemen bij de biologische ouders (odds ratio = 4.3), terwijl er geen verband werd gevonden tussen drugsmisbruik van de geadopteerde kinderen en alcoholproblemen bij hun adoptieouders. Dit duidt op een belangrijke rol voor erfelijke factoren.

Deze resultaten zijn door vele tweelingstudies bevestigd. Al in 1958 bleek bijvoorbeeld dat monozygote tweelingen (MZ) meer op elkaar leken qua rookgedrag dan dizygote tweelingen (DZ). Uit een recentere Nederlandse studie bleek dat het grootste deel van de eenzijdige tweelingparen concordant is voor rookgedrag: 87 procent van de mannelijke tweelingparen had allebei ooit gerookt of allebei nooit gerookt en dat gold voor 84 procent van de vrouwelijke tweelingparen. Bij de twee-eigige tweelingparen waren deze percentages lager: 74 procent bij de mannelijke paren, 72 procent bij de vrouwelijke paren en 68 procent bij de paren bestaande uit een man en een vrouw (Vink e.a., 2005). De erfelijke factoren voor roken en alcoholgebruik verklaren vaak ongeveer 40 tot 60 procent van de variantie (Heath & Madden, 1995; Pickens e.a., 1991; Vink e.a., 2005). Goldman en collega's (2005) gebruikten data uit zes verschillende tweelingenregisters om de gemiddelde schatting van de erfelijkheid te berekenen voor tien verschillende verslavingen. De invloed van erfelijke factoren ligt rond de 40 procent voor hallucinogenen, pepermiddelen en cannabis, rond de 50 procent voor kalmeringsmiddelen, gokken, roken en alcohol- en cafeïnegebruik, en boven de 60 procent voor opiaten- en cocaïnegebruik. Het is duidelijk dat erfelijke factoren over het algemeen een belangrijke rol spelen. Het is lastig om de verschillende studies te vergelijken, omdat verschillende definities voor middelengebruik/-misbruik worden gehanteerd en leeftijdsgroepen of cohorten niet overeenkomen. Over het algemeen geldt voor alle middelen (alcohol, nicotine, softdrugs et cetera) dat erfelijke factoren geen grote rol spelen bij het wel of niet beginnen met het middel, maar wel bij het ontwikkelen van overmatig gebruik, misbruik en verslaving (Li e.a., 2003).

Sommige studies vinden sekseverschillen in de relatieve invloed van erfelijke factoren, terwijl andere studies die juist niet vinden. In een meta-analyse naar de erfelijkheid van roken wordt een hogere erfelijkheid voor vrouwen gerapporteerd om te beginnen (55 procent, versus 37 procent bij mannen) en voor mannen om door te gaan met roken (59 procent, versus 46 procent bij vrouwen) (Li e.a., 2003). Een Nederlandse studie naar alcoholgebruik onder jongeren vond alleen sekseverschillen voor het wel of niet beginnen met alcohol, maar niet voor de variatie in het aantal glazen alcohol per week (Koopmans, 1997). Een studie van Kendler e.a. (2005) naar de erfelijkheid van het gebruik van onder andere cannabis, cocaïne, kalmeringsmiddelen en pepermiddelen

vond geen sekseverschillen in de relatieve bijdrage van erfelijke invloeden op ooit-/nooit-gebruik.

Het is de vraag is of er onderliggende genetische factoren zijn die alle verschillende verslavingen beïnvloeden, of dat elke verslaving zijn eigen specifieke genetische factoren kent. Alcoholisme en nicotineverslaving komen bijvoorbeeld vaak samen voor; uit onderzoek is gebleken dat ongeveer 50 procent van de erfelijke factoren die de gevoeligheid voor nicotineverslaving beïnvloeden, ook de gevoeligheid voor alcoholisme bepalen (Swan e.a., 1997). Ook het gebruik van verschillende soorten drugs, zoals marihuana, pepmiddelen, heroïne en kalmeringsmiddelen, komt vaak samen voor en wordt beïnvloed door dezelfde erfelijke factoren (Tsuang e.a., 1998). Voor elk middel werden er kleine specifieke erfelijke invloeden gevonden. Er werd niet getoetst voor sekseverschillen.

Na de golf van tweelingstudies in de jaren negentig heeft het verslavingsonderzoek recentelijk de stap gemaakt naar DNA-onderzoek. Er wordt op twee manieren naar genen gezocht: met behulp van linkage-studies, waarbij het hele genoom wordt gescand, en met behulp van associatie-studies, waarbij wordt getest of een kandidaatgen geassocieerd is met de verslaving. Vervolgens zal er gekeken moeten worden of deze mechanismen anders zijn voor mannen en vrouwen.

In de literatuur worden verschillende mediërende processen gesuggereerd waarlangs genen hun invloed kunnen uitoefenen op verslaving: genoemd worden verschillen in farmacologische reactie op het verslavende middel (aantal en gevoeligheid van dopamine-receptoren, beschikbaarheid van serotonine, GABA et cetera), maar ook verschillen in persoonlijkheid of psychopathologie (neuroticisme, 'sensation seeking', depressiviteit). Het is duidelijk dat er niet één specifiek verslavingsgen zal worden gevonden; er zijn waarschijnlijk meerdere genen die, in interactie met omgevingsfactoren, de kans om verslaafd te worden bepalen.

Verschuilde linkage-studies hebben regio's op het humane genoom gevonden waar mogelijk genen liggen die betrokken zijn bij verslaving. Sommige studies vinden overlappende gebieden, maar de meeste pieken zijn nog niet gerepliceerd (onder andere Sullivan e.a., 2004). Vaak bevat een regio veel verschillende genen. Verder onderzoek van die regio moet dan uitwijzen welk specifiek gen gerelateerd is aan het verslavingsgedrag. Associatie-studies onderzoeken het effect van één kandidaatgen op het verslavende gedrag. Voor roken laat een meta-analyse van twaalf studies bijvoorbeeld zien dat het A2-allel van het D2-dopamine-receptor-gen vaker voorkomt in rokers dan in niet-rokers (Li e.a., 2004). Er zijn reeds vele genetische varianten bekend die betrokken zijn bij de respons op alcohol. De bekendste 'verslavingsgenen' voor alcohol zijn waarschijnlijk het alcohol-dehydrogenase-1B- (ADH1B-) en het aldehyde-dehydrogenase-2- (ALDH2-) gen; zij coderen voor enzymen die betrokken zijn bij het alcoholmetabolisme. Er bestaan van deze genen polymorfismen, waardoor de activiteit van het enzym verhoogd of verlaagd kan zijn. Een verhoogde ADH1B-activiteit of een verlaagde ALDH2-activiteit beschermt tegen alcoholisme, doordat beide een zeer hoge gevoeligheid

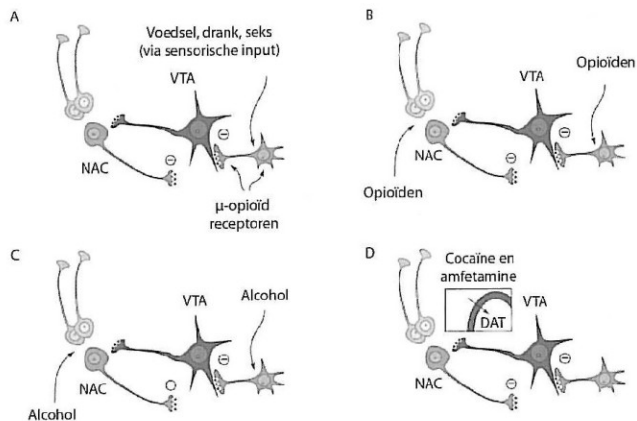
voor alcohol veroorzaken. De genetische ALDH2-variant die een verlaagde activiteit tot gevolg heeft, komt veel voor in Japan, China en Korea, maar is zeldzaam in de westerse populaties (Tu & Israel, 1995).

Kandidaatgenen voor verslaving kunnen ook gevonden worden met behulp van diereperimenteel onderzoek. Gevonden kandidaatgenen die coderen voor bijvoorbeeld de GABA-receptor, neuropeptide Y en de dopamine-D2-receptor (Crabbe e.a., 2002) kunnen vervolgens in mensen geëvalueerd worden. Een andere strategie die in diereperimenteel onderzoek wordt gebruikt, is de 'knock-out'-muis. Bij deze muizen wordt één gen uitgezet en vervolgens wordt gekeken naar het gedrag van deze muizen. Knock-out-muizen waarbij het serotonine-receptorgen is uitgezet, blijken een hogere alcoholconsumptie en een grotere gevoeligheid voor cocaïne te hebben (Rocha e.a., 1998).

Informatie uit de verschillende diermodellen kan helpen om de onderliggende mechanismen bij de mens te ontrafelen. Een deel van de variatie in verslavingsgedrag wordt beïnvloed door erfelijke factoren, maar het is nog onbekend welke genen het precies betreft en op welke wijze de genen in mensen precies functioneren. Verslavingsgedrag hangt samen met persoonlijkheid, zodat genen die een rol spelen bij persoonlijkheidstrekken ook kandidaatgenen zijn voor verslaving. De mechanismen kunnen anders zijn voor vrouwen en mannen, en hormonen kunnen hierbij een rol spelen. Eerder in dit hoofdstuk werd beschreven dat sommige mensen drinken om een negatieve stemming tegen te gaan, en anderen om te feesten. Het internaliseren van problemen komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen, en derhalve is deze route naar problematisch middelengebruik kenmerkender voor vrouwen. De typisch mannelijke route komt voort uit externaliseren van problemen en gaat gepaard met gebruik voor de kick. Deze gebruikswijze leidt vaak al tot problemen op jonge leeftijd. Deze early onset-variant is sterker genetisch bepaald dan de late onset-route (McGue, 1999). Er is evidentie dat bij de early onset-route verschillende genetische factoren een rol spelen, die te maken hebben met de reactie op het middel (de hoogte en snelheid van de beta-endorphine-gemedieerde kick direct na inname van alcohol blijkt in sterke mate erfelijk bepaald, Froehlich e.a., 2000). Genetische factoren voor de late onset omvatten persoonlijkheid (makkelijk negatief affect ervaren; stress-gevoeligheid) en wellicht ook de fysiologische reactie op alcohol. Evident is dat gen-omgevinginteracties hierbij een cruciale rol spelen; stress-gevoeligheid wordt immers pas relevant bij stress.

Neuro-anatomie en neurofysiologie

Het belangrijkste circuit voor beloning in onze hersenen bestaat uit de dopamine-bevattende neuronen in het ventraal tegmentaal gebied van de middenhersenen en hun projectiegebieden in de limbische voorhersenen, in het bijzonder de nucleus accumbens en de frontale regionen van de hersenschors. Vrijwel alle verslavende stoffen activeren op specifieke wijze deze route en produceren hun acute belonende effecten via een verhoging van de mesolimbische dopamine-neurotransmissie (Nestler, 2004).



Figuur 1: De werkingsmechanismen van natuurlijke en drugsgerelateerde beloningen op mesolimbische dopaminerge neuronen. Natuurlijke beloningen (voedsel, drank en seks) werken op een indirecte manier op A10 neuronen (A). Opioiden en alcohol verhogen de dopamine-gemedeerde activiteit ook op een indirecte manier (B en C), terwijl psychostimulantia (cocaine en amfetamine) het vrijkomen van dopamine bevorderen door de afgifte te stimuleren of door de dopamine transporter te remmen (DAT) (D).

Afkortingen: NAC, nucleus accumbens, schil regio; VTA: ventrale tegmentale gebied. (Bron: Spanagel & Weiss, 1999; Trends in Neuroscience 22: 521-527)

Er is veel preklinische evidentie voor sekseverschillen in de gevoeligheid van het mesolimbische dopamine-systeem. De afgifte en opname van dopamine bij vrouwelijke proefdieren is hoger dan bij mannen. Dit leidt tot een verhoogde drug-geïnduceerde afgifte van dopamine in de nucleus accumbens door onder andere amfetamine en alcohol. Vrouwelijke ratten en apen lijken dan ook gevoeliger te zijn voor de belonende effecten van verslavende stoffen tijdens alle fasen (initiatie, gecontroleerd gebruik, escalatie en terugval) van het verslavingsproces (Caroll e.a., 2004).

Ofschoon er nog weinig humane studies zijn gedaan naar neurochemische verschillen tussen vrouwen en mannen, bevestigen een aantal recente imaging-studies het preklinische beeld van een verhoogd aantal dopamine-transporters in het striatum van vrouwen, duidend op sekseverschillen in dopamine-neurotransmissie (Lynch e.a., 2002). Veel moderne verslavingstheorieën gaan ervan uit dat veranderingen in het mesolimbisch dopamine-systeem, veroorzaakt door herhaald druggebruik, een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling en instandhouding van verslavingsgedrag (DeVries & Shippenberg, 2002; Nesler, 2004). Drug-geassocieerde stimuli ('cues') spelen bij de instandhouding van en

terugval in verslavingsgedrag een belangrijke rol. Deze cues kunnen de hunkering ('craving') naar de stof oproepen en zijn vaak aanleiding tot een terugval of 'relaps'. Een PET-imaging-studie bij cocaïneverslaafden laat zien dat dergelijke cues een sterkere craving oproepen bij vrouwen dan bij mannen. In hoeverre vrouwen ook op andere cues reageren dan mannen, is niet onderzocht. De amandelkern (amygdala) laat een sterk verschillend activatiepatroon zien bij vrouwen onder invloed van cocaïne-cues vergeleken met mannen (Kilts e.a., 2004). Aangezien de amygdala een rol speelt bij het toekennen van een emotionele waarde aan een bepaalde gebeurtenis of stimulus, zou hieruit afgeleid kunnen worden dat vrouwen een andere emotie koppelen aan deze cocaïne-cues en dat de craving voor cocaïne een andere achtergrond heeft.

Neuro-endocrinologie

Preklinische studies laten duidelijk zien dat geslachtshormonen invloed hebben op de neuronale activiteit die is geassocieerd met verslavende stoffen. Met name de rol van het vrouwelijke geslachtshormoon oestrogeen is uitgebreid bestudeerd. Studies bij ratten en muizen tonen aan dat oestrogenen het drug-zoekgedrag in alle fasen van het verslavingsproces kan versterken, terwijl er weinig evidentie is voor een rol van de andere sekshormonen, zoals progesteron bij vrouwen en testosteron bij mannen. Oestrogenen zijn in staat om de gevoeligheid van het dopamine-beloningssysteem sterk te beïnvloeden en zodoende de effecten van verslavende stoffen te versterken. De gevoeligheid voor bijvoorbeeld cocaïne kan dan ook sterk variëren gedurende de cyclus. Ook humane studies geven aan dat de gevoeligheid voor de effecten van verslavende stoffen afhankelijk is van de fase in de menstruële cyclus. Adolescenten en vrouwen kennen sterkere onthoudingsverschijnselen en hebben meer moeite te stoppen met roken. Met name in de tweede helft van de cyclus is de hunkering naar nicotine ('craving') het sterkst. Vrouwen lijken de kans op succesvol stoppen met roken dan ook te kunnen verhogen door de poging te starten in de eerste helft van de cyclus.

Tijdens de adolescentie zijn de verschillen tussen vrouwen en mannen kleiner. In deze periode hebben beide seksen een verhoogde gevoeligheid voor de acute, maar met name ook voor de langetermijneffecten van verslavende stoffen. Ofschoon een toename van de geslachtshormonen een belangrijke karakteristiek is van puberteit, is er weinig evidentie voor een duidelijke associatie tussen deze hormonen en de verhoogde gevoeligheid voor verslavingsgedrag. Eerder lijkt het zich nog ontwikkelende mesocorticolimbisch dopamine-systeem hierbij een cruciale rol te spelen (Spear, 2000).

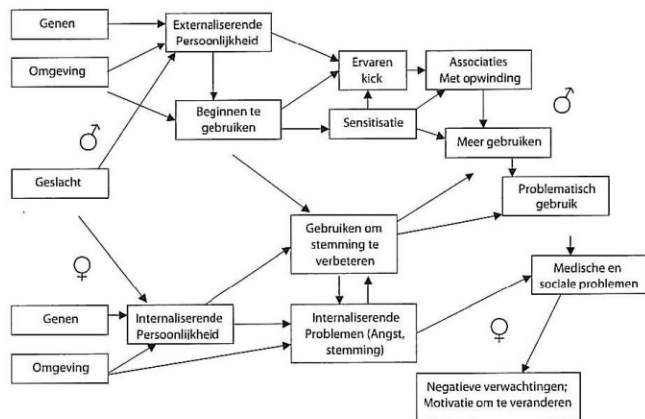
Dierexperimenteel onderzoek laat zien dat bijvoorbeeld nicotine in deze periode verschillende langetermijneffecten heeft: bij vrouwelijke ratten werd, in tegenstelling tot bij mannelijke ratten, schade aan hippocampus-neuronen aangetroffen.

In het algemeen kunnen we stellen dat verslavende stoffen in deze periode unieke veranderingen in het zich nog ontwikkelende brein kunnen teweeg-

brengen (Slotkin, 2002; Spear, 2000), die mogelijk ten grondslag liggen aan de verhoogde kwetsbaarheid voor de ontwikkeling van psychiatrische stoornissen, inclusief verslaving, op volwassen leeftijd.

Het biopsychosociale verklaringmodel

In het huidige verslavingsonderzoek is het biopsychosociale verklaringmodel dominant (zie bijvoorbeeld Cox & Klinger, 2004). Waar lange tijd gezocht is naar één verklaring op één van de voor verslaving relevante beschrijvingsniveaus ('hét gen voor verslaving' of 'de verslavingsgevoelige persoonlijkheid' of 'de verslavende omgeving'), is het nu algemeen aanvaard dat factoren op deze verschillende beschrijvingsniveaus belangrijk zijn voor het begrijpen en verklaren van verslaving (zie figuur 2).



Figuur 2: Een heuristisch model van sekseverschillen in het ontstaan van verslavingen

Wanneer we willen begrijpen waarom kinderen uit families met meerdere generaties alcoholisten zelf vaker verslaafd raken dan hun leeftijdgenoten zonder alcoholisten in de familie, kunnen verwijzingen naar genetische factoren niet ontbreken. Wanneer we de sterke placebo- en context-effecten bij verslaving willen verklaren, zal dit niet lukken zonder verwijzing naar psychologische factoren. En wanneer we de huidige verslavingsgolf onder Russische mannen willen begrijpen, kan dit niet zonder verwijzing naar sociale factoren. Het gevaar van een dergelijk multifactorieel model is dat het 'alles verklaart' en moeilijk gefalsificeerd kan worden. Daarom is het belangrijk precieze voorspellingen te doen over de relatieve invloed van factoren op verschillende beschrijvings-

niveaus voor de verklaring van bepaalde aspecten van verslaving. Dus enerzijds geen oversimplificatie en anderzijds geen alles-verklarend, maar niets specifiek voorspellend model.

In zekere zin is het duidelijk dat bij verslavingen de genetische invloeden altijd via interacties met de omgeving moeten verlopen: in een omgeving zonder middelen is er geen verslaving aan middelen. In de westerse wereld zijn een aantal psycho-actieve middelen alom te krijgen (met name alcohol en sigaretten) en deze middelen worden dan ook veel gebruikt, meestal vanaf de beginjaren van de middelbare school. Zoals eerder al opgemerkt, is er een trend dat meisjes hun 'achterstand' wat betreft het gebruik van diverse middelen (met name alcohol en sigaretten) tijdens de adolescentie aan het inhalen zijn. Een deel van de jeugd die middelen begint te gebruiken, ontwikkelt een problematisch gebruik. Dit proces verloopt via ten minste twee duidelijk te onderscheiden routes: een 'externaliserende' en een 'internaliserende' route.

De eerste of externaliserende route geldt voornamelijk voor mannen en leidt tot problematisch gebruik van alcohol en vaak van diverse andere middelen op relatief jonge leeftijd. Typische kenmerken zijn externaliserende persoonlijkheidstrekken (extravert, anti-sociaal, sensatiezucht) en soms gedragsproblemen. Er wordt op jonge leeftijd geëxperimenteerd met diverse middelen. Het gebruik van de middelen leidt tot veranderingen in de hersenen: de eerder beschreven gebieden van de middenhersenen en gerelateerde gebieden worden 'hypergevoelig' (gesensitiseerd) voor de stimulerende effecten van middelen (Robinson & Berridge, 2003). Vaak worden middelen nog ingedeeld in termen van 'uppers' en 'downers', maar de laatste jaren is het steeds duidelijker geworden dat alle psycho-actieve middelen in eerste instantie een 'up' geven. Neurobiologisch onderzoek heeft laten zien dat de gesensitiseerde opwindingsreactie voor een middel makkelijk overgaat op een nieuw middel (cross-sensitatie). Wanneer een proefdier gevoelig geworden is voor de stimulerende effecten van bijvoorbeeld alcohol of nicotine, dan wordt het dier ook sneller gevoelig voor de stimulerende effecten van een ander middel als cocaïne en vice versa (Schoffelmeier e.a., 2000). Als er eenmaal sensitatie optreedt, leidt dit via grotendeels onbewuste mechanismen tot een versterkte aandacht voor cues die de naderende beschikbaarheid van het middel aankondigen ('attentionale bias', Robinson & Berridge, 2003; Franken, 2003). Cues leiden bij zware drinkers automatisch tot associaties met opwinding (Wiers e.a., 2002; 2005) en tot automatische neigingen om naar het middel toe te gaan ('approach', Palfai & Ostafin, 2003). Het interessante is dat deze automatische associaties onafhankelijk zijn van bewuste verklaringen over het gebruik. Wanneer je het aan zware drinkers vraagt of hen een vragenlijst voorlegt, zijn zij positief over alcohol, zelfs positiever dan lichte drinkers, die ook al positief zijn. Wanneer je echter hun automatische associaties meet, blijken ze vooral negatieve associaties te hebben met alcohol (Houben & Wiers, in druk; Wiers e.a., 2002; 2005). Hun gebruik van en reactie op alcohol worden echter verklaard uit hun automatische associaties met opwinding en met de neiging om naar het middel toe te gaan (Wiers e.a., 2002; Palfai & Ostafin, 2003; Houben & Wiers, in druk).

Kenmerkend voor deze verslavingsroute is dat jongeren relatief veel gebruiken in verhouding tot de problemen die ze ervaren, ondanks de korte- en lange-termijngezondheidsrisico's (NIAAA, 2005). De probleemgebruiker ziet echter zelf nauwelijks een probleem. In een recent onderzoek bij zwaar drinkende jongeren (mannen 35 glazen, vrouwen 28 glazen per week en klinisch relevante scores op alcoholproblemen) vond vrijwel niemand (namelijk één van de 92 proefpersonen) van zichzelf dat hij of zij een alcoholprobleem had (Wiers e.a., 2005). Ondertussen viel er wel een proefpersoon uit voor de nameting, omdat hij na een avond stappen tegen een muur gefietst was en in coma in het ziekenhuis was opgenomen.

Bij de internaliserende route is het gebruik van middelen vaak secundair aan andere problematiek, die met name met angst, stemmingsproblemen en stress te maken heeft. In sommige gevallen wordt met het gebruik van het middel begonnen om het negatief affect weg te werken (bijvoorbeeld benzodiazepines), maar in veel gevallen wordt het gebruik van het middel (alcohol of roken) om andere redenen begonnen, bijvoorbeeld om niet uit de toon te vallen of omdat het er nu eenmaal bij hoort. In latere instantie wordt het middel pas gebruikt om negatief affect te verminderen. Wanneer dit patroon zich eenmaal heeft ontwikkeld, leidt dit tot een relatief snelle escalatie van problemen. Dit heeft verschillende redenen.

Ten eerste leidt het middelengebruik wellicht in sommige gevallen op korte termijn tot een tijdelijke verbetering van de stemming, maar op de lange termijn neemt het negatieve affect juist toe. Er moet dus meer gebruikt worden om dit tegen te gaan. Deze vicieuze cirkel kan het ontstaan van problematisch gebruik versterken. Ten tweede leidt deze route sneller tot een escalatie van alcoholgerelateerde problemen (Cooper e.a., 1995) en waar het vrouwen betreft ook sneller tot verdere medische complicaties (Hernandez-Avila, 2004). Er zijn aanwijzingen dat ook in deze route onbewuste processen een belangrijke rol spelen. Een verslechterende stemming kan onbewust leiden tot de neiging om middelen te gebruiken wanneer dit patroon eenmaal ontwikkeld is (Baker e.a., 2004). Interessant is ook de rol van de eerder genoemde sensitivatie: er zijn aanwijzingen dat stress dit proces versterkt (Shaham e.a., 2000).

Een verklaringsmodel is onvolledig zonder een beschrijving van processen die juist leiden tot een vermindering van gebruik, gezien het feit dat veel verslaafde periodes kennen waarin ze minder en stoppen met gebruik. De laatste jaren is er toenemende evidentie uit bevolkingsonderzoek dat veel rokers en mensen met een alcoholprobleem er zonder professionele hulp in slagen om te stoppen (Sobell e.a., 2000). Welke processen liggen hieraan ten grondslag en hoe kunnen we die inzetten voor preventie en behandeling?

Behandeling

Bij de behandeling en preventie van middelengebruik is het belangrijk rekening te houden met het samenspel van automatische en gecontroleerde proces-

sen en met verschillen in motivaties om te gebruiken (zie ook Wiers e.a., 2004, 2006).

Motivationale gespreksvoering

Motivatie om te veranderen is een belangrijk begrip. In het leven van iemand die middelen misbruikt of er afhankelijk van is, komt vroeg of laat het moment waarop het inzicht doordringt dat het middel meer ellende brengt dan plezier. Dit kan een plotseling moment zijn (bijvoorbeeld na een ongeluk onder invloed of na het overlijden aan longkanker van een naaste) of iets zijn dat zich langzaam opbouwt. Deze motivatie blijkt een belangrijke rol te spelen bij spontaan herstel van verslavingen (Miller, 1998; Sobell e.a., 2000). Het is belangrijk om deze motivatie in behandelingen te gebruiken en te versterken, zoals dit gebeurt bij motivationeel interviewen (Miller & Rollnick, 2002; zie voor een Nederlandse inleiding Schippers, 1996).

Beïnvloeding van automatische gedachten

Zoals we gezien hebben, spelen bij verslavingen niet alleen rationele afwegingen een rol, maar zijn automatische en soms onbewuste processen belangrijk (zie voor een overzicht Wiers & Stacy, 2006). Stel dat iemand wil veranderen, lukt dit ook? Het lijkt erop dat het moeilijk, maar niet onmogelijk is om de automatische neiging om middelen te gebruiken te beïnvloeden door een 'retraining' van de automatische processen zelf (Wiers e.a., 2006). Wanneer de automatische neiging bewust onderdrukt wordt, kan dit leiden tot 'rebound'-effecten en een versterkte drang om te gebruiken (Palfai, 2006). Het is waarschijnlijk een betere strategie om automatische processen zo te beïnvloeden dat ze verandering bevorderen, in plaats van verandering tegenwerken. Hiervoor is recentelijk een aantal nieuwe technieken ontwikkeld. Momenteel worden de eerste studies gedaan om de automatische 'attentionele bias' te veranderen (zie Wiers & Stacy, 2006). Verder kan er gebruik gemaakt worden van zogenaamde 'implementatie-intenties', om automatisch gedrag te ontwikkelen dat leidt tot alternatief gedrag in plaats van middelengebruik (Prestwich e.a., 2006). Dit zijn in essentie 'als... dan'-plannen die geautomatiseerd worden, zoals: "Als ik me na mijn werk niet prettig voel, dan ga ik hardlopen." Als dit goed geautomatiseerd wordt, kan het de associatie met middelengebruik verminderen en zo leiden tot gedragsverandering.

Beïnvloeding van persoonlijkheidsfactoren

Conrod en collega's (2000a; 2000b) hebben programma's ontwikkeld die rekening houden met de persoonlijkheid en de daaraan gerelateerde motieven om te gebruiken. In een gecontroleerde matching-studie bleek dat de op iemands eigen type aansluitende behandeling veel betere resultaten gaf dan een niet op iemands eigen type aansluitende behandeling. Bij de 'kick'-drinkers wordt gewerkt aan het herkennen van de eigen sensatiezucht en aan alternatieve

manieren om hier iets mee te doen. Bij de internaliserende drinkers wordt gewerkt aan het ontwikkelen van andere manieren om met problemen om te gaan, in plaats van middelen te gebruiken (Conrod e.a., 2000b). Interessant in dit verband is een recente gecontroleerde studie van Schadé e.a. (2005) waarbij geprobeerd werd de alcoholconsumptie van alcoholisten met een co-morbide angststoornis te verminderen door hen – naast een intensieve behandeling voor hun alcoholproblemen – ook een cognitieve gedragstherapie (CGT) voor de angststoornis te geven. Ofschoon de behandeling hielp in het verminderen van angstsymptomen, had de CGT geen effect wat betreft vermindering van alcoholconsumptie – noch bij mannen, noch bij vrouwen. Overigens reageerden de mannen iets beter met angstreductie op de CGT dan vrouwen. Er werd geen relatie tussen co-morbide angst en mate van alcoholconsumptie gevonden (Marquenie e.a., 2006).

Medicatie

Ondanks de enorme last die drugsverslaving en gerelateerde psychiatrische aandoeningen op onze samenleving leggen, zijn er momenteel nog geen succesvolle farmacotherapeutische strategieën voorhanden.

Ofschoon nicotinevervangers in de twee belangrijkste formuleringen (de langzaam werkende nicotinepleisters en de sneller werkende nicotinekauwgom, -neusspray en -inhaler) enige effectiviteit hebben laten zien in placebo-gecontroleerde klinische trials met rokers, blijft het overall succespercentage toch behoorlijk teleurstellend. Hetzelfde kan gezegd worden ten aanzien van het atypische antidepressivum bupropion.

Bij alcoholverslaving is de effectiviteit vastgesteld van acamprosaat en naltrexon. Ofschoon de conclusies en interpretaties uiteenlopen, laten de meeste studies zien dat acamprosaat een effect heeft op de abstinentieduur en de preventie van terugval in gebruik. Ondanks het feit dat de therapietrouw bij naltrexon problematischer is, zijn er positieve effecten gevonden op preventie van terugval naar zwaar drinken.

Er is momenteel geen effectieve farmacotherapie voor de behandeling van cocaïneverslaving, ondanks de vele pogingen met onder andere naltrexon, antidepressiva, methylphenidaat, olanzapine, methadon en buprenorphine.

De enige momenteel beschikbare langdurige programma's voor opiaatverslaafden bestaan uit substitutie met methadon, levo-acethylmethadol (LAAM) en buprenorfine, of het gebruik van de α_2 -adrenoceptor-agonisten zoals clonidine of lofexidine, alleen of in combinatie met opiaatreceptor-antagonisten zoals naltrexon of naloof.

Dit korte overzicht van de momenteel beschikbare medicatie (zie Heidbreder e.a., 2005) laat duidelijk zien dat er dringend behoefte is aan betere en effectievere middelen, met name voor de vermindering van craving en het voorkomen van terugval.

Conclusie

Verslaving komt meer voor bij mannen dan bij vrouwen. Dit wil niet zeggen dat vrouwen ongevoelig zijn voor verslaving: er is toenemend bewijs voor een snellere escalatie van problemen bij vrouwen die middelen overmatig gebruiken. In dit licht gezien is de toenemende 'emancipatie' van jonge vrouwen wat betreft hun middelengebruik verontrustend. Bij de (gerichte) preventie en behandeling van verslaving is het goed om rekening te houden met ten minste twee globale typen van gebruikers en misbruikers van middelen: de mensen (voornamelijk mannen) die middelen gebruiken voor de kick en de mensen (vaak vrouwen) die middelen gebruiken om problemen (tijdelijk) te vergeten. Deze typen gebruikers vragen een heel andere aanpak, zowel psychologisch als ook farmacologisch.

Recente theorievorming op het gebied van automatische psychologische processen die een rol spelen bij verslaving, hebben diverse nieuwe en nog experimentele behandelmethoden opgeleverd (zie Wiers e.a., 2006; Wiers & Stacy, 2006). De effectiviteit hiervan voor de klinische praktijk is nog onduidelijk, maar de eerste resultaten zijn veelbelovend. Het ligt voor de hand dat verdere ontwikkelingen op dit gebied rekening houden met aan sekseverschillen gerelateerde typologieën bij verslavingen.

Referenties

- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (fourth ed. revised). American Psychiatric Association, Washington, D.C.
- Babor, T.F., Hofmann, M., DelBoca, F.K., Hesselbrock, V., Meyer, R.E., Dolinsky, Z.D., & Rounsaville, B. (1992). Types of alcoholics. I. Evidence for an empirically derived typology based on indications of vulnerability and severity. *Archives of General Psychiatry*, 49, 599-608.
- Baker, T.B., Piper, M.E., McCarthy, D.E., Majeskie, M.R., & Fiore, M.C. (2004). Addiction Motivation Reformulated: An Affective Processing Model of Negative Reinforcement. *Psychol Rev* 2004 Jan, 111(1): 33-51.
- Bijl, R.V., van Zessen, G., Ravelli, A. (1997). Psychiatrische comorbiditeit onder volwassenen in Nederland: het NEMESIS onderzoek. II. Prevalentie van psychiatrische stoornissen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 141, 2453-2460.
- Cadoret, R.J., Troughton, E., O'Gorman, T.W. & Heywood, E. (1986). An adoption study of genetic and environmental factors in drug abuse. *Arch Gen Psychiatry* 43: 131-1136.
- Carroll, M.E., Lynch, W.J., Roth, M.E., Morgan, A.D., Cosgrove, K.P. (2004) Sex and estrogen influence drug abuse. *Trends Pharmacol Sci* 25:273-279.
- Cloninger, C.R. (1987). Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science*, 236, 410-416.
- Conklin, C.A. & Perkins, K.A. (2005). Subjective and reinforcing effects of smoking during negative mood induction. *J Abnorm Psychol*, 114, 153-164.
- Conrod, P.J., Pihl, R.O., Stewart, S.H., Dongier, M. (2000a). Validation of a system of classifying female substance abusers on the basis of personality and motivational risk factors for substance abuse. *Psychology of Addict Behav*, 14(3), 243-256.

- Conrod, P.J., Stewart, S.H., Pihl, R.O., Cote, S., Fontaine, V., Dongier, M. (2000b). Efficacy of brief coping skills interventions that match different personality profiles of female substance abusers. *Psychology of Addict Behav*, 14(3), 231-242.
- Cooper, M.L., Frone, M.R., Russell, M., Mudar, P. (1995). Drinking to regulate positive and negative emotions: a motivational model of alcohol use. *J Pers Soc Psychol*, 69, 990-1005.
- Cox, W.M., Klinger, E. (2004). A motivational model of alcohol use: Determinants of use and change. In: W.M. Cox, E. Klinger (Eds.), *Handbook of motivational counseling: Concepts, approaches, and assessment* (pp. 121-138). Chichester, United Kingdom: Wiley.
- Crabbe, J.C. (2002). Genetic contributions to addiction. *Annu Rev Psychol*, 53: 435-62.
- DeVries, T.J., Shippenberg, T.S. (2002). Neural systems underlying opiate addiction. *J Neurosci* 22:3321-3325.
- Franken, I.H.A. (2003). Drug craving and addiction: integrating psychological and neuro-psychopharmacological approaches. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biol Psychiatry*, 27, 563-579.
- Froehlich, J.C., Zink, R.W., Li, T.K. & Christian, J.C. (2000). Analysis of heritability of hormonal responses to alcohol in twins: beta-endorphine as a potential biomarker of genetic risk for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*, 24, 265-277.
- Goldman, D., Oroszi, G., Ducci, F. (2005). The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genet* 2005 Jul; 6(7): 521-32.
- Heath, A.C. & Madden, P.A.F. (1995). *Genetic influences on smoking behavior. Behavior Genetic Approaches in Behavioral Medicine*. New York, Plenum Press: 45-66.
- Heidbreder, C. (2005). Novel pharmacotherapeutic targets for the management of drug addiction. *Eur J Pharmacol* 526:101-112.
- Hernandez-Avila, C.A., Rounsaville, B.J., Kranzler, H.R. (2004). Opioid-, cannabis- and alcohol-dependent women show more rapid progression to substance abuse treatment. *Drug Alcohol Depend* 74:265-272.
- Houben, K. & Wiers, R.W. (in press). Assessing Implicit Alcohol Associations with the IAT: Fact or Artifact? *Addict Behav*.
- Hu, M., Crombag, H.S., Robinson, T.E., Becker, J.B. (2004). Biological basis of sex differences in the propensity to self-administer cocaine. *Neuropsychopharmacology* 29:81-85.
- Kilts, C.D., Gross, R.E., Ely, T.D., Drexler, K.P.G. (2004). The neural correlates of cue-induced craving in cocaine-dependent women. *Am J Psychiatry* 161:233-241.
- Kendler, K.S., Gardner, C., Jacobson, K.C., Neale, M.C., Prescott, C.A. (2005) Genetic and environmental influences on illicit drug use and tobacco. *Psychol Med* 35(9): 1349-56
- Koopmans, J.R. (1997). The genetics of initiation and quantity of alcohol and tobacco use. Chapter 6 in: *The genetics of health-related behavior* (thesis). Faculteit der Psychologie en Pedagogie. Amsterdam, Vrije Universiteit.
- Li, M.D., Cheng, R., Ma, J.Z. & Swan, G.E. (2003). A meta-analysis of estimated and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction* 98(1): 23-31.
- Li, M.D., Ma, J.Z., Beuten, J. (2004). Progress in searching for susceptibility loci and genes for smoking-related behaviour. *Clin Genet* 66: 382-392
- Lynch, W.J., Roth, M.E., Carroll, M.E. (2002). Biological basis of sex differences in drug abuse: preclinical and clinical studies. *Psychopharmacology* 164:121-137.
- Marquezie, L.A., Schade, A., van Balkom, A.J., Koeter, M., Frenken, S., van den Brink W., van Dyck, R. (2006). Comorbid phobic disorders do not influence outcome of alcohol dependence treatment. Results of a naturalistic follow-up study. *Alcohol Alcohol*. 2006 41(2): 168-73.
- McGue, M. (1999). Behavioral genetic models of alcoholism and drinking. In: K.E. Leonard & H.T. Blane (Eds.) *Psychological theories of drinking and alcoholism* (2nd ed.) The Guilford substance abuse series. New York, NY, USA: The Guilford Press. (The Guilford substance abuse series). (pp. 372-421).
- Miller, W.R. (1998). Why do people change addictive behavior? *Addiction*, 93, 163-172.

- Miller, W.R. & Rollnick, S. (2002). *Motivational interviewing. Second edition. Preparing people for a change*. New York, NY: The Guilford Press.
- Nestler, E.J. (2004). Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends Pharmacol Sci* 25:210-218.
- NIHAA. (2005). Alcohol and development in youth: A multidisciplinary overview. *Alcohol Res Health* 2005;28.
- Palfai, T.P. (2006). Automatic processes in self-regulation and addictive behaviors. In: R.W. Wiers & A.W. Stacy (Eds.) *Handbook on implicit cognition and addiction*. Pp 411-426. Thousand Oaks, CA: SAGE Publishers.
- Palfai, L.P., & Ostafin, B.D. (2003b). Alcohol-related motivational tendencies in hazardous drinkers: Assessing implicit response tendencies using the modified IAT. *Behav Res Ther*, 41, 1149-1162.
- Pickens, R.W., Svilkis, D.S., McGue, M., Lykken, D.T., Heston, L.L. and Clayton, P.J. (1991). Heterogeneity in the inheritance of alcoholism: a study of male and female twins. *Arch Gen Psychiatry* 48: 19-28.
- Prestwich, A., Conner, M. & Lawton, R. (2006). Implementation Intentions: Can they be used to prevent and treat addiction? In: R.W. Wiers & A.W. Stacy (Eds.) *Handbook on implicit cognition and addiction*. (pp. 455-469). Thousand Oaks, CA: SAGE Publishers.
- Robinson, T.E., & Berridge, K.C. (2003). Addiction. *Annu Rev Psychol*, 54, 25-53.
- Rocha, B.A., Scearce-Levie, K., Lucas, J.J., Hiroi, N., Castanon, N., Crabbe, J.C., Nessler, E.J. & Hen, R. (1998). Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B receptor. *Nature* 14(393(6681)): 175-8.
- Schade, A., Marquezie, L.A., van Balkom, A.J., Koeter, M.W., de Beurs E., van den Brink, W., van Dyck, R. (2005). The effectiveness of anxiety treatment on alcohol-dependent patients with a comorbid phobic disorder: a randomized controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 29 (5): 794-800.
- Schippers, G.M. (1996). Motiverende gespreksvoering. In: W.R. Buisman, J. Casselman, E.A. Noorlander, G.M. Schippers & W.M. Zwart (Red.). *Handboek Verslaving Houten/Zaventem: Bohu Stafku Van Loghum*.
- Schoffeleers, A.N.M., Vanderschuren, L.J.M.J., Mulder, A.H., Jacobs, E.H., DeVries, T.J. (2000). Relapse to drug and alcohol use: a matter of sensitization. *Acta Neuropsychiatrica* 12:5-8.
- Schuckitt, M.A., & Smith, T.L. (1996). An 8-year follow-up of 450 sons of alcoholic and control subjects. *Archives of General Psychiatry*, 53, 202-210.
- Shaham, Y., Erb, S. & Stewart, J. (2000). Stress-induced relapse to heroine and cocaine seeking in rats: a review. *Brain Res Rev*, 33, 13-33.
- Sher, K.J., Gotham, H.J. & Watson, A.L. (2004). Trajectories of dynamic predictors of disorder: Their meanings and implications. *Dev Psychopathol*, 16, 825-856.
- Slotkin, T.A. (2002). Nicotine and the adolescent brain: Insights from an animal model. *Neurotoxicol Teratol* 24:369-384.
- Sobell, L.C., Ellingstad, T.P., Sobell, M.B. (2000). Natural recovery from alcohol and drug problems: methodological review of the research with suggestions for future directions. *Addiction* 95(5): 749-64
- Somers, J.M., Goldner, E.M., Warach, P., Hsu, L. (2004). Prevalence Studies of Substance-Related Disorders: A Systematic Review of the Literature. *Can J Psychiatry*, 49:373-384.
- Spanagel, R., Weiss, F. (1999). The dopamine hypothesis of reward: past and current status. *Trends Neurosci* 22:521-527.
- Spear, L.P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev* 24:417-463.
- Stivoro (2004). *Roken, de harde feiten: jeugd 2004*. Den Haag: Stivoro.
- Sullivan, P.F., Neale, B., Oord van den, E., Miles, M.F., Neale, M.C., Bulik, C.M., Joyce, P.R., Straub, R.E. & Kendler, K.S. (2004). Candidate genes for nicotine dependence via linkage, epistasis, and bioinformatics. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 126B: 23-36.

- Swan, G.E., Carmelli, D., Cardon, L.R. (1997). Heavy consumption of cigarettes, alcohol and coffee in male twins. *J. of Stud. Alcohol* 58; 182-190.
- Tsuang, M.T., Lyons, M.J., Meyer, J.M., Doyle, T., Eisen, S.A., Goldberg, J., True, W., Lin, N., Toomey, R., Eaves, L. (1998). Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Arch Gen Psych*, 55: 967-72.
- Tu, G. & Israel, Y. (1995). Alcohol consumption by orientals in North America is predicted largely by a single gene. *Behav Genet* 25; 59-65.
- Vink, J.M., Willemsen, G., Boomsma, D.I. (2005) Heritability of smoking initiation and nicotine dependence. *Behav Genet* 35(4): 397-406.
- Wiers, R.W, Van Woerden, N., Smulders, F.T.Y. & De Jong, P.J. (2002). Implicit and Explicit Alcohol-Related Cognitions in Heavy and Light Drinkers. *J Abnorm Psychol*, 111, 648-658.
- Wiers, R.W, De Jong, P.J., Havermans, R., & Jelicic, M. (2004). How to change implicit drug-related cognitions in prevention: A transdisciplinary integration of findings from experimental psychopathology, social cognition, memory and learning psychology. *Subst Use Misuse*, 39, 1625-1684.
- Wiers, R.W. (2004). Wat is verslaving? De noodzaak van een conceptuele herdefiniëring van het begrip verslaving. *Gedrag Gezond*, 32(3), 164-174.
- Wiers, R.W., Van de Luitgaarden, J., Van den Wildenberg, E. & Smulders, F.T.Y. (2005). Challenging Implicit and Explicit Alcohol-Related Cognitions in Young Heavy Drinkers. *Addiction*, 100, 806-819.
- 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 and Experimental Research*, 30, 320-331.
- Wiers, R.W & Stacy, A.W. (Eds.) (2006). *Handbook of implicit cognition and addiction*. Thousand Oaks, CA: SAGE Publishers.