HET ONDERSCHEIDEN VAN VERSCHILLENDE STADIA VAN VERSLAVING MET DAARBIJ PASSENDE THERAPIEËN ALS EFFECTIEVE BEHANDELMETHODE

Tim Tuïnk

13 JULI 2018

Supervisor: Anton Scheurink

Samenvatting

Verslaving is een chronische ziekte die niet door iedereen als zodanig erkend wordt. Verslaving gaat gepaard met fysiologische en neuronale veranderingen. Hierdoor reageren verslaafden anders op stimuli dan gezonde individuen zouden doen. Verslaving is echter, wel een behandelbare aandoening. In het behandelproces moet ten eerste de drugs uit het lichaam worden verwijderd. Hierbij zal een drug niet meer ingenomen moeten worden. Dit zal veelal gepaard gaan met medicatie, wat zorgt voor verlichting van ontwenningsverschijnselen of cravings. Hierna zal cognitieve- en gedragstherapie toegepast worden om in situaties met hoog risico op relapse, de drang naar deze relapse te kunnen controleren. Vaak zijn deze cognitieve- en gedragstherapieën effectiever in combinatie met bepaalde medicatie. Wanneer men verder in het behandelproces is, wordt van de medicatie afgestapt en worden coping skills en therapieën zoals mindfulness-based relapse prevention toegevoegd om zo de rest van het leven met druggebruik te stoppen.

Inhoudsopgave

Samenvatting 1
H1 Inleiding 2
H2 Stadia van verslaving 3
2.1 Reward 3
2.2 Sensitisatie 4
2.3 Habits/anticipatie 4
2.4 Tolerantie 5
H3 Gevolgen 6
H4 Therapie 6
4.1 Reward 7
4.2 Sensitisatie 7
4.3 + 4.4 Habits/anticipatie + tolerantie 7
H5 Discussie 9
H6 Referenties 10

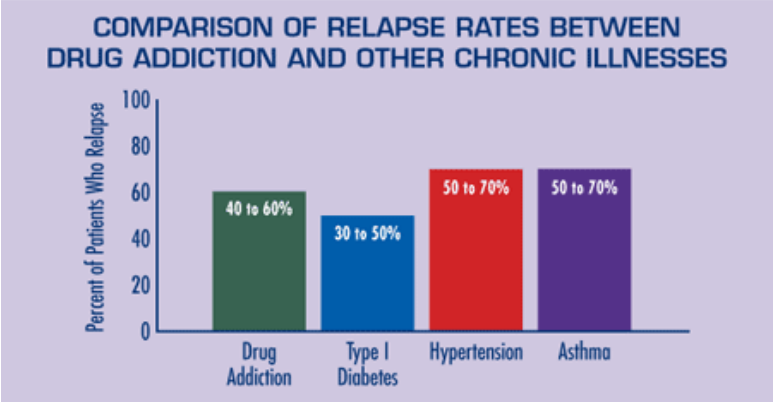
H1 Inleiding

RTL-Z meldde in 2017 dat Nederland Europees kampioen is in het exporteren van bier [1]. In 2016 ging er 1,9 miljard liter de grens over, dit is het grootste deel van de totale 2,6 miljard liter bier die in Nederland geproduceerd wordt. De werkgelegenheid die de bierbrouwsector bijdraagt, bedraagt 65000 banen in brouwerijen, horeca, retail en bij toeleveranciers en is daarmee van groot belang voor de Nederlandse economie, melden de Nederlandse Brouwers. Alleen de biersector al, heeft een bijdrage van 2,14 miljard euro op de Nederlandse staatskas [2].

Toch verhoogde de Nederlandse politiek de alcoholleeftijd al eens van 16 naar 18 jaar. Deze wet deed haar intrede op 1 januari 2014. Hoewel er geen cijfers zijn over het percentage 16- tot 18-jarigen dat minder is gaan drinken, zijn de cijfers wat betreft alcoholverkoop wel schrijnend. Het percentage 16- tot 17-jarigen dat alcohol kocht is gedaald van 78% in 2011 naar 10% in 2015 [3]. Hierbij moet gezegd worden dat de groep 16- en 17-jarigen alcohol wel in handen krijgt door ouders en/of oudere vrienden.

Alcoholmisbruik zal een probleem blijven, als het nuttigen van alcohol sociaal geaccepteerd blijft in onze huidige Westerse samenleving [4] en als er niet harder wordt opgetreden door de politiek. Onderzoek toont aan dat groepsdruk kan leiden tot “binge drinking” en alcoholmisbruik [5]. Daarbij is de norm over de hoeveelheid alcohol die gedronken wordt ook een bepalende factor in het risico op “binge drinking” en alcoholmisbruik [6]. Ook het in contact staan met anderen die enige vorm van drugs gebruiken [7] leidt tot “binge drinking” en alcoholmisbruik. Toch overlijden er jaarlijks maar liefst 3,3 miljoen mensen wereldwijd aan de gevolgen van alcoholgebruik.

Alhoewel alcohol sociaal geaccepteerd is, zijn andere drugs dit niet. Toch meldde het World Drug Report dat 5% van de volwassen wereldbevolking eens aan enige vorm van druggebruik deed in 2015 [8]. Van de volwassen wereldbevolking lijdt 0.6% aan de gevolgen van een drugmisbruik. Uit verscheidene studies naar het proberen te stoppen van de verslaving blijkt dat dit erg lastig is. Slechts 4 van de 22 alcoholverslaafden slaagt erin om “relapse” (=het opnieuw nemen van een drug) te voorkomen binnen de eerste 6 maanden [9].



Figuur 1: Vergelijking van het aantal relapses tussen drugverslaving en andere chronische ziekten (McLellan et al., 2000).

Relapse is slechts een symptoom van wat verslaving tot een chronische ziekte maakt. Relapse komt bij verslaving niet meer voor dan bij andere chronische ziektes (zie figuur 1) [10]. Verslaving is dus geen gebrek aan wilskracht, maar een daadwerkelijke ziekte. Het stigma rondom verslavingen is het probleem voor het feit dat zoveel verslaafden geen mogelijkheid hebben tot een behandeling [11]. Olsen (2014) beschrijft vier misconcepties en fouten over verslaving: a. verslaving is een moedwillige keuze in plaats van een ziekte; b. de scheiding tussen verslavingsbehandeling en de rest van het medische systeem; c. het taalgebruik rondom een verslaving; d. de manier waarop het strafrechtsysteem, niet samenwerkt met medici in de behandeling van verslaafden [12].

Kortom, verslaving blijkt een enorm maatschappelijk probleem, waar zelfs de politiek steken laat vallen. Daarom wordt in dit literatuuronderzoek besproken wat de beste behandeling voor een verslaving is aan de hand van de verschillende stadia in een verslaving. Daarbij wordt aangekaart dat het stigma rondom verslavingen zal moeten veranderen. Verslavingen moeten gezien worden als een aandoening die je je leven meedraagt, een kans op relapse blijft altijd aanwezig en individuen moeten geleerd worden hoe met het risico op relapse om te gaan. Waar ligt het knelpunt van een verslaving en wat is de beste manier om een verslaving onder controle te krijgen?

H2 Stadia van verslaving

De term verslaving is van toepassing op middelen zoals alcohol en drugs, maar ook op gedragingen waar individuen geen weerstand aan kunnen bieden. Denk hierbij aan gokverslaving, seksverslaving en internetverslaving. Er wordt, volgens DSM-IV [13], gesproken van een verslaving bij de volgende criteria.

- Men heeft een verhoogde tolerantie. Een verhoogde hoeveelheid van de drug zal ingenomen moeten worden om tot hetzelfde effect te komen, of een verminderd effect zal aanwezig zijn bij dezelfde hoeveelheid van het middel.
- Ontwenningsverschijnselen, vaak specifiek voor bepaalde drugs.
- De drug wordt genomen in grotere hoeveelheden of over een langere periode dan eigenlijk de bedoeling is.
- Er is een constant verlangen naar een drugs en daarbij ontstaat er problemen in het proberen om het nemen van de drug te verminderen.
- Veel tijd wordt besteed aan activiteiten die belangrijk zijn om de drug te verkrijgen, in te nemen of ervan te herstellen.
- Belangrijke sociale activiteiten, recreatieve activiteiten of andere bezigheden worden minder gedaan door het nemen van de drugs.
- Hoewel de verslaafde de negatieve fysieke en psychologische effecten van het nemen van de drug kent, zal de verslaafde de drug toch herhaaldelijk nemen.

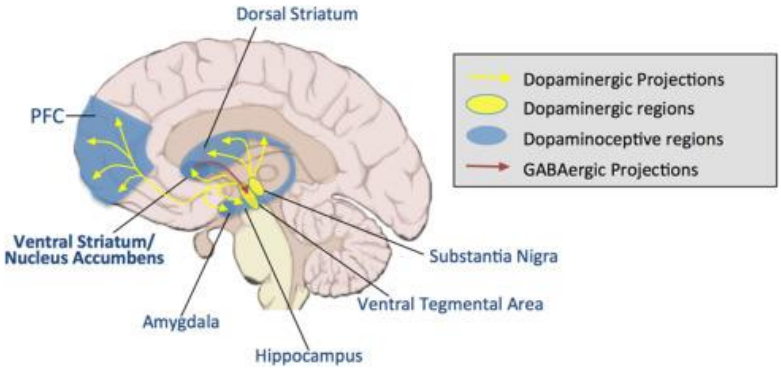
In 2013 zijn de criteria geüpdatet, waarbij een lijst van 11 factoren is opgesteld. Naast het feit dat de ernst van een verslaving kan worden aangeduid door middel van het aantal symptomen dat het individu heeft, is als belangrijkste verschil, het criterium “craving” (=hunkering) aan de lijst toegevoegd [14]. Verslaving wordt vaak gezien als een gebrek aan wilskracht of morele principes, echter is verslaving een complexe ziekte zoals beschreven aan de hand van DSM-criteria. De hoeveelheid DSM-criteria waaraan een verslaafde voldoet, bepaalt hoe ernstig de verslaving is. Hoe meer criteria een rol spelen, hoe ernstiger de verslaving is.

Het risico om verslaafd te worden is niet voor iedereen gelijk. Verschillende factoren spelen een rol. Genen bepalen ongeveer de helft van het risico om verslaafd te worden [15]. Hiernaast speelt het milieu waarin iemand opgroeit ook een rol. Schuckit M.A. et al. deden in 2001 onderzoek naar ouders met alcoholisme en de kans op alcoholisme bij hun kinderen. Ouders met alcoholisme, blijken een verhoogde kans te hebben op kinderen die later ook alcoholist worden [16]. Sterker nog, zelfs bij adoptiekinderen blijkt de kans op alcoholisme later in het leven verhoogd. Dit concludeert dat genen niet als enige verantwoordelijk zijn voor het risico om later verslaafd te worden aan alcohol, in dit geval. Persoonlijkheid is ook een factor die meespeelt in verslavingsgevoeligheid. Nieuwsgierigheid en risico’s durven nemen worden gezien als factoren die de kans op verslaving significant verhogen [17].

Een verslaving ontstaat niet plotseling. Verslaafd worden is een geleidelijk proces en wordt aan de hand van verschillende stadia verder uitgelegd.

2.1 Reward

Verschillende drugs hebben verschillende effecten op het brein, echter wordt bij het nemen van elke drug het “beloningssysteem” (mesolimbische dopamine systeem) in de hersenen aangesproken [18]. Het motivationele systeem, dat veel overlap heeft met het mesolimbische dopamine systeem, is ook betrokken bij het nemen van een drug. Dit systeem bestaat uit een aantal



Figuur 2: Dopamine pathways in het brein (Telzer, E.H. 2016).

hersengebieden met: het ventrale striatum met onder andere de nucleus accumbens, het dorsale striatum met onder andere de putamen, het ventrale tegmentum (VTA) en de prefrontale cortex. Het VTA bevat de neurotransmitter dopamine. Dopamine wordt afgegeven in onder andere de nucleus accumbens en de prefrontale cortex als de VTA geactiveerd wordt (zie figuur 2 [19]).

Het proces van een verslavend middel start door de "belonende" effecten die verslavende drugs meedragen [20]. Reward is gedefinieerd als de mogelijkheid van een stimulus om te zorgen dat een individu deze stimulus opzoekt en consumeert. Verslaving kan dus ook alleen ontstaan door middelen of gedrag met een reward-effect. Hierbij kan gedacht worden aan cocaïne of heroïne maar ook aan eten en seks. Een reward-effect leidt tot de motivatie om dit middel in te nemen of dit gedrag uit te voeren. Normaliter is het reward-effect is aanwezig om te zorgen voor de overleving van de soort. Hierom hebben eten en seks ook reward-effecten. Reward is dus nog lang geen verslaving, maar zonder een reward-effect kan er ook niet verslaafd geraakt worden aan een drug.

2.2 Sensitisatie

Een reward-effect is noodzakelijk om überhaupt tot een verslaving te kunnen komen, echter is een reward-effect alleen niet voldoende om een verslaving te creëren. Doordat mensen leren, kunnen veranderingen van gedrag optreden. Leren is een proces waardoor er blijvende gedragsveranderingen ontstaan door middel van het opdoen van voldoende ervaring. Hierbij kunnen cognitieve, motorische en sociaal-emotionele gedragsveranderingen optreden waardoor nieuwe kennis, inzichten of vaardigheden kunnen ontstaan. Bij nieuwe activiteiten ontstaan nieuwe neurale netwerken. Hoe vaker deze nieuwe activiteit wordt uitgevoerd hoe sterker het neurale netwerk wordt. Sensitisatie is een vorm van leren waarbij een herhaaldelijke stimulus leidt tot versterking van de response door een versterk neuronaal netwerk [21,22].

Gedragssensitisatie leidt tot langdurige veranderingen in de activiteit van het beloningssysteem. Dit komt met name door de veranderingen in de afgifte van de neurotransmitter dopamine in de nucleus accumbens [23,24]. Onderzoek toonde aan dat ratten, die herhaaldelijk amfetamine kregen toegediend, uiteindelijk verhoogde dopamine afgifte in het brein kregen [22,25,26]. Door het herhaaldelijk nemen van een drug wordt de sterkte van de synapsen op dopamine neuronen in het VTA sterker. Dit leidt tot verhoogde activiteit in regionen die input van het VTA ontvangen.

Sensitisatie is dus betrokken bij de verhoogde motivatie naar een drug [27]. Hiermee draagt sensitisatie, samen met het reward-effect van drugs, bij aan het proces van verslaafd worden. Op het moment dat sensitisatie aanwezig is, is er echter nog geen sprake van een verslaving. Een verslaving ontstaat pas in het volgende stadium.

2.3 Habits/anticipatie

Na herhaaldelijk gebruik van een drug met een reward-effect en door de sensitisatie die hierbij optreedt, zullen veranderingen in de hersenen extremere vormen aannemen. In de prefrontale cortex in de hersenen treedt bijvoorbeeld een verandering op waardoor een specifieke focus op één bepaalde stimulus ontstaat [28]. Dit kan dus een specifieke focus op een drug zijn. Tijdens het ontstaan van bepaalde gedragingen spelen een aantal leerprocessen een rol. Klassieke conditionering en operante conditionering spelen een grote rol in het leren en associëren van een drug met bepaalde omgevingsfactoren [29]. Bij klassieke conditionering wordt een neurale/conditionele stimulus (CS) gevolgd door een ongeconditioneerde stimulus (US) waarna een bepaalde ongeconditioneerde response (UR) optreedt. Hierbij is sprake van een originele associatie, die tussen de US en de UR optreedt. Echter, naarmate deze CS vaker voorafgaat aan de US zal ook een associatie gevormd worden tussen de CS en de UR. Er wordt bij een CS dus een geconditioneerde response (CR) geleerd. Na voldoende herhalingen zal de CR ook optreden na blootstelling aan de CS alleen. Het meest bekende voorbeeld van klassieke conditionering is afkomstig van Pavlov (klassieke conditionering wordt ook wel Pavloviaanse conditionering genoemd). Pavlov leerde een hond te kwijlen bij het horen van een bel. De hond kreeg eten, waardoor het ging kwijlen, na het horen van een bel. De hond leerde de bel te associëren met het krijgen van eten waardoor na voldoende herhalingen de bel een toereikende stimulus was om de hond te laten kwijlen [30]. Het eten speelt in dit voorbeeld de US. De bel speelt in dit voorbeeld de CS. Het kwijlen door het voedsel is de UR. Het kwijlen door de bel is een CR. CS's, bijvoorbeeld omgevingsfactoren die vaak plaatsvinden voor het nemen van een bepaalde drug, worden door de hersenen geassocieerd met het nemen van de drug en het daarbij horende

euforische gevoel. In het voorbeeld van een drugverslaving zal de drug een US zijn, de omgevingsfactor een CS. Het hunkeren naar een drug is de UR. Het hunkeren naar een drug door de omgevingsfactor is een CR. Net als de hond die de bel associeert met hunkering naar eten, zullen bij verslaafden omgevingsfactoren leiden tot hunkering naar een drug.

Operante conditionering (of: instrumenteel leren), zal de actie tot het nemen van drugs kunnen versterken dan wel verslappen. Operante conditionering werkt op het principe van een "punisher" (straf: vaak in dierexperimenten een schok) dan wel een "reinforcer" (beloning: vaak in dierexperimenten voedsel of een bepaalde drug). De beloning/straf zal de kans op een bepaald gedrag in een bepaalde context respectievelijk vergroten dan wel verkleinen. Craving (=hunkering) kan vrij goed verklaard worden aan de hand van deze vorm van conditionering [31].

Bij een verslaving worden door klassieke en operante conditionering dus associaties gevormd bij het nemen van een drug. Deze associaties zijn per individu verschillend. Hierbij kan gedacht worden aan: de omgeving waarin een individu vaak de drug neemt; de persoon met wie het individu de drug neemt; de manier waarop het individu de drug neemt, dus bijvoorbeeld het injecteren van heroïne via een naald. Deze associaties vormen de CS ofwel habits van het nemen van een drug. Habits konden volgens Everitt & Robbins (2016) wel eens de bouwstenen zijn voor het compulsief neigen naar druggebruik [32]. Door deze habits, zullen periodes van craving ontstaan. Een craving is een periode waarin verslaafden grote hunkering ondervinden naar de drug waaraan zij verslaafd zijn of naar een aanliggende drug. Vanwege het feit dat hersengebieden aangedaan zijn door de verslaving, reageren verslaafden totaal anders dan niet-verslaafden. Bij verslaving is deze stimulus voldoende herhaald en is er een sterk neuraal netwerk opgebouwd. Het brein werkt zo dat dit sterke neurale netwerk snel gebruikt zal worden als er weer een stimulus aanwezig is die dit neurale netwerk deed activeren. Daarbij is het terugvallen in de vaak herhaalde gedraging een onbewust proces waardoor het lastig is om te controleren. In het geval van een verslaving zullen associaties bij het nemen van een drug, de stimuli zijn om het sterke neurale netwerk te activeren. Door deze associatie wordt een verslaafde onbewust getriggerd om het gedrag dat hierbij hoort (het nemen van een drug) uit te voeren. Ondanks de negatieve consequenties waarvan verslaafden weten dat deze aanwezig zijn als ze de drug nemen, kunnen ze door de hunkering de drug vaak niet weerstaan [27].

Toch treedt een habit niet zomaar op. Structurele veranderingen in het brein liggen ten grondslag aan de ontwikkeling van habits. Habits leiden tot anticipatie op een drug. Door anticipatie wordt het lichaam gereed gemaakt om de drug aan te kunnen. Bij niet-verslaafden is deze anticipatie niet aanwezig omdat zij (nog) geen habits bij het nemen van de drug hebben gevormd. Tijdens het nemen van een drug wordt de dopamine door het nucleus accumbens (onderdeel van het ventrale striatum) afgegeven en er zal een euforisch gevoel ontstaan. Bij verslaafden daarentegen zorgen de habits voor dopamine afgifte en metabole activiteit in het dorsale striatum [33]. De verschuiving in activatie van het ventrale striatum naar het dorsale striatum is een cruciale factor in verslaving [34]. Dopamine afgifte in de nucleus accumbens leidt tot het euforische gevoel na het nemen van een drug en zal dus kunnen leiden tot het herhaaldelijk nemen van een drug. Dopamine afgifte in het dorsale striatum is echter, verantwoordelijk voor de vestiging van habits voor het nemen van een drug en dus het verslaafd zijn [28,35,36].

2.4 Tolerantie

Dopamine afgifte in het begin van een verslaving leidt tot het euforische gevoel. Daarna zorgt sensitisatie tot een verhoogde dopamine afgifte en zal dit het euforische gevoel versterken. Bij lange termijn gebruik van een drug zal er tolerantie optreden, gepaard gaande met veranderingen in het centrale zenuwstelsel [37]. Door herhaaldelijke toediening van de drug ontstaan habits. Habits ontstaan doordat het dorsale striatum wordt geactiveerd bij een verslaving. Deze habits zorgen voor anticipatie op het effect van een drug. Habits en tolerantie zijn sterk aan elkaar gelinkt en kunnen tegelijkertijd ontstaan. Door de habits treedt een compensatie response op die verantwoordelijk is voor acute tolerantie [38]. Door acute tolerantie zal het reward-effect van een drug verlaagd worden en men zal meer drugs tot zich moet nemen om hetzelfde euforische gevoel te verkrijgen.
In het geval van tolerantie bij verslaving gaat het om het de anticipatie op een drug door de habits die voorafgaan aan het daadwerkelijk nemen van de drug [39]. Een voorbeeld dat tolerantie goed beschrijft is er een van meer dan 80 jaar geleden. Subkov & Zilov injecteerden honden herhaaldelijk met adrenaline [40]. Tijdens het verloop van de

herhaaldelijke injecties nam het effect van de adrenaline, namelijk een verhoogd hartritme, steeds minder toe. Op de uiteindelijk laatste testdag werd bij de honden geen adrenaline ingebracht, maar een isotone oplossing. Het effect bleek een verlaagde hartslag, concluderend dat tolerantie optreedt door de habits omtrent het injecteren van een middel [40].

Naast anticipatie op het nemen van een drug, zorgen de habits ook voor mogelijke ontwenningsverschijnselen als de drug een tijd niet ingenomen is. Dit komt doordat zowel tolerantie en ontwenning beide werken als compensatie op wat er komen gaat (het nemen van een drug) [41]. McDonald & Siegel onderzochten in 1999 ratten die na een kleine dosis morfine normaal gesproken een grote dosis morfine krijgen [42]. Het bleek dat als deze ratten de tweede portie morfine niet kregen, zij ontwenningsverschijnselen ontwikkelden. Ontwenningsverschijnselen zijn symptomen die zullen optreden als een middel/gedraging waar men psychisch of lichamelijk aan verslaafd is, niet voldoende of op tijd wordt ingenomen. Perioden van ontwenning gaan gepaard met angstaanvallen [43,44], maar ook een verhoogd corticosteron niveau in het bloed (stress hormoon), een verschuiving in het 24-uurs ritme [45], diarree en gewichtsverlies [46]. Het verstoorde 24-uurs ritme veroorzaakt verstoorde slaap-waak cycli. Verstoorde slaap-waak cycli samen met het verhoogde corticosteron niveau zijn typerend in een depressie bij verslaafden [47,48]. Uiteindelijk ontwikkelt een verslaving zich zo, dat het reward-effect van een drug af zal nemen. De echte motivatie van druggebruik ontstaat door het tegengaan van de stressresponse [49] en men is echt verslaafd.

H3 Gevolgen

Het reward-effect en sensitisatie zijn uiteindelijk niet de echte oorzaak voor het ontstaan van een verslaving. Deze factoren leiden slechts tot de motivatie om een drug herhaaldelijk te gebruiken. Het ontstaan van habits en tolerantie leidt tot structurele veranderingen in het brein en leidt tot een echte verslaving. Een verslaving is zoals eerder vermeld een chronische ziekte, maar wordt niet altijd erkend als ziekte. Door veranderde hersenstructuren veranderen gedragingen van verslaafden ook ten opzichte van niet-verslaafden. Deze structurele veranderingen in het brein leiden tot verschillende gevolgen waardoor een verslaafde niet meer functioneel blijkt in de maatschappij. Zoals in hoofdstuk 2 is uitgelegd, gaat een verslaving gepaard met tolerantie. Tijdens blootstelling aan habits ontstaat een periode van stress, ook wel een periode van ontwenning. Hierin zijn de negatieve effecten van een ontwenning zo groot, dat de drug opnieuw genomen zal worden om deze negatieve gevolgen tegen te gaan. Uiteindelijk wordt dit zo erg dat stress-responsen optreden tijdens perioden van afwezigheid van drugs. De drug wordt op dit moment meer genomen om deze stress tegen te gaan dan om het initiële euforische gevoel op te wekken maar om deze stress-response tegen te gaan.

Ontwenningsverschijnselen gaan dus gepaard met een stress response. Deze response ontstaat door een verhoogde corticotropine-releasing hormoon (CRH) in de amygdala [50]. CRH is gerelateerd aan stress en negatieve effecten van onthouding die aanwezig zijn bij een ontwenning. Stress produceert een verhoging in de kracht van AMPA-gevoelige glutamaat receptoren op dopaminerge neuronen in het VTA. Doordat de kracht van de AMPA-gevoelige glutamaat receptoren verhoogd wordt, wordt het dopamine in het VTA afgegeven. Het VTA projecteert met haar neuronen dan weer voornamelijk op de nucleus accumbens en de prefrontale cortex. Hierdoor ontstaat motivatie om een drug in handen te krijgen en het te consumeren. Verhoogde levels van deze bepaalde variant van AMPA-gevoelige glutamaat receptoren lijken betrokken bij gevoeligheid van relapse [51]. Door blootstelling aan habits zullen verslaafden in vicieuze cirkel vastzitten. Anticipatie treedt op bij blootstelling aan habits, wat leidt tot een ontwenning en enorme craving naar een bepaalde drug. Deze periode van ontwenning en craving is nauwelijks te onderdrukken en gaat gepaard met een relapse. Dit proces zal zich blijven voortzetten totdat er wordt ingegrepen met een behandeling.

H4 Therapie

Het vermijden van habits zou een eerste stap kunnen zijn om te zorgen dat drugs op de korte termijn niet meer ingenomen worden. Door het vermijden van de habits, zal de drang om de drug te nemen zich niet voordoen. Periode van ontwenning en craving zullen er niet zijn. Habits zijn vaak zo complex dat deze in de omgeving

waar een verslaafde zich in zijn of haar dagelijks leven bevindt, niet vermeden kunnen worden. Opname in een kliniek kan een oplossing zijn, omdat de omgeving waar de verslaafde zich bevindt niet bekend is en habits hier dus zo weinig mogelijk aanwezig zijn. Tijdens de periode zonder habits kan het lichaam de drug, die normaal gesproken vaak genomen wordt, volledig verwijderen, als deze niet meer wordt ingenomen. Na het verwijderen van de drug uit het lichaam is er echter, nog steeds sprake van veranderde hersengebieden en zullen fasen van craving, met een mogelijke relapse tot gevolg nog steeds op de loer liggen. Therapie gebaseerd op verminderde reactiviteit op habits zal dan ook het belangrijkste aangrijppunt zijn in de behandeling van verslaving.

4.1 Reward

Het is bekend dat een reward-effect noodzakelijk is voor het kunnen ontstaan van een verslaving. Toch is er in het stadium waar reward slechts als motivator dient om een drug herhaaldelijk in te nemen, geen sprake van een verslaving. Therapieën om het reward-effect van een drug tegen te gaan, bestaan dan ook niet. Wel kan hier al ingegrepen worden door middel van preventie. Hoewel elk individu een ander risico heeft om verslaafd te worden, zal een verslaving nooit ontstaan als er niet met een drug in aanraking wordt gekomen. Informatie verstrekken over drug gebruik is dan ook een logische stap in drugpreventie. Ouders moeten met kinderen praten over druggebruik. Daarbij zal een goede band tussen ouder en kind en emotionele steun leiden tot meer openheid over druggebruik en daardoor tot minder gebruik van een drug [52]. Preventieprogramma's op scholen kunnen het best zo vroeg mogelijk beginnen met het aankaarten van de risico factoren voor drugverslaving om kinderen zo van druggebruik af te houden [53]. Hiernaast zijn nog een aantal manieren waarop preventieprogramma's kunnen helpen het aantal verslaafden te verminderen.

4.2 Sensitisatie

Net als reward is sensitisatie een motivator om een drug herhaaldelijk in te nemen, ook hier is nog geen sprake van een verslaving dan wel een therapie. Opnieuw is bewustmaking van de negatieve consequenties een manier om individuen die al begonnen zijn met het recreatief gebruik van drugs te laten stoppen.

4.3 + 4.4 Habits/anticipatie + tolerantie

In dit stadium, dat hand in hand gaat met tolerantie, is er pas echt sprake van een verslaving. Hierin zijn preventieprogramma's niet aangekomen of niet doorgedrongen tot de verslaafde. In dit stadium van verslaving zijn het brein en het gedrag zo aangepast dat habits lastig te onderdrukken zijn. Men is in een vicieuze cirkel beland waarbij het nemen van een drug steeds de enige uitweg lijkt. Alhoewel verslaving vanaf dit moment een chronische aandoening is, zal een behandeling wel degelijk effect hebben. Tegenwoordig worden relapses, binnen de behandelmethode, gezien als een terugval in een periode van herstel [54]. Het is dus niet zozeer een mislukking tijdens het herstel maar slechts een onderdeel van het herstelproces [55]. Het blijkt zelfs zo dat 2/3^{e} van alle individuen een relapse ondervindt in de eerste 90 dagen van de behandeling van verschillende drugsverslavingen [56–58].

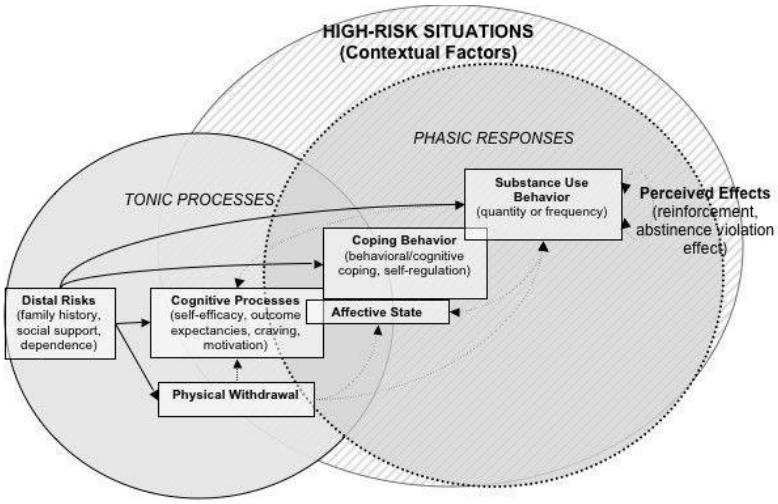
Poulos et al. onderzocht al in 1981 [59] dat behandelingen omtrent verslavingen gericht moeten zijn op het uitroeien van habits geassocieerd met drug gebruik. Toch is detoxificatie van een drug uit het lichaam van belang voordat op habits wordt aangegrepen. Medicatie en andere behandelingen worden gebruikt om ontwenningsverschijnselen, relapse en andere bijkomende condities te behandelen [60]. Het lichaam ontgiften van een drug is niet een behandeling op zich maar slechts een eerste stap in de behandeling van een verslaving. Daarnaast wordt medicatie gebruikt om preventie te bieden tegen relapse. Deze medicatie is beschikbaar voor opioïde verslaving, tabak en alcohol en werkt vooral door middel van het bestrijden van ontwenningsverschijnselen. Dit zal de kans om te stoppen vergroten, echter blijven de verslaafden wel afhankelijk van het substitutiemiddel. Voor opioïde verslaving wordt gebruikt gemaakt van buprenorfine, methadon en naltrexon. Deze medicamenten focussen allen op dezelfde receptoren als heroïne en morfine (opioïden) ook zouden doen. Methadon en buprenorfine onderdrukken ontwenningsverschijnselen en zorgen voor minder cravings. Een meta-onderzoek uit 2009 toonde aan dat in elf onderzoeken, methadon een significant betere uitkomst had dan de controle groep [61]. Naltrexon blokkeert het effect van opioïden en wordt voorgeschreven aan patiënten die van een drug al zijn ontgift. Tabak verslavingen worden behandeld door middel van nicotinepleisters. Deze pleisters blijken ten opzichte van een placebo bij een nicotine verslaving 10-

20% meer kans op stoppen met roken te geven [62]. Twee andere middelen zijn door de FDA geaccepteerd in de behandeling van nicotineverslaving. Bupropion en varenicline hebben een verschillende werking in het brein maar voorkomen relapse in mensen die willen stoppen. Varenicline bindt aan de nicotinerge acetylcholine receptor en blokkeert het binden van nicotine aan deze receptoren. Het succesvol stoppen met roken blijkt 2 tot 3 keer groter door deze therapie [63]. Bupropion is een noradrenaline en dopamine heropname remmer en verdubbelt de kans om te stoppen met roken [64]. Drie andere middelen zijn op de markt voor alcoholverslavingen: naltrexon, acamprosaat en disulfiram. Naltrexon, dat ook bij opioïde verslaving wordt gebruikt, blokkeert opioïde receptoren die betrokken zijn bij de "belonende" effecten van drinken en de craving naar alcohol. Acamprosaat vermindert de symptomen van langdurige ontwenningsverschijnselen, echter weet men niet de achterliggende mechanieken hierachter. Waarschijnlijk grijpt het aan op glutamaat receptoren in het brein leidend tot significant minder relapse gedurende 12 maand [65]. Disulfiram zorgt ervoor dat alcohol niet meer wordt afgebroken. Hierdoor vermeerdert de hoeveelheid acetaldehyde, dit brengt onprettige effecten met zich mee zoals misselijkheid en hoofdpijn. Disulfiram leidt indirect tot het minder waarderen van de consumptie van alcohol.

Farmacologische behandelingen blijken dus effectief tot op zekere hoogte. Uiteindelijk zal alleen medicatie niet genoeg zijn om een verslaving onder controle te houden en niet tot een relapse te komen. Het onder controle houden van een verslaving is relatief eenvoudig in een omgeving zonder de eerder beschreven habits die kunnen leiden tot craving en dan relapse, echter zullen verslaafden weer in maatschappij moeten gaan meedraaien, waar habits wel aanwezig zullen zijn. Therapieën tegen het ontstaan van relapses zijn vaak gedragstherapieën en andere vormen hiervan. Preventie van relapse is dus het uiteindelijke doel en hierin wordt de laatste jaren veel onderzoek gedaan. Gedrag blijft echter complex en de onderliggende mechanismen zijn niet altijd bekend. Een aantal gedragstherapieën zijn gebaseerd op uitdoving. Uitdoving wordt vaak beschreven als de afwezigheid van associatie tussen een response en bekrachtiger [66,67] of tussen een CS en US [68]. Zo werkt "cue exposure therapy" volgens het principe van het verminderen van de associatie tussen een drug en de habits van het nemen van deze drug. Een verslaafde wordt blootgesteld aan een habit, maar daarbij zal de verslaafde de drug niet nemen. Het is de bedoeling dat de verslaafde de habit los gaat zien van het nemen van een drug, om zo de kracht van een habit uit te doven. Het blijkt dat het effect van cue exposure therapy bescheiden is [69]. Cue exposure therapy gecombineerd met het medicijn D-cycloserine (DCS) zorgde voor verhoogde uitdoving van habits die normaal betrokken zijn bij een verslaving in preklinisch onderzoek. DSC is een gedeeltelijke NMDA receptor agonist (betrokken bij geheugenprocessen) en verhoogd hiermee de mogelijkheid van het activeren van de receptor [70]. Een andere therapie is "memory reconsolidation". Memory reconsolidation is het proces waarbij reactivatie van een herinnering in gang wordt gezet. De "memory trace" is een fysieke vorm van opslag van geheugen (van bijvoorbeeld een CS), in de hersenen. Bij memory reconsolidation zal een herinnering worden gereactiveerd, echter is niet elke ervaring precies gelijk en zal de herinnering dus niet altijd precies gelijk gereactiveerd worden. Tijdens deze reconsolidatie wordt de memory trace opnieuw gestabiliseerd door nieuwe eiwit synthese [71]. Hierdoor wordt de memory trace tot op zekere hoogte aangepast. Geheugen opslag is dus een veel minder statisch proces dan voorheen werd gedacht [72]. Naast de mogelijkheid om het geheugen tot op zeker hoogte aan te passen, kan door middel van memory reconsolidation, geheugen ook versterkt of verzwakt worden. Tijdens memory reconsolidation werd ook gebruikt gemaakt van NMDA receptor antagonisten, maar dit maal tijdens reactivatie van het geheugen zodat de memory reconsolidation van cocaïne en alcohol niet plaats zou vinden, met het resultaat dat CS's minder vermogen hebben om de neiging naar drugs en zelfs relapse te veroorzaken [73–76]. Ook "superextinctie" werkt op het principe van memory reconsolidatie om zo habits niet meer met het nemen van een drug te associëren. Bij superextinctie wordt ervoor gezorgd dat de CS weer los gezien gaat worden van de US [74]. Dit wordt bij dieren gedaan door ze in een omgeving te plaatsen waarin hun geheugen wordt gereactiveerd. Hierna wordt het dier 10 minuten tot 1 uur buiten deze omgeving gehouden, waarna het weer wordt teruggeplaatst in de omgeving. Hierdoor zal het dier leren, in het geval van drug gebruik, dat de omgeving geen aanleiding is tot het verkrijgen van drugs en zal de associatie tussen habits en een drug verzwakt worden. Superextinctie blijkt succesvol in het verminderen van de drugs cocaïne en heroïne [77]. Een superextinctie behandeling werd bij mensen gecombineerd met een cue-exposure therapy en bleek relapse 6 maanden lang te kunnen voorkomen bij heroïne verslaafden en wordt hiermee gezien als een hoopgevende behandeling [77].

Cue exposure therapy en memory reconsolidation blijken effectiever met het gebruik van medicatie. Deze therapieën zullen toereikend zijn in de tweede fase van verslaving. Dit is de fase waarin het verwijderen van de

drugs uit het lichaam is gelukt, maar waar nu de stap moet worden gezet naar het herkennen van CS. Toch zal er, naar mate dit proces succesvol vordert, afgestapt moeten worden van medicamenteuze middelen. Therapieën moeten verder afgebouwd worden en de cravings in het dagelijks leven zullen gecontroleerd moeten worden. Dit zal gedaan kunnen worden aan de hand van het herkennen van habits en cravings. Menon J, & Kandasamy A. (2018) onderzochten dat verslaafden persoonlijk advies nodig hadden [78].



Figuur 3: Cognitieve-gedrags model van relapse (Witkiewitz & Marlatt, 2004)

Triggers voor relapse moeten bepaald worden, want voor elk individu zijn deze anders. Individuen houden hun gedachten, emoties en gedrag voorafgaand aan een relapse bij. Hierdoor kunnen individuen hun eigen waarschuwingspunten herkennen zodat ze situaties met een hoog risico op relapse kunnen vermijden. “Coping skills” zijn hierin erg belangrijk. Dit zijn vaardigheden die patiënten kunnen gebruiken bij het herkennen van dit soort waarschuwingspunten. Voorbeelden van coping skills zijn relaxatie, meditatie en een positief zelfbeeld vormen. In figuur 4 is te zien hoe coping skills hulp kunnen bieden in het voorkomen van een relapse [79]. Wat bij bovenstaande coping skills zal helpen is een andere veel onderzochte therapie: “mindfulness-based relapse prevention” (MBRP). Deze therapie rust op het verhogen van het aanwezig zijn met het bewustzijn op het moment van een habit. Hierdoor kan de patiënt deze automatische gedraging beter controleren. Dit blijkt te leiden tot significant lagere niveaus van craving ten opzichte van een normaal-behandelde groep [80]. Een ander onderzoek toonde aan dat er significant lagere niveaus van druggebruik en craving waren [81,82]. Individuen die MBRP uitoefenden meldden geen verhoogde niveaus van craving of druggebruik in periodes met negatieve gevoelens.

H5 Discussie

Kinderen moeten vanaf de basisschool periode geïnformeerd worden over de gevaren van druggebruik en het feit dat druggebruik niet sociaal geaccepteerd wordt. Hierdoor zal van groepsdruk geen sprake zijn en zal de drempel tot het gebruiken van een drug verhoogd worden. De meeste harddrugs zijn onacceptabel, opmerkelijk genoeg valt alcohol hier niet onder. Gevaren van alcohol worden te weinig benadrukt en zullen actief aan de man gebracht moeten worden om alcoholmisbruik tegen te gaan.

Bij een verslaving zal per individu bekeken moeten worden hoe ernstig de verslaving is en in welk stadium het individu zich bevindt. Bij een ernstige verslaving met veel habits zal een afkickkliniek het beste resultaat geven. In deze kliniek zal de patiënt minder blootgesteld worden aan zijn of haar habits en daardoor voor een eerste periode clean kunnen blijven. Hierna zal met de patiënt gezocht moeten worden naar welke habits hij of zij heeft en wat voor deze persoon momenten zijn wanneer hij of zij hunkert naar het nemen van een drug.
Op deze momenten van hunkering kan ingespeeld worden door gedragstherapieën zoals cue exposure therapy en memory reconsolidation. Hierdoor zullen habits minder aangevoeld worden als momenten waarop druggebruik nodig is. Door gedragstherapie alleen zal de verslaving niet volledig onder controle gebracht kunnen worden. Wel zullen grote stappen gemaakt worden. Als een patiënt ontslagen wordt uit de afkickkliniek zal hij of zij op eigen benen moeten staan en ook dan zijn of haar habits moeten kunnen controleren om niet tot een relapse te komen. Dit kan gedaan worden aan de hand van coping skills die individueel zullen verschillen. Naast deze coping skills zal MBRP als therapie fungeren om een ex-verslaafde controle over de habits te laten hebben. Hierdoor zal de kans op relapse zo klein mogelijk zijn en zal het meedraaien in de maatschappij weer mogelijk worden.

H6 Referenties

1. RTL-Z. Nederland is Europees kampioen in bier exporteren. https://www.rtlz.nl/beurs/bedrijven/nederland-is-europees-kampioen-in-bier-exporteren. Published 2017.
2. Nederlandse Brouwers. Bier & Economie. https://www.nederlandsebrouwers.nl/biersector/bier-en-economie/.
3. Intraval. *Onderzoek Kooppogingen Alcohol Door Jongeren*.; 2015.
4. Grønkjær M, Curtis T, De Crespigny C, Delmar C. Acceptance and expectance: Cultural norms for alcohol use in Denmark. *Int J Qual Stud Health Well-being*. 2011. doi:10.3402/qhw.v6i4.8461
5. Studer J, Baggio S, Deline S, et al. Peer pressure and alcohol use in young men: A mediation analysis of drinking motives. *Int J Drug Policy*. 2014. doi:10.1016/j.drugpo.2014.02.002
6. Varvil-Weld L, Turrisi R, Hospital MM, Mallett KA, Bámaca-Colbert MY. Maternal and peer influences on drinking among Latino college students. *Addict Behav*. 2014. doi:10.1016/j.addbeh.2013.10.007
7. Patrick ME, Schulenberg JE, Martz ME, Maggs JL, O'Malley PM, Johnston LD. Extreme binge drinking among 12th-grade students in the United States: Prevalence and predictors. *JAMA Pediatr*. 2013. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.2392
8. UNODC. *World Drug Report*.; 2017. https://www.unodc.org/wdr2017/index.html.
9. HORE BD. Factors in Alcoholic Relapse. *Br J Addict to Alcohol Other Drugs*. 1971. doi:10.1111/j.1360-0443.1971.tb02371.x
10. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug Dependence, a Chronic Medical Illness. *JAMA*. 2000. doi:10.1001/jama.284.13.1689
11. Wakeman SE, Rich JD. Barriers to Medications for Addiction Treatment: How Stigma Kills. *Subst Use Misuse*. 2018. doi:10.1080/10826084.2017.1363238
12. Olsen Y, Sharfstein JM. Confronting the Stigma of Opioid Use Disorder—and Its Treatment. *JAMA*. 2014. doi:10.1001/jama.2014.2147
13. American Psychiatric Association. *DSM-IV*.; 2000. doi:10.1176
14. American Psychiatric Association. *DSM 5*.; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053
15. Volkow ND, Boyle M. Neuroscience of Addiction: Relevance to Prevention and Treatment. *Am J Psychiatry*. 2018. doi:10.1176/appi.ajp.2018.17101174
16. Schuckit MA, Edenberg HJ, Kalmijn J, et al. A genome-wide search for genes that relate to a low level of response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001. doi:10.1111/j.1530-0277.2001.tb02217.x
17. Helmus TC, Downey KK, Arfken CL, Henderson MJ, Schuster CR. Novelty seeking as a predictor of treatment retention for heroin dependent cocaine users. *Drug Alcohol Depend*. 2001. doi:10.1016/S0376-8716(00)00153-8
18. National Institue on Drug Abuse. Understanding Drug Use and Addiction. https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/understanding-drug-use-addiction. Published 2018.
19. Telzer EH. Dopaminergic reward sensitivity can promote adolescent health: A new perspective on the mechanism of ventral striatum activation. *Dev Cogn Neurosci*. 2016. doi:10.1016/j.dcn.2015.10.010
20. Roberts DCS, Koob GF. Disruption of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the ventral tegmental area in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1982. doi:10.1016/0091-3057(82)90469-5
21. Robinson TE, Becker JB. Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: A review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Res Rev*. 1986. doi:10.1016/0165-0173(86)90002-0
22. Kalivas PW, Stewart J. Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Res Rev*. 1991. doi:10.1016/0165-0173(91)90007-U
23. Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci*. 2001. doi:10.1038/35094560
24. Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*. 2004. doi:10.1016/j.neuropharm.2004.06.031
25. Vanderschuren LJ, Kalivas PW. Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000. doi:10.1007/s002130000493
26. Vezina P. Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity and the self-administration of psychomotor stimulant drugs. In: *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. ; 2004. doi:10.1016/j.neubiorev.2003.11.001
27. Vezina P. Sensitization, drug addiction and psychopathology in animals and humans. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2007. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.08.030
28. Volkow ND, Wang G-J, Telang F, et al. Cocaine Cues and Dopamine in Dorsal Striatum: Mechanism of Craving in Cocaine Addiction. *J Neurosci*. 2006. doi:10.1523/JNEUROSCI.1544-06.2006

29. Keursten P. *Ontwikkeling van Leren in Organisaties*.; 2014.
30. Blackburn S. *The Oxford Dictionary of Philosophy / [Electronic Resource]*.; 2016.
31. Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive–sensitization view. *Addiction*. 2000. doi:10.1080/09652140050111681
32. Everitt BJ, Robbins TW. Drug Addiction: Updating Actions to Habits to Compulsions Ten Years On. *Annu Rev Psychol*. 2016. doi:10.1146/annurev-psych-122414-033457
33. Wise RA. Dopamine and reward: The anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotox Res*. 2008. doi:10.1007/BF03033808
34. Vollstädt-Klein S, Wichert S, Rabinstein J, et al. Initial, habitual and compulsive alcohol use is characterized by a shift of cue processing from ventral to dorsal striatum. *Addiction*. 2010. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03022.x
35. Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, et al. Cue-induced cocaine craving: Neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry*. 2000. doi:10.1176/appi.ajp.157.11.1789
36. Balleine BW, O'Doherty JP. Human and rodent homologies in action control: Corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology*. 2010. doi:10.1038/npp.2009.131
37. van Ree JM. Reinforcing stimulus properties of drugs. *Neuropharmacology*. 1979. doi:10.1016/0028-3908(79)90160-6
38. Ramsay DS, Woods SC. Biological Consequences of Drug Administration: Implications for Acute and Chronic Tolerance. *Psychol Rev*. 1997. doi:10.1037/0033-295X.104.1.170
39. Siegel S. Drug tolerance, drug addiction, and drug anticipation. *Curr Dir Psychol Sci*. 2005. doi:10.1111/j.0963-7214.2005.00384.x
40. Zilov S&. The role of conditioned reflex adaptation in the origin of hyperegic reactions. *Bull Bio Méd*. 1937;4:294.
41. Siegel S. Drug anticipation and drug addiction. *Addiction*. 1999;94:1113-1124.
42. McDonald RV, Siegel S. Morphine-precipitated morphine withdrawal. In: *International Conference on Comparative Cognition*. Melbourne; 1999.
43. Sell SL, McMahon LR, Koek W, France CP. Monoaminergic drugs and directly observable signs of LAAM withdrawal in rhesus monkeys. *Behav Pharmacol*. 2005. doi:10.1097/00008877-200502000-00006
44. Young GA, Steinfels GF, Khazan N. Spontaneous vs. naloxone-induced abstinence in dependent rats self-administering L-Alpha-Acetylmethadol (LAAM) or morphine. *Pharmacol Biochem Behav*. 1979. doi:10.1016/0091-3057(79)90237-5
45. Li SX, Liu LJ, Jiang WG, et al. Circadian alteration in neurobiology during protracted opiate withdrawal in rats. *J Neurochem*. 2010. doi:10.1111/j.1471-4159.2010.06941.x
46. Cobuzzi JL, Riley AL. Spontaneous withdrawal in opiate-dependent Fischer 344, Lewis and Sprague-Dawley rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2011. doi:10.1016/j.pbb.2010.12.003
47. Beswick T, Best D, Rees S, Bearn J, Gossop M, Strang J. Major disruptions of sleep during treatment of the opiate withdrawal syndrome: Differences between methadone and lofexidine detoxification treatments. *Addict Biol*. 2003. doi:10.1080/1355621031000069882
48. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry*. 2005. doi:10.4088/JCP.v66n1008
49. Koob GF, Buck CL, Cohen A, et al. Addiction as a stress surfeit disorder. *Neuropharmacology*. 2014. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.05.024
50. Shalev U. Neurobiology of Relapse to Heroin and Cocaine Seeking: A Review. *Pharmacol Rev*. 2002. doi:10.1124/pr.54.1.1
51. Carlezon WA, Nestler EJ. Elevated levels of GluR1 in the midbrain: A trigger for sensitization to drugs of abuse? *Trends Neurosci*. 2002. doi:10.1016/S0166-2236(02)02289-0
52. Ashery RS, Robertson EB, Kumpfer KL. *Drug Abuse Prevention Through Family Intervention*.; 1998.
53. Webster-Stratton C, Reid MJ, Hammond M. Preventing conduct problems, promoting social competence: a parent and teacher training partnership in head start. *J Clin Child Psychol*. 2001. doi:10.1207/S15374424JCCP3003_2
54. Hendershot CS, Witkiewitz K, George WH, Marlatt GA. Relapse prevention for addictive behaviors. *Subst Abus Treat Prev Policy*. 2011. doi:10.1186/1747-597X-6-17
55. Marlatt GA, Donovan DM. *Relapse Prevention: Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behaviors (2nd Ed.)*.; 2005. doi:10.4135/9781452229393.n12
56. Sinha R, Garcia M, Paliwal P, Kreek MJ, Rounsaville BJ. Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcomes. *Arch Gen Psychiatry*. 2006. doi:10.1001/archpsyc.63.3.324
57. Paliwal P, Hyman SM, Sinha R. Craving predicts time to cocaine relapse: Further validation of the Now

and Brief versions of the cocaine craving questionnaire. *Drug Alcohol Depend*. 2008. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.10.002
58. Hyman SM, Paliwal P, Chaplin TM, Mazure CM, Rounsaville BJ, Sinha R. Severity of childhood trauma is predictive of cocaine relapse outcomes in women but not men. *Drug Alcohol Depend*. 2008. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.08.006
59. Poulos CX, Hinson RE, Siegel S. The role of Pavlovian processes in drug tolerance and dependence: Implications for treatment. *Addict Behav*. 1981. doi:10.1016/0306-4603(81)90018-6
60. Drugabuse. Approaches for Drug Addiction. https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/treatment-approaches-drug-addiction. Published 2018.
61. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009. doi:10.1002/14651858.CD002209.pub2
62. Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane database Syst Rev*. 2012. doi:10.1002/14651858.CD008286.pub2
63. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: An overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. doi:10.1002/14651858.CD009329.pub2
64. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. doi:10.1002/14651858.CD000031.pub4
65. Poldrugo F. Acamprosate treatment in a long-term community-based alcohol rehabilitation programme. *Addiction*. 1997. doi:10.1111/j.1360-0443.1997.tb02873.x
66. Baker AG. Contextual conditioning during free-operant extinction: Unsignaled, signaled, and backward-signaled noncontingent food. *Anim Learn Behav*. 1990. doi:10.3758/BF03205240
67. Holstein SB, Premack D. On the different effects of random reinforcement and presolution reversal on human concept identification. *J Exp Psychol*. 1965. doi:10.1037/h0022276
68. Lindblom LL, Jenkins HM. Responses eliminated by noncontingent or negatively contingent reinforcement recover in extinction. *J Exp Psychol Anim Behav Process*. 1981. doi:10.1037/0097-7403.7.2.175
69. Conklin CA, Tiffany ST. Applying extinction research and theory to cue-exposure addiction treatments. *Addiction*. 2002. doi:10.1046/j.1360-0443.2002.00014.x
70. Lanthorn TH. D-cycloserine: agonist turned antagonist. *Amino Acids*. 1994;6:247-260.
71. Lewis DJ. Psychobiology of active and inactive memory. *Psychol Bull*. 1979. doi:10.1037/0033-2909.86.5.1054
72. Alberini CM, Ledoux JE. Memory reconsolidation. *Curr Biol*. 2013. doi:10.1016/j.cub.2013.06.046
73. Lee JLC, Milton AL, Everitt BJ. Reconsolidation and Extinction of Conditioned Fear: Inhibition and Potentiation. *J Neurosci*. 2006. doi:10.1523/JNEUROSCI.2466-06.2006
74. Milton AL. Drink, drugs and disruption: Memory manipulation for the treatment of addiction. *Curr Opin Neurobiol*. 2013. doi:10.1016/j.conb.2012.11.008
75. Milton AL, Lee JLC, Everitt BJ. Reconsolidation of appetitive memories for both natural and drug reinforcement is dependent on β-adrenergic receptors. *Learn Mem*. 2008. doi:10.1101/lm.825008
76. Milton AL, Lee JLC, Butler VJ, Gardner R, Everitt BJ. Intra-Amygdala and Systemic Antagonism of NMDA Receptors Prevents the Reconsolidation of Drug-Associated Memory and Impairs Subsequently Both Novel and Previously Acquired Drug-Seeking Behaviors. *J Neurosci*. 2008. doi:10.1523/JNEUROSCI.1723-08.2008
77. Xue YX, Luo YX, Wu P, et al. A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse. *Science (80-)*. 2012. doi:10.1126/science.1215070
78. Menon J, Kandasamy A. Relapse prevention. *Indian J Psychiatry*. 2018. doi:10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_36_18
79. Witkiewitz K, Marlatt GA. Relapse prevention for alcohol and drug problems: that was Zen, this is Tao. *Am Psychol*. 2004. doi:10.1037/0003-066X.59.4.224
80. Bowen S, Chawla N, Collins SE, et al. Mindfulness-based relapse prevention for substance use disorders: A pilot efficacy trial. *Subst Abus*. 2009. doi:10.1080/08897070903250084
81. Witkiewitz K, Lustyk MKB, Bowen S. Retraining the addicted brain: A review of hypothesized neurobiological mechanisms of mindfulness-based relapse prevention. *Psychol Addict Behav*. 2013. doi:10.1037/a0029258
82. Witkiewitz K, Bowen S, Douglas H, Hsu SH. Mindfulness-based relapse prevention for substance craving. *Addict Behav*. 2012. doi:10.1016/j.addbeh.2012.04.001