

CRAVING: ASPETTI COMPORTAMENTALI E BIOLOGICI

Gilberto Gerra, Amir Zaimovic

Centro Studi Farmacotossicodipendenze e Disturbi del Comportamento - Servizio Tossicodipendenze - Azienda ULS Parma

INTRODUZIONE

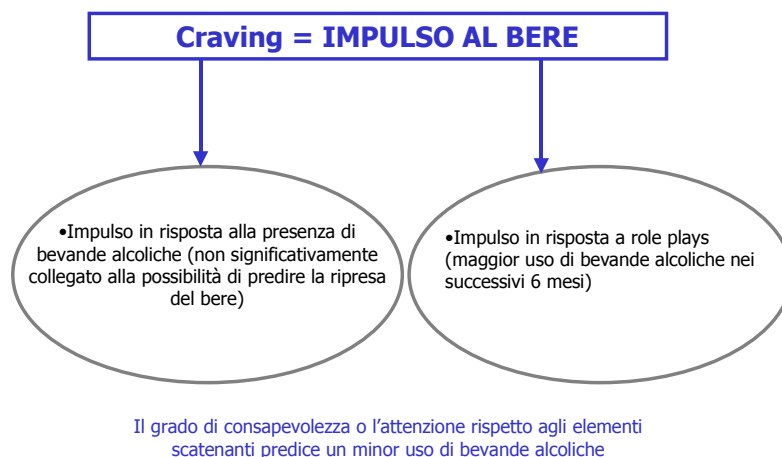
Il craving è il desiderio impulsivo per una sostanza psicoattiva, per un cibo o per qualunque altro oggetto-comportamento gratificante: questo desiderio impulsivo sostiene il comportamento "addittivo" e la compulsione finalizzati a fruire dell'oggetto di desiderio. Ad esempio il craving per l'alcool può essere definito da un punto di vista linguistico "urgenza di bere", cioè la tensione a consumare la sostanza, il pensiero ossessivo ricorrente del bere, sino alla perdita del controllo dei propri impulsi nei confronti delle bevande alcoliche.

Fig. 1: Definizione di Craving



Craving dunque come “urge to drink” innescato dalla presenza di bevande alcoliche che scatenerrebbero, prima ancora di essere assunte, un desiderio incontrollabile nei soggetti vulnerabili. Il craving non è necessariamente connesso, quando è indotto dalla esposizione alle bevande alcoliche, alla possibilità di predire la ripresa del bere: al contrario l'urgenza di bere appare predittiva del maggior impiego di bevande alcoliche, durante i mesi successivi, quando è prodotta dalla esposizione a condizioni relazionali sperimentalmente indotte e al “role play”.

Fig. 2: Craving



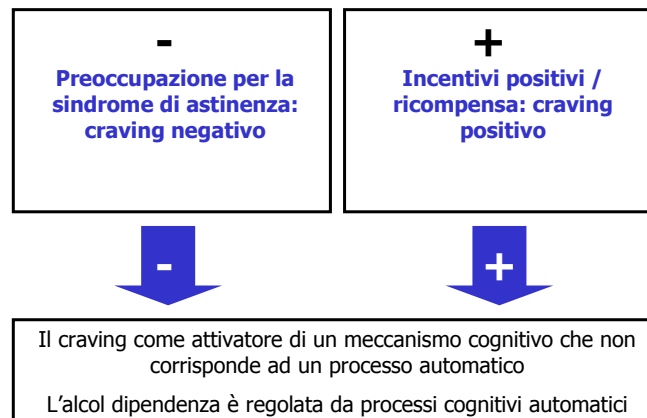
Adirittura è stato verificato che le misure della consapevolezza e dell'attenzione rispetto agli elementi scatenanti il craving possono essere inversamente correlate con l'entità reale del consumo di sostanze. Il craving viene definito da altri l'esperienza soggettiva dello stato motivazionale direttamente responsabile del consumo di sostanze in soggetti dipendenti; una sorta di percezione interna dei livelli di compulsione nei confronti dell'alcool e delle droghe. Il craving sarebbe prontamente stimolato da fattori previamente associati con la sostanza, elementi capaci di svolgere un ruolo “trigger”, cioè “grilletto”, che innescano con un meccanismo di condizionamento, e per associazione di idee, il desiderio della gratificazione ottenuta chimicamente (Meyer, 2000).

Fig. 3: Principali caratteristiche



Due le forme di craving distinte dal punto di vista delle aspettative del paziente: da un lato la preoccupazione di assumere la sostanza per evitare l'astinenza che viene definita "craving negativo", dall'altro la compulsione nei confronti della sostanza sostenuta dall'aspettativa di una incentivazione, di una gratificazione. In questo caso la ricerca di un "reward" produrrebbe un "craving positivo" (Petrakis, 1999).

Fig. 4: Differenza tra craving positivo e craving negativo



Non semplice da spiegare la relazione tra craving e impiego addittivo della sostanza: infatti la semplice assunzione delle sostanze psicoattive che segue i ritmi e le modalità del comportamento addittivo è regolata da un processo automatico; al contrario il craving comporta l'attivazione di un meccanismo cognitivo che non corrisponde ad un processo automatico. L'urgenza di utilizzare la sostanza (craving) è connessa piuttosto con un conflitto nell'ambito cognitivo tra la motivazione all'assunzione dell'alcool o della droga e la consapevolezza del rischio che ne deriva: in quest'ottica dunque il craving diviene funzione di diversi fattori che interagiscono in un mutevole equilibrio con il mondo intrapsichico e con le interferenze ambientali. Tra questi fattori, primo tra tutti il desiderio della sostanza sostenuto dall'esposizione a stimoli condizionanti (cue), dallo stress e da condizioni a rischio del tono dell'umore (trigger mood) mantiene elevati livelli di craving (Szegedi 2000); ad interferire con questo fattore di base viene la capacità di adattamento legata ai tratti temperamentali, alle caratteristiche psicologiche e ai disturbi psichiatrici, nonché la consapevolezza del rischio connessa invece con la storia individuale, i fattori culturali, ambientali e relazionali.

Il craving rappresenta il desiderio per gli effetti della sostanza di cui il soggetto ha già fatto esperienza e che sono risultati gratificanti: elementi portanti a supporto del craving sarebbero l'impiego eccessivo della sostanza, in particolare durante l'astinenza dopo un periodo di dipendenza; il cambiamento della soglia della gratificazione a livello del Sistema Nervoso Centrale, con stati affettivi negativi, e i "rinforzi" indotti a partire da meccanismi condizionati.

Fig. 5: Craving conflittuale

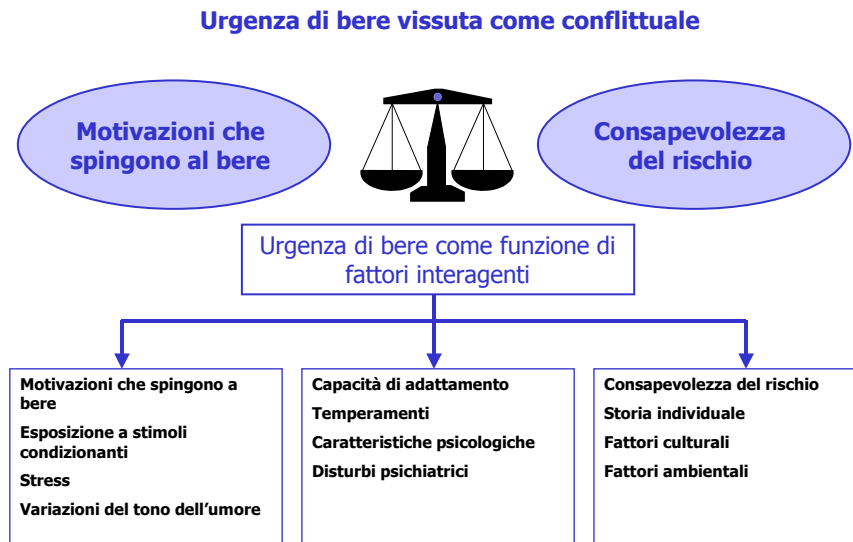
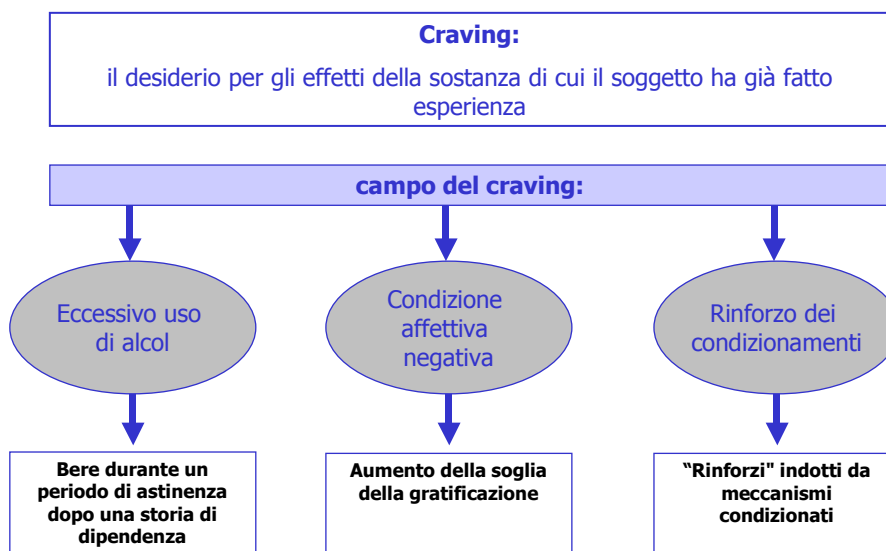


Fig. 6: Rinforzi del craving



Elemento più importanti del craving nel predire l'impiego delle sostanze è il livello di salivazione durante l'esposizione ai cue, alle immagini trigger:

Il livello di salivazione predice l'utilizzo di bevande alcoliche indipendentemente dagli stimoli o dall'attenzione
Il naltrexone fa diminuire l'intensità degli stimoli condizionati.
Il ruolo delle vie dopaminergiche stimola l'urgenza.

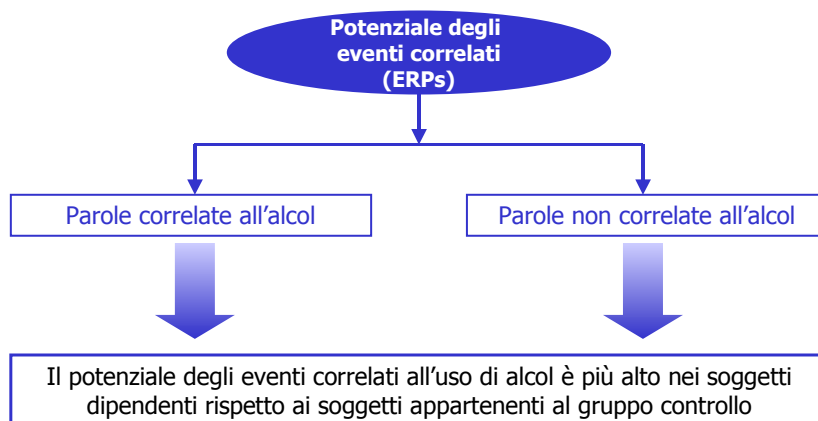
Rispetto alla reattività di fronte a immagini "cue", capaci di suscitare un certo livello di craving in laboratorio umano, il desiderio impulsivo per la sostanza registrato sul campo, e cioè in condizioni cliniche ordinarie, è maggiormente correlato con la reale assunzione della sostanza e l'intensità della dipendenza. D'altra parte non sempre si è verificata una correlazione stretta tra craving misurato in condizioni di laboratorio e craving sul campo.

Il rilievo di basi biologiche per il craving è stato documentato in molti modi: ad esempio la reattività alla esposizione agli stimoli condizionati (cue) induce una incrementata urgenza di bere nei soggetti alcoolisti, coinvolgendo sia le bevande alcoliche che gli analcolici: il naltrexone, antagonista dei recettori oppioidi, sembra ridurre il desiderio delle bevande alcoliche, senza interferire con il craving per le bevande analcoliche, indicando una specificità del ruolo del sistema dei peptici oppioidi nel craving per l'etanolo e nelle precedenti esperienze con l'alcool (Tiffany 2000).

Fig. 7: Reattività agli stimoli condizionati



La vulnerabilità dell'individuo, e cioè la predisposizione psicobiologica a sviluppare la dipendenza, appare giocare un ruolo chiave nella percezione del craving: parole (cioè termini in senso linguistico) alcool-correlate assumevano la funzione di elementi scatenanti, di "cue", più nei soggetti alcoolisti che nei soggetti controllo, mostrando la capacità di indurre potenziali EEG eventi-correlati più ampi nei soggetti affetti dalla dipendenza. (Verheul, 1999)

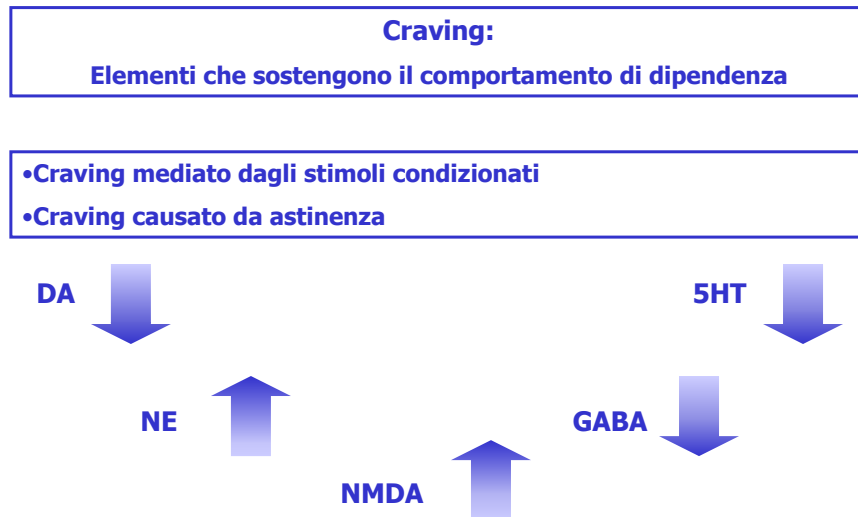
Fig. 8: Potenziale degli eventi correlati

All'interno di una generica vulnerabilità per la dipendenza da sostanze si può arrivare a distinguere tipologie di soggetti dipendenti in relazione alla risposta agli stimoli "cue": alcuni soggetti infatti, il 22% di quelli studiati, mostrano sia una reazione soggettiva, con valutazione rilevabile ad un test analogo visuale (VAS), che una reazione fisiologica agli stimoli condizionati. Altri, il 42%, attivano soltanto risposte fisiologiche, senza una percezione soggettiva e consapevole di craving. Una restante porzione dei soggetti inclusi nello studio, oltre il 30%, non mostra alcuna reazione ai cue. Evidentemente condizioni psicobiologiche specifiche si associano a tali difformi reazioni in relazione al craving evocato dagli stimoli trigger.

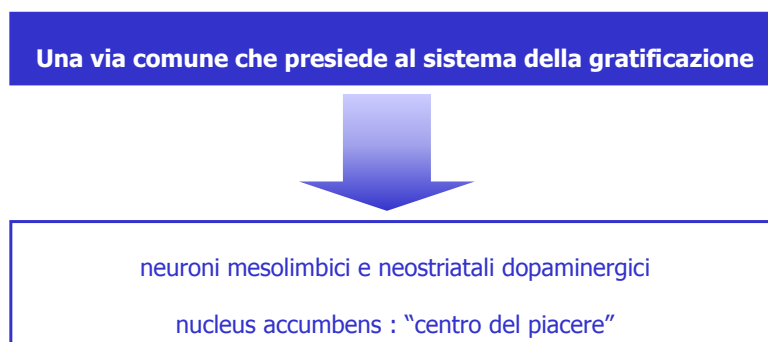
Tab. 1: Sottogruppi di pazienti dipendenti da alcool che rispondono agli stimoli condizionati

N	SOTTOGRUPPI
1	I soggetti sottoposti al test VAS mostrano sia una reazione soggettiva che una reazione fisiologica agli stimoli condizionati (22%)
2	Solo risposte fisiologiche (42%)
3	Nessuna risposta (31%)

Per ciò che concerne gli elementi biologici che possono sostenere la percezione del craving occorre distinguere le condizioni evocate dai disturbi astinenziali da quelle invece prodotte dall'esposizione a elementi trigger (Wiesbeck 2000). Le prime, quelle correlate con l'astinenza, corrispondono a un ridotto tono dopaminergico a livello del sistema della gratificazione, fatto estensibile a tutte le sostanze d'abuso; un deficit serotoninergico è stato rilevato in relazione alla interruzione della assunzione di cocaina, insieme con il "derangement" di tutte le altre monoamine cerebrali; l'elevato tono noradrenergico e del sistema NMDA è relativo all'astinenza da eroina e da alcool; il deficit GABAergico sembra essere presente nella sospensione dell'etanolo.

Fig. 9: Elementi che sostengono il comportamento di dipendenza

Al contrario il craving connesso con l'esposizione ai "cue" presenta una natura neurobiologica del tutto diversa: la secrezione di dopamina sarebbe associata proprio alla aspettativa della gratificazione. Nel nucleo ventrale del pallido, cioè nell'accumbens, si verificherebbe un incremento di dopamina durante la fruizione delle gratificazioni, a livello dello shell, nel guscio che fa da contorno a questo nucleo. L'aspettativa della fruizione delle gratificazioni, invece, lo stato di urgenza e desiderio (il craving) che precede la fruizione di un oggetto piacevole, appaiono essere correlati con un incremento di dopamina a livello del core dell'accumbens. La dopamina può dunque essere considerata il neurotrasmettitore del "wanting", del craving appunto, del "sabato del villaggio", dell'attesa di un piacere che deve ancora essere colto. I neurotrasmettitori del "liking", cioè della fruizione delle gratificazioni in sé, sembrano essere i peptici oppioidi e il GABA, evidentemente articolati in un delicato equilibrio con la dopamina (Garris, 1999)

Fig. 10: Sistema della gratificazione

Il sistema dopaminergico viene considerato non come sistema del “liking” o dell'apprendimento di nuovi stimoli piacevoli o spiacevoli ma come il sistema del “wanting”, cioè quello dell'aspettativa e del desiderio rispetto agli stimoli piacevoli.

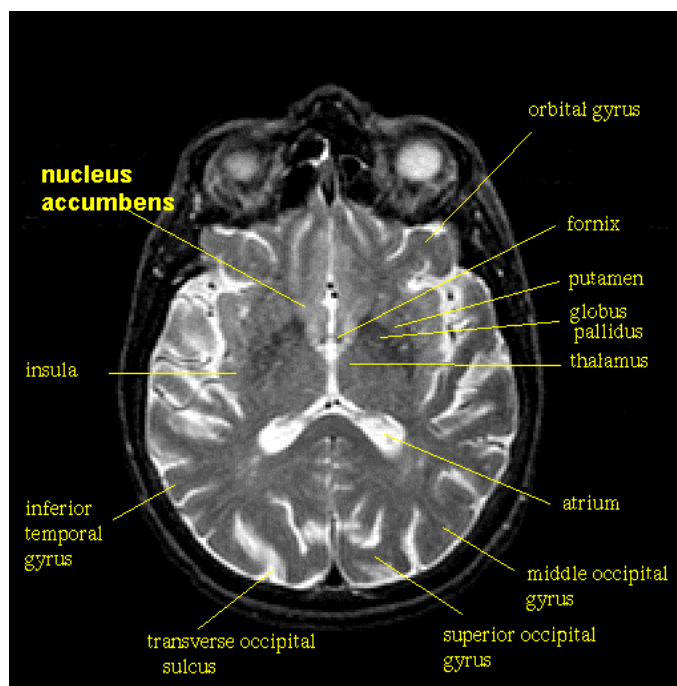
Liking: Dopaminergico, GABAergico, Oppioide

La dopamina: il mediatore dell'aspettativa del nuovo piuttosto che fruizione del rinforzo in sé.

1-inaspettata possibilità di consumare cibo stimola l'incremento di dopamina nella parte periferica dell'accumbens (shell);

2-l'esposizione allo stimolo appetitivo, e cioè la presentazione di cibo attraverso una scatola perforata, incrementa la dopamina in modo significativamente più consistente proprio nella parte centrale o “core” dell'accumbens.

Fig. 11: Gli effetti sul cervello



Se si considerano le interazioni tra aspetti biologici e elementi comportamentali, il craving può essere visto dal punto di vista della sostanza psicoattiva, e cioè dal livello di capacità addittiva della sostanza: in questo caso il craving sarà sostenuto da alterazioni biologiche indotte relativamente agli effetti gratificanti della droga, o all'astinenza dalla stessa. In un secondo caso, il craving sarà maggiormente fondato sulla necessità di auto-medicare quella che Blum chiama Reward Deficiency Syndrome: questa forma di craving è maggiormente legata all'individuo, e non alla sostanza gratificante in sé: l'urgenza di usare l'alcool o la droga è connessa, in questo caso, ad alterazioni biologiche preesistenti la storia di droga, determinate geneticamente e da precocissime interferenze ambientali. Una terza, e più complicata situazione, vede il craving sostenuto dal desiderio di curare, o anestetizzare sul nascere, o distrarre l'attenzione, rispetto a problematiche di carattere psicopatologico che in qualche modo hanno costituito gli elementi causali dello sviluppo del disturbo da uso di sostanze. Questa ultima forma di craving, più difficile da distinguere da un aspecifico distress che si verifica al

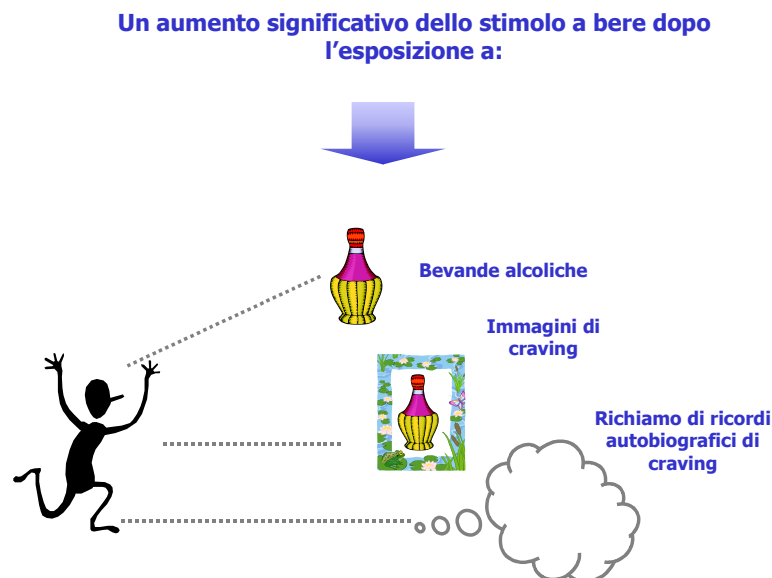
momento della disassuefazione, può essere biologicamente supportata dalle diverse alterazioni che la psichiatria biologica ha sinora evidenziato in associazione con i disturbi psichiatrici (Monti 2000).

Tab. 2: Dimensioni del craving

N	DIMENSIONI DEL CRAVING
1	Reward ordinario
2	Reward per medicare RDS
3	Reward rispetto alla attesa di medicare disturbi preesistenti

Ad esempio, la disforia alla sospensione della cocaina, così connessa con i livelli di craving per la cocaina stessa, può essere legata non al deficit serotoninergico indotto dalla sostanza per sé, ma alla disfunzione serotoninergica relativa alla depressione che cercava nella droga un tentativo di auto-cura. Riguardo alle metodologie sperimentali che hanno tentato di investigare l'innescò del craving per l'alcool, precocemente durante l'astensione dalla sostanza in soggetti alcoolisti, ci si è posto il problema di quali elementi siano veramente capaci di far partire il processo condizionato che si traduce nell'urgenza di bere: se sia prevalente il ruolo dell'esposizione alle bevande alcoliche in sé, oppure le immagini "cue" che richiamano l'alcool, oppure ancora il richiamo a elementi autobiografici della storia del paziente che evocano esperienze di craving. Tutte e tre queste condizioni si sono rivelate capaci di indurre un certo arousal autonomico con incremento della pressione sistolica e della frequenza cardiaca, associato in tutti i tre i casi con elevazione del craving (Weinstein 1998).

Fig. 12: Aumento dello stimolo a bere



Anche attraverso questa metodologia sperimentale emerge dunque che l'urgenza di impiegare le sostanze può essere sostenuta a partire da vie differenti, non obbligatoriamente dalla concreta esposizione all'alcool e alle droghe. Un interessante modello psico-biologico di analisi del craving identifica tre possibili vie per l'instaurarsi dello stesso, in relazione alle aspettative che ne sostengono l'intensità, ai neurotrasmettitori coinvolti e allo stile di personalità correlato. - Una prima forma di craving è detto "reward craving": la via che lo attiva è appunto il desiderio della gratificazione. La disregolazione del sistema dopaminergico/oppiode e una personalità reward-seeking (novelty, sensation-seeking) ne sarebbero responsabili. - La seconda forma di craving, o "relief craving", è sostenuta dal desiderio di ridurre la tensione o lo stato di arousal. Le vie neuroendocrine coinvolte, in questo caso, comprenderebbero un disequilibrio tra sistema GABAergico e recettori NMDA. La personalità più facile a presentare questa forma di craving sarebbe caratterizzata da una elevata reattività allo stress. - Da ultimo, la terza forma di craving viene definita "obsessive craving", cioè la mancanza di controllo nei confronti del pensiero intrusivo della sostanza. La disfunzione neuroendocrina associata a questa terza condizione sarebbe un deficit del sistema della serotonina, in correlazione con un tipo di personalità con difficoltà del controllo degli impulsi. (Grace 2000)

Tab. 3: Tre diversi tipi di vie psico-biologiche che sostengono i comportamenti di craving

N	VIE PSICO-BIOLOGICHE
Prima via	reward craving o desiderio di gratificazione, causato da una disregolazione del sistema dopaminergico/oppiode o da una personalità reward-seeking (novelty, sensation-seeking) o da una combinazione di entrambi i fattori;
Seconda via	relief craving o desiderio di ridurre le tensioni o lo stato di arousal, causato da un disequilibrio tra sistema GABAergico e recettori NMDA o da una personalità caratterizzata da una personalità caratterizzata da una elevata reattività allo stress o da una combinazione di questi fattori;
Terza via	obsessive craving mancanza di controllo nei confronti del pensiero intrusivo della sostanza causato da un deficit del sistema della serotonina, in correlazione;

Le alterazioni del sistema dopaminergico atte a spiegare il craving appaiono più complesse di quanto si sia sino ad oggi immaginato. Secondo alcuni la risposta della dopamina alle droghe a livello del nucleus accumbens avrebbe un andamento bifasico: lo spike acuto di dopamina, da un lato, sarebbe associato all'effetto gratificante (effetto fasico) (Bassareo, 1999) dall'altro, l'effetto tonico delle droghe, associato al craving, comporterebbe un incremento di dopamina extracellulare, non sufficiente a stimolare i recettori post-sinaptici, ma abbastanza elevato da agire sugli auto-recettori presinaptici con il ruolo di inibire l'ulteriore release di dopamina.

Il soggetto dipendente tenta di superare l'inibizione ottenuta nella fase tonica incrementando i dosaggi della droga, al fine di reinstaurare la fase fasica, con nuovi spike gratificanti del release di dopamina.

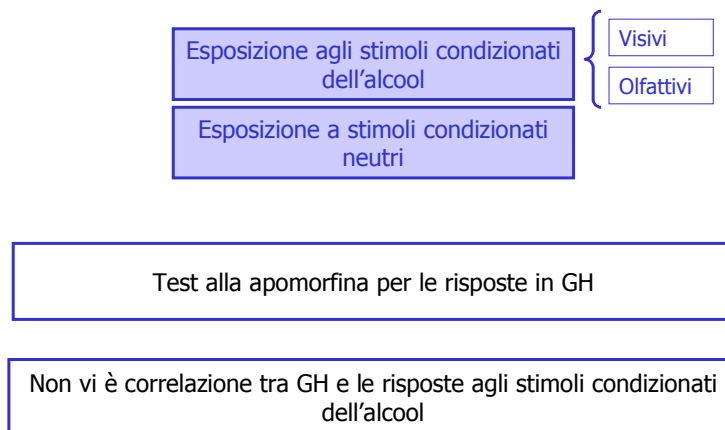
Durante la astensione dalle sostanze l'effetto priming della esposizione alla droga o all'alcool incrementerebbe di nuovo i livelli tonici di dopamina, con la necessità di riutilizzare le sostanze per ritornare alla condizione "fasica".

Questo delicato equilibrio tra fase tonica e fasica della secrezione della dopamina sarebbe comunque molto precario, con un rischio di scompenso facile alla ricaduta. In ogni caso, è stato dimostrato che i neuroni mesolimbici dopaminergici sono attivati già nella fase che anticipa l'assunzione di alcool, verosimilmente a supporto della percezione della urgenza di bere, del tutto precedente rispetto alla assunzione di etanolo.

Il craving sarebbe dunque espressione, dal punto di vista biologico, di una interazione tra questa mobilitazione delle vie dopaminergiche indotta dalla sostanza e le alterazioni delle monoamine connesse con la vulnerabilità: negli alcolisti infatti sono stati rilevati, in relazione con il craving, una ridotta concentrazione di MHPG, catabolita delle catecolamine, e una elevata concentrazione di acido omovanillico (HVA), espressione del turnover della dopamina.

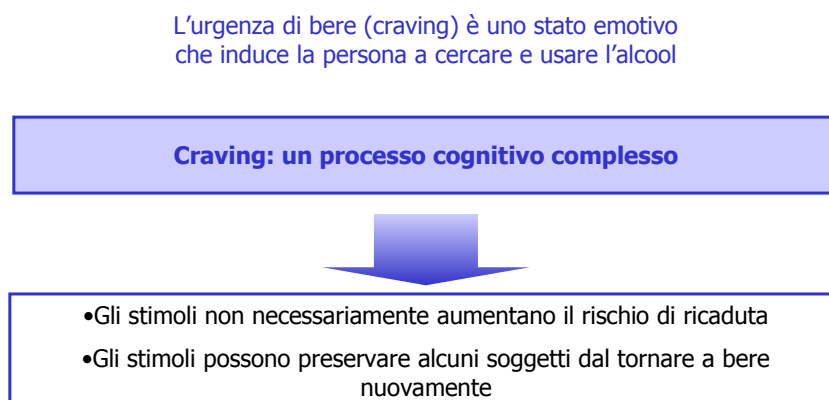
In contrasto con queste evidenze, il test alla apomorfina, capace di valutare, attraverso le risposte in GH, la funzione dopaminergica, non avrebbe mostrato correlazioni tra funzione della dopamina e livelli di craving.

Fig. 13: Esposizione agli stimoli



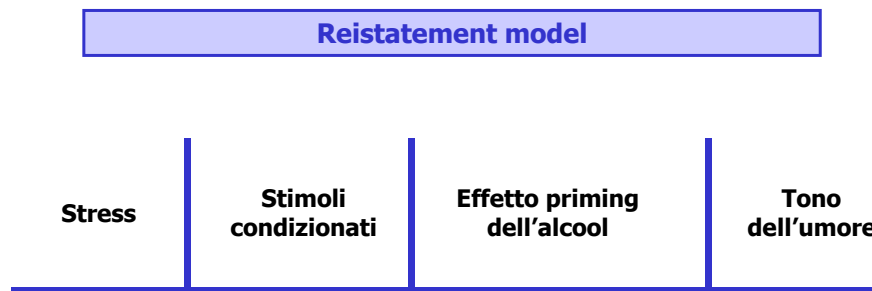
Recenti studi (Drummond 2000) sottolineano come il craving, considerato un processo cognitivo complesso che include l'urgenza di impiegare la sostanza e la consapevolezza del rischio, non è obbligatoriamente connesso con i rischi della ricaduta: anzi al contrario in alcuni casi lo stato conflittuale interno che corrisponde al craving può rivelarsi addirittura protettivo rispetto al reale impiego della sostanza. Questa condizione di conflitto indurrebbe a un allarme nei confronti dell'abuso di droghe.

Fig. 14: Urgenza di bere



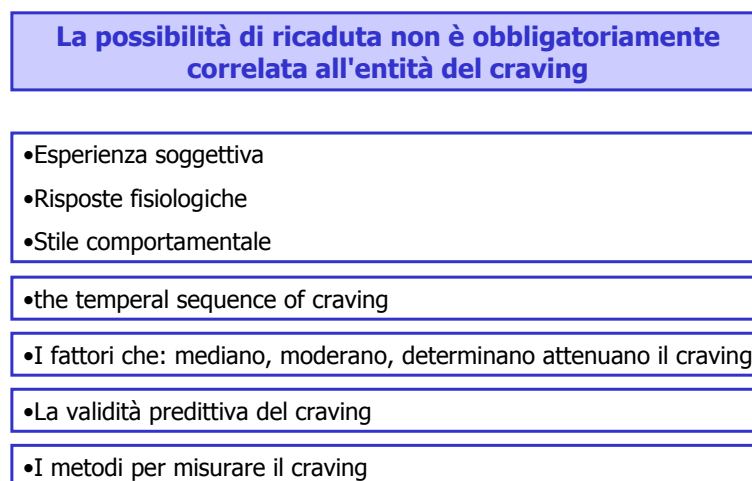
Diversi modelli e diverse vie possono avviare il processo della ricaduta evocando il craving: sebbene l'esposizione ai cue, lo stress, l'effetto priming del contatto con la sostanza, le condizioni del tono dell'umore, tutte queste dimensioni concorrano a incrementare il rischio della ricaduta (Rohsenow 1999).

Fig. 15: Condizioni che concorrono ad aumentare il rischio di ricaduta

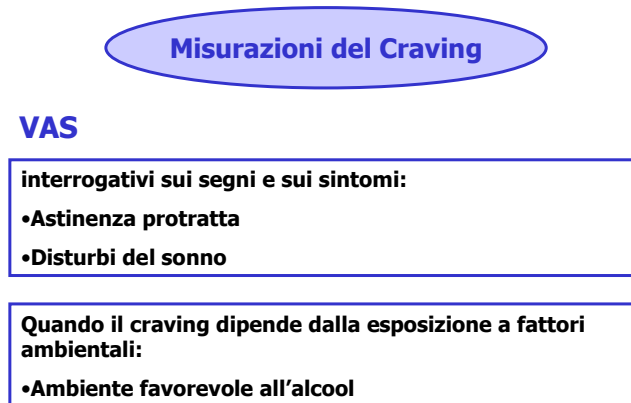


Appare sempre più evidente comunque che il verificarsi della ricaduta non è strettamente collegato e obbligatoriamente correlato all'entità del craving.

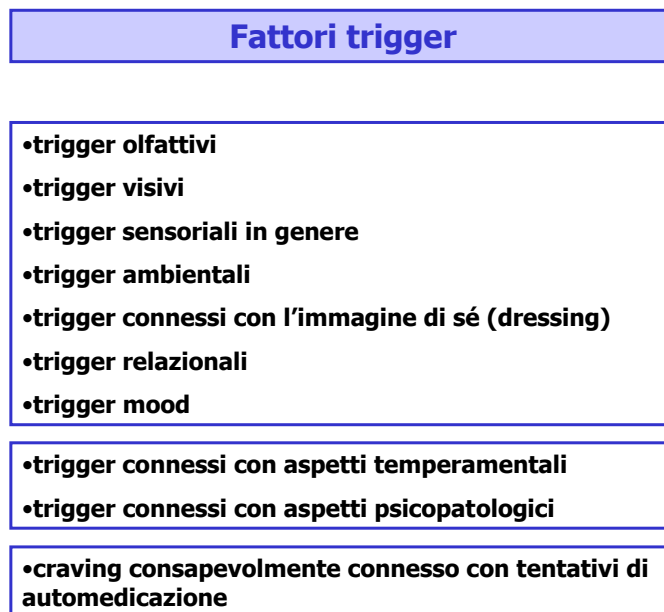
Fig. 16: Correlazione tra rischio di ricaduta ed entità del craving



Per ciò che concerne le misurazioni del craving, è nota la semplice metodologia che impiega un analogo visuale di 100 mm; l'urgenza di impiegare la sostanza può anche essere misurata attraverso il persistere dei disturbi astinenziali, in particolare l'insonnia. Si parla di "situational craving" e cioè una condizione in cui le misure del craving dipendono dalla esposizione a fattori ambientali: così anche l'esposizione sperimentale ai cue dovrebbe tener conto degli aspetti connessi con specifiche "situazioni" ambientali in cui l'elemento trigger è inserito.

Fig. 17: Misurazioni del craving

Le varie possibili tipologie di fattori trigger sono elencate nella seguente tabella.

Fig. 18: Fattori trigger

Emergono diverse vie sensoriali, strategie relazionali e fattori intrapsichici come possibili scatenanti del craving. Da ultimo occorre menzionare importanti studi di brain imaging che tentano di rispondere a un interrogativo sul craving rimasto ancora senza soluzioni: perchè dopo tanti anni di tossicodipendenza, al momento in cui la tolleranza ha vanificato gli effetti gratificanti della sostanza, e nella fase in cui prevalgono gli effetti avversi, il soggetto tossicodipendente continua nel comportamento compulsivo nei confronti della droga? La risposta sembra essere stata intuuta attraverso gli studi di Nora Volkow che mostrano una abnorme attivazione del "drive", cioè il nucleo orbito-frontale nella corteccia cerebrale, con una autonomizzazione rispetto ai normali input provenienti dal sistema della gratificazione. Il nucleo

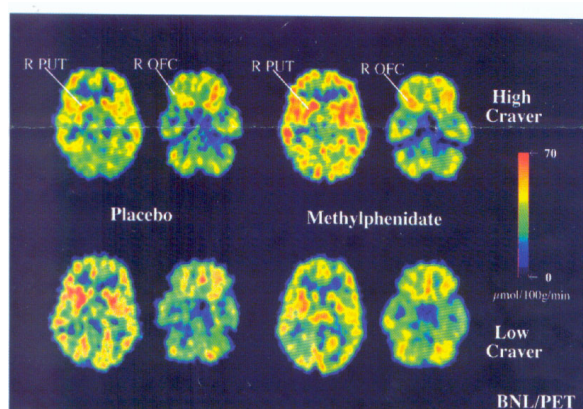
che appunto sintetizza le afferenze al fine di produrre decisioni comportamentali e risente dei meccanismi condizionati diverrebbe iperfunzionante e incontrollabile.

Fig. 19: Effetto dell'uso di sostanze sul cervello

Addiction, a Disease of Compulsion and Drive:

Involvement of the Orbitofrontal Cortex.

Nora Volkow and Joanna Fowler, Cerebral Cortex, Mar. 2000



Orbital frontal cortex abnormal activation could explain why compulsive drug self-administration occurs even with tolerance to the pleasurable drug effects and in presence of adverse reactions.

(Volkow and Fowler, 2000) mostra tale iperattività del nucleo orbito-frontale in correlazione con elevati livelli di craving.

BIBLIOGRAFIA

- Bassareo V, Di Chiara G. Differential responsiveness of dopamine transmission to food-stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. *Neuroscience* 1999 Mar;89(3):637-41
- Berridge KC. Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev* 1996;20(1):1-25
- Blum K, Braverman ER, Holder JM, Lubar JF, Monastra VJ, Miller D, Lubar JO, Chen TJ, Comings DE. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs* 2000 Nov;32 Suppl:i-iv, 1-112
- Cloninger CR, Sigvardsson S, Gilligan SB, von Knorring AL, Reich T, Bohman M. Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1988;7(3-4):3-16
- Drummond DC, Litten RZ, Lowman C, Hunt WA. Craving research: future directions. *Addiction* 2000 Aug;95 Suppl 2:S247-55
- Galvin M, Shekhar A, Simon J, Stilwell B, Ten Eyck R, Laite G, Karwisch G, Blix S. Low dopamine-beta-hydroxylase: a biological sequela of abuse and neglect? *Psychiatry Res* 1991 Oct;39(1):1-11
- Garris PA, Kilpatrick M, Bunin MA, Michael D, Walker QD, Wightman RM. Dissociation of dopamine release in the nucleus accumbens from intracranial self-stimulation. *Nature* 1999 Mar 4;398(6722):67-9
- Grace AA. The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction* 2000 Aug;95 Suppl 2:S119-28
- Haney M, Gerra G, Fischman MW, Foltin RW. Neuroendocrine effects of d-fenfluramine after repeated cocaine self-administration in humans. *In press Drug and Alcohol Dependence*.
- Horner BR, Scheibe KE. Prevalence and implications of attention-deficit hyperactivity disorder among adolescents in treatment for substance abuse. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997 Jan;36(1):30-6

- Katner SN, Weiss F. Ethanol-associated olfactory stimuli reinstate ethanol-seeking behavior after extinction and modify extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999 Nov;23(11):1751-60.
- Koob GF. Neurobiology of addiction. Toward the development of new therapies. *Ann N Y Acad Sci* 2000;909:170-85
- Litt MD, Cooney NL, Morse P. Reactivity to alcohol-related stimuli in the laboratory and in the field: predictors of craving in treated alcoholics. *Addiction* 2000 Jun;95(6):889-900
- Meyer RE. Craving: what can be done to bring the insights of neuroscience, behavioral science and clinical science into synchrony. *Addiction* 2000 Aug;95 Suppl 2:S219-27
- Monti PM, Rohsenow DJ, Hutchison KE. Toward bridging the gap between biological, psychobiological and psychosocial models of alcohol craving. *Addiction* 2000 Aug;95 Suppl 2:S229-36
- Petrakis IL, Trevisan L, D'Souza C, Gil R, Krasnicki S, Webb E, Heninger G, Cooney N, Krystal JH. CSF monoamine metabolite and beta endorphin levels in recently detoxified alcoholics and healthy controls: prediction of alcohol cue-induced craving? *Alcohol Clin Exp Res* 1999 Aug;23(8):1336-41
- Rohsenow DJ, Monti PM, Hutchison KE, Swift RM, Colby SM, Kaplan GB. Naltrexone's effects on reactivity to alcohol cues among alcoholic men. *J Abnorm Psychol* 2000 Nov;109(4):738-42
- Rohsenow DJ, Monti PM. Does urge to drink predict relapse after treatment? *Alcohol Res Health* 1999;23(3):225-32
- Spanagel R. Recent animal models of alcoholism. *Alcohol Res Health* 2000;24(2):124-31
- Szegedi A, Lorch B, Scheurich A, Ruppe A, Hautzinger M, Wetzel H. Cue exposure in alcohol dependent patients: preliminary evidence for different types of cue reactivity. *J Neural Transm* 2000;107(6):721-30
- Tiffany ST, Conklin CA. A cognitive processing model of alcohol craving and compulsive alcohol use. *Addiction* 2000 Aug;95 Suppl 2:S145-53
- Verheul R, van den Brink W, Geerlings P. A three-pathway psychobiological model of craving for alcohol. *Alcohol Alcohol* 1999 Mar-Apr;34(2):197-222
- Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000 Mar;10(3):318-25
- Weinstein A, Lingford-Hughes A, Martinez-Raga J, Marshall J. What makes alcohol-dependent individuals early in abstinence crave for alcohol: exposure to the drink, images of drinking, or remembrance of drinks past? *Alcohol Clin Exp Res* 1998 Sep;22(6):1376-81
- Wiesbeck GA, Weijers H-G, Gross JP. Craving for alcohol and dopamine receptor sensitivity in alcohol-dependent men and control subjects. *J Neural Transm* 2000;107(6):691-9

