

多巴胺在精神分裂症、抑郁症和成瘾中的作用

杨成梅

西南大学心理学部, 重庆

收稿日期: 2023年2月20日; 录用日期: 2023年4月7日; 发布日期: 2023年4月17日

摘要

多巴胺是一种单胺类神经递质, 释放多巴胺作为神经递质的神经元称为多巴胺能神经元, 其主要分布在中脑的黑质致密部和腹侧被盖区并与其他脑区的神经元形成神经环路调控不同的行为。多巴胺系统涉及大脑功能的许多不同方面, 包括运动、情感和认知。在精神分裂症的研究中发现精神分裂症患者的多巴胺信号系统紊乱, 表现为特定脑区的多巴胺水平高度活跃。在抑郁症的研究中发现, 抑郁症中的快感缺乏与多巴胺奖赏系统的功能障碍有关, 表现为特定脑区的多巴胺活动水平下降。此外, 多巴胺也与成瘾行为有着密切的关系。在可卡因、酒精、尼古丁和咖啡因成瘾中, 多巴胺系统表现出活动水平显著增加。

关键词

多巴胺神经元, 精神分裂症, 抑郁症, 成瘾

The Role of Dopamine in Schizophrenia, Depression, and Addiction

Chengmei Yang

Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing

Received: Feb. 20th, 2023; accepted: Apr. 7th, 2023; published: Apr. 17th, 2023

Abstract

Dopamine is a monoamine neurotransmitter, and the neurons that release dopamine as a neurotransmitter are called dopaminergic neurons, which are mainly distributed in the substantia nigra compacta and the ventral tegmental area of the midbrain, and form neural circuits to regulate different behaviors with neurons in other brain areas. The dopamine system is involved in many different aspects of brain function, including movement, emotion, and cognition. In the study of schizophrenia, it has been found that the dopamine signaling system is disturbed in schizophrenia pa-

tients, which is manifested by highly active dopamine levels in specific brain regions. In studies of depression, anhedonia in depression has been found to be associated with dysfunction of the dopamine reward system, manifested by decreased levels of dopamine activity in specific brain regions. In addition, dopamine is also closely related to addictive behavior. In addition to cocaine, alcohol, nicotine, and caffeine, the dopamine system shows significantly increased levels of activity.

Keywords

Dopamine Neurons, Schizophrenia, Depression, Addiction

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 多巴胺能神经元的生理特点及其功能

多巴胺是一种神经递质：一种由神经元合成并以影响其他神经元活动的方式释放的化学物质。它有时也被认为是一种神经调质，因为它更多地是调节对其他神经递质的敏感性，而不是替代它们的作用。在纹状体中，多巴胺具有最明显但并非唯一的动机功能，它调节释放谷氨酸的传入神经元对释放 GABA 的传出神经元的兴奋性控制。多巴胺促进了长期细胞变化的发展，这些变化要么增强要么抑制谷氨酸的影响。

大脑的单胺(多巴胺、血清素和去甲肾上腺素)系统在正常行为中起着重要作用，这些回路中的病理被认为是许多神经和精神疾病的基础。多巴胺系统涉及大脑功能的许多不同方面，包括运动、情感和认知。多巴胺系统是个体发育期间在大脑中形成的最后一个单胺系统，这表明它可能对大脑回路具有重要的稳定和综合影响，而它的破坏可能会以重要的功能方式破坏许多神经回路的稳定性[1]。

去甲肾上腺素能神经元和血清素能神经元具有广泛的分布，它们支配多个大脑区域，因此可以协调参与这些行为的多个大脑区域的反应(如战斗或逃跑反应，或接近或逃避行为)。相比之下，独立的多巴胺能神经元群投射到特定的大脑区域[2] [3]，因此能够在具有独特功能的不同神经环路中独立地调节活动状态和信息流。多巴胺能神经元还从多个脑区接收不同的神经信号传入，这些传入可以驱动独特的功能。

多巴胺能神经元主要位于中脑，可以根据它们的位置、投射位点和行为功能进行细分。在大鼠中，中脑多巴胺能神经元系统的内侧部分是腹侧被盖区(VTA)。VTA 内侧的神经元投射到与奖赏相关的伏隔核和腹侧纹状体[4]。在外侧 VTA 和黑质(SN)之间的边界是投射到联想纹状体的多巴胺能神经元。最后，SN 侧区的多巴胺能神经元分别主要投射到运动相关纹状体(背外侧)和习惯形成相关纹状体(背内侧) [5] [6]。灵长类动物没有大的背侧颞叶；相反，投射到皮层或联想纹状体的多巴胺能神经元与运动相关神经元一起位于 SN [7] [8]。

中脑的多巴胺能神经元表现出几种独特的活动状态，这些状态与多巴胺能系统的功能有关。多巴胺能神经元表现出一种起搏器电导，这是一种自发的、缓慢的去极化膜电流，以维持它们的基础活动状态；在体外(当神经元从传入控制中移除)，多巴胺能神经元以高度规则的慢起搏器模式放电[9]。在体内，局部环路和传入的 GABA 能输入将起搏器的放电模式改变为缓慢不规则的放电模式[10] [11]。此外，来自腹侧苍白球的强大 GABA 能输入能够使多巴胺能中脑神经元超极化至放电阈值以下；事实上，尽管中脑的多巴胺能神经元接收了大量影响其放电率的输入，但研究发现腹侧苍白球尤其能有效地控制自发放电

的多巴胺能神经元的比例[12]。当暴露于行为上显著的刺激时，如潜在的威胁或奖励相关的事件，VTA 中的多巴胺能神经元转变为相位爆发放电模式[13][14]。在正常环境中，许多因素，但不包括环境刺激——可以调节多巴胺系统的起搏器放电。激素和多肽通过对多巴胺能神经元受体的缓慢作用改变起搏器放电速率或通过 GABA 神经元(多巴胺系统的抑制控制器)的作用来控制多巴胺系统，这也影响强直性放电速率，但不会引起爆发性放电[15]。

Montague 等人将多巴胺能神经元相位爆发放电模式解释为编码奖励预测错误[16]。这是基于一个关键的观察结果：多巴胺细胞会对与未来奖励相关的意外刺激做出反应，但如果这些刺激是预期内的，多巴胺细胞往往会停止反应。奖励预测错误的想法起源于早期的学习理论，特别是在当时发展中的计算机科学领域强化学习。奖励预测错误信号的重点是更新价值(对未来奖励的估计)。这些值将在之后用于帮助玩家做出最大化奖励的选择。由于多巴胺细胞放电类似于奖励预测错误信号，而奖励预测错误信号用于学习，因此强调多巴胺在学习中的作用就变得很自然。后来的光遗传操作证实了奖励预测错误编码细胞的多巴胺能特性，并表明它们确实调节学习[17][18]。

2. 多巴胺系统与精神分裂症的关系

精神分裂症是一种具有高度致残性的重型精神疾病，主要症状表现为迟钝或出现不恰当的情绪表达、认知和社会功能缺陷、睡眠障碍、以及情绪异常等。据估计，全世界目前有超过 5100 万人患有精神分裂症，这种疾病对患者的生活质量有毁灭性的影响，除高昂的医疗费用支出之外，可能导致患者失业、无家可归，甚至被强制收容等。此外，精神分裂症与高自杀率有关，约 10% 的患者最终自杀；与普通人群相比，精神分裂症患者的预期寿命大约减少 20 年，其中部分(但并非完全)归因于自杀。

许多研究表明，精神分裂症是多巴胺信号系统的紊乱。多巴胺最初被报道与运动功能有关，但随后在动物研究中发现与奖励和动机有关。中枢神经系统兴奋剂，如安非他命，可以增加多巴胺的释放，并可能导致精神病症状；抗精神病药的效力与其拮抗多巴胺 D2/3 受体的能力成正比。在基于正电子发射断层扫描(PET)的早期成像研究中，与对照组相比，精神分裂症患者在纹状体和神经元中脑起源处显示出多巴胺活性增加[19]。此外，这种增加在患有精神分裂症样精神病的高风险患者中观察到，并与后来发展为精神病的患者特别相关[20]。因此，多巴胺功能障碍被认为是导致精神分裂症和其他精神病的最终共同途径。

多巴胺假说认为多巴胺能系统失调是精神分裂症的病因，是精神病学中最持久的生物学理论之一。精神分裂症的多巴胺假说在 20 世纪 60 年代首次提出，当时发现第一种抗精神病药氯丙嗪可以成功治疗精神分裂症患者的阳性症状。从那时起，新的抗精神病药物的开发通常遵循多巴胺假说，即精神分裂症患者的多巴胺能活性增加，可以使用多巴胺拮抗剂使其正常化，特别是多巴胺 D2 受体拮抗剂。

有大量证据表明，多巴胺能系统在精神分裂症中高度活跃。目前使用的所有抗精神病药物都以临床有效剂量阻断多巴胺 D2 受体。此外，影像学研究表明，精神分裂症患者的前海马体(在啮齿类动物中，其功能相当于腹侧海马体)过于活跃，而且这种过度活跃与精神病的存在有关[21]。此外，这种过度活跃与精神分裂症患者海马中抑制性表达小白蛋白的 GABA 能中间神经元数量的大幅减少有关。表达小白蛋白的中间神经元对于伽马节律的产生是必要的，而这种节律在精神分裂症中也会被打乱。最后，在精神分裂症患者中，海马体中谷氨酸功能的增加与纹状体多巴胺能突触末端氟多巴摄取的增加有关[22]。总之，在精神分裂症患者中，海马过度驱动导致强直性多巴胺能神经元放电增加和高度反应性多巴胺能状态。

边缘海马体中小白蛋白中间神经元的缺失导致了高度敏感的多巴胺能系统，这是精神分裂症阳性症状的基础。因此，如果多巴胺能系统反应过度，就会导致所有与重要性无关的刺激产生最大的多巴胺能信号，使患者难以从无关的刺激中分离出相关的刺激，并赋予原本会被忽略的刺激过多的重要性(突出性)，

这是一种被称为精神病异常突出的情况。此外，海马亚皮质似乎能够根据环境调节多巴胺的反应，杏仁核减少了强直性多巴胺能神经元的放电。众所周知，杏仁核在应激反应时被激活，而基底外侧杏仁核(BLA)的激活有力地、选择性地减少了大鼠腹主动脉内侧受影响相关区域的多巴胺能神经元的数量。这被认为是通过直接或间接的谷氨酸投射到腹侧苍白球而发生的，因为阻断腹侧苍白球中的谷氨酸可以防止基底外侧杏仁核激活诱导的多巴胺能神经元放电的衰减。面对不适宜的环境，多巴胺系统在持续的压力刺激下的下调可能起到保护性退缩的作用。边缘下前额叶皮层(iIPFC)的激活也可以有效地减少强直性多巴胺神经元的放电，这种效应依赖于完整的杏仁核。边缘下前额叶皮层的失活具有相反的效果；它会增加多巴胺能神经元的紧张性活动，而这种效果取决于完整的海马体下托。因此，海马和杏仁核 DA 系统的相反调节作用是由 iIPFC 活性决定的。

3. 多巴胺系统与抑郁症的关系

重度抑郁症(MDD)是世界上最普遍的精神疾病之一。事实上，大多数国家的终生患病率在 8%至 12%之间。根据世界卫生组织报告，重度抑郁症也是精神和行为障碍中残疾负担最重的疾病。根据第五版《精神疾病诊断与统计手册》，重度抑郁发作的定义是：在 2 周或更长时间内，有抑郁情绪或失去兴趣或快乐(即快感缺乏)，以及至少 4 种其他症状反映了一个人的基线活动的变化，如疲劳、自杀倾向、睡眠变化或活动变化(例如：精神运动性躁动或智力迟钝)。这种疾病很复杂，可能涉及许多独特的回路，尽管它是疾病负担的主要原因，并且对其进行了数十年的研究，但其病因和病理生理学在很大程度上仍然未知。

新兴数据将多巴胺系统功能障碍与抑郁症的病理生理学联系起来。基于针对血清素系统或中枢神经系统中血清素消耗的抗抑郁药物的药理学研究，血清素传统上被认为是与抑郁症有关的神经递质。然而，抑郁症的许多症状——如快感缺乏和动机，更一致地与多巴胺系统的功能障碍有关[23] [24]。快感缺乏不仅被定义为体验快乐能力的丧失，还包括在重度抑郁症或其他神经精神障碍中观察到的与奖励相关的复杂缺陷，例如获得奖励时涉及的预期、动机和决策过程的中断。快感缺乏与奖赏系统的功能障碍有关，尤其是多巴胺系统。抑郁症和快感缺乏症已被证明与纹状体对奖赏反应的降低有关。此外，在伴有快感缺乏症的抑郁症患者中，PET 成像研究显示，与健康被试相比，多巴胺转运蛋白(DAT)结合显著降低[25]。这表明由于多巴胺浓度较低而导致的下调，正如前人的研究所提出的那样，当多巴胺长期耗尽时，多巴胺转运蛋白密度会降低。也有研究已经确定前额皮质 25 区过度活跃与抑郁症有关[26]。事实上，任何有效治疗抑郁症的疗法都逆转了这一区域的过度活跃。此外，杏仁核被发现对抑郁症的情绪刺激高度敏感，而且主要是那些有负面情绪成分的刺激[27] [28]。

抑郁症的动物模型是基于压力源的表现，尤其是那些无法控制或不可预测的压力源。压力源的持续时间影响着消极情绪状态的大小和持续时间。然而，如果压力源出现的时间长得多，随之而来的类似抑郁的状态在戒断后也会持续一段时间。例如，暴露于慢性寒冷或不可预测的慢性轻度应激源(UCMS)的大鼠，已被证明腹侧被盖区多巴胺能神经元种群活动中表现出延长的下降(约 50%) [29] [30]；此外，活动的减少主要是在腹侧被盖区的内侧，它优先投射到与奖励相关的腹内侧伏隔区。这与强迫游泳测试中静止不动的增加有关，该测试模拟了抑郁症中的行为绝望。多巴胺能神经元放电可以通过灭活 iIPFC 或 BLA 来恢复到基线，这与这些通路的过度活跃导致 DA 神经元活动下调的想法是一致的。因此，在抑郁的 UCMS 模型中观察到的 DA 神经元活动的减弱可能是由边缘下前额叶皮层的过度活跃所导致的导致杏仁核过度活跃，并通过腹侧苍白球的内侧部分抑制与奖励相关的腹侧被盖区中放电的多巴胺能神经元。

4. 多巴胺系统与成瘾的关系

可卡因是一种精神运动兴奋剂。可卡因能提高细胞外多巴胺水平，并能形成习惯。它会引起一种欣

快感,可卡因的刺激作用增加行为和改善情绪,缓解疲劳。可卡因通过阻断多巴胺转运体(多巴胺能神经元表达的一种分子)对多巴胺的再摄取来激活多巴胺系统。它还会阻碍另外两种神经递质的摄取:去甲肾上腺素和血清素。可卡因有令人厌恶的效果;它的不良反应可能是由于可卡因阻断了去甲肾上腺素或血清素转运体。厌恶事件的相关因素,包括其预测因子的激活,通过跨突触抑制多巴胺系统被传递到外侧缰核[31]。在多巴胺系统的各种投射中,对背侧纹状体的投射似乎对习惯的形成最为重要。可卡因成瘾的人 D2 多巴胺受体的表达长期下降[32],可能导致他们对非习惯性奖励的敏感性降低。

酒精是一种抑制剂,但在低剂量和中毒早期,它会提高纹状体多巴胺水平,并形成习惯。低剂量或早期中毒的直接影响是愉快感和抑制能力下降;当服用较高剂量时,会出现抑郁。酒精会激活多巴胺系统[33]。在偏爱酒精的大鼠中,自我服用的剂量使静息多巴胺水平比正常基线增加约 50%。虽然酒精饮料的味道对新用户来说通常是厌恶的,但酒精相关的线索会导致有经验的用户持续的渴望、焦虑和行为痛苦[34]。与习惯性可卡因药物成瘾者一样,酗酒者 D2 多巴胺受体的表达长期下降[35] [36],这可能导致他们对非习惯性奖励的敏感性降低。

尼古丁是一种精神运动兴奋剂,能引起多巴胺神经元的爆发性放电,提高细胞外多巴胺水平,并能形成习惯。它作用于大脑中乙酰胆碱受体的一个亚群,同时作用于腹侧被盖区和纹状体。尼古丁导致多巴胺能神经元放电,而纹状体中的尼古丁效应涉及影响轴突末端释放多巴胺的多种效应[37] [38]。吸烟还通过抑制分解代谢酶单胺氧化酶,通过非尼古丁物质增加多巴胺水平[39]。与习惯性可卡因酒精成瘾者一样,尼古丁成瘾的人 D2 多巴胺受体的表达长期下降,可能导致他们对非习惯性奖励的敏感性降低。

咖啡因是一种精神运动兴奋剂,能使人养成习惯。它会产生幸福感、幸福感、警觉性和社交感。在高剂量下,它可以提高多巴胺水平。然而,在人类通常摄入的剂量下,咖啡因在激活多巴胺系统方面的效果微乎其微。咖啡因增强了酒精和尼古丁以及非药物强化物的奖励作用。咖啡因阻断腺苷 A_{2A} 受体,并在 D2 纹状体输出神经元中与 D2 多巴胺受体形成异构体。此外,咖啡因通过阻断腺苷 A1 受体来增加突触后多巴胺的传递,后者在 D1 纹状体输出神经元中与 D1 受体形成异构体[40]。因此,咖啡因具有类似多巴胺的细胞内作用,并有可能影响长期增强和抑郁。戒断咖啡因使用的临床症状与焦虑、抑郁和失眠的临床症状重叠。

参考文献

- [1] Lauder, J.M. and Bloom, F.E. (1974) Ontogeny of Monoamine Neurons in the Locus Coeruleus, Raphe Nuclei and Substantia Nigra of the Rat. I. Cell Differentiation. *Journal of Comparative Neurology*, **155**, 469-481. <https://doi.org/10.1002/cne.901550407>
- [2] Swanson, L.W. (1982) The Projections of the Ventral Tegmental Area and Adjacent Regions: A Combined Fluorescent Retrograde Tracer and Immunofluorescence Study in the Rat. *Brain Research Bulletin*, **9**, 321-353. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(82\)90145-9](https://doi.org/10.1016/0361-9230(82)90145-9)
- [3] Menegas, W., et al. (2015) Dopamine Neurons Projecting to the Posterior Striatum Form an Anatomically Distinct Subclass. *Elife*, **4**, e10032. <https://doi.org/10.7554/eLife.10032>
- [4] Sesack, S.R. and Grace, A.A. (2010) Cortico-Basal Ganglia Reward Network: Microcircuitry. *Neuropsychopharmacology*, **35**, 27-47. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.93>
- [5] Ikemoto, S. (2007) Dopamine Reward Circuitry: Two Projection Systems from the Ventral Midbrain to the Nucleus Accumbens-Olfactory Tubercle Complex. *Brain Research Reviews*, **56**, 27-78. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.004>
- [6] Lammel, S., et al. (2008) Unique Properties of Mesoprefrontal Neurons within a Dual Mesocorticolimbic Dopamine System. *Neuron*, **57**, 760-773. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.022>
- [7] Szabo, J. (1980) Organization of the Ascending Striatal Afferents in Monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, **189**, 307-321. <https://doi.org/10.1002/cne.901890207>
- [8] Lynd-Balta, E. and Haber, S.N. (1994) The Organization of Midbrain Projections to the Striatum in the Primate: Sensorimotor-Related Striatum versus Ventral Striatum. *Neuroscience*, **59**, 625-640.

- [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90182-1](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90182-1)
- [9] Grace, A.A. and Onn, S.P. (1989) Morphology and Electrophysiological Properties of Immunocytochemically Identified Rat Dopamine Neurons Recorded *in Vitro*. *Journal of Neuroscience*, **9**, 3463-3481. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.09-10-03463.1989>
- [10] Grace, A.A. and Bunney, B.S. (1985) Opposing Effects of Striatonigral Feedback Pathways on Midbrain Dopamine Cell Activity. *Brain Research*, **333**, 271-284. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)91581-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)91581-1)
- [11] Grace, A.A. and Bunney, B.S. (1984) The Control of Firing Pattern in Nigral Dopamine Neurons: Single Spike Firing. *Journal of Neuroscience*, **4**, 2866-2876. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.04-11-02866.1984>
- [12] Floresco, S.B., *et al.* (2003) Afferent Modulation of Dopamine Neuron Firing Differentially Regulates Tonic and Phasic Dopamine Transmission. *Nature Neuroscience*, **6**, 968-973. <https://doi.org/10.1038/nn1103>
- [13] Cohen, J.Y., *et al.* (2012) Neuron-Type-Specific Signals for Reward and Punishment in the Ventral Tegmental Area. *Nature*, **482**, 85-88. <https://doi.org/10.1038/nature10754>
- [14] Schultz, W. (2016) Reward Functions of the Basal Ganglia. *Journal of Neural Transmission*, **123**, 679-693. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1510-0>
- [15] Wise, R.A. and Robble, M.A. (2020) Dopamine and Addiction. *Annual Review of Psychology*, **71**, 79-106. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-103337>
- [16] Montague, P.R., Dayan, P. and Sejnowski, T.J. (1996) A Framework for Mesencephalic Dopamine Systems Based on Predictive Hebbian Learning. *Journal of Neuroscience*, **16**, 1936-1947. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-05-01936.1996>
- [17] Steinberg, E.E., *et al.* (2013) A Causal Link between Prediction Errors, Dopamine Neurons and Learning. *Nature Neuroscience*, **16**, 966-973. <https://doi.org/10.1038/nn.3413>
- [18] Hamid, A.A., *et al.* (2016) Mesolimbic Dopamine Signals the Value of Work. *Nature Neuroscience*, **19**, 117-126. <https://doi.org/10.1038/nn.4173>
- [19] Howes, O.D., *et al.* (2013) Midbrain Dopamine Function in Schizophrenia and Depression: A Post-Mortem and Positron Emission Tomographic Imaging Study. *Brain*, **136**, 3242-3251. <https://doi.org/10.1093/brain/awt264>
- [20] Egerton, A., *et al.* (2013) Presynaptic Striatal Dopamine Dysfunction in People at Ultra-High Risk for Psychosis: Findings in a Second Cohort. *Biological Psychiatry*, **74**, 106-112. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.017>
- [21] Silbersweig, D.A., *et al.* (1995) A Functional Neuroanatomy of Hallucinations in Schizophrenia. *Nature*, **378**, 176-179. <https://doi.org/10.1038/378176a0>
- [22] Stone, J.M., *et al.* (2010) Altered Relationship between Hippocampal Glutamate Levels and Striatal Dopamine Function in Subjects at Ultra High Risk of Psychosis. *Biological Psychiatry*, **68**, 599-602. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.034>
- [23] Eshel, N., *et al.* (2016) Dopamine Neurons Share Common Response Function for Reward Prediction Error. *Nature Neuroscience*, **19**, 479-486. <https://doi.org/10.1038/nn.4239>
- [24] Pandit, R., *et al.* (2016) Melanocortin 3 Receptor Signaling in Midbrain Dopamine Neurons Increases the Motivation for Food Reward. *Neuropsychopharmacology*, **41**, 2241-2251. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.19>
- [25] Sarchiapone, M., *et al.* (2006) Dopamine Transporter Binding in Depressed Patients with Anhedonia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, **147**, 243-248. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2006.03.001>
- [26] Mayberg, H.S., *et al.* (2005) Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Neuron*, **45**, 651-660. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.02.014>
- [27] Leppänen, J.M. (2006) Emotional Information Processing in Mood Disorders: A Review of Behavioral and Neuroimaging Findings. *Current Opinion in Psychiatry*, **19**, 34-39. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000191500.46411.00>
- [28] Kalia, M. (2005) Neurobiological Basis of Depression: An Update. *Metabolism*, **54**, 24-27. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.01.009>
- [29] Chang, C.H. and Grace, A.A. (2014) Amygdala-Ventral Pallidum Pathway Decreases Dopamine Activity after Chronic Mild Stress in Rats. *Biological Psychiatry*, **76**, 223-230. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.09.020>
- [30] Valenti, O., Gill, K.M. and Grace, A.A. (2012) Different Stressors Produce Excitation or Inhibition of Mesolimbic Dopamine Neuron Activity: Response Alteration by Stress Pre-Exposure. *European Journal of Neuroscience*, **35**, 1312-1321. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08038.x>
- [31] Jhou, T.C., *et al.* (2013) Cocaine Drives Aversive Conditioning via Delayed Activation of Dopamine-Responsive Habenular and Midbrain Pathways. *Journal of Neuroscience*, **33**, 7501-7512. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3634-12.2013>

-
- [32] Volkow, N.D., *et al.* (1992) Long-Term Frontal Brain Metabolic Changes in Cocaine Abusers. *Synapse*, **11**, 184-190. <https://doi.org/10.1002/syn.890110303>
- [33] Di Chiara, G. and Imperato, A. (1988) Drugs Abused by Humans Preferentially Increase Synaptic Dopamine Concentrations in the Mesolimbic System of Freely Moving Rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **85**, 5274-5278. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.14.5274>
- [34] Sinha, R., *et al.* (2009) Enhanced Negative Emotion and Alcohol Craving, and Altered Physiological Responses Following Stress and Cue Exposure in Alcohol Dependent Individuals. *Neuropsychopharmacology*, **34**, 1198-1208. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.78>
- [35] Volkow, N.D., *et al.* (2017) Neurochemical and Metabolic Effects of Acute and Chronic Alcohol in the Human Brain: Studies with Positron Emission Tomography. *Neuropharmacology*, **122**, 175-188. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.012>
- [36] Yoder, K.K., *et al.* (2016) Differences in IV Alcohol-Induced Dopamine Release in the Ventral Striatum of Social Drinkers and Nontreatment-Seeking Alcoholics. *Drug and Alcohol Dependence*, **160**, 163-169. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.01.001>
- [37] Rice, M.E. and Cragg, S.J. (2004) Nicotine Amplifies Reward-Related Dopamine Signals in Striatum. *Nature Neuroscience*, **7**, 583-584. <https://doi.org/10.1038/nn1244>
- [38] Zhang, H. and Sulzer, D. (2004) Frequency-Dependent Modulation of Dopamine Release by Nicotine. *Nature Neuroscience*, **7**, 581-582. <https://doi.org/10.1038/nn1243>
- [39] Smith, T.T., *et al.* (2016) Effects of Monoamine Oxidase Inhibition on the Reinforcing Properties of Low-Dose Nicotine. *Neuropsychopharmacology*, **41**, 2335-2343. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.36>
- [40] Ferré, S. (2016) Mechanisms of the Psychostimulant Effects of Caffeine: Implications for Substance Use Disorders. *Psychopharmacology*, **233**, 1963-1979. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4212-2>