

# The Research Reviews of Drug Addicts' Neural Mechanisms

Yongming Wang, Zhiling Zou

Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing  
Email: 1926418@qq.com, zouzl@swu.edu.cn

Received: Feb. 29<sup>th</sup>, 2016; accepted: Mar. 18<sup>th</sup>, 2016; published: Mar. 21<sup>st</sup>, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.  
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).  
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

---

## Abstract

Long term drug addiction should lead to cerebral structure and function's injury. The voxel-based morphometry and functional magnetic resonance imaging technique were employed to investigate brain's variation ever-increasingly in these years. We summarized research results concerning drug addicts' cerebral structural and functional difference and proposed addictive neural mechanism's development potential exploringly in this study.

## Keywords

Drug Addiction, Cerebral Structure, Functional Magnetic Resonance Imaging

---

# 药物依赖神经机制研究综述

王永明, 邹枝玲

西南大学心理学部, 重庆  
Email: 1926418@qq.com, zouzl@swu.edu.cn

收稿日期: 2016年2月29日; 录用日期: 2016年3月18日; 发布日期: 2016年3月21日

---

## 摘要

长期药物成瘾会导致大脑结构和功能的损害。近年来运用基于体素的形态测量学和功能磁共振成像技术

考察脑部改变的研究日益增多, 本文总结了针对药物成瘾者的脑结构和功能改变的以往成果, 探索性提出成瘾神经机制研究的发展前景。

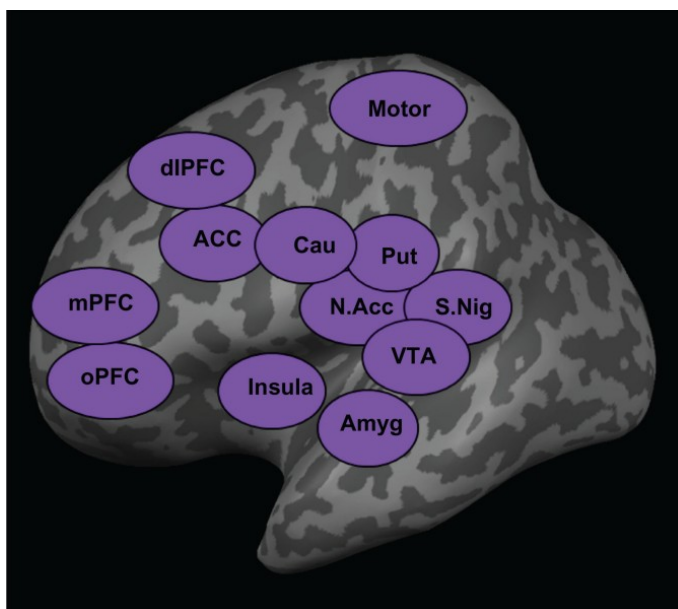
## 关键词

药物成瘾, 大脑结构, 功能磁共振成像

## 1. 引言

药物成瘾是当今世界严重公共卫生问题之一, 目前认为药物成瘾是一种慢性、复发性的脑部疾病。它具有两个重要特征: 1) 不顾后果地强迫性觅药行为; 2) 极高的复发率。对药物成瘾的确切机制, 目前尚未完全阐明。针对药物成瘾, 随着现代科技的发展, 研究者试图从多方面入手来研究成瘾机制以试图进一步找到解决方法, 比如: 神经生物学、分子机制、脑成像(包括计算机断层扫描、核磁共振等)等客观研究及抑制控制、认知决策、心理渴求等主观方面(Ersche et al., 2011)。

随着脑成像技术和分析方法的发展, 不仅证实了药物依赖的关键脑区, 并且将其作为一个功能网络是如何互相联系和工作的, 不同脑区的 BOLD 成像和形态学信息提供了药物依赖者脑部的清晰图像, 本文主要着眼于近年来使用磁共振成像技术对药物依赖的脑结构及静息态变化的相关研究, 以总结揭示长期使用依赖性药物对脑部结构和功能方面的影像变化(Hanlon & Canterberry, 2012)。图 1 为药物依赖的一些关键脑区。



**Figure 1.** The mentioned brain regions by cocaine addiction related literatures: Orbitofrontal cortex, Medial prefrontal cortex, Anterior cingulate cortex, Insula, Caudate nucleus, Putamen, Ventral tegmental area, Nucleus accumbens, Amygdala. In addition, due to Substantia nigra has high correlation with dopamine system, although seldom concerned, it also has been included. These regions have certain connectivity with other regions simultaneously (Hanlon & Canterberry, 2012)

**图 1.** 可卡因成瘾相关文献中反复提及的脑区: 眶额叶皮质(OPFC), 内侧前额叶(MPFC), 前扣带回(ACC), 脑岛(insula), 尾状核(Cau), 壳核(Put), 腹侧背盖区(VTA), 伏隔核(N.Acc), 杏仁核(Amyg)。另外, 针对可卡因的文献中黑质并没有频繁提出, 但是因为它与多巴胺系统相关性高, 所以也包括在内。这些脑区同时也与另一些功能组织和脑区结构有一定水平的连通性(Hanlon & Canterberry, 2012)

## 2. 药物依赖导致的脑结构变化

近年来, 多种神经成像方法用于研究药物滥用, 不断发现成瘾者皮质和皮质下脑区的改变, 这些改变的脑区功能包括对毒品线索的情绪反应, 渴求或决策控制等(Liu et al., 2009)。

### 2.1. 皮层下区域

主要的毒品相关活跃脑区是腹侧纹状体中的富含多巴胺区域, 包括伏隔核(NAcc)和腹侧背盖区(VTA)。多巴胺是主要的与奖赏经验和学习有关的神经递质。大多毒品的主要机理是阻止多巴胺的再摄取, 因此在突触中充满多巴胺而产生欣快感。伏隔核和腹侧背盖区非常小(在标准蒙特利尔模板中大于小于  $1 \text{ cm}^3$ , 而整个大脑超过  $1100 \text{ cm}^3$ ), 而大多数 BOLD 信号最大分辨率只有  $2 \text{ mm}$ , 但近年来有一些高精度研究已经开始评估吸毒者这些脑区的改变(Sutherland, McHugh, Pariyadath, & Stein, 2012)。

#### 2.1.1. 腹侧被盖区

腹侧被盖区(VAT)是中脑多巴胺通路的起点, 是成瘾中奖赏环路的关键脑区。但因其结构太小和部分容积效应难以在全脑成像中清晰显示, 所以不常在文献中出现。但是, 精确扫描研究发现, 其与成瘾的冲动性有关(Chase, Eickhoff, Laird, & Hogarth, 2011)。

#### 2.1.2. 伏隔核

研究认为伏隔核是毒品强化中的中心角色。伏隔核接受 VTA 的信息传入。伏隔核多巴胺水平的增加产生对药物反应的正性奖赏效果。在线索诱发渴求, 自我报告渴求及可卡因使用的文献研究中, 都有伏隔核的激活改变(McRobbie & West, 2013)。有文献研究在 MR 设备中使用可卡因, 伏隔核与体内可卡因吸食快感负相关, 与渴求正相关。因此, 大脑奖赏环路(reward circuitry)的伏隔核部分的激活会因可卡因效果而压抑, 但是当渴求复原时会增加(Pontieri, Tanda, & Di Chiara, 1995)。

#### 2.1.3. 纹状体

一些可卡因成瘾动物研究显示: 一个个体从偶尔使用可卡因到成为习惯, 脑部反应是从腹侧纹状体(与动机和奖赏有关)到背侧纹状体(反应了行为习惯)功能失调的扩展。背侧尾状核和壳核构成背侧纹状体, 其与中脑多巴胺系统有很强的连接, 涉及决策、奖赏学习、运动、感觉运动加工、认知和情感信息等(Dagher & Robbins, 2009)。有研究发现多巴胺可能在毒品线索对成瘾行为的影响方面起到重要作用。而且, 这些接受多巴胺能的神经网络(纹状体、杏仁核、海马等)在维持成瘾行为方面起到重要作用(Frank, 2005)。尾状核涉及目标导向、动机行为并在线索诱发渴求时被激活。当被试感觉到吸毒的快感时, 尾状核 BOLD 信号增加。吸毒者的尾状核体积也比正常组大。研究发现当成瘾者被要求想象压力情境时, 尾状核 BOLD 信号增加。压力任务中尾状核的激活也与毒品渴求增加有关(Schultz, Dayan, & Montague, 1997)。壳核主要与运动和学习有关, 是成功执行记忆任务的关键脑区。吸毒者其体积变大。在工作记忆任务中, 吸毒者壳核激活比正常者低。壳核的激活程度也与渴求水平相关。使用 PET 技术发现当吸毒者经历线索诱发渴求时壳核中多巴胺受体激活水平增高。还有研究发现, 寻求戒断治疗的成瘾者在戒断之前, 进行 stroop 颜色命名任务, 壳核的激活越低, 可以预测其复吸时间越早。

#### 2.1.4. 丘脑

丘脑是脑部最大的传入传出神经连接中心, 包含一个复杂的四大部分, 是连接皮层和皮层下结构的中继器。一般吸毒者左侧丘脑的灰质体积降低。相比于控制组, 在视觉注意和记忆任务中, BOLD 信号降低。丘脑的 BOLD 激活与药物使用的欣快感和毒品线索暴露相关。

### 2.1.5. 杏仁核

杏仁核是一个皮层下结构, 接受丘脑和海马的信号输入, 并且在解释感知信息和强化时起重要作用。杏仁核参与注意和情绪反应、形成记忆、工具性行为。例如, 潜在的毒品线索引起的积极情感比率反应在杏仁核上显示增强的激活——证明其在识别即使是意识之外的毒品刺激线索时候也是非常重要的。杏仁核体积在成瘾者中相对较小, 在渴求相关线索中激活增加。研究证实在观看毒品相关视频时, 杏仁核和前扣带回血流量都增加(Sutherland et al., 2012)。

## 2.2. 大脑皮层区域

除了饱含多巴胺的皮层下脑区发生功能和神经化学改变外, 长期药物依赖及暴露于毒品线索时在皮层脑区也有功能及结构变化。例如经常报告的药物依赖者前额叶功能降低, 并在葡萄糖代谢、多巴胺含量、BOLD 信号、神经组织密度等方面发生着意义重大的改变。

### 2.2.1. 前额叶

前额叶在高级思维过程例如计划、决策、抑制、协调、目的行为、情感加工、自上而下认知加工等起重要作用。有研究根据被试是否对成瘾进行治疗来区分结果。未寻求治疗的被试显示了相当多的针对毒品相关线索的前额叶脑区的激活。考虑到前额叶在高级决策方面作用, 未治疗的成瘾者的 PFC 的选择性激活被解释为线索诱发吸毒的意图或期望的证据(de Wit, 2009); 有研究识别出一些前额叶焦点; 观察到在成瘾组的右侧额下回被药物线索激活。这个激活或许与对显著刺激的分类或对渴求的抑制控制时的注意分配相关(Lucantonio, Stalnaker, Shaham, Niv, & Schoenbaum, 2012); 额上回被认为是成瘾组与控制组间重要的区别: 这个脑区或许也在被毒品线索诱发的注意加工中起作用; 左侧额中回的激活或许与吸毒期望相联系。或者这个脑区的激活可能反应了控制渴求的一种尝试; 各类文献中前额叶中与成瘾密切相关的部分包括内侧前额叶、背外侧前额叶、眶额叶(Wilson, Sayette, & Fiez, 2004)。内侧前额叶(mPFC)包括前额叶的内侧区域连接于眶额叶。研究显示相比于正常组, 当毒瘾组暴露于毒品线索时 mPFC 激活增加。使用基于体素的形态学分析发现毒瘾组 mPFC 的灰质体积减少。mPFC 激活降低在毒瘾者注意、控制、认知能力降低方面处于关键地位。而且, 毒瘾组在戒毒之前, 在认知任务(stroop)中腹侧 mPFC 的激活降低越多, 可以预测其相对更早复吸。背外侧前额叶(DLPFC)发送传入纤维到背侧纹状体, 也涉及高级命令加工例如有意识决策、推理、工作记忆、禁止、结果预测。吸毒者的 DLPFC 皮层厚度显著降低。成瘾者渴求时 DLPFC 激活(Elton et al., 2014)。研究显示当对吸毒者呈现毒品相关刺激或进行可卡因注射后 DLPFC 激活增加, 正电子放射断层扫描研究(PET)也显示相对于控制组, 戒毒期的成瘾者在参与涉及奖赏的决策任务时, DLPFC 激活显著降低。但是, 成瘾者在进行戒毒治疗之前, 在进行 stroop 任务测试时, DLPFC 的 BOLD 信号较低的人可以预测会有更长的戒断时间。综合考虑这些数据, 毒瘾组越是能有效的使用 DLPFC, 在戒断治疗时表现越好(Yuan, Qin, Liu et al., 2010)。

### 2.2.2. 眶额叶皮层

眶额叶(OFC)位于前额叶的腹侧面, 是中脑边缘多巴胺系统的一部分, 在强化吸毒行为中起作用。考虑到其余边缘脑区有很多的相连, OFC 整合了吸食毒品强化效应与毒品寻求的注意偏向。OFC 涉及反应抑制并且其异常与奖赏效果减低造成毒品持续使用有关。因此, OFC 的破坏与倾向风险决策和无能力预测结果有关(Goldstein et al., 2007)。

与其他前额脑区一样, 相比于正常者, 毒瘾者的 OFC 灰质体积降低, 而且毒品强迫使用越大, 使用时间越长, 体积降低越多。功能成像显示, 自我报告渴求时 OFC 激活, 并且与注射可卡因之后的欣快感呈负相关。在暗含或明确的可卡因线索下, OFC 都会激活。有研究指出与控制组相比, 眶额叶的一个内

侧脑区显示了毒品线索有关的更大的激活, 有确实的证据证明这个脑区在成瘾行为和决策中起一定作用, 特别是有关对条件刺激的奖赏的期望, 其可以控制工具性行为的选择; 关于毒品相关线索, 有研究观察到恒河猴在给予吸食可卡因配对刺激之后, 眶额叶神经细胞激活增强, 特别是如果给其可卡因是取决于在刺激呈现之后的反应的情况下。这些眶额叶的激活反应了吸毒者一种近期吸毒的期望或目的。指出在线索呈现时, 有能力成功降低渴求的成瘾者在 OFC 有显著的激活降低。这或许对将来的治疗方案有所贡献(Goudriaan, Oosterlaan, De Beurs, & Van Den Brink, 2006)。

### 2.2.3. 脑岛

脑岛是一个在额叶和颞叶之间的一个深部皮层结构, 常被分为前脑岛和后脑岛。其余许多涉及成瘾的脑区有结构上的连接, 包括杏仁核、基底核、丘脑、OFC 和 PFC。因此其在药物依赖的神经环路中同样具有重要作用。脑岛涉及情感加工、对自我身体状态的意识、决策和执行处理。当成瘾者经历渴求和欣快感时脑岛激活增加。药物依赖者的脑岛体积相对减少, 并且药物使用的年限与脑岛体积成负相关。成瘾者中较小的脑岛还与注意控制降低有关。另外, 有研究对毒品线索的反应的脑机制研究聚焦于脑岛并提出与毒品渴求有关的激活常定位于脑岛。他们也根据一些轻微损害和解剖证据, 探讨了成瘾中脑岛的作用和其解释; 他们的解释与躯体标记假说一致, 指出内部器官特征在情感影响力及决策方面占有重要作用。有研究指出脑岛对各种不同的中间因素是复杂和敏感的, 包括认知控制、满足、遗传和性别差异等。因此, 关于在毒品渴求中的脑区精确定位仍有争议(Naqvi & Bechara, 2009)。

### 2.2.4. 扣带回

前扣带是边缘系统的一部分, 涉及注意管理、情感、抑制控制、错误监控、动机。吸毒者的前扣带功能异常是其不能控制自己的渴求的脑基础。相对于正常人, 吸毒者前扣带灰质密度降低, 吸毒史越长, 降低越多。实验表明当注射可卡因后, 前扣带的 BOLD 信号提高。吸毒者进行需要认知抑制和视觉注意的任务时, 前扣带的 BOLD 信号相比正常组低。研究发现毒瘾与控制组对比后观察到的后侧扣带回的激活反应了毒品线索诱发的价值评估(Kable & Glimcher, 2007)。

### 2.2.5. 其他脑区

研究发现内侧颞叶结构, 包含杏仁核和小范围的海马, 显示了持续的毒品线索相关的激活, 这些内侧颞叶脑区的激活在对寻求治疗被试的研究中是非常可靠的。枕叶皮质激活可能归因于在样本中以视觉优势呈现的药物线索(Moeller et al., 2001)。药物和控制刺激的视觉特性的少量匹配是一个可能的解释, 另一个可能的解释是视觉皮层的奖赏相关的调节。顶叶在渴求中的作用是注意, 提出这个脑区特别是在渴求状态下, 在药物刺激的注意加工收集时激活。元分析研究发现 1) 毒瘾组对比正常控制组比得到的坐标经过分析后发现显著性聚焦结果的一些脑区: 左侧杏仁核、双侧枕下回、右腹侧纹状体、眶额叶皮层内侧区、右侧额下回、扣带回后部和额上回。2) 当从所有报告与渴求正相关激活的脑区的坐标值被合并后发现 3 个一致激活的脑区: 右侧杏仁核, 右侧下顶叶, 左侧中额叶(Yuan, Qin, Dong et al., 2010)。

## 3. 研究展望

世界各地的研究者们从多种角度, 使用多种手段和技术研究成瘾行为的多方面机制和治疗方法, 不断取得进步。以下总结了一些发展方向, 以供参考。

### 3.1. 成瘾测量

成瘾物质多与奖赏渴求有关, 渴求多通过主观报告形式测量, 多采用 visual analogue scale (VAS) 形式, 但同时也有研究关注成瘾者的决策能力缺陷和情绪、冲动等, 所采用的认知任务也出现了很多新的范式。

许多隐性认知任务逐渐被发展。有研究认为决策障碍是成瘾的一种测量手段(Bechara, 2005)。从方法学上看, 延迟折扣任务(DDT)、爱荷华赌博任务(IGT)和剑桥赌博任务(CGT)等在实验控制和生态效度上的平衡仍然难以令人满意。其认为基于理论的实验室情感决策任务, 这就不可避免的与实际的决策任务之间还有一定的差距。今后应该加强对现实情境中真实决策过程的现场或者跟踪研究, 以增强实验的生态学效度。

未来的一个重要方向是采用虚拟现实技术(Virtual Reality)来模拟现实场景, 在更加逼真的环境中考察成瘾者(药物成瘾者和赌博成瘾者)的决策行为及其特点。实际上, 目前已开始尝试使用这种技术来研究吸烟者和大麻成瘾者在模拟现实的情境中对相关线索做出的反应, 发现效果非常好。

另一个重要的方向是尽量多的客观化测量指标以反应成瘾机制, 例如使用更多生理指标(例如心率、呼吸、血压、体温、肌电、皮肤电等)、生物反馈仪、经颅磁刺激、磁共振成像、磁共振波谱分析等多种手段的结合(Bechara, Damasio, Tranel, & Damasio, 2005)。

### 3.2. 综合成像研究

研究指出可以将不同的脑成像技术结合起来, 例如把空间定位上具有高精确性 fMRI 与时间定位较好的 ERP 技术结合, 另外可通过考察不同滥用物质之间的成瘾差异, 发现各种成瘾药物独特的神经生理学机制, 探究对某一种特定药物滥用偏好的原因, 以提出更有针对性的治疗方案。而且, 脑成像在药物成瘾治疗效果与治疗后脑功能恢复方面的监测, 以及新的治疗方法、药物的开发等领域也有很广阔的应用前景。

在 fMRI 实验中, 不仅激活的信号有意义, 不同噪音的信号也非常有价值, 已有研究者在噪音的频率、相位、幅度上去考察鉴别神经元的活性。结合射频技术, 应用 fMRI 的信号, 还可无损伤地定量测定脑血流、脑血流量、脑氧代谢率, 脑血管空间等。在药物成瘾方面, PET、SPECT、脑电图、DTI、MRS 等均是可结合应用的技术。通过多体素 MRS 可无损伤地构建脑 ATP 图、脑 pH 图, 这些将是具有前途的工作。

在脑网络的研究中指出各类疾病包括成瘾的大脑功能性网络与结构性网络之间的关系、基于多模态成像技术的脑网络的构建方法与理论考察、脑网络在成瘾病理机制及临床上的应用、复杂脑网络的计算模型等等都有待进一步考察。

目前整体考察整个功能网络的拓扑特性常采用复杂网络模型, 即小世界网络模型来研究功能网络。大脑是一个由功能连接脑区组成的复杂动态系统, 脑区之间功能连接有小世界拓扑特性, 其内部有着高度集聚的子网络, 并且有着很高的整体连接水平。Salvador 等提出脑部功能连接与解剖连接是一致的; 对称的脑区之间存在普遍的功能连接, 这是大脑功能体系的组织原则“大范围”的脑网络连接符合“小世界”的脑连接特征, 进一步显示大脑整体功能连接网络。

总之, 静息态 MRI 技术的发展为全面探索大脑内部活动的机制提供了新方法, 根据静息态脑功能连接变化提取分类特征, 有助于对各类脑部问题进行早期诊断和鉴别诊断。这些方法都有待进一步研究和完善(Bechara, 2005)。

### 3.3. 成瘾治疗

随着交叉经颅磁刺激(TMS)/BOLD 成像、交叉经颅直流电刺激(tDCS)/BOLD 成像及高精度 tDCS 技术的不断发展, 使用经颅磁刺激(TMS: 包括 high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, HF-rTMS; low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, LF-rTMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、电休克(electroconvulsive therapy, ECT)、深部脑刺激(deep brain stimulation,

DBS)、迷走神经刺激(Vagal Nerve stimulaton, VNS)等技术调节神经环路是未来针对成瘾的一种重要的治疗方法。

tDCS 通过电流直接作用于大脑皮质, 促进大脑的功能重组, 调节大脑皮质的可塑性, 从而改善患者的功能障碍。它的最大优点在于它为我们无创改变人脑皮层的兴奋性, 改变皮层神经元突触可塑性提供了一种简捷的方法。

例如采用 tDCS 刺激大脑半球外侧部皮层, 结果发现这种刺激可以显著的减少尼古丁成瘾被试对香烟的渴求, 并推测渴求行为的下降与岛叶功能受抑制有关。这项技术有可能在临床治疗中被作为一个很有价值的对尼古丁成瘾的治疗手段。

在今后的研究中我们还需要进一步验证前人的试验结果, 并将 tDCS 积极应用到成瘾治疗中, 同时对于 tDCS 的治疗效果, 还需要更多的客观依据以排除主观的干扰; 在 tDCS 参数(电流强度、刺激时间、刺激位置、刺激周期、电极极性)的选择上也还需要进一步研究; 如在电极极性的选择上, 阴极阳极对大脑功能的调节并不是简单的促进和抑制作用。阳极 tDCS 放在哪个特定的大脑皮质上、其对周围脑区及功能网络有何影响, 阴极 tDCS 放在哪个脑区或者其他身体部位; tDCS 能够到达大脑哪些部位等等都有待进一步研究。总之, tDCS 这种安全、不良反应小的皮质刺激手段为临床工作者提供了新的研究和治疗思路并将越来越多地应用到临床实践当中。

研究表明目前同内外在脱毒治疗方面成绩望然, 但在脱瘾治疗方面缺乏有效方法, 都面临着药物依赖复吸率极高的问题。绝大多数陷于戒断治疗一再复吸一再戒断治疗一再复吸的泥潭之中。寻找新的心理依赖治疗方法成为研究的重点和热点。其中毁损术具有较大的争议性, 由于立体定向手术毁损是一种破坏性手术, 如果能应用一种修复性手术来替代, 则给病人带来的创伤将明显减少, 例如应用慢性电刺激或神经干细胞移植等方法。还有脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)是在脑的特定部位埋置微电极, 脑外刺激器控制, 调整刺激的电压、脉宽、频率等参数, 达到改善相应疾病症状的一种方法。DBS 具有微损伤, 可调节以及可逆性的特点, 其通过植入直径 1.2 mm 的刺激电极对神经核团进行长期的、体外可调的持续刺激达到治疗目的。一旦患者痊愈, 可拔除电极而患者不遗留脑核团功能的损伤, 因此。该手术是理想和有前景的治疗方法。

研究指出在进一步探索手术戒断药物依赖的同时, 还可以从其他方面进行探索来消除躯体依赖性和精神依赖性, 根除复吸是未来治疗的方向。利用特异性抗体直接阻断成瘾药物与受体结合是研究成瘾药物治疗的理想方案。虽然抗阿片类药物的抗体对毒品有一定阻断效果, 由于同毒品等结合后迅速被消除, 影响了治疗效果, 但是这是比较理想的治疗方案, 作为成瘾治疗的主动免疫药物, 具有广阔的应用前景。随着基因敲除等技术的发展, 利用基因治疗也可能是未来发展的方向。

药物依赖是一个复杂的脑功能紊乱。过去的几十年里, 我们对各种病态脑加工机制和过程的知识逐渐增长, 多种成瘾机制众说纷纭, 涉及复杂的认知、决策、情感、记忆等等各类加工过程。以上各种成像方法也使我们意识到药物成瘾不仅仅局限于 VTA 或者 NAcc 等单个脑区, 而是涉及复杂的皮层和皮层下脑网络。在成瘾的发展过程中, 包括戒断过程, 这个网络也是动态的。充满热情的有创造性的研究者们使成像技术、分析技术和治疗手段不断发展, 使我们越来越接近完整的了解成瘾者脑区功能和结构的改变, 以期最终达到成功戒断目的(Bolla et al., 2003)。

## 参考文献 (References)

- Bechara, A. (2005). Decision Making, Impulse Control and Loss of Willpower to Resist Drugs: A Neurocognitive Perspective. *Nature Neuroscience*, 8, 1458-1463. <http://dx.doi.org/10.1038/nn1584>
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (2005). The Iowa Gambling Task and the Somatic Marker Hypo-

- thesis: Some Questions and Answers. *Trends in Cognitive Sciences*, 9, 159-162.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2005.02.002>
- Bolla, K. I., Eldredh, D. A., London, E. D., Kiehl, K. A., Mouratidis, M., Contoreggi, C., Matochik, J. A., Kurian, V., Cadet, J. L., Kimes, A. S. et al. (2003). Orbitofrontal Cortex Dysfunction in Abstinent Cocaine Abusers Performing a Decision-Making Task. *Neuroimage*, 19, 1085-1094. [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00113-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00113-7)
- Chase, H. W., Eickhoff, S. B., Laird, A. R., & Hogarth, L. (2011). The Neural Basis of Drug Stimulus Processing and Craving: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, 70, 785-793.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.025>
- Dagher, A., & Robbins, T. W. (2009). Personality, Addiction, Dopamine: Insights from Parkinson's Disease. *Neuron*, 61, 502-510. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2009.01.031>
- de Wit, H. (2009). Impulsivity as a Determinant and Consequence of Drug Use: A Review of Underlying Processes. *Addiction Biology*, 14, 22-31. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00129.x>
- Elton, A., Young, J., Smitherman, S., Gross, R. E., Mletzko, T., & Kilts, C. D. (2014). Neural Network Activation during a Stop-Signal Task Discriminates Cocaine-Dependent from Non-Drug-Abusing Men. *Addiction Biology*, 19, 427-438.  
<http://dx.doi.org/10.1111/adb.12011>
- Ersche, K. D., Barnes, A., Jones, P. S., Morein-Zamir, S., Robbins, T. W., & Bullmore, E. T. (2011). Abnormal Structure of Frontostriatal Brain Systems Is Associated with Aspects of Impulsivity and Compulsivity in Cocaine Dependence. *Brain*, 134, 2013-2024. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awr138>
- Frank, M. J. (2005). Dynamic Dopamine Modulation in the Basal Ganglia: A Neurocomputational Account of Cognitive Deficits in Medicated and Nonmedicated Parkinsonism. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17, 51-72.  
<http://dx.doi.org/10.1162/0898929052880093>
- Goldstein, R. Z., Tomasi, D., Rajaram, S., Cottone, L. A., Zhang, L., Maloney, T. E., Telang, F., Alia-Klein, N., & Volkow, N. D. (2007). Role of the Anterior Cingulate and Medial Orbitofrontal Cortex in Processing Drug Cues in Cocaine Addiction. *Neuroscience*, 144, 1153-1159. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.11.024>
- Goudriaan, A. E., Oosterlaan, J., De Beurs, E., & Van Den Brink, W. (2006). Neurocognitive Functions in Pathological Gambling: A Comparison with Alcohol Dependence, Tourette Syndrome and Normal Controls. *Addiction*, 101, 534-547.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01380.x>
- Hanlon, C. A., & Canterberry, M. (2012). The Use of Brain Imaging to Elucidate Neural Circuit Changes in Cocaine Addiction. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 3, 115-128. <http://dx.doi.org/10.2147/SAR.S35153>
- Kable, J. W., & Glimcher, P. W. (2007). The Neural Correlates of Subjective Value during Intertemporal Choice. *Nature Neuroscience*, 10, 1625-1633. <http://dx.doi.org/10.1038/nn2007>
- Liu, J., Liang, J., Qin, W., Tian, J., Yuan, K., Bai, L., Zhang, Y., Wang, W., Wang, Y., & Li, Q. (2009). Dysfunctional Connectivity Patterns in Chronic Heroin Users: An fMRI Study. *Neuroscience Letters*, 460, 72-77.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2009.05.038>
- Lucantonio, F., Stalnaker, T. A., Shaham, Y., Niv, Y., & Schoenbaum, G. (2012). The Impact of Orbitofrontal Dysfunction on Cocaine Addiction. *Nature Neuroscience*, 15, 358-366. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.3014>
- McRobbie, H., & West, O. (2013). Measuring Craving for Cigarettes: Should We Measure More than Just Craving? *Addiction*, 108, 1028-1030. <http://dx.doi.org/10.1111/add.12048>
- Moeller, F. G., Dougherty, D. M., Barratt, E. S., Schmitz, J. M., Swann, A. C., & Grabowski, J. (2001). The Impact of Impulsivity on Cocaine Use and Retention in Treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 21, 193-198.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0740-5472\(01\)00202-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0740-5472(01)00202-1)
- Naqvi, N. H., & Bechara, A. (2009). The Hidden Island of Addiction: The Insula. *Trends in Neurosciences*, 32, 56-67.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2008.09.009>
- Pontieri, F., Tanda, G., & Di Chiara, G. (1995). Intravenous Cocaine, Morphine, and Amphetamine Preferentially Increase Extracellular Dopamine in the "Shell" as Compared with the "Core" of the Rat Nucleus Accumbens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92, 12304-12308. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.92.26.12304>
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A Neural Substrate of Prediction and Reward. *Science*, 275, 1593-1599.
- Sutherland, M. T., McHugh, M. J., Pariyadath, V., & Stein, E. A. (2012). Resting State Functional Connectivity in Addiction: Lessons Learned and a Road Ahead. *Neuroimage*, 62, 2281-2295. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.117>
- Wilson, S. J., Sayette, M. A., & Fiez, J. A. (2004). Prefrontal Responses to Drug Cues: A Neurocognitive Analysis. *Nature Neuroscience*, 7, 211-214. <http://dx.doi.org/10.1038/nn1200>
- Yuan, K., Qin, W., Dong, M., Liu, J., Liu, P., Zhang, Y., Sun, J., Wang, W., Wang, Y., & Li, Q. (2010). Combining Spatial and Temporal Information to Explore Resting-State Networks Changes in Abstinent Heroin-Dependent Individuals. *Neu-*



*roscience Letters*, 475, 20-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2010.03.033>

Yuan, K., Qin, W., Liu, J., Guo, Q., Dong, M., Sun, J., Zhang, Y., Liu, P., Wang, W., & Wang, Y. (2010). Altered Small-World Brain Functional Networks and Duration of Heroin Use in Male Abstinent Heroin-Dependent Individuals. *Neuroscience Letters*, 477, 37-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2010.04.032>