

ONDE CIRKLER

Ny forskning forklarer paradokset med at opleve en stærkere og stærkere craving efter det stof, man er afhængig af, uden at man samtidigt oplever en tilsvarende øget nydelse, når man indtager stoffet. Denne forskning er også relevant i forhold til adfærdsmæssig afhængighed, som fx ludomani.

AF KRISTINE RØMER THOMSEN

Indtil for et par år siden var diagnostiske begreber som 'afhængighed' og 'misbrug' begrænset til beskrivelse af ukontrolleret og problematisk brug af rusmidler. Men med den seneste version af det amerikanske diagnosesystem, DSM-5, er det nu også muligt at få en *adfærdsmæssig* afhængighedsdiagnose [1]. Indtil videre er det kun ludomani, dvs. ukontrolleret brug af pengespil, der formelt kan betegnes som en adfærdsmæssig afhængighedsforstyrrelse, mens andre former for ukontrolleret adfærd, fx *internet gaming disorder*, har været under overvejelse i forbindelse med udgivelsen af DSM-5, men kræver mere forskning.

Tidligere blev ludomani klassificeret som en impuls kontrol-forstyrrelse sammen med fx kleptomani og pyromani [2]. Men i takt med, at evidensen for væsentlige ligheder med rusmiddelrelaterede forstyrrelser er vokset, har der været en hastigt stigende enighed blandt forskere om at opfatte ludomani som en afhængighedsforstyrrelse. Med udgivelsen af DSM-5 i 2013 blev de forskningsmæssige fremskridt også stadfæstet i en diagnostisk ramme, idet man besluttede at omdøbe ludomani (fra *pathological gambling* til *gambling disorder*) og at flytte diagnosen til sektionen *Substance-Related and Addictive Disorders* [1].

Denne udvikling har store konsekvenser for, hvordan vi forstår, diagnosticerer og behandler ludomani, og stiller samtidig også krav til, at vi – såvel forskere som behandlere – udveksler viden og erfaring *på tværs* af tidligere adskilte fagområder. Som forsker er jeg i særlig grad optaget af, hvordan forskningen i ludomani fx kan lære fra rusmiddelforskningen og vice versa. Men det er klart, at en tilsvarende udveksling af viden og erfaring i lige så høj grad gavner behandlingsområdet. Dette understreges også af det høje sammenfald mellem ludomani og rusmiddelrelaterede forstyrrelser [3], som betyder, at man i misbrugs- og ludomanibe-

handlingen ofte møder klienter, som har problemer med at kontrollere både rusmidler og pengespil.

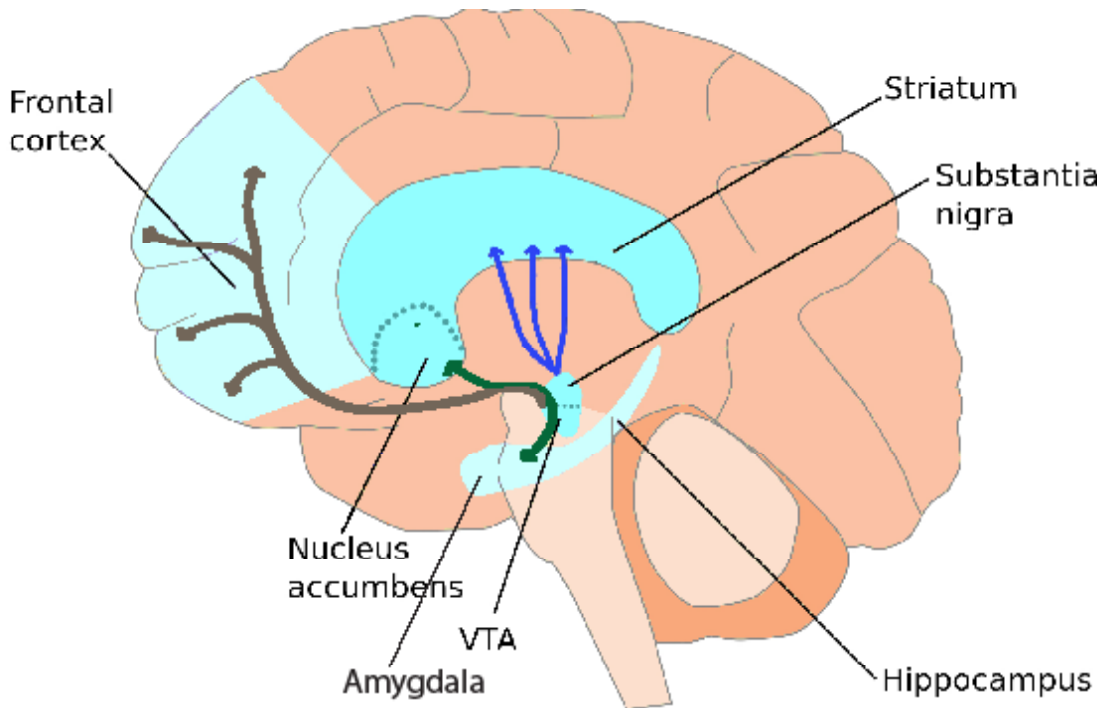
I det følgende vil jeg præsentere en af de førende neurobiologiske teorier om rusmiddelafhængighed, *the incentive sensitization theory*, som hævder, at den stærke craving, som styrer mange misbrugeres liv, skyldes en *hyperresponsivitet* (på engelsk: sensitization) i det neurale system, som styrer vores *motivation* (på engelsk: incentive). Teorien tilbyder således en neurobiologisk og psykologisk forklaring på, hvordan craving opstår, og hvorfor det er så ufattelig svært at komme ud af et stofmisbrug. Derudover bidrager teorien med en overbevisende neurobiologisk og psykologisk forklaring på det paradoks, at misbrugere kan opleve en meget kraftig craving efter det stof, de er afhængige af, uden at de nødvendigvis oplever stor nydelse, når de indtager det. Teorien er velunderstøttet af forskning inden for rusmiddelafhængighed, men spørgsmålet er, om denne teori også kan bidrage til vores forståelse af en adfærdsmæssig afhængighedsforstyrrelse som ludomani? Det undersøger jeg i den sidste del af artiklen.

The incentive sensitization theory

En af de førende neurobiologiske teorier om rusmiddelafhængighed, *the incentive sensitization theory*, blev udviklet af Robinson og Berridge i begyndelsen af 1990'erne [4] og er løbende blevet opdateret [5, 6]. Teorien er understøttet af empirisk forskning, og selvom hoveddelen af studierne er udført på dyr (primært gnavere), har der været en stigende interesse i at teste teorien på mennesker [for systematiske reviews af humane forsøg se fx: 7, 8, 9].

Ifølge teorien er en af de vigtigste mekanismer i forhold til at forstå craving og tilbagefald en stofinduceret *hyperresponsivitet* (på engelsk: sensitization) i det neurale system, som normalt sørger for, at vi





FIGUR 1. DET DOPAMINERGE BELØNNINGSSYSTEM

- Mesolimbiske forbindelser: VTA til limbiske områder som nucleus accumbens og amygdala
- Mesokortiale forbindelser: VTA til kortikale områder som præfrontal cortex

Ifølge teorien er en af de primære mekanismer i afhængighed en stof-induceret *hyperresponsivitet* i et neuralt system, som styrer 'wanting' og den bevidste oplevelse af craving. Systemet består hovedsageligt af dopaminerge neuroner, som forbinder ventral tegmental area (VTA) dybt inde i hjernen med limbiske områder som fx *nucleus accumbens* og *amygdala*, og områder i hjernebarken som fx *præfrontal cortex*. Dette *mesocorticolimbiske system* (*belønningssystemet*) sørger normalt for, at vi opsøger belønninger som mad og sex, som er vigtige for vores overlevelse og reproduktion. Men ifølge teorien kan indtag af stoffer føre til en *hyperresponsivitet* i dette system overfor stofferne samt de cues, som er forbundet med stofferne, hvilket fører til den uhenigtsmæssige og meget stærke craving efter stoffer, som stofmisbrugere oplever.

vender vores opmærksomhed mod og opsøger stimuli, som er forbundet med belønning: 'This system transforms ordinary stimuli, such as cues associated with rewards, into incentive stimuli, making them motivationally attractive and able to trigger an urge to pursue and consume their reward' [6]. Systemet består primært af dopaminerge neuroner, som forbinder *ventral tegmental area* i midthjernen med limbiske områder som fx *nucleus accumbens* og *amygdala*, og kortikale områder som fx *præfrontal cortex* (Figur 1).

Cues udløser Craving

Under normale omstændigheder hjælper dette neurale system (også kaldet *belønningssystemet*) med at sikre vores overlevelse ved at sørge for, at vi opsøger og konsumerer fundamentale belønninger som mad og sex. Men ifølge teorien kan indtag af stoffer (hos en lille gruppe af mennesker) føre til en stofinduceret *hyperresponsivitet* i systemet, som medfører, at systemet reagerer særdeles kraftigt på stoffet samt på såkaldte *stof-relaterede cues* (dvs. stimuli, som har været til stede under stofindtagelsen og nu er blevet forbundet med stoffets belønnende effekt). Det betyder med andre ord, at når stofmisbrugeren støder på stimuli i sit miljø, som tidligere er blevet forbundet med stoffet gennem klassisk betingning (fx lyde, dufte, objekter,

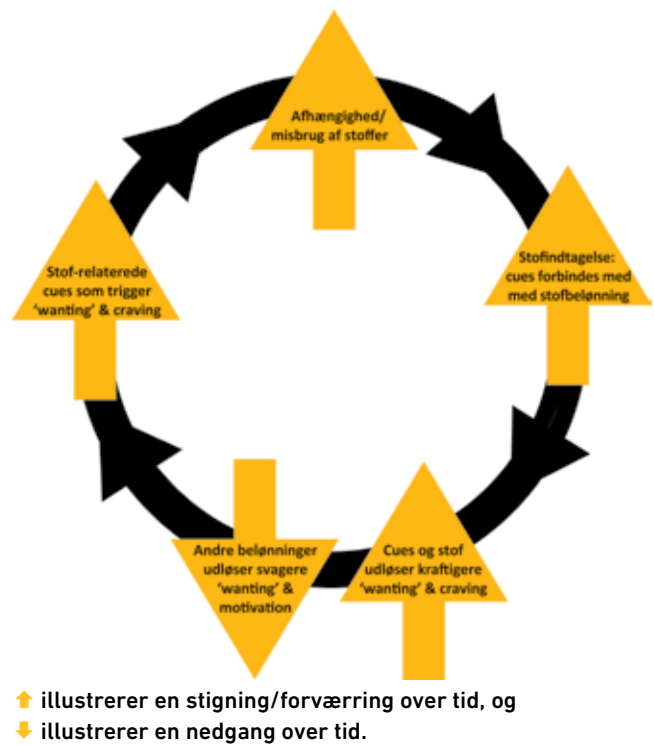
personer eller omgivelser), kan disse *stof-relaterede cues* udløse en meget kraftig craving efter stoffet, som kan være næsten umulig at kontrollere. I takt med, at misbruget eller afhængigheden udvikles, reagerer systemet kraftigere og kraftigere på disse stof-relaterede cues, og samtidig mister andre belønninger (som fx mad, sex og social interaktion) deres evne til at tiltrække misbrugeren. Dette fører til en gradvis indsnævring af interesser, hvor misbrugeren bruger mere og mere tid på at opsøge og indtage stoffer og mindre og mindre tid på tidligere interesser, hvilket skaber en ond cirkel (Figur 2).

For at forstå den kraftige 'wanting' og craving, som kan være næsten umulig at kontrollere, kan man forestille sig den mad-craving, man ville opleve, hvis man efter flere dage uden føde dufter nybagt brød. I det hele taget er det vigtigt at være opmærksom på, at et cue's evne til at trigge stærk motivation efter at opsøge den tilhørende belønning interagerer med vores fysiologiske tilstand. Duften af nybagt brød vil således have en meget kraftigere indvirkning på os, hvis vi er sultne, end hvis vi lige har spist og er mætte. På samme måde vil et stof-relateret cue's evne til at trigge craving efter stoffet være påvirket af hjernens aktuelle dopamintilstand.

Hyperresponsiviteten overfor stof-relaterede cues og overfor selve stoffet fører uundgåeligt til en høj grad af kontroltab. Dette forstærkes af, at de stof-relaterede cues også kan påvirke adfærden, uden at misbrugeren er bevidst om det. Robinson og Berridge skelner i deres teori mellem 'wanting' (med citationstegn), som er de automatiske impulser om at opsøge belønningen, som ikke nødvendigvis er bevidste og wanting (eller craving), som er den bevidste, subjektive oplevelse af motivation eller craving efter en belønning [10].

'Wanting' kan adskilles fra 'Liking'

En anden vigtig pointe i teorien er, at vores 'wanting' efter fx et stof er uafhængig af, hvor meget vi nyder stoffet, når vi indtager det (vores 'liking'). Selvom 'wanting' og 'liking' ofte hænger sammen, således at vi opsøger belønninger, som udløser nydelse og behag, er dette ikke altid tilfældet. Denne adskillelse kan netop finde sted, fordi der er tale om to forskellige psykologiske processer, som er medieret af delvist forskellige systemer i hjernen [10]. Der er således overbevisende



FIGUR 2. EN OND CIRKEL

Teorien kan illustreres som en ond cirkel, hvor indtagelse af stoffer kan føre til en *hyperresponsivitet* overfor stoffet samt de cues, som er forbundet med stoffet, blandt mennesker, som er prædisponeret til at udvikle hyperresponsivitet i det neurale belønningssystem (Figur 1). Når personen støder på stimuli, som tidligere er blevet forbundet med stoffet (fx dufte, lyde, objekter, omgivelser), udløser de en uhyre stærk craving efter at indtage stoffet igen. I takt med, at misbruget udvikles, reagerer systemet kraftigere og kraftigere på disse stof-relaterede cues, og samtidig mister andre belønninger (som fx mad, sex, social interaktion) deres evne til at tiltrække misbrugeren. Dette fører til en gradvis indsnævring af interesser, hvor misbrugeren bruger mere og mere tid på at opsøge og indtage stoffer og mindre og mindre tid på tidligere interesser. Samtidig stiger antallet af cues, som er forbundet med stofindtaget, og som senere kan 'trigge' den stærke craving. Alt dette øger sværhedsgraden af sygdommen og gør det sværere og sværere at bryde den onde cirkel.

evidens for, at dopamin spiller en afgørende rolle i forhold til 'wanting'/wanting, men ikke i forhold til 'liking'/liking. Denne evidens stammer fx fra forsøg, hvor kunstigt øgede dopamin-niveauer i hjernen øger dyrs og menneskers 'wanting' eller craving efter belønninger, men ikke deres nydelsesudløste 'liking'-reaktioner eller subjektivt oplevede nydelse [11-13]. Ifølge teorien er det alene 'wanting'/wanting systemet (Figur 1), som bliver hyperresponsivt hos stofmisbrugere. Selvom 'wanting' og 'liking' af stoffet typisk hænger sammen i de første faser af (mis)bruget, er det derfor kun 'wanting' og craving efter stoffet, som gradvist bliver kraftigere og kraftigere. På den måde tilbyder Robinson & Berridge en elegant neurobiologisk forklaring på det paradoks, som misbrugere ofte beskriver, nemlig, at de oplever en stærkere og stærkere craving efter det stof, de er afhængige af, uden at de samtidig oplever en tilsvarende forøgelse i den nydelse, de oplever, når de indtager stoffet.

Teorien er støttet af empiri

Som jeg nævnte indledningsvist er teorien velunderstøttet af empirisk forskning. Udover en omfattende dyrelitteratur har studier af mennesker fx vist, at hvis man kunstigt forhøjer hjernens dopamin-niveau (fx gennem indtagelse af amfetamin), øges den bevidste oplevelse af wanting efter stoffet, men ikke den bevidste oplevelse af liking af stoffet [13-15]. Og på samme måde: Hvis man kunstigt nedsætter hjernens dopamin-niveau, rapporterer forsøgspersonerne en mindre grad af cue/kokain-induceret wanting, men ikke liking [16]. I forsøg, hvor man har undersøgt forsøgspersoners opmærksomhed, har man desuden vist, at stofmisbrugere har en øget opmærksomhed overfor stof-relaterede cues, og at denne bias hænger sammen med graden af selvrapporert craving [17].

På et neuralt niveau er der også fundet støtte til en stof-induceret hyperresponsivitet i det dopaminerge belønningssystem overfor stof-relaterede cues på tværs af forskellige former for rusmidler som fx kokain, alkohol og nikotin [9]. Der er ligeledes fundet støtte til en øget responsivitet under indtagelse af selve stoffet [18, 19], selvom resultaterne har været mere blandede. I en række systematiske reviews af litteraturen på området har Vezina og Leyton overbevisende demonstreret, at de blandede resultater formentlig

skyldes en væsentlig forskel i forsøgsdesignet: I studier, hvor stof-relaterede cues har været tilstede under stofindtagelsen, har man fundet støtte til teorien om neural hyperresponsivitet, mens der i studier, hvor der *ikke* har været stof-relaterede cues til stede, er rapporteret formindsket neural responsivitet [7, 8].

Overordnet set er der altså empirisk støtte til teorien i forhold til rusmiddelafhængighed. Spørgsmålet er, om nogle af de samme mekanismer gør sig gældende ved en adfærdsmæssig form for afhængighed som ludomani?

Kan modellen hjælpe os med at forstå mekanismerne i ludomani?

Ludomani er en invaliderende sygdom, som er karakteriseret ved vedvarende og tilbagevendende problematisk spilleadfærd, som fortsættes på trods af negative økonomiske og sociale konsekvenser for individet og dets omgivelser. Et af hovedargumenterne for at klassificere ludomani som en adfærdsmæssig afhængighedsforstyrrelse (i DSM-5) er det store overlap mellem ludomani og rusmiddelrelaterede forstyrrelser i forhold til kliniske symptomer og underliggende neurobiologi. Ligesom stofmisbrugere kæmper ludomaner fx med stærk craving og abstinenser, spiller ofte, når de føler sig nedtrykte og har gentagne fejlslagne forsøg på at skære ned eller stoppe, og på et neuralt niveau er der fx voksende støtte til overlappende forstyrrelser i det dopaminerge belønningssystem [20, 21].

Foreløbig evidens for teorien i forhold til ludomani

Hvis vi overfører teorien til ludomani, vil vi forvente, at ludomaner har en stærk 'wanting' og craving efter at spille pengespil, uafhængigt af deres 'liking' og bevidste oplevelse af nydelse ved at spille. Derudover vil vi forvente, at deres mesocorticolimbiske system (især de dopaminerge neuroner, Figur 1) reagerer kraftigere på spille-relaterede cues og på spilleaktivitet i forhold til andre personer og i forhold til andre typer af cues eller aktiviteter. Er der støtte til disse hypoteser i den eksisterende litteratur? Overordnet set er der langt mindre forskning, som kan belyse teorien i forhold til ludomani, men i den tilgængelige litteratur er der overvejende støtte til teorien. Fx er der støtte til hypotesen om en hyperresponsivitet overfor spille-



Ved at påvise, at 'wanting' og 'liking' er to forskellige psykologiske processer, som medieres af delvist adskilte systemer i hjernen, tilbyder teorien desuden en elegant forklaring på, hvorfor man som misbruger kan have så stærk craving efter et stof, uden at stoffet nødvendigvis tilbyder en høj grad af nydelse, eller hvorfor vi alle sammen ind imellem kan kværne en hel plade chokolade uden egentlig at nyde den. Teoriens betoning af, at stof-relaterede cues påvirker adfærden, uden at misbrugeren er bevidst om det, er også væsentlig og kan have konsekvenser for den måde, vi behandler stofmisbrug og ludomani på.

relaterede cues fra forsøg, der viser, at personer, der lider af ludomani, har en opmærksomhedsbias overfor spille-relaterede cues [22, 23] på linje med fund fra rusmiddelmisbrugere.

På det neurale niveau er der ganske få studier, der har målt dopaminfrigivelsen i forbindelse med spilleaktivitet eller spille-relaterede cues blandt ludomaner. To relativt nye studier fandt ikke højere dopaminfrigivelse i det nævnte belønningssystem (Figur 1) blandt personer med problematisk spil sammenlignet med kontrolpersoner under spil [24, 25], men blandt de ludomane var der en positiv sammenhæng mellem dopaminfrigivelsen og sværhedsgraden af ludomani-symptomerne [24] samt mellem dopaminfrigivelsen, og hvor 'excited' de var efter spillet [25]. Disse fund

kunne pege på, at den neurale hyperresponsivitet ikke nødvendigvis er forbundet med ludomani, men blandt personer, som lider af ludomani, er der en sammenhæng mellem hyperresponsivitet og sværhedsgraden af sygdommen.

Blandt fMRI-studier (studier, hvor man kan måle aktiviteten i områder af hjernen, men ikke specifikke neurotransmittere) er der overvejende støtte til, at spille-relaterede cues udløser øget aktivitet i belønningssystemet blandt ludomaner sammenlignet med kontrolpersoner [fx 26, 27], på linje med fund fra rusmiddelforskningen. I forhold til aktivitet i belønningssystemet under spil er resultaterne dog lidt mere blandede. På samme måde som ved de rusmiddelrelaterede forstyrrelser er der rapporteret øget aktivitet



i belønningssystemet hos personer med problematisk spilleadfærd sammenlignet med kontrolpersoner i studier, hvor spille-relaterede cues var til stede under spillet [28] og formindsket aktivitet i de studier, hvor relevante spille-relaterede cues *ikke* var til stede [fx 29]. Som Leyton og Vezina har påpeget, er en mulig tolkning af disse fund, at: 'in patients with reward-seeking disturbances, 'wanting'-processes become pathologically tied to a narrow set of familiar addiction-related stimuli. When these cues are present striatal activation is greater, but when they are not it is blunted' [30, s. e21]. Begge disse processer - øget neural responsivitet, når relevante cues er til stede, og formindsket aktivitet, når de ikke er - er formentlig afgørende for at forstå rusmiddelrelaterede og adfærdsmæssige former for afhængighed, og begge processer er i tråd med *the incentive sensitization theory*.

Overordnet set er der altså også støtte til teorien i forhold til ludomani, men det er dog vigtigt at understrege, at der er brug for flere studier, som tester antagelserne i teorien.

Hvad betyder det for vores forståelse?

Ud fra den tilgængelige litteratur ser det ud til, at *the incentive sensitization theory* også kan bidrage til vores forståelse af, hvilke mekanismer der ligger bag ukontrolleret og problematisk spilleadfærd. Udover, at dette fund bakker op om DSM-5's klassifikation af ludomani sammen med de rusmiddelrelaterede forstyrrelser, understreger det også vigtigheden af, at vi lader os inspirere og lærer af forskningen *på tværs* af tidlige adskilte fagområder. Forskningen i de rusmiddelrelaterede forstyrrelser har mange års forspring, og det er derfor oplagt, at man anvender indsigter herfra i forskningen af de forskellige former for adfærdsforstyrrelser, som er i hastig udvikling. Udover ludomaniforskningen er der en hastigt voksende interesse i at undersøge, om ukontrolleret og kompulsiv brug af fx gaming, sex, pornografi og mad også bør klassificeres som adfærdsmæssige afhængighedsforstyrrelser, og indsigter fra disse forskningsfelter kan potentielt også informere rusmiddelforskningen.

Man kan måske spørge, hvorfor det overhovedet er vigtigt, om der er støtte til den gennemgåede teori? Hvad betyder det fx for vores forståelse og behandling

af rusmiddelrelaterede forstyrrelser og ludomani? For mig at se tilbyder teorien en neurobiologisk og psykologisk forklaring på, hvordan craving opstår, og hvorfor det er så ufatteligt svært at stoppe eller skære ned. Ved at påvise, at 'wanting' og 'liking' er to forskellige psykologiske processer, som medieres af delvist adskilte systemer i hjernen, tilbyder teorien desuden en elegant forklaring på, hvorfor man som misbruger kan have så stærk craving efter et stof, uden at stoffet nødvendigvis tilbyder en høj grad af nydelse, eller hvorfor vi alle sammen ind imellem kan kværne en hel plade chokolade uden egentlig at nyde den.

Teoriens betoning af, at stof-relaterede cues påvirker adfærden, uden at misbrugeren er bevidst om det, er også væsentlig og kan have konsekvenser for den måde, vi behandler stofmisbrug og ludomani på. Mens traditionel kognitiv adfærdsterapi er velegnet til at arbejde med den bevidst oplevede craving, er andre behandlingsmetoder som fx mindfulness-baserede interventioner (i hvert fald teoretisk set) bedre egnede til at behandle 'wanting'-impulser, som man ikke er bevidst om [31]. Man kan derfor forestille sig, at nogle vil have gavn af en kombination af disse typer af behandlinger. Disse betragtninger bakkes op af nye undersøgelser, der peger på, at mindfulness-baserede interventioner kan reducere forbrug og craving blandt stofmisbrugere [32, 33], selvom flere randomiserede undersøgelser er påkrævede.

Sidst, men ikke mindst er det vigtigt at påpege den høje komorbiditet mellem ludomani og de rusmiddelrelaterede forstyrrelser [3], som betyder, at en del af klienterne i misbrugs- og ludomanibehandlingen har (eller kan få) problemer med at kontrollere både rusmidler og pengespil. For misbrugsbehandlere er det derfor vigtigt at være opmærksom på, om klienten har andre områder, hvor hans/hendes adfærd er ukontrolleret og problematisk. Qua det store overlap mellem ludomani og rusmiddelrelaterede forstyrrelser vil behandleren som udgangspunkt kunne anvende mange af de samme terapeutiske (men ikke nødvendigvis medicinske) greb og strategier, som succesfuldt anvendes overfor de rusmiddelrelaterede problematikker. Ligesom ved rusmiddelrelaterede lidelser er der fx overvejende evidens for, at kognitiv adfærdsterapi er effektivt i forhold til at behandle ludomani [34]. ■

REFERENCER

1. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5* Edition, (Washington DC: American Psychiatric Association).
2. American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*, 4 Edition, (American Psychiatric Association).
3. Kessler, R.C., Hwang, I., LaBrie, R., Petukhova, M., Sampson, N.A., Winters, K.C., and Shaffer, H.J. (2008). DSM-IV pathological gambling in the National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med* 38, 1351-1360.
4. Robinson, T.E., and Berridge, K.C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 18, 247-291.
5. Robinson, T.E., and Berridge, K.C. (2008). The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363, 3137-3146.
6. Robinson, M.J.F., Robinson, T.E., and Berridge, K.C. (2013). Incentive salience and the transition to addiction. In *Biological Research on Addiction*, P. Miller, ed. (Academic Press), pp. 391-399.
7. Leyton, M., and Vezina, P. (2013). Striatal ups and downs: their roles in vulnerability to addictions in humans. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 37, 1999-2014.
8. Vezina, P., and Leyton, M. (2009). Conditioned cues and the expression of stimulant sensitization in animals and humans. *Neuropharmacology* 56 *Suppl 1*, 160-168.
9. Kuhn, S., and Gallinat, J. (2011). Common biology of craving across legal and illegal drugs - a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. *Eur J Neurosci* 33, 1318-1326.
10. Berridge, K.C., Robinson, T.E., and Aldridge, J.W. (2009). Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Current Opinion in Pharmacology* 9, 65-73.
11. Wardle, M.C., Treadway, M.T., Mayo, L.M., Zald, D.H., and de Wit, H. (2011). Amping up effort: effects of d-amphetamine on human effort-based decision-making. *J Neurosci* 31, 16597-16602.
12. Peciña, S., Cagniard, B., Berridge, K.C., Aldridge, J.W., and Zhuang, X. (2003). Hyperdopaminergic mutant mice have higher "wanting" but not "liking" for sweet rewards. *J Neurosci* 23, 9395-9402.
13. Leyton, M., van den Brink, W., Booij, L., Baker, G.B., Young, S.N., and Benkelfat, C. (2007). Mood-elevating effects of d-amphetamine and incentive salience: the effect of acute dopamine precursor depletion. *J Psychiatry Neurosci* 32, 129-136.
14. Leyton, M., Boileau, I., Benkelfat, C., Diksic, M., Baker, G., and Dagher, A. (2002). Amphetamine-induced increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seeking: a PET/[11C]raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology* 27, 1027-1035.
15. Liggins, J., Pihl, R.O., Benkelfat, C., and Leyton, M. (2012). The dopamine augmenter L-DOPA does not affect positive mood in healthy human volunteers. *PLoS One* 7, e28370.
16. Leyton, M., Casey, K.F., Delaney, J.S., Kolivakis, T., and Benkelfat, C. (2005). Cocaine craving, euphoria, and self-administration: a preliminary study of the effect of catecholamine precursor depletion. *Behav Neurosci* 119, 1619-1627.
17. Field, M., Munafo, M.R., and Franken, I.H. (2009). A meta-analytic investigation of the relationship between attentional bias and subjective craving in substance abuse. *Psychol Bull* 135, 589-607.
18. Boileau, I., Dagher, A., Leyton, M., Gunn, R.N., Baker, G.B., Diksic, M., and Benkelfat, C. (2006). Modeling sensitization to stimulants in humans: an [11C]raclopride/positron emission tomography study in healthy men. *Archives of General Psychiatry* 63, 1386-1395.
19. Boileau, I., Dagher, A., Leyton, M., Welfeld, K., Booij, L., Diksic, M., and Benkelfat, C. (2007). Conditioned dopamine release in humans: a positron emission tomography [11C]raclopride study with amphetamine. *J Neurosci* 27, 3998-4003.
20. Potenza, M.N. (2008). Review. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363, 3181-3189.
21. Frascella, J., Potenza, M.N., Brown, L.L., and Childress, A.R. (2010). Shared brain vulnerabilities open the way for nonsubstance addictions: carving addiction at a new joint? *Annals of the New York Academy of Sciences* 1187, 294-315.
22. Brevers, D., Cleeremans, A., Bechara, A., Laloyaux, C., Kornreich, C., Verbanck, P., and Noel, X. (2011). Time course of attentional bias for gambling information in problem gambling. *Psychol Addict Behav* 25, 675-682.
23. Brevers, D., Cleeremans, A., Tibboel, H., Bechara, A., Kornreich, C., Verbanck, P., and Noel, X. (2011). Reduced attentional blink for gambling-related stimuli in problem gamblers. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 42, 265-269.
24. Joutsa, J., Johansson, J., Niemela, S., Ollikainen, A., Hirvonen, M.M., Piepponen, P., Arponen, E., Alho, H., Voon, V., Rinne, J.O., et al. (2012). Mesolimbic dopamine release is linked to symptom severity in pathological gambling. *NeuroImage* 60, 1992-1999.
25. Linnet, J., Moller, A., Peterson, E., Gjedde, A., and Doudet, D. (2011). Dopamine release in ventral striatum during Iowa Gambling Task performance is associated with increased excitement levels in pathological gambling. *Addiction* 106, 383-390.
26. Goudriaan, A.E., de Ruiter, M.B., van den Brink, W., Oosterlaan, J., and Veltman, D.J. (2010). Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study. *Addict Biol* 15, 491-503.
27. van Holst, R.J., van Holstein, M., van den Brink, W., Veltman, D.J., and Goudriaan, A.E. (2012). Response inhibition during cue reactivity in problem gamblers: an fMRI study. *PLoS One* 7, e30909.
28. van Holst, R.J., Veltman, D.J., Buchel, C., van den Brink, W., and Goudriaan, A.E. (2012). Distorted expectancy coding in problem gambling: is the addictive in the anticipation? *Biological psychiatry* 71, 741-748.
29. Balodis, I.M., Kober, H., Worhunsky, P.D., Stevens, M.C., Pearson, G.D., and Potenza, M.N. (2012). Diminished frontostriatal activity during processing of monetary rewards and losses in pathological gambling. *Biological psychiatry* 71, 749-757.
30. Leyton, M., and Vezina, P. (2012). On cue: striatal ups and downs in addictions. *Biological psychiatry* 72, e21-22.
31. Rømer Thomsen, K., Fjorback, L.O., Moller, A., and Lou, H.C. (2014). Applying incentive sensitization models to behavioral addiction. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 45, 343-349.
32. Chiesa, A., and Serretti, A. (2013). Are Mindfulness-Based Interventions Effective for Substance Use Disorders? A Systematic Review of the Evidence. *Subst Use Misuse*.
33. Tang, Y.Y., Tang, R., and Posner, M.I. (2013). Brief meditation training induces smoking reduction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110, 13971-13975.
34. Gooding, P., and Tarrier, N. (2009). A systematic review and meta-analysis of cognitive-behavioural interventions to reduce problem gambling: hedging our bets? *Behav Res Ther* 47, 592-607.