

Departamento de Psicología Básica, Clínica y Psicobiología
Facultad de Ciencias de la Salud



Modulación del procesamiento cerebral por la magnitud
de la recompensa en tareas de control cognitivo en
participantes sanos y adictos a la cocaína

Tesis doctoral presentada por:

Patricia Rosell Negre

Para obtener el grado de doctora por la Universitat Jaume I de Castellón

Directores:

Dr. Alfonso Barrós Loscertales

Dr. Juan Carlos Bustamante

Programa de doctorado: *Psicopatología, Salud y Neuropsicología*

Castellón, Diciembre de 2016

ÍNDICE

Agradecimientos	i
Índice de abreviaturas	iii
Resumen	v
Justificación	vii
1. MARCO TEÓRICO	1
1.1 Bases neurobiológicas de la conducta dirigida a metas	3
1.1.1 Regiones cerebrales	4
1.1.2 Sistema dopaminérgico	10
1.1.3 Redes cerebrales	14
1.2 Neuroimagen y recompensa en tareas cognitivas	16
1.2.1 Regiones cerebrales	17
1.2.2 Circuito frontoestriatal	18
1.2.3 Redes neuronales	19
1.3 Inhibición	20
1.3.1 Procesos inhibitorios y paradigmas experimentales para su estudio	20
1.4 La personalidad	23
1.4.1 Teoría de la Sensibilidad al Reforzamiento (TSR)	24
1.4.2 Rasgos de personalidad de la TSR	25
1.4.3 Implicaciones conductuales y funcionales de la sensibilidad a la recompensa en tareas cognitivas con contingencias motivacionales	26
1.5 Adicción a la cocaína	28
1.5.1 Bases neurobiológicas de la adicción	31
1.5.1.1 Regiones cerebrales	32
1.5.1.2 Sistema dopaminérgico	38
1.5.1.3 Redes cerebrales	41
1.5.2 Influencia de las variables clínicas sobre las implicaciones neuroconductuales de la adicción	43

2. MARCO EXPERIMENTAL.....	49
2.1 Planteamiento de la investigación.....	49
2.2 Objetivos e hipótesis de la investigación.....	53
Estudio 1	57
Estudio 2	83
Estudio 3	109
3. DISCUSIÓN GENERAL	129
4. CONCLUSIONES.....	137
5. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN	139
Referencias bibliográficas.....	141

Agradecimientos

Al igual que la mayoría de cosas en esta vida, hacer una tesis doctoral no es mérito de una única persona, sino que precisa de la interacción entre varias de ellas (permíteme Alfonso que en este caso hable de interacción). Cada persona, con sus virtudes y sus defectos, su atención y su desprecio, se vuelve completamente necesaria para seguir creciendo. A todas esas PERSONAS con las que he convivido durante la preparación de esta tesis, quiero darles las gracias en estas primeras líneas.

En primer y merecido lugar, quiero agradecer a mis dos directores de tesis, que han estado presentes y se han implicado activamente durante TODO este proceso. Al Dr. Alfonso Barrós por... ¡pfff!, tantas cosas, que podría escribir otra tesis. Por haber confiado en mí desde el principio hasta el final y, más importante aún, por enseñarme a confiar en mí misma. Por darme la oportunidad de cumplir un sueño que parecía estar fuera de mi alcance y que más de una vez evitó que se convirtiera en una pesadilla. Por haberme enseñado a investigar no solo en el plano metodológico de la Neuroimagen y la Psicología Experimental, sino también en el plano personal. Y por estar a mi lado en momentos muy duros, como hace un AMIGO. Al Dr. Juan Carlos Bustamante, por esas incontables horas sentado a mi lado en las que me hizo entender qué era eso del análisis estadístico en neuroimagen. Por haber soportado que rechistara a la voz de la experiencia con una educación y paciencia ejemplares. Y por haber estado muy cerca aunque estuviese muy lejos. Me siento afortunada de haber tenido a estos dos Señores directores de tesis porque me ha permitido conocer a dos grandes profesionales y, lo confieso, encariñarme con dos mejores personas.

En segundo lugar, quiero mostrar mi agradecimiento a mis compañeros de grupo. Por momentos hacer una tesis resulta duro y asfixiante, pero estar rodeada de personas como vosotros hace el camino mucho más llevadero. A Víctor y Paola, por vuestra ayuda constante y paciencia infinita. Cada uno de los estudios que componen esta tesis son en gran medida fruto de vuestra ayuda. A Marian, por ser mi punto de apoyo cuando todo se desmoronaba. A Eli y Anna, por hacer del lugar de trabajo un lugar genial. A Maya, por ser para mí un ejemplo de mente abierta en el que esta *cabezona de pueblo* debe fijarse. A Mireia, por ofrecerme una visión del mundo de la investigación cuatro pasos más allá de donde yo estaba. A Jesús, por mostrar un entusiasmo que sentí hace ya mucho tiempo.

Y a Noelia, por esforzarse en explicarme a las ocho de la tarde cosas que nunca llegaré a entender. Terminada la tesis, una de las cosas por las que me alegro de haberla hecho es porque me ha brindado la oportunidad de conocerlos y forjar una bonita amistad que no termina aquí.

Finalmente, agradecer a mis padres por respetarme y apoyarme en todos y cada uno de los zigzagueos de mi vida, aunque no entendieran muy bien *què fa esta xiqueta*. A mis hermanos, cuñados y amigos, por permitirme crecer junto a vosotros y respetar mi ausencia durante estos años. En especial, a mi cuñado Vicente, quien se sometió amablemente a la tortura de participar en los tres estudios que forman esta tesis y nos dejó hace apenas unos meses. GRACIAS ESTÉS DONDE ESTÉS. A Miguel, por respetarme y permanecer a mi lado, aunque viera como luchaba contra mí misma, y porque cruzarme en su camino y decidir caminar juntos sin preguntarnos hacia dónde vamos es, sin ninguna duda, lo mejor que me ha pasado en la vida. Y a ese ser que crece dentro de mí, por aguantar los nervios de su madre sin motivo alguno y darme fuerzas para cruzar esta puerta.

A todos gracias...

La puerta de la felicidad se abre hacia dentro,
hay que apartarse un poco para abrirla:
si uno la empuja,
la cierra cada vez más.

Soren Kierkegaard

Índice de abreviaturas

ACC (dACC/rACC): Anterior Cingulate Cortex (dorsal/rostral ACC)

BIS/BAS: Behavioral Inhibition/Behavioral Activation Scales

CCQ: Cocaine Craving Questionnaire

CSSA: Cocaine Selective Severity Assessment

DA: Dopamina

DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Cortex

DMC: Dual Mechanisms of Control

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

€: Euro

FEF: Fusiform Gyrus

GABA: Gamma-aminobutyric acid

ICA: Independent Component Analysis

IFG: Inferior Frontal Gyrus

IPS: Intraparietal Sulcus

I-RISA: Impaired Response Inhibition and Salience Attribution

IPFC: lateral Prefrontal Cortex

MDMA: Metilenedioximetanfetamina

MID: Monetary Incentive Delay

mPFC: medial Prefrontal Cortex

MRI: Magnetic Resonance Imaging

MT: Memoria de Trabajo

NAcc: Núcleo Accumbens

OFC: Orbitofrontal Cortex

PET: Positron Emission Tomography

pre-SMA: pre-Supplementary Motor Area

PFC: Prefrontal Cortex

PMC: Premotor Cortex

PPI: Psychophysiological Interaction

RMf: Resonancia Magnética Funcional

\$: dolar

SAC: Sistema de Activación Conductual

SDS: Severity Dependence Scale

SIC: Sistema de Inhibición Conductual

SMA: Supplementary Motor Area

SN: Sustancia Negra

SNS: Striatal-Nigral-Striatal

SLH: Sistema de Lucha-Huida

SPECT: Single-photon Emission Computed Tomography

SSD: Stop-signal Delay

SSRT: Stop-signal Reaction Time

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

TOC: Trastorno Obsesivo-Compulsivo

TR: Tiempo de Reacción

TSR: Teoría de la Sensibilidad al Reforzamiento

VMPFC: ventromedial Prefrontal Cortex

VTA: Ventral Tegmental Area

Resumen

La recompensa refuerza la conducta y los procesos cerebrales necesarios para conseguirla, pero la recompensa no influye del mismo modo en todos los individuos. El objetivo de esta tesis ha sido estudiar la modulación producida por la magnitud de la recompensa monetaria sobre el procesamiento cerebral en la conducta dirigida a metas considerando las diferencias individuales en personalidad y condiciones clínicas como la adicción a la cocaína. Con esta finalidad se realizaron tres estudios. En el Estudio 1 y 2 la magnitud de recompensa monetaria se moduló paramétricamente en cinco condiciones (0€, 0.01€, 0.5€, 1€ y 1.5€), mientras que en el Estudio 3 se aplicaron dos condiciones de recompensa monetaria (0€ y 0.2€). Estas recompensas fueron contingentes a la ejecución en tareas de inhibición de participantes sanos para el Estudio 1, y en participantes con adicción a la cocaína en los Estudios 2 y 3. A nivel conductual, la recompensa monetaria produjo una mejora en la ejecución proporcional a la magnitud de la misma, estando en el Estudio 1 asociada a las diferencias individuales en la sensibilidad a la recompensa. La mejora en la ejecución conductual también se mostró en el Estudio 2 sin manifestarse diferencias entre controles y pacientes con adicción a la cocaína. De la misma forma, la recompensa mejoró la ejecución conductual de forma similar en controles y pacientes en el Estudio 3. En términos de activación cerebral, en el Estudio 1, el incremento paramétrico de la recompensa monetaria se asoció a un incremento de la activación de la corteza prefrontal dorsolateral y una reducción en la activación del caudado. El Estudio 2 mostró, bajo condiciones similares al Estudio 1, que los pacientes con adicción a la cocaína mostraron una activación reducida en la corteza prefrontal dorsolateral, pero incrementada en la corteza occipital, así como en la conectividad frontoestriatal. Además se mostró una asociación entre la severidad de la dependencia y el craving, con la modulación paramétrica de la recompensa en el globo pálido y el caudado, respectivamente. Finalmente, en el Estudio 3 la red frontoparietal izquierda mostró una activación incrementada en los pacientes con adicción a la cocaína asociada de nuevo a la severidad de la dependencia y a los años de consumo de cocaína durante la condición de recompensa. En conclusión, la magnitud de las contingencias de recompensa monetaria en tareas de inhibición mejora de forma proporcional la ejecución conductual y modula la activación cerebral de regiones frontales y estriatales clásicamente relacionadas con el procesamiento de recompensa y procesos de control cognitivo, en personas sanas y pacientes con adicción a la cocaína. Además, la tesis muestra la relación

entre la mejora conductal bajo condiciones de recompensa y la personalidad, así como entre variables clínicas asociadas a la severidad de la dependencia y la activación cerebral, que muestran la relevancia de las diferencias individuales para la comprensión del funcionamiento cerebral.

Justificación

Una de las metas que persigue todo ser humano es la obtención de una recompensa; ya sea una recompensa simple como conseguir comida o compleja como el reconocimiento social. La recompensa es un motivador de la conducta muy efectivo. La obtención de la recompensa refuerza la conducta y todos los procesos cognitivos utilizados para su ejecución, lo cual facilita un proceso de aprendizaje que hará que se repitan y refuercen si la recompensa fue lo suficientemente gratificante. Por tanto, la conducta dirigida a la meta de la obtención de una determinada recompensa y los procesos cerebrales que la sustentan no son inflexibles sino que dependen de cambios contextuales como por ejemplo la magnitud de la recompensa. Por otra parte, la fuerza motivadora de una determinada recompensa no tiene por qué afectar del mismo modo a todos los individuos, ya que existe una variabilidad interpersonal condicionada por la tendencia del individuo a realizar conductas de aproximación a la recompensa. La influencia de la recompensa sobre la conducta también puede verse afectada por las alteraciones funcionales que suponen diferentes condiciones clínicas como la adicción. De hecho, la sintomatología de las adicciones está estrechamente relacionada con cambios en la conducta dirigida a metas condicionada por el consumo de droga. Por tanto, la conducta del ser humano depende de factores motivacionales externos como las contingencias de recompensa y su magnitud, y de diferencias individuales en personalidad como los rasgos relacionados con la sensibilidad a la recompensa, además de las alteraciones patológicas de carácter motivacional que puedan afectarles.

Hasta el momento, se ha observado que tanto el incremento de la magnitud de la recompensa contingente a la correcta ejecución de una tarea, como las diferencias individuales que favorecen una mayor sensibilidad por la recompensa provocan una mejora en la conducta dirigida a metas, y una vigorización de los recursos cognitivos empleados para ello. Por otra parte, los estudios llevados a cabo en el campo de las adicciones muestran como los sujetos con patrones adictivos presentan una capacidad de control cognitivo alterada que se manifiesta en un déficit de control inhibitorio sobre la realización de conductas dirigidas al consumo de droga a pesar de las consecuencias negativas que le supone. El trabajo actual, trata de integrar una línea de investigación en la que el grupo de Neuropsicología y Neuroimagen funcional de la Universitat Jaume I

viene trabajando desde hace unos años y en la que se han investigado varios de los factores motivacionales comentados.

En esta tesis se intenta profundizar en la influencia que la magnitud de la recompensa tiene sobre la conducta dirigida a metas, analizando su relación con factores de diferencias individuales relacionados con la sensibilidad a la recompensa en participantes sanos y en condiciones clínicas como la adicción a la cocaína. Los resultados derivados de los estudios realizados aportarán datos empíricos e intentarán integrar la perspectiva experimental con las condiciones clínicas. Para ello, se hipotetiza que la magnitud de las contingencias monetarias por la correcta ejecución durante la realización de tareas de control cognitivo mejorará de forma proporcional la ejecución y la optimización los procesos cerebrales empleados de forma similar en sujetos sanos y en adictos. Esto a su vez, puede sugerir el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en el ámbito de la adicción como la asignación de recompensas contingentes a la realización de conductas que promuevan la abstinencia (ej. motivar a los adictos a acudir a las sesiones de los tratamientos regularmente) y mejoren el control sobre la conducta, añadidas a las estrategias que se suelen utilizar en las que se intenta hacer consciente al adicto de las consecuencias negativas del consumo haciendo hincapié en el castigo y no la recompensa. Sin embargo, no se puede esperar que el efecto de las contingencias monetarias sea el mismo en todos los adictos, ya que variables clínicas como la severidad de la dependencia pueden ser muy influyentes.

Existen multitud de aproximaciones para abordar estas cuestiones, de forma que las diferentes técnicas de estudio aportan información complementaria desde distintos puntos de vista. Las técnicas de neuroimagen y en particular la resonancia magnética funcional (RMf) permiten actualmente el estudio del cerebro *in vivo* en participantes humanos de forma no invasiva, por lo que suponen una excelente herramienta para la investigación básica y aplicada de las bases neurales de los procesos psicológicos. La mayoría de los estudios de RMf se han centrado en localizar las regiones cerebrales que subyacen a los diferentes procesos neuropsicológicos. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado también diversas aproximaciones que permiten estudiar la conectividad y la interacción entre diferentes áreas cerebrales. De esta forma, se considera que toda función o proceso cognitivo es el resultado del funcionamiento integrado de diversas áreas cerebrales, las cuales a su vez pueden estar especializadas en aspectos concretos de dicha

función (Friston, 2002, 2011). Así, para poder explicar de forma completa cualquier fenómeno psicológico desde una perspectiva neuropsicológica será necesario estudiar los sustratos cerebrales relacionados con la conducta y su integración en redes cerebrales más amplias.

El objetivo general de este trabajo es aportar datos empíricos sobre el papel de la recompensa y de su magnitud en la conducta dirigida a metas y en la modulación de la actividad cerebral de las regiones implicadas en la realización de tareas de inhibición con contingencias monetarias en participantes sanos y adictos a la cocaína. Para ello, en el Estudio 1 evaluaremos el efecto de la magnitud de las contingencias monetarias sobre la ejecución y la actividad cerebral durante la realización de una tarea Stroop en un diseño paramétrico con cinco magnitudes de recompensa con participantes sanos considerando las diferencias individuales en la sensibilidad a la recompensa. En el Estudio 2, aplicaremos el mismo paradigma que el Estudio 1 a un grupo de pacientes adictos a la cocaína para estudiar las diferencias entre sujetos sanos y pacientes. Finalmente, en el Estudio 3 compararemos la ejecución, así como la actividad de las redes cerebrales implicadas, en una tarea de señal de Stop con contingencias motivacionales monetarias de una única magnitud en participantes sanos y pacientes adictos a la cocaína.

1. MARCO TEÓRICO

Las metas deseadas dirigen la atención y de este modo el comportamiento (Dijksterhuis y Aarts, 2010). La conducta está realmente dirigida a metas solo si el agente cree que un determinado comportamiento hará que la consiga y si dicha meta es deseada (Wit y Dickinson, 2009). La obtención de una recompensa es una de las metas que persigue la conducta del ser humano. Para conseguirla, la cognición humana tiene la habilidad de regular, coordinar y secuenciar pensamientos y acciones gracias a su capacidad de control cognitivo (Braver, 2012; Ridderinkhof, Ullsperger, Crone, y Nieuwenhuis, 2004; Winkler, Hu y Li, 2013), la cual incluye habilidades como la inhibición de respuesta, el control de la interferencia, la constante actualización de la memoria de trabajo (MT), y la capacidad de cambio de enfoque atencional (Friedman y Miyake, 2016). Por tanto, la recompensa no es solo el estímulo en sí, sino toda una serie de procesos psicológicos que reaccionan a él (Berridge y Robinson, 2003; Berridge y Kringelbach, 2008). En términos generales la recompensa podría definirse como la obtención de un estímulo o evento apetitivo al cual se ha dedicado tiempo, energía y esfuerzo (Arias-Carrión, Stamelou, Murillo-Rodríguez, Menéndez-González y Pöppel, 2010). A su vez, la recompensa induce un estado positivo (motivación apetitiva) que posteriormente y repetidamente promoverá una conducta condicionada de aproximación (Ikemoto y Bonci, 2014). La conducta dirigida a metas necesita pues transformar la información relacionada con la recompensa (procesamiento de la recompensa) en decisiones cognitivas abstractas (planificación cognitiva) que a su vez se transformen en acciones específicas para conseguirla (control motor) (Aarts, Holstein y Cools, 2011; Haber y Knutson, 2010). Por tanto, con el objetivo de conseguir una determinada meta, el ser humano emplea de forma armónica todo un conjunto de funciones cognitivas interrelacionadas entre ellas. Por ejemplo, el simple deseo de ganar un juego de cartas no es suficiente para hacerlo. Debemos aprender las normas y mantenerlas en mente, estar atentos al juego para recordar las cartas que ya se hayan jugado y mantener el impulso de jugar con nuestras mejores cartas demasiado pronto dependiendo de los objetivos del juego.

Braver (Braver, 2012) propone un marco teórico conocido como el modelo de los Mecanismos Duales de Control (DMC, del inglés: *Dual Mechanisms of Control*). Este

modelo plantea que la motivación o los procesos que conforman la recompensa, pueden afectar al control cognitivo de dos modos; (i) promoviendo un **control proactivo** en el que las representaciones mentales del objetivo se mantienen activas de una forma sostenida antes de que la situación de demanda cognitiva tenga lugar para que los sistemas atencionales, perceptivos y de acción se den de una forma óptima y así se alcance el objetivo deseado. O por otra parte, promoviendo un **control reactivo** donde las representaciones del objetivo se recuperan cuando son necesarias para que la atención, la percepción y acción ocurran como un mecanismo de corrección tardía. Mientras que el modo de control cognitivo proactivo se ha relacionado con la conducta dirigida a metas, el modo de control reactivo se ha relacionado con la conducta habitual “estímulo-respuesta” (Van Belle, Vink, Durston y Zandbelt, 2014). En ambos tipos de conductas, las contingencias de recompensa influyen de un modo diferente. En la conducta dirigida a metas el comportamiento está guiado por la evaluación constante y alerta de las contingencias ambientales y por tanto es sensible al valor y al resultado obtenido por sus acciones, mientras que la conducta habitual implica decisiones que se basan en los efectos que tuvieron contingencias previas (Morris y cols., 2016). Desde otro punto de vista, Aarts y cols. (2011) proponen que la motivación a través de la recompensa quizás actúa mejorando la ejecución y la cognición potenciando la flexibilidad cognitiva, la cual requiere del cambio atencional, o la focalización cognitiva, la cual precisa focalizar la atención. En este sentido, la influencia de la recompensa a través de uno u otro mecanismo vendrá determinada por factores propios del contexto (demandas de la tarea a realizar) y de la persona (rasgos de personalidad) (Braver 2012; Fuentes-Claramonte, 2015). Aunque la mayoría de los seres humanos combinan o alternan entre cada uno de los dos sistemas propuestos, muchas de las enfermedades mentales se han asociado a su desequilibrio (Morris y cols., 2016). Por tanto, la motivación apetitiva producida por la recompensa en ocasiones podría tener efectos perjudiciales sobre la conducta dirigida a metas, ya que al potenciar la flexibilidad cognitiva, las metas establecidas no tendrían el impacto necesario sobre la conducta haciendo que ésta sea poco adaptativa, como sucede en el caso de las adicciones (Aarts y cols., 2011).

La presente tesis doctoral se va a centrar en el estudio de la conducta dirigida hacia la meta de obtener una recompensa monetaria de diferentes magnitudes contingente a la correcta ejecución de tareas de control cognitivo en participantes sanos y adictos a la cocaína. Para ello se realizará una introducción teórica que constará de los puntos que se

describen a continuación. En primer lugar se enumerarán las principales regiones, sistemas y redes cerebrales implicadas en la conducta dirigida a metas y en el procesamiento de la recompensa. En segundo lugar, se realizará un resumen de los últimos resultados obtenidos en neuroimagen sobre el estudio de la influencia de la recompensa monetaria durante la realización de tareas cognitivas. En tercer lugar, se procederá a describir uno de los principales procesos de control cognitivo asociados con la conducta dirigida a metas, como son la inhibición motora y cognitiva. En cuarto lugar, se describirá la importancia de las diferencias individuales en sensibilidad a la recompensa en la motivación que guía la conducta dirigida a metas y sus implicaciones a nivel cerebral y conductual. Por último, se describen los cambios en la actividad de las regiones, sistemas y redes cerebrales implicadas en la conducta dirigida a metas como resultado de la adicción a la cocaína y su relación con variables clínicas como la severidad de la dependencia.

1.1 Bases neurobiológicas de la conducta dirigida a metas

“Motivación” y “cognición” son generalmente tratados como entidades psicológicas diferentes, aunque no está claro que dependan de diferentes regiones cerebrales (Braver y cols., 2014). La motivación se refiere a un estado interno que es impulsado por un estímulo externo con propiedades recompensantes que mejora y potencia tanto la conducta como la cognición (Aarts y cols., 2011). Como se ha señalado antes, para conseguir un objetivo, el cual suele tener propiedades recompensantes, es necesaria la integración de diferentes aspectos del procesamiento de la recompensa y sus efectos sobre las regiones cerebrales encargadas de la cognición y del control motor (Haber y Knutson, 2010).

En los siguientes apartados se procederá a describir: 1) las principales regiones cerebrales involucradas en la realización de conductas dirigidas a metas y en el sistema de recompensa (ver Haber y Knutson, 2010 para un análisis anatómico más exhaustivo); 2) el sistema dopaminérgico como principal sistema relacionado con la conducta dirigida a metas; y 3) las principales redes neuronales involucradas en la consecución de metas.

1.1.1 Regiones cerebrales

- *Córtex prefrontal lateral (IPFC: del inglés: lateral prefrontal cortex)*

El IPFC es un componente central entre el conjunto de regiones que sustentan el control cognitivo (Badre y Wagner, 2004; Koechlin y Summerfield, 2007) actuando como una zona de convergencia en la que se integra la información cognitiva y motivacional (Braver y cols., 2014).

Dentro de esta estructura se ha hecho énfasis el en giro frontal inferior (IFG, del inglés: *inferior frontal gyrus*, también llamado corteza prefrontal ventrolateral en su porción inferior), dado que se trata de una región que se activa de manera común en diferentes paradigmas de control cognitivo (Robbins, 2007), más concretamente en tareas de inhibición de respuesta (Aron, Robbins, y Poldrack, 2004, 2014; Criaud y Boulinguez, 2013; Swick, Ashley, y Turken, 2011). Además, la actividad del IFG parece ser sensible a la presencia de contingencias motivacionales durante la realización de tareas de inhibición, incrementando su actividad ante la posibilidad de conseguir recompensas monetarias por una ejecución correcta (Boehler, Schevernels, Hopf, Stoppel, y Krebs, 2014) y estos incrementos de actividad, además, van acompañados de una mejor ejecución en la tarea. Por tanto, esta área parece estar involucrada en la implementación del control cognitivo necesario para alcanzar la meta de conseguir una recompensa monetaria.

Numerosos estudios tanto en animales como en humanos muestran que la región más dorsal de la corteza prefrontal lateral (DLPFC, del inglés: *dorsolateral prefrontal cortex*) es un área fundamental en la regulación de la conducta dirigida a metas (Moghaddam y Homayoun, 2008). Estudios recientes sugieren que esta región se relaciona con la integración de la información cognitiva y motivacional (Ichihara-Takeda y Funahashi, 2008; Watanabe y Sakagami, 2007), ya que se considera fundamental en la representación y mantenimiento activo de la información relativa a la meta bajo condiciones que favorecen el control proactivo (Grandjean y cols., 2012; Lesh y cols., 2013); en el mantenimiento de las reglas y normas para realizar de forma correcta la tarea y obtener una recompensa por ello (Jimura, Locke y Braver, 2010; Miller y Cohen, 2001); y en la creación de una representación mental de la información relativa al contexto necesaria para ejecutar la tarea y actualizarla en función de sus consecuencias (Feil y cols., 2010). La interacción del DLPFC con la corteza cingulada anterior y con las cortezas parietales

parece ser clave para la realización de tareas que requieren control cognitivo (Badre y Wagner, 2004; Hakun y Ravizza, 2012; Vincent, Kahn, Snyder, Raichle, y Buckner, 2008). Por otra parte, el DLPFC tiene outputs hacia 1) áreas motoras como el área suplementaria motora (SMA, del inglés: *supplementary motor area*) y área premotora suplementaria (pre-SMA, del inglés: *pre-supplementary motor area*), cíngulo rostral, córtex frontal premotor y cerebelo, lo que hace que esta área esté implicada en el control de la conducta; y 2) campo ocular frontal (del inglés: *frontal eyesfield*) permitiendo controlar el desplazamiento de la mirada (Miller y Cohen, 2001). Además, de conexiones con el córtex orbitofrontal (OFC, del inglés: *orbitofrontal cortex*), lo cual es fundamental para el procesamiento de la recompensa y de la conducta dirigida a metas (Feil y cols., 2010). De igual modo, el DLPFC forma parte de los circuitos frontoestriales implicados en multitud de tareas de control cognitivo como la inhibición (Robbins, 2007) y en la interacción entre procesos motivacionales y cognitivos (Aarts y cols., 2011).

- *OFC*

El OFC recibe inputs de las cortezas sensoriales asociativas y de las áreas relacionadas con la obtención de recompensas, lo cual hace que sea una región fundamental en la integración de la información importante relacionada con las contingencias motivacionales (Moghaddam y Homayoun, 2008), ya que supone un nexo de unión entre las representaciones sensoriales de los estímulos y los resultados que se obtienen de las acciones que se llevan a cabo en el entorno (Haber y Behrens, 2014). Por tanto, el OFC no solo integra la información de diferentes modalidades sensoriales, sino que además responde selectivamente en función del valor que la recompensa tiene para el sujeto. De hecho, el OFC se ha relacionado con la toma de decisiones y la monitorización del valor actual de la recompensa (Elliott, Dolan, y Frith, 2000a; Kringelbach, 2005; Wallis, 2007). Por ejemplo, diversos estudios en humanos y animales han mostrado que el OFC responde a la presentación de alimentos o estímulos asociados a ellos cuando los sujetos tienen hambre pero deja de responder a ese alimento (y no a otros) una vez se ha comido (Critchley y Rolls, 1996; Gottfried, O'Doherty y Dolan, 2003; O'Doherty y cols., 2000; Rolls, Sienkiewicz y Yaxley, 1989). De igual modo, se ha observado la activación del OFC en tareas donde se requería la selección de respuestas en función del valor de la recompensa (Elliott y cols., 2000a), mientras que se ha visto que la lesión del OFC produce dificultades para cambiar la conducta en función de la contingencia (Baxter,

Parker, Lindner, Izquierdo, y Murray., 2000; Gallagher, McMahan, y Schoenbaum, 1999).

- *Córtex cingulado anterior (ACC, del inglés: anterior cingulate cortex)*

Junto con las áreas anteriormente mencionadas, el ACC constituye una de las estructuras cerebrales básicas en el control cognitivo (Carter y van Veen, 2007; Shenhav, Botvinick, y Cohen, 2013). Concretamente, está relacionada con la inhibición, pero mientras que el DLPFC ha sido asociado con la inhibición cuando ésta se produce de forma controlada, el ACC estaría relacionado con la inhibición cuando no es predecible (Feil y cols., 2010). De hecho, en mayor medida se la relaciona con la detección y monitorización del conflicto, así como el procesamiento de errores (Botvinick, Cohen, y Carter, 2004; Carter y van Veen, 2007). De acuerdo con esto, la función del ACC sería la de detectar el conflicto (entre estímulos, respuestas, etc.) para poner en marcha una serie de ajustes en las estrategias de control cognitivo y realizar la tarea satisfactoriamente (Botvinick y cols., 2004). Por lo tanto, la función del ACC puede constituir una de las bases para la interacción entre la motivación y la función ejecutiva al permitir integrar el control cognitivo con sus resultados, es decir, con los incentivos y otras variables motivacionales (Boehler y cols., 2014; Braver y cols., 2014; Shenhav y cols., 2013). De hecho, la conectividad entre diferentes regiones del ACC parece mediar entre la posibilidad de obtener una recompensa (región pregenual) y la ejecución de la tarea de forma adecuada para conseguirla (región dorsomedial) (Boehler y cols., 2014).

- *Córtex prefrontal medial (mPFC, del inglés: medial prefrontal cortex)*

Numerosos estudios de neuroimagen han mostrado la activación del mPFC durante la realización de tareas recompensadas monetariamente (Delgado, Nystrom, Fissell, Noll, y Fiez, 2000; Elliott, Friston, y Dolan, 2000b; Knutson, Westdorp, Kaiser, y Hommer, 2000; O'Doherty, Kringelbach, Rolls, Hornak, y Andrews, 2001; Pochon y cols., 2002). Su función está relacionada tanto con la anticipación de la recompensa (Knutson y Cooper, 2005; Knutson, Taylor, Kaufman, Peterson, y Glover, 2005), como con su recepción (Knutson, Adams, Fong, y Hommer, 2001; Knutson, Fong, Bennett, Adams, y Hommer, 2003; O'Doherty y cols., 2001; Yan y cols., 2016). De hecho, lesiones en esta área tienen como consecuencia que la conducta sea insensible a los cambios en el valor de sus consecuencias, lo cual puede relacionarse con los comportamientos compulsivos observados en diferentes patologías (Hitchcott, Quinn, y Taylor, 2007). Por lo tanto, el

mPFC estaría involucrado en la monitorización de la conducta relacionada con la obtención de recompensas, y con la aplicación de los ajustes relacionados con el control cognitivo a través de sus conexiones con el IPFC, es decir, la actividad del mPFC pondría en marcha los procesos del control del IPFC necesarios para regular la conducta de forma adaptativa (Ridderinkhof y cols., 2004).

- *Cuerpo estriado*

El estriado se divide en sus porciones dorsal y ventral. El estriado dorsal incluye el núcleo caudado y el putamen y recibe proyecciones del DLPFC y de otras regiones frontales dorsales. Por otro lado, el estriado ventral consiste básicamente en el Núcleo Accumbens (NAcc) y las porciones más ventrales del caudado y el putamen y recibe proyecciones de las regiones frontales ventrales como el OFC. El estriado ventral, particularmente el NAcc, se ha asociado a aspectos motivacionales (Depue y Collins, 1999) y el procesamiento de recompensa en diferentes fases, incluyendo anticipación pero también evaluación y reactividad (Liu, Hairston, Schrier, y Fan, 2011). Por ejemplo, el estriado ventral se activa durante la anticipación de recompensas monetarias (Costumero y cols., 2013a; Knutson y Cooper, 2005), y durante la presentación de imágenes eróticas (Costumero y cols., 2013b). Por otro lado, el estriado dorsal juega un papel importante en la selección e iniciación de la conducta motivada y en el aprendizaje de asociaciones “respuesta-consecuencia” en contextos recompensantes (Balleine, Delgado, y Hikosaka, 2007; Hikosaka, Bromberg-Martin, Hong, y Matsumoto, 2008). Concretamente, el putamen está más implicado en el funcionamiento motor (Simioni, Dagher, y Fellows, 2016; Xu y cols., 2016), mientras que el núcleo caudado está involucrado en funciones cognitivas y asociativas (O’Callaghan, Bertoux, y Hornberger, 2014). Por ejemplo, el caudado ha sido relacionado con la conducta dirigida a metas durante el procesamiento de la interferencia sin contingencias (Ali, Green, Kherif, Devlin, y Price, 2010) y con contingencias monetarias (Rosell-Negre y cols., 2016). De igual modo, ha sido relacionado con el aprendizaje de una acción y sus consecuencias (Balleine y cols., 2007; Tricomi, Delgado, y Fiez, 2004). Parece haber una corriente temporal de información desde el estriado ventral al dorsal. El NAcc y el caudado medial se activarían de forma temprana durante la anticipación o predicción de la recompensa encargándose de procesar características de la recompensa como la magnitud o la deseabilidad, mientras que otras características más complejas como la probabilidad o el esfuerzo influenciarían el procesamiento de la recompensa en áreas más dorsales del estriado.

- *Globo pálido*

El globo pálido conecta un gran número de estructuras relacionadas con el sistema de recompensa, incluyendo el NAcc y el mesencéfalo (Haber y Knutson, 2010). Estudios realizados en animales han relacionado este área con la conducta dirigida a metas (Arimura, Nakayama, Yamagata, Tanji, y Hoshi, 2013; Leung y Balleine, 2013; Saga, Hashimoto, Tremblay, Tanji, y Hoshi, 2013; Tricomi, Balleine, y O'Doherty, 2009). Sin embargo, Tricomi y cols. (2009) hablan de la implicación del globo pálido en la realización de la conducta habitual (diferenciándolas de la conducta dirigida a metas), ya que obtuvieron una mayor activación de esta área tal y como avanzaba el entrenamiento en una tarea instrumental a pesar de que el valor de la recompensa disminuyera.

- *Mesencéfalo*

Desde el mesencéfalo surgen las vías dopaminérgicas relacionadas con la motivación y el aprendizaje (ver apartado 1.1.2). Respecto a los aspectos motivacionales, se ha propuesto que estas vías responden ante la saliencia de incentivo (Berridge, 2007; Berridge y Robinson, 1998), la cual se define como un estado motivacional asociado a los estímulos deseados por el organismo que produce la atracción del organismo hacia el objeto deseado. Respecto a la función relacionada con el aprendizaje, participan en la asociación “estímulo-estímulo” o “estímulo-respuesta” cuando van seguidas de recompensa (Wise, 2004, 2008). Además de su función motivacional y de aprendizaje en la recompensa, el mesencéfalo ha sido relacionado con el procesamiento de estímulos relevantes en general (apetitivos, aversivos, dolorosos, novedosos, etc.) y con las respuestas de orientación hacia ellos (Bunzeck y Düzel, 2006; Horvitz, 2000; Knutson y Cooper, 2006; Lisman y Grace, 2005; Redgrave, Prescott, y Gurney, 1999; Redgrave y Gurney, 2006).

- *Otras regiones*

La habénula lateral se la ha relacionado con la flexibilidad conductual (necesaria cuando las contingencias de una acción cambian) a través de la organización de la conducta dirigida a metas en condiciones de alta demanda cognitiva (Baker, Oh, Kidder, y Mizumori, 2015). De igual modo se la asocia a funciones cognitivas de alto nivel como la toma de decisiones y procesamiento de la memoria (Mathis, Cosquer, Avallone, Cassel, y Lecourtier, 2015)

El tálamo es una estructura que conecta las estructuras corticales con las subcorticales. Concretamente, el tálamo dorsal-medial es el área donde proyectan las estructuras subcorticales relacionadas con la recompensa y donde se integra la información procedente de las áreas de asociación frontales relacionada con la recompensa (Haber y Knutson, 2010). De hecho, el tálamo y otras áreas subcorticales están normalmente coactivadas con el córtex prefrontal (PFC, del inglés: *prefrontal cortex*) durante la monitorización de la conducta y el comportamiento adaptativo (Ullsperguer, Danielmeier, y Jochem, 2014), así como la realización de conductas instrumentales, implicando procesos cognitivos como la atención, el arousal y el movimiento (Bradfield, Hart, y Balleine, 2013).

La ínsula se ha asociado con la anticipación tanto de recompensas como de castigos, ya que su actividad correlaciona con el arousal positivo y negativo (Knutson y Greer, 2008). Estudios recientes han mostrado que la ínsula está funcionalmente conectada con el NAcc (Camara, Rodríguez-Fornells, y Münte, 2008) y se ha propuesto que estas conexiones forman parte de una red relacionada con la anticipación de recompensas (Camara, Rodríguez-Fornells, Ye, y Münte, 2009).

La amígdala se considera asociada tanto al procesamiento de estímulos apetitivos como aversivos (Cardinal, Parkinson, Hall, y Everitt, 2002; Haber y Knutson, 2010; McClure, York, y Montague, 2004; Murray, 2007; O'Doherty, 2004). Estudios en animales y humanos han mostrado que esta zona está relacionada con la intensidad de los estímulos emocionales y con la codificación del valor de las recompensas (Anderson y cols., 2003; Corbit y Balleine, 2005; Gottfried y cols., 2003; Small y cols., 2003;). Por otra parte, Gruber y McDonald (2012) proponen que la amígdala y porciones ventrales de hipocampo, cuerpo estriado y la corteza prefrontal medial realizan una selección de la respuesta en base a asociaciones afectivas previas a fin de evitar estímulos de displacer, ignorar estímulos sin importancia, y enfocarse en los estímulos placenteros.

El córtex parietal forma parte de un conjunto de regiones que se activan en tareas relacionadas con la conducta dirigida a metas (Crittenden, Mitchell y Duncan, 2016), ya que se encuentra relacionado con el control cognitivo y atencional que permite la selección de la conducta adecuada para conseguir un reforzador (Anderson, Laurent y Yantis, 2014; Benn y cols., 2014; Erez y Duncan, 2015; Liljeholm, Dunne y O'Doherty, 2015; Waskom, Kumaran, Gordon, Rissman y Wagner, 2014). Concretamente el córtex

parietal parece estar relacionado con los procesos atencionales cuando el foco de la atención es tanto endógeno como exógeno (Hansen y cols., 2015). Por ejemplo, Anderson y cols. (2014) encontraron que el sulco intraparietal se vio implicado en la atención sesgada hacia estímulos asociados con la recompensa. Por otra parte, Liljeholm y cols. (2015) relacionaron el córtex parietal con la intención y la consciencia de la voluntariedad, ya que éste fue sensible a la devaluación de la meta.

El córtex occipital ha sido relacionado con la atención cuando se persigue una meta (Hansen y cols., 2015). Sherrill y cols. (2015) encontraron conexiones entre el córtex parietal y occipital durante la ejecución de una tarea de navegación dirigida a metas. Erez y Duncan (2015) observaron que el córtex occipital estaba implicado en la categorización de los estímulos relevantes e irrelevantes para la tarea. Sin embargo, Anderson y cols. (2014) demostraron que el córtex occipital respondía a los estímulos irrelevantes para la tarea pero que previamente habían sido asociados con una recompensa, lo cual mostraba que éste área proporciona prioridad atencional a la recompensa. De hecho, estudios anteriores utilizando tareas con contingencias monetarias que requerían del control atencional mostraron un aumento de la actividad de la corteza occipital bilateral (Ivanov y cols., 2012; Small y cols., 2005). Esto sugiere que la corteza occipital puede ser un área importante implicada en la dirección de atención, dependiendo del significado motivacional del estímulo. Por su parte Gómez y cols. (2011) mostraron que la información emocional modulaba la atención endógena en el córtex occipital favoreciendo de ese modo diferentes funciones adaptativas. Mientras que McMains y Kastner (2011) sugirieron que en el córtex visual interaccionan procesos cognitivos atencionales tanto “arriba-abajo” (del inglés: *top-down*) como “abajo-arriba” (del inglés: *bottom-up*).

1.1.2 Sistema dopaminérgico

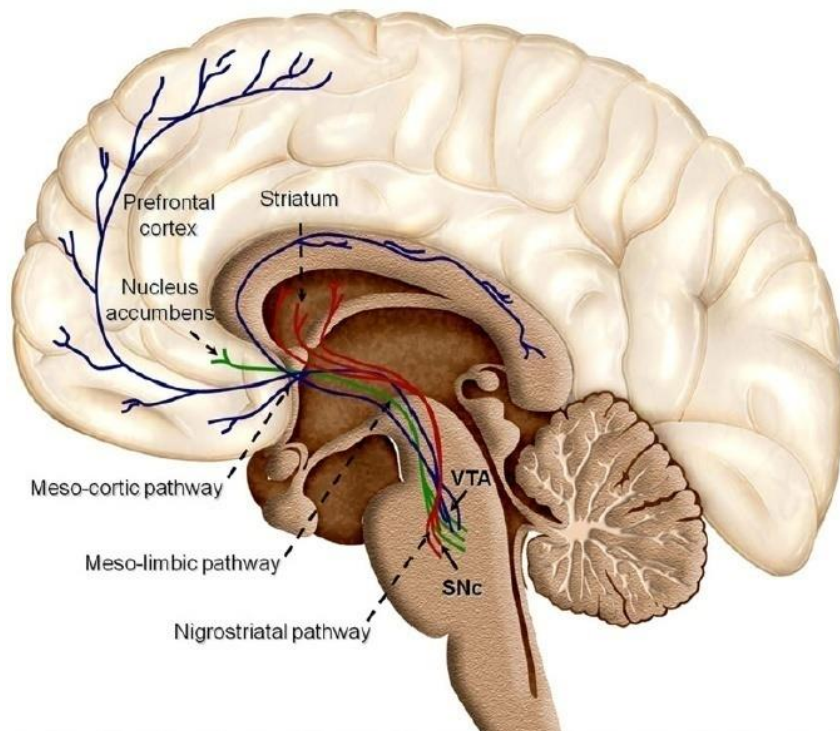
El circuito dopaminérgico y las áreas cerebrales relacionadas con la dopamina (DA) se han propuesto como principales componentes del sistema de recompensa (Arias-Carrión y cols., 2010; Berridge y Kringelbach, 2008; Ikemoto y Bonci, 2014; Wise, 2004). De hecho, desde mediados de los años 50, experimentos realizados en animales han mostrado la relación del sistema dopaminérgico con el placer, observando que las ratas aumentaban la autoestimulación cuando el foco se localizaba en áreas cerebrales conectadas con los

circuitos dopaminérgicos (Daniel y Pollmann, 2014). Numerosos estudios tanto en animales como en humanos apoyan la idea de que la DA es fundamental para el procesamiento de la recompensa y la conducta motivada. Por ejemplo, los agonistas dopaminérgicos incrementan la respuesta en el estriado ante recompensas inesperadas (Pessiglione, Seymour, Flandin, Dolan, y Frith, 2006) y ante la anticipación de recompensas (Ye, Hammer, Camara, y Münte, 2011), además de incrementar la elección de recompensas inmediatas en tareas de toma de decisiones (Pine, Shiner, Seymour, y Dolan, 2010). Los estudios en animales han mostrado la implicación de la DA en la motivación (especialmente en la motivación apetitiva) y en la conducta dirigida a metas, influyendo particularmente en las conductas de aproximación más que en las conductas consumatorias (Aarts y cols., 2011). De igual modo, las proyecciones dopaminérgicas al estriado y a extensas áreas de la corteza prefrontal y parietal, así como a estructuras límbicas como el hipocampo, hacen de este sistema de neurotransmisión un firme candidato a la regulación de la cognición de alto nivel. Cools (2011) propone que la DA influye directamente sobre la conducta dirigida a metas mediante la modulación de la actividad prefrontal, así como del hipocampo (afectando a la memoria) y sobre el estriado dorsomedial (caudado), permitiendo la regulación de la conducta de acuerdo a los objetivos de cada momento. Sin embargo, debemos tener en cuenta que las áreas relacionadas con el sistema dopaminérgico reciben influencia de muchos otros neurotransmisores como la serotonina, glutamato y la acetilcolina, el ácido gamma-aminobutírico (GABA, del inglés: *gamma-aminobutyric acid*) los endocannabinoides o la orexina (Barrot y cols., 2012; Calipari y España, 2012; El Khoury, Gorgievski, Moutsimilli, Giros, y Tzavara, 2012; Hayes y Greenshaw, 2011; Mark, Shabani, Dobbs, y Hansen, 2011; Pattij y Vanderschuren, 2008; Richard, Castro, DiFeliceantonio, Robinson, y Berridge, 2013), por lo que la actividad de estas áreas dependerá de la interacción de todos ellos.

Se han distinguido hasta siete circuitos dopaminérgicos, de los cuales el sistema eferente del mesencéfalo es el que se ha relacionado con el procesamiento de la recompensa. Este sistema comienza en el mesencéfalo y proyecta a diversas zonas del sistema límbico y cortical. El mesencéfalo es una estructura importante dentro del sistema de recompensa, ya que alberga los núcleos de las neuronas dopaminérgicas relacionados con la recompensa (ver Figura 1); Sustancia Negra (SN), área tegmental ventral (VTA, del inglés: *Ventral Tegmental Area*) y área retrorubral (Albanese, Altavista, y Rossi, 1986;

Halliday, Reyes, y Double, 2012; Hökfelt, Johansson, y Goldstein, 1984). De estos núcleos surgen diferentes proyecciones de las cuales se forman tres sistemas; (1) sistema nigrostriatal, se origina en la SN y se extiende hasta el núcleo caudado y putamen; (2) sistema mesolímbico, se origina en la VTA y proyecta hacia el NAcc, tubérculo olfatorio, septum, amígdala e hipocampo; y (3) sistema mesocortical, desde la VTA hasta el PFC, cíngula y perirrinal (Arias-Carrión y cols., 2010). El sistema nigrostriatal está involucrado en el control del movimiento voluntario, mientras que los sistemas mesolímbicos y mesocorticales, denominados mesocorticolímbicos están involucrados en la motivación, el aprendizaje por incentivos y la conducta dirigida a metas (Iversen, 2007; Wise, 2004).

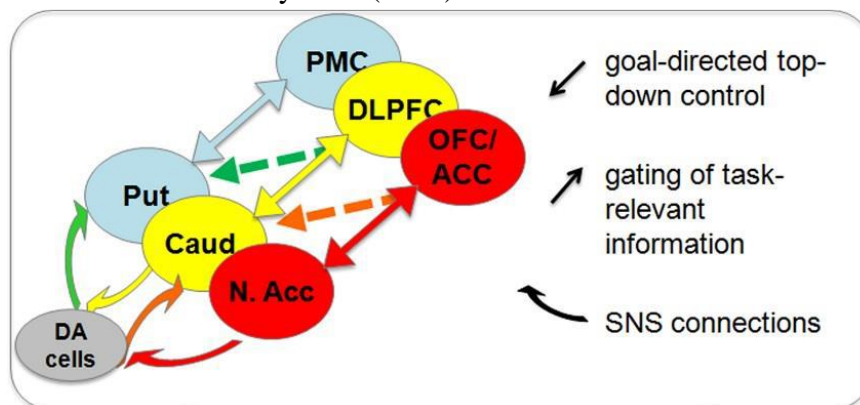
Figura 1. Localización de las principales áreas y subsistemas que forman el Sistema dopaminérgico. En rojo encontramos indicado el sistema nigroestriatal, en verde el sistema mesolímbico y en azul el sistema mesocortical. Tomada de Arias-Carrion y cols. (2010).



Prefrontal cortex: córtex prefrontal; Striatum: estriado; Nucleus accumbens: Nucleo Accumbens; Meso-cortic pathway: sistema mesocortical; Meso-lymbic pathway: sistema mesolímbico; Nigrostriatal pathway: sistema nigroestriatal; VTA: área tegmental ventral; SNc: sustancia negra.

El sistema dopaminérgico modula la interacción entre el estriado y las áreas prefrontales (Cools, 2011); formando así los circuitos frontoestriatales implicados en multitud de tareas de control cognitivo como la inhibición (Robbins, 2007), y en la interacción entre procesos motivacionales y cognitivos (Aarts y cols., 2011). Según Aarts y cols. (2011) (ver Figura 2), las neuronas dopaminérgicas proyectan al estriado, y éste a su vez al córtex mediante una serie de conexiones en espiral que van desde las regiones ventrales relacionadas con el control motivacional (NAcc, OFC y mPFC), pasando por zonas dorsales del estriado (caudado) relacionadas con el control cognitivo y conectadas con el DLPFC, hasta las regiones dorsolaterales (putamen, corteza premotora) asociadas al control motor. Por tanto, Aarts y cols. (2011) postulan un flujo jerárquico de información que va siempre desde las regiones ventromediales a las dorsolaterales a través del cual los objetivos motivacionales pueden influir sobre los procesos de control cognitivos y de forma sucesiva en los procesos de control motor. Sin embargo, las conexiones recíprocas entre el estriado y la corteza prefrontal implican que la influencia de una región sobre la otra puede darse en ambos sentidos, de modo que el estriado puede regular el input de información a nivel prefrontal, pero también la corteza puede ejercer un control “arriba-abajo” sobre el estriado (Cools, 2011). La modulación dopaminérgica en el control “arriba-abajo” se ve reflejada en el efecto que tiene el PFC sobre el estriado cuando por ejemplo se aprenden normas para realizar de forma correcta una tarea (Cools, 2011) o se realiza la regulación emocional cognitiva ante recompensas monetarias, la cual se relaciona con el aumento de la actividad del DLPFC y la disminución de la actividad del estriado (Staudinger, Erk, y Walter, 2011). Desde un punto de vista teórico, el modelo de DMC (Braver, 2012) propone que en contextos motivacionalmente relevantes (ej. con contingencias monetarias asociadas a la correcta ejecución), el IPFC favorece el funcionamiento más proactivo gracias a la liberación de DA a nivel prefrontal en el momento en que se presentan las señales que anticipan la recompensa. Como vemos, las características anatómicas y funcionales del sistema dopaminérgico le permiten tener un papel muy importante en la regulación de las funciones cognitivas relacionadas con la optimización de la conducta dirigida a metas (ej. maximizar la obtención de recompensas o minimizar la obtención de castigos), ya que la DA actúa como un neuromodulador, con conexiones a extensas áreas del cerebro influyendo así en diferentes regiones y redes cerebrales (Braver y cols., 2014).

Figura 2. Circuitos fronto-estriales y su conexión con las células dopaminérgicas del mesencéfalo. Tomada de Aarts y cols. (2011).



SNS: estriato-nigral-estriatal; N.Acc: núcleo accumbens; Caud: caudado; Put: putamen; OFC: córtex orbitofrontal; ACC: córtex cingulado anterior; DLPFC: córtex prefrontal dorsolateral; PMC: córtex premotor.

1.1.3 Redes cerebrales

La respuesta cerebral está determinada por la conectividad funcional (Voloh y Womelsdorf, 2016). Dicha conectividad funcional se muestra en forma de redes neuronales, las cuales se identifican como un conjunto de áreas cerebrales que 1) de forma consistente muestran fluctuaciones de actividad espontánea correlacionada y, 2) de forma característica responden a la vez durante la ejecución de determinadas tareas (Vincent y cols., 2008). Es decir, se trata de una actividad cerebral sincronizada rítmicamente que produce una coalición transitoria de neuronas para guiar el comportamiento (Voloh y Womelsdorf, 2016). El hecho de perseguir una meta puede llegar a modificar la conducta necesaria para conseguirla, lo cual podría afectar los procesos perceptuales y cognitivos relacionados con dicha conducta. Por tanto, el objetivo de conseguir una meta provocaría un aumento de la unión y la integración entre diferentes áreas que a su vez combinarían en forma de redes neuronales (Pessoa y Engelmann, 2010).

Dada la limitada capacidad de procesamiento del ser humano necesitamos un mecanismo selectivo que elija la información relevante, de modo que solo los objetos relevantes para conseguir nuestra meta sean procesados profundamente para responder a ellos de forma apropiada. Este rol selectivo se propone pertenece a los procesos atencionales (Chica, Bartolomeo, y Lupiáñez, 2013). Estudios de control cognitivo muestran de forma consistente como la actividad de la red frontoparietal está involucrada en el procesamiento de estímulos y la selección de respuestas (Corbetta y Shulman, 2002). Se trata de una red muy extensa (prefrontal anterior, DLPFC, ACC, el lóbulo parietal inferior

anterior y el córtex insular anterior) y anatómicamente interpuesta entre un gran conjunto de redes cerebrales (sensoriales, motoras y cognitivas), estando dicha interposición en el lóbulo parietal (Chica y cols., 2013; Power y Petersen, 2013; Vincent y cols., 2008). De hecho, la selección de estímulos se controla a través de la interacción de la red frontoparietal con los circuitos neuronales que representan las metas a conseguir incluyendo, entre otros, los circuitos prefrontales, cingulados y estriales (Womelsdorf y Everling, 2015). Se la ha relacionado con la realización de tareas complejas que precisan de la habilidad para inhibir (Stevens, Kiehl, Pearlson, y Calhoun, 2007; Zhang y Li, 2012), almacenar en la MT aquello que necesitamos ahora mismo y actualizar los cambios de norma que sufre el contexto en el que vivimos (Friedman y Miyake, 2016), y otras tareas cognitivas (Fassbender y cols., 2006). Entre las regiones que componen esta red se encuentran a su vez, patrones de conectividad funcional separados e interconectados entre las regiones dorsales y ventrales, dependiendo de si las demandas atencionales son “arriba-abajo” (dorsales) o de “abajo-arriba” (ventrales) (Parks y Madden, 2013). La atención es orientada de forma endógena (control “arriba-abajo” o atención voluntaria) hacia un estímulo que es relevante para una tarea en cuestión, ya sea porque el sujeto tiene la expectativa de que un estímulo relevante va a aparecer o porque un determinado incentivo deseado puede ser obtenido. De igual modo, la atención puede ser capturada de forma exógena (control “abajo-arriba” o atención involuntaria impulsada por el estímulo) por un estímulo saliente (Chica y cols., 2013). La red frontoparietal dorsal se encargaría de la atención endógena y exógena y la ventral en la reorientación y/o desenganche de la atención (Chica y cols., 2013; Power y Petersen, 2013).

Por tanto, las bases neurobiológicas de las conductas dirigidas a metas implican 1) regiones cerebrales frontales como el IPFC, OFC, ACC y mPFC, y regiones estriales dorsales (caudado y putamen) y ventrales (Nacc), entre otras regiones como el globo pálido o el mesencéfalo; 2) las conexiones frontoestriales moduladas a través del sistema dopaminérgico; y 3) las redes neuronales atencionales.

1.2 Neuroimagen y recompensa en tareas cognitivas

Estudios previos han mostrado como la obtención de una recompensa contingente a la correcta realización de una determinada tarea puede afectar de forma muy potente la cognición y/o la conducta en diferentes tipos de paradigmas que evalúan funciones cognitivas como la atención (Krebs, Schott, Schütze, y Düzel, 2009; Padmala y Pessoa, 2011; Stoppel y cols., 2011), cambio de set (Braem, Verguts, Roggeman, y Notebaert, 2012), MT (Beck, Locke, Savine, Jimura, y Braver, 2010; Gilbert y Fiez, 2004; Jimura y cols., 2010; Pochon y cols., 2002), toma de decisiones (Rogers y cols., 2004), inhibición de respuesta (Boehler, Hopf, Stoppel, y Krebs, 2012; Boehler y cols., 2014; Leotti y Wager, 2010) y procesos de control de la interferencia (Krebs, Boehler, Appelbaum, y Woldorff, 2013; Krebs, Boehler, Egnér y Woldorff, 2011; Krebs, Boehler, y Woldorff, 2010; Padmala y Pessoa, 2011; Soutschek, Stelzel, Paschke, Walter, y Schubert, 2014; Veling y Aarts, 2010). En la mayoría de estos estudios, se observó una mejora en la ejecución de la tarea (ej. mayor número de aciertos y menor tiempo de reacción, TR) y un aumento de la activación de las regiones cerebrales encargadas de la función cognitiva que evaluaban (ej. DLPFC para tareas relacionadas con el control de la interferencia). Por tanto, cuando se persigue una meta, en este caso la obtención de una recompensa monetaria, la conducta necesaria para conseguirla se optimiza y se ponen todos los recursos cerebrales a su disposición para hacerlo. Sin embargo, esto no permanece estático para todas las recompensas sino que, como toda conducta dirigida a metas, ésta depende del valor que se le asigne a dicha meta, ya sea intrínseca como la implicación emocional, o extrínseca como la cantidad de dinero recibida por hacer bien la tarea. Es decir, para que una conducta sea considerada como dirigida a metas ésta debe seleccionar y regular sus acciones en base a sus propias representaciones de las metas, lo cual implica que una conducta se debe modificar de acuerdo con el valor que se le dé a la meta perseguida (Aarts y cols., 2011; Verschure, Pennartz, y Pezzulo, 2014). De ello se infiere que, ante diferencias en la magnitud de las contingencias motivacionales, tanto la ejecución como el funcionamiento cerebral deben ser modificados para adaptarse a los cambios del contexto. De otra forma, la representación adecuada de las contingencias motivacionales (anticipación, respuesta y consecuencia) no garantiza el uso real de la información para el control de la conducta dirigida a metas (Zwosta, Ruge, y Wolfensteller, 2015).

1.2.1 Regiones cerebrales

Knutson y cols. (2001, 2003, 2005) estudiaron el efecto de las contingencias motivacionales de diferentes magnitudes monetarias utilizando la tarea de demora del incentivo monetario (MID, del inglés: *monetary incentive delay*). En Knutson y cols. (2001, 2003), se emplearon siete señales motivacionales anticipatorias (0\$, 0.2\$, 1\$, 5\$, -0.2\$, -1\$, -5\$) que avanzaban la posible obtención de dichas cantidades si el sujeto respondía dentro de un tiempo determinado a la presentación de un estímulo. En Knutson y cols. (2001), no se obtuvieron diferencias conductuales entre las diferentes condiciones motivacionales, pero a nivel funcional se observó que el caudado era sensible a la magnitud durante la anticipación tanto de la recompensa como del castigo; mientras que el NAcc era solo sensible a la magnitud durante la anticipación de la recompensa. En Knutson y cols. (2003) la magnitud sí que afectó a la ejecución de la tarea. Concretamente se observó que el número de aciertos fue mayor para las condiciones motivacionales mayores, tanto para recompensa como castigo. A nivel funcional el NAcc fue más sensible a la magnitud de la recompensa durante su anticipación (señal), mientras que el mPFC fue más sensible a la magnitud durante la obtención de la recompensa. En el estudio de Knutson y cols. (2005), además del efecto de la anticipación de la magnitud de las contingencias motivacionales (0\$, 1\$, 5\$), se estudió el efecto que podía tener la anticipación de la probabilidad de la obtención de la misma (alta, media o baja). Se observó de nuevo que el NAcc respondía a la magnitud de la recompensa durante su anticipación, mientras que esta vez el mPFC respondía a la variación de la probabilidad.

O'Doherty y cols. (2001) utilizando una tarea de inversión del aprendizaje en la que la elección de un estímulo correcto suponía la obtención de una recompensa monetaria y la elección de un estímulo incorrecto la pérdida de dinero, observó que la parte lateral del OFC se activaba con el castigo, mientras que la parte medial con la recompensa, siendo la intensidad de la activación de ambas áreas proporcional a la magnitud de la recompensa o castigo. De igual modo, Breiter, Aharon, Kahneman, Dale, y Shizgal (2001) observaron que la magnitud de la activación del NAcc, la amígdala y del hipotálamo reflejaba la magnitud de la recompensa obtenida durante una tarea de reconocimiento visual simple. Concretamente la tarea consistía en un juego en el que el sujeto debía reconocer qué tipo de histograma motivacional se le estaba presentando (bueno: 0\$, 2.5\$, 10\$; intermedio: 0\$, -1.5\$, 2.5\$; o malo: 0\$, -1.5\$, -6\$) y al azar obtenía una de las tres magnitudes que componían el histograma. Engelmann, Damaraju, Padmala y Pessoa (2009) utilizaron una

tarea con contingencias motivacionales (0\$, 1\$, -2.5\$, 4\$) que requería el empleo de control atencional. Observaron que tal y como aumentaba la magnitud del refuerzo (incluyendo la condición de evitación de pérdida; -2,5\$), mejoraba de forma lineal el número de aciertos (medidos a través de una puntuación de sensibilidad; d') sin obtener diferencias significativas entre los pares de condiciones motivacionales (ej. 1\$ vs -2.5\$) ni ningún efecto en los TRs. A nivel funcional observaron que la magnitud del refuerzo modulaba linealmente la activación de áreas encargadas del control atencional como son el sulco intraparietal (IPS, del inglés: *intraparietal sulcus*), ACC, área premotora suplementaria/ área motora suplementaria (pre-SMA/SMA, del inglés: *pre-supplementary motor area/supplementary motor area*), giro fusiforme (FEF, del inglés: *fusiform gyrus*), giro frontal medio e ínsula anterior.

Pochon y cols. (2002) demostraron que, utilizando una tarea en la que se requería el empleo de la MT con la anticipación de contingencias motivacionales de magnitud baja y alta, se activaba el DLPFC y la intensidad de esa actividad incrementaba de forma significativa solo cuando se ofrecía la recompensa alta. Ichihara-Takeda y Funahashi (2008) y Watanabe y Sakagami (2007) relacionaron el DLPFC con la integración de la información cognitiva y motivacional en primates, ya que su actividad se vio modulada por la calidad y cantidad de la recompensa durante la realización de diferentes tareas cognitivas. Por otra parte, Xue y cols. (2013) observaron que el DLPFC mostró un aumento de su actividad cuando el sujeto recibía un feedback negativo inesperado en comparación con la activación mostrada durante la adquisición de las recompensas durante una tarea de aprendizaje inverso, lo cual sugiere que el DLPFC tiene un papel fundamental en el control atencional provocando un incremento de la activación cuando las contingencias cambian.

1.2.2 Circuito frontoestriatal

Como hemos visto anteriormente, el cuerpo estriado se haya estrechamente relacionado con el PFC cuando se trata del procesamiento de información motivacional para la modulación de la conducta dirigida a metas. De hecho, Smith, Rigney y Delgado (2016) mostraron como los circuitos frontoestriatales estaban involucrados en el procesamiento de la recompensa, tanto de sus cualidades informativas como afectivas. Por otra parte,

Behan, Stone y Garavan (2015) observaron que ante la posibilidad de conseguir una recompensa monetaria por una inhibición correcta y la posibilidad de perder cierta cantidad de dinero por cometer un error, se dieron cambios en la conectividad funcional entre el IFG derecho y el estriado ventral y un enlentecimiento en las respuestas, lo cual se relacionó con el control proactivo necesario para conseguir la recompensa. En relación con esto, Staudinger y cols. (2011) mostraron como la regulación emocional cognitiva atenuó las medidas relacionadas con la motivación tanto a nivel conductual como a nivel de respuesta del estriado gracias al efecto regulador del DLPFC. Sin embargo, Lee y Grafton (2015) mostraron como la presencia de recompensas de gran magnitud alteraba la conectividad funcional de regiones en el DLPFC, ACC y estriado con la corteza motora, lo cual condujo a fallos en la ejecución de una tarea visuomotora.

1.2.3 Redes neuronales

En tareas similares a la MID, se ha observado que la anticipación de la recompensa (dinero, imágenes eróticas) modula positivamente la red frontoparietal (Costumero y cols., 2014). Estos resultados demuestran que la respuesta a la recompensa no solo depende de las “clásicas” áreas relacionadas con la recompensa, sino que afecta a las redes atencionales con el objetivo de integrar toda la información necesaria para producir una conducta que permita conseguir la meta deseada, la recompensa.

Por tanto, la conducta dirigida a metas es sensible a los cambios contextuales. Desde un plano experimental se ha procedido al estudio de las modificaciones que se producen en ejecución y actividad cerebral como consecuencia de la variación de la magnitud en las recompensas monetarias contingentes a la correcta ejecución de diferentes tareas cognitivas. La literatura previa ha demostrado como la magnitud de la recompensa monetaria mejora de forma proporcional la conducta y modifica la activación de regiones cerebrales en su mayoría frontales y estriatales, variando a su vez la conexión entre ellas como forma de regulación conductual. Por último, la red frontoparietal ha mostrado ser sensible a las recompensas tanto monetarias como emocionales.

1.3 Inhibición

La cognición humana tiene la capacidad de ajustar y guiar la conducta en un entorno siempre inestable en el que un comportamiento exitoso requiere flexibilidad para coordinar la iniciación y la inhibición de la conducta (Boehler y cols., 2012). De la inhibición subyacen un amplio rango de comportamientos críticos para el funcionamiento adaptativo dirigido a metas (Congdon y cols., 2012). Por una parte, permite suprimir una acción inapropiada o irrelevante para el contexto o momento actual, aunque en otro contexto o momento sí que fuera correcta (Ramautar, Slagter, Kok, y Ridderinkhof, 2006; Verbruggen y Logan, 2008) y, por otra parte, permite ignorar los estímulos distractores que interfieren en la consecución de la meta (Bunge, Dudukovic, Thomason, Vaidya, y Gabrieli, 2002; Grandjean y cols., 2012). Sin la capacidad de inhibir seríamos incapaces de evitar la ejecución de respuestas inapropiadas, de dotar al sistema cognitivo del suficiente tiempo para evaluar una situación antes de actuar, e ignorar los estímulos distractores o irrelevantes para la realización de una determinada tarea (Johnstone y cols., 2007). Por tanto, el déficit en la capacidad para inhibir pensamientos o acciones inapropiadas tiene como resultado un pobre control de impulsos, un síntoma característico de patologías como el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC) o la adicción (Bari y Robbins, 2013), lo cual dota al estudio de la inhibición de interés no sólo a nivel básico sino también a nivel clínico.

1.3.1 Procesos inhibitorios y paradigmas experimentales para su estudio

Existen diferentes perspectivas a la hora de separar los diferentes procesos inhibitorios. Esta tesis se va a guiar por la clasificación que realiza Nigg (2000), en la que son clasificados en inhibición motora intencional y control de la interferencia. Sin embargo, diversos estudios han mostrado similitudes entre ambos procesos así como sustratos cerebrales comunes, por lo que la separación entre ambos procesos no está clara (ver Bari y Robbins, 2013 para una revisión). A continuación se describen los paradigmas más comunes para el estudio de ambos procesos inhibitorios. Es importante recordar que cuando se realiza un determinado paradigma experimental para evaluar un determinado proceso cognitivo es prácticamente imposible medir uno solo y eliminar el papel que desempeñan los otros procesos relacionados. Por ejemplo, es necesario prestar atención a las señales que indican algún cambio en el entorno para poder inhibir la corriente de

pensamientos o acciones que ya habían sido iniciados y que al cambiar la situación ya no son apropiados, y es necesaria también la toma de decisiones para seleccionar otros nuevos. Por lo tanto, solo con una coordinación entre atención, inhibición y flexibilidad cognitiva podemos monitorizar nuestro comportamiento de forma exitosa en relación al feedback interno y externo y actualizar los planes y objetivos que sean más útiles en un ambiente siempre cambiante (Bari y Robbins, 2013).

- *Inhibición motora intencional*

La inhibición motora se define como la supresión voluntaria de la conducta de acuerdo con un cambio ambiental (Nigg, 2000). Se inicia con la decisión de inhibir una acción y finaliza con el acto de inhibir en sí, el cual puede medirse mediante la no ejecución de una acción predominante. Según Bari y Robbins (2013) este tipo de inhibición es más voluntaria que la inhibición cognitiva (o control de la interferencia) y requiere siempre cierto grado de conciencia. Las tareas de inhibición motora permiten medir de forma objetiva la latencia y la eficiencia de los procesos cognitivos subyacentes y relacionarlos con sus sustratos cerebrales, sin olvidar que estos procesos y correlatos biológicos pueden ser compartidos por otros tipos de inhibición o procesos cognitivos. Las tareas más comunes son la de Go/No-go (Miller, Schäffer, y Hackley, 1991) y la tarea señal de Stop (Lappin y Eriksen, 1966; Logan y Cowan, 1984; Vince, 1948).

En esta tesis se ha empleado la tarea señal de Stop para el estudio de la inhibición motora intencional, por lo que será ésta la que se explique a continuación. En las tareas señal de Stop se establece una tarea primaria que suele ser una tarea de TR de elección, como por ejemplo responder a un estímulo en función de alguna característica del mismo (ensayos Go). Ocasionalmente, este estímulo al que el participante debe responder, va seguido de una señal de Stop que indica a los participantes que la respuesta a la tarea primaria debe inhibirse (ensayos Stop). Según el modelo de Logan y Cowan, (1984), conocido como *horse-race model*, la inhibición sería el resultado de la “carrera” entre dos procesos, el proceso Go que se inicia cuando se presenta el estímulo Go para dar una respuesta y el proceso Stop que se inicia cuando se presenta el estímulo Stop para tratar de frenar la respuesta ya iniciada al estímulo Go. El proceso que “gane la carrera” será el que se manifieste conductualmente. Los ensayos Stop, son idénticos a los Go, con la excepción de que tras un intervalo de tiempo variable denominado “retraso de la señal de Stop” (SSD, del inglés: *Stop-signal Delay*) se presenta la señal de Stop que indica a los

participantes que deben detener la respuesta que habían iniciado. Algunos paradigmas de señal de Stop utilizan un valor de SSD fijo, otros varían el SSD de forma aleatoria o pseudoaleatoria, mientras que otros utilizan un sistema de ajuste o *staircasing* (Logan y Cowan, 1984). El sistema de *staircasing* ajusta el SSD dinámicamente durante toda la tarea dependiendo de la ejecución del participante en el ensayo Stop previo. Si el participante consigue inhibir, el SSD aumenta haciendo la inhibición más difícil; mientras que si el participante no consigue inhibir su respuesta en el ensayo previo, el SSD disminuye haciendo la tarea más fácil. Este procedimiento asegura que los participantes consigan inhibir la respuesta en aproximadamente el 50% de los ensayos Stop (Logan, Schachar, y Tannock, 1997; Logan y Cowan, 1984) de forma que, en promedio, los procesos de Go y Stop "ganarían la carrera" la mitad de las veces según el modelo de Logan y Cowan (1984). De esta forma, se estima la latencia media del proceso Stop como la diferencia entre el TR medio de los ensayos Go y el SSD, lo cual se interpreta como el TR a la señal de Stop (SSRT, del inglés: *Stop-signal Reaction Time*). A nivel cerebral, según la revisión de Swick y cols. (2011) las tareas señal de Stop provocan activaciones en la ínsula /IFC de forma bilateral, giro frontal superior medial, giro frontal medio derecho y lóbulo parietal inferior derecho. Por otra parte, se ha observado un implicación de las redes motora, frontoparietal y *default* (Elton y cols., 2012; Fuentes-Claramonte y cols., 2016; Zhang y Li, 2012).

- *Control de la interferencia*

El control de la interferencia tiene lugar cuando la respuesta a una determinada característica o estímulo entra en conflicto con la respuesta a una segunda característica o estímulo objetivo (Bush, Whalen, Shin y Rauch, 2006; Zysset, Müller, Lohmann y von Cramon, 2001). Por tanto, el control de la interferencia o inhibición cognitiva se refiere a la supresión de un estímulo o característica estimular que impulsa a realizar una respuesta incompatible con la respuesta objetivo, a suprimir distractores que podrían ralentizar la respuesta objetivo o a suprimir estímulos internos (ej. pensamientos) que interfieren con la MT cuando estamos tratando de realizar una tarea que la requiere (Nigg, 2000). Existen multitud de tareas que evalúan el control de la interferencia como son la tarea *Simon* (Simon y Small, 1969), la tarea *Flanker* (Eriksen y Eriksen, 1974) o la tarea *Stroop* (Stroop, 1935). La tarea *Stroop* es la otra tarea que vamos a utilizar en esta tesis, por tanto, nos centraremos a continuación en su descripción. Durante la versión estándar de *Stroop color-word test* los sujetos responden a la dimensión relevante de la tarea (color de la

palabra ej. ROJO en azul: la respuesta es azul) mientras ignoran la dimensión irrelevante (significado semántico, rojo en el ejemplo anterior). Cuando ambas dimensiones son incongruentes se produce un conflicto, ya que ambas dimensiones interfieren entre ellas y perjudican la ejecución de la tarea, generalmente medida mediante el TR y el número de errores cometidos. Esto se produce porque existen dimensiones que son más fáciles de ignorar (color) que otras (leer la palabra) (Cohen, Dunbar, y McClelland, 1990), ya que se procesan de una forma rápida y automática (Nigg, 2000), lo cual hace necesario el control cognitivo para mejorar la ejecución. Existen adaptaciones de la tarea original (*Stroop color-word test*) para el estudio del efecto Stroop dentro del contexto de la RMf como la tarea *counting Stroop task*, en la cual los sujetos responden al número de palabras que aparecen en la pantalla (de una a cuatro) mediante la pulsación de un botón que previamente ha sido asociado con cada uno de los números (ej. para “tres” escrito dos veces, la respuesta correcta es dos y se pulsará el botón que haya sido asociado al número dos), e ignoran el significado del número (Bush y cols., 2006). A nivel cerebral, según el meta análisis de Nee, Wager y Jonides (2007), las diferentes versiones de Stroop muestran una lateralización izquierda debido a la naturaleza verbal de este tipo de tareas (en menor grado en el hemisferio derecho), generalmente localizadas en el DLPFC y mPFC, extendiéndose hasta el ACC y el córtex parietal posterior. El único estudio que ha investigado qué redes neuronales están implicadas en la realización de la tarea Stroop observó la activación de las redes cíngulo-opercular, frontoparietal, frontocingular, subcortical y ventral fronto-estriatal (Worhunskeyy cols., 2013).

En resumen, la capacidad de inhibición permite ajustar la conducta para conseguir una meta determinada a través de la supresión de una acción inapropiada (inhibición motora) y de ignorar aquello que interfiere en la consecución de nuestra meta (control de la interferencia). Por tanto, un déficit en la capacidad de inhibición se ve asociada a patologías mentales como el TDAH, TOC o la adicción. Para el estudio de la inhibición en esta tesis se han empleado la tarea *counting Stroop* y la tarea de señal de Stop.

1.4 La personalidad

Los procesos cerebrales relacionados con la conducta dirigida a metas pueden estar influenciados por las motivaciones propias de cada individuo, es decir, los individuos

difieren en cómo es de apetitiva una determinada recompensa y en cómo se desarrolla la estrategia o plan de acción dirigida a su obtención (Winkler y cols., 2013).

1.4.1 Teoría de la Sensibilidad al Reforzamiento (TSR)

En los años 70 Jeffrey A. Gray desarrolló su teoría neuropsicológica de la personalidad, la cual fue evolucionando durante los años posteriores hasta su última revisión en el año 2000 conociéndose actualmente como la TSR (Gray y McNaughton, 2000). En la TSR, Gray desarrolló un modelo conceptual del funcionamiento del sistema nervioso donde propone la existencia de tres sistemas neuroconductuales cuya función es la modulación sobre la emoción, la cognición y la conducta. Cada uno de ellos está especializado en detectar, procesar y responder ante determinados estímulos, de modo que, en presencia de uno de esos estímulos, el correspondiente sistema neural pondrá en marcha una serie de estados motivacionales, emociones, procesos de aprendizaje y respuestas conductuales a dicho estímulo (ver Corr, 2008 para revisión).

- *El Sistema de Activación Conductual (SAC)*. Sistema neuroconductual que responde a estímulos apetitivos (condicionados e incondicionados) y a estímulos que indican la omisión o terminación de un castigo. Cuando uno de estos estímulos está presente el SAC responde provocando (1) un efecto motivacional, debido al incremento del arousal que estimula y dirige la conducta hacia la fuente de reforzamiento, y (2) un efecto de aprendizaje, debido a que se dirige la atención hacia el estímulo de recompensa facilitando el procesamiento de la información y la creación de asociaciones “estímulo-estímulo” y “estímulo-respuesta” (Pickering y Gray, 2001; Pickering y Smillie, 2008; Smillie, Dalgleish, y Jackson, 2007). A nivel neurobiológico, el SAC se ha relacionado principalmente con las estructuras cerebrales pertenecientes al sistema dopaminérgico (Pickering y Gray, 1999, 2001). Se ha propuesto este sistema como principal a la hora de regular la conducta dirigida a metas (Avila y Parcet, 2002; Depue y Collins, 1999).

- *El Sistema de Lucha-Huida (SLH)*. Sistema neuroconductual que responde a estímulos aversivos (condicionados e incondicionados). Ante este tipo de estímulos, el SLH responde con conductas defensivas dirigidas a evitar o escapar de dichos estímulos. Para conseguirlo el individuo tiene dos opciones; luchar o huir, en función de lo que se denomina distancia de defensa. Esta distancia representa la intensidad percibida por parte

del sujeto del estímulo amenazante (Blanchard y Blanchard, 1990). Así, en distancias cortas, tienen lugar respuestas de lucha; mientras que en distancias intermedias o más grandes, se dan respuestas de escape o de congelación en los casos en que el escape no sea posible (McNaughton y Corr, 2004).

- *Sistema de Inhibición Conductual (SIC)*. El SIC es un sistema cerebral implicado en la resolución de conflictos. Según McNaughton y Corr (2004) los tipos de conflictos que pueden haber son: (1) aproximación-evitación (por una activación simultánea del SLH y el SAC en la que el individuo debe aproximarse a una situación amenazante), (2) aproximación-aproximación (por la existencia de dos posibles recompensas) y (3) evitación-evitación (por la existencia de dos posibles castigos). Como resultado de la activación de este sistema se produce una interrupción de la conducta actual, un aumento del afecto negativo, una focalización de la atención hacia la fuente de conflicto y un incremento del arousal.

1.4.2 Rasgos de personalidad de la TSR

La TSR describe la personalidad como diferencias individuales en la sensibilidad/reactividad de los diferentes sistemas neurales ante los estímulos a los que responden (Gray, 1970, 1982; Gray y McNaughton, 2000). Por tanto, la TSR propone un modelo biológico de la personalidad donde las diferencias individuales observables a nivel conductual que dan lugar a los diferentes rasgos de personalidad, son el resultado de diferencias individuales en la reactividad de determinados sistemas cerebrales. Es decir, las diferencias en la sensibilidad del SLH, el SIC y el SAC en determinados contextos darían lugar a diferencias de personalidad. Por ejemplo, una alta reactividad del SIC daría lugar a una mayor propensión a experimentar preocupación, rumiación y ansiedad. Por otra parte, se esperaría que los sujetos con una alta reactividad del SLH tuvieran una mayor propensión al miedo y a la evitación. Por último, se esperaría que una alta reactividad del SAC diera lugar a individuos más optimistas, buscadores de recompensas e impulsivos.

En general, la TSR postula la existencia de dos grandes rasgos de personalidad: la sensibilidad a la recompensa, asociada principalmente a las diferencias individuales a largo plazo en la sensibilidad del SAC, y la sensibilidad al castigo, asociada a las

diferencias individuales a largo plazo en la percepción de amenaza y ligada al SIC y al SLH (Corr, 2004; McNaughton y Corr, 2008).

En resumen, la TSR propone un modelo biológico de personalidad en el que los rasgos de personalidad son el resultado de las diferencias individuales en la reactividad de tres sistemas neuroconductuales. Postula dos grandes rasgos de personalidad, 1) la sensibilidad a la recompensa, el cual se asocia al SAC (ligado a estímulos apetitivos y sistema principal implicado en la conducta dirigida a metas), y 2) la sensibilidad al castigo, asociado al SIC (responde a estímulos aversivos) y al SLH (implicado en la resolución de conflictos).

1.4.3 Implicaciones conductuales y funcionales de la sensibilidad a la recompensa en tareas cognitivas con contingencias motivacionales

La TRS propone el sistema SAC como sistema neuroconductual mediador de las diferencias individuales en sensibilidad y reactividad a los estímulos apetitivos, de lo que se infiere que las personas con una alta reactividad del SAC destinarán un mayor número de recursos cerebrales al procesamiento de estímulos apetitivos (Barros-Loscertales y cols., 2010). Por tanto, aquellos individuos con una mayor sensibilidad a la recompensa quizás estimen como muy importante realizar correctamente tareas en las que la meta a perseguir sea la obtención de una recompensa (Braver, 2012). Barros-Loscertales y cols. (2010) observaron que en una tarea de discriminación visual en la que los estímulos se presentaban en un fondo con connotaciones afectivas (imágenes eróticas, neutras o aversivas), las puntuaciones en sensibilidad a la recompensa estaban asociadas con la activación del IPFC y PFC mesial izquierdos y con el córtex occipital derecho cuando el fondo en el que se realizaba la discriminación visual era con connotaciones eróticas, siendo estas algunas de las estructuras que han sido relacionadas con el SAC. Locke y Braver (2008) utilizando una tarea AX-CPT con contingencias motivacionales de tipo monetario, observaron que la activación del OFC, PFC frontopolar y núcleo caudado estaba relacionado con las puntuaciones en la escala SAC durante la condición de recompensa. La activación de estas áreas se relaciona con el mantenimiento en mente de la meta, por lo que los individuos con mayor sensibilidad a la recompensa parecen ser capaces de mantener activa la representación mental de la meta altamente recompensante y utilizarlo de forma apropiada para ejecutar correctamente las submetas que precisa la

tarea, lo cual apunta a la utilización de estrategias de control cognitivo proactivo (Locke y Braver, 2008). Además, durante la condición de recompensa los participantes disminuyeron su TR y obtuvieron una alta tasa de aciertos que correlacionaba positivamente con la puntuación en la escala SAC. Por tanto, los resultados apuntan a que los cambios motivacionales provocados por la recompensa monetaria modula la ejecución de la tarea a través de la actividad de las regiones cerebrales relacionadas con el control cognitivo, lo cual a su vez parece estar afectado por la personalidad de los participantes. Jimura y cols. (2010) aportaron datos empíricos que dirigían hacia esta afirmación. Los participantes realizaron una tarea de MT dividida en bloques con y sin contingencias motivacionales y observaron que todos los participantes realizaban mejor la tarea dentro del contexto motivacional (bloques recompensados), pero mejoraron más aun aquellos que puntuaron alto en sensibilidad a la recompensa. Además, dicha mejora conductual estaba relacionada con un aumento en la actividad del DLPFC derecho durante los bloques recompensados y con una disminución durante los bloques no recompensados, siendo este cambio de activación más pronunciado en los sujetos con mayor sensibilidad a la recompensa. Por otra parte, se ha observado que la sensibilidad a la recompensa ensalza la activación de las redes involucradas en la realización de tareas relacionadas con el control cognitivo como la tarea señal de Stop (Fuentes-Claramonte y cols., 2016) y las redes atencionales involucradas en la anticipación a la recompensa (Costumero y cols., 2013a). Los resultados mostrados sugieren que las diferencias individuales en sensibilidad a la recompensa podrían explicar las variaciones entre individuos en la tendencia a adoptar estrategias proactivas, especialmente en contextos motivacionales (Braver, 2012).

En resumen, los individuos con mayor reactividad del SAC y por tanto mayor sensibilidad a la recompensa se ven más implicados en aquellas tareas cuya meta sea la obtención de una recompensa. Por ello, a nivel experimental se ha investigado la relación de este rasgo de personalidad durante la realización de diferentes tareas cognitivas con diferentes tipos de contingencias motivacionales. La literatura previa ha mostrado como durante las condiciones motivacionales de recompensa la conducta se asocia a las diferencias individuales en sensibilidad a la recompensa. A nivel funcional, se muestra una asociación entre las puntuaciones en sensibilidad a la recompensa y los cambios en la actividad cerebral entre las condiciones motivacionales (ej. recompensa/no recompensa) tanto en regiones como en redes neuronales.

1.5 Adicción a la cocaína

La adicción puede ser vista como el punto final de una serie de transiciones que parten de una toma de droga inicial voluntaria y placentera, a una falta de control sobre el consumo de la misma (Everitt, 2014). Es decir, se pasa de un uso completamente recreacional a un consumo compulsivo, incontrolado y autodestructivo. La adicción refleja una alteración del comportamiento adaptativo en el que la selección de las conductas a realizar pasan de ser dirigidas a metas (intencional y flexible, ej. hoy me apetece consumir) a ser dirigidas por hábitos “estímulo-respuesta” (automáticos, impulsivos y compulsivos e inflexibles, ej. no sé por qué he consumido y ni me ha gustado) (Everitt, 2014; Everitt y Robbins, 2016; Halbout, Liu, y Ostlund, 2016; LeBlanc, Maidment, y Ostlund, 2013).

Para entender lo expuesto en el párrafo previo definiremos las conductas habituales “estímulo-respuesta” según Hitchcott y cols. (2007). Las condiciones estables “respuesta-resultado” provocan un cambio en el control de la respuesta que pasa de ser dirigido a metas a ser desencadenado por estímulos, el cual es denominado hábito. La naturaleza “estímulo-respuesta” de los hábitos se refleja en su insensibilidad a los cambios del valor del resultado una vez han sido instaurados. El cambio de la conducta dirigida a metas a conducta habitual permite el mantenimiento de una respuesta eficiente mientras se recolocan los recursos cognitivos en otras demandas. Sin embargo, la inhabilidad para cambiar de una conducta dirigida por hábitos a ser dirigida a metas, deja al organismo incapaz de adaptarse inmediatamente a las condiciones cambiantes del ambiente en el que se desenvuelve. Este déficit aparece en varias poblaciones psiquiátricas, como el caso de las adicciones, donde las funciones cognitivas generales están preservadas pero ejecutan comportamientos inadaptados de forma compulsiva que son fundamentalmente provocados por estímulos que fueron asociados al consumo de droga. Por ejemplo, la recompensa, a través de la motivación apetitiva o del deseo de consumo de droga, favorecería la conducta dirigida por el hábito de consumo obviando el impacto sobre la conducta que podría tener la meta de mantenerse abstinentes (Aarts y cols., 2011).

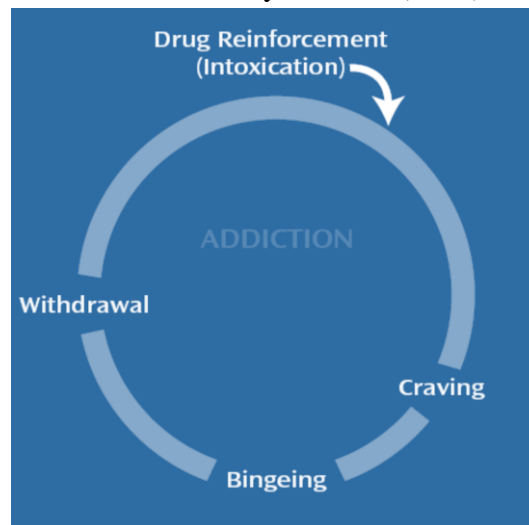
Por tanto, la repetida exposición a la droga y a todos los estímulos asociados (lugares, personas, rituales de consumo...) quizás prediga la disponibilidad de droga y evoque recuerdos sobre los efectos placenteros experimentados, lo cual podría provocar un fuerte deseo de consumo influyendo sobre el comportamiento, que mantendría las conductas de búsqueda y consumo de droga (Everitt, 2014; Leblanc y cols., 2013). Al tratarse de

conductas habituales dirigidas por estímulos, las acciones dirigidas a la obtención de la droga no disminuyen a pesar de que su valor motivacional ha sido devaluado, sino que se mantienen estables independientemente del valor actual que tenga la meta (Everitt, 2014; Everitt y Robbins, 2016; Noël, Brevers y Bechara, 2013). Por consiguiente, la adicción se trata de una falta de control sobre la conducta, ya que pasa de ser guiada por la consecución de una determinada meta apetecible para el sujeto, a ser guiada por estímulos relacionados previamente con el consumo de droga, fuera del control voluntario del adicto y sin tener en cuenta que el resultado que se obtendrá con el consumo de droga ya no es tan apetecible como lo era cuando se instauró la conducta. Así pues, la adicción consta de una alteración en la interacción entre la motivación y el control cognitivo. Respecto a la motivación, la adicción se caracteriza por un aumento del valor motivacional de la droga y todo aquello relacionado con ella, a expensas de una falta de motivación por otros reforzadores dependiendo del estado de consumo (Barrós-Loscertales, 2016; Hommer, Bjork, y Gilman, 2011; Ikemoto y Bonci, 2014; Volkow y cols., 2010a). A nivel cognitivo, lo que se observa es una menor habilidad para inhibir las acciones asociadas con el fuerte deseo de consumo que provocan los estímulos asociados a la droga (Beveridge, Smith, Nader, y Porrino, 2009; Garavan y Hester, 2007). Todo ello tiene como resultado un patrón patológico y compulsivo de búsqueda de droga y de abuso de la misma del que el adicto no es consciente y que persiste a pesar de las consecuencias negativas que le suponen (Berridge y Robinson, 2003; Bustamante y cols., 2012; Goldstein y Volkow, 2011; Robinson y Berridge, 2008; Volkow, Wang, Fowler, y Tomasi, 2012).

Goldstein y Volkow (2002) explican el síndrome de la adicción como un síndrome de alteración de la inhibición de respuesta y de la atribución de relevancia del estímulo (síndrome I-RISA, del inglés: *Impaired Response Inhibition and Salience Attribution*). Este síndrome consiste en cuatro dimensiones interrelacionadas en un circuito (ver Figura 3): intoxicación por la droga, deseo por el consumo de droga, consumo compulsivo de la droga y abstinencia. La intoxicación produce fuertes efectos que se basan en el refuerzo positivo (ej. euforia) y negativos (ej. pérdida de vergüenza o sentimientos negativos). El consumo repetido crea asociaciones entre la droga y dichos efectos, lo cual permite que se le atribuya una máxima relevancia a la droga y a los estímulos que la rodean (ej. personas con las que se consume, lugares y contextos de consumo). A su vez, la exposición a estos estímulos (ya sea vivencial o mental) produce el deseo de consumir,

ya que se haya asociado a la sensación placentera de consumo obviando, por otro lado, la sensación desagradable y las consecuencias negativas que supone. Además, el consumo compulsivo también se mantiene por la necesidad de no sentir los sentimientos desagradables que produce la abstinencia, incluso cuando el consumo de droga ya no se percibe como placentero (Goldstein y Volkow, 2002).

Figura 3. Representación esquemática de las manifestaciones conductuales del síndrome de adicción I-RISA. Tomada de Goldstein y Volkow (2002).



Drug reinforcement (intoxication): reforzamiento de la droga (intoxicación); Addiction: adicción; Craving: deseo intenso; Bingeing: atracón; Withdrawal: abstinencia.

En resumen, la adicción a la cocaína representa el resultado de una serie de transiciones en las que se parte de una conducta dirigida a la meta de la obtención de placer a través de su consumo, hasta una conducta dirigida por el hábito. Como conducta habitual, ésta se activa de forma irrefrenable ante cualquier estímulo que se relaciona con la cocaína y es insensible a la devaluación de la cocaína como productora de placer y a las consecuencias negativas que acarrea su consumo. Por tanto, la adicción a la cocaína implica una alteración en la interacción entre la motivación y el control cognitivo, en el que la cocaína y todos los estímulos asociados a ella tienen una importante fuerza motivadora que hace muy difícil la inhibición del deseo de consumo que produce.

1.5.1 Bases neurobiológicas de la adicción

El uso repetido de la cocaína provoca cambios estructurales y funcionales en el cerebro. Sin embargo, es realmente difícil diferenciar si los efectos cerebrales son efecto de la adicción a la cocaína o de la predisposición individual a consumir drogas y convertirse en adicto. De la misma forma, el estatus de tratamiento o consumo activo es una variable que determina la respuesta cerebral en la adicción a la cocaína (Barrós-Loscertales, 2016). En el núcleo de la adicción a la cocaína se encuentran las respuestas condicionadas a los estímulos asociados a su consumo (ej., objetos utilizados para consumir cocaína como un billete enrollado o personas que venden la cocaína), provocando un fuerte deseo de consumo el cual es un importante factor de riesgo en las recaídas (Goldstein y Volkow, 2011). Por otra parte, los adictos presentan déficits en procesos como la flexibilidad mental y toma de decisiones (Bolla, Cadet, y London, 1998), atención selectiva y sostenida, memoria y concentración (Berry y cols., 1993; Bechara, 2005; Hester y Garavan, 2004; Morgan y cols., 2006; Verdejo-García, Rivas-Pérez, Lopez-Torrecillas, y Perez-García, 2005; Tomasi y cols., 2007a). De igual modo, se ha observado una asociación entre el uso prolongado de cocaína y alteraciones funcionales en procesos inhibitorios (Ardila, Rosselli, y Strumwasser, 1991; Biggins, MacKay, Clark, y Fein, 1997; Colzato, van der Wildenberg, y Hommel, 2007; Fillmore y Rush, 2002; Horner, Scheibe, y Stine, 1996; Volkow, Ding, Fowler, y Wang, 1996) y conductuales como la realización de respuestas precipitadas, comportamiento perseverativo y la inhabilidad para adaptar el comportamiento a los cambios contextuales (Bauer, 2001; Colzato y cols., 2007; Fillmore y Rush, 2002; Lane, Cherek, Dougherty y Moeller, 1998; Ruiz, Paolieri, Colzato, y Bajo, 2014). Sin embargo, a pesar de que la adicción a la cocaína se caracteriza por un aumento del valor motivacional de la cocaína y todos los estímulos asociados a ella en detrimento de otros reforzadores, y un déficit en control cognitivo (Volkow y cols., 2012), la conducta dirigida a metas se ha visto beneficiada por las recompensas monetarias en funciones relacionados con el control cognitivo como la atención (Konova y cols., 2012), el aprendizaje espacial (Tau y cols., 2013) y toma de decisiones (Vadhan, Hart, Haney, van Gorp, y Foltin, 2009). Por lo tanto, conocer cómo se produce la interacción entre la recompensa y el control cognitivo parece ser un factor fundamental en el tratamiento de la adicción a la cocaína. De hecho, Garavan y Weirstall (2012) consideran que la curación de las adicciones puede ser concebida como una lucha por el control cognitivo sobre los procesos de saliencia del incentivo, por lo que es de suma

importancia conocer a nivel neurobiológico cómo los adictos tratan de controlar y suprimir el impulso por consumir.

1.5.1.1 Regiones cerebrales

Las regiones corticales y subcorticales han mostrado tener un rol muy importante en la regulación de los procesos cognitivos y motivaciones en la adicción. (Barrós-Loscertales, 2016). Según Volkow y cols. (2010b), las primeras modificaciones cerebrales fruto de la adicción se producen en las regiones subcorticales más primitivas relacionadas con el procesamiento de la recompensa. Posteriormente, se modifican áreas neocorticales relacionadas con funciones cognitivas más complejas como el aprendizaje (memoria, condicionamiento, habituación), control cognitivo (inhibición de impulsos, MT, toma de decisiones, posposición de la recompensa), consciencia (interiocepción) y emociones (sensibilidad al estrés y cambios de humor).

- Regiones Prefrontales

Los efectos agudos del consumo de droga se relacionan con el aumento de la perfusión de oxígeno y metabolismo de glucosa en el PFC (Goldstein y Volkow, 2011) mientras que los efectos a largo plazo se relacionan con su reducción. De hecho, la transición del uso de la droga voluntario al compulsivo, viene producido por una progresiva disminución del control prefrontal sobre las conductas de búsqueda y consumo de drogas (Everitt y Robbins, 2013). La función alterada del PFC puede provocar una capacidad de inhibición deficitaria y una anormal atribución de la saliencia de la droga, lo cual explicaría por qué la búsqueda y consumo de drogas se vuelve la principal motivación del adicto en detrimento del resto de actividades que no están relacionadas con la droga (Feil y cols., 2010; Noël y cols., 2013). Por tanto, el patrón de consumo compulsivo se mantiene por la falta de autocontrol para desenganchar la atención de las señales relacionadas con la cocaína y focalizarse en las acciones que estén dirigidas a una meta propia y ajena al consumo (Goldstein y Volkow, 2011). Por otra parte, el adicto no es consciente de la compulsiva búsqueda y consumo de droga ni de sus consecuencias negativas, lo cual sería parcialmente debido a la falta de control ejercida desde el PFC, ya que este área ha sido relacionada con la comprensión del mundo interno (Goldstein y Volkow, 2011).

A continuación se nombrarán los principales cambios neuropatológicos relacionados con la adicción en cada una de las regiones del PFC:

Las alteraciones en el control inhibitorio y la saliencia de estímulos se asocian con las modificaciones producidas por la droga en el IFG (Barros-Loscertales, 2016). La hiperactividad del IFG durante la tarea *Stroop-word* se relaciona con el sesgo atencional hacia los estímulos relacionados con la droga (Ersche y cols., 2010), mientras que su hipoactividad durante una tarea de control inhibitorio sin la aparición de estímulos relacionados con la droga se relaciona con el pobre control “arriba-abajo” observado en adictos y relacionado con la abstinencia y las recaídas (Barrós-Loscertales y cols., 2011).

La alteración del DLPFC implica déficits en el control atencional e inhibitorio y toma de decisiones (Barros-Loscertales, 2016). Se ha observado que el DLPFC se muestra hiperactivo ante estímulos relacionados con la droga (Bonson y cols., 2002; Grant y cols., 1996; Hanlon y Canterbury, 2012) y durante el deseo intenso de consumo (Hanlon y Canterbury, 2012), pero hipoactivo ante estímulos eróticos (Asensio y cols., 2010) y recompensas monetarias (Goldstein y cols., 2007a). Por otra parte, el DLPFC se muestra hipoactivo durante procesos de control cognitivo como la inhibición (Bolla y cols, 2003; Hester y Garavan, 2004; Salo, Ursu, Buonocore, Leamon, y Carter, 2009). De igual modo, los adictos a la cocaína muestran menor actividad del DLPFC cuando ejecutan tareas que implican toma de decisiones en las que se incluye la recompensa (Hanlon y Canterbury, 2012). Este patrón de activación quizás se encuentra asociado con la falta de regulación emocional en adictos (Goldstein y Volkow, 2002). Por tanto, la alteración funcional del DLPFC durante procesos emocionales, motivacionales y de control inhibitorio podrían estar asociados a la pobre toma de decisiones (Bolla y cols., 2003; Ersche y cols., 2005) y a la pobre monitorización de la conducta característica de los adictos a la cocaína (Paulus, Lovero, Wittmann, y Leland, 2008).

Las modificaciones funcionales provocadas en el OFC como consecuencia del uso prolongado de la cocaína implican alteraciones en la atribución de la saliencia, el procesamiento emocional, la interiocepción, el deseo intenso de consumo, el refuerzo y toma de decisiones (Barros-Loscertales, 2016). El OFC muestra hiperactividad cuando se procesan estímulos relacionados con la cocaína (Bonson y cols., 2002), tanto implícitos como explícitos (Hanlon y Canterbury, 2012), lo cual podría estar relacionado con el procesamiento de estímulos condicionados al consumo de droga y la ejecución de las

respuestas condicionadas durante la formación de hábitos. Sin embargo, el OFC muestra una hipoactividad a las recompensas monetarias (Goldstein y cols., 2007a). Por tanto, el OFC sería capaz de integrar los efectos reforzadores de la cocaína con los aspectos atencionales de la búsqueda de la misma (Hanlon y Canterberry, 2012). De igual modo, el OFC se activa cuando los adictos informan sentir un intenso deseo de consumo (Hanlon y Canterberry, 2012), aunque a su vez, se lo relaciona con su capacidad de supresión (Hanlon y Canterberry, 2012; Volkow y cols., 2010c). Por otra parte, el OFC está relacionado con la inhibición de respuesta, por lo que su falta de regulación podría contribuir al uso continuado de cocaína, ya que provocaría una toma de decisiones arriesgada y una falta de habilidad para anticipar los resultados (Hanlon y Canterberry, 2012).

Otra área muy cercana al OFC, el córtex prefrontal ventromedial (VMPFC, del inglés: *ventromedial prefrontal cortex*), también está implicada en el patrón adictivo provocando alteraciones en la motivación, reactividad al estrés, toma de decisiones, control inhibitorio y atribución de la saliencia (Barros-Loscertales, 2016). El VMPFC muestra hiperactividad ante estímulos relacionados con la cocaína (Grant y cols., 1996; Hanlon y Canterberry, 2012), lo cual podría justificar su rol en el sesgo atencional hacia los estímulos relacionados con la droga (Ersche y cols., 2010), e hipoactividad durante los procesos atencionales (Hanlon y Canterberry, 2012) y de control inhibitorio (Kaufman, Ross, Stein, y Garavan, 2003).

Los cambios neuropatológicos relacionados con la adicción en el ACC implican alteraciones en el procesamiento emocional, control atencional, monitorización del comportamiento y refuerzo (Barros-Loscertales, 2016). Por tanto, la falta de regulación del ACC en los adictos quizás sustente su falta de habilidad para controlar los fuertes deseos de consumo (Hanlon y Canterberry, 2012). El ACC se muestra hiperactivo a los estímulos relacionados con la droga (Childress y cols., 1999) y a su administración (Hanlon y Canterberry, 2012), pero hipoactivo a los estímulos eróticos (Asensio y cols., 2010) y durante la realización de tareas que requieren funciones como el control de la interferencia o la atención visual (Hanlon y Canterberry, 2012). Dado que la parte rostral del ACC (rACC) se relaciona con funciones emocionales y la parte dorsal (dACC) con las funciones más cognitivas, la investigación relacionada con las adicciones sugiere que el dACC está involucrado en el control cognitivo y el rACC en los aspectos emocionales de la adicción como el deseo intenso de consumo o los comportamientos compulsivos

(Goldstein y cols., 2009a). Dicho de otro modo, el dACC sería el responsable de la monitorización “arriba-abajo” y el rACC de la supresión del deseo de consumo (Goldstein y cols., 2009a; Volkow y cols., 2010c) siendo la hipoactivación del dACC la responsable de los déficits en control inhibitorio (Hester y Garavan, 2004; Kaufman y cols., 2003).

- Estriado

La transición de la conducta dirigida a metas a la conducta compulsiva característica de las adicciones se asocia a los cambios estructurales y funcionales de las regiones dorsales y ventrales del estriado (Everitt y Robbins, 2005, 2013; Murray y cols., 2014; Noël y cols., 2013). Las regiones estriatales ventrales están relacionadas con los efectos reforzadores de la drogas, ya que el aumento de DA en el NAcc produce la respuesta afectiva positiva y gratificante de la cocaína (Hanlon y Canterberry, 2012); con el abuso de la misma (Everitt y Robbins, 2005); y la adquisición y ejecución temprana de las conductas asociadas a la búsqueda de drogas que se encuentran bajo el control “acción-resultado” (Everitt y Robbins, 2013). De hecho, estudios tanto en RMf como en la Tomografía por Emisión de Positrones (PET, del inglés: *Positron Emission Tomography*) han mostrado una activación estriatal alterada durante el deseo de consumo intenso incitado por los estímulos asociados a la droga, cuando era autoinformado y durante la administración de cocaína (Hanlon y Canterberry, 2012). Tal y como la adicción progresa, la conducta está cada vez más controlada por las regiones estriatales dorsales (Everitt y Robbins, 2013, 2016; Hanlon y Canterberry, 2012; Konova, Moeller, Tomasi, Volkow, y Goldstein, 2013; Liu y cols., 2013). De hecho, se ha observado que los efectos agudos del uso de cocaína están mediados por el estriado ventral, pero tras un uso crónico de cocaína (12 años o más) los adictos muestran la disfunción del estriado dorsal (Hanlon y Canterberry, 2012). Esta transición impide que el valor motivacional de la droga sea devaluado, por lo que los estímulos relacionados con ella siguen teniendo tal relevancia que atraen toda la atención del adicto y lo impulsan a seguir consumiendo. De hecho, los cambios en el estriado sufridos por los adictos afectan la atención, memoria, control inhibitorio y monitorización de la conducta (Barros y cols., 2010). Es decir, el consumo de drogas acaba siendo una conducta habitual bien establecida que es controlada por la asociación “estímulo-respuesta” que se caracteriza por la respuesta compulsiva de búsqueda y consumo de droga ante los estímulos relacionados con ella (Everitt y Robbins, 2013). Se ha visto como el caudado se hiperactiva cuando los adictos reportan sentir la urgencia y el efecto agudo placentero de la administración de cocaína (Hanlon y Canterberry, 2012)

y ante los estímulos relacionados con la droga (Garavan y cols., 2000), lo cual sugiere que el caudado tiene un importante rol en la respuestas conductuales condicionadas. Por otra parte, el estriado muestra una reactividad reducida en adictos cuando se anticipan recompensas monetarias o se procesan estímulos eróticos (Asensio y cols., 2010), lo cual sugiere que la adicción mitiga las respuesta placentera a las recompensas que no estén relacionadas con la droga (ej. sexo, dinero,...).

- Globo pálido

Los estudios previos realizados en animales relacionan el globo pálido con la conducta habitual de búsqueda de droga (McFarland y Kalivas, 2001; Root, Fabbriatore, Ma, Barker y West, 2010; Stefanik, Kupchik, Brown y Kalivas, 2013; Tang, Fellows, Small y Dagher, 2012). Por otra parte, encontramos que la intoxicación o sobredosis por consumo de cocaína produce daños en el globo pálido (De Roock, Hantson, Laterre y Duprez, 2007; Renard, Brunel y Gaillard, 2009), lo cual sugiere que esta área podría ser un área diana de los efectos cerebrales inmediatos del consumo de cocaína.

- Mesencéfalo

El mesencéfalo responde ante la saliencia de incentivo (Berridge y Robinson, 1998; Berridge, 2007). En línea con dicha función, Goldstein y cols. (2009b) mostraron que en una tarea *drug-Stroop*, en la que aparecían palabras que representaban estímulos asociados a la cocaína (ej. raya) y palabras neutras, las palabras que estaban asociadas al consumo de cocaína producían un aumento de las activaciones en el mesencéfalo. Utilizando la misma tarea, Tomasi y cols. (2010) observaron un patrón de conectividad alterado en el mesencéfalo, el cual fue asociado a su vez, con un patrón alterado de activación/deactivación de las áreas relacionadas con la atención sostenida en adictos a la cocaína. De igual modo, Tomasi y cols., (2007a) observaron que los pacientes adictos a la cocaína mostraron alteraciones funcionales relacionadas con la atención durante una tarea de MT verbal en el mesencéfalo entre otras áreas. Por otra parte, diferentes estudios han mostrado una recuperación funcional del mesencéfalo en tareas de inhibición cuando los pacientes responden favorablemente al tratamiento (Balodis y cols., 2016; Mitchell y cols., 2013).

- Otras regiones

Lax y cols., (2013) muestran como la administración intermitente de cocaína a grandes dosis provoca la neurodegeneración de las conexiones de la habénula lateral, mientras que la estimulación cerebral profunda de esta área puede reducir la toma de cocaína, facilita la extinción de la conducta de consumo y reduce el número de recaídas inducidas en ratas entrenadas en la autoadministración de cocaína.

El tálamo ha sido relacionado con alteraciones en el refuerzo, monitorización conductual, control inhibitorio, atención y percepción (Barros-Loscertales, 2016). Se muestra hiperreactivo a los estímulos relacionados con la droga (Garavan y cols., 2000; Hanlon y Canterberry, 2012), y se relaciona con déficits atencionales (Tomasi y cols., 2007b).

La ínsula se ve afectada por el uso prolongado de cocaína implicando déficits en inhibición, monitorización conductual, emoción, refuerzo y el deseo intenso de consumo (Garavan, 2010; Verdejo-Garcia, 2010). El intenso deseo de consumo y la fuerte sensación placentera que provoca el consumo de cocaína correlacionan con el aumento de la actividad de la ínsula (Hanlon y Canterberry, 2012). De hecho, Naqvi, Rudrauf, Damasio, y Bechara (2007) mostraron que el deseo de fumar cesaba cuando la ínsula se encontraba dañada, lo cual se podría extrapolar a otro tipo de sustancias adictivas. Por otra parte, su hipoactividad se la ha relacionado con déficits en la monitorización conductual (Paulus y cols., 2008) y control cognitivo (Volkow y cols., 2010c).

La amígdala reacciona ante la presentación de estímulos relacionados con la cocaína (Bonson y cols., 2002). Además, aumenta su activación cuando provocan deseo de consumo (Hanlon y Canterberry, 2012), incluso cuando tales estímulos se presentaron tan rápidamente que los adictos eran inconscientes a su visionado (Childress y cols., 2008). De hecho, la amígdala sigue hiperactivándose a los estímulos relacionados con la cocaína cuando los adictos se mantienen abstinentes (Childress, y cols., 1999).

El córtex parietal se muestra hipoactivo en adictos a la cocaína durante tareas de control cognitivo (Barros-Loscertales y cols., 2011) y de MT (Bustamante y cols., 2011). De igual modo, tanto el córtex parietal como el temporal se han mostrado hiperactivos ante estímulos relacionados con la droga (Childress y cols., 1999; Garavan y cols., 2000; Grant y cols., 1996; Kilts y cols., 2001) e hipoactivos ante estímulos eróticos (Asensio y cols., 2010).

El córtex occipital se ha relacionado con los efectos perceptuales, atencionales y motivacionales de los estímulos relacionados con la droga (Barros-Loscertales, 2016). Estudios previos que evaluaban la ejecución de adictos a la cocaína en tareas que implicaban funciones de control cognitivo como la atención (Tomasi y cols., 2007b) y la MT (Tomasi y cols., 2007a) mostraron que, en comparación con los participantes sanos, los adictos mostraron hiperactividad en áreas del córtex parietal y occipital. Dichos resultados son interpretados como una mayor implicación de las redes atencionales visuales para compensar los déficits observados en adictos en control cognitivo.

El cerebelo ha sido relacionado con los efectos agudos y crónicos de la cocaína (Anderson y cols., 2006; Moreno-Lopez y cols., 2014). De hecho, estudios previos han encontrado hiperreactividad del cerebelo durante tareas de inhibición (Hester y Garavan 2004; Moeller y cols, 2014a) y la presentación de estímulos relacionados con la cocaína (Bonson y cols., 2002; Ersche y cols., 2010; Tomasi, Wang, Wang, Caparelli, Logan, y Volkow, 2015).

1.5.1.2 Sistema dopaminérgico

La DA está muy relacionada con los efectos estimulantes de la cocaína y con la adicción. Por tanto, los efectos neuropatológicos estructurales y funcionales de la cocaína están mediados por los circuitos dopaminérgicos (Goldstein y Volkow, 2002). Los efectos recompensantes de la droga se deben a su habilidad para incrementar los niveles de DA (Volkow y cols., 2012), ya que el primer mecanismo de acción de la cocaína es bloquear la recaptación de DA inundando de este modo la sinapsis con DA y provocando los efectos eufóricos y placenteros de su consumo (Hanlon y Canterberry, 2012). Este aumento de los niveles de DA facilita el aprendizaje de las asociaciones entre la droga y los estímulos que aparecen junto a ella (condicionamiento), y energiza la conducta de aproximación a la droga al aumentar las expectativas de la obtención de la misma (Volkow y cols., 2012). Estudios neuroquímicos muestran un gran y rápido aumento de los niveles de DA asociado con los efectos recompensantes de las drogas de abuso. Sin embargo, tras el abuso crónico y durante la abstinencia, la función dopaminérgica decrece (Volkow, Fowler, y Wang, 2003). Los cambios en los circuitos dopaminérgicos provocan también la disminución en la sensibilidad en los reforzadores naturales ya que la DA también media en el efecto reforzador de éstos (Hanlon y Canterberry, 2012; Volkow y

cols., 2012). Volkow y cols. (1996), utilizando la técnica de neuroimagen PET, postularon que la estimulación periódica y frecuente del sistema dopaminérgico secundario al uso crónico de cocaína favorecía la alteración de la activación de las áreas que lo componen perpetuando la administración compulsiva de la droga a través del intenso deseo de consumo y de la falta de control sobre él.

Según Aarts y cols. (2011) el flujo de información desde las regiones estriatales ventrales a las dorsales, gracias a sus conexiones dopaminérgicas, es la base del mecanismo autorregulador en el que las metas motivacionales influyen los mecanismos de control cognitivo y motor, lo cual favorece la flexibilidad cognitiva. Sin embargo, la motivación mediada a través de las conexiones DA no siempre lleva a comportamientos adaptativos que están bajo el control de las conductas dirigidas a metas (Aarts y cols., 2011) como ocurre en la adicción a la cocaína (Bustamante y cols., 2013; Everitt y Robbins, 2013; Fowler, Volkow, Kassed, y Chang, 2007; Garavan y Hester, 2007; Garavan, y Weierstall, 2012; Goldstein y cols., 2009c; Moeller, Tomasi, Honorio, Volkow, y Goldstein, 2012; Nutt, Lingford-Hughes, Erritzoe, y Stokes, 2015; Yager, Garcia, Wunsch, y Ferguson, 2015). Estudios en animales han demostrado como el circuito mesolímbico está relacionado con las propiedades recompensantes de la cocaína, pero tal y como el uso de la cocaína progresa hacia el abuso, dichas propiedades dejan de ser salientes y la toma de droga pasa a ser guiada por las respuestas condicionadas y la formación de hábitos, los cuales están mediados por el circuito DA mesocortical (Hanlon y Canterbury, 2012). La sensibilización de los circuitos DA tienen como resultado el ascenso de los procesos “estímulo-respuesta” y el incremento simultáneo en el control de la conducta por los estímulos relacionados con la droga, lo cual tiene como resultado la toma de droga compulsiva (Nelson y Killcross, 2006). De hecho, estudios experimentales de neuroimagen muestran como en las situaciones en las que se provoca el deseo de consumo a los adictos a través de la presentación de estímulos relacionados con la cocaína, se produce una mayor liberación de DA en el estriado dorsal (Everitt y Robbins, 2013). Por tanto, la liberación de DA dentro de los circuitos frontoestriatales parece estar implicada en la formación y ejecución tanto de la conducta dirigida a metas como por hábitos (Barker, Torregrossa y Taylor, 2013). Sin embargo, debemos tener en cuenta que existen otros sistemas de neurotransmisión afectados por el uso de sustancias estimulantes o que indirectamente median las funciones dopaminérgicas como son la norepinefrina, serotonina, glutamato o GABA. Por ejemplo, el vmPFC es una región importante en la

adicción pero sus efectos conductuales se relacionan tanto con la DA como con la serotonina (Barros-Loscertales, 2016).

Como hemos visto anteriormente, toda conducta dirigida a la consecución de una meta necesita de un correcto funcionamiento del control cognitivo. En el caso de la adicción es necesaria la correcta inhibición de la búsqueda y consumo compulsivo de droga, o dicho de otro modo, controlar los procesos ligados a la saliencia del incentivo que supone la droga. Para conseguirlo, el estriado actúa de forma coordinada con regiones de la corteza prefrontal, formando los circuitos frontoestriales (Robbins, 2007). Concretamente se refleja en el aumento de la actividad prefrontal y la disminución en la actividad estriatal (Garavan y Weirstall, 2012). Hay que tener en cuenta que el deficiente control “arriba-abajo”, a través del PFC, provoca el pobre control sobre el intenso deseo de consumo y el aumento de la conectividad funcional “abajo-arriba”, desde las regiones límbicas, se relaciona con el aumento de la reactividad a los estímulos relacionados con la droga (Worhunsky y cols., 2013).

A continuación se describen los principales circuitos frontoestriales cuya alteración se relaciona con las conductas adictivas (Feil y cols., 2010):

- Circuito dorsolateral. Se origina en el DLPFC y proyecta hacia el caudado dorsolateral. Se encarga del control cognitivo, concretamente de la planificación y organización, cambio de norma, atención e inhibición. Además, el DLPFC tiene un papel fundamental en la integración y selección de las conductas dirigidas a metas apropiadas, gracias a su capacidad de predecir información respecto a los posibles resultados contingentes de una determinada acción (tanto positivos como negativos). Por tanto, el déficit de este circuito podría estar relacionado con la selección inapropiada de conductas propias de la adicción como la búsqueda y consumo de droga sin tener en cuenta los resultados negativos que conllevan.

- Circuito orbitofrontal. Se origina en el OFC y proyecta hacia el caudado ventromedial. El déficit en este circuito está relacionado con los comportamientos sociales anómalos como las conductas impulsivas y desinhibidas, por lo que en adicciones lo asociaríamos a las conductas compulsivas y a las recaídas. El OFC es un área central en la motivación, en la percepción de los posibles resultados que guían la toma de decisiones y en la consiguiente implementación de la conducta elegida; por tanto, en la adicción se le relaciona con los aspectos impulsivos de la toma de decisiones. Las

conexiones del OFC con la amígdala y el NAcc le permiten generar expectativas sobre los posibles resultados, por lo que el déficit en este mecanismo predictivo explicaría por qué los adictos buscan continuamente el consumo de droga a pesar de las consecuencias negativas, ya que no son capaces de incorporar de forma adecuada los resultados negativos previamente aprendidos en el esquema de toma de decisiones. Por lo tanto, el rol del OFC en la toma de decisiones está fuertemente implicado en el continuado consumo de droga a pesar de saber que es dañino y que acarrea consecuencias arriesgadas.

- Circuito cingulado anterior. Parte del ACC y se proyecta al estriado ventral. Se asocia con el comportamiento motivado, la selección de respuestas, la focalización de la atención y la detección de error y conflicto, además de la predicción de la posibilidad de error. Por ello, el déficit en este circuito implica la falta de habilidad para evaluar las consecuencias negativas asociadas al consumo de drogas.

1.5.1.3 Redes cerebrales

Como hemos visto hasta el momento, la alteración del funcionamiento de diferentes regiones cerebrales, particularmente el PFC y el estriado, quizás subyazcan a los déficits en el control conductual y en la alteración de los procesos motivacionales relacionados con la recompensa en la adicción a la cocaína, provocando la búsqueda y consumo de cocaína de forma compulsiva. De igual modo, la conectividad entre estas regiones muestra que, tanto los procesos “arriba-abajo” como “abajo-arriba”, están involucrados en los déficits cognitivos y motivacionales observados en la adicción. Todo ello sugiere que las alteraciones cognitivas y los comportamientos adictivos quizás deban ser atribuidos a la forma diferente de funcionar de redes cerebrales en las que se relacionan diferentes regiones.

Se ha observado que la adicción a la cocaína afecta las redes neuronales implicadas en procesos motores, visuales, cognitivos y afectivos cuando se realizan diferentes tareas cognitivas (Costumero y cols., 2015; Elton y cols., 2012; Kilts y cols., 2014; Worhunsky y cols., 2013). De hecho, Elton y cols. (2012) definieron un clasificador binario de la adicción a la cocaína a través de las alteraciones que muestran los patrones de activación de diferentes redes neuronales utilizando una tarea señal de Stop. Kilts y cols. (2014) exploraron el rol de las redes neuronales implicadas en el sesgo atencional asociado con la adicción a la cocaína utilizando la tarea *drug-Stroop* y observaron que los pacientes

adictos a la cocaína mostraban un sesgo atencional hacia las palabras relacionadas con el consumo de cocaína asociado con la activación de redes neuronales implicadas en la atención y la atribución de la saliencia. Por otra parte, Costumero y cols. (2015) observaron como los pacientes adictos a la cocaína mostraron una menor implicación de la red frontoparietal durante la visión de estímulos apetitivos (imágenes eróticas), red que ha sido relacionada con procesos atencionales y ejecutivos (Chica y cols., 2013; Friedman y Miyake, 2016; Parks y Madden, 2013; Stevens y cols., 2007; Zhang y Li, 2012). Las alteraciones a nivel de red neuronal que presentan los adictos a la cocaína durante la ejecución de tareas cognitivas y afectivas son consistentes con los modelos de conectividad intrínsecos sobre control cognitivo y ejecutivo que se observan con el estudio del cerebro durante el estado de reposo. De hecho, las alteraciones observadas dentro y entre las redes cerebrales que subyacen los procesos atencionales, emocionales y de control inhibitorio se han observado en pacientes adictos a la nicotina, a los opioides y a la cocaína, concretamente, los adictos a la cocaína muestran una menor conectividad en la red atencional frontoparietal dorsal (Konova y cols., 2013). Aunque son pocos los estudios realizados hasta el momento en este campo, sus resultados apuntan de nuevo a una alteración en la integración entre procesos relacionados con el control cognitivo (falta de orientación de las redes atencionales hacia los estímulos salientes útiles en la correcta ejecución de la tarea) y los procesos motivacionales (saliencia de estímulos relacionados con la cocaína). De nuevo lo que se observa es una alteración de los procesos neuronales que consiguen guiar la conducta con el objetivo de obtener una determinada meta. De hecho, Kilts y cols. (2014) proponen el estudio de las redes atencionales hacia los estímulos relacionados con la droga como un indicador del riesgo en las recaídas. De igual modo, Hester y Garavan (2004) infieren que la red frontoparietal se vería asociada al sesgo atencional hacia estímulos relacionados con la droga y con las rumiaciones que muestran los adictos, ya que esta red está implicada en la MT y la atención.

En resumen, el uso repetido de la cocaína provoca cambios funcionales en el cerebro que subyacen al deseo de consumo provocado por los estímulos asociados a la cocaína y a los déficits en procesos de control cognitivo. Principalmente, se ha observado una alteración en el funcionamiento a nivel frontal y estriatal, ya que la conectividad entre ambas regiones, a través del sistema dopaminérgico, es clave en la falta de regulación cognitiva “arriba-abajo” necesaria para seguir una conducta dirigida a la abstinencia y el exceso de regulación cognitiva “abajo-arriba” es clave en el incontrolable de deseo de consumo. De

igual modo, la alteración de las redes neuronales atencionales, como la red frontoparietal, relacionadas con el sesgo atencional hacia los estímulos asociados con la droga y la falta de direccionalidad de la atención hacia otros fines más adaptativos, están implicados en la alteración de los procesos motivacionales y cognitivos propios del consumo de cocaína.

1.5.2 Influencia de las variables clínicas sobre las implicaciones neuroconductuales de la adicción

Los cambios neuropatológicos explicados en el apartado anterior dependen en gran medida del estado de consumo en que se encuentre el adicto (años de consumo, severidad, edad de inicio, gravedad de la dependencia...) y del estado del tratamiento seguido (consumo activo, abstinentes, meses de abstinencia, meses de terapia, tipo de terapia...). Entre los principales factores que influyen en los cambios neuropatológicos resultado del consumo crónico de cocaína encontramos la severidad de la dependencia (Jasinska, Stein, Kaiser, Naumer, y Yalachkov, 2014). Prisciandaro y cols. (2014a), consideran la existencia de dos aspectos dentro de la variable severidad de la dependencia: 1) el rasgo, que vendría definida por variables como los años de consumo, y 2) el estado, en la que participarían variables como el periodo de abstinencia y el craving o deseo de consumo. A continuación, se realizará una revisión de los principales estudios que muestran la importancia de las variables clínicas mencionadas en la funcionalidad cerebral.

La respuesta del sistema mesocorticolímbico ante los estímulos relacionados con la cocaína y la automatización de la respuesta conductual a los estímulos relacionados, a menudo ha sido relacionada positivamente con la severidad de la dependencia (Jasinka y cols., 2014), siendo dicha relación un factor muy importante en la transición de la conducta dirigida a metas a la conducta habitual guiada por estímulos característica de las adicciones. La evaluación de la gravedad de la dependencia se puede realizar desde un punto de vista clínico, a partir de la presencia o no de determinados síntomas y de sus repercusiones en la vida de la persona, no obstante, existen una serie de instrumentos diseñados para tal fin que puede resultar de gran utilidad. Volkow y cols. (2006) mostraron una relación positiva entre la respuesta del estriado ventral y dorsal durante la exposición a estímulos relacionados con la cocaína utilizando PET y la severidad de la dependencia. Por otra parte, Goldstein y cols. (2009a) mostraron una hipoactivación del

ACC dorsal y caudal ante estímulos neutros y no relacionados con la cocaína utilizando RMf, relacionando dicha hipoactividad con una mayor severidad de la dependencia (mayor frecuencia de uso). Ambos resultados son consistentes con la mayor saliencia de los estímulos relacionados con la cocaína en detrimento de aquellos que no lo están observada en pacientes. Por otra parte, Moreno-López y cols. (2012) evaluaron la asociación entre el metabolismo de diferentes áreas cerebrales durante el reposo y la severidad de la dependencia de cocaína, heroína, alcohol, éxtasis o metilenedioximetanfetamina (MDMA) y cannabis en una muestra de policonsumidores y observaron que la duración del uso de dichas drogas se relacionaba negativamente con el metabolismo del DLPFC, mientras que la severidad de la dependencia de cocaína, heroína y alcohol alteró el metabolismo de regiones parietales, temporales y frontales respectivamente.

Los largos periodos de abstinencia en el consumo de cocaína se han asociado con una recuperación funcional de diferentes áreas cerebrales (Bell, Garavan, y Foxe, 2014a; Bell, Foxe, Ross, y Garavan, 2014b; Beveridge y cols., 2009; Bustamante y cols., 2013; Costumero y cols., 2015; Moeller y cols., 2012) por lo que la reactividad a las señales relacionadas con la droga o la capacidad de control cognitivo y la actividad asociada a éste, se espera que difiera entre aquellos adictos que actualmente consuman cocaína a los que permanezcan en fase de abstinencia. Costumero y cols., (2015) observaron que la modulación de la red frontoparietal izquierda por parte de los adictos a la cocaína cuando procesaban imágenes eróticas impredecibles estaba asociada con el tiempo de abstinencia de los participantes, indicando que a mayor tiempo de abstinencia mayor modulación de esta red, lo cual fue interpretado como indicador de una recuperación de la funcionalidad de la misma. De igual modo, Bell y cols., (2014b) no obtuvieron diferencias entre adictos a la cocaína y participantes sanos ni en ejecución ni en activación de las áreas frontales y parietales durante la ejecución de una tarea go/no-go, atribuyendo dicha falta de diferencias al largo periodo de abstinencia de los adictos. Por otra parte, Bustamante y cols. (2013) observaron que los pacientes con un menor tiempo de abstinencia mostraron una mayor activación del estriado ventral durante la obtención de una recompensa monetaria durante una tarea MID. Dicho resultado sugirió que al principio de la abstinencia la actividad del estriado ventral aumentaba ante la recompensa monetaria porque puede ser considerada un reforzador secundario a la droga, pero su activación se volvería normal o disminuiría tal y como la abstinencia se prolongara. Como se ha visto el periodo de abstinencia podría predecir de algún modo la funcionalidad de las áreas o

redes involucradas en diferentes procesos cognitivos. De igual modo, podríamos considerar que la reactividad de esas áreas o redes cerebrales también podría predecir el éxito de la retirada del consumo de cocaína. De hecho, Hanlon y Canterberry (2012), mostraron que la hipoactivación observada en el VMPCFC durante una tarea de Stroop antes de empezar con el tratamiento predijo un corto periodo de abstinencia. De igual modo, Jia y cols. (2011) utilizando una tarea MID observaron alteraciones en el funcionamiento cerebral implicado en el procesamiento de la recompensa de forma previa al tratamiento, lo cual sugirieron podría predecir la capacidad de los pacientes adictos a la cocaína para permanecer abstinentes. De forma similar, Marhe, van de Wetering, y Franken (2013), observaron que la actividad cerebral reducida durante el procesamiento del error medida a través de una tarea Flanker durante la primera semana de tratamiento, fue asociada con un mayor uso de cocaína en los tres próximos meses de seguimiento.

Dentro de este apartado consideramos necesario mencionar el craving como principal alteración motivacional y signo de la severidad de la dependencia (Garavan y cols., 2000; Hu, Salmeron, Gu, Stein, y Yang, 2015; Jasinska y cols., 2014; Modesto-Lowe, Bursleson, Hersh, Bauer, y Kranzler, 1997). Según Crunelle, Veltman, Booij, van Emmerik - van Oortmerssen, y van den Brink (2012) el sesgo atencional, el craving y las recaídas están muy relacionados. El sesgo atencional hacia los estímulos relacionados con la droga se debería a la mayor sensibilidad hacia las recompensas asociadas a ésta, lo cual aumentaría la reactividad a las señales asociadas con la droga induciendo de este modo el craving, es decir, al sentimiento subjetivo de intensa necesidad de droga, lo cual en última instancia lleva a las recaídas. Quizá sea por esta razón por la que la mayoría de estudios relacionados con el craving han empleado el visionado de estímulos relacionados con el consumo de droga. En este sentido, Wexler y cols. (2001) observaron que en los pacientes adictos a la cocaína en comparación con el grupo control, la actividad del ACC aumentaba y la del PFC y lóbulo temporal disminuía durante la sensación de craving inducida por el visionado de videos en los que se mostraban gente consumiendo. Es más, durante la sensación de craving, los pacientes mostraron activaciones similares a los controles cuando veían videos tristes, lo cual sugiere que existe una asociación entre las respuestas cerebrales asociadas con los estímulos relacionados con la droga y los estados disfóricos, no con los eufóricos. El estriado ha sido una región relacionada con el visionado de estímulos relacionados con la droga. Bell y cols. (2014a) observaron un aumento de la activación del estriado ventral mientras veían estímulos relacionados con la droga y este

aumento de actividad correlacionó positivamente con la sensación de craving. Por otro lado, Volkow y cols. (2006) mostraron un incremento de la DA en el estriado dorsal durante el visionado de videos relacionados con la cocaína y la magnitud de dicho aumento correlacionó con el craving experimentado. Según estos autores, el estriado dorsal estaría implicado en el aprendizaje de hábitos y en la iniciación de acciones, lo cual se relacionaría con el craving, ya que se asocia al deseo de consumo que promueve la realización de las conductas necesarias para la obtención de la droga. De igual modo, Sinha y cols. (2005) indujeron sensaciones de craving a pacientes adictos a la cocaína a través de la incitación de estrés en situaciones de la vida cotidiana (ej. romper la relación con una persona significativa, discutir con un familiar o ser despedido) y esto se relacionó con un aumento de la actividad en el caudado. Los autores sugirieron que el estriado dorsal estaría relacionado con el aprendizaje de hábitos y las habilidades procedimentales, mientras que el estriado ventral estaría más relacionado con la sensación recompensante del consumo de droga. Así pues, el craving inducido por situaciones estresantes relacionado con el estriado dorsal podría representar la naturaleza automatizada, bien aprendida y basada en hábitos del craving y de las conductas de búsqueda y toma de droga característica de las adicciones. Los estudios relacionados con el craving no solo emplean el visionado de estímulos relacionados con la droga sino que también han empleado la ejecución de tareas que implican control cognitivo. Este es el caso de Li y cols. (2010), quienes encontraron que las regiones cerebrales relacionadas con la ejecución de la tarea señal de Stop también se encontraban implicadas durante la experimentación del craving, sugiriendo que la intensa respuesta somatosensorial que experimenta un adicto cuando siente craving, interfiere en la actividad necesaria para ejecutar tareas propias del control cognitivo y como resultado los adictos son incapaces de ejercer un buen control conductual. Hester y Garavan (2004, 2009) empleando una tarea de alta carga de MT y Garavan y cols. (2000) con el visionado de estímulos relacionados con la droga, asociaron el craving con la activación de las regiones corticales implicadas en la atención y las rumiaciones propias del alto deseo de consumo. Concretamente, Hester y Garavan (2004, 2009) observaron que los pacientes mostraban dificultad a la hora de ejecutar las tareas de MT y esto fue asociado a las rumiaciones que el craving provoca ya que interfiere con esta función. Estos últimos estudios muestran que los efectos de la cocaína sobre el cerebro son fundamentales en el control cognitivo y quizás contribuyen directamente a la vulnerabilidad de los pacientes hacia las conductas impulsivas automáticas, particularmente durante la sensación de craving (Hester y Garavan, 2004).

El hecho de estar o no siguiendo un tratamiento para dejar de consumir cocaína ha sido una variable relacionada con la activación de diferentes áreas cerebrales. Por ejemplo, Bonson y cols. (2002) y Grant y cols. (1996) observaron que el DLPFC se mostraba hiperactivo ante estímulos relacionados con la droga dependiendo del estado en el que se encuentre el tratamiento (Prisciandaro, McRae-Clark, Myrick, Henderson, y Brady, 2014b). De igual modo, Bustamante y cols. (2013), observaron que los pacientes con largos periodos de tratamiento mostraban un aumento de la actividad del estriado dorsal durante la anticipación de una recompensa monetaria en una tarea MID, lo cual fue asociado con una recuperación de la funcionalidad de esta área al ser capaz de adjudicar un mayor valor motivacional a la posibilidad de obtener una recompensa monetaria.

En resumen, uno de los principales factores que influyen en los cambios neuropatológicos resultado del consumo crónico de cocaína es la severidad de la dependencia, dentro de la cual se incluyen los años de consumo (rasgo), y el craving y el periodo de abstinencia (estado). La mayor severidad de la dependencia se ha relacionado con una mayor reactividad cerebral a los estímulos relacionados con la cocaína y con la hipoactivación cuando no lo están. En relación con esto, el craving se ha asociado con la actividad cerebral observada durante el visionado de estímulos relacionados con la cocaína y tareas relacionadas con el control cognitivo, lo cual sugiere una relación entre la sensación experimentada de craving y el riesgo de recaídas al predisponer al sujeto a realizar conductas habituales como el consumo y la dificultad de controlarlas al interferir en el control cognitivo. Por último, los largos periodos de abstinencia se han asociado con la recuperación funcional.

2. MARCO EXPERIMENTAL

2.1 Planteamiento de la investigación

Diversas líneas de investigación han mostrado como la obtención de una recompensa contingente a la correcta realización de una determinada tarea mejora la ejecución y aumenta la activación de las regiones cerebrales encargadas de la función cognitiva que evaluaban (Beck y cols., 2010; Boehler y cols., 2012; Boehler y cols., 2014; Braem y cols., 2012; Gilbert y Fiez, 2004; Jimura y cols., 2010; Krebs y cols., 2013; Krebs y cols., 2011; Krebs y cols., 2010; Krebs y cols., 2009; Leotti y Wager, 2010; Padmala y Pessoa, 2011; Pochon y cols., 2002; Rogers y cols, 2004; Soutschek y cols., 2014; Stoppel y cols., 2011; Veling y Aarts, 2010). Por tanto, cuando se persigue una meta, en este caso la obtención de una recompensa monetaria, la conducta necesaria para conseguirla se optimiza, y se ponen todos los recursos cerebrales necesarios para hacerlo. Por otra parte, las diferencias individuales en los sistemas motivacionales relacionados con el procesamiento de la recompensa como los rasgos de personalidad (ej. sensibilidad a la recompensa) y las enfermedades mentales (ej. adicción a la cocaína) influyen en la motivación, la cognición y la conducta. Entender cómo afectan las distintas magnitudes de la recompensa monetaria al funcionamiento cerebral estudiando su asociación con las diferencias individuales puede ayudar a comprender mejor la singularidad de los procesos de modulación de la motivación sobre la cognición.

La metodología básica que se utiliza en esta tesis se relaciona con la aplicación de una técnica con una importante relevancia científica como es la Imagen por Resonancia Magnética (MRI, del inglés: *magnetic resonance imaging*). Concretamente se utilizó la RMf, técnica que permite medir y cuantificar la actividad cerebral durante el procesamiento cognitivo. Se trata de una de las herramientas más utilizadas para el estudio del funcionamiento cerebral gracias a que posee una gran resolución espacial y una buena resolución temporal. Su carácter no invasivo permite el estudio *in vivo* de procesos perceptivos, cognitivos, emocionales y motores en humanos, a diferencia de otras técnicas de neuroimagen más invasivas como la PET o la tomografía por emisión de fotón único (SPECT, del inglés: *single-photon emission computed tomography*). Así pues, la RMf supone una técnica óptima para el estudio de las bases cerebrales de los procesos de motivación y control cognitivo, así como para investigar cómo éstos son modulados por las diferencias individuales o la adicción. En los tres estudios que componen esta tesis, además de los datos funcionales a través de la utilización de la RMf,

se obtuvieron datos conductuales y clínicos para ofrecer una mejor integración y validez a la interpretación funcional.

Para que una conducta esté guiada por la meta que persigue ésta ha de ser modulada por el valor que la meta en sí tiene para el sujeto que la ejecuta. Es decir, no puede permanecer estática a las modificaciones que la meta sufre en cuanto a deseabilidad y valoración. Por tanto, el papel modulador de la recompensa sobre la conducta dirigida a su obtención y el control cognitivo necesario para ello no se limita a un efecto absoluto, sino que debería ser variable en función del valor que se le asigna a la recompensa perseguida. La literatura previa ha mostrado como la modificación de la magnitud de la recompensa monetaria contingente a la correcta realización de tareas cognitivas modula su ejecución y la actividad cerebral de aquellas regiones involucradas (Engelmann y cols., 2009; Kuntson y cols., 2003). Sin embargo, la metodología elegida en la mayoría de ellos ha incluido el estudio de otros parámetros como la probabilidad de recompensa o su valencia (castigo vs. recompensa), lo cual dificulta la interpretación de los resultados en cuanto a la modificación exclusiva de la valoración o deseabilidad de la recompensa por la magnitud de la misma. Por tanto, esta tesis considera necesario el estudio de la magnitud de la recompensa monetaria durante los procesos de control cognitivo que apoyan la conducta dirigida a metas, ya que ayudaría a entender mejor dichos procesos, así como sus bases neurobiológicas. Para evaluar si la recompensa modula la actividad cerebral y la ejecución durante la conducta dirigida a metas de forma absoluta o relativa, en los tres estudios presentados en esta tesis, se utilizaron paradigmas de inhibición con diferentes condiciones en las que únicamente variaba la recompensa monetaria ofrecida por la correcta ejecución. En el Estudio 1 y 2, se utilizó un paradigma de control de la interferencia tipo Stroop con contingencias monetarias de variación paramétrica (0€, 0.01€, 0.5€, 1€ ó 1.5€), en el cual se midieron datos conductuales como el TR necesario para dar una respuesta y la tasa de errores cometida para cada una de las condiciones recompensantes. En el Estudio 3, se utilizó una tarea de inhibición de respuesta tipo señal de Stop con contingencias monetarias de una única magnitud (0€ ó 0.2€) en la que se calculó el SSRT como medida del TR a la señal de Stop.

El estudio de la modulación de la recompensa en la conducta dirigida a metas ha mostrado la influencia de las diferencias individuales en personalidad. En este sentido, el sistema BAS, tal y como la define la TSR de Gray, ha mostrado un papel modulador sobre la

cognición relacionada con el procesamiento de la recompensa y del control cognitivo (Barros-Loscertales y cols., 2010; Locke y Braver, 2008; Jimura y cols., 2010; Costumero y cols., 2013a, 2013b; Fuentes-Claramonte y cols., 2016). Por tanto, en esta tesis se considera importante evaluar si las diferencias individuales en rasgos de personalidad relacionados con la recompensa, como la sensibilidad a la recompensa, modulan la influencia de las contingencias monetarias de diferentes magnitudes sobre la conducta dirigida a metas y la actividad cerebral que la sostiene en personas sanas. En el estudio 1 se incluye la evaluación de las diferencias individuales en el rasgo de personalidad sensibilidad a la recompensa mediante el cuestionario BIS/BAS (Behavioral Inhibition/Behavioral Activation Scales) de Carver y White (1994). Está compuesto por una escala para la medida del SIC (escala BIS) y tres subescalas para la medida del SAC: Impulso (del inglés: *Drive*), búsqueda de sensaciones (del inglés: *Fun seeking*) y respuesta a la recompensa (del inglés: *Reward-Responsiveness*). Así también, la combinación de las mismas se ha usado como medida global del SAC (escala BAS).

El procesamiento cognitivo de la recompensa también puede verse afectado por las alteraciones funcionales que suponen diferentes patologías como la adicción. De hecho, la dependencia a la cocaína muestra una alteración en los procesos motivacionales y de control cognitivo relacionados con la conducta dirigida a metas, ya que su sintomatología está estrechamente relacionada con la pérdida de conductas dirigidas a una meta que no sea la obtención de la droga y una capacidad de control cognitivo alterada que se manifiesta en la realización de conductas no adaptativas dirigidas al consumo de droga debido a su pobre capacidad para inhibirlas a pesar de las consecuencias negativas que le supone. Así pues, en esta tesis se realizaron dos estudios en los que se comparaban pacientes adictos a la cocaína con un grupo de participantes sanos igualados en cuanto a las variables socio-demográficas durante la ejecución de dos tareas de inhibición. El consumo crónico de cocaína ha sido relacionado no solo con los cambios funcionales en áreas cerebrales frontales, parietales, límbicas y estriatales (Barros-Loscertales, 2016), sino también con la modificación de los sistemas frontoestriatales (Aarts y cols., 2011; Feil y cols., 2010) y con un déficit atencional relacionado con la alteración de la red frontoparietal (Costumero y cols., 2015; Hester y Garavan, 2004; Konova y cols., 2013). Por lo tanto, en estos dos estudios, además de la respuesta cerebral en diferentes regiones, se han empleado también metodologías como el análisis de Interacción Psicofisiológica (PPI, del inglés: *Psychophysiological Interaction*) para evaluar la conectividad entre las

regiones frontoestriatales o el análisis de Componentes Independientes (ICA, del inglés: *Independent Component Analysis*) para evaluar el patrón de activación de las diferentes redes atencionales para conferir a nuestros resultados mayor validez experimental y significado, y para facilitar la interpretación de los mismos. Llegar a interpretar esta gran complejidad podría ofrecer una visión neurocognitiva más aproximada a la realidad sobre trastornos mentales como las adicciones y ofrecer una importante base en la que promover tratamientos de éxito.

La adicción a la cocaína muestra una alta tasa de recaídas (Connolly, Foxe, Nierenberg, Shpaner, y Garavan, 2012). De hecho, una gran proporción de pacientes adictos a la cocaína que reciben tratamiento para su recuperación no alcanzan largos periodos de abstinencia (Ahmadi, Kampman, y Dackis, 2006; Carroll, 1997; Dutra y cols., 2008; Elkashef, Biswas, Acri, y Vocci, 2007; Knapp, Soares, Farrell, y Silva de Lima, 2007; Shearer, 2007). El déficit funcional de diferentes regiones cerebrales ha sido relacionado con un pobre resultado de las terapias conductuales utilizadas en el tratamiento de la adicción a la cocaína (Xu y cols., 2010). Por tanto, la activación cerebral quizás sea una medida más sensitiva a la predicción del éxito del tratamiento que los autoinformes o la ejecución de diferentes tareas (Brewer y Potenza, 2008). Así pues, resulta interesante evaluar la relación entre los efectos cerebrales observados en condiciones de recompensa durante la ejecución de tareas de inhibición y variables clínicas como la severidad de la dependencia o el craving para ayudar a interpretar los resultados y darles un significado clínico. Para la evaluación de la severidad de la dependencia se utilizaron varios tipos de medidas. Basándonos en Prisciandaro y cols. (2014a) y Moreno-López y cols. (2014), se emplearon los años de consumo acumulado hasta el último periodo de abstinencia como medida de la variable severidad de la dependencia, el cual fue recogido a partir de una entrevista semiestructurada con cada uno de los pacientes. Además, se evaluó la severidad de la dependencia haciendo uso de dos cuestionarios. Por una parte, la Evaluación de la gravedad selectiva de la cocaína (CSSA, del inglés: *Cocaine Selective Severity Assessment*) (Kampman y cols., 1998), donde el paciente evalúa 18 síntomas que suelen darse al inicio de la abstinencia (en las 24 horas posteriores a la última toma de cocaína) en una escala Likert de 0 a 7. Por otra parte, la Escala de Severidad de la dependencia (SDS, del inglés: *Severity Dependence Scale*) (Gossop, Griffiths, Powis, y Strang, 1992), la cual consta de 5 ítems que son valorados por el paciente en una escala Likert de 0 a 3 y evalúan de forma explícita los componentes psicológicos de la dependencia como la

falta de control sobre el consumo y la preocupación o ansiedad por el mismo. Por último, para la evaluación del craving o deseo de consumo se utilizó el cuestionario de Craving a la Cocaína (CCQ, del inglés: *Cocaine Craving Questionnaire*) (Tiffany, Singleton, Haertzen, y Henningfield, 1993). Este instrumento en su versión original está constituido por 45 ítems, pero resultaba demasiado extenso para su aplicación por lo que se aplicó la versión de 12 ítems de Muñoz-García, Martínez, Tejero, y Cepeda-Benito (2008) que consigue reproducir satisfactoriamente cuatro de las dimensiones teóricas propuestas por Tiffany y cols., (1990; 1993).

En resumen, en esta tesis doctoral se ha empleado la RMf para estudiar como la meta de obtener una recompensa monetaria de diferentes magnitudes contingente a la correcta ejecución de tareas de cognitivas de inhibición modula la conducta y la actividad cerebral dependiendo de diferencias individuales relacionadas con el procesamiento de la recompensa como los rasgos de personalidad o la adicción. En el Estudio 1 se explora este fenómeno en participantes sanos con diferencias en su sensibilidad a la recompensa. En el Estudio 2 y 3 se hace comparando participantes sanos y adictos a la cocaína.

2.2 Objetivos e hipótesis de la investigación

El objetivo general de esta tesis es estudiar la actividad cerebral durante la ejecución de tareas de control cognitivo con contingencias de recompensas monetarias variables en su magnitud, atendiendo al mismo tiempo a las diferencias individuales en personalidad y a la adicción a la cocaína. Este objetivo se recoge de manera específica en tres estudios. En relación a cada uno de ellos, los objetivos específicos de la investigación son:

Estudio 1

- a) Estudiar la modulación de la magnitud de la recompensa monetaria sobre la ejecución y la actividad cerebral durante el incremento paramétrico de las recompensas monetarias en una tarea de control de la interferencia tipo Stroop en participantes sanos.
- b) Evaluar cómo influyen las diferencias individuales en sensibilidad a la recompensa en dicha modulación.

Estudio 2

- a) Comparar el patrón de activación y conectividad frontoestriatal entre pacientes adictos a la cocaína y un grupo control durante el incremento paramétrico de las recompensas monetarias en una tarea de control de la interferencia tipo Stroop.
- b) Evaluar cómo influyen las diferencias individuales en variables clínicas como el craving y la severidad de la dependencia en dicha modulación.

Estudio 3

- a) Comparar la actividad de las redes funcionales implicadas en la ejecución de una tarea de inhibición conductual de señal de Stop con contingencias de recompensa monetarias de una única magnitud entre pacientes adictos a la cocaína y un grupo control.
- b) Evaluar cómo influyen las diferencias individuales en variables clínicas como la duración de la abstinencia, el craving o la severidad de la dependencia, en la actividad de las redes afectadas por el consumo prolongado de cocaína.

En base a estos objetivos se formulan las siguientes hipótesis, las cuales se presentan divididas según los estudios que componen esta tesis:

Estudio 1

- a) El incremento de la magnitud de la recompensa monetaria producirá una mejora proporcional en la ejecución y un cambio en la actividad de las áreas involucradas en la conducta dirigida a metas como el PFC o el estriado.
- b) La mayor sensibilidad a la recompensa estará relacionada con la mejora paramétrica en la ejecución conductual y en la actividad cerebral.

Estudio 2

a) El incremento de la magnitud de la recompensa monetaria producirá una mejora en la ejecución conductual en ambos grupos. Sin embargo, la actividad de las regiones prefrontales estará modulada de forma deficiente en el grupo de pacientes comparada con los controles, pero otras regiones mostrarán un patrón de compensación a la alteración prefrontal. Asimismo, la activación prefrontal en los pacientes estará relacionada con un patrón de conectividad frontoestriatal diferente en comparación con los controles.

b) Las variables clínicas como la severidad de la dependencia o el craving estarán relacionadas con la activación de regiones frontales y estriatales durante el aumento paramétrico de la magnitud de la recompensa.

Estudio 3

a) Las redes cerebrales implicadas en la tarea estarán moduladas de forma diferente en ambos grupos dependiendo de las contingencias de recompensa monetaria.

b) La modulación funcional de las redes cerebrales producida por la adicción a la cocaína estará relacionada con las puntuaciones de las variables clínicas.

Los estudios mediante los que se ponen a prueba estas hipótesis son investigaciones publicadas o enviadas para revisión a revistas internacionales, por lo que están escritos en inglés. A continuación se incluyen los estudios especificados tal y como se han publicado (Estudio 1) o han sido presentados para su publicación (Estudio 2 y 3).

Estudio 1

**Monetary reward magnitude effects on behavior and brain
function during goal-directed behavior**

Patricia Rosell-Negre, Juan Carlos Bustamante, Paola Fuentes-Claramonte,
V́ctor Costumero, y Alfonso Barrós-Loscertales

BRAIN IMAGING AND BEHAVIOR (en prensa)

ABSTRACT

Reward may modulate the cognitive processes required for goal achievement, while individual differences in personality may affect reward modulation. Our aim was to test how different monetary reward magnitudes modulate brain activation and performance during goal-directed behavior, and whether individual differences in reward sensitivity affect this modulation. For this purpose, we scanned 37 subjects with a parametric design in which we varied the magnitude of monetary rewards (€0, €0.01, €0.5, €1 or €1.5) in a blocked fashion while participants performed an interference counting-Stroop condition. The results showed that the brain activity of left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and the striatum were modulated by increasing and decreasing reward magnitudes, respectively. Behavioral performance improved as the magnitude of monetary reward increased while comparing the non reward (€0) condition to any other reward condition, or the lower €0.01 to any other reward condition, and this improvement was related with individual differences in reward sensitivity. In conclusion, the locus of influence of monetary incentives overlaps the activity of the regions commonly involved in cognitive control.

Key words: reward magnitude, reward sensitivity, fMRI, Stroop.

INTRODUCTION

Human cognition has the cognitive control capacity to adjust and flexibly guide people's behavior in changing environmental circumstances, especially in situations where distracting information or a prepotent response tendency must be ignored to successfully act in a goal-directed manner (Bunge et al., 2002; Grandjean et al., 2012). Since Stroop (1935) reported the Stroop effect, the Stroop task has become one of the most widely used paradigms to study cognitive control (MacLeod, 1991). In this study, we employed the interference counting Stroop condition as a goal-directed behavior, which has been employed as a variant to study the Stroop effect in the functional magnetic resonance imaging (fMRI) context (Barrós-Loscertales et al., 2011; Bush et al., 1998, 1999, 2006; Hayward, Goodwin, & Harmer, 2004). In this task, an automatic or predominant response tendency (word reading of number words; i.e., four) must be withheld in favor of a more controlled one (counting naming; i.e., two for “four, four” presentation). Reaction times (RTs) are typically slower for incongruent trials (twice the “four” word) than for congruent trials (four times the “four” word). This phenomenon is known as the Stroop effect, which has been widely replicated across several studies and the experimental conditions that involve participants in overcoming interference as goal behavior (Grandjean et al., 2012).

The Dual Mechanism of Control (DMC) framework hypothesizes that neurobehavioral adjustment, characteristic in cognitive control processes, changes from ‘proactive control’ (to maintain goal-relevant information before cognitively demanding events take place) to the ‘reactive control’ strategy (to detect and resolve cognitively demanding events after its onset), depending on situational demands or individual differences (Braver, 2012). In this study, we focus on analyzing high motivation in a high conflict expectation context, which are task conditions that involve a proactive control strategy (Grandjean et al., 2012; Soutschek et al., 2014; Soutschek, Strobach, & Schubert, 2013). In particular, we tested how increasing monetary reward magnitudes modulate behavioral performance (i.e., reaction time and accuracy) and brain activity by adding a blocked graded parametric variation of reward magnitude contingencies for correct performance under an interference counting Stroop condition with high conflict expectancy (e.g., low proportion of congruent trials).

Behaviorally, enhancement in goal-directed behavior during conflict processing has been related with high conflict expectancy (Carter et al., 2000; Funes, Lupiáñez & Humphreys, 2010; Logan & Zbrodoff, 1979; Soutschek et al., 2014, 2013) and enhanced levels of motivation (Krebs et al., 2013, 2011, 2010; Padmala & Pessoa, 2011; Soutschek et al., 2014; Veling & Aarts, 2010). Functionally, conflict expectancy involves frontal regions, including the dorsal ACC (dACC) and the medial superior frontal cortex, whereas reward motivation enhances brain activity in regions associated with proactive control, such as dACC, lateral PFC and the striatum (Soutschek et al., 2014). However, enhanced goal-directed behavior seems to engage similar or mutually influencing processes. Thus high conflict expectancy alone may already lead to an optimal processing mode so that high motivation could not activate any additional proactive processes, and vice versa (Soutschek et al., 2013). Therefore, we considered studying whether blocked conditions of increasing monetary rewards would affect general task performance and brain activation (Engelmann et al., 2009; Stoppel et al., 2011; Veling & Aarts, 2010) in an already stable high conflict condition. Consequently, we expected that as magnitude of reward increases, (1) task performance would improve and (2) activity in those brain regions involved in proactive control, such as the lateral PFC (Jimura et al., 2010) or the striatum (Aron, 2011), would change their activation accordingly.

Therefore, as providing a reward does not consistently instill proactive control in participants, because individuals may differ in their reaction to rewards (Braver, 2012; Jimura et al., 2010), we studied the relation of reward sensitivity trait to behavior and brain function in our study. Reward sensitivity reflects the persistency of the reward-triggered behaviors regulated by the reward system (Jimura et al., 2010), and helps explain the tendency to adopt a proactive control strategy, particularly under cognitive task conditions with a high reward motivational value (Braver, 2012; Jimura et al., 2010). Previous literature has suggested that reward sensitivity personality traits modulate the effects of a motivational context in demanding cognitive situations with greater performance enhancement (van Steenbergen, Band, & Hommel, 2009) and brain function modulation (Braver, 2012; Jimura et al., 2010; Locke & Braver, 2008). Apart from our main question, we also investigated the effects of individual differences in reward sensitivity on the behavioral performance and brain activation obtained during the parametric modulation of monetary rewards. We speculated that high reward sensitivity

trait scores would be related with parametric performance improvement and proactive brain activation.

MATERIAL AND METHODS

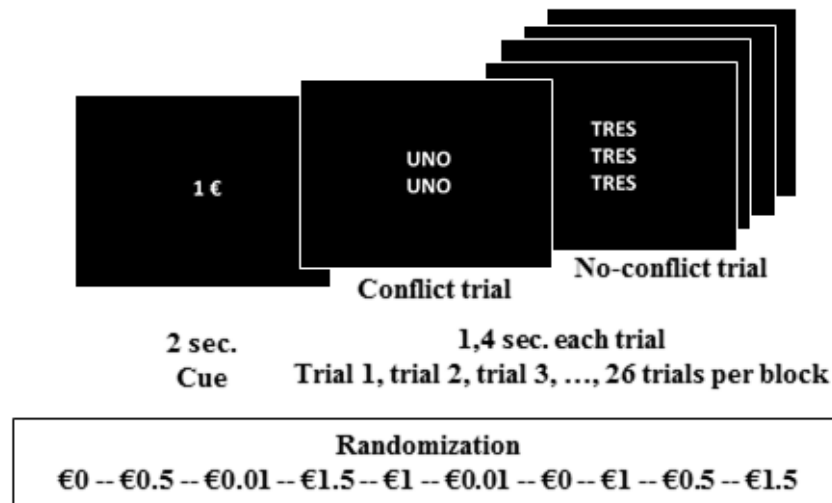
Participants

Thirty-seven right-handed volunteers (31 men and 6 women) participated in this study. Their mean age was 36.89 years old (standard deviation; SD=8.94; range=20-56) and their average years of education were 11.95 (SD=2.81; range=8-17). The inclusion criteria to select the sample were: (1) no major medical illnesses or Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) Axis I disorders; (2) no history of head injury with loss of consciousness lasting longer than 30 minutes; (3) no current use of drugs or psychoactive substances. Before the scanner sessions, all the participants completed a Spanish translated version of the Behavioral Inhibition/Behavioral Activation Scales (BIS/BAS; Carver & White, 1994). The BIS/BAS questionnaire consists of three scales that measure the traits related to behavioral approach (BAS) and one scale related to responsiveness to punishment cues (BIS). The three scales that comprise BAS are Drive (D), Fun Seeking (FS) and Reward Responsiveness (RR). The D scale comprises items that pertain to the persistent pursuit of desired goals. The FS scale contains items that reflect both a desire for new rewards and a willingness to approach a potentially rewarding event on the spur of the moment. The RR scale includes items that focus on positive responses to occurrence or anticipation of reward. The participants' mean scores for the BAS-FS (mean; M=11.19, SD =2.11, range=7-15), BAS-D (M=11.00, SD =2.61, range=4-16), BAS-RR (M=16.92, SD =2.27, range=13-20) and BIS (M=20.19, SD =3.81, range=9-27) were similar to the normative sample (Carver & White, 1994). We used the BIS/BAS scales to inspect the respective nonparametric test (Kolmogorov–Smirnov [K-S]; RR, $Z = 0.93$, $p = .35$; D, $Z = 0.66$, $p = .78$; FS, $Z = 0.69$, $p = .73$; BIS, $Z = .735$, $p=.653$) to ensure normality in distribution. The scale showed good reliability (Cronbach's alpha = .7). All the participants received information about the nature of the research, provided written informed consent prior to participating in the study, and received a monetary award for their participation in accordance with their performance during the task. The institutional Review Board of the Universitat Jaume I (Castellón, Spain) approved this study.

Task design

We scanned all the participants while they performed a counting Stroop task with reward contingencies (see Figure 1). The task was an adaptation from an earlier study (Barrós-Loscertales et al., 2011). Participants viewed sets of one to four identical number words, which appeared on the screen for each trial during the whole paradigm: “one”, “two”, “three” and “four” (“uno”, “dos”, “tres” “cuatro” in Spanish). We instructed them to respond as quickly as possible by button-pressing on a keypad with two buttons for each hand (Response Grips, NordicNeuroLab, Norway), which is concordant with the number of words in each set. Inside the scanner, subjects performed 10 functional blocks, each consisting of 26 trials, which yielded 260 trials. Each block included a few congruent trials (15%, $n=40$, 5 in each block; the number of words was concordant with the word number, e.g., "two" "two", response: two) among the incongruent trials (85%, $n=220$, 21 in each block; the number of words was discordant with the word number, e.g., "one" "one", response: two), which were jittered within blocks and between conditions. Congruent trials were intermixed between mostly incongruent trials to promote proactive control (Bugg, Jacoby, & Toth, 2008; De Pisapia & Braver, 2006; Grandjean et al., 2012; Soutschek et al., 2013), minimize strategy and increase interference (MacLeod, 1991). A linear parametric approach was run, which included five “reward” conditions with the possibility of obtaining different monetary incomes (€0, €0.01, €0.5, €1, €1.5) for correct task performance. Participants repeated each condition for two random blocks within a single run. A parametric design was applied to avoid the shortcomings of using a neutral or congruent condition for cognitive subtraction because our goal was to analyze the effects of reward on interference processing. Instead we included a fixation point, shown for 7200 milliseconds (msec.) between each task block as the baseline, which also precluded carryover effects.

Figure 1. Schematic representation of the counting Stroop task in an fMRI block-design



Schematic representation of the timing of the stimulus presentation in each trial per block. Randomization of monetary conditions' sequence along the fMRI paradigm. Two examples of a conflict and another non-conflict trials are depicted. 26 trials were presented per block". sec., seconds; €, euros.

The fMRI paradigm started with a baseline block. After this first baseline block and in the following ones, task blocks started with a cue (C) that appeared and lasted 2 seconds (sec.) The cue informed the participants about the amount of money (€0, €0.01, €0.5, €1 or €1.5) they could win for each correct response within each corresponding Stroop block. After each cue, we displayed a fixation point for 500 msec. just to maintain participants' attention. Afterward, we presented 26 trials, each lasting 1000 msec. with an inter-trial interval of 400msec. The duration of each Stroop block was 46.7 sec., whereas total task duration was 7 minutes and 41 sec. Participants did not receive feedback on their performance at any time during the task, only at the end. The stimuli presented throughout all the trials were white on a black background (resolution of 800x600 pixels). We controlled the stimulus presentation with the Presentation software (<http://www.neurobs.com>).

Before they entered the scanner, we instructed all the participants about the task by reading identical instructions. The instructions explained that the participants had to respond to the number of words that appeared on the screen, not to the number word. We also told them that before each set of trials, they would see an informative cue that determined the amount of money they would receive for each correct response obtained in each set of trials (e.g., €0.50), and they would receive a monetary reward when participation ended, based on their task performance. Thus, their main goal was to win as much money as possible. After receiving the instructions, the participants completed a

practice version with 90 trials to minimize practice effects and get used to matching responses to the button to press.

fMRI Acquisition

We acquired blood oxygenation level-dependent (BOLD) fMRI data in a 1.5-Teslas Siemens Avanto (Erlangen, Germany). We helped subjects to enter the MRI scanner and lie in a supine position. We immobilized their heads with cushions to reduce motion artifacts. We presented the stimuli via MRI-compatible goggles, and we used a response system to control performance during the scanning session (Response grips, NordicNeuroLab). We obtained functional scans using a gradient-echo T2*-weighted echo-planar MR sequence (TR =2000ms; TE=48 ms; matrix=64 x 64, voxel size= 3.5 x 3.5 x 4 mm, flip angle= 90°, 4.5-mm thickness, slice gap of 0.5 mm). We acquired 24 interleaved axial slices parallel to the hippocampi and covering the entire brain. Prior to the functional MRI sequences, we acquired structural images using a high-resolution T1-weighted sequence with TR / TE = 2200 / 3.84.9 ms, FOV=224 mm, matrix=256 x 256 x 160, voxel size= 1 x 1 x 1 mm, which facilitated the localization and co-registration of the functional data.

fMRI preprocessing

We preprocessed and analyzed the data with the SPM8 software package (Statistical Parametric Mapping 8; Wellcome Department of Imaging Neuroscience; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), as implemented in MATLAB R2007a (Mathworks, Inc., Natick, MA, USA). Preprocessing first included the realignment of each scan per individual to the first scan to correct motion-related artefacts (movement parameters never exceeded 2 mm of translation or 2 degrees of rotation in any direction for any participant). Second, the normalization to a standard EPI template was carried out in accordance with the Montreal Neurological Institute (MNI) template by applying an affine transformation followed by nonlinear deformation, and using the basic functions defined in the SPM program. We applied the computed transformation parameters to all the functional images by interpolating them to a final voxel size of 3 x 3 x 3 mm. Finally,

we spatially smoothed the images with an 8 x 8 x 8 mm (Full Width at Half Maximum; FWHM) Gaussian kernel.

Statistical analyses

Behavioral analysis

Two variables related to task performance were analyzed: mean RTs to the correct responses (msec.) and error rate (%). We performed two within subjects ANOVAs, including congruency effect (congruent, incongruent) x reward magnitude (€0, €0.01, €0.5, €1 or €1.5) factors (levels) to test whether increasing monetary reward magnitudes affected task performance. We carried out these analyses by SPSS v.20 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Distributional analysis

The differences in the congruency effect between the distinct motivational conditions can be a result of the different RTs levels under these conditions rather than motivational effects (Soutschek et al., 2014) as previous studies have showed how the magnitude of the congruency effect decreases with faster responses (Pratte, M., Rouder, J., Morey, R. & Feng, 2010). To this end, we compared the congruency effects under the reward magnitude conditions by means of a distributional analysis to more conclusively support the assumption that anticipation of increasing monetary rewards only affects general task performance without enhancing the level of cognitive control, independently of response speed (Soutschek et al., 2014). These analyses allowed us to evaluate the impact of motivation on interference processing at the different RTs levels for each reward magnitude. In order to perform the distributional analyses, the RTs of all the responses (including both correct and incorrect responses) were rank-ordered for the different levels of factors congruency effect (congruent and incongruent) and reward magnitude (€0, €0.01, €0.5, €1 or €1.5) separately. Then they were divided into four speed bins of equal size (quartiles) for each subject. Next we calculated the mean RTs (RTs congruent + RTs incongruent)/2 for each quartile and each reward magnitude separately, and excluded error trials. Delta plots for RTs were constructed by plotting congruency effect size (mean RTs incongruent - mean RTs congruent) according to response speed (mean RTs per quartile). Likewise, delta plots for error rate were constructed by plotting congruency

effect size (errors incongruent - errors congruent) according to response speed (mean RTs per quartile). We carried out these analyses by SPSS v.20 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

FMRI data analysis

We performed statistical analyses following the General Linear Model (GLM) (Friston et al., 1995). In a block design analysis, we modeled each participant's preprocessed time series under different conditions with a boxcar function convolved with the hemodynamic response function. The model included seven regressors: five regressors that modeled the Stroop blocks for each monetary condition separately (€0, €0.01, €0.5, €1 or €1.5), one regressor that modeled the baseline condition ("*" for 7200 msec.) and another regressor that modeled all the informative cues. We also removed intrinsic autocorrelations by a high-pass filter with a cut-off frequency of 128 Hz, which eliminated low-frequency components. Finally, we included the motion parameters of each subject's realignment correction in the model as "nuisance" variables.

In order to test the neural regions that are sensitive to monetary reward magnitudes while suffering Stroop interference, we generated statistical contrast images to obtain brain activation by subtracting the €0 condition from the other reward magnitudes (R1="€0.01 vs. 0€"; R2="€0.5 vs. €0"; R3="€1 vs. €0"; R4="€1.5 vs. €0"). For a second-level analysis (random effects), we calculated a within-subjects ANOVA on the contrast of the reward magnitude (R1, R2, R3, R4) factor (levels) to show the parametric differences for the four conditions using the parameter estimates. For the parametric analysis of reward magnitudes, we fitted a parametric contrast from R1 to R4 [-2 -1 1 2] as a linear signal increase from R1 to R4. For the inverse parametric analysis, we fitted a parametric contrast from R1 to R4 [2 1 -1 -2] as a linear decrease from R1 to R4. To protect the whole-brain analysis against false-positive activations, we identified the brain activations that showed significant contrasts of parameter estimates by a double-threshold approach; that is, by combining a voxel-based threshold with a minimum cluster size (Forman et al., 1995). The activations that exceeded this double threshold were, therefore, considered to be activated at an experiment-wise threshold of $p < .05$, corrected for multiple comparisons. We obtained multiple comparisons correction by applying a voxel-wise high threshold of $p .001$ (uncorrected), while cluster size was determined by the algorithm implemented in the CorrClusTh program (<http://www2.warwick.ac.uk/fac/sci/statistics/staff/academic-research/nichols/scripts/>

spm/johnsgems5/#Gem6). This resulted in a cluster threshold of 95 voxels. Our hypotheses directed our analysis of reward magnitude in regions of interest (ROIs) such as the striatum given its involvement in reward-related/motivational processes (Aarts et al., 2010; Balleine et al., 2007; Di Martino et al., 2008) and proactive cognitive control (Aron, 2011). The striatum is composed of discrete anatomical regions in which the whole-brain corrected statistical cluster threshold may overcome its own size. Therefore, we defined the bilateral ventral striatum ROI as a 4-mm radius sphere at 10,8,0/-10,10,-2 (x,y,z, MNI coordinates: based on Knutson & Greer, 2008) and the bilateral striatum ROIs, including the caudate head and body, putamen and globus pallidus, which were selected from pre-established regions of the PickAtlas toolbox. We used Automatic Atlas Labeling from WFU-PickAtlas (Maldjian, Laurienti, Kraft, & Burdette, 2003). For the ROI analysis, we thresholded the functional effects at the voxel-wise corrected level (FWE-corrected, $p < .05$).

Correlation analysis with BAS scales

We used correlation analyses to test the expected modulation of individual differences in reward sensitivity (BAS scales: RR, D and FS) with the behavioral performance and brain activation obtained during the parametric modulation of monetary rewards. We calculated the monetary differentials (€1.5 minus €0.01) for the RTs and error rate (by taking congruent and incongruent trials together), as well as regional extracted activations from sensitive brain regions to the parametric reward magnitude. Then we correlated them with individual BAS scores. For the PFC, regional activation was extracted using 4-mm radius spheres centered on the local activity maxima of sensitive regions to the parametric effect after FWE correction ($p < .05$, FWE voxel-wise corrected). For the striatal regions, we extracted the mean beta-weights from the cluster that showed a significant parametric effect after voxel-wisecorrection given its discrete anatomical definition. The correlation analysis threshold was set at $p < .05$, Bonferroni FWE-corrected. Based on this method we divided the *a priori* selected threshold of $p < .05$ by the number of BAS scales ($k=3$), which stabilized statistical levels as significant if less than .017. We carried out these analyses with SPSS v.20 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Behavioral results

Table 1 and Figure 2 summarize the behavioral results. For the RTs analysis, we observed a significant main effect of reward magnitude ($F(4,144) = 26.894$; $p < .001$), a significant main effect of the congruency effect ($F(1,36) = 104.777$; $p < .001$), and a significant reward magnitude x congruency effect interaction ($F(4,144) = 15.743$; $p < .001$) which indicates that congruency effect varied across reward conditions. In the error rate analysis, we observed a significant main effect of reward magnitude ($F(4,144) = 4.979$; $p = .001$), a main effect of the congruency effect, ($F(1,36) = 18.651$; $p < .001$) and a significant reward magnitude x congruency effect interaction ($F(4,144) = 3.49$; $p = .009$). Once again the congruency effect varied across reward conditions. The behavioral results showed an unexpected effect on the €0.5 reward condition for RTs and an error rate in the congruent trials, which showed slower RTs and a higher error rate than the incongruent trials. In order to test whether the interaction effect depended on the €0.5 condition, we reran the analysis after excluding the €0.5 level from the reward magnitude factor of the ANOVA. In this way the reward magnitude x congruency effect interaction remained significant ($F(3,108) = 4.826$; $p = .003$) in the RTs variable. So, as we can see in Figure 2, if we did not take into account the €0.5 reward condition, the remaining interaction effect was due to a different pattern of reduction in the RTs for the congruent and incongruent trials when comparing any reward condition with the non reward one (€0). However, in the error rate analysis, the reward magnitude x congruency effect interaction did not remain significant ($F(3,108) = .415$; $p > .05$) when we removed the €0.5 reward condition. Hence this congruency effect x reward magnitude interaction depended on the unexpected effect under the €0.5 reward condition. To investigate the nature of these interactions, we calculated the congruency effect variable by subtracting the RTs and error rates in the congruent trials from the incongruent ones (see Table 1) and paired comparisons were run for the congruent and incongruent trials for each reward condition separately (see Figure 2). Finally, if we focus in the distribution of the more frequent incongruent trials only (see Figure 2), across the five monetary conditions, we observe that increasing monetary reward improve gradually task performance (RTs ($F(4,144) = 13.408$; $p < .001$) and error rate ($F(4,144) = 5.036$; $p = .001$)). Moreover, we observed a significant linear (RTs $F(1,36) = 26.055$, $p < .001$; and error rate $F(1,36) =$

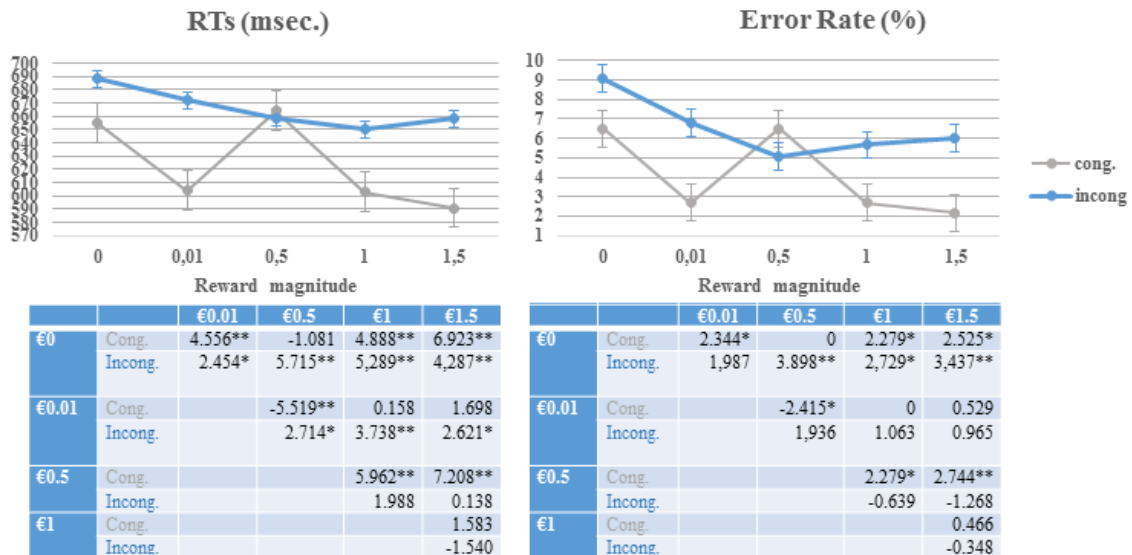
11.282, $p = .002$) but also quadratic effects (RTs $F(1,36) = 13.281$, $p = .001$); and error rate $F(1,36) = 7.488$, $p = .01$) when the incongruent trials were analyzed separately.

Table 1. Means (standard deviations) of the behavioral variables of interest in each reward magnitude.

	RTs			Error rate			Congruency effect	
	Cong.	Incong.	Σ	Cong.	Incong.	Σ	RTs	ER
€ ^d 0	655 (92)	688 (88)	671 (85)	6.487 (9.49)	9.073 (6.915)	7.78 (7.224)	34 (60)	2.587 (8.191)
€ ^d 0.01	604 (72)	672 (85)	638 (75)	2.703 (5.60)	6.821 (7.321)	4.762 (5.739)	68 (45)	4.118 (6.182)
€ ^d 0.5	664 (101)	659 (84)	662 (89)	6.487 (9.49)	5.084 (5.388)	5.785 (6.602)	-6 (54)	-1.403 (7.993)
€ ^d 1	603 (82)	650 (79)	627 (78)	2.703 (6.52)	5.663 (6.258)	4.183 (5.393)	47 (41)	2.96 (6.854)
€ ^d 1.5	591 (72)	658 (78)	625 (72)	2.162 (4.79)	5.985 (6.138)	4.073 (4.176)	67 (40)	3.822 (7.178)
Σ	623 (76)	665 (80)		4.108 (4.545)	6.525 (5.216)			

RTs, Reaction Time; €^d, euro; Cong., congruent; Incong., incongruent; Σ, sum.

Figure 2. Graphical representation of congruent and incongruent trials performance for the different behavioral variables and the pair-wise comparisons between reward magnitudes.

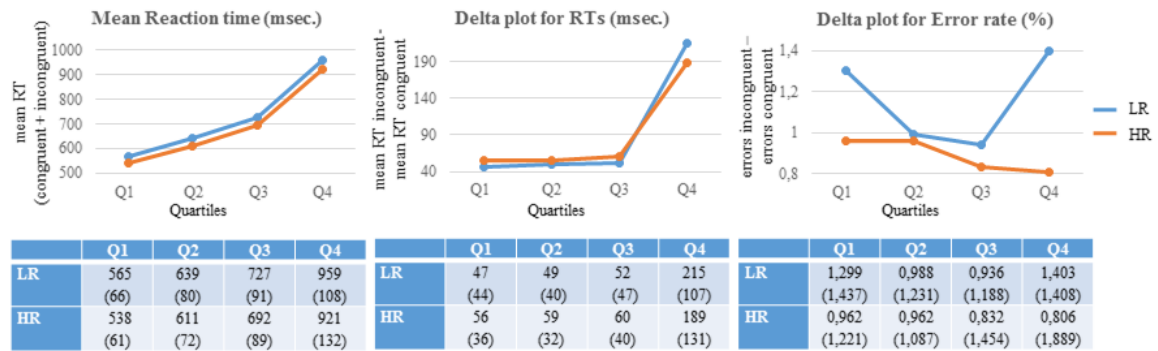


The results in the tables under the scatterplots show the pair-wise comparisons t values (*= $p < .05$ and **= $p < .01$). “msec”, milliseconds; “cong.”, congruent; “incong.”, incongruent.

Distributional results

We decided to group the €0 and €0.01 reward conditions (LR; lower reward) and the €1 and €1.5 reward conditions (HR; higher reward), and to exclude the €0.5 reward condition given the unexpected effect in the congruent trials for the €0.5 reward condition, and to increase statistical power. The results of the distributional analyses are illustrated in Figure 3. For the mean RTs, we observed a significant main effect of the reward magnitude ($F(1,36) = 39.519$; $p < .001$) and a significant main effect of the response speed quartile ($F(1,108) = 745.371$; $p < .001$) without a significant reward magnitude \times the response speed quartile ($p > .05$), which indicates that the reward effect on the congruency effect depends on the response speed. For the RTs plot, we only observed a significant main effect of the response speed quartile ($F(3,108) = 104.745$; $p < .001$), without a significant main effect of the reward magnitude or reward magnitude \times response speed quartile ($p > .05$). Once again, this indicates that the reward effect on the congruency effect depends on the response speed. In the error rate plot, we observed a significant main effect of the reward magnitude ($F(1,36) = 4.963$; $p = .032$), but no main effect of the response speed quartile and reward magnitude \times response speed quartile ($p > .05$). Once again, this indicates that the reward effect on the congruency effect depends on the response speed. In spite of the lack of any interaction between the reward magnitude and response speed quartile, Figure 3 revealed that the error rate for Q4 did not behave exactly the same way for LR and HR. In fact, previous works suggest that group differences in the efficiency of inhibition are argued to be most discernible at the slowest segments of the RTs distribution (Burle, Possamaï, Vidal, Bonnet, & Hasbroucq, 2002; Wylie et al., 2009). In order to explore this possibility, we performed a post-hoc analysis by making pairwise comparisons between LR and HR for each quartile. We found a significant difference between LR and HR in the fourth quartile for the error rate effect of the congruency effect $t(36) = 2.737$, $p = .01$. Thus the distributional analyses of the RTs and error rates suggest that motivation implicates a generally faster response speed and no improvement in interference processing, except for the higher conflict conditions in the error rate (as reflected by a slower quartile). Once again, we emphasize that these results should be cautiously considered given the small number of estimations for the congruent trials under each condition ($n=10$), and considering that we classified these 10 trials into four quartiles according to their response speed.

Figure 3. Graphics from left to right: Mean RTs and delta plots for the congruency effect on RTs and error rate as a function of response speed.



Related with three within subjects ANOVAs including reward magnitude (LR, HR) x response speed quartile (Q1, Q2, Q3, Q4) in the distributional results section. LR, low reward; HR, high reward; Q1, first quartile; Q2, second quartile; Q3, third quartile; Q4, fourth quartile.

Functional results

We observed task-related effects (Stroop-blocks > baseline) throughout the frontal, parietal and striatal regions (see Supplementary Material). The whole brain analysis of the parametric linear increasing of reward magnitude (R1<R2<R3<R4) involved a cluster at the left DLPFC ($p < .001$, FWE cluster-corrected), whose activity increased for higher monetary magnitudes. The inverse parametric contrast for linear decreasing (R1>R2>R3>R4) involved the left dorsal caudate ($p < .05$, FWE voxel-wise corrected) (see Table 2 and Figure 4), which indicated less activation for higher monetary rewards. No significant effects were found for any other ROI in the striatum. For illustration purposes, we plotted the parametric effect (R1<R2<R3<R4) by extracting the mean beta-weights (parameter estimates) for each separate reward magnitude (R1=“€0.01 vs. €0”; R2=“€0.5 vs. €0”; R3=“€1 vs. €0”; R4=“€1.5 vs. €0”) from a 4-mm radius sphere centered on the local activity maxima ($p < .001$, FWE cluster-corrected). Likewise, we plotted the inverse parametric effect (R1>R2>R3>R4) by extracting the mean beta-weights from the suprathresholded voxels in the dorsal caudate ($p < .05$, FWE voxel-wise corrected). We also performed the corresponding planned pair-wise comparisons between the reward conditions within both areas with the SPSS software package, v.20 (see Figure 4). These *post hoc* analyses were run to examine what drove the parametric effects to obtain a much clearer picture of what drove the effect, but they should not be considered for statistical inference because they were biased estimates of the effects as the ROIs were non

independent, but based on the parametric contrast (Kriegeskorte, Simmons, Bellgowan, & Baker, 2009; Poldrack, 2007).

Figure 4. Brain region showing a parametric modulation by reward magnitude and the parameter estimates for each reward magnitude.

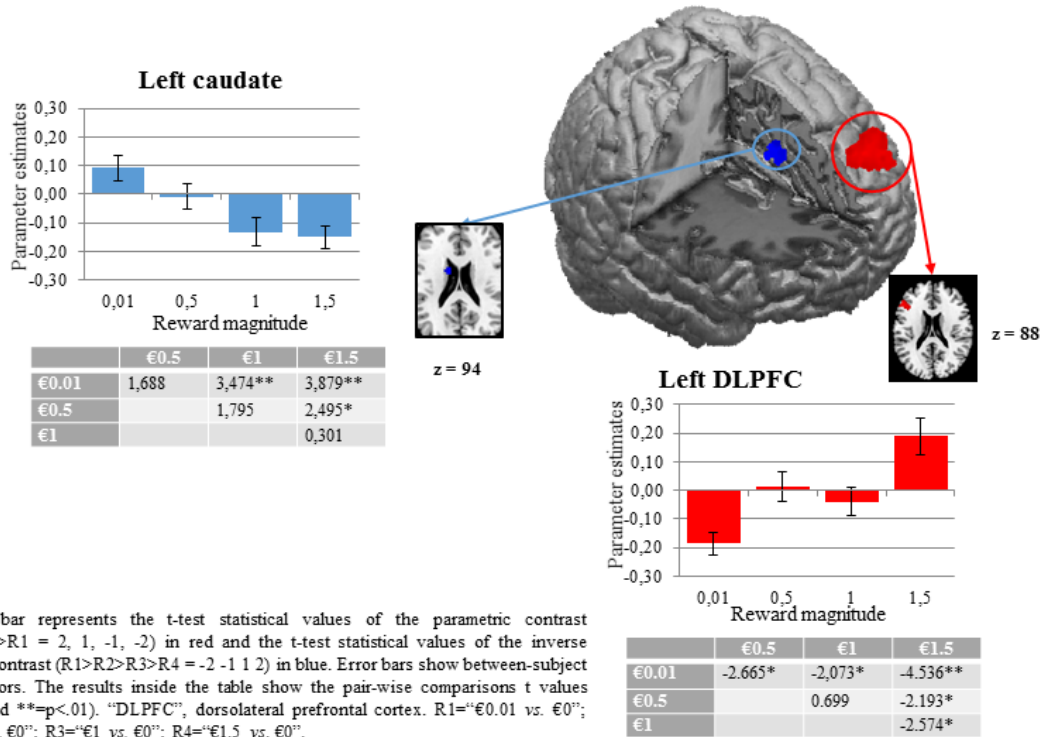


Table 2. Functional results (p<0.001, FWE cluster-corrected) and (FWE at p<.05)

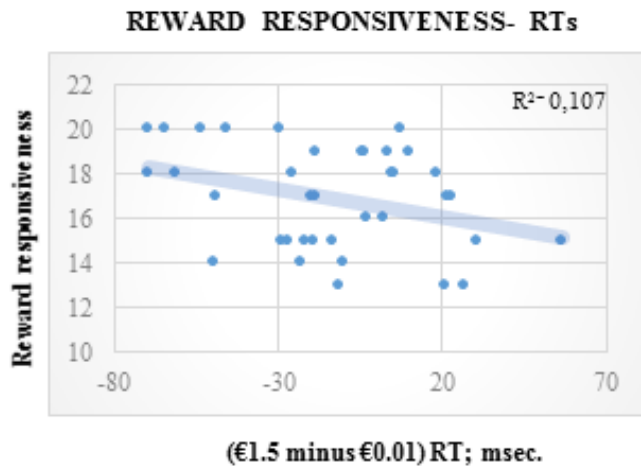
	<i>Brain region</i>	<i>MNI^b coordinates</i>			<i>Volume (mm³)</i>	<i>Z score</i>
<i>Parametric effect</i> (p<0.001, FWE cluster-corrected)	Left DLPFC ^a	-51	32	16	2565	4.18
<i>Inverse parametric effect</i> (p<.05, FWE voxel-wise corrected)	Left dorsal caudate	-12	-1	22	297	4.31

a, dorsolateral prefrontal cortex; b, Montreal Neurologic Institute

Correlation results

The BAS RR scores negatively correlated with monetary differentials (€1.5 minus €0.01) for the RTs ($r(37) = -0.327$, $p = .024$, uncorrected for multiple comparisons; see Figure 5). We obtained no correlation between any BAS-related trait and brain activation.

Figure 5. Scatterplots displaying the partial correlation between the BAS Reward Responsiveness scores (axes) and the “€1.5 - €0.01” differential for RTs.



“msec”, milliseconds;

DISCUSSION

In our fMRI experiment, we wondered how a graded monetary reward magnitude would influence goal-directed behavior and neural activation. To this end, we examined the effects of discrete levels of monetary reward contingencies while performing a Stroop interference condition rather than during a passive conditioning task. In behavioral terms, our study showed that monetary reward cut the RTs and error rate only under certain conditions, and not in a straight linear fashion, which suggests that the prospect of reward improves goal-directed behavior by enhancing neural processing. Thus two reward conditions seem enough to produce enhanced behavior and neural processing, although the inclusion of more than two incentive conditions may have a ceiling effect on improving performance, but not brain function. At the brain level, increasing the reward magnitude enhanced left DLPFC activation, but decreasing the reward magnitude enhanced the left dorsal caudate. The individual differences in reward sensitivity were associated with enhanced behavioral performance. Therefore, the present study presents

changes in both behavior and regional brain activation in the DLPFC and the dorsal caudate according to varying reward levels in the Stroop interference context.

Impact of reward on behavioral performance

As far as we know, previous studies have directly analyzed the motivational effects of monetary reward on an Stroop task, including conflict and non conflict conditions (Krebs et al., 2013, 2011, 2010; Veling & Aarts, 2010). The results of other studies that have resorted to the picture-word interference task (Padmala & Pessoa, 2011; Soutschek et al., 2014) can be compared to classical Stroop tasks (MacLeod & MacDonald, 2000). All these previous studies have reported that reward contingencies involve enhanced performance when only two reward and conflict conditions are combined in a factorial design. However, no agreement has been reached about the cognitive mechanism by which such improvement is achieved. Lack of agreement lies in how they differentiate between (1) a more general reward effect that facilitates faster cognitive processing (Veling & Aarts, 2010) and (2) a more strategic reward effect that facilitates response selection (Krebs et al., 2013, 2011, 2010; Padmala & Pessoa, 2011; Soutschek et al., 2014). Our factorial analysis reported a congruency by the reward interaction on RTs and ER, but this effect was only confirmed by the distributional analysis for error rate when we removed the €0.5 reward condition. The congruency effects are “higher” at the slow end of the RTs distribution. In fact, based on the activation-suppression hypothesis, Wylie et al. (2009) and Ridderinkhof, Scheres, Oosterlaan & Sergeant (2005) consider that inhibition is engaged after the initial activation of a conflicting response and takes time to build-up, which suggests that responses are slowed down when to-be-ignored stimulus features elicit the response opposite to (rather than the response as) that elicited by the target stimulus feature. Therefore, the congruency effect should be minimal for the fastest responses and would grow as RTs slows down. Likewise, Wylie et al. (2009) suggested that group differences in the efficiency of inhibition are argued to be most discernible at the slowest segments of the RTs distribution. Thus our distributional analyses results showed that HR motivational condition did not diminish congruency effect for RTs. However, we observed a non significant reversed congruency effect at the slower quartile (Q4) of the distribution as described by Wylie et al. (2009) according to Burle et al., (2002) (see Figure 3). On the other hand, we observed a significant reduction in the error rate congruency effect at Q4. In this sense, the most important conclusion we can draw from the distributional analysis is that reward effects on task performance depended on

response speed for RTs but they did not for error rate. However, we cannot conclude a parametric effect of reward magnitude on congruency effect, but reward effects were observed when a minimum of two incentive levels were provided. However, our experimental design involved parametric variation in reward magnitude mostly during incongruent trials. Thus our results validated the reward magnitude-related performance enhancement during complex goal-directed tasks because similar effects were found when comparing a non reward (€0) condition or a low reward magnitude (e.g., €0.01) to higher reward magnitudes (e.g., €0.5, €1 or €1.5); once again, reward effects were observed whenever a minimum of two levels were provided. Previous studies have used only two reward magnitudes (2000 points vs. 0 points in Padmala & Pessoa 2011; \$0 vs. \$0.1 in Krebs et al. 2011; 50 cent vs. 0 cent in Soutscheck et al. 2014), which sufficed to discriminate between the mild and strong reward effects on RTs and error rates during cognitive interference. However, our study extends previous results of motivation on goal-directed behavior by evaluating the effects of parametric variations of monetary reward magnitude (€0.01, €0.5, €1 and €1.5) and a control condition (€0), which broadens the known range of monetary reward effects. We showed that performance continued to improve up to the €0.5 reward magnitude from the lower reward conditions, but we observed no differences in task performance between the higher reward magnitudes that we used (€0.5, €1 and €1.5). Indeed, the reward effects on RTs showed both linear and quadratic effects of reward magnitude. The reward effects on RTs in our study must be cautiously considered in line with the both the linear and quadratic effects of reward magnitude. Engelmann et al., (2009) also studied parametric variations of monetary reward magnitude by running a visual attention task using reward magnitudes \$0, \$1 and \$4. However, they only obtained performance improvement for sensitivity scores (d'), but not for RTs, although they did not obtain significant differences for any paired comparison between the reward conditions. They concluded that behavioral performance was enhanced linearly during goal-directed behavior. Yet what we observed for RTs was also a quadratic component that reflected the fact that the increase leveled off, and even fell, in the last measurement(s). These results suggest that reward magnitude has a ceiling effect on improving performance. According to the magnitudes that we applied in our experiment, a reward magnitude of above €0.5 could suffice to study the magnitude effect of reward on performance in our task. Another plausible explanation is that the parametric variations in the reward magnitude effects depend on the differential reward ratio between conditions. We observed differences between: €0.01 and €0.5, which involved a €1:50

reward ratio; €0.5 and €1, and €0.5 and €1.5, where the ratio was 1:2 and 1:3, respectively; between €1 and €1.5, where the ratio was 1:0.5. In other words, the effects of a certain reward might depend on a relative comparison made with other rewards, rather than the intrinsic or absolute value of this reward (Veling & Aarts, 2010), which suggests a relative over an absolute value coding scheme. Future studies could clarify whether using higher reward magnitudes, higher ratios or merely using reward (vs. non reward) is the best strategy to study reward-related effects on goal-directed behavior.

Impact of reward on prefrontal and striatal brain activity

At the brain level, the reward effect showed that the higher the reward magnitude, the greater DLPFC activation became. MacDonald, Cohen, Stenger, & Carter, (2000) related the DLPFC with strategic processing and Stroop task implementation, and stressed its key role during the representation and active maintenance of task goal information under proactive control (Grandjean et al., 2012; Lesh et al., 2013). However, recent studies have indicated that reward quality, quantity and the motivational context modulate the task-related activity in the DLPFC, which suggests that it plays a role in integrating cognitive and motivational information processing (Ichihara-Takeda & Funahashi, 2008; Watanabe & Sakagami, 2007). In fact, Krebs et al. (2011) reported right DLPFC activation when comparing activity for reward trials to non reward trials. Note that the work of Krebs et al. (2011) located DLPFC activation in the right hemisphere, but our work located it in the left hemisphere. Suggestions have been made that different up-regulation mechanisms are activated in the right and left DLPFC while suffering Stroop interference. Accordingly, some works have associated the right DLPFC with an online up-regulation of macro-adjustments in goal-directed behavior, while other have based the left DLPFC role on the temporal up-regulation of the attentional set whenever required by the context (Vanderhasselt & De Raedt, 2009), such as reward. This interpretation agrees with the proactive temporal up-regulation of the attentional set for goal attainment with the increasing reward magnitudes found herein. Therefore, our results suggest that the overlapping neural regions involved in cognitive processing also track reward magnitude during task performance.

The reward effect also showed that caudate activation decreases as reward magnitude increases. The left caudate has been implicated in the goal-directed behavior during interference processing (Ali et al., 2010). Previous literature has implicated the dorsal striatum in action-contingent learning; that is, learning about the action and its reward

consequences (Balleine et al., 2007; Tricomi et al., 2004), as opposed to more passive forms of appetitive conditioning that have been found to depend on the ventral striatum (Knutson et al., 2001). In fact, we observed no involvement of the ventral striatum. Our task design involved the prospect of reward, and the ventral striatum has been involved in reward anticipation (Knutson et al., 2001), outcome (Delgado, Miller, Inati, & Phelps, 2005; Knutson et al., 2003) and reward learning (Haruno et al., 2004). In our opinion, ventral striatum activation in referenced and other studies is usually captured during transient event-related brain responses. So perhaps its role in signaling sustained reward contexts may be secondary when goal-directed processes are involved (Rothkirch, Schmack, Deserno, Darmohray, & Sterzer, 2014), or it may be blurred by temporal aspects of its reward information coding (Dreher, Kohn, & Berman, 2006). Our results suggested that left dorsal caudate activation may reduce with the enhancement of goal-directed behavior facilitated by high-magnitude reward contingencies. However, the striatum has usually shown linear increasing trends of activation for higher reward feedback magnitudes (Delgado, Locke, Stenger, & Fiez, 2003; Delgado et al., 2005; Smith et al., 2016). As far as we know, there is only a single study that has shown reduced striatum activation while anticipating increasing reward magnitudes in a reward reappraisal context. Staudinger et al., (2011) showed that cognitive emotion regulation decreased responsivity to higher monetary rewards when comparing the anticipation of two reward conditions ($\text{€}0.5 > \text{€}1$). Interestingly, the attenuated reward response in the striatum was associated with increased DLPFC activation under emotion regulation in a psychophysiological interaction (PPI) Analysis. Thus our results might suggest a regulatory process in which increased DLPFC and reduced striatum activation may contribute to improve the reward regulation of goal-directed behavior. We ran a *post hoc* PPI analysis between the activation obtained at the DLPFC and the striatum in our study, but we did not observe a direct association between the activation of both regions in either direction. Nonetheless, Staudinger et al., (2011) located a DLPFC-striatum reward top-down regulation in the putamen, while our effect was located in the dorsal caudate. Dorsal caudate activation has been implicated in goal-directed instrumental behavior that is sensitive to reward outcomes as a subsystem of the associative cortico-basal ganglia networks (Balleine & O'Doherty, 2010), although this function is spread over several brain regions that link reward to behavior (Lerchner, La Camera, & Richmond, 2007). Likewise, its role in short-term reward anticipation contrasts with the role of the DLPFC in long-term reward prediction (Tanaka et al., 2016). So we speculate that reduced dorsal

striatum activation may serve to improve task performance, along with increased DLPFC activation, to regulate behavior, and in such a way that cognitive processing improves by maximizing reward outcome. However, our results did not show an association between the DLPFC and the dorsal caudate at a functional level, likely due to the mediation of other acting brain regions. Future studies may serve to test the mediation of the dorsal caudate in the association of DLPFC with reward and behavioral outcomes.

Reward sensitivity and performance

We also found that individual differences in reward sensitivity negatively modulate monetary differential effects on goal-directed behavior for the RTs; that is, high BAS RR scores were associated with less performance improvement from the €0.01 to the €1.5 monetary reward. Previous studies have shown that reward sensitivity trait effects on goal-directed tasks involve motivational contingencies (Aarts y cols., 2011; Braver, 2012; Braver et al., 2014; Jimura et al., 2010; Locke & Braver, 2008; Padmala & Pessoa, 2011; van Steenbergen et al., 2009). In our study, we observed a negative relation between reward sensitivity and performance improvement associated with increasing reward, which could be explained by the hypersensitivity of high reward sensitivity subjects to already low monetary rewards, which may even reverse the patterns of expected correlations, as other studies have previously observed (Pickering & Gray, 1999).

We did not observe any modulation in the BAS scores for the monetary differential effects on brain activation, which hints at a dissociation between the reward magnitude effects at the behavioral and brain levels as an increasing reward magnitude effect at the brain level was observed from €0.01 to the highest magnitude at €1.5 for fMRI, which was €0.5 at the behavioral level. Therefore, further increased activity does not parallel behavioral effects, which supports the role of these regions in coding the reward value within a goal-directed behavior.

Limitations

Our methodological approach is not without its limitations. The gender distribution between males and females was not equal, although the main results were still significant after regressing out gender effects. We applied an fMRI block design, which entails problems such as habituation and anticipation, and facilitates the application of stimulus processing-related strategic factors. To avoid these effects, we included no-conflict trials among conflict ones (an approximate ratio of 1:4 for no-conflict: conflict trials) but we

only varied the parametric effect of reward, and kept a constant high level of interference (e.g. 85% interference trials per block. Categorical approaches that have subtracted a control condition from a task condition have assumed that the component of interest is purely inserted into the task condition. In contrast, a parametric approach has systematically tested the relationships between reward parameters and MRI signals to help avoid many cognitive subtraction shortcomings (Friston, Price, Buechel, & Frackowiak, 1997; Kikyo, Ohki, & Miyashita, 2002). Thus we did not control for a condition that involved no-conflict stimuli (e.g., random set of Xs, scrambled color words, or neutral words such as “far”) or only congruent trials (e.g., “two, two”), which is in line with previous parametric studies (Büchel, Holmes, Rees, & Friston, 1998; Elliott, Newman, Longe, & Deakin, 2003; Harris et al., 2000; Kikyo et al., 2002; Seidman et al., 1998). This also avoids a situation in which reward effects on task performance depend on the control condition choice (MacLeod, 1991). This design allowed us to test for the reward effects under a cognitive control condition, but we were unable to dissociate the reward effects on interference. We expect that future studies will overcome the limitations of our study.

Regarding behavioral results, the €0.5 reward condition shows odd congruency effects compared to the other reward conditions as congruent trials are slower than incongruent ones. The unexpected congruency effect for the €0.5 condition explained the congruency x reward interaction with the error rate, but this was not the case with RTs. Likely, a high proportion of incongruent trials vs. congruent ones may reverse the congruency effect, and involve conflict adaptation according to Logan and Zbordoff (1979) and as shown by Panadero, Castelleanos & Tudela (2015). Soutschek et al., (2013) also observed that given the high expectancy of the incongruent trials (10% congruent and 90% incongruent), the congruency effect did not diminish with the possibility of obtaining a high reward (€2 per block) compared to a low reward (€0), and that it even increased, exactly as we observed in the factorial analysis in our study. However, the reported congruency effects should be considered with caution given the odd effect restricted to a single condition, and also given the low proportion and absolute number of congruency trials. Furthermore, regarding incongruent trials, we observed a ceiling effect for enhancing behavioral performance. We cannot rule out that reward involves a quadratic performance trend over reward magnitudes above €1.5, which we did not apply in our study. Yet our results indicated a quadratic effect for accuracy (error rate, $F(1,36) = 7.49$,

$p < 0.05$) and RTs ($F(1,36) = 13.28, p < 0.005$). In any case, the quadratic effect was less significant than the linear one.

CONCLUSIONS

This study has investigated the effects of parametric increasing reward magnitudes (€0, €0.01, €0.5, €1 or €1.5) on goal-directed behavior. We found that increasing reward magnitudes was associated with improved performance in RTs and accuracy terms, and that this improvement was associated with the reward sensitivity trait in RTs. We found that reward-related left DLPFC and dorsal caudate activation were associated with opposite effects of parametric increasing reward magnitudes. Together with previous reports, this study highlights the reward effects on cognitive performance at the behavioral and brain levels, and restricts this effect to monetary differentials for certain reward magnitudes.

SUPPLEMENTAL INFORMATION

Functional task-related effects (Stroop-blocks > baseline)

As we describe in the main manuscript, we observed task-related effects (Stroop-blocks > baseline) throughout the frontal, parietal and striatal regions (see Table S1), which included: left insula, right precentral gyrus, bilateral superior frontal lobule, bilateral superior parietal lobule, left postcentral gyrus, left inferior parietal lobule, left supramarginal cortex, left supplementary motor area (SMA)/midcingulate and right caudate ($p < 0.001$, FWE cluster-corrected).

Figure S1. Brain region showing task-related effects (Stroop-blocks > baseline) across monetary conditions.

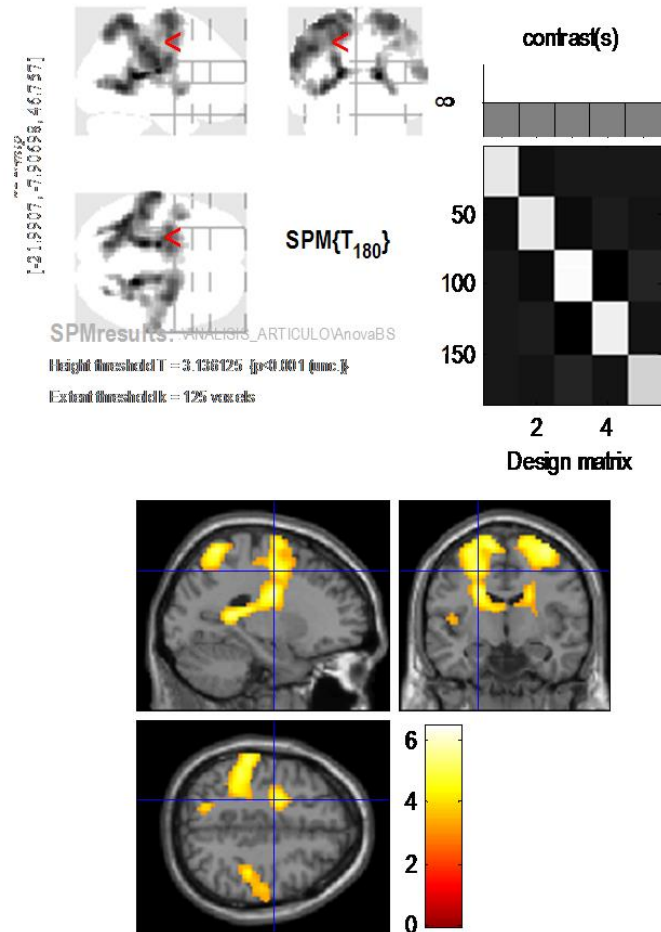


Table S1. Counting-Stroop related functional activations across monetary conditions.

	<i>Brain region</i>	<i>MNI^a coordinates</i>			<i>Volume (mm³)</i>	<i>Z score</i>
	Left insula	-2	2	-2	3375	4.64
	Right precentral gyrus	36	-7	64	b	5.29
	Right superior frontal lobule	33	-4	61	b	5.26
<i>Stroop effect (p<0.001, FWE cluster- corrected)</i>	Left superior frontal lobule	-7	-7	61	b	4.97
	Right superior parietal lobule	24	-52	70	3618	4.59
	Left superior parietal lobule	-27	-55	67	b	5.52
	Left postcentral gyrus	-63	-19	25	b	5.57
	Left inferior parietal lobule	-45	-34	40	b	5.46
	Left Supramarginal gyrus	-60	-28	34	b	5.37
	Left Supplementary Motor Area	-12	-7	70	b	5.14
	Right caudate	18	-19	19	b	5.37

a, Montreal Neurologic Institute; b, Brain regions included inside the main clusters

Estudio 2

Reward contingencies improve goal-directed behavior by enhancing posterior brain attentional regions and increasing corticostriatal connectivity in cocaine addicts

Patricia Rosell-Negre, Juan-Carlos Bustamante, Paola Fuentes-Claramonte,
V́ctor Costumero, Juan-José Llopis-Llacer, y Alfonso Barrós-Loscertales

ABSTRACT

The dopaminergic system provides the basis for the interaction between motivation and cognition. It is triggered by the possibility of obtaining rewards to initiate the neurobehavioral adaptations necessary to achieve them by directing the information from motivational circuits to cognitive and action circuits. In drug addiction, the altered dopamine (DA) modulation of the meso-cortico-limbic reward circuitry, such as the prefrontal cortex (PFC), underlies the disproportionate motivational value of drug use at the expense of other non-drug reinforcers and the user's loss of control over his/her drug intake. We examine how the magnitude of the reward affects goal-directed processes in healthy control (HC) subjects and abstinent cocaine dependent (ACD) patients by using functional magnetic resonance imaging (fMRI) during a counting Stroop task with blocked levels of monetary incentives of different magnitudes (€0, €0.01, €0.5, €1 or €1.5). Our results showed that increasing reward magnitude enhances (1) performance facilitation in both groups; (2) left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) activity in HC and left superior occipital cortex activity in ACD; and (3) left DLPFC and left putamen connectivity in ACD compared to HC. Moreover, we observed that (4) dorsal striatal and pallidum activity was associated with craving and addiction severity during the parametric increases in the monetary reward. In conclusion, the brain response to gradients in monetary value was different in HC and ACD, but both groups showed improved task performance due to the possibility of obtaining greater monetary rewards.

Key words: reward, Stroop, cognitive control, cocaine addiction, fMRI, connectivity.

INTRODUCTION

Drug addiction is characterized by an enhanced and recurring motivational value of the drug, at the expense of other non-drug reinforcers, and an impaired ability to inhibit intentional actions associated with strong desires to take the drug that result in a pathological and compulsive pattern of drug-seeking and drug-taking (Bustamante et al., 2012; Kalivas & Volkow, 2005; Volkow et al., 2012). This process occupies an inordinate amount of an individual's time and thoughts, and it persists despite adverse consequences (Robinson & Berridge, 2003, 2008).

During goal-directed behavior, changes in DA activity transform information about a reward into abstract cognitive decisions, which in turn are translated into specific actions taken to achieve the reward (Aarts et al., 2010; Aarts et al., 2011; Arias-Carrión et al., 2010; Braver et al., 2014; Jimura et al., 2010; Wise, 2004). However, DA-mediated appetitive motivation drives behaviors that are not always under goal-directed control and can be maladaptive (Aarts et al., 2011), as occurs in drug addiction (Bustamante et al., 2013; Everitt & Robbins, 2013; Fowler et al., 2007; Garavan & Hester, 2007; Garavan & Weierstall, 2012; Goldstein et al., 2009c; Moeller et al., 2012; Nutt et al., 2015; Yager et al., 2015). Specifically, the improper DA modulation of the PFC via frontostriatal connections (Bustamante et al., 2012; Volkow et al., 2012; Yager et al., 2015) implies PFC dysfunction and the user's loss of control over the drug craving (Goldstein & Volkow, 2011). This craving is characterized by great salience and brain reactivity to cocaine-related stimuli at the expense of other appetitive stimuli (Dunning et al., 2011; Garavan et al., 2000; Wilcox, Teshiba, Merideth, Ling, & Mayer, 2011), and it is considered a sign of addiction severity in drug users (Colzato et al., 2007; Garavan et al., 2000; Jasinska et al., 2014; Modesto-Lowe et al., 1997).

Chronic cocaine users often perform poorly on goal-directed tasks (Colzato et al., 2007; Fillmore & Rush, 2002; Garavan & Hester, 2007; Hester & Garavan, 2004; Ruiz et al., 2014; Tomasi et al., 2007a). However, in spite of frontostriatal dysfunction, reward seems to behaviorally improve cognitive performance similarly in cocaine addicts and in HC (Konova et al., 2012; Tau et al., 2014; Vadhan et al., 2009) by involving the compensatory activity of other brain regions, such as the occipital, parietal or temporal lobes (Engelmann et al., 2009; Garavan & Hester, 2007; Guitart-Masip et al., 2012). Unlike controls, addicts show a disruption in the ability to perceive inner motivational drives

because there is no relationship between reward induced improvement and self-reported interest in the reward value (Goldstein et al., 2007a). Therefore, the increase in awareness of inner motivational drives and the improvement in goal-directed behavior produced by reward contingencies via brain compensation may be two of the most important points to consider in dealing with drug addiction at the psychological and neurobiological levels.

In this study, HC and ACD performed a counting Stroop task using blocked levels of monetary incentives to analyze the effects of parametric increases in monetary rewards on performance and brain activation patterns. The aims of our study include comparing HC and ACD on how the parametric increases in the monetary reward magnitude modulates: (1) the performance during goal-directed behavior (e.g., reaction time, accuracy, and response variability) and the relationship between performance and self-reported interest in the reward value; (2) the brain activation in frontal and striatal regions generally involved in Stroop performance and posterior brain regions involved in the Stroop task in ACD; (3) the connectivity between the PFC and striatal regions; and (4) the way individual differences in clinical variables such as craving or severity dependence are related to the modulation of the reward magnitude on brain function. We hypothesized that as the size of the reward contingencies increases: (1) the task performance will improve in both experimental groups, but this improvement will be related to self-reported interest in the reward value only in HC; and (2) the activity of the prefrontal regions will be deficiently modulated in ACD compared to HC, but ACD will enhance the activation of other brain regions to counteract prefrontal impairment; moreover, (3) ACD prefrontal function will be related to a different pattern of frontostriatal connectivity compared to HC; and (4) higher scores on clinical variable scales will be related to activation of the frontal and striatal regions during the reward magnitude increases.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Thirty-seven HC and thirty-four ACD, matched on age, sex, laterality, and educational level, participated in this study (see Table 1). On the one hand, ACD patients were recruited from the Addictive Behaviors Unit in Castellón and Sagunto (Spain) from patients who regularly visit the clinic to manage their abstinence. In addition to behavioral and/or pharmacological treatment, patients were monitored for continued abstinence with

urine toxicology testing or through clinical interviews with a psychiatrist who supervised treatment. All 34 patients received the primary Axis I diagnosis of cocaine dependence according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Due to the high rates of comorbidity with alcohol and other drug abuse in the patient population, patients were not excluded if they had abused other drugs or alcohol prior to the onset of their cocaine abstinence. On the other hand, the HC group was recruited by placing posters in public places such as town halls and universities, and through word of mouth. A previous interview collected past and current drug use data and ensured that HC had no history of psychoactive substance dependence or abuse. Exclusion criteria for HC and ACD were as follows: 1) Any major psychiatric illness; 2) Head trauma resulting in loss of consciousness for longer than 30 min; 3) Presence of any past or current brain pathology; 4) The presence of any contraindications to an MRI environment. Before the scanning session, the ACD filled in two addiction severity-related scales: the Cocaine Selective Severity Assessment (CSSA, (Kampman et al., 1998)) and the Spanish version of the Severity Dependence Scale (SDS, (González-Sáiz et al., 2009)). Furthermore, patients were screened on their craving-related score, based on the 12-item Spanish version of the Cocaine Craving Questionnaire-General (SCCQ-G-12, (Muñoz-García et al., 2008)) (see Table 1). All the participants received information about the nature of the research, provided written informed consent prior to participating in the study, and received a monetary award for their participation depending on their performance on the task. The institutional Review Board of the Universitat Jaume I (Castellón, east Spain) approved this study.

Table 1. Demographic variables for all study participants and clinical variables for ACD.

	HC (N=37)	ACD (N=34)
Age (years)	36.89 (8.937)	36.65 (7.118)
Sex: men/women	31/6	30/4
Laterality: right/left-handed/ambidextrous	37/0	31/1/2
Education (years)	11.95 (2.808)	10.94 (3.829)
Duration of current abstinence (months)		10.16 (14.639); range (0-50)
Duration of cocaine use (years)		15.147 (6.387); range(3-30)
Age of onset of cocaine use		19.853 (4.781); range (14-34)
CSSA		44 (20.999); range (0-81)
SDS		9.765 (2.511); range (5-15)
SCCQ-G-12		2.628 (1.562); range (0.33-5.92)
Psychotherapy: yes/no		19/15

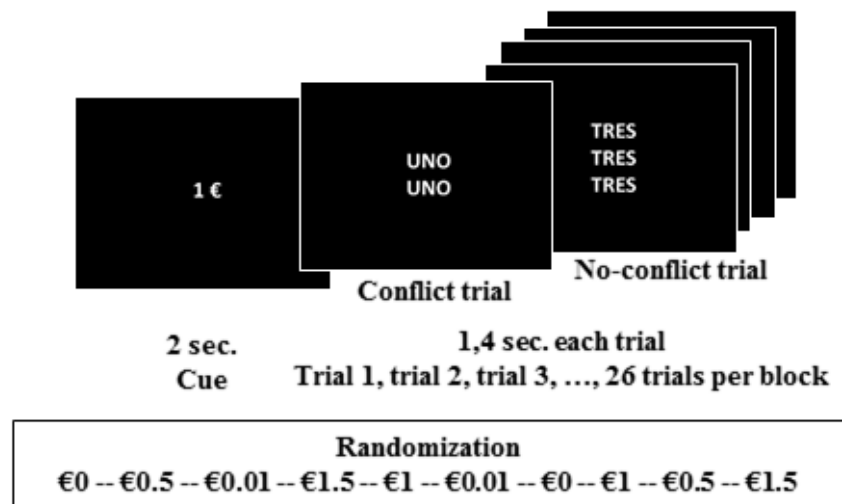
HC: Healthy Controls; ACD: Abstinent Cocaine Dependents; WAIS-III: Matrix Reasoning test; CSSA: Cocaine Selective Severity Assessment; SDS: Severity of Dependence Scale; SCCQ-N-10: CCQ-N-10 in its Spanish adaptation.

Task design

We scanned all the participants while they performed a counting Stroop task with reward contingencies (see Figure 1). The task was an adaptation from an earlier study (Barrós-Loscertales et al., 2011). Participants viewed sets of one to four identical number words that appeared on the screen in each trial during the entire paradigm: “one”, “two”, “three” and “four” (“uno”, “dos”, “tres” “cuatro” in Spanish). We instructed them to respond as quickly as possible by pressing a button on a keypad containing two buttons for each hand (Response Grips, NordicNeuroLab, Norway), coinciding with the number of words in each set. Inside the scanner, subjects performed 10 functional blocks consisting of 26 trials each, yielding a total of 260 trials. Each block included 5 congruent trials (15%, $n=40$), where the number of words agreed with the number word, (e.g., "two" "two", response: two). On the incongruent trials (85%, $n=220$, 21 in each block), the number of words was discordant with the number word, (e.g., "one" "one", response: two). Congruent trials were intermixed among the incongruent trials to minimize strategy effects and increase interference (MacLeod, 1991). In addition, we applied a linear parametric approach with five “reward” conditions corresponding to the possibility of obtaining different monetary incomes (€0, €0.01, €0.5, 1€, €1.5) for correct task performance. Participants repeated each condition in two random blocks within a single run. Our goal was to analyze the effects of reward on goal-directed behavior and, to this

end, we examined the effects of reward increases during the performance of a blocked interference condition rather than during a passive conditioning task. We applied a parametric design to avoid the shortcomings of using a neutral or congruent condition for cognitive subtraction. Instead, we included a fixation point shown for 7200 milliseconds (msec.) between each task block as the baseline, which also precluded carryover effects.

Figure 1. Schematic representation of the counting Stroop task in an fMRI block-design.



“sec.”, seconds; €, euros. The figure represents two examples of trials (a no-conflict trial and a conflict trial) included in a €1 block, which is one of the ten randomized blocks.

The fMRI paradigm started with a baseline block. After this first baseline block and in the following ones, task blocks started with a cue (C) that appeared and lasted 2 seconds (sec.) The cue informed the participants about the amount of money (€0, €0.01, €0.5, €1 or €1.5) they could win for each correct response within each corresponding Stroop block. After each cue, we displayed a fixation point for 500 msec. just to maintain participants’ attention. Afterward, we presented 26 trials, each lasting 1000 msec. with an inter-trial interval of 400 msec. The duration of each Stroop block was 46.7 sec., whereas total task duration was 7 minutes and 41 sec. Participants did not receive feedback on their performance at any time during the task, only at the end. The stimuli presented throughout all the trials were white on a black background (resolution of 800x600 pixels). We controlled the stimulus presentation with the Presentation software (<http://www.neurobs.com>).

Before they entered the scanner, we instructed all the participants about the task by reading identical instructions. The instructions explained that the participants had to

respond to the number of words that appeared on the screen, not to the number word. We also told them that before each set of trials, they would see an informative cue that determined the amount of money they would receive for each correct response obtained in each set of trials (e.g., €0.50), and they would receive a monetary reward when participation ended, based on their task performance. Thus, their main goal was to win as much money as possible. After receiving the instructions, the participants completed a practice version with 90 trials to minimize practice effects and get used to matching responses to the button to press. Upon task completion, we asked 67 subjects (34 HCs and 33 ACDs) to rate their self-reported interest in the reward value for the five monetary amounts on a visual analogue scale (range: 0 to 7, boring to interesting, respectively).

fMRI Acquisition

We acquired blood oxygenation level-dependent (BOLD) fMRI data in a 1.5-Teslas Siemens Avanto (Erlangen, Germany). We helped subjects to enter the MRI scanner and lie in a supine position. We immobilized their heads with cushions to reduce motion artifacts. We presented the stimuli via MRI-compatible goggles, and we used a response system to control performance during the scanning session (Response grips, NordicNeuroLab). We obtained functional scans using a gradient-echo T2*-weighted echo-planar MR sequence (TR =2000ms; TE=48 ms; matrix=64 x 64, voxel size= 3.5 x 3.5 x 4 mm, flip angle= 90°, 4.5-mm thickness, slice gap of 0.5 mm). We acquired 24 interleaved axial slices parallel to the hippocampi and covering the entire brain. Prior to the functional MRI sequences, we acquired structural images using a high-resolution T1-weighted sequence with TR / TE = 2200 / 3.849 ms, FOV=224 mm, matrix=256 x 256 x 160, voxel size= 1 x 1 x 1 mm, which facilitated the localization and co-registration of the functional data.

fMRI preprocessing

We preprocessed and analyzed the data with the SPM8 software package (Statistical Parametric Mapping 8; Wellcome Department of Imaging Neuroscience; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), as implemented in MATLAB R2007a (Mathworks,

Inc., Natick, MA, USA). Preprocessing first included the realignment of each scan per individual to the first scan to correct motion-related artefacts (movement parameters never exceeded 2 mm of translation or 2 degrees of rotation in any direction for any participant). Second, the normalization to a standard EPI template was carried out in accordance with the Montreal Neurological Institute (MNI) template by applying an affine transformation followed by nonlinear deformation, and using the basic functions defined in the SPM program. We applied the computed transformation parameters to all the functional images by interpolating them to a final voxel size of 3 x 3 x 3 mm. Finally, we spatially smoothed the images with an 8 x 8 x 8 mm (Full Width at Half Maximum; FWHM) Gaussian kernel.

Statistical analyses

Behavioral analysis

Three variables related to task performance were analyzed: mean reaction time (RT) on correct responses, error rate (%), and RT variability. We measured RT variability as within-subject RT standard deviation (SDrt), as in previous studies (Adams, Roberts, Milich, & Fillmore, 2011; Carmona et al., 2012). We did not consider the analysis of the congruency effect because the small number of these trials and their inclusion in blocks with a higher proportion of incongruent trials may lead to unreliable estimations of the congruency effect (Logan & Cowan, 1984; Logan & Zbrodoff, 1979; Panadero et al., 2015). Therefore, we focused on the incongruent trials. In order to compare HC and ACD on the effect of parametric increases in the monetary reward magnitude on RT, error rate and SDrt, we conducted three 5x2 mixed-design ANOVAs, including the within-subject factor Reward (€0, €0.01, €0.5, €1 or €1.5) and the between-subject factor Group (HC, ACD). Moreover, we analyzed the relationship between self-reported interest in the reward value and the performance variables, for HC and ACD separately, by correlating the self-reported interest in the reward value for each reward magnitude with the respective individual RT, error rate, and SDrt (e.g., self-reported interest in reward value for €1 correlated with RT for the €1 condition). We also tested for between-group differences in these correlation coefficients by means of Fisher's r-to-z transformation, applying the Bonferroni correction for multiple comparisons. Based on this method, we

divided the a priori selected threshold of $p < .05$ by the number of within variables group comparisons ($k = 5$), which stabilized statistical levels as significant if less than .01. We carried out these analyses using SPSS v.20 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

FMRI data analysis

We performed statistical analyses following the General Linear Model (GLM) (Friston et al., 1995). In a block design analysis, we modeled each participant's preprocessed time series under different conditions, using a boxcar function convolved with the hemodynamic response function. The model included seven regressors: five regressors that modeled the Stroop blocks for each monetary condition separately (€0, €0.01, €0.5, €1 or €1.5), one regressor that modeled the baseline condition ("*" for 7200 msec.), and another regressor that modeled all the informative cues. We also removed intrinsic autocorrelations by using a high-pass filter with a cut-off frequency of 128 Hz, which eliminated low-frequency components. Finally, we included the motion parameters for each subject's realignment correction in the model as "nuisance" variables.

We generated statistical contrast images to obtain neural regions sensitive to reward gradients while performing the Stroop task, by subtracting the €0 condition from the rest of the reward magnitudes (R1="€0.01 vs. 0€"; R2="€0.5 vs. €0"; R3="€1 vs. €0"; R4="€1.5 vs. €0"). For a second-level analysis (random effects), we calculated a 4x2 mixed-design ANOVA, including the within-subject factor Reward (R1, R2, R3, R4) and the between-subject factor Group (HC, ACD) to compare HC and ACD on how parametric increases in the size of the monetary reward modulate brain activity, using the parameter estimates for the four conditions. For this parametric analysis of reward magnitudes, we fitted a parametric contrast from R1 to R4 [-2 -1 1 2] as a linear signal increase from R1 to R4. Then, in order to evaluate the brain areas that showed a higher parametric modulation in HC than in ACD, we fitted the contrast [-2 -1 1 2 2 1 -1 -2], taking into account that the first four levels pertain to the HC group, and the latter four to the ACD group. By contrast, to test the brain areas where ACD showed a higher parametric modulation than HC, we fitted the contrast [2 1 -1 -2 -2 -1 1 2].

Psychophysiological interactions

The PPI analysis determines the regions whose time series of activation exhibit significant covariance with the seed (Weiland et al., 2013). PPI is a context-dependent connectivity measure used to explain the regional activity of other brain regions in terms of the interaction between responses in a seed region and a cognitive process (Fleming, Huijgen, & Dolan, 2012). We carried out a PPI analysis using the generalized PPI toolbox (gPPI; <http://www.nitrc.org/projects/gppi>; (McLaren, Ries, Xu, & Johnson, 2012)). For each participant and task condition (psychological variables) in the gPPI, we calculated an interaction term using the de-convolved activity of the seed region and the separate regressors that represented the task conditions. Then we re-convolved the calculated interaction terms with the hemodynamic response function (Gitelman, Penny, Ashburner, & Friston, 2003) and included them in a GLM model, along with the time course of the seed region, the regressors modeling the task conditions, and the motion parameters. In the present study, we planned to perform a gPPI for each brain area in the PFC that showed significant differences between groups in parametric modulation as a function of the reward magnitude (see the Results section). After generating the model, we performed contrast images using the beta-weights for the interaction terms. Specifically, we generated statistical contrast images by subtracting the €0 condition from the rest of the reward magnitudes (once again, R1, R2, R3, R4) to test which regions changed their task-related connectivity with the seed as a function of the monetary reward. We performed a 4x2 mixed-design ANOVA, including the within-subject factor Reward (R1, R2, R3, R4) and the between-subject factor Group (HC, ACD) in order to compare HC and ACD on the way parametric increases in monetary reward magnitude modulate the connectivity between the prefrontal and striatal regions, and we fitted the same contrast as in the fMRI analysis to test between-group differences.

Regression analysis

Regression analyses were utilized to investigate the relationship between individual scores on the CSSA, SDS and SCCQ-N-10 questionnaires and brain activation during reward magnitude increases.

Region-of-interest analysis

We focused our analyses on regions of interest (ROIs) for two reasons: to analyze the brain regions previously associated with interference task performance in cocaine addiction, and to maximize statistical power. Following Moeller et al. (2014a), we defined the bilateral dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (x, y, z MNI coordinates x=44, y=22, z=11/-44, 21, 11) and bilateral anterior cingulate cortex (6, 23, 39/-6, 23, 38), as in the Leung, Skudlarski, Gatenby, Peterson, & Gore (2000) study, which used the color-word task, the most widely employed Stroop task in studies evaluating the effects of cocaine addiction (Bolla et al., 2004; Brewer, Worhunsky, Carroll, Rounsaville, & Potenza, 2008; Mitchell et al., 2013; Moeller et al., 2012; Moeller et al., 2014a, 2014b; Moeller et al., 2010; Worhunsky et al., 2013). On the other hand, the only previous study that evaluates interference resolution during a counting Stroop task (Barrós-Loscertales et al., 2011) found differences between HC and ACD in the right inferior frontal gyrus (45, 17,-8), right inferior parietal gyrus (53, -39, 38), and right superior temporal gyrus (53, -41, 2); thus, we also defined these areas as ROIs. We also defined posterior brain regions such as the left superior occipital cortex (-42, -88, 30), left inferior parietal cortex (-28, -38, 54), and bilateral fusiform gyrus (46, -58, -30/-24, -2, -44), based on previous task interference related effects (Liu, Banich, Jacobson, & Tanabe, 2004; Noudoost & Moore, 2011; Squire, Noudoost, Schafer, & Moore, 2013). We drew the ROI masks according to the Automatic Atlas Labeling from the WFU-PickAtlas (Maldjian et al., 2003), using a 10-mm-radius sphere centered at the peak voxel of each cluster. We also defined the bilateral caudate, putamen, and pallidum as ROIs, selected from pre-established regions of the Pickatlas toolbox, due to their involvement in the reward dopaminergic system (Arias-Carrión et al., 2010; Berridge & Kringelbach, 2008; Ikemoto & Bonci, 2014; Wise, 2004), cognitive control and action (Aarts et al., 2010; Aron, 2011; Balleine et al., 2007; Cools, 2015; Grahn, Parkinson, & Owen, 2008), and cocaine addiction (Crunelle et al., 2012; Konova et al., 2012; Noël et al., 2013; Volkow et al., 2003; Volkow et al., 2012) in association with prefrontal areas (Konova et al., 2012).

All previous analyses, including parametric effects, psychophysiological interactions, and regression analyses, were based on previously defined ROIs, in which significant effects were corrected for multiple comparisons by applying a threshold at a voxel-wise corrected level (FWE at $p < .05$) for each ROI independently. Furthermore, we ran post-hoc analyses to examine what drove the parametric effects in all previous analyses (e.g., functional

parametric effects, psychophysiological interactions, and regression analyses), obtaining a more thorough picture of what was driving the effects. However, these analyses should not be considered for statistical inference as they were biased estimates of the effect because the ROIs were non-independent but based on the parametric contrast (Kriegeskorte et al., 2009; Poldrack, 2007). In order to perform these ROI analyses, we extracted the signal from within the ROIs. Thus, we extracted the eigenvariate values from the ROIs, as implemented in SPM8. It should be noted that eigenvariate values are not the same as mean values. For the sake of reducing response heterogeneity within the cluster, eigenvariate values provide an eigenvector that downweights atypical voxels within the voxels that pass the original threshold, flexibly combining functional (e.g., statistical contrast) and anatomical (e.g., ROI coordinates) constraints (Ashburner et al., n.d.).

RESULTS

Behavioral results

The first goal of the current study was to test whether the magnitude of the reward contingencies increased task performance similarly in HC and ACD. Table 2 and Figure 2 summarize the behavioral results. The ANOVAs showed a main effect of reward on RT ($F(4,66) = 14.991$; $p < .001$) and error rate ($F(4,66) = 4.977$; $p = .001$) and a trend toward significance for SDrt ($F(4,66) = 2.213$; $p = .077$), with no group effect or interaction ($p > 0.1$). In spite of the lack of behavioral differences between the groups, Table 2 and Figure 2 revealed that the error rate did not behave exactly the same way for HC and ACD. In order to explore these results, we performed a post-hoc analysis by making pairwise comparisons between groups for the monetary differentials (e.g., €0 vs €0.01). The results showed significant differences between groups for the monetary differentials €0 vs €0.01 ($t(69) = -2.038$; $p = .045$) and €0 vs €0.05 ($t(69) = -2.036$; $p = .046$).

Table 2. Incongruent trial means (standard deviations) of behavioral variables of interest for each reward magnitude in each experimental group.

Experimental group		€0	€0.01	€0.5	€1	€1.5
RT(msec.)	HC	688 (88)	672 (85)	659 (84)	650 (79)	658 (78)
	ACD	698 (65)	694 (67)	674 (61)	675 (59)	684 (66)
Error rate (%)	HC	9.073 (6.915)	6.821 (7.321)	5.084 (5.388)	5.663 (6.258)	5.985 (6.138)
	ACD	7.563 (6.873)	8.894 (6.349)	6.723 (5.757)	5.532 (4.007)	7.213 (5.059)
SDrt (msec.)	HC	137 (26)	131 (26)	127 (28)	124 (24)	129 (26)
	ACD	142 (26)	134 (27)	134 (27)	138 (25)*	136 (27)
Self-reported interest in reward value	HC	.618 (1.577)	1.177 (1.977)	3.147 (2.35)	4.088 (2.778)	4.559 (2.894)
	ACD	1.333 (2.483)	1.788 (2.522)	3.273 (2.415)	3.546 (2.526)	3.818 (2.675)

*p<0.05 for significant differences between groups; RT, Reaction Time; msec., milliseconds, SDrt, reaction time Standard Deviation; €, euro; HC, Healthy Control; ACD, Abstinent Cocaine Dependent.

Figure 2. Graphical representation of performance on the different behavioral variables; and below, pairwise comparisons between reward magnitudes within each group.

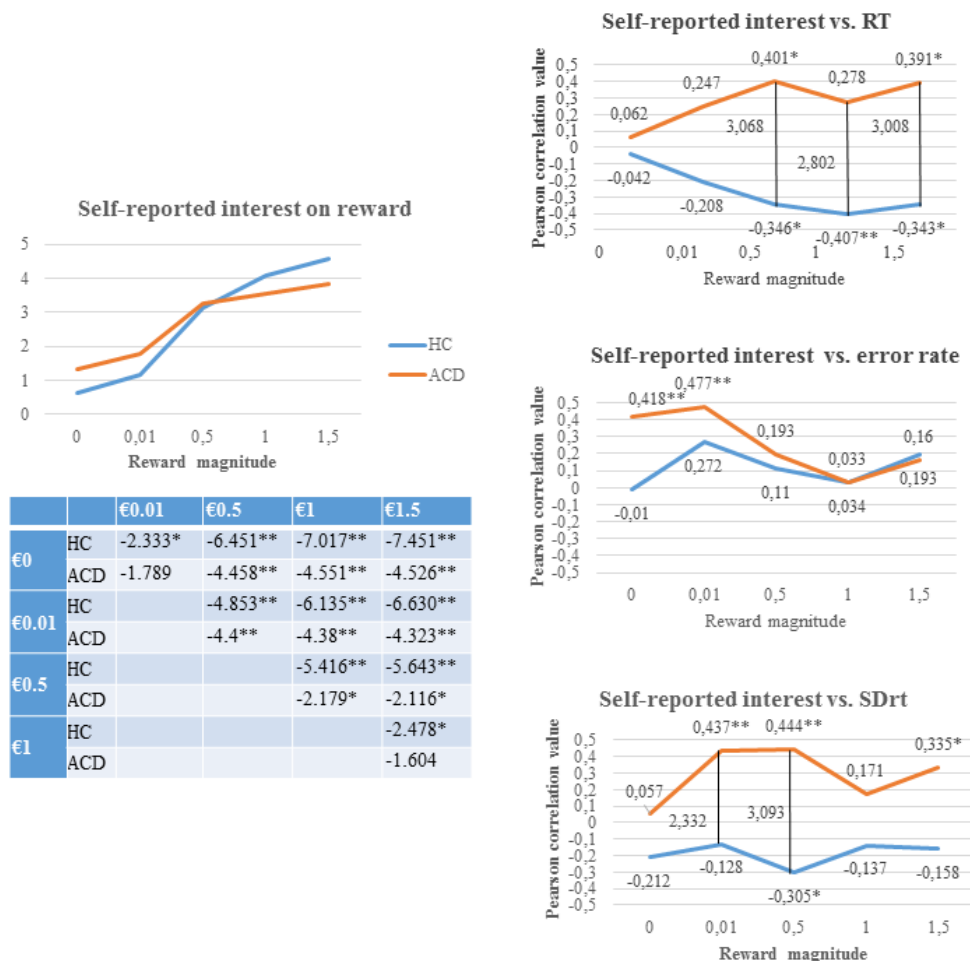


The results in the tables under the scatterplots show the pairwise comparison t values (*=p<.05 and **=p<.01). msec., milliseconds; SDrt, reaction time Standard Deviation; RT, reaction time; HC, Healthy Control; ACD, Abstinent Cocaine Dependent; €, euro.

The first goal of our study also included assessing whether performance improvement and self-reported interest in the reward value were related in HC but not in ACD. Self-reported interest in the reward value (34 HCs and 33 ACDs) was similar for both groups

(we observed a main effect of reward condition ($F(4,62) = 17.259$; $p < .001$), without group effects ($F(4,62) = 2.349$; $p > .05$, or interactions ($p > 0.1$)). As Figure 3 shows, RT and SDrt associations with self-reported interest were negative for HC, but positive for ACD. In order to explore whether this difference was statistically significant, we performed post-hoc between-group comparisons in correlation coefficients using Fisher's Z transformation (Preacher, 2002), applying the Bonferroni correction for multiple comparisons. Figure 3 shows that the correlation coefficients between groups were different ($p < .05$) for all the reward conditions, except €0.01, related to RT, and the €0.01 and €0.5 reward conditions, related to SDrt (see Supplementary Material Figure S1 for raw RT and SDrt data).

Figure 3. Graphical representation of associations between self-reported interest in reward value and performance, and between-group differences in these associations.



The results in the left-hand table under the scatterplot shows the pairwise comparison t values (*= $p < .05$ and **= $p < .01$) between conditions within groups. The results in the graphics on the right represent the Pearson correlation values between self-reported interest in the reward value and each behavioral variable of interest for each reward magnitude. The "*" represents significant ($p < .05$) and "***" represents significant ($p < .01$) in correlation coefficients. The numbers next to the vertical lines indicate the statistically significant between-group z-score after Bonferroni correction. RT, reaction time; SDrt, reaction time Standard Deviation; HC, Healthy Control; ACD, Abstinent Cocaine Dependent; €, euro.

Functional results

The second goal of the current study was to test whether the magnitude of the reward contingency differently modulates the activity of prefrontal regions in ACD compared to HC, although ACD show a compensatory brain activation in other brain regions to counteract prefrontal impairment. As Table 3 shows, we observed that HC showed greater activation than ACD in the left DLPFC, whereas ACD showed greater activation than HC in the left superior occipital cortex when we analyzed the parametric reward effect ($R1 < R2 < R3 < R4$) (FWE at $p < 0.05$). The rest of the ROIs did not show any significant differences between the HC and ACD groups. For illustration purposes, we plotted the parametric effect ($R1 < R2 < R3 < R4$) by extracting the eigenvalues for each separate monetary condition (R1, R2, R3, R4) and for each group, from the suprathreshold voxels in the DLPFC and superior occipital cortex (see Figure 4). The beta-weights were analyzed using the SPSS software package, v.20 by performing the following analyses for each region: (1) a 4x2 mixed-design ANOVA including the within-subject factor Reward (R1, R2, R3, R4) for each group; (2) within groups pairwise comparisons between reward conditions; and (3) pairwise comparisons between groups for each reward condition (e.g., €0.5 for HC vs €0.5 for ACD). It should be pointed out that these post-hoc analyses were run to examine what drove the parametric effects, obtaining a more thorough picture of what is driving the effect. However, they should not be considered for statistical inference, as they are biased estimates of the effects because the ROIs were non-independent but based on the parametric contrast (Kriegeskorte et al., 2009; Poldrack, 2007). For the DLPFC, we observed that while HC showed a parametric effect of reward ($F(3,34) = 5.058$; $p = 0.005$), ACD did not show this effect ($F(3,31) = 1.504$; $p = 0.233$). For the superior occipital cortex, we observed again that HC showed a parametric effect of reward ($F(3,34) = 6.048$; $p = 0.002$), but ACD did not show this effect ($F(3,31) = 1.003$; $p = 0.404$). Within groups pairwise comparisons between reward conditions are depicted in Figure 4.

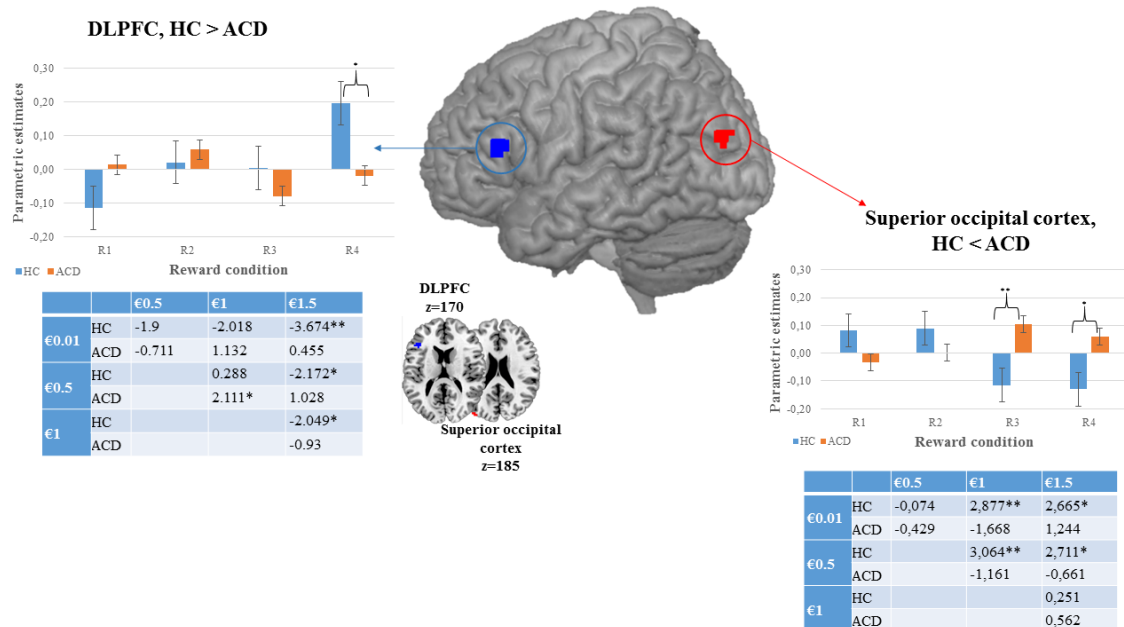
Table 3. Functional results ($p = .05$ family-wise error (FWE) cluster corrected).

	<i>Brain region</i>	<i>MNI coordinates</i>			<i>Volume (mm³)</i>	<i>Z score</i>	
<i>Parametric effect; HC>ACD</i>	Left DLPFC	-42	26	16	567	3.47	
<i>Parametric effect; ACD>HC</i>	Left superior occipital cortex	-39	-85	22	270	3.43	
<i>Left DLPFC connectivity during parametric modulation; ACD>HC</i>	Left putamen	-27	-4	-8	243	4.09	
<i>Regression</i>	<i>Negative correlation of SCQ-G score with parametric effect</i>	Left caudate	-9	2	19	351	3.75
	<i>Positive correlation of CSSA score with parametric effect</i>	Right pallidum	15	-1	-5	243	3.27

*Cerebral regions included inside the main clusters.

DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; MNI, Montreal Neurologic Institute

Figure 4. Brain regions showing parametric modulation by reward magnitude in HC>ACD and HC<ACD.

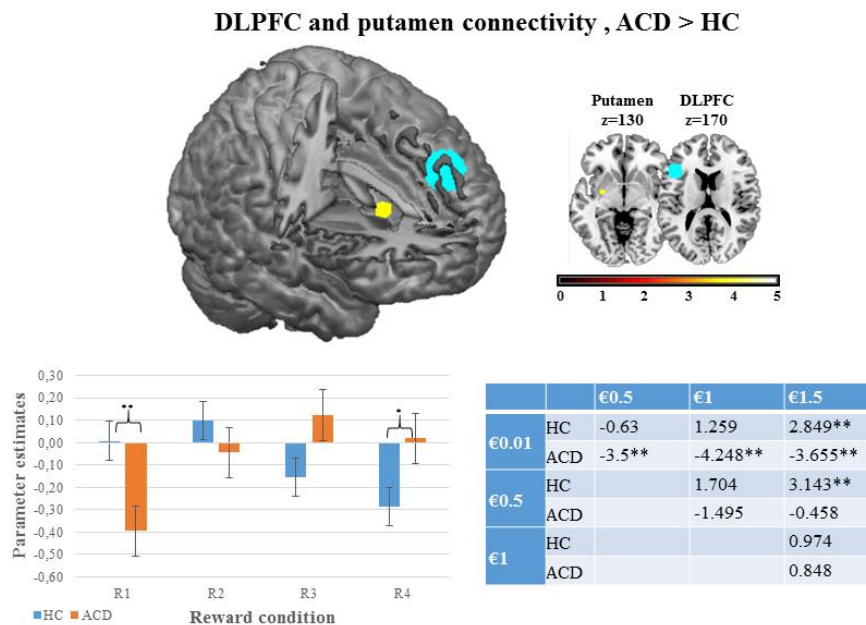


The color bar represents the parameter estimates of the parametric contrast $(R1 < R2 < R3 < R4) = -2 -1 1 2$ for each reward magnitude. Error bars show within-subject standard error. The results in the tables show the pairwise comparison t values (*= $p < .05$ and **= $p < .01$). DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; HC, Healthy Control; ACD, Abstinent Cocaine Dependent; €, euro. R1="€0.01 vs. €0"; R2="€0.5 vs. €0"; R3="€1 vs. €0"; R4="€1.5 vs. €0"

Psychophysiological results

The third goal of the current study was to test whether ACD prefrontal impairment was related to an altered frontostriatal connectivity pattern, as previous studies have suggested (Konova et al., 2012; Tau et al., 2014). We computed a psychophysiological analysis using the left DLPFC as a seed region because it was the only area that showed between-group differences in sensitivity to reward gradients in the PFC. Then, we ran a gPPI analysis using the same ROI that we used for the previous functional analyses in this area. As Table 3 shows, we observed greater connectivity between the left DLPFC and the left putamen in ACD than in HC when we analyzed the parametric effect ($R1 < R2 < R3 < R4$) (FWE at $p < 0.05$). For illustration purposes, we plotted the parametric effect ($R1 < R2 < R3 < R4$) by extracting the eigenvalues for each separate monetary condition (R1, R2, R3, R4) and for each group, from the suprathreshold voxels in the putamen (see Figure 5). The beta-weights were analyzed using the SPSS software package, v.20, by performing the following analyses: (1) a 4x2 mixed-design ANOVA including the within-subject factor Reward (R1, R2, R3, R4) for each group; (2) within-group pairwise comparisons between reward conditions; and (3) pairwise comparisons between experimental groups for each reward condition. Again, these post-hoc analyses were run to examine what drove the parametric effects, obtaining a more thorough picture of what is driving the effect, but they should not be considered for statistical inference. We observed that both HC and ACD showed a parametric effect of reward on left DLPFC and left putamen connectivity ($F(3,34) = 5.092$; $p = .005$ for HC; and $F(3,31) = 7.716$; $p = .001$ for ACD); within-group pairwise comparisons between reward conditions are displayed in Figure 5. Finally, we performed a post-hoc gPPI analysis of the superior occipital and the putamen, in order to test the specificity of the frontostriatal connectivity, which was not significant ($p > 0.1$).

Figure 5. Brain regions showing changes in connectivity during parametric modulation by reward magnitude (R1<R2<R3<R4) in ACD>HC; and parameter estimates for each magnitude.

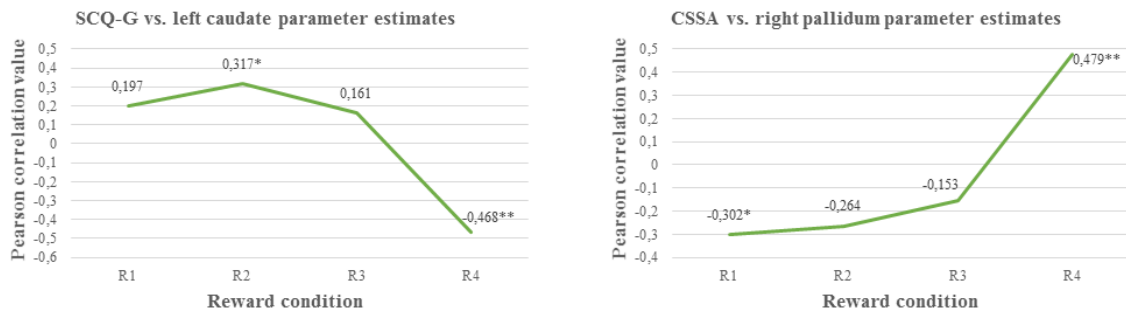


DLPFC pale blue color inside the brain represents the seed region used for PPI analysis, whereas the putamen yellow color represents the color scale identified in the bar plot representing the z-values. In the graphical representation below the images, the color bar represents the parameter estimates of the parametric contrast (R1<R2<R3<R4) = -2 -1 1 2 for each reward magnitude. Error bars show within-subject standard error. The results inside the table show the pairwise comparisons t values (*=p<.05 and **=p<.01). DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; HC, Healthy Control; ACD, Abstinent Cocaine Dependent; €, euro. R1="€0.01 vs. €0"; R2="€0.5 vs. €0"; R3="€1 vs. €0"; R4="€1.5 vs. €0"

Regression results

Our last goal was to test whether higher scores on clinical variable scales were related to activation of frontal and striatal parametric modulation of reward magnitude. We obtained a negative relationship between left caudate activity and SCCQ-G-12 scores (FWE at p<0.05; r (34) = -0.639, p< .001). The correlation between CSSA scores and the right pallidum was positive (FWE at p<0.05; r (34) = 0.529, p= .001). For illustration purposes, we plotted the parametric effect (R1<R2<R3<R4) by extracting the eigenvalues for each separate monetary condition (R1, R2, R3, R4), from the suprathreshold voxels in the caudate and pallidum (see Figure 6). Again, these post-hoc analyses were run to examine what drove the parametric effects, obtaining a more thorough picture of what is driving the effect, but they should not be considered for statistical inference.

Figure 6. Graphical representation of the relation between CSSA (left) and SCCQ-G-12 (right) and striatal and pallidum activity for each separate reward condition.



The results in the graphics represent the Pearson correlation values (*= $p < .05$ and **= $p < .01$)

DISCUSSION

In our study, we examined whether increasing the monetary reward magnitude modulated the goal-directed behavior and neural activation in HC and ACD during a counting Stroop condition. At the behavioral level, our study showed that the monetary reward reduces the RT and error rates similarly in both groups. In the absence of between group differences, we observed that self-reported interest in the reward value was related to RT and SDrt in both groups, but these correlations were negative for HC and positive for ACD. At the brain level, increasing the reward magnitude increased left DLPFC activation in HC compared to ACD, whereas it increased left superior occipital cortex activation in ACD compared to HC. In addition, increasing the reward magnitude strengthened the connectivity between the left DLPFC and the left putamen more in ACD than in HC. Finally, high individual craving scores were negatively associated with the left caudate, and dependence severity scores were positively related to the right pallidum during parametric reward increases. Therefore, the present study shows differences between HC and ACD in the regional brain activation and connectivity involving the frontostriatal circuitry and other areas, as a function of increasing the monetary reward magnitudes and clinical variables, with no behavioral differences between the groups' performance, but within-group enhanced behavioral performance under reward conditions.

Impact of reward on performance and its relation with self-reported interest on reward value

The behavioral results confirm the enhanced task performance in both groups under monetary reward contingencies in the absence of significant differences between HC and ACD in performance improvement; that is, both groups decreased their RTs and error rate as the monetary reward increased. Reward-associated enhanced performance in our study agrees with previous reports that evaluated the effects of a monetary reward in cocaine addicts and healthy controls during cognitive control tasks such as drug Stroop (Konova et al., 2012), spatial learning (Tau et al., 2014), and decision making (Vadhan et al., 2009). Therefore, although drug addiction is characterized by an enhanced motivational value of the drug at the expense of other reinforcers and impaired cognitive control (Volkow et al., 2012), our results and previous ones suggest that cocaine addicts' goal-directed behavior benefits from an immediate monetary reward contingency. Regarding the relationship between self-reported interest and behavioral improvement, similarly to Goldstein et al. (2007a), we did not observe a group effect or an interaction effect on self-reported interest. However, we obtained between-group differences when comparing the correlation coefficients, with a trend toward showing the opposite pattern of correlations for HC and ACD between self-reported interest and RT and SDrt. These results might be interpreted as additional evidence for reward threshold elevations or reward sensitivity decreases in cocaine addicts (Ahmed, Kenny, Koob & Markou, 2002; Goldstein et al., 2008). Otherwise, these results can be explained in the context of secondary reinforcing effects of money in rewarding drug procurement, associated with money availability (Asensio et al., 2010; Hyatt et al., 2012; Jia et al., 2011). We speculate about whether the fact that increases in the monetary reward magnitude improved goal-directed behavior in ACD would suggest the need to change strategies in abstinence therapies by weighting up reward rather than using other reinforcing contingencies (e.g., motivate drug users to attend treatment sessions regularly) (Hester, Bell, Foxe, & Garavan, 2013; Petry & Martin, 2002; Rogers et al., 2008; Stitzer, Polk, Bowles, & Kosten, 2011). In this regard, the fact that money availability can condition drug procurement (Goldstein et al., 2007a, 2007b) might mean that clinical interventions should focus on promoting the more immediate and reinforcing goal of social, family, and health rewards (Garavan & Weierstall, 2012) because monetary reward cues could increase craving or drug urges, contributing to maintained drug use (Garavan et al., 2000; Volkow et al., 2006).

Impact of monetary reward gradients on brain activity

Functional results confirm our second hypothesis because the activity of the prefrontal regions was negatively modulated by the increasing monetary reward magnitude in ACD compared to HC, but ACD increase the activation of other brain regions, such as the superior occipital cortex, which might counteract prefrontal differences with HC. The brain activation in the absence of performance differences between these same groups may be interpreted in several ways (see Barros-Loscertales et al., 2011 for a discussion on similar effects), but the most frequent interpretation in drug addiction research would be to consider differences in patients' brain activation as a vulnerability index for the cognitive dysfunction underlying the neuronal changes associated with lengthy drug use (Bolla et al., 2004; Goldstein, Volkow, Wang, Fowler & Rajaram, 2001; Hester, Nestor & Garavan, 2009; Li et al., 2008). The DLPFC plays an important role in integrating cognitive and motivational information processing (Goldstein et al., 2007a; Ichihara-Takeda & Funahashi, 2008; Watanabe & Sakagami, 2007), and previous studies using cognitive tasks have shown its involvement in reward modulation (Gilbert & Fiez, 2004; Krebs et al., 2011; Pochon et al., 2002; Staudinger et al., 2011; Stoppel et al., 2011). The interaction effect obtained in the DLPFC shows a difference between the groups' BOLD signal in relation to their sensitivity to reward gradients. Thus, the reduced activation in the DLPFC during goal-directed behavior associated with achieving higher monetary rewards in ACD agrees with addiction features that compromise cognitive control and reduce reward sensitivity associated with drug-related changes and frontal lobe functioning and top-down processes (Moeller et al., 2014a; Goldstein et al., 2007a, 2007b); although we observed increased activation in occipital regions in the ACD group. We suggest that reward may modulate different neural pathways from those shown to be modulated by monetary gradients in ACD compared to HC. We observed an interaction effect in the superior occipital cortex which could be interpreted as an attentional reactivity to reward that allowed functional compensation. In fact, previous studies evaluating the involvement of cocaine addiction in cognitive control functions such as attention (Tomasi et al., 2007b) and working memory (Tomasi et al., 2007a) found that, compared to HC, ACD showed hyperactivity in brain areas such as the parietal and occipital cortex. This result was interpreted as a greater recruitment of the visual attention network to support sustained visual processing, in order to compensate for the deficit in executive functions. In addition, previous studies using control attention tasks with

monetary contingencies have related the enhancement of the bilateral occipital cortex to visual spatial attention (Ivanov et al., 2012; Small et al., 2005), suggesting that the superior occipital cortex is an important area involved in attentional orientation, depending on the motivational meaning of the stimulus.

Brain connectivity between left DLPFC and left putamen

We confirmed our third hypothesis. The DLPFC region that showed a reduced activation in response to the parametric increase in the monetary reward in ACD showed a greater connectivity with the left putamen in ACD than in HC. DLPFC-striatum connectivity has been described in classic accounts of motivation system anatomy as an associative network involved in goal-directed instrumental behavior sensitive to changes in the outcome of the action; that is, DLPFC motivational and cognitive information integration appears to rely on interactions with the striatum (Cools, Sheridan, Jacobs, & D'Esposito, 2007). Although no previous studies have investigated the connectivity in the frontostriatal network related to reward contingencies in cocaine addicts, Konova et al. (2012) and Tau et al. (2014) related the response to money in the striatum to impaired involvement of brain regions during task performance. Specifically, Konova et al. (2012) associated putamen hyperactivity during a parametric increase in the monetary reward on a drug Stroop task with a general ventromedial prefrontal deactivation across reward conditions, which was interpreted as a compensatory mechanism necessary to maintain similar levels of performance. In our case, ACD showed an increased connectivity between the DLPFC and the putamen for higher reward gradients, which could represent the manifestation of the engagement of the frontostriatal circuits to support goal-directed behaviors in more effortful conditions, as previously suggested (Tau et al., 2014).

Impact of craving and dependence severity on dorsal striatum modulation by reward

We partly confirmed our fourth hypothesis because regression results showed that high scores on self-reported craving were related to reduced activation of the left caudate during parametric increases in the monetary reward; however, high scores on self-reported dependence severity were related to enhanced activation of the right pallidum. Regarding the former, previous studies exploring cocaine craving observed that caudate activation increased during higher self-reported craving (Garavan et al., 2000; Sinha et al., 2005; Volkow et al., 2006). However, we should take into account that the methodology employed in these studies was quite different from ours because these

paradigms induced craving by showing a cocaine video, and then they evaluated the relationship between self-reported craving at that moment and brain activity. By contrast, we used an interference Stroop condition in which participants were requested to involve cognitive-control processes to obtain money, whereas craving reported by the cocaine addicts refers to what they felt during the past two weeks. We suggest that left caudate hypoactivation could be related to poor cognitive control associated with craving according to previous studies (Grahn et al., 2008). Regarding addiction severity, taking into account the pallidum implication in the habitual behavior (Tricomi et al., 2009) and the drug-seeking habit (McFarland & Kalivas, 2001; Root et al., 2011; Stefanik et al., 2013; Tang et al., 2012), its involvement in increasing reward processing may be identifying individual differences in disease severity.

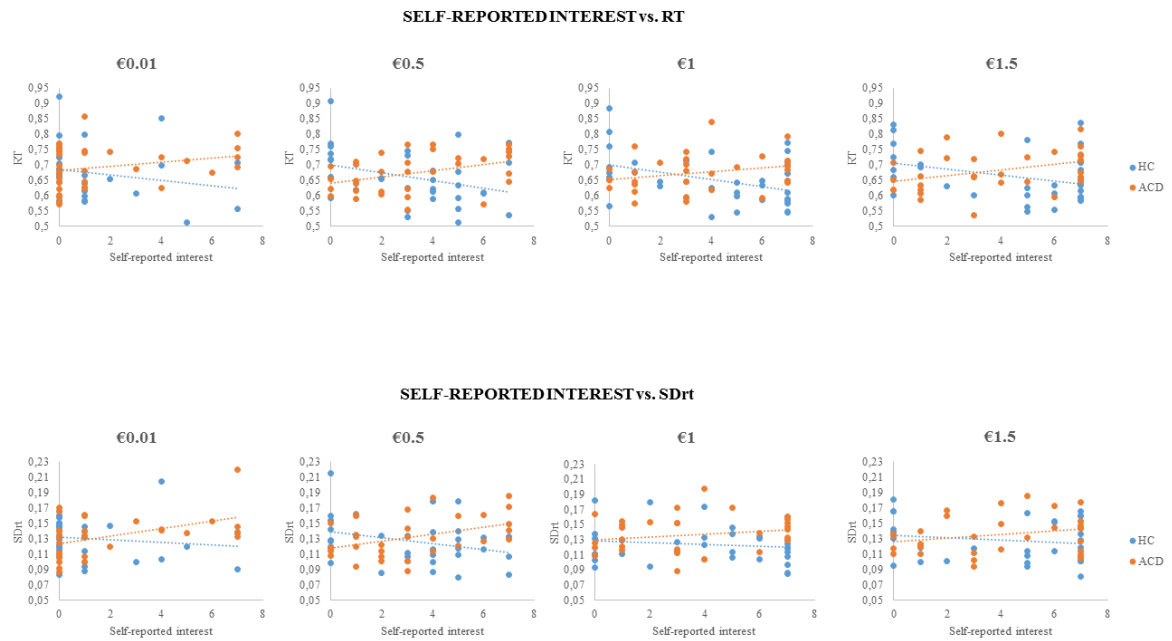
Limitations

Our methodological approach has some limitations. We applied an fMRI block design, which entails problems such as habituation and anticipation and facilitates the application of strategic factors related to stimulus processing. To avoid these effects, we included no-conflict trials among the conflict ones (an approximate ratio of 1:4 for no-conflict: conflict trials). Although ROI is one of the most commonly used approaches because it is reliable and appropriate when studies have specific a priori hypotheses, it is limited by the constricted areas explored and the susceptibility of seed positioning variations. Our data cannot address the causal relationship between neural imaging measurements and behavioral improvement because we did not find a correlation between them. The present study does not include other psychometric psychological assessments, such as impulsivity or compulsivity, which are related to a neurobehavioral pattern of addiction. Finally, as in most studies with human clinical groups, it is not possible to address the etiology of these activity pattern differences; that is, we cannot say whether the differential brain recruitment patterns reported above pre-date and facilitate cocaine consumption, or whether they arose as a consequence of prolonged cocaine use.

SUPPLEMENTAL INFORMATION

Behavioral results

Figure S1. Scatterplots displaying the partial correlation between the Self-reported interest for reward magnitudes (x axis) and RT and SDrt (y axis).



The y axis values represent tenths of second; SDrt, reaction time Standard Deviation; RT, reaction time; HC, Healthy Control; ACD, Abstinent Cocaine Dependent; €, euro.

Estudio 3

Monetary incentive effects associated with left frontoparietal network modulation and dependence severity in cocaine addicts

Patricia Rosell-Negre, Juan-Carlos Bustamante, Víctor Costumero,
Paola Fuentes-Claramonte, Juan-José Llopis-Llacer, y Alfonso Barrós-Loscertales

ABSTRACT

Cocaine addiction is characterized by alterations in motivational and cognitive processes involved in goal-directed behavior. Recent studies have shown that addictive behaviors can be attributed to alterations in the activity of large functional networks. The aim of this study was to investigate how functional networks underlying goal-directed behavior were modulated by a monetary reward in healthy control (HC) subjects and abstinent cocaine dependent (ACD) patients. Twenty-eight HC and thirty ACD performed a Stop-signal task (SST) with monetary reward contingencies while undergoing a functional magnetic resonance imaging scan. The results showed that 1) monetary reward contingencies improved task performance in HC and ACD; 2) the left frontoparietal network (FPN) displayed a reverse pattern of activation under the reward conditions in HC and ACD; and 3) a negative correlation was found between dependence severity and the modulation of the left FPN network by the monetary reward in ACD. Our results suggest that the monetary reward similarly enhanced goal-directed behavior in HC and ACD, although the left FPN's sensitivity to monetary reward was reversed between the groups, and dependence severity in ACD may be associated with this effect.

Key words: Addiction, brain network, reward.

INTRODUCTION

Cocaine addiction can be viewed as a transition from goal-directed, voluntary and recreational drug taking to compulsive stimulus-response habits elicited by drug-associated stimuli (Everitt & Robbins, 2016; Everitt, 2014). As a result, cocaine addicts manifest an enhanced and recurring motivational value of the drug, at the expense of other non-drug reinforcers, and an impaired ability to inhibit intentional actions associated with strong desires to take the drug, resulting in a pathological and compulsive pattern of drug-seeking and drug-taking (Bustamante et al., 2012; Volkow et al., 2012). Therefore, cocaine addiction involves alterations in motivational and cognitive control processes underlying goal-directed behavior.

On the one hand, motivational alterations in drug addiction are related to the craving for the drug, characterized by great salience and brain reactivity to cocaine-related stimuli, to the detriment of other appetitive stimuli (Garavan et al., 2000; Wilcox et al., 2011), which is considered a sign of addiction severity in drug users (Garavan et al., 2000; Jasinska et al., 2014). Previous studies showed that cocaine users, compared to healthy controls, displayed lower brain response to erotic stimuli in frontal, parietal, and striatal regions (Costumero et al., 2015; Garavan et al., 2000) whereas cocaine-related stimuli were sufficient to induce subjective cocaine craving and increased brain activation (Garavan et al., 2000; Goldstein et al., 2009b). Studies using a monetary incentive delay task (MIDT) observed that, compared to a control group, the patient group showed brain hypo-reactivity during anticipation of a monetary reward (Bustamante et al., 2013) and hyper-reactivity during the reward outcome (e.g. receiving the reward) (Jia et al., 2011). In addition, patients showed a compromised sensitivity to the monetary value when using a forced-choice task with three levels of monetary rewards (0 cent, 1 cent, 5 cents) (Goldstein et al., 2007a, 2007b). Goldstein et al., (2007b) observed that over half of cocaine users valued all monetary amounts equally, and this evaluation was related to brain activity in prefrontal brain regions. Goldstein et al., (2007a) observed that cocaine users demonstrated an overall reduced brain responsivity to differences between monetary value conditions.

On the other hand, cognitive control alterations in cocaine addiction are related to poor inhibitory control over craving (Bustamante et al., 2012; Garavan & Weierstall, 2012), related to the frontal (Barrós-Loscerales et al., 2011; Morein-Zamir, Simon Jones, Bullmore, Robbins, & Ersche, 2013) and parietal (Barrós-Loscerales et al., 2011; Li et

al., 2008) regions. However, monetary reward contingencies (an appetitive stimuli) seem to enhance goal-directed performance in cocaine addicts (Konova et al., 2012; Tau et al., 2014; Vadhan et al., 2009), which means that monetary reward contingencies may encourage behaviors that, for example, favor reaching the treatment goal of maintaining abstinence, which could be useful in clinical interventions trying to improve treatment compliance (Stitzer et al., 2010).

Previous studies have shown that cognitive and motivational impairments and behaviors observed in ACD may be attributed to different functioning of brain networks (Costumero et al., 2015; Elton et al., 2012; Kilts et al., 2014; Worhunsky et al., 2013). In this study, we used group Independent Components Analysis (ICA) to investigate the effects of cocaine addiction on functional networks while performing a goal-directed task involving independent cognitive and motivational components in a factorial design. The aims of our study were to compare HC and ACD on the way monetary reward modulates: (1) performance during the SST (e.g., inhibition rate or Stop-Signal Reaction Time: SSRT); (2) the activity of functional networks involved in task performance; and (3) the way clinical variables such as length of abstinence, craving, or dependence severity modulate the functional network activity affected by cocaine addiction. We hypothesized that monetary reward contingencies (1) would improve task performance similarly in both experimental groups, but (2) functional networks involved in SST would be modulated differently in HC and ACD by reward contingencies. Finally, (3) we hypothesized that this functional network modulation would be related to scores on clinical variables.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Twenty-eight HC and thirty ACD, matched on age, sex, laterality, and educational level, participated in this study (see Table 1). On the one hand, ACD patients were recruited at the Addictive Behaviors Unit in Castellón and Sagunto (Spain) from patients who regularly visited the clinic to manage their abstinence. In addition to behavioral and/or pharmacological treatment, patients were monitored for continued abstinence with urine toxicology testing or through clinical interviews with a psychiatrist who supervised treatment. All 30 patients received the primary Axis I diagnosis of cocaine dependence according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition

(DSM-IV). Due to the high rates of comorbidity with alcohol and other drug abuse in the patient population, patients were not excluded if they had abused other drugs or alcohol prior to the onset of their cocaine abstinence. On the other hand, the HC group was recruited by placing posters in public places, such as town halls and universities, and through word of mouth. A previous interview collected past and current drug use data, and ensured that HC had no history of psychoactive substance dependence or abuse. Exclusion criteria for HC and ACD were as follows: 1) Any major psychiatric illness; 2) Head trauma resulting in loss of consciousness for longer than 30 min; 3) Presence of any past or current brain pathology; 4) The presence of any contraindications to an MRI environment. Before the scanning session, the ACD filled in two addiction severity-related scales: the Cocaine Selective Severity Assessment (CSSA, (Kampman et al., 1998)) and the Spanish version of the Severity of Dependence Scale (SDS, (González-Saiz et al., 2009)). Furthermore, patients were screened on their craving-related score, based on the 12-item Spanish version of the Cocaine Craving Questionnaire-General (SCCQ-G-12, (Muñoz-García et al., 2008)) (see Table 1). All the participants received information about the nature of the research, provided written informed consent prior to participating in the study, and received a monetary award for their participation depending on their performance on the task. The institutional Review Board of the Universitat Jaume I (Castellón, Eastern Spain) approved this study.

Table 1. Demographic variables for all study's participants and clinical variables for ACD.

	HC (N=28)	ACD (N=30)
Age (years)	38.89±10.479	35.9±6.31
Sex: men/women	23/5	27/3
Laterality: right/left-handed/ambidextrous	27/1	27/3
Education (years)	11.21±2.515	10.87±3.73
General intellectual functioning (WAIS-III standard score)	10.536±2.887	9.267±3.513
Length of current abstinence (months)		12.28±15.41
Length of cocaine use (years)		14.033±6.071
Age of onset of cocaine use		20.267±5.595
CSSA		45.8±21.173
SDS		9.833±2.437
SCCQ-G-12		2.371±1.567

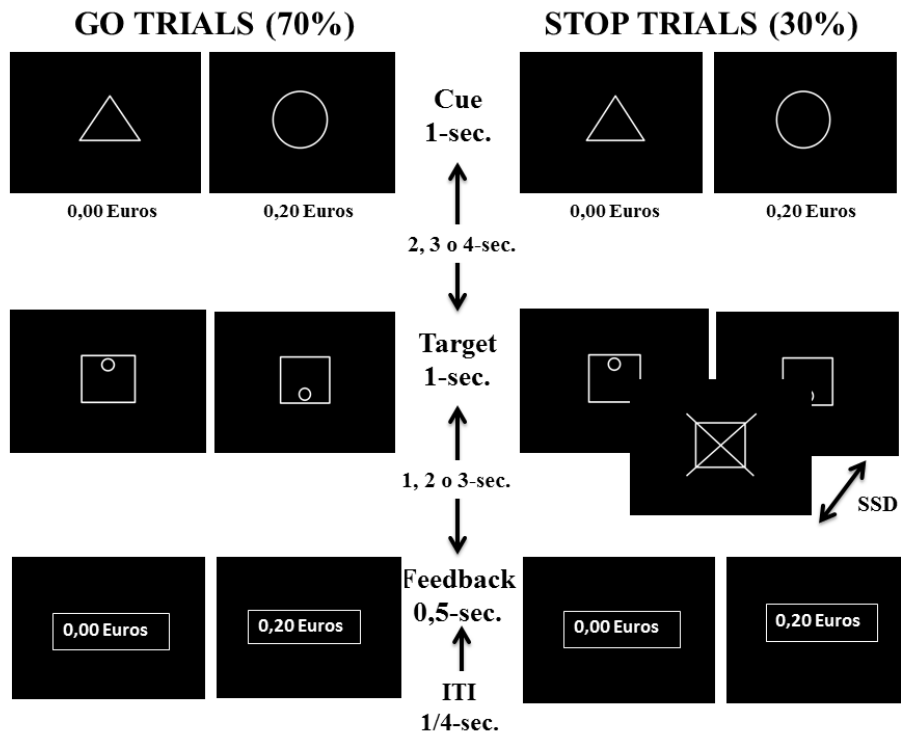
HC: Healthy Controls; ACD: Abstinent Cocaine Dependents; WAIS-III: Matrix Reasoning test; CSSA: Cocaine Selective Severity Assessment; SDS: Severity of Dependence Scale; SCCQ-N-10: CCQ-N-10 in its Spanish adaptation.

Task design

We scanned all the participants during their performance on an SST with reward contingencies (see Figure 1). Inside the scanner, subjects performed two functional runs, each consisting of 170 trials, yielding a total of 340 trials. Of all the trials, 70% were “Go” trials ($n=240$), and 30% were “Stop” trials ($n=100$). In equal proportions (50%), we divided the “Go” and “Stop” trials into two different conditions, according to the possibility of obtaining monetary rewards for correct task performance. Each trial began with a fixation point shown for 500ms, followed by a cue (C) lasting 1 sec. For the Reward condition (R+), the cue was a circle that informed the participant that correct performance (a fast correct response) on this trial involved a monetary reward of 0.20 euros (R+). For the Non Reward condition (R-), the cue was a triangle that informed participants that they would not receive a monetary reward (R-), regardless of their performance. After the cue and a pseudorandomized variable time interval of 2, 3, or 4 sec., we displayed a square with a small circle inside it (target; T) for 1 sec. Following the T, a black screen appeared for a variable interval of 1, 2 or 3 sec. Afterward, feedback (F) was presented for 500ms, according to the potential reward outcome signaled by the cue. Participants saw the message “0.20€” when they made a successful response or inhibition during R+. Otherwise, they saw the message “0.00€” (see Figure 1). The inter-stimulus interval (ISI) was randomized after both the cue and the target presentation, using a variable ISI for both epochs, which allowed a better separation and estimation of the hemodynamic response for the target event of interest. Null events were imposed between trials. The duration of the null events ranged between 1 and 4 sec. (mean, 1 sec.; sampled from the exponential distribution truncated at 4 sec.). The sequence was selected for its greater efficiency in detecting differences between events (Hagberg, Zito, Patria, & Sanes, 2001; Liu, Frank, Wong, & Buxton, 2001). The “Stop” trials and “Go” trials were identical, but after the T, we presented a crossed out square (stop-signal) with a variable stop-signal delay (SSD), indicating that participants should withhold their response. The T with the stop-signal also had a fixed duration of 1 sec. We adjusted the SSD dynamically by adopting a staircase procedure throughout the experiment for both experimental conditions (R+ and R-) separately. The staircase procedure ensures that participants will inhibit their response approximately 50% of the time (Logan et al., 1997; Logan & Cowan, 1984). The initial SSD for each condition was the median of the SSD obtained in the practice session prior to fMRI scanning. The mean trial duration was 7.30 sec., the

duration of the runs was 20.71 minutes, and there was a 2-minute rest between the two runs. We displayed the accumulated monetary reward earned on a final screen after the participant completed the task. The stimuli presented throughout all the trials were white on a black background with a resolution of 800x600 pixels.

Figure 1. Stop-signal paradigm.



sec.: seconds, SSD: Stop-signal Delay

Before they entered the scanner, we instructed all the participants about the task by reading identical instructions and playing some demo trials. We warned subjects that Stopping and Going were equally important, and that it would not always be possible to stop. We also informed them that a slower response on the “Go” trials would not be considered a correct response. Moreover, we told the participants that they would receive a monetary reward at the end of their participation, depending on their performance throughout the task. Inside the scanner, while acquiring the structural T1, the participants completed a practice version of 90 trials to minimize practice effects and obtain the initial estimated SSDs.

Behavioral analysis on response inhibition

Behavioral performance on an SST is represented by the SSRT, which provides an estimate of the “inhibitory reaction time”. This parameter was estimated by the so-called integration method (Verbruggen & Logan, 2009), which has been shown to provide reliable SSRT estimates (Verbruggen, Chambers, & Logan, 2013). Here, the RT during the correct “Go” trials is rank-ordered, and the RT percentile value corresponding to the percentage of incorrect “Stop” trials is determined on a per-subject basis (e.g., 54th percentile of the correct “Go” trial RT distribution for a participant with 54% unsuccessful “Stop” trials). The mean SSD was then subtracted from this value. We calculated the SSRT separately for the R- and R+ trials. In order to compare HC and ACD on the effect of monetary reward on the variables of interest (Go RT, inhibition rate, SSD, SSRT, unsuccessful RT and Go error rate), we conducted six two-way ANOVAs, including the reward condition (€0, €0.2) as the within-subject factor, and the Group (HC, ACD) as the between-subjects factor. We performed the behavioral analyses using the SPSS software package, v.20 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

fMRI Acquisition

We acquired blood oxygenation level-dependent (BOLD) fMRI data in a 1.5-T Siemens Avanto (Erlangen, Germany). We helped the subjects to enter the MRI scanner and take a supine position. We immobilized their heads with cushions to reduce motion artifacts. We presented stimuli via MRI-compatible goggles, and we used a response system to control performance during the scanning session (Responsegrips, NordicNeuroLab). We controlled the stimulus presentation with the Presentation software (<http://www.neurobs.com>). We obtained functional scans using a gradient-echo T2*-weighted echo-planar MR sequence (TR =2000ms; TE=48ms; matrix=64 x 64, voxel size= 3.5 x 3.5 x 4 mm, flip angle= 90°, 4.5-mm thickness, slice gap of 0.5 mm). We acquired 24 interleaved axial slices in parallel to the hippocampus, covering the entire brain. Prior to the functional MR sequences, we acquired structural images using a high-resolution T1-weighted sequence with TR / TE = 2200 / 3.849ms, FOV=224 mm, matrix=256 x 256 x 160, and voxel size= 1 x 1 x 1 mm, which facilitated the localization and co-registration of the functional data.

fMRI preprocessing

We preprocessed and analyzed the data using the SPM8 software package (Statistical Parametric Mapping 8; Wellcome Department of Imaging Neuroscience; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), as implemented in MATLAB R2007a (Mathworks, Inc., Natick, MA, USA). Preprocessing included the following steps; (i) slice time correction; (ii) realignment of each scan per individual to the first scan to correct motion-related artefacts (movement parameters never exceeded 2 mm of translation or 2 degrees of rotation in any direction for any participant); (iii) co-registration; (iv) segmentation of each subject's high resolution anatomical acquisition; (v) normalization. We carried out normalization in accordance with the Montreal Neurological Institute's (MNI) template by applying an affine transformation, followed by non-linear deformation and using the basic functions defined in the SPM program. We applied the computed transformation parameters to all the functional images by interpolating to a final voxel size of 3 x 3 x 3 mm. Subsequently, we spatially smoothed the images with an 8 x 8 x 8 mm (FWHM) Gaussian kernel.

Independent component analysis

Group ICA (Calhoun, Adali, Pearlson & Pekar, 2001) was performed with the GIFT toolbox (v1.3i, <http://icatb.sourceforge.net>) using the Infomax algorithm (Bell & Sejnowski, 1995). Before ICA, voxel intensity was normalized, and data from all participants were pooled in a single dataset through a two-step data reduction approach, using principal component analysis to enable the analysis of large data sets. Twenty-one independent components based on the minimum description length criteria were selected (Li, Adali & Calhoun, 2007). Twenty ICA iterations were performed by ICASSO (Himberg, Hyvärinen, & Esposito, 2004) to ensure the stability of the estimated components. Finally, individual component maps and time courses were estimated using a GICA 3 back-reconstruction approach.

The spatial maps generated by ICA were averaged across runs. One-sample t-tests at the second-level of analysis were performed with SPM8 (at $p < 1 \times 10^{-12}$ FDR-corrected) to determine brain regions that were significantly related to each component's time course.

In order to study how functional networks were modulated by the monetary reward, a GLM was applied on the components' time courses using a design matrix representing the task. The performance of GLM analyses on the components' time courses yielded a set of beta-weights representing the modulation of the components' time courses by the GLM regressors. We modeled four events of interest: SH for R+ and R- (separately) and SF for R+ and R- (separately). Moreover, we also modeled the other events in the paradigm: R+ cue, R- cue, correct "Go" trials for R+ and R- (separately), and a null event regressor that included all the incorrect "Go" trials and the remaining events that did not undergo modeling; e.g., fixation points or feedback. Time derivatives and parameters that modeled residual motion were also included. Then, we performed a second-level group analysis of stop accuracy depending on the monetary reward condition using the estimated beta-weights.

As ICA constitutes a data-driven approach and some components may represent motion-related or physiological signals, a visual inspection was performed to eliminate components that represented artifacts. Furthermore, with the remaining components, we used a two-step selection process based on previous studies. The first step involved correlating the spatial map of the components with the prior probabilistic maps of grey matter, white matter, and cerebral spinal fluid (CSF) provided by the MNI templates of the SPM8 (Kim et al., 2009). Components with a spatial correlation greater than $r^2=0.02$, when compared to white matter, or $r^2=0.05$, when compared to CSF, or a lower correlation with grey matter than with CSF or white matter, were not considered to be primarily located within grey matter and, therefore, removed. The second step in the selection process was based on the involvement of functional networks in the task (Kim et al., 2009). In order to determine the functional networks modulated by accuracy and monetary reward, the components' beta-weights for SH during R+ and R- (separately) and SF during R+ and R- (separately) were compared within each group with a two-way (2 accuracy (SH, SF) x 2 reward condition (€0, €0,2)) repeated-measures ANOVA. Components that did not show significant main effects or interactions at an FDR-corrected statistical threshold of $p<0.05$ in any group were considered to be unrelated to the task and removed from subsequent analyses.

Finally, after component selection, second-level group analyses were performed in order to investigate how cocaine addiction affects the modulation of functional networks by monetary reward during the SST. We first studied the between-group differences in the

modulation of these functional networks during monetary reward contingencies by means of a three-way mixed ANOVA: the beta-weights for SHR+, SHR-, SFR+, and SFR- were included as the levels of the two within-subject factors (accuracy and reward condition), and group was the between-subjects factor with two levels (HC and ACD). Second, we investigated how individual differences in functional network modulation by group were related to the clinical variables. We carried out these analyses with SPSS v.20 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Behavioral results

Behavioral analyses revealed a main effect of the monetary reward condition for Go RT ($F_{(1,56)}=15.384$; $p<0.001$), inhibition rate ($F_{(1,56)}=5.998$; $p=0.017$), SSRT ($F_{(1,56)}=19.802$; $p<0.001$), unsuccessful RT ($F_{(1,56)}=5.139$; $p=0.027$), and Go error rate ($F_{(1,56)}=13.173$; $p=0.001$). This result indicated that the monetary reward affected performance on the SST. By contrast, no significant interactions involving groups were observed between the task performance variables, indicating that the monetary reward effect was similar for both groups ($p>0.1$). Table 2 shows post-hoc pairwise comparisons between monetary reward conditions (e.g. Go RT during R- and Go RT during R+) for each group separately.

Table 2. Mean (standard deviation) of behavioral variables of interest in reward and non reward condition for experimental groups.

	HC (N=28)		P	ACD (N=30)		P
	R-	R+		R-	R+	
Go RT (ms)	679.338± 90.854	664.44± 85.069	<0.001	683.34± 70.397	674.813± 74.919	0.09
Inhibition rate (%)	51.714± 2.706	52.929± 2.801	0.01	52.667± 2.249	52.933± 2.766	0.526
SSD (ms)	494.354±1 02.558	501.662± 107.213	0.233	494.994± 90.234	502.178± 102.588	0.419
SSRT (ms)	179.226± 59.352	151.425± 69.352	<0.001	175.948± 43.674	156.82± 47.956	0.025
Unsuccessful RT (ms)	607.315± 89.727	615.989± 94.078	0.16	604.066± 75.387	615.362± 87.613	0.088
Go error rate (%)	7.497± 5.079	6.41± 5.146	0.087	7.192± 4.442	5.042± 3.797	0.002

RT, reaction time; ms, milliseconds; SSD, stop-signal delay; SSRT; stop-signal reaction time

ICA results

Four components (C8, C14, C17 and C21) passed the selection criteria. As previously noted, this selection was based on visual inspection, on the correlations between the components' spatial maps and the prior probabilistic maps provided by SPM, and on the differences in the modulation of the components' time courses by the experimental conditions. We identified these components as corresponding to the lateral motor cortex network in C8 (Elton et al., 2012), the salience network in C17 (Seeley et al., 2007), and the left FPN in C21 (Costumero et al., 2015; Zhang & Li, 2012). A network involving primarily the bilateral inferior frontal gyrus (bilateral inferior frontal network) in C14 was also identified (see Table 3).

Table 3. Brain regions belonging to functional networks involved in the task.

Networks	Regions	Max. MNI coordinates			Max. t-value	K	
		(x,y,z)					
Left motor cortical network (C8)	Postcentral left	-42	-28	49	42.45	4032	
	Precentral left	-30	-16	58	32.51		
	Supramarginal left	-60	-31	31	27.81		
	Postcentral right	48	-28	46	25.96		1428
	Precentral right	30	-13	64	21.1		
	Vermis right	3	-49	-2	15.76		227
	Cerebellum right	18	-49	-17	12.85		
	Lingual left	-9	-67	-2	12.8		
	Frontal superior medial left	0	59	7	14.25		147
	Frontal medial orbitofrontal right	3	47	-2	12.76		
	Cingulum anterior left	0	35	-5	10.58		
	NAcc	-12	-1	-11	12.32		87
	Thalamus	-15	-22	7	11.12		
Temporal middle left	-51	-67	1	11.64	30		
Bilateral inferior frontal network (C14)	Inferior frontal pars triangularis left	-45	32	-2	53.89	6770	
	Frontal operculum left	-51	14	13	43.4		
	Inferior frontal pars triangularisright	51	38	16	33.03		1729
	Frontal operculum right	48	14	28	27.77		
	Temporal middle right	60	-52	-8	19.73		146
	Temporal inferior right	51	-52	-17	17.67		
	Supplementary motor area left	0	23	52	15.76		108
	Frontal medial orbitofrontal left	0	50	-11	15.5		43
	Paracentrallobule right	0	-25	70	14.55		246
	Superior occipital right	30	-79	37	14.68		113
Middle occipital right	39	-79	25	14.12			

Statistical threshold at $P < 1 \times 10^{-12}$ FDR-corrected, $K = 30$. Max.= maximum; C = component; K = cluster; MNI = Montreal Neurological Institute.

Networks	Regions	Max. MNI coordinates (x,y,z)			Max. t-value	K
Saliency network (C17)	Insula right	36	20	-5	48.36	1630
	Insula left	-36	20	-8	48.25	1310
	Inferior orbitofrontal left	-45	29	-5	39.67	
	Cingulum anterior right	3	26	28	28.5	3366
	Cingulum middle left	-3	20	34	27.64	
	Cingulum anterior left	-3	41	16	27.24	
	Supramarginal right	60	-46	31	26.1	806
	Supramarginal left	-57	-46	31	24.37	364
	Cuneus	3	-88	22	14.7	280
	Calcarine right	12	-73	7	14.63	
	Precuneus	6	-58	64	12.42	77
Left fronto- parietal network (C21)	Angular left	-45	-64	37	40.16	4879
	Temporal middle left	-60	-25	-8	36.61	
	Cingulum middle right	6	-52	31	25.88	
	Angular right	51	-58	25	31.17	692
	Frontal middle left	-42	11	49	24.21	1014
	Frontal medial superior left	-9	38	46	20.95	
	Temporal middle right	63	-31	-5	23.03	492
	Midbrain left	-9	-28	-20	15.34	168
	Caudate left	-9	17	-8	12.88	
Frontal middle right	42	14	49	15.22	72	

Statistical threshold at $P < 1 \times 10^{-12}$ FDR-corrected, $K = 30$. Max.= maximum; C = component; K = cluster; MNI = Montreal Neurological Institute.

In order to investigate the brain networks involved in the task, two-way repeated measures ANOVA (see Table 4) were performed separately for each group and component in the second step of the selection process (see Materials and Methods). These analyses revealed that both the HC and the ACD showed a main effect of accuracy in all the components of interest. Specifically, the left motor cortical and salience network showed enhanced activation during error inhibition, whereas the bilateral inferior frontal network and left FPN showed enhanced activation during correct inhibition. Moreover, we observed that both the HC and ACD showed a main effect of monetary reward on the salience network, which indicated a positive modulation in the monetary reward condition compared to the neutral one. Finally, the ACD group also showed a significant monetary reward*accuracy interaction in the salience network, which indicated that its enhanced activity during error inhibition was greater during the monetary reward condition than during the non-monetary reward condition.

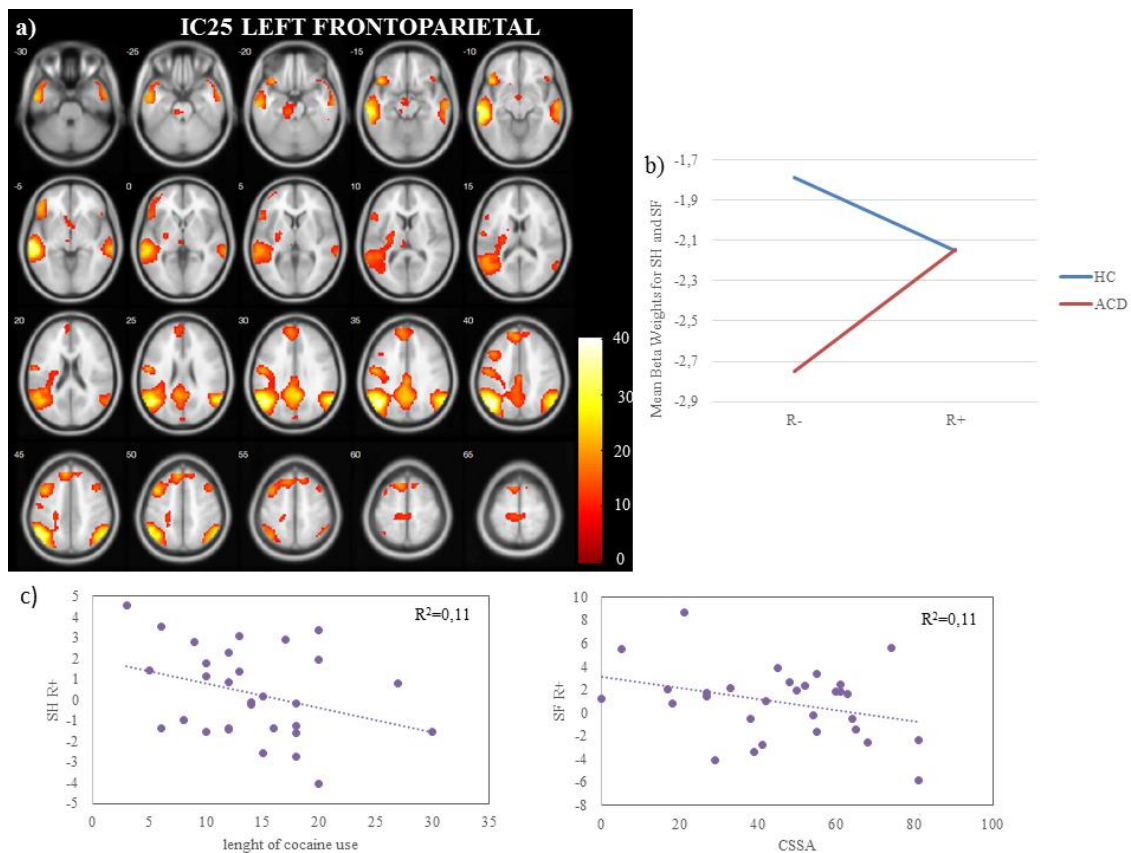
Table 4. Within-group differences in the modulation of functional networks by task conditions.

Network	HC group (n=28)			ACD group (n=30)		
	Accuracy	Monetary reward	Interaction	Accuracy	Monetary reward	Interaction
Left motor cortical network (C8)	4.669	0.331	0.088	45.93*	3.685	2.068
Bilateral inferior frontal network (C14)	6.681	3.853	0.723	13.899*	0.076	0.491
Saliency network (C17)	28.682*	10.214	0.087	27.949*	13.542	5.348
Left FPN (C21)	16.702*	1.64	0.06	31.791*	3.141	0.693

* $P < 0.05$ FDR-corrected. The values in the table represent the F statistics in each network of interest for the main effects of accuracy, monetary reward and the interaction between accuracy and monetary reward, respectively. C: component; HC: healthy controls; ACD: abstinence cocaine dependent; FPN: frontoparietal network.

A three-way mixed ANOVA that included accuracy (SH, SF) and monetary reward (R-, R+) as within-subject factor and group (HC, ACD) as between-subjects factor was performed to study the between-group differences in the modulation of functional networks by the task conditions. The results of this analysis showed a significant group*monetary reward interaction in the left FPN ($F_{(1,56)}=4.687$; $p=0.035$), indicating that its monetary reward modulation was different in the two groups. For illustration purposes, we plotted the reward effect by averaging the mean beta-weights (parameter estimates) for each reward condition and group separately (average for SHR+ and SFR+; average for SHR- and SFR-) (see Figure 2).

Figure 2. Left FPN modulation by reward contingencies and its association with length of cocaine use and CSSA scores.



a) Left FPN spatial map. Images are presented in neurological convention (left is left). The statistical threshold is $p < 1 \times 10^{-12}$ FDR-corrected with a minimum extent threshold of 30 contiguous voxels. The color bar represents t-values applicable to the image, whereas the numbers in the images correspond to the z Montreal Neurological Institute coordinates. (b) Graph showing the left FPN reward modulation in HC and ACD (lines) by averaging the mean beta-weights (y axis) for each reward condition separately (average for SHR+ and SFR+; average for SHR- and SFR-) (x axis) (c) Scatter plot showing the negative correlation between left FPN beta-weights for SHR+ and length of cocaine use and SFR+ and CSSA scores.

Correlation analysis with clinical variables

Finally, Pearson’s correlations were performed to study associations between the functional network modulation and clinical variable scores in the ADC group. Thus, given the reward condition*group interaction in the left FPN, correlation analyses were performed using the beta-weights for the monetary reward condition differences for SH and SF (SHR+ vs SHR- and SFR+ vs SFR-) and the values recorded for length of current abstinence (months) and cocaine use (years), onset of cocaine use, and the CSSA, SDS and SCCQ-G-12 clinical scales. The results of these analyses showed a negative correlation between left FPN modulation and CSSA scores and length of cocaine use

(years). Specifically, we obtained a negative correlation between SHR+ vs SHR- and length of cocaine use ($r = -0.331$; $p = 0.037$) and a negative trend toward significance with the CSSA scores ($r = -0.301$; $p = 0.053$). We also observed a negative correlation between SFR+ vs SFR- and CSSA scores ($r = -0.328$; $p = 0.038$), uncorrected; see Figure 2). Post-hoc analysis showed that CSSA scores and length of cocaine use correlated positively ($r = 0.403$; $p = .014$).

DISCUSSION

In this study, we used ICA to investigate how functional networks were modulated by reward during goal-directed behavior in HC participants and ACD patients. We also investigated the possible association between the modulation of these networks and clinical variables in the ACD group. Our behavioral results showed that reward contingencies improved performance similarly in HC and ACD. However, ACD displayed a different pattern of reward sensitivity in the left FPN. Furthermore, the monetary reward modulation of this network in ACD participants was associated with severity of cocaine addiction and indicated that the greater the severity, the weaker the sensitivity of this network to monetary reward contingencies. Together, these results suggest that goal-directed behavior in cocaine-addicted patients may benefit from monetary incentives because of functional network modulation by monetary reward contingencies, although individual differences in addiction severity and length of cocaine use should be taken into account.

Performance improving by monetary reward contingencies

The ACD group, similarly to the HC, improved the cognitive control necessary to perform a goal-directed behavior when they obtained a monetary reward. Previous studies that investigated the monetary reward contingency effect during goal-directed tasks showed that cocaine addicts improve their performance similarly to the comparison group in the reward condition (Tau et al., 2014; Vadhan et al., 2009) or under linear increases in monetary reward magnitude (Konova et al., 2012) in goal-directed contexts, such as the spatial learning task, Go Nogo task, risk-taking task, or Gambling task. The results of our study and those from similar studies may have clinical implications for treatment strategies that focus on the possibility of providing monetary reward contingencies to try to improve control in cocaine addicts (Stitzer et al., 2010). As a result, therapy could be

directed in a positive way by highlighting the importance of maintaining behaviors that favor abstinence (e.g., motivate drug users to attend treatment sessions regularly) because it involves saving money, rather than highlighting the negative consequences of cocaine use, or punishment (Hester et al., 2013). However, the fact that money availability can condition drug procurement (Goldstein, et al., 2007a, 2007b) might mean that clinical interventions should also highlight other goals such as social, family, and health rewards, in addition to financial rewards (Garavan & Weierstall, 2012).

There are discrepancies related to inhibitory-control task performance without reward contingencies. Several studies reported poor inhibitory control in cocaine addicted patients compared to healthy controls (Morein-Zamir et al., 2013; Ruiz et al., 2014), whereas others showed no differences between these groups (Barrós-Loscertales et al., 2011; Bell et al., 2014b). In our case, the absence of behavioral differences between HC and ACD in the non-reward condition could be attributed to the methodological manipulations. We cued the trials that offered the possibility of obtaining a reward on both the go and stop performances, which could produce a reinforcing context that facilitates the adoption of maintenance task goals and could contribute to improvement on non-reward trials (Jimura et al., 2010). It should be noted that it is not possible to test the contextual effects in our study, given the absence of a “neutral context.”

Frontoparietal network with differences in sensitivity to reward

The left FPN showed a significant difference between HC and ACD during neural processing of the monetary reward. Specifically, we observed that HC and ACD displayed a reverse pattern of activation in reward and non-rewarded conditions. ACD enhanced the left FPN in the monetary reward condition compared to the non-rewarded condition, whereas HC reduced it, confirming our hypothesis about the effect of addiction on monetary reward modulation of functional networks involved in goal-directed behavior during SST. On the one hand, the FPN has been involved in self-regulation, allowing people to control their thoughts, emotions, behaviors, and desires (Kelley, Wagner, & Heatherton, 2015). In fact, control of goal-directed tasks has been carried out via the frontoparietal systems (Bustamante et al., 2011; Gratton et al., 2016). On the other hand, the inferior frontal-parietal-ventral insula network showed a greater attentional bias effect for cocaine cues, which was interpreted as the involvement of this functional network in orienting stimulus-driven attention and the detection of the salience of behaviorally relevant stimuli (Kilts et al., 2014). These implications of the FPN could be

important during reward processing in cocaine addiction. Previous studies have shown impairment in monetary reward processing in cocaine addiction related to altered prefrontal function (Goldstein et al., 2007a). However, our results showed an enhanced activity in the left FPN during the reward condition, compared to HC, who reduced it. This could be interpreted as a high self-regulation effort to control goal-directed performance, in spite of reward threshold elevations and reward sensitivity decreases (Goldstein, et al., 2007a, 2007b). We suggest that the ACD group could improve their attention to relevant stimuli because of reward contingencies; that is, ACD could improve the cognitive control necessary to perform a goal-directed behavior by enhancing the involvement of functional networks required to achieve the goal, the monetary reward, regardless of task accuracy.

Frontoparietal network modulation associated with severity dependence

Finally, we found a negative correlation between dependence severity, evaluated by the CSSA questionnaire and length of cocaine use (years), and the left FPN modulation by reward contingencies in the ACD group for both the SH and SF trials. That is, the ACD participants who reported lower scores on severity dependence or fewer years of cocaine use showed a higher sensitivity to the monetary reward. Given that these two clinical variables correlated positively, the length of cocaine use could be considered a factor that influences dependence severity, in fact, Moreno-López et al. (2014) used length of cocaine use to calculate an index of dependence severity. Similarly, Prisciandaro et al. (2014a) suggested two aspects of the dependence severity variable: the "trait-like" facet of cocaine severity (e.g., years of use) and the "state-like" facet of severity (e.g., recent use, subjective craving). As far as we know, this is the first time that brain response to monetary reward sensitivity evaluated by the ICA has been related to the severity of the dependence to cocaine use. However, drug-cue evoked responses throughout the mesocorticolimbic system have been previously related to dependence severity and the degree of automaticity of behavioral responses to drug cues (Jasinska et al., 2014), with the observed pattern of brain activation being reversed for drug-associated stimuli, compared to what was observed in other reward conditions, such as erotic stimuli or money (Barros-LoSCertales, 2016), as in our study. Therefore, the higher involvement of the left FPN in the reward condition could indicate a decrease in dependence severity resulting in successful task engagement based on the possibility of obtaining a monetary reward to maintain a goal-directed behavior. Thus, we suggest that because neural

reactivity to drug cues has been proposed as a key manifestation of addiction processes and may be a biomarker of addiction severity (Jasinska et al, 2014), neural sensitivity to nondrug-related cues such as money could be a test of the recovery of goal-directed behavior that could be considered in future studies.

Limitations

This study has some limitations that require consideration. First, our study is limited by the relatively small sample sizes of our groups. This limitation is found in several studies on cocaine dependence and is due to the difficulty in recruiting homogeneous groups. The present study did not include other psychometric psychological assessments, such as impulsivity or compulsivity, which are related to a neurobehavioral pattern of addiction. Our data cannot address the causal relationship between neural imaging measurements and behavioral improvement because we did not find a relationship between them. Finally, as in most studies with human clinical groups, it is not possible to address the etiology of these activity pattern differences; that is, we cannot say whether the differential brain recruitment patterns reported pre-date and facilitate cocaine consumption, or whether they arose as a consequence of prolonged cocaine use. Future research will overcome the limitations of the present study.

3. DISCUSIÓN GENERAL

El objetivo de esta tesis doctoral ha sido ofrecer evidencia empírica para comprender cómo las contingencias motivacionales monetarias modulan la actividad cerebral en regiones, sistemas y redes implicados en las conductas dirigidas a metas, y cómo, a su vez, las diferencias individuales en personalidad y la adicción a la cocaína se relacionan con esta modulación. Con este objetivo se aplicaron dos tareas experimentales en el contexto de RMf. La primera de ellas sirvió para analizar el efecto, tanto a nivel conductual como cerebral, de la modulación paramétrica de contingencias monetarias de diferentes magnitudes (0€, 0.01€, 0.5€, 1€, 1.5€) durante la realización de una tarea tipo Stroop en participantes sanos. Además, se analizó la relación de estas variables con las diferencias individuales en personalidad para el rasgo de sensibilidad a la recompensa acorde a la definición de la TSR (Estudio 1). Esta misma tarea fue aplicada para comparar la modulación paramétrica de la recompensa sobre la actividad y la conectividad cerebral en participantes sanos y adictos a la cocaína, así como su relación con diferencias individuales en variables relacionadas con la severidad de la dependencia (Estudio 2). En una segunda tarea experimental, se utilizaron únicamente dos condiciones de recompensa monetaria (0€, 0.2€) durante la ejecución de una tarea de señal de Stop para comparar los efectos de la recompensa sobre las redes cerebrales implicadas en la tarea en participantes sanos y pacientes adictos a la cocaína, así como su relación con las diferencias individuales en variables relacionadas con la severidad de la dependencia (Estudio 3).

La recompensa monetaria mejoró la conducta dirigida a metas de forma similar en el grupo de adictos y en el grupo de participantes sanos. Concretamente, en el Estudio 1 y 2 la variación paramétrica de las contingencias monetarias (0€, 0.01€, 0.5€, 1€, 1.5€) mejoró la ejecución disminuyendo los TRs y las tasa de errores de forma proporcional al aumento de la magnitud de la recompensa. De igual modo, en el Estudio 3 se observó como la recompensa monetaria (0.20€) facilitó la inhibición de la respuesta, ya que el SSRT fue menor en la condición de recompensa que en la neutra. La ausencia de diferencias tanto en la condición neutra (0€) como en las condiciones de recompensa entre el grupo de pacientes adictos a la cocaína y el grupo control implica que no hemos observado un déficit en la inhibición de los pacientes con adicción a la cocaína, como ha sido reportada en otros estudios (Barrós-Loscertales y cols., 2011; Bell y cols., 2014b; Bolla y cols., 2004; Goldstein y cols., 2001; Li y cols., 2008). Esta ausencia de diferencias en la ejecución de tareas de inhibición puede ser atribuida al nivel de dificultad de las

mismas o a la adaptación de las tareas al contexto de la RMf por motivos metodológicos (p.e., estímulo de respuesta, tiempos de presentación). Sin embargo, consideramos que la ausencia de diferencias entre grupos a nivel conductual facilita la interpretación de los datos funcionales en términos del procesamiento de recompensa, ya que las diferencias en la ejecución no explicarían las diferencias a nivel de activación cerebral (Barros-Loscertales y cols., 2011; Goldstein y cols., 2009a; Price, Crinion, y Friston, 2006; Wilkinson y Halligan, 2004). Por tanto, aunque los resultados conductuales sólo pueden ser considerados en términos descriptivos, puede ser relevante de cara a estudios posteriores sobre la interacción entre cognición y motivación en adicción. Estudios previos que investigaron el efecto de las contingencias de recompensa monetaria durante las tareas que implicaban conductas dirigidas a metas como la tarea de aprendizaje espacial, la tarea Go/No-go, la tarea de asunción de riesgos (risk-taking) o una tarea de juego (gambling task), mostraron que los adictos a la cocaína mejoraron su rendimiento de forma similar al grupo de comparación en condiciones recompensa (Tau y cols., 2014; Vadhan y cols., 2009) o bajo el incremento lineal de su magnitud (Konova y cols., 2012). Tanto Tau y cols. (2014) como Konova y cols. (2012) no encontraron diferencias entre grupos en ninguna de las condiciones experimentales (control o recompensada monetariamente). Sin embargo, en el estudio de Vadhan y cols. 2009, y a pesar de que ambos grupos consiguieron la misma cantidad de dinero en ambas condiciones, los adictos a la cocaína eligieron un menor número de cartas de las barajas beneficiosas en la condición control y les costó más tiempo realizar la tarea durante la condición recompensada. Por lo tanto, aunque la adicción a la cocaína se caracteriza por dar un mayor valor motivacional a la droga a expensas de otros reforzadores y por un deterioro del control cognitivo (Volkow y cols., 2012), en los adictos la conducta dirigida a metas puede verse modulada por la obtención de recompensas monetarias.

En el Estudio 1 se analizaron como afectaban las diferencias individuales en sensibilidad a la recompensa a la conducta dirigida a metas, mostrando una relación negativa con la mejora en ejecución entre la condición de menor magnitud (0.01€) y mayor magnitud (1.5€). Concretamente, las puntuaciones altas en la escala sensibilidad a la recompensa del cuestionario BIS/BAS se relacionaron con una menor reducción de los TRs entre las condiciones de menor y mayor recompensa. La relación observada parece ser contraria a lo que cabría esperar. Estudios previos han mostrado que los rasgos de personalidad asociados a la sensibilidad a la recompensa afectan a las conductas dirigidas a metas en

tareas que presentan contingencias motivacionales (Aarts y cols., 2011; Braver 2012; Braver y cols., 2014; Jimura y cols., 2010; Locke y Braver 2008; Padmala y Pessoa 2011; Van Steenbergen y cols., 2009). Sin embargo, nuestros resultados podrían explicarse por la alta reactividad de los sujetos con alta sensibilidad a la recompensa a las condiciones de recompensas más pequeñas, lo cual anularía las diferencias entre las condiciones de mayor y menor recompensa. La alta reactividad de aquellos individuos con una alta sensibilidad a la recompensa en conducta dirigida a metas, en ausencia o presencia de contingencias de reforzamiento, puede dar lugar a un patrón de correlación negativa en relación a la respuesta diferencial entre condiciones de recompensa, tal y como ha sido interpretado (Avila, Barrós, Ortet, Parcet, e Ibañez, 2003; Pickering y Gray, 1999, 2001). La especulación sobre una posible interacción entre rasgos de personalidad y distintos sistemas de neurotransmisión ha sido sugerida como posible explicación de estos efectos (Pickering y Gray, 2001).

A nivel funcional, a pesar de la mejora conductual, y en ausencia de diferencias en ejecución entre grupos, los pacientes adictos a la cocaína mostraron diferencias en la activación de regiones prefrontales, en la conectividad frontoestriatal y en la red frontoparietal. En el Estudio 1, los participantes sanos mostraron que el incremento paramétrico de la magnitud de recompensa aumentó la activación del DLPFC, y disminuyó la actividad del caudado. Ambas áreas están relacionadas con el procesamiento de la interferencia cognitiva (Ali y cols., 2010; MacDonald y cols., 2000) y la recompensa (Delgado y cols., 2003, 2005; Krebs y cols., 2011; Smith y cols., 2016). Sin embargo, presentan un patrón inverso de activación ante el incremento de la magnitud de la recompensa ofrecida por la correcta ejecución, lo cual solo ha sido visto en un estudio previo que evaluaba el efecto de la magnitud de la recompensa en la regulación emocional (Staudinger y cols., 2011). Estos resultados sugieren un proceso regulatorio en el que el aumento de la activación del DLPFC y la reducción de la activación del caudado quizás contribuya a mejorar la regulación de la conducta dirigida a metas en condiciones de recompensa. El DLPFC regularía de forma proactiva la atención de acuerdo con las exigencias contextuales (Vanderhasseld y De Raedt, 2009), que en nuestro caso sería el aumento de la magnitud de la recompensa, lo cual facilitaría la mejora de la ejecución de conductas dirigidas a la meta de obtener la mayor recompensa y desactivaría el caudado. Esta relación frontoestriatal en la que las áreas frontales se sobreactivarían para regular a la baja el exceso de activación estriatal (regulación “arriba-abajo”) es la que se encuentra

alterada en la adicción a la cocaína (Bustamante y cols., 2012; Goldstein y cols., 2009c; Volkow y cols., 2012; Yager y cols., 2015). De hecho, en el Estudio 2 observamos que los pacientes, en comparación con los participantes sanos, mostraron un incremento de la conectividad entre el DLPFC y el putamen. Teniendo en cuenta que los circuitos frontoestriatales dorsales están relacionados con la cognición y las demandas de la tarea (Aarts y cols., 2011), este incremento en la conectividad podría representar la implicación de los circuitos frontoestriatales con el objetivo de mantener niveles adecuados en la ejecución de tareas que implican conductas dirigidas a metas a través de la regulación del estriado, ya que se ha observado como su respuesta a estímulos monetarios tiene efectos perjudiciales sobre la ejecución de este tipo de tareas (Konova y cols., 2012; Tau y cols., 2014). Por otra parte, los pacientes adictos a la cocaína en contraposición al patrón de hipoactivación del DLPFC mostraron un aumento de la actividad del córtex occipital superior proporcional al aumento de la magnitud de la recompensa monetaria. Este resultado se puede interpretar en línea con el déficit de control cognitivo observado en pacientes adictos a la cocaína y con la participación de áreas parietales y occipitales en compensación al déficit prefrontal cuando se ejecutan tareas que implican habilidades de control cognitivo como la atención o la MT (Tomasi y cols., 2007a, 2007b). En el Estudio 3 observamos que los pacientes y los controles mostraron un patrón de activación opuesto en la red frontoparietal bajo condiciones de recompensa y no recompensa. Más concretamente, los pacientes aumentaron la activación de la red frontoparietal bajo condiciones de recompensa en comparación con la de no recompensa y los controles la redujeron. Esta red ha sido relacionada con tareas dirigidas a un objetivo, con la autoregulación que permite el control de emociones, pensamientos, conductas y deseos, y con la orientación atencional hacia los estímulos salientes conductualmente relevantes (Bustamante y cols., 2011; Dodds, Morein-Zamir, y Robbins, 2011; Gerlach, Spreng, Madore, y Schacter, 2014; Gratton y cols., 2016; Han, Chapman, y Krawczyk, 2016; Kelley y cols., 2015; Kilts y cols., 2014; Spreng, Stevens, Chamberlain, Gilmore, y Schacter, 2010; Tam, Luedke, Walsh, Fernandez-Ruiz, y Garcia, 2015). Por tanto, nuestros resultados podrían relacionarse con un esfuerzo por parte de los adictos por conseguir una autorregulación compensatoria y ser capaces de ejecutar correctamente la tarea para obtener la recompensa monetaria a pesar de la disminución de la sensibilidad hacia la misma que pueden mostrar los pacientes (Goldstein y cols., 2008). Además, la red frontoparietal izquierda se ha relacionado con aspectos cognitivos atencionales como el incremento de atención ante una señal inesperada en una tarea de señal de Stop (Stevens

y cols., 2007; Zhang y Li, 2012), con diferencias individuales en rasgos relacionados con la sensibilidad a la recompensa durante una tarea de señal de Stop (Fuentes y cols., 2016), así como con el procesamiento motivacional en pacientes con adicción a la cocaína (Costumero y cols., 2015). Estos resultados previos dejaron abierta la interpretación de un déficit cognitivo o motivacional asociado al funcionamiento de la red frontoparietal izquierda en la adicción a la cocaína. Ahora bien, los resultados de nuestro Estudio 3 se inclinan hacia una implicación motivacional en la reactividad de esta red en el fenómeno de la adicción en ausencia de una interacción entre grupos en la condición de Stop o en la interacción entre esta condición y la de recompensa.

Las áreas estriatales y aquellas con las que están conectadas, como el globo pálido, han mostrado ser sensibles a la severidad de la dependencia y al craving en diferentes tipos de tareas cognitivas (Garavan y cols., 2000; McFarland, 2004; Root y cols., 2010; Sinha y cols., 2005; Stefanik y cols., 2013; Tang y cols., 2012; Volkow y cols., 2006). En línea con la literatura previa nuestros resultados en el Estudio 2 mostraron que durante el incremento paramétrico de la magnitud de la recompensa, las puntuaciones altas en severidad de la dependencia se asociaron con el aumento de la activación en el globo pálido; mientras que las puntuaciones altas en craving, variable que ha sido considerada un signo de severidad de la dependencia (Garavan y cols., 2000; Hu y cols., 2015; Jasinska y cols., 2014; Modesto-Lowe y cols., 1997), se asociaron con una disminución de la activación del caudado. Como se ha comentado anteriormente, la adicción progresa desde un consumo recreativo guiado por la meta de consumir por placer, a un consumo compulsivo guiado por el hábito. Dado que el globo pálido se ha visto implicado en el hábito compulsivo de búsqueda de droga que presentan los adictos (McFarland, 2004; Root y cols., 2010; Stefanik y cols., 2013; Tang y cols., 2012), su hiperactivación ante el incremento paramétrico de recompensa monetaria podría relacionarse con la consideración del dinero como un reforzador secundario a la droga (Goldstein y cols., 2007a, 2007b; Jia y cols., 2011). De este modo el adicto a la cocaína con una alta severidad de la dependencia, ante el incremento de la recompensa monetaria, podría activar la asociación “estímulo-respuesta” propia de las conductas habituales que en este caso se trataría de la asociación “dinero- búsqueda y consumo de droga”. Por otra parte, al encontrarse el caudado implicado en la conducta dirigida a metas (Grahn y cols., 2008), la disminución de la activación del caudado ante el incremento paramétrico de recompensa monetaria asociada a un mayor craving, podría relacionarse con la

disminución de la sensibilidad a otras recompensas diferentes a la cocaína. Así también con una disminución del control cognitivo que presentan los adictos ante el impulso de consumir, dependiendo del valor reforzador que atribuyamos al dinero en la conducta del adicto (Everitt, 2014). De nuevo, el adicto con un alto craving ante la posibilidad de obtener dinero para consumir podría experimentar una pérdida de control por la falta de activación de áreas del estriado dorsal como el caudado. En el Estudio 3, los pacientes que reportaron menor severidad de la dependencia y menos años de consumo mostraron una mayor sensibilidad a la recompensa monetaria, ya que se observó una mayor implicación de la red frontoparietal izquierda durante la condición de recompensa monetaria permitiendo de ese modo mantener la conducta dirigida a la meta de su obtención. En la literatura previa, la mayor reactividad de los adictos a las señales que anticipan el consumo de cocaína ha sido considerado un marcador de la severidad de la dependencia (Jasinska y cols., 2014). Por tanto, el aumento de la reactividad a señales que no están relacionadas con el consumo de droga, asociadas a una disminución de la severidad de la dependencia, podría ser considerado una prueba de la recuperación de la conducta dirigida a metas. Por otra parte, de acuerdo con la interpretación dada a los resultados obtenidos en el globo pálido y el caudado en el Estudio 2, se podría sugerir que el dinero representaría un reforzador secundario a la droga y por tanto sería un estímulo asociado a ella.

En resumen, los resultados de esta tesis muestran que, ante la posibilidad de obtener una recompensa monetaria por la correcta ejecución durante una tarea que implica procesos de control cognitivo, mejora tanto la conducta dirigida a su obtención como los patrones de activación cerebral subyacentes. Al contrario de lo que cabría esperar, la sensibilidad a la recompensa se relaciona de forma inversa con la mejora conductual observada durante el incremento paramétrico de contingencias monetarias. Es decir, aquellos sujetos con una mayor sensibilidad a la recompensa muestran una menor mejora conductual entre las recompensas de menor y mayor magnitud, lo cual podría asociarse con una alta reactividad de este tipo de sujetos ante cualquier recompensa por mínima que sea, como sucede en nuestro caso (0.01€). Por otra parte, observamos como los adictos a la cocaína también se beneficiaron conductualmente de la recompensa monetaria siendo la adicción una patología en la que la conducta del adicto se caracteriza por una conducta compulsiva de búsqueda y consumo de droga fuera de control, en la que el resto de reforzadores tienen un efecto menor sobre su conducta. Sin embargo, la posibilidad de ganar dinero motiva a

los pacientes de tal modo que son capaces de compensar funcionalmente sus dificultades en el control de la conducta a pesar de las alteraciones en la actividad frontoestriatal (Bustamante y cols., 2012; Goldstein y cols., 2009c; Volkow y cols., 2012; Yager y cols., 2015) empleando otras regiones cerebrales para contrarrestar tales déficits (Tomasi y cols., 2007a; 2007b). Por tanto, la mejora de la conducta dirigida a metas producida por la recompensa monetaria a través de la compensación cerebral podría ser central en el abordaje de las adicciones tanto desde un plano psicológico como neurobiológico. Las intervenciones clínicas podrían conseguir promover el autocontrol (Rogers y cols., 2008; Stitzer y cols., 2010) en los adictos a través de la utilización de contingencias monetarias a comportamientos que favorecieran la abstinencia como, por ejemplo, asistir a las sesiones clínicas regularmente, en lugar de las estrategias que normalmente se emplean en las que se trata de aumentar la consciencia de las consecuencias negativas del consumo o directamente utilizan el castigo (Hester y cols., 2013). Sin embargo, se debe tener en cuenta que la obtención de recompensas monetarias a largo plazo también pueden estar asociadas con la compra de la droga (Goldstein y cols., 2007a, 2007b), por lo que las intervenciones clínicas podrían focalizarse en promover otro tipo de reforzadores como el reconocimiento social, la mejora de las relaciones familiares o la propia salud (Garavan y Weierstall, 2012). Por último, las variables clínicas relacionadas con la severidad de la dependencia han mostrado estar asociadas con una alteración funcional en áreas y redes cerebrales implicadas en la conducta dirigida a metas. Por ello, no solo los autoinformes que evalúan la severidad de la dependencia sino la recuperación de estas áreas durante la ejecución de tareas que implican cierto grado de control cognitivo podrían aportar una información clave a la hora de analizar los efectos del tratamiento.

4. CONCLUSIONES

Las investigaciones presentadas en esta tesis nos permiten concluir que:

1. El incremento paramétrico de la magnitud de la recompensa monetaria contingente a la ejecución correcta en una tarea Stroop mostró:
 - a) Una mejora proporcional a la recompensa en la ejecución de los ensayos con interferencia.
 - b) Un aumento de la activación de áreas frontales (DLPFC) y una reducción de la activación de regiones del estriado dorsal (caudado) como mecanismo de regulación cognitiva propio de áreas relacionadas con la conducta dirigida a metas.

2. Los participantes sanos con mayor sensibilidad a la recompensa mostraron una menor mejora conductual entre condiciones extremas de recompensa. Sin embargo, no se observó ninguna relación con la modulación de la actividad cerebral.

3. Los pacientes adictos a la cocaína se beneficiaron de las contingencias de recompensa para mejorar la ejecución conductual en tareas de inhibición, pero mostraron una respuesta cerebral diferente ante las distintas condiciones de recompensa. Concretamente, en comparación con los controles:
 - a. Los pacientes mostraron una modulación deficiente de áreas frontales (DLPFC) relacionadas con el control cognitivo, pero un incremento de la activación de áreas atencionales como el córtex occipital y de la conectividad frontoestriatal (DLPFC – putamen) como signo de regulación cognitiva alterada y mecanismo de compensación.
 - b. Los pacientes mostraron una mayor activación de la red frontoparietal izquierda ante la posibilidad de obtener recompensas monetarias como medio de compensación a los déficits atencionales a reforzadores ajenos al consumo de cocaína.
 - c. La variable clínica severidad de la dependencia, y otras relacionadas con ella como el craving y los años de consumo, se asocian con la respuesta cerebral a las contingencias monetarias en pacientes con adicción a la cocaína.

5. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Considerando la compleja naturaleza de la conducta dirigida a metas y todas las posibilidades que la RMf ofrece a la comunidad científica para estudiar este fenómeno, es viable proponer otras aproximaciones para futuras investigaciones.

1) Es importante atender a las interacciones cognitivo-motivacionales. El Estudio 1 muestra como el incremento de la magnitud de la recompensa monetaria tiene efectos proporcionales sobre la conducta y los procesos cognitivos que la sostienen, pero el diseño de la tarea que evalúa este efecto no permite averiguar de una forma clara si existe una interacción entre la motivación apetitiva producida por el incremento paramétrico de recompensa y la interferencia cognitiva. Dicho de otro modo, el diseño de la tarea del Estudio 1 solo permite afirmar la existencia de un efecto de recompensa, no de una interacción cognitivo-motivacional. Por lo tanto, futuras investigaciones podrían estudiar el papel que juega la recompensa en las interacciones cognitivo-motivacionales atendiendo no solo a procesos inhibitorios sino a procesos como la atención, memoria o la toma de decisiones.

2) Un aspecto relevante es la aplicación de los conocimientos obtenidos desde el estudio de las diferencias individuales a la investigación clínica. El SAC se ha relacionado con patologías como el TDAH (Mitchell y Nelson-Gray, 2006; Nigg, 2001), el consumo de sustancias y la adicción (Boog y cols., 2014; Franken, Muris, y Georgieva, 2006; Knyazev, 2004; Pardo, Aguilar, Molinuevo, y Torrubia, 2007; Yen y cols., 2012), el trastorno bipolar (Alloy y cols., 2008, 2009; Fletcher, Parker, y Manicavasagar, 2013; Salavert y cols., 2007), trastornos alimentarios (Glashouwer, Bloot, Veenstra, Franken, y de Jong, 2014; Matton, Goossens, Braet, y Vervae, 2013; Matton, Goossens, Vervae, y Braet, 2014), trastornos de personalidad (Bijttebier, Beck, Claes, y Vandereycken, 2009; Pastor y cols., 2007; Taylor, Reeves, James, y Bobadilla, 2006) y la depresión (Kasch, Rottenberg, Arnow, y Gotlib, 2002; Pinto-Meza y cols., 2006). En el Estudio 1 de esta tesis se ha mostrado una asociación entre la mejora de las conductas dirigidas a metas y las altas puntuaciones en el rasgo de personalidad sensibilidad a la recompensa en participantes sanos, sin embargo en los estudios relacionados con la adicción a la cocaína no se han evaluado las diferencias individuales en personalidad. El estudio de las diferencias individuales relacionadas con la personalidad en pacientes adictos a la cocaína y su comparación con los patrones de asociación encontrados en individuos sanos podría

contribuir al desarrollo de modelos neuropsicológicos que expliquen estas alteraciones y viceversa.

3) Se debe profundizar en el estudio de la conectividad cerebral. Hoy en día la conectividad funcional es un campo nuevo y poco explorado, no solo en el ámbito de recompensa y la conducta motivada sino también en el resto de áreas de la neuropsicología. Los resultados obtenidos en los estudios de esta tesis presentan un punto de partida para el estudio de las diferencias individuales en la conectividad cerebral en relación a la adicción a la cocaína. Sin embargo, todavía se requiere de mayor investigación empírica que ayude comprender de una forma más precisa cómo interaccionan las diferentes áreas cerebrales y cómo las diferencias individuales en estas interacciones se relacionan con patrones de conducta alterada largo plazo.

En conclusión, la ejecución de esta tesis sugiere varios trabajos a desarrollar en líneas futuras de investigación. Sin embargo, siempre es difícil determinar cual de estas líneas supone una utilidad real para comprender el fenómeno de la adicción y su recuperación. El contacto directo con la clínica y los pacientes de la adicción sin lugar a duda favorecen la concreción y utilidad de los objetivos futuros de cualquier investigación.

Referencias bibliográficas

A

- Aarts, E., Roelofs, A., Franke, B., Rijpkema, M., Fernández, G., Helmich, R. C., & Cools, R. (2010). Striatal Dopamine Mediates the Interface between Motivational and Cognitive Control in Humans: Evidence from Genetic Imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(9), 1943–1951. doi:10.1038/npp.2010.68
- Aarts, E., van Holstein, M., & Cools, R. (2011). Striatal Dopamine and the Interface between Motivation and Cognition. *Frontiers in Psychology*, 2. doi:10.3389/fpsyg.2011.00163
- Adams, Z. W., Roberts, W. M., Milich, R., & Fillmore, M. T. (2011). Does response variability predict distractibility among adults with attention-deficit/hyperactivity disorder? *Psychological Assessment*, 23(2), 427–436. <http://doi.org/10.1037/a0022112>
- Ahmadi, J., Kampman, K., & Dackis, C. (2006). Outcome Predictors in Cocaine Dependence Treatment Trials. *American Journal on Addictions*, 15(6), 434–439. doi:10.1080/10550490600998476
- Ahmed, S.H., Kenny, P.J., Koob, G.F., Markou, A., 2002. Neurobiological evidence for hedonic allostasis associated with escalating cocaine use. *Nature Neuroscience*, 5, 625–626.
- Albanese, A., Altavista, M.C., & Rossi, P. (1986). Organization of central nervous system dopaminergic pathways. *Journal of Neural Transmission. Supplementa*, 22, 3–17.
- Ali, N., Green, D. W., Kherif, F., Devlin, J. T., & Price, C. J. (2010). The role of the left head of caudate in suppressing irrelevant words. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(10), 2369–2386.
- Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Walshaw, P. D., Cogswell, A., Grandin, L. D., Hughes, M. E., ... Hogan, M. E. (2008). Behavioral Approach System and Behavioral Inhibition System sensitivities and bipolar spectrum disorders: prospective prediction of bipolar mood episodes. *Bipolar Disorders*, 10(2), 310–22.

- Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Walshaw, P. D., Gerstein, R. K., Keyser, J. D., Whitehouse, W. G., ... Harmon-Jones, E. (2009). Behavioral Approach System (BAS) - Relevant Cognitive Styles and Bipolar Spectrum Disorders: Concurrent and Prospective Associations. *Journal of Abnormal Psychology*, 118(3), 459–471.
- Anderson, a K., Christoff, K., Stappen, I., Panitz, D., Ghahremani, D.G., Glover, G., Gabrieli, J.D.E., & Sobel, N. (2003). Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction. *Natural Neuroscience*, 6, 196–202.
- Anderson, C. M., Maas, L. C., Frederick, B. deB, Bendor, J. T., Spencer, T. J., Livni, E., ... Kaufman, M. J. (2006). Cerebellar Vermis Involvement in Cocaine-Related Behaviors. *Neuropsychopharmacology*. doi:10.1038/sj.npp.1300937
- Anderson, B. A., Laurent, P. A., & Yantis, S. (2014). Value-driven attentional priority signals in human basal ganglia and visual cortex. *Brain Research*, 1587, 88–96. doi:10.1016/j.brainres.2014.08.062
- Ardila A., Rosselli M., & Strumwasser S. (1991). Neuropsychological deficits in chronic cocaine abusers. *The International Journal of Neuroscience*, 57, 73-79.
- Arias-Carrión, O., Stamelou, M., Murillo-Rodríguez, E., Menéndez-González, M., & Pöppel, E. (2010). Dopaminergic reward system: a short integrative review. *International Archives of Medicine*, 3(1), 24. doi:10.1186/1755-7682-3-24
- Arimura, N., Nakayama, Y., Yamagata, T., Tanji, J., & Hoshi, E. (2013). Involvement of the Globus Pallidus in Behavioral Goal Determination and Action Specification. *Journal of Neuroscience*, 33(34), 13639–13653. doi:10.1523/jneurosci.1620-13.2013
- Aron, A. R. (2011). From Reactive to Proactive and Selective Control: Developing a Richer Model for Stopping Inappropriate Responses. *Biological Psychiatry*, 69(12), e55–e68. doi:10.1016/j.biopsych.2010.07.024
- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(4), 170–7.

- Aron, A. R., Robbins, T. W., & Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(4), 177–185.
- Asensio, S., Romero, M. J., Palau, C., Sanchez, A., Senabre, I., Morales, J. L., ... Romero, F. J. (2010). Altered neural response of the appetitive emotional system in cocaine addiction: an fMRI Study. *Addiction Biology*, 15(4), 504–516. doi:10.1111/j.1369-1600.2010.00230.x
- Ashburner J, Chen C, Moran R, Henson R, Glauche V, Phillips C. SPM8 Manual The FIL Methods Group (and honorary members).
- Avila, C., & Parcet, M. A. (2002). Individual differences in reward sensitivity and attentional focus. *Personality and Individual Differences*, 33, 979–996.
- Avila, C., Barrós, A., Ortet, G., Antònia Parcet, M., & Ibañez, M. I. (2003). BRIEF REPORT Set-shifting and sensitivity to reward: A possible dopamine mechanism for explaining disinhibitory disorders. *Cognition & Emotion*, 17(6), 951–959. doi:10.1080/02699930341000031

B

- Badre, D., & Wagner, A. D. (2004). Selection, Integration, and Conflict Monitoring: Assessing the Nature and Generality of Prefrontal Cognitive Control Mechanisms. *Neuron*, 41, 473–487.
- Baker, P. M., Oh, S. E., Kidder, K. S., & Mizumori, S. J. Y. (2015). Ongoing behavioral state information signaled in the lateral habenula guides choice flexibility in freely moving rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9. doi:10.3389/fnbeh.2015.00295
- Balleine, B.W., Delgado, M.R., & Hikosaka, O. (2007). The role of the dorsal striatum in reward and decision-making. *Journal of Neuroscience*, 27, 8161–8165.
- Balleine, B. W., & O’Doherty, J. P. (2010). Human and Rodent Homologies in Action Control: Corticostriatal Determinants of Goal-Directed and Habitual Action. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 48–69. doi:10.1038/npp.2009.131

- Balodis, I. M., Kober, H., Worhunsky, P. D., Stevens, M. C., Pearlson, G. D., Carroll, K. M., & Potenza, M. N. (2016). Neurofunctional Reward Processing Changes in Cocaine Dependence During Recovery. *Neuropsychopharmacology*, 41(8), 2112–2121. doi:10.1038/npp.2016.11
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, 108, 44–79. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.06.005
- Barker, J. M., Torregrossa, M. M., & Taylor, J. R. (2013). Bidirectional modulation of infralimbic dopamine D1 and D2 receptor activity regulates flexible reward seeking. *Frontiers in Neuroscience*, 7. doi:10.3389/fnins.2013.00126
- Barrós-Loscertales, A., Ventura-Campos, N., Sanjuán-Tomás, A., Belloch, V., Parcet, M.-A., & Ávila, C. (2010). Behavioral activation system modulation on brain activation during appetitive and aversive stimulus processing. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 5(1), 18–28. doi:10.1093/scan/nsq012
- Barrós-Loscertales, A., Bustamante, J.-C., Ventura-Campos, N., Llopis, J.-J., Parcet, M.-A., & Ávila, C. (2011). Lower activation in the right frontoparietal network during a counting Stroop task in a cocaine-dependent group. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 194(2), 111–118. doi:10.1016/j.psychresns.2011.05.001
- Barrós-Loscertales, A. (2016). Structural and Functional Aspects of Stimulant Misuse and Addiction. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*, 209–219. doi:10.1016/b978-0-12-800212-4.00020-0
- Barrot, M., Sesack, S.R., Georges, F., Pistis, M., Hong, S., & Jhou, T.C. (2012). Braking dopamine systems: a new GABA master structure for mesolimbic and nigrostriatal functions. *Journal of Neuroscience*, 32, 14094–14101.
- Bauer L.O. (2001). Antisocial personality disorder and cocaine dependence: their effects on behavioral and electroencephalographic measures of time estimation. *Drug and Alcohol Dependence*, 63, 87–95.

- Baxter, M.G., Parker, A., Lindner, C.C., Izquierdo, A. D., & Murray, E. A. (2000). Control of response selection by reinforcer value requires interaction of amygdala and orbital prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 20, 4311–4319.
- Bechara, A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nature Neuroscience*, 8, 1458–1463.
- Beck, S., Locke, H., Savine, A., Jimura, K., & Braver, T. (2010). Primary and Secondary Rewards Differentially Modulate Neural Activity Dynamics during Working Memory. *Plos One*, 5(2), e9252
- Behan, B., Stone, A., & Garavan, H. (2015). Right prefrontal and ventral striatum interactions underlying impulsive choice and impulsive responding. *Human Brain Mapping*, 36(1), 187–198. doi:10.1002/hbm.22621
- Bell, A.J. & Sejnowski, T.J. (1995). An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Computation*, 7:1129–1159.
- Bell, R. P., Garavan, H., & Foxe, J. J. (2014a). Neural correlates of craving and impulsivity in abstinent former cocaine users: Towards biomarkers of relapse risk. *Neuropharmacology*, 85, 461–470. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.05.011
- Bell, R. P., Foxe, J. J., Ross, L. A., & Garavan, H. (2014b). Intact inhibitory control processes in abstinent drug abusers (I): A functional neuroimaging study in former cocaine addicts. *Neuropharmacology*, 82, 143–150. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.02.018
- Benn, Y., Webb, T. L., Chang, B. P. I., Sun, Y.-H., Wilkinson, I. D., & Farrow, T. F. D. (2014). The neural basis of monitoring goal progress. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. doi:10.3389/fnhum.2014.00688
- Berridge, K.C. (2007). The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)*, 191, 391–431.
- Berridge, K.C. & Robinson, T.E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Research Reviews*, 28, 309–369.

- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. *Trends in Neurosciences*, 26(9), 507–513. doi:10.1016/s0166-2236(03)00233-9
- Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2008). Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals. *Psychopharmacology*, 199(3), 457–480. doi:10.1007/s00213-008-1099-6
- Berry J., Van Gorp W., Herzberg D., Hinkin C., Boone K., Steinman L., & Wilkins J.N. (1993). Neuropsychological deficits in abstinent cocaine abusers: preliminary findings after two weeks of abstinence. *Drug and Alcohol dependence*, 32, 231-237.
- Beveridge, T. J. R., Smith, H. R., Nader, M. A., & Porrino, L. J. (2009). Abstinence from Chronic Cocaine Self-Administration Alters Striatal Dopamine Systems in Rhesus Monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 34(5), 1162–1171. doi:10.1038/npp.2008.135
- Biggins C.A., MacKay S., Clark W. & Fein G. (1997). Event-related potential evidence for frontal cortex effects of chronic cocaine dependence. *Biological Psychiatry*, 42, 472 –485.
- Bijttebier, P., Beck, I., Claes, L., & Vandereycken, W. (2009). Gray's Reinforcement Sensitivity Theory as a framework for research on personality-psychopathology associations. *Clinical Psychology Review*, 29(5), 421–430.
- Blanchard, D. C., & Blanchard, R. J. (1990). Effects of ethanol, benzodiazepines and serotonin compounds on ethopharmacological models of anxiety. In N. McNaughton & G. Andrews (Eds.), *Anxiety* (pp. 188–199). Dunedin, New Zealand: Otago University Press.
- Boehler, C., Hopf, J., Stoppel, C., & Krebs, R. (2012). Motivating inhibition-reward prospect speeds up response cancellation. *Cognition*, 125, 498–503
- Boehler, C. N., Schevernels, H., Hopf, J.-M., Stoppel, C. M., & Krebs, R. M. (2014). Reward prospect rapidly speeds up response inhibition via reactive control. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 14(2), 593–609. doi:10.3758/s13415-014-0251-5

- Bolla, K.I., Cadet, J.L., & London, E.D. (1998). The Neuropsychiatry of Chronic Cocaine Abuse. *Journal of Neuropsychiatry*, 10, 280-289.
- Bolla, K. I., Eldreth, D. A., London, E. D., Kiehl, K. A., Mouratidis, M., Contoreggi, C., ... Ernst, M. (2003). Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *NeuroImage*, 19, 1085–1094. Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811903001137>
- Bolla, K., Ernst, M., Kiehl, K., Mouratidis, M., Eldreth, D., Contoreggi, C., Matochik, J., Kurian, V., Cadet, J., Kimes, A., Funderburk, F. & London, E. (2004). Prefrontal Cortical Dysfunction in Abstinent Cocaine Abusers. *The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 16(4), 456–464. <http://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16.4.456>.
- Bonson, K. R., Grant, S. J., Contoreggi, C. S., Links, J. M., Metcalfe, J., Weyl, H. L., ... London, E. D. (2002). Neural systems and cue-induced cocaine craving. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 26(3), 376–86. doi:10.1016/S0893-133X(01)00371-2
- Boog, M., Goudriaan, A. E., Wetering, B. J. M. V. D., Polak, M., Deuss, H., & Franken, I. H. A. (2014). Rash impulsiveness and reward sensitivity as predictors of treatment outcome in male substance dependent patients. *Addictive Behaviors*, 39(11), 1670–5.
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: An update. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(12), 539–546.
- Bradfield, L. A., Hart, G., & Balleine, B. W. (2013). The role of the anterior, mediodorsal, and parafascicular thalamus in instrumental conditioning. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 7. doi:10.3389/fnsys.2013.00051
- Braem, S., Verguts, T., Roggeman, C., & Notebaert, W. (2012). Reward modulated adaptations to conflict. *Cognition*, 125, 324–332.

- Braver, T. S. (2012). The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(2), 106–113. doi:10.1016/j.tics.2011.12.010
- Braver, T. S., Krug, M. K., Chiew, K. S., Kool, W., Westbrook, J. A., Clement, N. J., ... Somerville, L. H. (2014). Mechanisms of motivation–cognition interaction: challenges and opportunities. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 14(2), 443–472. doi:10.3758/s13415-014-0300-0
- Breiter, H. C., Aharon, I., Kahneman, D., Dale, A., & Shizgal, P. (2001). Functional Imaging of Neural Responses to Expectancy and Experience of Monetary Gains and Losses. *Neuron*, 30(2), 619–639. doi: 10.1016/s0896-6273(01)00303-8
- Brewer, J. A., & Potenza, M. N. (2008). The neurobiology and genetics of impulse control disorders: Relationships to drug addictions. *Biochemical Pharmacology*, 75(1), 63–75. doi:10.1016/j.bcp.2007.06.043
- Brewer, J. a., Worhunsky, P. D., Carroll, K. M., Rounsaville, B. J., & Potenza, M. N. (2008). Pretreatment Brain Activation During Stroop Task Is Associated with Outcomes in Cocaine-Dependent Patients. *Biological Psychiatry*, 64(11), 998–1004. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.024>
- Büchel, C., Holmes, a P., Rees, G., & Friston, K. J. (1998). Characterizing stimulus-response functions using nonlinear regressors in parametric fMRI experiments. *NeuroImage*, 8(2), 140–148. <http://doi.org/10.1006/nimg.1998.0351>
- Bugg, J. M., Jacoby, L. L., & Toth, J. P. (2008). Multiple levels of control in the Stroop task. *Memory & Cognition*, 36(8), 1484–1494. doi:10.3758/mc.36.8.1484
- Bunge, S. A., Dudukovic, N. M., Thomason, M. E., Vaidya, C. J., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Immature Frontal Lobe Contributions to Cognitive Control in Children. *Neuron*, 33(2), 301–311. doi: 10.1016/s0896-6273(01)00583-9
- Bunzeck, N., & Düzel, E. (2006). Absolute coding of stimulus novelty in the human substantia nigra/VTA. *Neuron*, 51, 369–379.

- Burle, B., Possamaï, C. A., Vidal, F., Bonnet, M., & Hasbroucq, T. (2002). Executive control in the Simon effect: An electromyographic and distributional analysis. *Psychological Research*, 66(4), 324–336. <http://doi.org/10.1007/s00426-002-0105-6>
- Bush, G., Whalen, P. J., Rosen, B. R., Jenike, M. a, McInerney, S. C., & Rauch, S. L. (1998). The counting Stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging--validation study with functional MRI. *Human Brain Mapping*, 6(4), 270–82. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704265>
- Bush, G., Frazier, J. a, Rauch, S. L., Seidman, L. J., Whalen, P. J., Jenike, M. a, ... Biederman, J. (1999). Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biological Psychiatry*, 45(12), 1542–52. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10376114>
- Bush, G., Whalen, P. J., Shin, L. M., & Rauch, S. L. (2006). The counting Stroop: a cognitive interference task. *Nature Protocols*, 1(1), 230–233. <http://doi.org/10.1038/nprot.2006.35>
- Bustamante, J.-C., Barrós-Loscertales, A., Ventura-Campos, N., Sanjuán, A., Llopis, J.-J., Parcet, M.-A., & Avila, C. (2011). Right parietal hypoactivation in a cocaine-dependent group during a verbal working memory task. *Brain Research*, 1375, 111–9. doi:10.1016/j.brainres.2010.12.042
- Bustamante, J. C., Barros-Loscertales, A., Costumero, V., Fuentes-Claramonte, P., Rosell-Negre, P., & Ávila, C. (2012). Compulsive drug self-administration: incentive sensitization and loss of top-down control in cocaine addiction. *Cocaine Abuse: Pharmacology, Treatment and Relapse Prevention*, In: Xi Chu (Substance Abuse Assessment, Interventions and Treatment; Public Health in the 21st Century), 7x10 (NBC – R); ISBN: 978–1–61942–202–5.
- Bustamante, J.-C., Barrós-Loscertales, A., Costumero, V., Fuentes-Claramonte, P., Rosell-Negre, P., Ventura-Campos, N., ...Ávila, C. (2013). Abstinence duration modulates striatal functioning during monetary reward processing in cocaine patients. *Addiction Biology*, 19(5), 885–894. doi:10.1111/adb.12041

C

- Camara, E., Rodriguez-Fornells, A., & Münte, T.F. (2008). Functional connectivity of reward processing in the brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2, 19.
- Camara, E., Rodriguez-Fornells, A., Ye, Z., & Münte, T.F. (2009). Reward networks in the brain as captured by connectivity measures. *Frontiers in Neuroscience*, 3, 350–362.
- Calhoun, V.D., Adali, T., Pearlson, G.D. & Pekar, J.J. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human Brain Mapping*, 14:140–151
- Calipari, E.S., & España, R. a (2012). Hypocretin/orexin regulation of dopamine signaling: implications for reward and reinforcement mechanisms. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6, 54.
- Cardinal, R.N., Parkinson, J. a, Hall, J., & Everitt, B.J. (2002). Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 321–352.
- Carmona, S., Hoekzema, E., Ramos-Quiroga, J. A., Richarte, V., Canals, C., Bosch, R., ...Vilarroya, O. (2012). Response inhibition and reward anticipation in medication-naive adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A within-subject case-control neuroimaging study. *Human Brain Mapping*, 33(10), 2350–2361. <http://doi.org/10.1002/hbm.21368>
- Carroll, K. M. (1997). Integrating psychotherapy and pharmacotherapy to improve drug abuse outcomes. *Addictive Behaviors*, 22(2), 233–245. doi:10.1016/s0306-4603(96)00038-x
- Carter, C. S., Macdonald, A.M., Botvinick, M., Ross, L. L., Stenger, V. a, Noll, D., & Cohen, J. D. (2000). Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(4), 1944–1948. <http://doi.org/10.1073/pnas.97.4.1944>

- Carter, C. S., & van Veen, V. (2007). Anterior cingulate cortex and conflict detection: An update of theory and data. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 7(4), 367–379.
- Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67(2), 319–333.
- Chica, A. B., Bartolomeo, P., & Lupiáñez, J. (2013). Two cognitive and neural systems for endogenous and exogenous spatial attention. *Behavioural Brain Research*, 237, 107–123. doi:10.1016/j.bbr.2012.09.027
- Childress, A. R., Mozley, P. D., McElgin, W., Fitzgerald, J., Reivich, M., & O'Brien, C. P. (1999). Limbic Activation During Cue-Induced Cocaine Craving. *American Journal of Psychiatry*, 156(1), 11–18. doi:10.1176/ajp.156.1.11
- Childress, A. R., Ehrman, R. N., Wang, Z., Li, Y., Sciortino, N., Hakun, J., ... O'Brien, C. P. (2008). Prelude to passion: limbic activation by “unseen” drug and sexual cues. *PloS One*, 3(1), e1506. doi:10.1371/journal.pone.0001506
- Cohen, J. D., Dunbar, K., & McClelland, J. L. (1990). On the control of automatic processes: A parallel distributed processing account of the Stroop effect. *Psychological Review*, 97(3), 332–361. doi:10.1037/0033-295x.97.3.332
- Colzato, L. S., Van Den Wildenberg, W., & Hommel, B. (2007). Impaired Inhibitory Control in Recreational Cocaine Users. *PsycEXTRA Dataset*. doi:10.1037/e527342012-848
- Congdon, E., Mumford, J. A., Cohen, J. R., Galvan, A., Canli, T., & Poldrack, R. A. (2012). Measurement and Reliability of Response Inhibition. *Frontiers in Psychology*, 3. doi:10.3389/fpsyg.2012.00037
- Connolly, C. G., Foxe, J. J., Nierenberg, J., Shpaner, M., & Garavan, H. (2012). The neurobiology of cognitive control in successful cocaine abstinence. *Drug and Alcohol Dependence*, 121(1-2), 45–53. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.08.007

- Cools, R. (2011). Dopaminergic control of the striatum for high-level cognition. *Current Opinion in Neurobiology*, 21(3), 402–407.
- Cools, R. (2015). The cost of dopamine for dynamic cognitive control. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 4, 1–8. <http://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.05.007>
- Cools, R., Sheridan, M., Jacobs, E., & D'Esposito, M. (2007). Impulsive Personality Predicts Dopamine-Dependent Changes in Frontostriatal Activity during Component Processes of Working Memory. *Journal of Neuroscience*, 27(20), 5506–5514. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0601-07.2007>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 215–229. doi:10.1038/nrn755
- Corbit, L.H., & Balleine, B.W. (2005). Double dissociation of basolateral and central amygdala lesions on the general and outcome-specific forms of pavlovian-instrumental transfer. *Journal of Neuroscience*, 25, 962–970.
- Corr, P. J. (2004). Reinforcement sensitivity theory and personality. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28(3), 317–32.
- Corr, P. J. (2008). Reinforcement Sensitivity Theory (RST): introduction. In P. J. Corr (Ed.), *The Reinforcement Sensitivity Theory of Personality*. New York: Cambridge University Press.
- Costumero, V., Barrós-Loscertales, A., Bustamante, J. C., Ventura-Campos, N., Fuentes-Claramonte, P., & Avila, C. (2013a). Reward sensitivity modulates connectivity among reward brain areas during processing of anticipatory reward cues. *The European Journal of Neuroscience*, 38(3), 2399–407.
- Costumero, V., Barrós-Loscertales, A., Bustamante, J. C., Ventura-Campos, N., Fuentes-Claramonte, P., Rosell-Negre, P., & Avila, C. (2013b). Reward sensitivity is associated with brain activity during erotic stimulus processing. *PloS One*, 8(6), e66940.

- Costumero, V., Barrós-Loscertales, A., Bustamante, J. C., Fuentes, P., Rosell-Negre, P., Ventura-Campos, N., & Ávila, C. (2014). A new window to understanding individual differences in reward sensitivity from attentional networks. *Brain Structure and Function*, 220(3), 1807–1821. doi:10.1007/s00429-014-0760-6
- Costumero, V., Bustamante, J. C., Rosell-Negre, P., Fuentes, P., Llopis, J. J., Ávila, C., & Barrós-Loscertales, A. (2015). Reduced activity in functional networks during reward processing is modulated by abstinence in cocaine addicts. *Addiction Biology*, <http://doi.org/10.1111/adb.12329>
- Criaud, M., & Boulinguez, P. (2013). Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(1), 11–23.
- Critchley, H.D., & Rolls, E.T. (1996). Hunger and satiety modify the responses of olfactory and visual neurons in the primate orbitofrontal cortex. *Journal of Neurophysiology*, 75, 1673–1686.
- Crittenden, B. M., Mitchell, D. J., & Duncan, J. (2016). Task Encoding across the Multiple Demand Cortex Is Consistent with a Frontoparietal and Cingulo-Opercular Dual Networks Distinction. *Journal of Neuroscience*, 36(23), 6147–6155. doi:10.1523/jneurosci.4590-15.2016
- Crunelle, C. L., Veltman, D. J., Booij, J., van Emmerik - van Oortmerssen, K., & van den Brink, W. (2012). Substrates of neuropsychological functioning in stimulant dependence: a review of functional neuroimaging research. *Brain and Behavior*, 2(4), 499–523. doi:10.1002/brb3.65

D

- Daniel, R., & Pollmann, S. (2014). A universal role of the ventral striatum in reward-based learning: Evidence from human studies. *Neurobiology of Learning and Memory*, 114, 90–100. doi:10.1016/j.nlm.2014.05.002

- De Pisapia, N., & Braver, T. S. (2006). A model of dual control mechanisms through anterior cingulate and prefrontal cortex interactions. *Neurocomputing*, 69(10-12), 1322–1326. <http://doi.org/10.1016/j.neucom.2005.12.100>
- De Roock, S., Hantson, P., Laterre, P.-F., & Duprez, T. (2007). Extensive pallidal and white matter injury following cocaine overdose. *Intensive Care Medicine*, 33(11), 2030–2031. doi:10.1007/s00134-007-0773-1
- Delgado, M.R., Nystrom, L.E., Fissell, C., Noll, D.C., & Fiez, J.A. (2000). Tracking the hemodynamic responses to reward and punishment in the striatum. *Journal of Neurophysiology*, 84, 3072–3077.
- Delgado, M. R., Locke, H. M., Stenger, V. a, & Fiez, J. a. (2003). Dorsal striatum responses to reward and punishment: effects of valence and magnitude manipulations. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 3(1), 27–38. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12822596>
- Delgado, M. R., Miller, M. M., Inati, S., & Phelps, E. A. (2005). An fMRI study of reward-related probability learning. *NeuroImage*, 24(3), 862–873. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.10.002>
- Depue, R.A., & Collins, P.F. (1999). Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. *Journal of Behavioral and Brain Science*, 22, 491–517; discussion 518–69.
- Di Martino, a, Scheres, a, Margulies, D. S., Kelly, a M. C., Uddin, L. Q., Shehzad, Z., ... Milham, M. P. (2008). Functional connectivity of human striatum: a resting state FMRI study. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 18(12), 2735–47. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhn041>
- Dijksterhuis, A., & Aarts, H. (2010). Goals, Attention, and (Un) Consciousness. *Annual Review of Psychology*, 61(1), 467–490. doi:10.1146/annurev.psych.093008.100445

- Dodds, C. M., Morein-Zamir, S., & Robbins, T. W. (2011). Dissociating Inhibition, Attention, and Response Control in the Frontoparietal Network Using Functional Magnetic Resonance Imaging. *Cerebral Cortex*, 21(5), 1155–1165. doi:10.1093/cercor/bhq187
- Dreher, J.-C., Kohn, P., & Berman, K. F. (2006). Neural coding of distinct statistical properties of reward information in humans. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 16(4), 561–73. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhj004>
- Dunning, J. P., Parvaz, M. a, Hajcak, G., Maloney, T., Alia-Klein, N., Woicik, P. a, ... Goldstein, R. Z. (2011). Motivated attention to cocaine and emotional cues in abstinent and current cocaine users--an ERP study. *The European Journal of Neuroscience*, 33(9), 1716–23. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07663.x>
- Dutra, L., Stathopoulou, G., Basden, S. L., Leyro, T. M., Powers, M. B., & Otto, M. W. (2008). A Meta-Analytic Review of Psychosocial Interventions for Substance Use Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 165(2), 179–187. doi:10.1176/appi.ajp.2007.06111851

E

- El Khoury, M.-A., Gorgievski, V., Moutsimilli, L., Giros, B., & Tzavara, E.T. (2012). Interactions between the cannabinoid and dopaminergic systems: evidence from animal studies. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 38, 36–50.
- Elkashef, A., Biswas, J., Acri, J. B., & Vocci, F. (2007). Biotechnology and the Treatment of Addictive Disorders. *BioDrugs*, 21(4), 259–267. doi:10.2165/00063030-200721040-00006
- Elliott, R., Dolan, R.J., & Frith, C.D. (2000a). Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 10, 308–317.

- Elliott, R., Friston, K.J., & Dolan, R.J. (2000b). Dissociable neural responses in human reward systems. *Journal of Neuroscience*, 20, 6159–6165.
- Elliott, R., Newman, J. L., Longe, O. a, & Deakin, J. F. W. (2003). Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: a parametric functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(1), 303–307. <http://doi.org/23/1/303> [pii]
- Elton, A., Young, J., Smitherman, S., Gross, R. E., Mletzko, T., & Kilts, C. D. (2012). Neural network activation during a stop-signal task discriminates cocaine-dependent from non-drug-abusing men. *Addiction Biology*, 19(3), 427–438. doi:10.1111/adb.12011
- Engelmann, J. B., Damaraju, E., Padmala, S., & Pessoa, L. (2009). Combined effects of attention and motivation on visual task performance: Transient and sustained motivational effects. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3. doi:10.3389/neuro.09.004.2009
- Erez, Y., & Duncan, J. (2015). Discrimination of Visual Categories Based on Behavioral Relevance in Widespread Regions of Frontoparietal Cortex. *Journal of Neuroscience*, 35(36), 12383–12393. doi:10.1523/jneurosci.1134-15.2015
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon identification of a target letter in a non- search task. *Perception and Psychophysics*, 16(1), 143–149.
- Ersche, K. D., Fletcher, P. C., Lewis, S. J. G., Clark, L., Stocks-Gee, G., London, M., ... Sahakian, B. J. (2005). Abnormal frontal activations related to decision-making in current and former amphetamine and opiate dependent individuals. *Psychopharmacology*, 180(4), 612–23. doi:10.1007/s00213-005-2205-7
- Ersche, K. D., Bullmore, E. T., Craig, K. J., Shabbir, S. S., Abbott, S., Müller, U., ... Robbins, T. W. (2010). Influence of Compulsivity of Drug Abuse on Dopaminergic Modulation of Attentional Bias in Stimulant Dependence. *Archives of General Psychiatry*, 67(6), 632. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.60

- Everitt, B. J. (2014). Neural and psychological mechanisms underlying compulsive drug seeking habits and drug memories - indications for novel treatments of addiction. *European Journal of Neuroscience*, 40(1), 2163–2182. doi:10.1111/ejn.12644
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1481–1489. doi:10.1038/nn1579
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2013). From the ventral to the dorsal striatum: Devolving views of their roles in drug addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(9), 1946–1954. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.02.010
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2016). Drug Addiction: Updating Actions to Habits to Compulsions Ten Years On. *Annual Review of Psychology*, 67(1), 23–50. doi:10.1146/annurev-psych-122414-033457

F

- Fassbender, C., Murphy, K., Hester, R. L., Meaney, J., Robertson, I. H., & Garavan, H. (2006). The Role of a Right Fronto-Parietal Network in Cognitive Control: Common Activations for “Cues-to-Attend” and Response Inhibition. *Journal of Psychophysiology*, 20(4), 286–296. doi:10.1027/0269-8803.20.4.286
- Feil, J., Sheppard, D., Fitzgerald, P. B., Yücel, M., Lubman, D. I., & Bradshaw, J. L. (2010). Addiction, compulsive drug seeking, and the role of frontostriatal mechanisms in regulating inhibitory control. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(2), 248–275. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.03.001
- Fillmore, M. T., & Rush, C. R. (2002). Impaired inhibitory control of behavior in chronic cocaine users. *Drug and Alcohol Dependence*, 66(3), 265–273. doi:10.1016/s0376-8716(01)00206-x

- Fleming, S. M., Huijgen, J., & Dolan, R. J. (2012). Prefrontal contributions to metacognition in perceptual decision making. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 32(18), 6117–25. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6489-11.2012>
- Fletcher, K., Parker, G., & Manicavasagar, V. (2013). Behavioral Activation System (BAS) differences in bipolar I and II disorder. *Journal of Affective Disorders*, 151(1), 121–128.
- Fowler, J., Volkow, N., Kassed, C., & Chang, L. (2007). Imaging the Addicted Human Brain. *Science & Practice Perspectives*, 3(2), 4–16. doi:10.1151/spp07324
- Franken, I. H. A., Muris, P., & Georgieva, I. (2006). Gray's model of personality and addiction. *Addictive Behaviors*, 31(3), 399–403.
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2016). Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex*. doi:10.1016/j.cortex.2016.04.023
- Friston, K. J. (2002). Beyond phrenology: what can neuroimaging tell us about distributed circuitry? *Annual Review of Neuroscience*, 25, 221–250.
- Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13–36. doi:10.1089/brain.2011.0008
- Friston, K. J., Holmes, P., Poline, J. B., Grasby, P. J., Williams, S. C., Frackowiak, R. S., & Turner, R. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. *NeuroImage*. <http://doi.org/10.1006/nimg.1995.1007>
- Friston, K., Price, C., Buechel, C., & Frackowiak, R. (1997). A taxonomy of study design, (i), 1–22.
- Fuentes-Claramonte, P. (2015). *Modulación de la actividad cerebral durante el control cognitivo por las diferencias individuales en Sensibilidad a la Recompensa* (Tesis doctoral). Universitat Jaume I, Castellón.

- Fuentes-Claramonte, P., Ávila, C., Rodríguez-Pujadas, A., Costumero, V., Ventura-Campos, N., Bustamante, J. C., ... Barrós-Loscertales, A. (2016). Characterizing individual differences in reward sensitivity from the brain networks involved in response inhibition. *NeuroImage*, 124, 287–299. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.08.067
- Funes M. J., Lupiáñez, J. & J., & Humphreys, G. (2010). Sustained vs. transient cognitive control: Evidence of a behavioral dissociation. *Cognition*, 114(3), 338–347. <http://doi.org/10.1016/j.cognition.2009.10.007>

G

- Gallagher, M., McMahan, R.W., & Schoenbaum, G. (1999). Orbitofrontal cortex and representation of incentive value in associative learning. *Journal of Neuroscience*, 19, 6610–6614.
- Garavan, H. (2010). Insula and drug cravings. *Brain Structure & Function*, 214(5-6), 593–601. doi:10.1007/s00429-010-0259-8
- Garavan, H., Pankiewicz, J., Bloom, a, Cho, J. K., Sperry, L., Ross, T. J., ... Stein, E. a. (2000). Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *The American Journal of Psychiatry*, 157(11), 1789–98. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058476>
- Garavan, H., & Hester, R. (2007). The Role of Cognitive Control in Cocaine Dependence. *Neuropsychology Review*, 17(3), 337–345. doi:10.1007/s11065-007-9034-x
- Garavan, H., & Weierstall, K. (2012). The neurobiology of reward and cognitive control systems and their role in incentivizing health behavior. *Preventive Medicine*, 55, S17–S23. doi:10.1016/j.ypmed.2012.05.018
- Gerlach, K. D., Spreng, R. N., Madore, K. P., & Schacter, D. L. (2014). Future planning: default network activity couples with frontoparietal control network and reward-processing regions during process and outcome simulations. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(12), 1942–1951. doi:10.1093/scan/nsu001

- Gilbert, A., & Fiez, J. (2004). Integrating rewards and cognition in the frontal cortex. *Cognitive and Affective Behavioural Neuroscience*, 4(4), 540–552.
- Gitelman, D. R., Penny, W. D., Ashburner, J., & Friston, K. J. (2003). Modeling regional and psychophysiologic interactions in fMRI: The importance of hemodynamic deconvolution. *NeuroImage*, 19(1), 200–207. [http://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00058-2](http://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00058-2)
- Glashouwer, K. A., Bloot, L., Veenstra, E. M., Franken, I. H. A., & de Jong, P. J. (2014). Heightened sensitivity to punishment and reward in anorexia nervosa. *Appetite*, 75, 97–102.
- Goldstein, R.Z., Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S., Rajaram, S. (2001). Addiction changes orbitofrontal gyrus function: involvement in response inhibition. *Neuroreport*, 12, 2595–2599.
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2002). Drug Addiction and Its Underlying Neurobiological Basis: Neuroimaging Evidence for the Involvement of the Frontal Cortex. *American Journal of Psychiatry*, 159(10), 1642–1652. doi:10.1176/appi.ajp.159.10.1642
- Goldstein, R. Z., Alia-Klein, N., Tomasi, D., Zhang, L., Cottone, L. A., Maloney, T., ... Volkow, N. D. (2007a). Is decreased prefrontal cortical sensitivity to monetary reward associated with impaired motivation and self-control in cocaine addiction? *The American Journal of Psychiatry*, 164(1), 43–51. Retrieved from <http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/abstract/164/1/4>
- Goldstein, R. Z., Tomasi, D., Alia-Klein, N., Cottone, L. a, Zhang, L., Telang, F., & Volkow, N. D. (2007b). Subjective sensitivity to monetary gradients is associated with frontolimbic activation to reward in cocaine abusers. *Drug and Alcohol Dependence*, 87(2-3), 233–40. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2006.08.022>
- Goldstein, R. Z., Parvaz, M. A., Maloney, T., Alia-Klein, N., Woicik, P. A., Telang, F., ... Volkow, N. D. (2008). Compromised sensitivity to monetary reward in current cocaine users: An ERP study. *Psychophysiology*, 45(5), 705–713. doi:10.1111/j.1469-8986.2008.00670.x

- Goldstein, R. Z., Alia-Klein, N., Tomasi, D., Carrillo, J. H., Maloney, T., Woicik, P. a, ... Volkow, N. D. (2009a). Anterior cingulate cortex hypoactivations to an emotionally salient task in cocaine addiction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(23), 9453–8. doi:10.1073/pnas.0900491106
- Goldstein R.Z., Tomasi D., Alia-Klein N., Carillo J.H., Maloney T., Woicik P.A., Wang R., Telang F., Volkow N.D. (2009b). Dopaminergic response to drug words in cocaine addiction. *The Journal of Neuroscience*, 29, 6001-6006.
- Goldstein, R. Z., Craig, A. D. (Bud), Bechara, A., Garavan, H., Childress, A. R., Paulus, M. P., & Volkow, N. D. (2009c). The Neurocircuitry of Impaired Insight in Drug Addiction. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(9), 372–380. doi:10.1016/j.tics.2009.06.004
- Goldstein, R. Z., & Volkow, N. D. (2011). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(11), 652–669. doi:10.1038/nrn3119
- Gomez, A., Rothkirch, M., Kaul, C., Weygandt, M., Haynes, J.-D., Rees, G., & Sterzer, P. (2011). Emotion modulates the effects of endogenous attention on retinotopic visual processing. *NeuroImage*, 57(4), 1542–1551. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.05.072
- González-Sáiz, F., Domingo-Salvany, A., Barrio, G., Sánchez-Niubó, A., Brugal, M. T., de la Fuente, L., & Alonso, J. (2009). Severity of Dependence Scale as a Diagnostic Tool for Heroin and Cocaine Dependence. *European Addiction Research*, 15:87-93
- Gossop, M., Griffiths, P., Powis, B., & Strang, J. (1992). Severity of dependence and route of administration of heroin, cocaine and amphetamines. *Addiction*, 87(11), 1527–1536. doi:10.1111/j.1360-0443.1992.tb02660.x
- Gottfried, J.A., O’Doherty, J., & Dolan, R.J. (2003). Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science*, 301, 1104–1107.

- Grahn, J. a., Parkinson, J. a., & Owen, A. M. (2008). The cognitive functions of the caudate nucleus. *Progress in Neurobiology*, 86(3), 141–155. <http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.004>
- Grandjean, J., D'Ostilio, K., Phillips, C., Balteau, E., Degueldre, C., Luxen, A., ... Collette, F. (2012). Modulation of Brain Activity during a Stroop Inhibitory Task by the Kind of Cognitive Control Required. *PLoS ONE*, 7(7), e41513. doi:10.1371/journal.pone.0041513
- Grant, S., London, E. D., Newlin, D. B., Villemagne, V. L., Liu, X., Contoreggi, C., ... Margolin, A. (1996). Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(21), 12040–5. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=38179&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Gratton, C., Neta, M., Sun, H., Ploran, E. J., Schlaggar, B. L., Wheeler, M. E., ... Nelson, S. M. (2016). Distinct Stages of Moment-to-Moment Processing in the Cinguloopercular and Frontoparietal Networks. *Cerebral Cortex*, bhw092. doi:10.1093/cercor/bhw092
- Gray, J. A. (1970). The psychophysiological basis of introversion-extraversion. *Behaviour Research and Therapy*, 8(3), 249–266.
- Gray, J. A. (1982). *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System*. Oxford: Oxford University Press.
- Gray, J. A., & McNaughton, N. (2000). *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System*. Oxford: Oxford University Press.
- Gruber, A. J., & McDonald, R. J. (2012). Context, emotion, and the strategic pursuit of goals: interactions among multiple brain systems controlling motivated behavior. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6. doi:10.3389/fnbeh.2012.00050

Guitart-Masip, M., Huys, Q. J. M., Fuentemilla, L., Dayan, P., Duzel, E., & Dolan, R. J. (2012). Go and no-go learning in reward and punishment: interactions between affect and effect. *NeuroImage*, 62(1), 154–66. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.024>

H

Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The Reward Circuit: Linking Primate Anatomy and Human Imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 4–26. doi:10.1038/npp.2009.129

Haber, S. N., & Behrens, T. E. J. (2014). The Neural Network Underlying Incentive-Based Learning: Implications for Interpreting Circuit Disruptions in Psychiatric Disorders. *Neuron*, 83(5), 1019–1039. doi:10.1016/j.neuron.2014.08.031

Hagberg, G. E., Zito, G., Patria, F., & Sanes, J. N. (2001). Improved detection of event-related functional MRI signals using probability functions. *NeuroImage*, 14(5), 1193–205. <http://doi.org/10.1006/nimg.2001.0880>

Hakun, J. G., & Ravizza, S. M. (2012). Cognitive control: preparation of task switching components. *Brain Research*, 1451, 53–64.

Halbout, B., Liu, A. T., & Ostlund, S. B. (2016). A Closer Look at the Effects of Repeated Cocaine Exposure on Adaptive Decision-Making under Conditions That Promote Goal-Directed Control. *Frontiers in Psychiatry*, 7. doi:10.3389/fpsy.2016.00044

Halliday, G., Reyes, S., & Double, K. (2012). Substantia Nigra, Ventral Tegmental Area, and Retrorubral Fields. *The Human Nervous System*, 439–455. doi:10.1016/b978-0-12-374236-0.10013-6

Han, K., Chapman, S. B., & Krawczyk, D. C. (2016). Disrupted Intrinsic Connectivity among Default, Dorsal Attention, and Frontoparietal Control Networks in Individuals with Chronic Traumatic Brain Injury. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22(02), 263–279. doi:10.1017/s1355617715001393

- Hanlon, C., & Canterberry. (2012). The use of brain imaging to elucidate neural circuit changes in cocaine addiction. *SAR*, 115. doi:10.2147/sar.s35153
- Hansen, K. A., Chu, C., Dickinson, A., Pye, B., Weller, J. P., & Ungerleider, L. G. (2015). Spatial selectivity in the temporoparietal junction, inferior frontal sulcus, and inferior parietal lobule. *Journal of Vision*, 15(13), 15. doi:10.1167/15.13.15
- Harris, I. M., Egan, G. F., Sonkkila, C., Tochon-Danguy, H. J., Paxinos, G., & Watson, J. D. (2000). Selective right parietal lobe activation during mental rotation: a parametric PET study. *Brain: A Journal of Neurology*, 123 (Pt 1, 65–73. <http://doi.org/10.1093/brain/123.1.65>
- Haruno, M., Kuroda, T., Doya, K., Toyama, K., Kimura, M., Samejima, K., ...Kawato, M. (2004). A Neural Correlate of Reward-Based Behavioral Learning in Caudate Nucleus: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of a Stochastic Decision Task, 24(7), 1660–1665. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3417-03.2004>
- Hayward, G., Goodwin, G. M., & Harmer, C. J. (2004). The role of the anterior cingulate cortex in the counting Stroop task. *Experimental Brain Research*, 154(3), 355–8. <http://doi.org/10.1007/s00221-003-1665-4>
- Hayes, D.J., & Greenshaw, A.J. (2011). 5-HT receptors and reward-related behaviour: a review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35, 1419–1449.
- Hester, R. & Garavan, H. (2004). Executive Dysfunction in Cocaine Addiction: Evidence for Discordant Frontal, Cingulate, and Cerebellar Activity. *Journal of Neuroscience*, 24(49), 11017–11022. doi:10.1523/jneurosci.3321-04.2004
- Hester, R., & Garavan, H. (2009). Neural mechanisms underlying drug-related cue distraction in active cocaine users. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 93(3), 270–277. doi:10.1016/j.pbb.2008.12.009
- Hester, R., Nestor, L., Garavan, H., 2009. Impaired error awareness and anterior cingulate cortex hypoactivity in chronic cannabis users. *Neuropsychopharmacology*, 34, 2450–2458.

- Hester, R., Bell, R. P., Foxe, J. J., & Garavan, H. (2013). The influence of monetary punishment on cognitive control in abstinent cocaine-users. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(1), 86–93. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.05.027
- Hikosaka, O., Bromberg-Martin, E., Hong, S., & Matsumoto, M. (2008). New insights on the subcortical representation of reward. *Current Opinion in Neurobiology*, 18, 203–208.
- Himberg, J., Hyvärinen, A., & Esposito, F. (2004). Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *NeuroImage*, 22(3), 1214–1222. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.027
- Hitchcott, P. K., Quinn, J. J., & Taylor, J. R. (2007). Bidirectional Modulation of Goal-Directed Actions by Prefrontal Cortical Dopamine. *Cerebral Cortex*, 17(12), 2820–2827. doi:10.1093/cercor/bhm010
- Hökfelt, T., Johansson, O., & Goldstein, M. (1984). Chemical anatomy of the brain. *Science*, 225, 1326–1334.
- Hommer, D. W., Bjork, J. M., & Gilman, J. M. (2011). Imaging brain response to reward in addictive disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1216(1), 50–61. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05898.x
- Horner B., Scheibe K. & Stine S. (1996). Cocaine abuse and attentiondeficit hyperactivity disorder: implications of adult symptomatology. *Psychology of Addictive Behavior*, 10, 55 –60.
- Horvitz, J. (2000). Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience*, 96, 651–656.
- Hu, Y., Salmeron, B. J., Gu, H., Stein, E. A., & Yang, Y. (2015). Impaired Functional Connectivity Within and Between Frontostriatal Circuits and Its Association With Compulsive Drug Use and Trait Impulsivity in Cocaine Addiction. *JAMA Psychiatry*, 72(6), 584. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.1

Hyatt, C. J., Assaf, M., Muska, C. E., Rosen, R. I., Thomas, A. D., Johnson, M. R., ... Pearlson, G. D. (2012). Reward-Related Dorsal Striatal Activity Differences between Former and Current Cocaine Dependent Individuals during an Interactive Competitive Game. *PLoS ONE*, 7(5), e34917. doi:10.1371/journal.pone.0034917

I

Ichihara-Takeda, S., & Funahashi, S. (2008). Activity of Primate Orbitofrontal and Dorsolateral Prefrontal Neurons: Effect of Reward Schedule on Task-related Activity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(4), 563–579. doi:10.1162/jocn.2008.20047

Ikemoto, S., & Bonci, A. (2014). Neurocircuitry of drug reward. *Neuropharmacology*, 76, 329–341. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.04.031

Ivanov, I., Liu, X., Clerkin, S., Schulz, K., Friston, K., Newcorn, J. H., & Fan, J. (2012). Effects of motivation on reward and attentional networks: An fMRI study. *Brain and Behavior*, 2(6), 741–753. <http://doi.org/10.1002/brb3.80>

Iversen, S. D., & Iversen, L. L. (2007). Dopamine: 50 years in perspective. *Trends in Neurosciences*, 30(5), 188–193. doi:10.1016/j.tins.2007.03.002

J

Jasinska, A. J., Stein, E. A., Kaiser, J., Naumer, M. J., & Yalachkov, Y. (2014). Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: A survey of human neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 38, 1–16. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.10.013

Jia, Z., Worhunsky, P. D., Carroll, K. M., Rounsaville, B. J., Stevens, M. C., Pearlson, G. D., & Potenza, M. N. (2011). An Initial Study of Neural Responses to Monetary Incentives as Related to Treatment Outcome in Cocaine Dependence. *Biological Psychiatry*, 70(6), 553–560. doi:10.1016/j.biopsych.2011.05.008

- Jimura, K., Locke, H. S., & Braver, T. S. (2010). Prefrontal cortex mediation of cognitive enhancement in rewarding motivational contexts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(19), 8871–8876. doi:10.1073/pnas.1002007107
- Johnstone, S. J., Dimoska, A., Smith, J. L., Barry, R. J., Pleffer, C. B., Chiswick, D., & Clarke, A. R. (2007). The development of stop-signal and Go/Nogo response inhibition in children aged 7–12 years: Performance and event-related potential indices. *International Journal of Psychophysiology*, 63(1), 25–38. doi:10.1016/j.ijpsycho.2006.07.001

K

- Kalivas, P. W., & Volkow, N. D. (2005). The neural basis of addiction: A pathology of motivation and choice. *American Journal of Psychiatry*, 162(8), 1403–1413. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1403>
- Kampman, K. M., Volpicelli, J. R., McGinnis, D. E., Alterman, A. I., Weinrieb, R. M., D'Angelo, L., & Epperson, L. E. (1998). Reliability and validity of the cocaine selective severity assessment. *Addictive Behaviors*, 23(4), 449–461. [http://doi.org/10.1016/S0306-4603\(98\)00011-2](http://doi.org/10.1016/S0306-4603(98)00011-2)
- Kasch, K. L., Rottenberg, J., Arnow, B. A., & Gotlib, I. H. (2002). Behavioral Activation and Inhibition Systems and the Severity and Course of Depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 111(4), 589–597.
- Kaufman, J. N., Ross, T. J., Stein, E. A., & Garavan, H. (2003). Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 23(21), 7839–7843. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12944513>
- Kampman, K. M., Volpicelli, J. R., McGinnis, D. E., Alterman, A. I., Weinrieb, R. M., D'Angelo, L., & Epperson, L. E. (1998). Reliability and validity of the cocaine selective severity assessment. *Addictive Behaviors*, 23(4), 449–461. doi:10.1016/s0306-4603(98)00011-2

- Kelley, W. M., Wagner, D. D., & Heatherton, T. F. (2015). In Search of a Human Self-Regulation System. *Annual Review of Neuroscience*, 38(1), 389–411. doi:10.1146/annurev-neuro-071013-014243
- Kikyo, H., Ohki, K., & Miyashita, Y. (2002). Neural Correlates for Feeling-of-Knowing. *Neuron*, 36(1), 177–186. [http://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00939-X](http://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00939-X)
- Kilts, C. D., Schweitzer, J. B., Quinn, C. K., Gross, R. E., Faber, T. L., Muhammad, F., ... Drexler, K. P. (2001). Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Archives of General Psychiatry*, 58(4), 334–41. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11296093>
- Kilts, C. D., Kennedy, A., Elton, A. L., Tripathi, S. P., Young, J., Cisler, J. M., & James, G. A. (2014). Individual Differences in Attentional Bias Associated with Cocaine Dependence Are Related to Varying Engagement of Neural Processing Networks. *Neuropsychopharmacology*, 39(5), 1135–1147. doi:10.1038/npp.2013.314
- Kim, D. Il, Mathalon, D. H., Ford, J. M., Mannell, M., Turner, J. A., Brown, G. G., ... Calhoun, V. D. (2009). Auditory oddball deficits in schizophrenia: An independent component analysis of the fMRI multisite function BIRN study. *Schizophrenia Bulletin*, 35(1), 67–81. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbn133>
- Knapp, W. P., Soares, B., Farrell, M., & Silva de Lima, M. (2007). Psychosocial interventions for cocaine and psychostimulant amphetamines related disorders. *Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd003023.pub2
- Knutson, B., Westdorp, a, Kaiser, E., & Hommer, D. (2000). FMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *Neuroimage*, 12, 20–27.
- Knutson, B., Adams, C.M., Fong, G.W., & Hommer, D. (2001). Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience*, 21, RC159.
- Knutson, B., Fong, G.W., Bennett, S.M., Adams, C.M., & Hommer, D. (2003). A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage*, 18, 263–272.

- Knutson, B., & Cooper, J. C. (2005). Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Current Opinion in Neurology*, *18*(4), 411–417.
- Knutson, B., Taylor, J., Kaufman, M., Peterson, R., & Glover, G. (2005). Distributed neural representation of expected value. *Journal of Neuroscience*, *25*, 4806–4812.
- Knutson, B., & Cooper, J.C. (2006). The lure of the unknown. *Neuron*, *51*, 280–282.
- Knutson, B., & Greer, S.M. (2008). Anticipatory affect: neural correlates and consequences for choice. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, *363*, 3771–3786.
- Knyazev, G. G. (2004). Behavioural activation as predictor of substance use: mediating and moderating role of attitudes and social relationships. *Drug and Alcohol Dependence*, *75*(3), 309–21.
- Koechlin, E., & Summerfield, C. (2007). An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(6), 229–235.
- Konova, A. B., Moeller, S. J., Tomasi, D., Parvaz, M. A., Alia-Klein, N., Volkow, N. D., & Goldstein, R. Z. (2012). Structural and behavioral correlates of abnormal encoding of money value in the sensorimotor striatum in cocaine addiction. *European Journal of Neuroscience*, *36*(7), 2979–2988. doi:10.1111/j.1460-9568.2012.08211.x
- Konova, A. B., Moeller, S. J., Tomasi, D., Volkow, N. D., & Goldstein, R. Z. (2013). Effects of Methylphenidate on Resting-State Functional Connectivity of the Mesocorticolimbic Dopamine Pathways in Cocaine Addiction. *JAMA Psychiatry*, *70*(8), 857. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.1129
- Krebs, R., Schott, B., Schütze, H., & Düzel, E. (2009). The novelty exploration bonus and its attentional modulation. *Neuropsychologia*, *47*(11), 2272–2281.
- Krebs, R. M., Boehler, C. N., & Woldorff, M. G. (2010). The influence of reward associations on conflict processing in the Stroop task. *Cognition*, *117*(3), 341–7. <http://doi.org/10.1016/j.cognition.2010.08.018>

- Krebs, R. M., Boehler, C. N., Egner, T., & Woldorff, M. G. (2011). The neural underpinnings of how reward associations can both guide and misguide attention. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(26), 9752–9. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0732-11.2011>
- Krebs, R. M., Boehler, C. N., Appelbaum, L. G., & Woldorff, M. G. (2013). Reward associations reduce behavioral interference by changing the temporal dynamics of conflict processing. *PloS One*, 8(1), e53894. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0053894>
- Kriegeskorte, N., Simmons, W. K., Bellgowan, P. S. F., & Baker, C. I. (2009). Circular analysis in systems neuroscience: the dangers of double dipping. *Nature Neuroscience*, 12(5), 535–540. doi:10.1038/nn.2303
- Kringelbach, M.L. (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 691–702.

L

- Lane S.D., Cherek D.R., Dougherty D.M., & Moeller F.G. (1998). Laboratory measurement of adaptive behavior change in humans with a history of substance dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 51, 239–252.
- Lappin, J. S., & Eriksen, C. W. (1966). Use of a delayed signal to stop a visual reaction-time response. *Journal of Experimental Psychology*, 72(6), 805–811. doi:10.1037/h0021266
- Lax, E., Friedman, A., Croitoru, O., Sudai, E., Ben-Moshe, H., Redlus, L., ... Yadid, G. (2013). Neurodegeneration of lateral habenula efferent fibers after intermittent cocaine administration: Implications for deep brain stimulation. *Neuropharmacology*, 75, 246–254. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.06.034

- LeBlanc, K. H., Maidment, N. T., & Ostlund, S. B. (2013). Repeated Cocaine Exposure Facilitates the Expression of Incentive Motivation and Induces Habitual Control in Rats. *PLoS ONE*, 8(4), e61355. doi:10.1371/journal.pone.0061355
- Lee, T. G., & Grafton, S. T. (2015). Out of control: Diminished prefrontal activity coincides with impaired motor performance due to choking under pressure. *NeuroImage*, 105, 145–155. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.10.058
- Leotti, L. A., & Wager, T. D. (2010). Motivational influences on response inhibition measures. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 36(2), 430–447.
- Lerchner, A., La Camera, G. & Richmond, B. (2007) Knowing without doing. *Nature Neuroscience*, 10,15-17. <http://doi.org/10.1038/nn0107-15>
- Lesh, T. A., Westphal, A. J., Niendam, T. A., Yoon, J. H., Minzenberg, M. J., Ragland, J. D., ... Carter, C. S. (2013). Proactive and reactive cognitive control and dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in first episode schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, 2, 590–599. doi:10.1016/j.nicl.2013.04.010
- Leung, H. C., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Peterson, B. S., & Gore, J. C. (2000). An event-related functional MRI study of the stroop color word interference task. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 10(6), 552–560. <http://doi.org/10.1093/cercor/10.6.552>
- Leung, B. K., & Balleine, B. W. (2013). The Ventral Striato-Pallidal Pathway Mediates the Effect of Predictive Learning on Choice between Goal-Directed Actions. *Journal of Neuroscience*, 33(34), 13848–13860. doi:10.1523/jneurosci.1697-13.2013
- Li, Y-O., Adali, T. & Calhoun, V.D. (2007). Estimating the number of independent components for functional magnetic resonance imaging data. *Human Brain Mapping*, 28:1251–1266

- Li, C. R., Huang, C., Yan, P., Bhagwagar, Z., Milivojevic, V., & Sinha, R. (2008). Neural correlates of impulse control during stop signal inhibition in cocaine-dependent men. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(8), 1798–806. <http://doi.org/10.1038/sj.npp.1301568>
- Li, C. R., Luo, X., Sinha, R., Rounsaville, B. J., Carroll, K. M., Malison, R. T., ... Ide, J. S. (2010). Increased error-related thalamic activity during early compared to late cocaine abstinence. *Drug and Alcohol Dependence*, 109(1-3), 181–189. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.01.008
- Liljeholm, M., Dunne, S., & O'Doherty, J. P. (2015). Differentiating neural systems mediating the acquisition vs. expression of goal-directed and habitual behavioral control. *European Journal of Neuroscience*, 41(10), 1358–1371. doi:10.1111/ejn.12897
- Lisman, J.E., & Grace, A. a (2005). The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*, 46, 703–713.
- Liu, T. T., Frank, L. R., Wong, E. C., & Buxton, R. B. (2001). Detection Power, Estimation Efficiency, and Predictability in Event-Related fMRI. *NeuroImage*, 13(4), 759–773. <http://doi.org/10.1006/nimg.2000.0728>
- Liu, X., Banich, M. T., Jacobson, B. L., & Tanabe, J. L. (2004). Common and distinct neural substrates of attentional control in an integrated Simon and spatial Stroop task as assessed by event-related fMRI. *NeuroImage*, 22(3), 1097–1106. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.02.033>
- Liu, X., Hairston, J., Schrier, M., & Fan, J. (2011). Common and distinct networks underlying reward valence and processing stages: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35, 1219–1236.
- Liu, H.-S., Chefer, S., Lu, H., Guillem, K., Rea, W., Kurup, P., ... Stein, E. A. (2013). Dorsolateral caudate nucleus differentiates cocaine from natural reward-associated contextual cues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(10), 4093–4098. doi:10.1073/pnas.1207531110

- Locke, H. S., & Braver, T. S. (2008). Motivational influences on cognitive control: Behavior, brain activation, and individual differences. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 8(1), 99–112. doi:10.3758/cabn.8.1.99
- Logan, G. D., & Zbrodoff, N. J. (1979). When it helps to be misled: Facilitative effects of increasing the frequency of conflicting stimuli in a Stroop-like task. *Memory & Cognition*, 7(3), 166–174. <http://doi.org/10.3758/BF03197535>
- Logan, G. D., & Cowan, W. B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological Review*, 91(3), 295–327. doi:10.1037/0033-295x.91.3.295
- Logan, G. D., Schachar, R. J., & Tannock, R. (1997). Impulsivity and Inhibitory Control. *Psychological Science*, 8(1), 60–64. doi:10.1111/j.1467-9280.1997.tb00545.x

M

- MacDonald, a W., Cohen, J. D., Stenger, V. a, & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science (New York, N.Y.)*, 288(5472), 1835–1838. <http://doi.org/10.1126/science.288.5472.1835>
- MacLeod, C. M. (1991). Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychological Bulletin*, 109(2), 163–203. <http://doi.org/10.1037//0033-2909.109.2.163>
- MacLeod, C. M., & MacDonald, P. a. (2000). Interdimensional interference in the Stroop effect: Uncovering the cognitive and neural anatomy of attention. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(10), 383–391. [http://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01530-8](http://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01530-8)
- Maldjian, J. a., Laurienti, P. J., Kraft, R. a., & Burdette, J. H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage*, 19(3), 1233–1239. [http://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00169-1](http://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00169-1)

- Mark, G.P., Shabani, S., Dobbs, L.K., & Hansen, S.T. (2011). Cholinergic modulation of mesolimbic dopamine function and reward. *Physiology and Behavior*, 104, 76–81.
- Marhe, R., van de Wetering, B. J. M., & Franken, I. H. A. (2013). Error-Related Brain Activity Predicts Cocaine Use After Treatment at 3-Month Follow-up. *Biological Psychiatry*, 73(8), 782–788. doi:10.1016/j.biopsych.2012.12.016
- Mathis, V., Cosquer, B., Avallone, M., Cassel, J.-C., & Lecourtier, L. (2015). Excitatory Transmission to the Lateral Habenula Is Critical for Encoding and Retrieval of Spatial Memory. *Neuropsychopharmacology*, 40(12), 2843–2851. doi:10.1038/npp.2015.140
- Matton, A., Goossens, L., Braet, C., & Vervaet, M. (2013). Punishment and reward sensitivity: are naturally occurring clusters in these traits related to eating and weight problems in adolescents? *European Eating Disorders Review*, 21(3), 184–94.
- Matton, A., Goossens, L., Vervaet, M., & Braet, C. (2015). Temperamental differences between adolescents and young adults with or without an eating disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 56, 229–238. doi:10.1016/j.comppsy.2014.09.005
- McClure, S.M., York, M.K., & Montague, P.R. (2004). The neural substrates of reward processing in humans: the modern role of FMRI. *Neuroscientist*, 10, 260–268.
- McFarland, K. (2004). Limbic and Motor Circuitry Underlying Footshock-Induced Reinstatement of Cocaine-Seeking Behavior. *Journal of Neuroscience*, 24(7), 1551–1560. doi:10.1523/jneurosci.4177-03.2004
- McFarland, K., & Kalivas, P. W. (2001). The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(21), 8655–8663. <http://doi.org/21/21/8655> [pii]

- McLaren, D. G., Ries, M. L., Xu, G., & Johnson, S. C. (2012). A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): A comparison to standard approaches. *NeuroImage*, *61*(4), 1277–1286. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.068>
- McMains, S., & Kastner, S. (2011). Interactions of Top-Down and Bottom-Up Mechanisms in Human Visual Cortex. *Journal of Neuroscience*, *31*(2), 587–597. doi:10.1523/jneurosci.3766-10.2011
- McNaughton, N., & Corr, P. J. (2004). A two-dimensional neuropsychology of defense: fear/anxiety and defensive distance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *28*(3), 285–305.
- McNaughton, N., & Corr, P. J. (2008). The neuropsychology of fear and anxiety: A foundation for reinforcement sensitivity theory. In P. J. Corr (Ed.), *The Reinforcement Sensitivity Theory of Personality* (pp. 44–49). Cambridge University Press.
- Miller, J., Schäffer, R., & Hackley, S. A. (1991). Effects of preliminary information in a Go versus No-go task. *Acta Psychologica*, *76*(3), 241–292. doi:10.1016/0001-6918(91)90022-r
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annual Review of Neuroscience*, *24*(1), 167–202. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.167
- Mitchell, J. T., & Nelson-Gray, R. O. (2006). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder symptoms in adults: Relationship to Gray's Behavioral Approach System. *Personality and Individual Differences*, *40*(4), 749–760.
- Mitchell, M. R., Balodis, I. M., DeVito, E. E., Lacadie, C. M., Yeston, J., Scheinost, D., ... Potenza, M. N. (2013). A preliminary investigation of Stroop-related intrinsic connectivity in cocaine dependence: associations with treatment outcomes. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *39*(6), 392–402. doi:10.3109/00952990.2013.841711

- Modesto-Lowe, V., Burleson, J. A., Hersh, D., Bauer, L. O., & Kranzler, H. R. (1997). Effects of naltrexone on cue-elicited craving for alcohol and cocaine. *Drug and Alcohol Dependence*, 49(1), 9–16. doi:10.1016/s0376-8716(97)00134-8
- Moeller, S. J., Maloney, T., Parvaz, M. a, Alia-Klein, N., Woicik, P. a, Telang, F., ... Goldstein, R. Z. (2010). Impaired insight in cocaine addiction: laboratory evidence and effects on cocaine-seeking behaviour. *Brain: A Journal of Neurology*, 133(Pt 5), 1484–93. <http://doi.org/10.1093/brain/awq066>
- Moeller, S. J., Tomasi, D., Honorio, J., Volkow, N. D., & Goldstein, R. Z. (2012). Dopaminergic involvement during mental fatigue in health and cocaine addiction. *Translational Psychiatry*, 2(10), e176. doi:10.1038/tp.2012.110
- Moeller, S. J., Honorio, J., Tomasi, D., Parvaz, M. a., Woicik, P. a., Volkow, N. D., & Goldstein, R. Z. (2014a). Methylphenidate enhances executive function and optimizes prefrontal function in both health and cocaine addiction. *Cerebral Cortex*, 24(3), 643–653. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhs345>
- Moeller, S. J., Froböse, M. I., Konova, A. B., Misyrlis, M., Parvaz, M. a., Goldstein, R. Z., & Alia-Klein, N. (2014b). Common and distinct neural correlates of inhibitory dysregulation: Stroop fMRI study of cocaine addiction and intermittent explosive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 58, 55–62. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.07.016>
- Moghaddam, B., & Homayoun, H. (2008). Divergent Plasticity of Prefrontal Cortex Networks. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 42–55. doi:10.1038/sj.npp.1301554
- Morein-Zamir, S., Simon Jones, P., Bullmore, E. T., Robbins, T. W., & Ersche, K. D. (2013). Prefrontal hypoactivity associated with impaired inhibition in stimulant-dependent individuals but evidence for hyperactivation in their unaffected siblings. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(10), 1945–53. <http://doi.org/10.1038/npp.2013.90>

- Moreno-López, L., Stamatakis, E. A., Fernández-Serrano, M. J., Gómez-Río, M., Rodríguez-Fernández, A., Pérez-García, M., & Verdejo-García, A. (2012). Neural Correlates of the Severity of Cocaine, Heroin, Alcohol, MDMA and Cannabis Use in Polysubstance Abusers: A Resting-PET Brain Metabolism Study. *PLoS ONE*, 7(6), e39830. doi:10.1371/journal.pone.0039830
- Moreno-López, L., Perales, J. C., van Son, D., Albein-Urios, N., Soriano-Mas, C., Martínez-González, J. M., ... Verdejo-García, A. (2014). Cocaine use severity and cerebellar gray matter are associated with reversal learning deficits in cocaine-dependent individuals. *Addiction Biology*, 20(3), 546–556. doi:10.1111/adb.12143
- Morgan P.T., Pace-Schott E.F., Sahul Z.H., Coric V., Stickgold R., & Malison R.T. (2006). Sleep, sleep-dependent procedural learning and vigilance in chronic cocaine users: Evidence for occult insomnia. *Drug and Alcohol dependence*, 82, 238-249.
- Morris, L. S., Kundu, P., Dowell, N., Mechelmans, D. J., Favre, P., Irvine, M. A., ... Voon, V. (2016). Fronto-striatal organization: Defining functional and microstructural substrates of behavioural flexibility. *Cortex*, 74, 118–133. doi:10.1016/j.cortex.2015.11.004
- Muñoz-García, M.A., Martínez, J.A., Tejero, A. y Cepeda-Benito, A. (2008). Development of the brief Spanish Cocaine Craving Questionnaire-General. *Psicothema*, 20(4):545-550.
- Murray, E. A (2007). The amygdala, reward and emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 11, 489–497.
- Murray, J. E., Dilleen, R., Pelloux, Y., Economidou, D., Dalley, J. W., Belin, D., & Everitt, B. J. (2014). Increased Impulsivity Retards the Transition to Dorsolateral Striatal Dopamine Control of Cocaine Seeking. *Biological Psychiatry*, 76(1), 15–22. doi:10.1016/j.biopsych.2013.09.011

N

- Naqvi, N. H., Rudrauf, D., Damasio, H., & Bechara, A. (2007). Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science (New York, N.Y.)*, 315(5811), 531–4. doi:10.1126/science.1135926
- Nee, D. E., Wager, T. D., & Jonides, J. (2007). Interference resolution: Insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 7(1), 1–17. doi:10.3758/cabn.7.1.1
- Nelson, A. & Killcross, S. (2006). Amphetamine Exposure Enhances Habit Formation. *Journal of Neuroscience*, 26(14), 3805–3812. doi:10.1523/jneurosci.4305-05.2006
- Nigg, J. T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126(2), 220–246. doi:10.1037/0033-2909.126.2.220
- Nigg, J. T. (2001). Is ADHD a Disinhibitory Disorder? *Psychological Bulletin*, 127(5), 571–598.
- Noël, X., Brevers, D., & Bechara, A. (2013). A neurocognitive approach to understanding the neurobiology of addiction. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(4), 632–638. doi:10.1016/j.conb.2013.01.018
- Noudoost, B., & Moore, T. (2011). Control of visual cortical signals by prefrontal dopamine. *Nature*, 474(7351), 372–375. <http://doi.org/10.1038/nature09995>
- Nutt, D. J., Lingford-Hughes, A., Erritzoe, D., & Stokes, P. R. A. (2015). The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(5), 305–312. doi:10.1038/nrn3939

O

- O'Callaghan, C., Bertoux, M., & Hornberger, M. (2014). Beyond and below the cortex: the contribution of striatal dysfunction to cognition and behaviour in neurodegeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85, 371–8.
- O'Doherty, J.P. (2004). Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 769–776.
- O'Doherty, J., Rolls, E.T., Francis, S., Bowtell, R., McGlone, F., Kopal, G., Renner, B., & Ahne, G. (2000). Sensory-specific satiety-related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *Neuroreport*, 11, 893–897.
- O'Doherty, J., Kringelbach, M.L., Rolls, E.T., Hornak, J., & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 4, 95–102.

P

- Padmala, S., & Pessoa, L. (2011). Reward reduces conflict by enhancing intentional control and biasing visual cortical processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(11), 3419–3432.
- Panadero, A., Castellanos, M.C. & Tudela P. (2015). Unconscious context-specific proportion congruency effect in a stroop-like task. *Consciousness and cognition*, 31:35-45
- Pardo, Y., Aguilar, R., Molinuevo, B., & Torrubia, R. (2007). Alcohol use as a behavioural sign of disinhibition: evidence from J.A. Gray's model of personality. *Addictive Behaviors*, 32(10), 2398–2403.
- Parks, E. L., & Madden, D. J. (2013). Brain Connectivity and Visual Attention. *Brain Connectivity*, 3(4), 317–338. doi:10.1089/brain.2012.0139

- Pastor, M. C., Ross, S. R., Segarra, P., Montañés, S., Poy, R., & Moltó, J. (2007). Behavioral inhibition and activation dimensions: Relationship to MMPI-2 indices of personality disorder. *Personality and Individual Differences*, *42*(2), 235–245.
- Pattij, T., & Vanderschuren, L.J.M.J. (2008). The neuropharmacology of impulsive behaviour. *Trends Pharmacological Sciences*, *29*, 192–199.
- Paulus, M. P., Lovero, K. L., Wittmann, M., & Leland, D. S. (2008). Reduced behavioral and neural activation in stimulant users to different error rates during decision making. *Biological Psychiatry*, *63*(11), 1054–60. doi:10.1016/j.biopsych.2007.09.007
- Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R.J., & Frith, C.D. (2006). Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*, *442*, 1042–1045.
- Pessoa, L. & Engelmann, J.B. (2010). Embedding reward signals into perception and cognition. *Frontiers in Neuroscience*, *4*. doi:10.3389/fnins.2010.00017
- Petry, N.M., Martin, B., 2002. Low-cost contingency management for treating cocaine- and opioid-abusing methadone patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *70*, 398–405.
- Pinto-Meza, A., Caseras, X., Soler, J., Puigdemont, D., Perez, V., & Torrubia, R. (2006). Behavioural Inhibition and Behavioural Activation Systems in current and recovered major depression participants. *Personality and Individual Differences*, *40*(2), 215–226.
- Pochon, J. B., Levy, R., Fossati, P., Lehericy, S., Poline, J. B., Pillon, B., ... Dubois, B. (2002). The neural system that bridges reward and cognition in humans: An fMRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(8), 5669–5674. doi:10.1073/pnas.082111099
- Power, J. D., & Petersen, S. E. (2013). Control-related systems in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, *23*(2), 223–228. doi:10.1016/j.conb.2012.12.009

- Pickering, A. D., & Gray, J. A. (1999). The neuroscience of personality. In L. Pervin & O. John (Eds.), *Handbook of Personality* (pp. 277–99). New York: Guilford Press.
- Pickering, A. D., & Gray, J. A. (2001). Dopamine, appetitive reinforcement, and the neuropsychology of human learning: An individual differences approach. In A. Elias & A. Angleitner (Eds.), *Advances in individual differences research* (pp. 113–149). Lengerich, Germany: PABST Science Publishers.
- Pickering, A. D., & Smillie, L. D. (2008). The behavioural activation system: Challenges and opportunities. In P. J. Corr (Ed.), *The Reinforcement Sensitivity Theory of Personality* (pp. 120–153). Cambridge University Press.
- Pine, A., Shiner, T., Seymour, B., & Dolan, R.J. (2010). Dopamine, time, and impulsivity in humans. *Journal of Neuroscience*, 30, 8888–8896.
- Poldrack, R. A. (2007). Region of interest analysis for fMRI. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2(1), 67–70. doi:10.1093/scan/nsm006
- Pratte, M., Rouder, J., Morey, R. & Feng, C. (2010). Exploring the differences in distributional properties between Stroop and Simon effects using delta plots. *Attention, Perception & Psychophysics*, 72(7), 2013–2025. <http://doi.org/10.3758/APP>
- Preacher, K. J. (2002, May). Calculation for the test of the difference between two independent correlation coefficients [Computer software]. Available from <http://quantpsy.org>.
- Price, C.J., Crinion, J., & Friston, K.J., 2006. Design and analysis of fMRI studies with neurologically impaired patients. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 23, 816–826.
- Prisciandaro, J. J., Joseph, J. E., Myrick, H., McRae-Clark, A. L., Henderson, S., Pfeifer, J., & Brady, K. T. (2014a). The relationship between years of cocaine use and brain activation to cocaine and response inhibition cues. *Addiction*, 109(12), 2062–2070. doi:10.1111/add.12666

Prisciandaro, J. J., McRae-Clark, A. L., Myrick, H., Henderson, S., & Brady, K. T. (2014b). Brain activation to cocaine cues and motivation/treatment status. *Addiction Biology*, 19(2), 240–9. doi:10.1111/j.1369-1600.2012.00446.x

R

Ramautar, J. R., Slagter, H. A., Kok, A., & Ridderinkhof, K. R. (2006). Probability effects in the stop-signal paradigm: The insula and the significance of failed inhibition. *Brain Research*, 1105(1), 143–154. doi:10.1016/j.brainres.2006.02.091

Redgrave, P., Prescott, T.J., & Gurney, K. (1999). Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error? *Trends in Neurosciences*, 22, 146–151.

Redgrave, P., & Gurney, K. (2006). The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 967–975.

Renard, D., Brunel, H., & Gaillard, N. (2009). Bilateral haemorrhagic infarction of the globus pallidus after cocaine and alcohol intoxication. *Acta neurologica Belgica*, 109(2),159-61.

Richard, J. M., Castro, D. C., DiFeliceantonio, A. G., Robinson, M. J. F., & Berridge, K. C. (2013). Mapping brain circuits of reward and motivation: In the footsteps of Ann Kelley. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(9), 1919–1931. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.12.008

Ridderinkhof, K. R, Ullsperger, M., Crone, E.A. & Nieuwenhuis, S. (2004). The Role of the Medial Frontal Cortex in Cognitive Control. *Science*, 306(5695), 443–447. doi:10.1126/science.1100301

Ridderinkhof, K.R., Scheres, A., Oosterlaan, J. & Sergeant, J.A. (2005). Delta plots in the study of individual differences: new tools reveal response inhibition deficits in the AD/HD that are eliminated by methylphenidate treatment. *Journal of abnormal psychology*, 114(2):197-215. <http://doi.org/10.1037/0021-842X.114.2.197/APP>

- Robbins, T. W. (2007). Shifting and stopping: fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 362(1481), 917–32.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2003). Addiction. *Annual Review of Psychology*, 54, 25–53. <http://doi.org/10.1146/annurev.psych.54.101601.145237>
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2008). The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 363(1507), 3137–3146. doi:10.1098/rstb.2008.0093
- Rolls, E.T., Sienkiewicz, Z.J., & Yaxley, S. (1989). Hunger Modulates the Responses to Gustatory Stimuli of Single Neurons in the Caudolateral Orbitofrontal Cortex of the Macaque Monkey. *European Journal of Neuroscience*, 1, 53–60.
- Rogers, R., Ramnani, N., Mackay, C., Wilson, J., Jezzard, P., Carter, C. & Smith, S. (2004). Distinct portions of anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex are activated by reward processing in separable phases of decision-making cognition. *Biological Psychiatry*, 55(6), 594–602.
- Rogers, R. E., Higgins, S. T., Silverman, K., Thomas, C. S., Badger, G. J., Bigelow, G., & Stitzer, M. (2008). Abstinence-contingent reinforcement and engagement in non-drug-related activities among illicit drug abusers. *Psychology of Addictive Behaviors*, 22(4), 544–550. doi:10.1037/0893-164x.22.4.544
- Root, D. H., Fabbriatore, A. T., Ma, S., Barker, D. J., & West, M. O. (2010). Rapid phasic activity of ventral pallidal neurons during cocaine self-administration. *Synapse*, n/a–n/a. doi:10.1002/syn.20792
- Rosell-Negre, P., Bustamante, J. C., Fuentes-Claramonte, P., Costumero, V., Benabarre, S., & Barrós-Loscertales, A. (2016). Monetary reward magnitude effects on behavior and brain function during goal-directed behavior. *Brain Imaging and Behavior*, doi: 10.1007/s11682-016-9577-7
- Rothkirch, M., Schmack, K., Deserno, L., Darmohray, D., & Sterzer, P. (2014). Attentional modulation of reward processing in the human brain. *Human Brain Mapping*, 35(7), 3036–3051. <http://doi.org/10.1002/hbm.22383>

Ruiz, M. J., Paolieri, D., Colzato, L. S., & Bajo, M. T. (2014). Chronic and recreational use of cocaine is associated with a vulnerability to semantic interference. *Psychopharmacology*, 232(10), 1717–1726. doi:10.1007/s00213-014-3806-9

S

Saga, Y., Hashimoto, M., Tremblay, L., Tanji, J., & Hoshi, E. (2013). Representation of Spatial- and Object-Specific Behavioral Goals in the Dorsal Globus Pallidus of Monkeys during Reaching Movement. *Journal of Neuroscience*, 33(41), 16360–16371. doi:10.1523/jneurosci.1187-13.2013

Salavert, J., Caseras, X., Torrubia, R., Furest, S., Arranz, B., Dueñas, R., & San, L. (2007). The functioning of the Behavioral Activation and Inhibition Systems in bipolar I euthymic patients and its influence in subsequent episodes over an eighteen-month period. *Personality and Individual Differences*, 42, 1323–1331.

Salo, R., Ursu, S., Buonocore, M. H., Leamon, M. H., & Carter, C. (2009). Impaired prefrontal cortical function and disrupted adaptive cognitive control in methamphetamine abusers: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 65(8), 706–9. doi:10.1016/j.biopsych.2008.11.026

Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., ... Greicius, M. D. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349–2356. doi:10.1523/jneurosci.5587-06.2007

Seidman, L. J., Breiter, H. C., Goodman, J. M., Goldstein, J. M., Woodruff, P. W., O'Craven, K., ... Rosen, B. R. (1998). A functional magnetic resonance imaging study of auditory vigilance with low and high information processing demands. *Neuropsychology*, 12(4), 505–518. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.12.4.505>

Shearer, J. (2007). Psychosocial approaches to psychostimulant dependence: A systematic review. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 32(1), 41–52. doi:10.1016/j.jsat.2006.06.012

- Shenhav, A., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (2013). The expected value of control: an integrative theory of anterior cingulate cortex function. *Neuron*, 79(2), 217–40.
- Sherrill, K. R., Chrastil, E. R., Ross, R. S., Erdem, U. M., Hasselmo, M. E., & Stern, C. E. (2015). Functional connections between optic flow areas and navigationally responsive brain regions during goal-directed navigation. *NeuroImage*, 118, 386–396. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.06.009
- Simioni, A.C., Dagher, A., & Fellows, L.K. (2016). Compensatory striatal-cerebellar connectivity in mild-moderate Parkinson's disease. *Neuroimage: clinical*, 10:54-62. Doi:10.1018/j.nicl.2015.11.005 eCollection 2016.
- Simon, J. R., & Small, A. M., Jr. (1969). Processing auditory information: Interference from an irrelevant cue. *Journal of Applied Psychology*, 53(5), 433–435. doi:10.1037/h0028034
- Sinha, R., Lacadie, C., Skudlarski, P., Fulbright, R. K., Rounsaville, B. J., Kosten, T. R., & Wexler, B. E. (2005). Neural activity associated with stress-induced cocaine craving: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology*, 183(2), 171–180. doi:10.1007/s00213-005-0147-8
- Small, D.M., Gregory, M.D., Mak, Y.E., Gitelman, D., Mesulam, M.M., & Parrish, T. (2003). Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron*, 39, 701–711.
- Small, D. M., Gitelman, D., Simmons, K., Bloise, S. M., Parrish, T., & Mesulam, M. M. (2005). Monetary incentives enhance processing in brain regions mediating top-down control of attention. *Cerebral Cortex*, 15(12), 1855–1865. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhi063>
- Smillie, L. D., Dalgleish, L. I., & Jackson, C. J. (2007). Distinguishing between learning and motivation in behavioral tests of the reinforcement sensitivity theory of personality. *Personality & Social Psychology Bulletin*, 33(4), 476–89.
- Smith, D. V., Rigney, A. E., & Delgado, M. R. (2016). Distinct Reward Properties are Encoded via Corticostriatal Interactions. *Scientific Reports*, 6, 20093. doi:10.1038/srep20093

- Soutschek, A., Strobach, T., & Schubert, T. (2013). Motivational and cognitive determinants of control during conflict processing. *Cognition & Emotion*, (May 2014), 37–41. <http://doi.org/10.1080/02699931.2013.870134>
- Soutschek, A., Stelzel, C., Paschke, L., Walter, H., & Schubert, T. (2014). Dissociable Effects of Motivation and Expectancy on Conflict Processing: An fMRI Study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1–10. <http://doi.org/10.1162/jocn>
- Spreng, R. N., Stevens, W. D., Chamberlain, J. P., Gilmore, A. W., & Schacter, D. L. (2010). Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *NeuroImage*, 53(1), 303–317. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.016
- Squire, R. F., Noudoost, B., Schafer, R. J., & Moore, T. (2013). Prefrontal contributions to visual selective attention. *Annual Review of Neuroscience*, 36, 451–66. <http://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150439>
- Staudinger, M. R., Erk, S., & Walter, H. (2011). Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Striatal Reward Encoding during Reappraisal of Reward Anticipation. *Cerebral Cortex*, 21(11), 2578–2588. doi:10.1093/cercor/bhr041
- Stefanik MT, Kupchik YM, Brown RM, & Kalivas PW (2013). Optogenetic evidence that pallidal projections, not nigral projections, from the nucleus accumbens core are necessary for reinstating cocaine seeking. *Journal of Neuroscience*, 33(34):13654–62.
- Stevens, M.C., Kiehl, K.A., Pearlson, G.D., & Calhoun, V.D. (2007): Functional neural networks underlying response inhibition in adolescents and adults. *Behavioral Brain Research*, 181:12–22.
- Stitzer, M. L., Polk, T., Bowles, S., & Kosten, T. (2010). Drug users' adherence to a 6-month vaccination protocol: Effects of motivational incentives. *Drug and Alcohol Dependence*, 107(1), 76–79. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.09.006
- Stoppel, A., Boehler, C., Strumpf, H., Heinze, H., Hopf, J., & Schoenfeld, M. (2011). Neural processing of reward magnitude under varying attentional demands. *Brain Research*, 1383, 218–229.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662. doi:10.1037/h0054651

Swick, D., Ashley, V., & Turken, A. U. (2011). Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *NeuroImage*, 56(3), 1655–65. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.070

T

Tam, A., Luedke, A. C., Walsh, J. J., Fernandez-Ruiz, J., & Garcia, A. (2015). Effects of reaction time variability and age on brain activity during Stroop task performance. *Brain Imaging and Behavior*, 9(3), 609–618. doi:10.1007/s11682-014-9323-y

Tanaka, S. C., Doya, K., Okada, G., Ueda, K., Okamoto, Y., & Yamawaki, S. (2016). Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Behavioral Economics of Preferences, Choices, and Happiness*, (June), 593–616. http://doi.org/10.1007/978-4-431-55402-8_22

Tang, D. W., Fellows, L. K., Small, D. M., & Dagher, A. (2012). Food and drug cues activate similar brain regions: A meta-analysis of functional MRI studies. *Physiology & Behavior*, 106(3), 317–324. doi:10.1016/j.physbeh.2012.03.009

Tau, G. Z., Marsh, R., Wang, Z., Torres-Sanchez, T., Graniello, B., Hao, X., ... Peterson, B. S. (2013). Neural Correlates of Reward-Based Spatial Learning in Persons with Cocaine Dependence. *Neuropsychopharmacology*, 39(3), 545–555. doi:10.1038/npp.2013.189

Taylor, J., Reeves, M., James, L., & Bobadilla, L. (2006). Disinhibitory Trait Profile and Its Relation to Cluster B Personality Disorder Features and Substance Use Problems, 284(October 2005), 271–284.

Tiffany, S. (1990). A cognitive model of drug urges and drug use behavior: Role of automatic and nonautomatic processes. *Psychological Review*, 97, 147-168.

- Tiffany, S. T., Singleton, E., Haertzen, C. A., & Henningfield, J. E. (1993). The development of a cocaine craving questionnaire. *Drug and Alcohol Dependence*, 34(1), 19–28. doi:10.1016/0376-8716(93)90042-o
- Tomasi, D., Goldstein, R. Z., Telang, F., Maloney, T., Alia-Klein, N., Caparelli, E. C., & Volkow, N. D. (2007a). Widespread disruption in brain activation patterns to a working memory task during cocaine abstinence. *Brain Research*, 1171, 83–92. doi:10.1016/j.brainres.2007.06.102
- Tomasi, D., Goldstein, R. Z., Telang, F., Maloney, T., Alia-Klein, N., Caparelli, E. C., & Volkow, N. D. (2007b). Thalamo-cortical dysfunction in cocaine abusers: implications in attention and perception. *Psychiatry Research*, 155(3), 189–201. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2007.03.002>
- Tomasi, D., Volkow, N. D., Wang, R., Carrillo, J. H., Maloney, T., Alia-Klein, N., ... Goldstein, R. Z. (2010). Disrupted Functional Connectivity with Dopaminergic Midbrain in Cocaine Abusers. *PLoS ONE*, 5(5), e10815. doi:10.1371/journal.pone.0010815
- Tomasi, D., Wang, G.-J., Wang, R., Caparelli, E. C., Logan, J., & Volkow, N. D. (2015). Overlapping patterns of brain activation to food and cocaine cues in cocaine abusers. *Human Brain Mapping*, 36(1), 120–136. doi:10.1002/hbm.22617
- Tricomi, E. M., Delgado, M. R., & Fiez, J. A. (2004). Modulation of Caudate Activity by Action Contingency. *Neuron*, 41(2), 281–292. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00848-1
- Tricomi, E., Balleine, B. W., & O'Doherty, J. P. (2009). A specific role for posterior dorsolateral striatum in human habit learning. *European Journal of Neuroscience*, 29(11), 2225–2232. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.06796.x

U

Ullsperger, M., Danielmeier, C., & Jocham, G. (2014). Neurophysiology of Performance Monitoring and Adaptive Behavior. *Physiological Reviews*, 94(1), 35–79. doi:10.1152/physrev.00041.2012

V

Vadhan, N. P., Hart, C. L., Haney, M., van Gorp, W. G., & Foltin, R. W. (2009). Decision-making in long-term cocaine users: Effects of a cash monetary contingency on Gambling task performance. *Drug and Alcohol Dependence*, 102(1-3), 95–101. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.02.003

Van Belle, J., Vink, M., Durston, S., & Zandbelt, B. B. (2014). Common and unique neural networks for proactive and reactive response inhibition revealed by independent component analysis of functional MRI data. *NeuroImage*, 103, 65–74. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.09.014

Van Steenbergen, H., Band, G. P. H., & Hommel, B. (2009). Reward counteracts conflict adaptation. Evidence for a role of affect in executive control. *Psychological Science*, 20(12), 1473–7. <http://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2009.02470.x>

Vanderhasselt, M. a., & De Raedt, R. (2009). Impairments in cognitive control persist during remission from depression and are related to the number of past episodes: An event related potentials study. *Biological Psychology*, 81(3), 169–176. <http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.03.009>

Veling, H., & Aarts, H. (2010). Cueing task goals and earning money: Relatively high monetary rewards reduce failures to act on goals in a Stroop task. *Motivation and Emotion*, 34(2), 184–190. <http://doi.org/10.1007/s11031-010-9160-2>

Verbruggen, F., & Logan, G. D. (2008). Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(11), 418–424. doi:10.1016/j.tics.2008.07.005

- Verbruggen, F. & Logan, G.D. (2009). Proactive adjustments of response strategies in the stop-signal paradigm. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 35 (3):835-54. Doi:10.1037/a0012726.
- Verbruggen, F., Chambers, C. D., & Logan, G. D. (2013). Fictitious Inhibitory Differences: How Skewness and Slowing Distort the Estimation of Stopping Latencies. *Psychological Science*, 24(3), 352–362. doi:10.1177/0956797612457390
- Verdejo-García A, B. A. (2010). A somatic marker theory of addiction. *Psychopharmacology*, 56(Suppl 1), 48–62. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.07.035.A
- Verdejo-García A., Rivas-Pérez C., Lopez-Torrecillas F., & Perez-García M. (2005). Differential impact of severity of drug use on frontal behavioral symptoms. *Addictive behaviors*, 31, 1373-1382.
- Verschure, P. F. M. J., Pennartz, C. M. A., & Pezzulo, G. (2014). The why, what, where, when and how of goal-directed choice: neuronal and computational principles. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1655), 20130483–20130483. doi:10.1098/rstb.2013.0483
- Vince, M. A. (1948). The intermittency of control movements and the psychological refractory period. *British Journal of Psychology. General Section*, 38(3), 149–157. doi:10.1111/j.2044-8295.1948.tb01150.x
- Vincent, J. L., Kahn, I., Snyder, A. Z., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2008). Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 100(6), 3328–42.
- Volkow N.D., Ding Y., Fowler J.S., & Wang G. (1996). Cocaine addiction: hypothesis derived from imaging studies with PET. *Journal of Addictive Diseases*, 15, 55 – 71.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G.-J. (2003). The addicted human brain: insights from imaging studies. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(10), 1444–1451. doi:10.1172/jci18533

- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Telang, F., Fowler, J. S., Logan, J., Childress, A.-R., ... Wong, C. (2006). Cocaine Cues and Dopamine in Dorsal Striatum: Mechanism of Craving in Cocaine Addiction. *Journal of Neuroscience*, 26(24), 6583–6588. doi:10.1523/jneurosci.1544-06.2006
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Fowler, J.S., Tomasi, D., Telang, F. & Baler, R. (2010a). Addiction: Decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *Bioessays*, 32:748-755. Doi:10.1002/bies201000042.
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Tomasi, D., Telang, F., Fowler, J. S., Pradhan, K., ... Wong, C. (2010b). Methylphenidate attenuates limbic brain inhibition after cocaine-cues exposure in cocaine abusers. *PloS One*, 5(7), e11509. doi:10.1371/journal.pone.0011509
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G.-J., Telang, F., Logan, J., Jayne, M., ... Swanson, J. M. (2010c). Cognitive control of drug craving inhibits brain reward regions in cocaine abusers. *NeuroImage*, 49(3), 2536–2543. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.088
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., & Tomasi, D. (2012). Addiction Circuitry in the Human Brain. *FOCUS*, 13(3), 341–350. doi:10.1176/appi.focus.130306
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., & Tomasi, D. (2015). Addiction Circuitry in the Human Brain. *FOCUS*, 13(3), 341–350. doi:10.1176/appi.focus.130306
- Voloh, B., & Womelsdorf, T. (2016). A Role of Phase-Resetting in Coordinating Large Scale Neural Networks During Attention and Goal-Directed Behavior. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 10. doi:10.3389/fnsys.2016.00018

W

- Wallis, J.D. (2007). Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annual Review of Neuroscience*, 30, 31–56.

- Waskom, M. L., Kumaran, D., Gordon, A. M., Rissman, J., & Wagner, A. D. (2014). Frontoparietal Representations of Task Context Support the Flexible Control of Goal-Directed Cognition. *Journal of Neuroscience*, 34(32), 10743–10755. doi:10.1523/jneurosci.5282-13.2014
- Watanabe, M., & Sakagami, M. (2007). Integration of Cognitive and Motivational Context Information in the Primate Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, 17(suppl 1), i101–i109. doi:10.1093/cercor/bhm067
- Weiland, B. J., Welsh, R. C., Yau, W.-Y. W., Zucker, R. A., Zubieta, J.-K., & Heitzeg, M. M. (2013). Accumbens functional connectivity during reward mediates sensation-seeking and alcohol use in high-risk youth. *Drug and Alcohol Dependence*, 128(1-2), 130–139. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.08.019
- Wexler, B. E., Gottschalk, C. H., Fulbright, R. K., Prohovnik, I., Lacadie, C. M., Rounsaville, B. J., & Gore, J. C. (2001). Functional Magnetic Resonance Imaging of Cocaine Craving. *American Journal of Psychiatry*, 158(1), 86–95. doi:10.1176/appi.ajp.158.1.86
- Wilcox, C. E., Teshiba, T. M., Merideth, F., Ling, J., & Mayer, A. R. (2011). Enhanced cue reactivity and fronto-striatal functional connectivity in cocaine use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 115(1-2), 137–144. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.01.009>
- Wilkinson, D., & Halligan, P. (2004). Opinion: The relevance of behavioural measures for functional-imaging studies of cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(1), 67–73. doi:10.1038/nrn1302
- Winkler, A. D., Hu, S., & Li, C. R. (2013). The influence of risky and conservative mental sets on cerebral activations of cognitive control. *International Journal of Psychophysiology*, 87(3), 254–261. doi:10.1016/j.ijpsycho.2012.08.010
- Wise, R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 483–494.
- Wise, R.A. (2008). Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotoxicity Research*, 14, 169–183.

- Wit, S., & Dickinson, A. (2009). Associative theories of goal-directed behaviour: a case for animal–human translational models. *Psychological Research Psychologische Forschung*, 73(4), 463–476. doi:10.1007/s00426-009-0230-6
- Womelsdorf, T., & Everling, S. (2015). Long-Range Attention Networks: Circuit Motifs Underlying Endogenously Controlled Stimulus Selection. *Trends in Neurosciences*, 38(11), 682–700. doi:10.1016/j.tins.2015.08.009
- Worhunsky, P. D., Stevens, M. C., Carroll, K. M., Rounsaville, B. J., Calhoun, V. D., Pearlson, G. D., & Potenza, M. N. (2013). Functional brain networks associated with cognitive control, cocaine dependence, and treatment outcome. *Psychology of Addictive Behaviors*, 27(2), 477–488. doi:10.1037/a0029092
- Wylie S.A., van der Wildenberg, W.P.M., Ridderinkhof, K.R., Bashore, T.R., Powel, V.D. Manning, C.A. & Wooten, G.F. (2009). The effect of Parkinson's disease on interference control during action selection. *Neuropsychologia*, 47(1):145-157. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.001>

X

- Xue, G., Xue, F., Droutman, V., Lu, Z.-L., Bechara, A., & Read, S. (2013). Common Neural Mechanisms Underlying Reversal Learning by Reward and Punishment. *PLoS ONE*, 8(12), e82169. doi:10.1371/journal.pone.0082169
- Xu, J., DeVito, E. E., Worhunsky, P. D., Carroll, K. M., Rounsaville, B. J., & Potenza, M. N. (2010). White Matter Integrity is Associated with Treatment Outcome Measures in Cocaine Dependence. *Neuropsychopharmacology*, 35(7), 1541–1549. doi:10.1038/npp.2010.25
- Xu, J., Zhang, J., Wang, J., Li, G., Hu, Q., & Zhang, Y. (2016). Abnormal fronto-striatal functional connectivity in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 613, 66–71. doi:10.1016/j.neulet.2015.12.041

Y

- Yager, L. M., Garcia, A. F., Wunsch, A. M., & Ferguson, S. M. (2015). The ins and outs of the striatum: Role in drug addiction. *Neuroscience*, 301, 529–541. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.06.033
- Yan, C., Su, L., Wang, Y., Xu, T., Yin, D., Fan, M., ... Chan, R. C. K. (2016). Multivariate Neural Representations of Value during Reward Anticipation and Consummation in the Human Orbitofrontal Cortex. *Scientific Reports*, 6, 29079. doi:10.1038/srep29079
- Ye, Z., Hammer, A., Camara, E., & Münte, T.F. (2011). Pramipexole modulates the neural network of reward anticipation. *Human Brain Mapping*, 32, 800–81
- Yen, J.-Y., Cheng-Fang, Y., Chen, C.-S., Chang, Y.-H., Yeh, Y.-C., & Ko, C.-H. (2012). The bidirectional interactions between addiction, behaviour approach and behaviour inhibition systems among adolescents in a prospective study. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 588–92.

Z

- Zhang, S., & Li, C.-S. R. (2012). Functional networks for cognitive control in a stop signal task: independent component analysis. *Human Brain Mapping*, 33(1), 89–104.
- Zwosta, K., Ruge, H., & Wolfensteller, U. (2015). Neural mechanisms of goal-directed behavior: outcome-based response selection is associated with increased functional coupling of the angular gyrus. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. doi:10.3389/fnhum.2015.00180
- Zysset, S., Müller, K., Lohmann, G., & von Cramon, D. Y. (2001). Color-Word Matching Stroop Task: Separating Interference and Response Conflict. *NeuroImage*, 13(1), 29–36. doi:10.1006/nimg.2000.0665