



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

**CONECTIVIDAD CEREBRAL EN PACIENTES ADICTOS A
COCAÍNA DESPUES DE TRATAMIENTO CON
ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL
REPETITIVA**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:
SOFÍA FERNÁNDEZ LOZANO
TUTOR PRINCIPAL
EDUARDO ADRIÁN GARZA VILLARREAL
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
SARAEAL ALCAUTER SOLORZANO
INB, UNAM
ISRAEL VACA PALOMARES
FP, UNAM

MÉXICO, CDMX, 2019

Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto de Neurobiología

Los miembros del Jurado certificamos que la tesis elaborada por: **Sofía Fernández Lozano**, cuyo título es: **“Conectividad Cerebral en Pacientes Adictos a Cocaína después de Tratamiento con Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva”** se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Firma

Presidente

Dr. _____

Secretario (Tutor)

Dr. _____

Vocal

Dr. _____

Suplente

Dr. _____

Suplente

Dr. _____

Aprobado por el Comité Académico

Coordinador del Programa

*A todas las poblaciones minoritarias
que estamos tomando nuestra voz en las ciencias.*

Agradecimientos

A la *Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)* y al *Instituto de Neurobiología (INB)*, así como a la *Facultad de Psicología* y su *Unidad de videoconferencias*, por permitirme desarrollarme bajo sus enseñanzas.

Al *Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)* (Becario № 858808 y Proyecto FOSISS № 0260971) por su apoyo económico y patrocinio al proyecto de investigación del que formé parte.

Al *Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz"*, su *Clínica de Adicciones* y *Unidad de Imágenes Cerebrales*, así como su equipo de psiquiatras, enfermeras y participantes, sin quienes este trabajo no hubiera sido posible.

A *Eduardo Garza*, por desde un principio enseñarme a aprender por mí misma; darme las herramientas para llegar hasta donde estoy y su invaluable guía todo este camino.

A *Sarael Alcauter* e *Israel Vaca*, por sus comentarios y observaciones, sus enseñanzas y, sobretodo, por creer en este trabajo.

A *Said, Diego, Viviana, Alan*, y el resto del *GarzaLab*, por todas las tardes (y noches) que me acompañaron dentro y fuera de la oficina; por enseñarme que la ciencia puede ser divertida.

A *mis compañeros de Psicología y FESI*, por las pláticas, el apoyo mutuo; ser un equipo.

A *Dardo, Nora y Ehsan*, por sus invaluable enseñanzas y comentarios; a *Ariel, Rui, Luana, Joseph, Wenjing, Gene-Jack, Peter, Corinde*, y *todo el equipo del LNI*, por hacerme sentir bienvenida y compartir conmigo 2 meses maravillosos llenos de aprendizaje.

A *mis padres y mis hermanos* que desde Tijuana me mandaron todo su apoyo y cariño, y sin quienes nunca hubiera llegado hasta donde estoy.

A *Eusebio, Paola A, Jessica, Paola S y Catherine* por seguir estando desde la carrera.

A *Monica* por su valiosa amistad, a pesar del tiempo y la distancia; por creer en mí.

A *Yaa México*, por darme una segunda familia.

A *Fausto*, por su compañía y guía, por recordarme enfocarme en mí antes que nadie más.

A *Sonny*, por llegar en el momento justo y recordarme cómo sonreír cuando más lo necesitaba.

Resumen

Conectividad Cerebral en Pacientes Adictos a Cocaína después de Tratamiento con Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva

Hello, here is some text without a meaning. This text should show what a printed text will look like at this place. If you read this text, you will get no information. Really? Is there no information? Is there a difference between this text and some nonsense like “Huardest gefburn”? Kjift – not at all! A blind text like this gives you information about the selected font, how the letters are written and an impression of the look. This text should contain all letters of the alphabet and it should be written in of the original language. There is no need for special content, but the length of words should match the language.

Abstract

Brain Connectivity in Cocaine-addicted Patients after Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment

Hello, here is some text without a meaning. This text should show what a printed text will look like at this place. If you read this text, you will get no information. Really? Is there no information? Is there a difference between this text and some nonsense like “Huardest gefburn”? Kjift – not at all! A blind text like this gives you information about the selected font, how the letters are written and an impression of the look. This text should contain all letters of the alphabet and it should be written in of the original language. There is no need for special content, but the length of words should match the language.

Índice

| | |
|--|-----------|
| Resumen Español | i |
| Resumen Inglés | ii |
| 1 Introducción | 1 |
| 2 Antecedentes | 2 |
| 2.1 Adicción a Cocaína | 2 |
| 2.2 Tratamiento para la Adicción a la Cocaína | 3 |
| 2.2.1 Tratamiento farmacológico | 3 |
| 2.2.2 Tratamiento comportamental | 4 |
| 2.3 Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva | 4 |
| 2.4 Conectividad Funcional en la Adicción | 5 |
| 2.4.1 Teoría de Grafos | 7 |
| Bibliografía | 8 |

1 | Introducción

El abuso de drogas ilícitas es uno de los problemas de salud pública más importantes del país. El consumo de sustancias produce alteraciones plásticas en el cerebro que pueden desencadenar consecuencias graves para la salud y funcionalidad social de los consumidores. La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) ha surgido como un posible tratamiento para manejar el *craving*¹, la impulsividad y la sintomatología afectiva de la adicción.

No obstante, son limitados aún los estudios que comprueben su eficacia clínica como tratamiento. Y en menor cantidad aún, aquellos que complementan la exploración por medio de técnicas de neuroimagen.

Se propone en el presente proyecto, un estudio longitudinal doble ciego, donde se evalúan los efectos clínicos del tratamiento por EMTr y los cambios neuroplásticos por medio del análisis de neuroimagen funcional y el estudio de redes complejas o Teoría de Grafos.

¹sensación de deseo intenso hacia el consumo de la sustancia

2 | Antecedentes

2.1 Adicción a Cocaína

La adicción es una consecuencia patológica del aprendizaje sobre recompensas, donde se alteran las rutas meso-córtico-límbicas de la dopamina (Volkow, Koob & McLellan, 2016). El término de adicción es usado para indicar la etapa más severa y crónica del trastorno por consumo de sustancias, donde hay una pérdida substancial de auto-control (Volkow y col., 2016). En México se ha reportado un aumento en la prevalencia del 1.8% con respecto al consumo de cualquier droga para la población de 12 a 65 años, agregándose 100,000 personas como dependientes (de 450,000 el 2008 a 550,000 en el 2011)(Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Instituto Nacional de Salud Pública & Secretaría de Salud, 2012). La adicción es entonces un trastorno recurrente que puede caracterizarse por: 1. compulsión en buscar y consumir la sustancia; 2. pérdida de control limitando el consumo, y; 3. emergencia de un estado emocional negativo reflejando un síndrome motivacional de abstinencia. Por lo que puede dividirse en tres estados: intoxicación, abstinencia y afecto negativo, y, *craving* (Koob & Volkow, 2010).

El *craving*, o el deseo fuerte e intenso de consumir la sustancia, tanto para volver a sentir los efectos eufóricos como para evitar los aspectos de abstinencia provocados por su ausencia, es un elemento clave en la recaída (Koob & Volkow, 2010). Existe una baja regulación de señalización de dopamina (DA) en regiones prefrontales del cerebro y sus circuitos asociados, afectando los procesos ejecutivos (Goldstein & Volkow, 2012). Esto crea un desbalance que es crucial tanto para el desarrollo gradual del comportamiento compulsivo como para la asociada inhabilidad a resistirse a las fuertes ansias por consumir o para seguir las decisiones de parar tomando la droga (Volkow y col., 2016). El *craving* es entonces, por estas características, un punto clave como enfoque para el tratamiento de las adicciones.

2.2 Tratamiento para la Adicción a la Cocaína

Actualmente no existe una cura para la adicción. El tratamiento consiste en un abordaje multidisciplinario que ayuda al manejo de la enfermedad. Generalmente este consiste en el apoyo psicoterapéutico, consejería y tratamiento farmacológico en conjunto.

No obstante, la naturaleza crónica de la adicción hace que la recaída no sea solo posible, sino probable (NIDA., 2018). Estudios de seguimiento a 1 año postratamiento han encontrado que solo del 40-60 % se mantienen en abstinencia (McLellan, Luborsky, Woody & O'Brien, 1980) ¹.

Debido a esto es de suma importancia la revisión del manejo actual de la adicción y la búsqueda de nuevos tratamientos alternativos que sean más efectivos.

2.2.1 Tratamiento farmacológico

No existe actualmente un tratamiento farmacológico aprobado por la FDA (Administración de comida y drogas, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos para la dependencia a la cocaína. Los medicamentos utilizados comúnmente son los mismos que aquellos usados para tratar la epilepsia o los espasmos musculares, principalmente con el fin de aliviar la ansiedad y la agitación resultantes de la adicción a la cocaína. Algunos de estos son: gabapentina, un anticonvulsivante análogo a GABA; modafinilo, promueve el estado de alerta inhibiendo la recaptura de dopamina; topiramato, anticonvulsivante que alivia la agitación; vigabatrina, anti-epiléptico usado para el *craving* inhibiendo el catabolismo de GABA; y, baclofeno, relajante muscular agonista de GABA (Volkow, 2007).

De todos los medicamentos usados para tratar la adicción a la cocaína, disulfiram es el que ha tenido más resultados exitosos consistentes (Volkow, 2007). Usualmente utilizado como tratamiento a la adicción al alcohol por medio de la inducción de una reacción adversa al alcohol, disulfiram también a sido prescrito para desalentar el uso de la cocaína. Aún no se conoce específicamente como funciona, pero sus efectos pueden estar relacionados a su capacidad de inhibir una enzima que convierte a la dopamina en noradrenalina. Sin embargo, no es efectivo para todas las personas, ya que se ha visto que ciertas variaciones genéticas influyen en la efectividad del tratamiento (Gaval-Cruz & Weinshenker, 2009; Volkow, 2007).

¹Datos de tratamientos en EEUU

2.2.2 Tratamiento comportamental

Junto al tratamiento farmacológico, usualmente se lleva a cabo un abordaje comportamental por medio de psicoterapia y consejería. Entre los modelos más utilizados dentro de estas áreas están: la psicoterapia cognitivo-conductual, donde el paciente aprende a identificar y corregir comportamientos problemáticos aplicando una serie de técnicas que pueden ser usadas para detener el abuso de la sustancia y abordar los problemas que suelen ocurrir en conjunto; el manejo de contingencias, donde por medio de recompensas tangibles se refuerzan los comportamientos positivos como la abstinencia; intervención motivacional, es un abordaje de consejería donde se ayuda al paciente a resolver su ambivalencia sobre el compromiso al tratamiento y parar el consumo de la sustancia; y la terapia familiar conductual, que intenta abordar no solo el consumo de la droga, sino también los problemas en conjunto, como trastornos de conducta, maltrato infantil, depresión, conflictos familiares y desempleo (Volkow y col., 2008).

2.3 Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva

A pesar de ser originalmente desarrollada como una herramienta diagnóstica, la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT) puede modular, transitoria —o duraderamente— la excitabilidad cortical por medio de la aplicación de pulsos electromagnéticos localizados (Horvath, Perez, Forrow, Fregni & Pascual-Leone, 2011).

La EMT repetitiva (EMTr) es una variación de la EMT donde la estimulación es provista en varias sesiones con las mismas condiciones para crear excitación o inhibición a largo plazo en la corteza cerebral. En EMTr las actividades eléctricas en el cerebro son influenciadas por los campos magnéticos. La inducción electromagnética generada por EMTr es indolora y pasa sin daño por la piel y el cráneo (Noohi & Amirsalari, 2016). Se ha demostrado que la EMTr puede perturbar la actividad neuronal por períodos que exceden la duración de la estimulación; por lo tanto, es una técnica de neuromodulación que produce cambios plásticos (Horvath y col., 2011).

EMTr sobre la Corteza Prefrontal (CPF) ha mostrado tener efectos moduladores en los sistemas dopaminérgicos mesolímbicos y mesoestriatales. Se encontró que la Emtr de alta frecuencia sobre la CPF inducía liberación subcortical de dopamina (DA) en el núcleo caudado (Strafella, Paus, Barrett & Dagher, 2001). La EMTr sobre la Corteza Prefrontal Dorsolateral (DLPFC) izquierda modula la liberación de DA en: Corteza Anterior Cingulada (CAC) y Corteza Orbitofrontal (COF) en el mismo hemisferio que la estimulación (Cho

& Strafella, 2009). Sesiones repetidas de EMTr sobre la CPF son sugeridas para reducir el *craving*, búsqueda de drogas y, eventualmente, el consumo y recaída (Amiaz, Levy, Vainiger, Grunhaus & Zangen, 2009).

Bellamoli y col. (2014) realizaron una revisión de la literatura buscando protocolos de EMTr sobre el *craving* y consumo de nicotina, alcohol y cocaína. Basándose en la evidencia encontrada, concluyeron que la EMTr puede ser clasificada como probablemente efectiva en el tratamiento de la adicción. Las características neuromoduladoras y los cambios plásticos observados como efecto de la EMTr hacen de esta un tratamiento efectivo factible para alterar los circuitos involucrados en el *craving* de la adicción, lo que, por efecto, llevaría a la disminución de la recaída y una mayor efectividad de tratamiento.

2.4 Conectividad Funcional en la Adicción

Mucho de lo que actualmente se conoce sobre función cerebral ha venido de estudios donde se miden los cambios en actividad neuronal y conducta después de la administración de una tarea o estímulo (*task-based fMRI*), sin embargo, cambios espontáneos de la señal BOLD que no son atribuidos a un diseño experimental también están presentes (Fox & Raichle, 2007). Es así como la resonancia magnética funcional en estado de reposo (*resting-state fMRI* o RS-RMf) ha emergido recientemente como una poderosa herramienta que permite medir la conectividad funcional (Biswal y col., 2010)

La resonancia funcional durante el reposo revela fluctuaciones espontáneas de gran amplitud y baja frecuencia ($< 0,1Hz$) que pueden ser temporalmente correlacionadas entre áreas relacionadas funcionalmente. Un único escaneo (de al menos 5 minutos) puede ser usado para estudiar una multitud de circuitos funcionales simultáneamente (Biswal y col., 2010).

Las investigaciones de neuroimagen sobre la neurobiología de las adicciones han sido en su mayoría realizadas por técnicas como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la RMf por medio de tareas, donde muchas de estas tareas tienen que ver con la presentación de señales o impulsos relacionados con la sustancia (Jasinska, Stein, Kaiser, Naumer & Yalachkov, 2014). Actualmente son pocos los estudios de conectividad funcional en estado de reposo en el campo de las adicciones, especialmente comparados con los que utilizan las técnicas anteriores.

Relacionado al abuso de la heroína, se ha encontrado alteraciones en la conectividad funcional entre regiones límbicas —como el Núcleo Accumbens (NA), amígdala, Núcleo Caudado (NC)— y regiones frontales —como la COF y el cíngulo (Ma y col., 2010; Tianye y col., 2015;

Wang, 2010; Zhang y col., 2016).

Son especialmente pocas las investigaciones que han reportado la conectividad funcional de reposo en la adicción a la cocaína. En estos pacientes se ha observado una disminución en la conectividad del sistema meso-cortico-límbico (MCL); entre el Área Tegmental Ventral (ATV) y el NA, y el Tálamo; entre la Amígdala y la CPF medial; así como entre el Hipotálamo y la CPF medio-dorsal. Esta disminución en conectividad estaba negativamente relacionada con el tiempo de adicción (Gu y col., 2010). De igual forma, se ha encontrado una correlación negativa entre el *craving* subjetivo y la actividad del giro medial-posterior del cíngulo en adictos a la cocaína. En el mismo estudio se observó una relación entre las áreas que procesan las señales relacionadas a la droga (COF y estriado ventral); así como una conectividad negativa entre estas áreas y el giro medial posterior del cíngulo (Wilcox, Teshiba, Merideth, Ling & Mayer, 2011).

Se han reportado diferencias interhemisféricas en las regiones frontales entre consumidores y sujetos control; así como una reducción en la conectividad funcional interhemisférica entre nodos de la red de atención dorsal (áreas latero-frontales bilaterales, premotoras mediales y parietales posteriores), lo que podría sugerir que estas anormalidades se relacionan a los problemas de atención presentados comúnmente en la adicción (Kelly y col., 2011). Verdejo-Garcia y col. (2014) hallaron menor conectividad funcional entre CAC, tálamo, ínsula y tallo cerebral; así como alteraciones funcionales en los sistemas fronto-límbicos.

Hu, Salmeron, Gu, Stein y Yang (2015) encontraron una conectividad aumentada en los circuitos fronto-estriatales de los usuarios de cocaína, los cuales también presentaron una conexión reducida entre el estriado y las regiones del cíngulo, estriado, hipocampo/amígdala e ínsula. El uso compulsivo de la cocaína fue asociado con un balance entre un aumento de la conectividad anteroestriatal-prefrontal/orbital y una disminución de la conectividad estrato-dorsal anterior cingulada.

Los primeros estudios de conectividad efectiva en usuarios de cocaína en abstinencia encontraron una mayor conectividad del ATV a: NA, hipocampo y CFM; así como una menor conectividad de la CFM a ATV y del NA a CFM. A las 72 horas de abstinencia, los fumadores de cocaína presentaron conexiones causales (dirigidas) hacia regiones límbicas, mediales y frontales del sistema MCL que no se presentaron en los controles (Ray, Di & Biswal, 2016; Ray y col., 2017).

Estos estudios de neuroimagen y conectividad permiten tener una visión de los circuitos involucrados en la adicción, así como un marco de referencia para evaluar el cambio producido por el tratamiento.

2.4.1 Teoría de Grafos

La teoría de grafos es un nuevo enfoque que ha venido tomando fuerza en el campo de la neuroimagen como una forma de describir comprensivamente la red de elementos y conexiones que forman el cerebro humano. Un grafo es una representación de una red. Consiste en un conjunto de vértices o nodos y un conjunto de *edges* o aristas. La presencia de una arista entre dos vértices indica la presencia de algún tipo de interacción o conexión (Stam & Reijneveld, 2007). Tanto redes estructurales como funcionales pueden ser exploradas usando teoría de grafos; las métricas de la red pueden ser computadas para extraer las características de la topología del grafo. Esta topología se presta para ser comparada entre sujetos o grupos de investigación (Bullmore & Sporns, 2009; Sporns, 2011).

Se ha apreciado que muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos pueden ser descritos como síndromes de desconectividad. Una aplicación de la teoría de grafos en este contexto puede ser el de proveer nuevas medidas para cuantificar diferencias entre grupos de pacientes y grupos apropiados de comparación (Bullmore & Sporns, 2009).

Medidas topográficas

Buscar formulas de métricas y su referencia La topología de una red o grafo puede describirse por medio de diversas métricas. Las principales medidas para describir las redes cerebrales pueden clasificarse en las siguientes categorías.

El número de conexiones de cada nodo (grado de conectividad). El grado medio de todos los nodos refleja la densidad de la red.

Bibliografía

- Amiaz, R., Levy, D., Vainiger, D., Grunhaus, L. & Zangen, A. (2009). Repeated high-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction*, 104(4), 653-660.
- Bellamoli, E., Manganotti, P., Schwartz, R. P., Rimondo, C., Gomma, M. & Serpelloni, G. (2014). RTMS in the treatment of drug addiction: An update about human studies. *Behav. Neurol.* 2014(December 2012).
- Biswal, B. B., Mennes, M., Zuo, X.-N., Gohel, S., Kelly, C., Smith, S. M., ... Milham, M. P. (2010). Toward discovery science of human brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107(10), 4734-4739. arXiv: arXiv:1408.1149
- Bullmore, E. & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 10(4), 312-312. arXiv: arXiv:1011.1669v3
- Cho, S. S. & Strafella, A. P. (2009). rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One*, 4(8).
- Fox, M. D. & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 8(9), 700-711. arXiv: arXiv:1011.1669v3
- Gaval-Cruz, M. & Weinshenker, D. (2009). Mechanisms of Disulfiram-induced Cocaine Abstinence: Antabuse and Cocaine Relapse. *Mol. Interv.* 9(4), 175-187.
- Goldstein, R. Z. & Volkow, N. D. (2012). Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat. Rev. Neurosci.* 12(11), 652-669. arXiv: arXiv:1507.02142v2
- Gu, H., Salmeron, B. J., Ross, T. J., Geng, X., Zhan, W., Stein, E. A. & Yang, Y. (2010). Mesocorticolimbic circuits are impaired in chronic cocaine users as demonstrated by resting-state functional connectivity. *Neuroimage*, 53(2), 593-601.

- Horvath, J. C., Perez, J. M., Forrow, L., Fregni, F. & Pascual-Leone, A. (2011). Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *J. Med. Ethics*, 37(3), 137-143.
- 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.
- Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Instituto Nacional de Salud Pública & Secretaría de Salud. (2012). *Encuesta Nacional de Adicciones 2011: Reporte de Drogas*. arXiv: arXiv:1011.1669v3
- 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. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 38(1), 1-16. arXiv: NIHMS150003
- Kelly, C., Zuo, X.-N., Gotimer, K., Cox, C. L., Lynch, L., Brock, D., ... Milham, M. P. (2011). Reduced Interhemispheric Resting State Functional Connectivity in Cocaine Addiction. *Biol. Psychiatry*, 69(7), 684-692.
- Koob, G. F. & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217-238. arXiv: NIHMS150003
- Ma, N., Liu, Y., Li, N., Wang, C. X., Zhang, H., Jiang, X. F., ... Zhang, D. R. (2010). Addiction related alteration in resting-state brain connectivity. *Neuroimage*, 49(1), 738-744.
- McLellan, A. T., Luborsky, L., Woody, G. E. & O'Brien, C. P. (1980). An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients. The Addiction Severity Index.
- NIDA. (2018). Drugs, Brains, and Behavior: The Science of Addiction. *Drugs, Brains, Behav. Sci. Addict. Natl. Inst. Drug Abus. website*.
- Noohi, S. & Amirsalari, S. (2016). History, studies and specific uses of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treating epilepsy. *Iran. J. Child Neurol.* 10(1), 1-8.
- Ray, S., Di, X. & Biswal, B. B. (2016). Effective connectivity within the mesocorticolimbic system during resting-state in cocaine users. *Front. Hum. Neurosci.* 10(November), 563.
- Ray, S., Gohel, S., Biswal, B. B., Aya, A., Srinagesh, A., Hanson, C. & Hanson, S. J. (2017). Modeling Causal Relationships among Brain Areas in the Mesocorticolimbic System during Resting-State in Cocaine Users Utilizing a Graph Theoretic Approach. *J. Alcohol. Drug Depend.* 05(04), 1-23. arXiv: 15334406
- Sporns, O. (2011). The human connectome: A complex network. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1224(1), 109-125.
- Stam, C. J. & Reijneveld, J. C. (2007). Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear Biomed. Phys.* 1(1), 3.

- Strafella, A., Paus, T., Barrett, J. & Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J. Neurosci.* 21(RC157), 1-4.
- Tianye, Z., Yongcong, S., Gang, C., Enmao, Y., Lin, M., Lubin, W., ... Zheng, Y. (2015). Nature of Functional Links in Valuation Networks Differentiates Impulsive Behaviors between Abstinent Heroin-Dependent Subjects and Nondrug-Using Subjects. *Neuroimage*, 115, 76-84.
- Verdejo-Garcia, A., Contreras-Rodríguez, O., Fonseca, F., Cuenca, A., Soriano-Mas, C., Rodríguez, J., ... De La Torre, R. (2014). Functional alteration in frontolimbic systems relevant to moral judgment in cocaine-dependent subjects. *Addict. Biol.* 19(2), 272-281.
- Volkow, N. D. (2007). Research Report Series. Cocaine: Abuse and Addiction. *Natl. Inst. Drug Abus.* 1-8.
- Volkow, N. D., Koob, G. F. & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N. Engl. J. Med.* 374(4), 363-371.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Telang, F., Fowler, J. S., Logan, J., Childress, A. R., ... Wong, C. (2008). Dopamine increases in striatum do not elicit craving in cocaine abusers unless they are coupled with cocaine cues. *Neuroimage*, 39(3), 1266-1273.
- Wang, J. (2010). Graph-based network analysis of resting-state functional MRI. *Front. Syst. Neurosci.* 4(June), 1-14.
- 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 Alcohol Depend.* 115(1-2), 137-144.
- Zhang, R., Jiang, G., Tian, J., Qiu, Y., Wen, X., Zalesky, A., ... Huang, R. (2016). Abnormal white matter structural networks characterize heroin-dependent individuals: A network analysis. *Addict. Biol.* 21(3), 667-678.