

Neuroimagen y adicción II: Correlatos neuroanatómicos y funcionales de la administración aguda, el craving y el consumo crónico de opiáceos, alcohol y cannabis

Ana Beatriz Fagundo¹, Rocío Martín-Santos^{1,2}, Sergio Abanades^{1,3}, Magí Farré^{1,3}, Antonio Verdejo-García¹

¹Unitat de Recerca en Farmacologia, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM-Hospital del Mar), Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona, 08003 Barcelona

²Servicio de Psiquiatria y Toxicomanías (IAPS), Hospital del Mar, Barcelona

³Universitat Autònoma de Barcelona

Resumen

En las últimas décadas las técnicas de neuroimagen han contribuido en gran medida al estudio "in vivo" de los efectos neurobiológicos del consumo agudo y crónico de sustancias de abuso. El incremento en los últimos años del consumo de alcohol y cannabis, así como las graves consecuencias asociadas al consumo de opiáceos han contribuido al aumento del interés por estudiar los efectos de estas sustancias en el sistema nervioso central. Los objetivos de esta revisión son: (1) presentar los hallazgos más actualizados de neuroimagen en el estudio de los correlatos cerebrales del consumo de opiáceos, alcohol y cannabis, teniendo en cuenta: (i) la administración aguda de estas sustancias, (ii) el *craving*, y (iii) los efectos asociados al consumo crónico (2) discutir las implicaciones de estos hallazgos para una mejor comprensión de los procesos adictivos y su tratamiento. Los resultados sugieren que el consumo de estas tres drogas está asociado con alteraciones estructurales y funcionales en varias regiones del córtex frontal y el sistema límbico, con sutiles diferencias en la intensidad y extensión de estas alteraciones. A su vez, estas regiones muestran una mayor activación durante la inducción de estados de *craving*, y muestran alteraciones durante la neuroactivación mediante tareas cognitivas. Las alteraciones cerebrales observadas se han relacionado con síntomas clínicos, como la co-ocurrencia de trastornos psiquiátricos, la intensidad del *craving* en condiciones naturales, o la probabilidad de recaídas. Por tanto, el uso de técnicas basadas en la modulación del funcionamiento cerebral puede contribuir a mejorar el tratamiento de estas adicciones.

— Correspondencia a: _____

Dr. Antonio Verdejo-García

Unitat de Recerca en Farmacologia, IMIM, PRBB. Dr. Aiguader, 88, 08003-Barcelona.

Tel. (+34) 93 316 04 58 • Fax (+34) 93 316 04 10

E-mail: averdejo@imim.es



Palabras Clave

Neuroimagen, adicción, alcohol, heroína, cannabis, administración aguda, craving, consumo crónico.

Summary

In the last decades neuroimaging techniques have greatly contributed to the “in vivo” study of the neurobiological effects of drugs of abuse, both acutely and long-term. The increases in the use of alcohol and cannabis, and the serious consequences stemming from opioid use have further fostered the interest for investigating the effects of these substances on the central nervous system. The aims of this review are: (1) To outline the most updated neuroimaging findings in the study of the neural correlates of opioids, heroin and cannabis use; here, we will consider (i) acute administration of the drug, (ii) experimentally-induced craving, and (iii) chronic effects of prolonged drug use. (2) To discuss the relevance of these findings for a better comprehension of addictive disorders and their treatment. The findings reviewed indicate that the use of these drugs is associated with shared structural and functional alterations in several regions of the frontal cortex and limbic system; with subtle discrepancies on the intensity and extent of these alterations. Moreover, these same regions show hyperactivation during experimentally induced craving states, and display abnormal activations during stimulation with pertinent cognitive paradigms. The observed brain alterations have been associated with clinical symptoms, such as comorbid psychiatric disorders, intensity of craving in naturalistic conditions, and the risk of relapse. Therefore, the use of new techniques based on modulation and fine-tuning of brain function constitute a promising approach to improve treatment outcomes in addictive disorders.

Key Words

Neuroimaging, addiction, alcohol, heroin, cannabis, acute administration, craving, chronic use.

I. INTRODUCCIÓN

El consumo y la dependencia de drogas de abuso constituyen uno de los mayores problemas de salud pública en las sociedades industrializadas. El fenómeno del consumo recreativo se ha extendido no sólo a sustancias psicoestimulantes (cocaína o éxtasis),

sino también a otro tipo de drogas de acción predominantemente sedante, como los derivados del cannabis y los opiáceos. Por ejemplo, la heroína ya no es tanto una droga marginal como una sustancia de experimentación entre jóvenes policonsumidores. El empleo de las técnicas de neuroimagen ha contribuido de forma decisiva en la investigación “in vivo” de



los efectos neurobiológicos del consumo agudo y crónico de estas sustancias. En un artículo anterior (Fagundo et al., 2007) presentamos las principales técnicas de neuroimagen (ver un glosario de estas técnicas en el Cuadro 1) y su aplicación al estudio del consumo de psicoestimulantes. A pesar de que los estudios de neuroimagen se han focalizado con mayor intensidad en los psicoestimulantes (especialmente la cocaína), en los últimos años los trabajos de neuroimagen relacionados con drogas sedantes como el alcohol, los opiáceos o el cannabis también han experimentado un incremento exponencial (Ver Fig. 1). Estos estudios serán el objetivo de esta segunda revisión.

El creciente interés en el estudio de los correlatos cerebrales de estas drogas es consistente con los datos de prevalencia de consumo. Tanto en el contexto español (Informe del Observatorio Español Sobre Drogas

–OESD, 2004) como europeo (Informe del European Monitoring Centre for Drugs and Drug Abuse –EMCDDA, 2006) el alcohol es la droga más consumida, alcanzando un 76% de consumo en la población encuestada (OESD, 2004). Además, se están extendiendo patrones de consumo de alcohol particularmente perjudiciales para el funcionamiento cerebral, como los atracones concentrados en pocas horas durante la noche. Los derivados del cannabis (hachís, marihuana) son las drogas ilegales más extendidas en España, y también las que comienzan a consumirse a una edad más temprana, con los consiguientes riesgos para el neurodesarrollo. Prueba de ello es que en el año 2004 más del 40% de los estudiantes españoles de entre 14 y 18 años habían consumido cannabis alguna vez (OESD, 2004). El consumo de opiáceos ha disminuido en los últimos años, pero continúa siendo responsable de la mayoría de los problemas

Cuadro 1. Glosario de términos empleados en neuroimagen.

Glosario

Técnicas de neuroimagen estructurales:

RME: Resonancia magnética estructural. Permite cuantificar los cambios volumétricos o de densidad de tejido.

ITD: Imágenes por tensor de difusión. Permiten estudiar la integridad de los haces de fibra de la sustancia blanca.

Técnicas de neuroimagen funcionales:

RMf: Resonancia magnética funcional. Permite cuantificar cambios en la actividad o la activación cerebral.

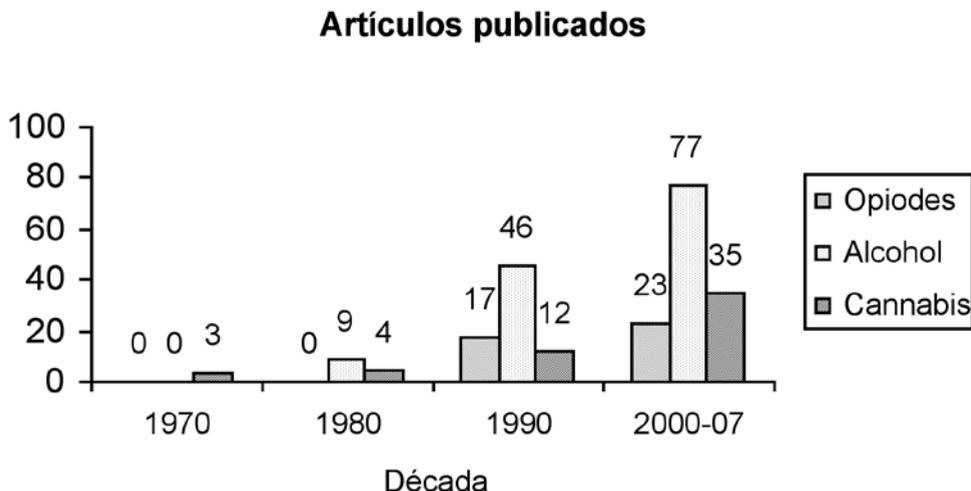
PET: Tomografía por emisión de positrones. Permite cuantificar cambios en el metabolismo cerebral.

SPECT: Tomografía por emisión de un único fotón. Permite cuantificar cambios de perfusión cerebral.

ERM: Espectroscopia por resonancia magnética. Permite determinar la distribución espacial de las concentraciones de diferentes metabolitos.



Fig. 1. Estudios de neuroimagen en consumidores de opiáceos, cannabis y alcohol, incluidos en la base de datos Medline (Pubmed) hasta Septiembre 2007*



*Palabras claves utilizadas: brain imaging, neuroimaging, magnetic resonance, MRI, functional magnetic resonance, fMRI, positron emission tomography, PET, single photon emission tomography, SPECT, diffusion tensor imaging, DTI, proton magnetic resonance spectroscopy, MRS, addiction, opiates, heroin, alcohol, cannabis, Delta(9)-tetrahydrocannabinol, THC.

graves relacionados con las drogas, como las infecciones porVIH o hepatitis C y las muertes por reacción aguda. Asimismo, más del 50% de las admisiones a tratamiento relacionadas con drogas son debidas a la heroína. El consumo de estas sustancias se ha asociado también a comorbilidad con patologías psiquiátricas como trastornos afectivos o psicosis (Moore et al., 2007), lo que incrementa la relevancia del estudio de los correlatos cerebrales de estas sustancias.

Los objetivos de este trabajo son: (1) Organizar y presentar los hallazgos más actualizados

resultantes de la aplicación de las técnicas de neuroimagen al estudio de los correlatos cerebrales del consumo de opiáceos, alcohol y cannabis. Para ello, seguiremos la misma estructura del artículo previo dedicado a los psicoestimulantes (Fagundo et al., 2007), teniendo en cuenta las distintas fases y estados que caracterizan este consumo: (i) la administración aguda, (ii) el *craving*, y (iii) los efectos asociados al consumo crónico. (2) Discutir las implicaciones de estos hallazgos para una mejor comprensión de la adicción a estas drogas y su tratamiento.



2. ALTERACIONES ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES ASOCIADAS AL CONSUMO DE DROGAS

En esta sección presentamos los principales hallazgos sobre los correlatos cerebrales del consumo agudo y crónico de opiáceos, alcohol y cannabis, medidos a partir de diferentes técnicas de neuroimagen. Para cada sustancia, se revisarán estudios relevantes agrupados en función de la lógica temporal de los efectos de las drogas en el cerebro: (i) cambios agudos, (ii) *craving*¹, y (iii) consecuencias a largo plazo, incluyendo: (a) efectos sobre la morfología o estructura del cerebro, (b) efectos sobre la funcionalidad del cerebro, y (c) en términos de alteraciones de la actividad cerebral que repercuten en el rendimiento cognitivo. En este último caso se han revisado los estudios que incluían paradigmas experimentales que miden funciones cognitivas específicas, habitualmente alteradas en los consumidores de drogas (Ver Tabla 1).

2.1. Heroína y otros opiáceos

2.1.1. Correlatos cerebrales de la administración aguda de heroína y otros opiáceos

La administración aguda de heroína (Sell et al., 2000, registrando con RMf), así como de otros fármacos agonistas de receptores opiodes "mu" (Schlaepfer et al., 1998, con SPECT) en consumidores crónicos de esta sustancia se ha asociado a un incremento del flujo sanguíneo y el metabolismo regional en el córtex frontal inferior, orbitofrontal, cíngulo, amígdala, ínsula y tálamo, regiones claves en el circuito del refuerzo y en el procesamiento

cognitivo y emocional. En el estudio de Sell et al. (2000), los informes subjetivos de urgencia por consumir la droga correlacionaron además con la activación del córtex frontal inferior y orbitofrontal, regiones corticales implicadas en el circuito dopaminérgico mesolímbico y relacionadas con el condicionamiento y el refuerzo. En contraste con estos estudios, en el caso de pacientes policonsumidores (incluyendo consumo abusivo de heroína) a los que se administraba 30 mg de morfina (London et al., 1990), o 1 mg de buprenorfina (Walsh et al., 1994), se ha encontrado una reducción del metabolismo cerebral global y regional en áreas del neocórtex y el cerebelo registradas con PET.

2.1.2. Correlatos cerebrales del *craving* de heroína y otros opiáceos

Los pacientes con dependencia a los opiáceos constantemente refieren la sensación de *craving* para explicar sus constantes recaídas en el consumo de heroína. Varios estudios han utilizado la neuroimagen para determinar las áreas cerebrales implicadas en este complejo proceso. Los resultados apuntan a un incremento de la activación en el córtex prefrontal, cíngulo, orbitofrontal o en estructuras subcorticales como la amígdala. Todas estas regiones han sido descritas en los estudios de modelos animales sobre el refuerzo positivo de las drogas, los efectos reforzantes negativos de la abstinencia y la capacidad de ciertos estímulos ambientales para convertirse en estímulos condicionados relacionados con ambos efectos (Koob G, 2000).

Un ejemplo de este patrón de activación lo encontramos en los estudios de Daghish y colaboradores. En un paradigma de exposición a grabaciones auditivas sobre episodios biográfi-



Tabla 1. Paradigmas neuropsicológicos utilizados en diseños de neuroimagen funcional en condiciones de activación: estudios en consumidores de heroína, alcohol y cannabis.

| Sustancia | Proceso Cognitivo | Tareas Neuropsicológicas | Artículos revisados |
|------------------|--|---------------------------------|---|
| Heroína | | | |
| | <i>Memoria de trabajo (Working memory)</i> | N-back | Hester et al., 2004 |
| | <i>Inhibición</i> | Go/ No Go | Forman et al., 2004 Lee et al., 2005 |
| | | Multi-Source Interference task | Yücel et al., 2007 |
| | <i>Toma de decisiones</i> | Cambridge Risk Task | Ersche et al., 2005 Ersche et al., 2006 Fishbein et al., 2005 |
| Alcohol | | | |
| | <i>Memoria de trabajo (Working memory)</i> | N-back | Pfefferbaum et al., 2001 Tapert et al., 2001 Schweinsburg et al., 2005 Kanayama et al., 2004 |
| | <i>Memoria</i> | Pares asociados | Sullivan et al., 2003 |
| Cannabis | | | |
| | <i>Memoria de trabajo (Working memory)</i> | | Jager et al., 2006 |
| | <i>Inhibición</i> | Stroop | Gruber et al., 2005 Eldreth et al., 2004 |
| | <i>Toma de decisiones</i> | Iowa Gambling Task | Bolla et al., 2005 |
| | <i>Memoria</i> | | Block et al., 2002 |
| | <i>Atención</i> | Atención visual | Chang et al., 2006 |
| | | Escucha dicótica | O'Leary et al., 2002 |
| | | Secuencia motora | Pillay et al., 2004 |
| | <i>Coordinación motora</i> | Finger-taping task | Murphy et al., 2006 |
| | | Self-paced counting task | O'Leary et al., 2003 |



cos de consumo, los consumidores de heroína mostraron incrementos de la actividad del córtex cingulado anterior y prefrontal medial; a su vez los análisis correlacionales mostraron que la activación del córtex orbitofrontal se relacionaba con informes subjetivos de *craving* y urgencia por consumir la droga (Daglish et al., 2001). También se detectó una correlación positiva entre la duración de la abstinencia y el grado de activación del cingulado durante la inducción del *craving*, indicando que el estado motivacional de *craving* no se reduce durante la abstinencia. Un análisis posterior de los patrones de conectividad entre las regiones activadas en esta misma muestra demostró la activación de dos circuitos asociados al *craving*, uno entre el córtex orbitofrontal y la ínsula, y otro entre el córtex cingulado anterior y el lóbulo temporal (Daglish et al., 2003).

2.1.3. Alteraciones cerebrales asociadas al consumo crónico de heroína y otros opiáceos

2.1.3.1. Alteraciones estructurales

Los estudios sobre los cambios estructurales asociados al consumo crónico de opiáceos no son concluyentes, aunque los más recientes apuntan a una afectación global. Las primeras investigaciones (Aasly et al., 1993; Amass et al., 1992) no detectaron diferencias morfológicas al compararlos con controles sanos. Sin embargo, estudios posteriores han puesto de manifiesto la presencia de alteraciones estructurales tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca (Pezawas et al., 1998; Lyoo et al., 2004). Pezawas et al. (1998) encontraron signos de atrofia cerebral objetivados a partir del ensanchamiento del espacio ventricular y pericortical. En estos pacientes también se han detectado alteraciones en la morfología de la sustancia blanca. En un estudio posterior

Lyoo et al. (2004) demostraron la presencia de hiperintensidades de la sustancia blanca profunda e insular adyacente al córtex prefrontal, en 32 pacientes con dependencia a los opiáceos comparados con controles sanos. Estos resultados podrían explicar las alteraciones atencionales y de elaboración de conceptos habitualmente mostradas por los pacientes con dependencia a la heroína.

2.1.3.2. Alteraciones funcionales

El patrón de actividad cerebral mostrado por los consumidores crónicos de opiáceos se caracteriza por reducciones metabólicas en diversas regiones corticales con especial implicación del córtex prefrontal y estructuras subcorticales como los ganglios basales. El córtex prefrontal, orbitofrontal y los ganglios basales forman parte de los circuitos cerebrales relacionados con la programación y ejecución de conductas, por lo que los cambios en la actividad cerebral en estas regiones podrían asociarse a la pérdida de control y las conductas de consumo compulsivas descritas en la dependencia a la heroína u otras drogas de abuso.

Las afectaciones frontales en consumidores de heroína se han descrito desde los primeros estudios, realizados con SPECT. Rose et al. (1996) detectaron reducciones de la perfusión del córtex frontal en un 90% de los consumidores evaluados, aunque el patrón de activación reveló una recuperación significativa después de tres semanas de abstinencia. En contraste con estos indicios de recuperación asociada a la abstinencia, Gerra et al. (1998) hallaron reducciones del metabolismo regional en el córtex prefrontal derecho y el córtex temporal en consumidores de heroína abstinentes durante al menos cuatro meses. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que estos pacientes presentaban depresión



o trastorno antisocial comórbidos, lo que puede contribuir a explicar la estabilidad de los déficits. En un estudio posterior (Pezawas et al., 2002) en consumidores crónicos de heroína y metadona se encontró también una reducción del flujo cerebral en regiones del córtex prefrontal y los ganglios basales. Estos autores observaron una alteración de la simetría en la actividad interhemisférica (mayor actividad izquierda). El hemisferio izquierdo se ha relacionado con el control de las emociones positivas, por lo que estos resultados podrían sugerir que el consumo de opiodes protege a estos pacientes de emociones negativas, como la ansiedad ante situaciones estresantes. Por último, en un reciente estudio (Galyner et al., 2007) se han demostrado reducciones significativas del metabolismo regional medido mediante PET en el córtex frontal superior derecho, el sector perigenual del cíngulo y la ínsula en consumidores de opiáceos abstinentes durante al menos 6 meses. Todas estas regiones están implicadas en el procesamiento afectivo y parecen estar afectadas en la depresión mayor o los estados disfóricos. En estos pacientes el metabolismo regional del córtex cíngulo correlacionó además con índices subjetivos de distimia, destacando la implicación de esta región en el funcionamiento afectivo.

En relación con medidas de disponibilidad de receptores y metabolitos, Wang et al. (1997) analizaron la ocupación de receptores dopaminérgicos en respuesta a la administración de racloprida (antagonista de los receptores dopaminérgicos D_2) en un registro de PET. Estos autores observaron que los consumidores de heroína o metadona presentaban reducciones significativas de los niveles de receptores D_2 en el estriado, lo que corrobora la hipótesis de la disfuncionalidad

dopaminérgica en la adicción a los opiáceos (ver Fig.2). Por otro lado, un reciente estudio de ERM con 31P en consumidores crónicos de heroína detectó reducciones de los niveles de posfocreatina (-15,3%) y un aumento de los posfodiesteres (+12,9%) al compararlos con controles sanos (Silveri et al., 2004), indicando una reducción de la proliferación membranal y de la actividad neuronal en estos pacientes.

2.1.3.3. Cambios funcionales durante la realización de tareas cognitivas

El patrón de activación cerebral mostrado por los consumidores de heroína durante la realización de tareas cognitivas es muy similar al descrito en los pacientes cocainómanos. A grandes rasgos se caracteriza por una disminución del metabolismo regional en las áreas necesarias para la ejecución de las tareas (generalmente regiones prefrontales) y en aquellas implicadas en los circuitos dopaminérgicos.

Utilizando una tarea de control inhibitorio (Go/No-Go) (ver Tabla 1), Forman et al. (2004) demostraron una reducción significativa de la activación del córtex cíngulo anterior y el cortex orbitofrontal. Un patrón similar; al que se añade una importante disminución de la activación en regiones parietales inferiores, se ha encontrado en un grupo de consumidores asiáticos durante la ejecución de esta misma tarea (Lee et al., 2005). En tareas que involucran habilidades de memoria de trabajo, los consumidores de heroína muestran una reducción de la activación regional en el córtex cíngulo anterior y el córtex prefrontal (Hester et al., 2004). En relación con los procesos de toma de decisiones, medidos con una tarea en la que se requiere elegir entre opciones que contraponen recompensa y riesgo ("Cambridge Risk Task") dos estudios recientes han detectado alteraciones



cerebrales similares. Ersche et al. (2005, 2006), observaron alteraciones de la activación del córtex prefrontal dorsolateral y orbitofrontal, cuyo patrón se invertía (activación vs. desactivación) en función del estatus de consumo de los pacientes (activo vs. abstinencia). Los defectos de activación eran aún observables en ex consumidores con al menos un año de abstinencia. Por su parte, Fishbein et al. (2005) demostraron reducciones de la activación en el córtex cingulado anterior pregenual durante la ejecución del mismo paradigma en policonsumidores con consumo preferente de heroína abstinentes durante al menos 3 meses. La sección dorsal del cingulado anterior, incluyendo el cortex pregenual, se ha relacionado con el procesamiento cognitivo y está implicado en funciones como la toma de decisiones, la monitorización de las conductas, la anticipación de resultados, la detección de estímulos nuevos o la monitorización de los errores. Estos resultados sugieren que la tendencia de los consumidores de opiáceos a escoger conductas y situaciones de riesgo podría estar relacionada con los déficits metabólicos en el cingulado anterior dorsal. En ambos estudios la duración del consumo de opiáceos correlacionó, a su vez, con el grado de activación del córtex orbitofrontal. La combinación de las técnicas de RMf y espectroscopia ha permitido demostrar que los consumidores de opiáceos muestran mayores incrementos de la activación frontal, parietal y cerebelar; y una reducción de las concentraciones de NAA y glutamato en el córtex cingulado durante la ejecución de una tarea de inhibición (Yücel et al., 2007). La activación del cingulado correlacionó con el rendimiento en la tarea en los individuos controles, pero no en los consumidores de opiáceos, indicando que la sobreactivación de las áreas citadas

respondía a un esfuerzo de compensación por el mal funcionamiento de la región más directamente implicada en la inhibición.

2.2. Alcohol

2.2.1. Correlatos cerebrales de la administración aguda de alcohol

El consumo agudo de alcohol suele asociarse, entre otros síntomas, a dificultades en la coordinación motora. Una posible explicación a este efecto podrían ser los cambios metabólicos en el cerebelo o los ganglios basales encontrados en los estudios de administración de etanol. Trabajos iniciales con PET demostraron que en individuos con un consumo recreativo de alcohol la administración aguda de 0,5g/kg y 1g/kg de etanol se asociaba a una disminución del metabolismo regional en el cerebelo, los ganglios basales y el cuerpo calloso (Volkow et al., 1988; 1990). No obstante, tras 60 minutos de la ingestión de dosis altas (1g/kg) se producía además un incremento significativo de la actividad cerebral en el lóbulo temporal derecho y el córtex prefrontal (Volkow et al., 1988).

El consumo de alcohol, como de otras drogas, se asocia además a sensaciones subjetivas placenteras y de desinhibición social. En un interesante estudio de Wit et al. (1990) estudiaron la relación entre los efectos subjetivos del consumo de alcohol y los producidos a nivel cerebral. Para ello realizaron tres sesiones de PET administrando placebo, 0,5 g/kg y 0,8 g/kg de etanol respectivamente, de forma contrabalanceada y a doble ciego. A su vez midieron los efectos subjetivos en un entorno naturalístico y durante las sesiones de PET. Mientras que los resultados tras la administración de la dosis baja no resultaron



concluyentes, la administración de 0.8 g/kg de etanol se asoció a una reducción del metabolismo global. Los efectos subjetivos fueron similares en la situación naturalística y durante las sesiones de neuroimagen, predominando un incremento de las sensaciones placenteras. Sin embargo, resultó imposible correlacionar de una manera lineal las activaciones cerebrales y los cambios comportamentales, lo que sugiere una compleja relación entre estas variables.

Estos cambios metabólicos inducidos por la administración aguda de alcohol se han descrito incluso a dosis muy bajas. En un estudio reciente en el que se administraba placebo, 0.25 g/kg ó 0.5 g/kg de alcohol a 20 controles sanos, se encontró una disminución del metabolismo cerebral regional. Sin embargo, la respuesta metabólica fue diferente según la dosis administrada. Mientras que la ingestión de 0.25g/kg reducía el metabolismo cortical, la administración de la dosis alta provocaba una disminución de la actividad tanto en regiones corticales como subcorticales (cerebelo, ganglios basales y tálamo) (Volkow et al., 2006). El tálamo se ha relacionado con sensaciones de sedación, mientras que los ganglios basales y el cerebelo controlan algunos aspectos motores. Estos resultados, por lo tanto, ayudarían a explicar porqué la ingesta de dosis altas de alcohol puede inducir sedación o asociarse a dificultades de coordinación motora. La reducción de la actividad en el cortex prefrontal inducida por el consumo de dosis elevadas de alcohol se ha demostrado también mediante la asociación de estimulación magnética transcraneal y electroencefalografía (Kähkönen et al., 2003). Esta perspectiva aporta información sobre los cambios que la intoxicación por alcohol produce en el cortex prefrontal, cuando este es estimulado directamente. Este

enfoque se ha utilizado en sujetos sanos, no consumidores habituales de alcohol y que se habían mantenido abstinentes al menos 48h (Kähkönen et al., 2003). Tras la administración de 0.8 g/kg de etanol la estimulación magnética transcraneal mostró una reducción de la amplitud del campo en el cortex prefrontal. Estos resultados sugieren una clara reducción de la actividad cortical en esta área, inducida por la ingesta de alcohol.

2.2.2. Correlatos cerebrales del craving de alcohol

Los substratos neurobiológicos del *craving* han sido demostrados también en pacientes alcohólicos. El patrón de activación cerebral asociado a la presentación de estímulos relacionados con el consumo de alcohol se caracteriza por hipermetabolismo o incremento de la actividad en el lóbulo frontal y en regiones subcorticales implicadas en la valencia positiva de los estímulos, como la amígdala. En un estudio de RMf, George et al. (2001) administraron una pequeña dosis de alcohol seguida de la exposición a imágenes de bebidas alcohólicas; los consumidores de alcohol mostraron incrementos de la activación del córtex cingulado y el tálamo en el contraste entre imágenes de alcohol vs. neutras. De manera similar, en un estudio en el que participaron mujeres con dependencia a alcohol vs. bebedoras sociales expuestas a una serie de palabras relacionadas con el alcohol (y una condición neutra) se encontró un aumento significativo del metabolismo del córtex cingulado anterior, el cortex prefrontal y en regiones insulares bilaterales en las pacientes alcohólicas durante los estímulos asociados al consumo (Tapert et al., 2004). En adolescentes consumidores de alcohol también se ha demostrado un incremento de la activación de regiones frontales, temporales y del sistema



límbico (amígdala y parahipocampo) ante la presentación de imágenes de bebidas alcohólicas vs. no alcohólicas (Tapert et al., 2003). Por otro lado, novedosos estudios dirigidos a investigar la disponibilidad de receptores específicos usando simultáneamente PET y RMf han demostrado que la inducción de *craving* en alcohólicos está asociada a una menor dis-

ponibilidad de receptores D2/3 y una mayor densidad de receptores opioides "mu" en el núcleo estriado ventral (incluyendo putamen y accumbens) (Heinz et al., 2004, 2005), lo que sugiere que cambios persistentes en los circuitos de neurotransmisión dopaminérgico y opioide podrían estar en la base de algunas conductas adictivas (ver Fig.2).

Figura 2. Substrato neurobiológico y neuroquímico de opiáceos, alcohol y cannabis (a). Ejemplo de los cambios producidos en una sinapsis dopaminérgica tras el consumo de estas sustancias (b).

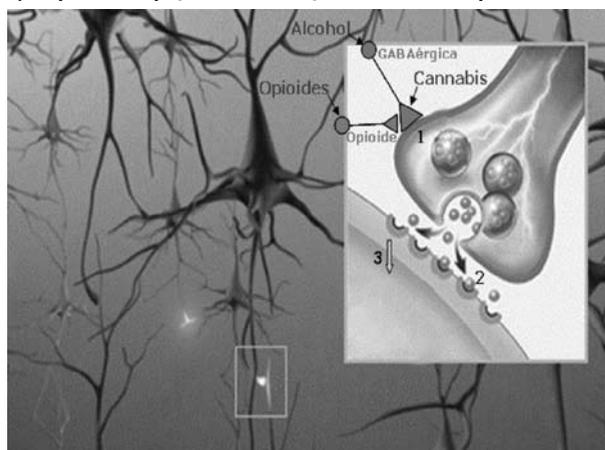
a) Substratos neurobiológicos del refuerzo

| Droga | Sistema de neurotransmisión | Región cerebral |
|----------|--|---------------------------------|
| Opiáceos | Péptidos opiodes Dopamina Endocannabinoides | N. accumbens ATV |
| Alcohol | Dopamina Péptidos opiodes GABA Glutamato Endocannabinoides | N. accumbens ATV Amígdala |
| Cannabis | Endocannabinoides Péptidos opiodes Dopamina | N. accumbens ATV |

ATV: Área tegmental ventral

N. accumbens: Núcleo accumbens

b) Esquema simplificado de los efectos a nivel sináptico



(1) Incremento de la dopamina extracelular a través de interneuronas opiodes y GABAérgicas. Los mecanismos de acción varían según la droga: (a) opiáceos: actúan a través de los receptores μ y δ , inhibiendo las interneuronas GABAérgicas del ATV, que a su vez desinhiben las neuronas dopaminérgicas de esta área (b) alcohol: inhibe las interneuronas GABAérgicas y desinhibe las neuronas dopaminérgicas del ATV. Otro mecanismo de acción es la inhibición de los terminales glutamatérgicos en el núcleo accumbens (c) cannabis: activa los receptores presinápticos cannabinoides CBI en las terminales GABAérgicas y glutamatérgicas del núcleo accumbens (2) Unión de la dopamina a los receptores dopaminérgicos postsinápticos (3) Ejemplo de neuroadaptación tras el consumo prolongado: disminución de la densidad de receptores dopaminérgicos postsinápticos.



Los correlatos cerebrales del *craving* en consumidores de alcohol pueden ser modulados y a su vez modificar las intervenciones terapéuticas. Por ejemplo, Schneider et al. (2001) demostraron que las áreas más activadas por la inducción del *craving* eran regiones relacionadas con el procesamiento afectivo y la programación motora (amígdala y cerebelo) antes del tratamiento; mientras que después de 3 semanas de intervención farmacológica y cognitivo-conductual se activaban regiones de los circuitos temporales de la memoria. Asimismo, Grusser et al. (2004) han demostrado que la intensidad de la respuesta fronto-estriada ante la inducción del *craving* predice una mayor ocurrencia de recaídas.

2.2.3. Alteraciones cerebrales asociadas al consumo crónico de alcohol

2.2.3.1. Alteraciones estructurales

El consumo de alcohol produce importantes cambios morfológicos cerebrales, como consecuencia directa de la toxicidad de sus metabolitos o secundario a deficiencias nutricionales. Se ha demostrado que estas alteraciones afectan de modo generalizado a diversos aspectos de la sustancia gris y la sustancia blanca, produciendo atrofia cortical y reducciones globales del volumen cerebral (Gazdzinsky et al., 2005a; Sullivan & Pfefferbaum, 2005). No obstante, estas alteraciones morfológicas son especialmente pronunciadas en los lóbulos frontales y en el cerebelo (Sullivan & Pfefferbaum, 2005), sugiriendo la afectación de circuitos frotocerebelares en el alcoholismo. Ejemplo de ello son diversos estudios que han detectado alteraciones significativas de la sustancia gris prefrontal y la sustancia blanca adyacente en distintas poblaciones de consumidores de alcohol (De Bellis

et al., 2005; Gazdzinsky et al., 2005a; Kubota et al., 2001). Pero no son las áreas frontales las únicas que parecen alterarse como consecuencia del consumo crónico de alcohol. Varios estudios de resonancia magnética (RMe) han observado alteraciones morfológicas en el córtex parietal y temporal, y la sustancia blanca adyacente a estas regiones (Gazdzinsky et al., 2005b; Sullivan et al., 1995). Otras áreas que habitualmente presentan alteraciones estructurales son el hipocampo, los ganglios basales y el tálamo (De Bellis et al., 2005; Sullivan et al., 1995; Sullivan et al., 2005), lo que podría relacionarse con los déficits mnésicos y cognitivos asociados al consumo de alcohol. Finalmente, se han observado alteraciones significativas de los tractos de sustancia blanca en el cuerpo caloso, preferentemente en los sectores anteriores (Pfefferbaum et al., 2006; Schulte et al., 2005).

Estas alteraciones, en especial las detectadas en las regiones frontales, están directamente asociadas con la severidad del consumo de alcohol, como se ha puesto de manifiesto en estudios correlacionales (De Bruin et al., 2005; De Bellis et al., 2005; Gazdzinsky et al., 2005b) y longitudinales (Pfefferbaum et al., 1998). Un dato interesante es la capacidad de recuperación del volumen cerebral asociada a la duración de la abstinencia en consumidores de alcohol, especialmente durante los primeros meses después de abandonar el consumo (Gazdzinsky et al., 2005a; Pfefferbaum et al., 1995). Sin embargo, es probable que esta recuperación alcance un nivel asintótico, ya que un estudio reciente ha revelado alteraciones morfológicas en la amígdala en alcohólicos abstinentes durante una media de 7 años, que además presentaban alteraciones neuropsicológicas en la toma de decisiones medida por la Iowa Gambling Task (Fein et al., 2006).



2.2.3.2. Alteraciones funcionales

En consonancia con los hallazgos estructurales, la investigación del metabolismo cerebral en consumidores de alcohol se ha centrado en el análisis de regiones frontales y sus conexiones con otras áreas corticales y estructuras como el cerebelo. Múltiples estudios han detectado disminuciones significativas del flujo/metabolismo cerebral del córtex prefrontal mediante el uso de PET o SPECT (Gilman et al., 1990; Volkow et al., 1997; Gansler et al., 2000). Estudios posteriores que han utilizado nuevas técnicas de análisis de imágenes han demostrado resultados consistentes con esta noción. Por ejemplo, en un estudio en el que se combinaron PET y RMe con el objetivo de mejorar la precisión anatómica de las regiones de interés, Dao-Castellana et al. (1998) detectaron alteraciones del metabolismo regional en el córtex medial frontal y el córtex prefrontal dorsolateral en consumidores de alcohol. Más recientemente, en un estudio de espectroscopia de protones, Ende et al. (2005) observaron reducciones del metabolismo regional del córtex prefrontal dorsolateral, el giro frontal superior y el cerebelo en un grupo de consumidores abstinentes de alcohol, lo que apuntaría a la hipótesis de la disfunción frontocerebelar previamente comentada.

Por otro parte, los estudios dirigidos a la evaluación de la disponibilidad de neurotransmisores específicos han ayudado en la comprensión de los efectos a corto y largo plazo del consumo de alcohol. Los efectos reforzantes del alcohol se han relacionado principalmente con interacciones de los receptores GABA_A (ver Fig.2). En este sentido, un estudio reciente de PET en el que se utilizaron isótopos específicos de adhesión a receptores GABA demostró que los niveles

del neurotransmisor presentaban importantes reducciones en un grupo de individuos con dependencia al alcohol (Lingford-Hughes et al., 2005). También se ha hipotetizado sobre la contribución del sistema dopaminérgico mesolímbico en los efectos del alcohol (ver Fig.2). Diversos estudios han detectado reducciones de los niveles de receptores dopaminérgicos D₂ en el núcleo estriado y el córtex prefrontal, en consumidores abstinentes de alcohol (Heinz et al., 2004; Volkow et al., 1996a, 2002). Estos resultados han sido además confirmados en un estudio en el que mediante la administración de racloprida se evidenció una reducción de la densidad de receptores dopaminérgicos, así como una disminución de la liberación de dopamina tras las administraciones de anfetamina en el estriado (Martínez et al., 2005).

2.2.3.3. Cambios funcionales durante la realización de tareas cognitivas

El consumo crónico de alcohol se ha asociado a importantes alteraciones cognitivas, llegando en algunos casos (generalmente pacientes con carencias nutricionales) a mostrar un patrón compatible con una demencia subcortical. Es por ello que la evaluación de los cambios metabólicos cerebrales relacionados con un paradigma experimental ha sido ampliamente utilizada. Algunas de las tareas empleadas para evaluar estos cambios son aquellas que implican memoria de trabajo espacial y verbal. En conjunto, estos estudios demuestran una marcada reorganización de los circuitos cerebrales normalmente implicados en este proceso ejecutivo en los individuos consumidores de alcohol. Por ejemplo, Pfefferbaum et al. (2001) analizaron la activación neural asociada a la ejecución de una tarea N-back espacial en consumidores de alcohol e indivi-



duos controles. Sus resultados demostraron que los consumidores de alcohol presentaban una menor activación del giro frontal inferior y el córtex prefrontal dorsolateral durante las fases más demandantes de la tarea (2-back), en comparación con los individuos controles. Usando un paradigma diferente de activación de la memoria de trabajo espacial, Tapert et al. (2001) obtuvieron resultados similares en un grupo de mujeres jóvenes consumidoras de alcohol en situación de abstinencia. Estos autores observaron reducciones significativas de la activación cerebral de los consumidores de alcohol en regiones frontales (giro frontal), parietales superiores, cerebelo y tálamo. Estos resultados han sido reproducido en adolescentes con problemas de consumo de alcohol, describiendo reducciones significativas de la actividad del giro frontal medio e inferior y el cerebelo, e incrementos de la actividad del giro frontal superior y las cortezas parietales y temporales (Schweinsburg et al., 2005). Estos resultados son especialmente alarmantes, teniendo en cuenta que a esta edad el desarrollo cerebral no se ha completado y que los cambios funcionales o morfológicos producidos podrían provocar importantes déficits cognitivos en la edad adulta.

También se ha analizado la actividad cerebral asociada al rendimiento en una tarea de memoria de trabajo verbal en consumidores de alcohol e individuos controles (Sullivan et al., 2003). En consonancia con los estudios previos en memoria de trabajo visual, estos autores observaron que los consumidores de alcohol mostraban un incremento de la activación de diversas regiones del córtex frontal y el cerebelo durante la ejecución de la tarea, en comparación con los individuos controles. Asimismo, los consumidores de alcohol gene-

rabán un patrón de activación más extenso, implicando regiones frontales adicionales a las utilizadas por los individuos controles. Estos datos parecen indicar que en los consumidores de alcohol se produce una reorganización de los sistemas cerebrales necesarios para satisfacer las demandas ejecutivas de estas tareas, con modificaciones significativas en el córtex prefrontal y el cerebelo.

2.3. Cannabis

2.3.1. Correlatos cerebrales de la administración aguda de cannabis

Los estudios sobre administración aguda e intoxicación por cannabis o delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) apuntan de forma consistente a un incremento del flujo sanguíneo cerebral en el cortex prefrontal, el cíngulo anterior y el cerebelo. Algunos autores han sugerido incluso la presencia de una disfunción fronto-ponto-cerebelar asociada al consumo crónico de cannabis. Una posible explicación podría ser la alta densidad de receptores CBI (receptor cannabinoide más ampliamente distribuido en el cerebro) en estas regiones. Estos cambios metabólicos o de actividad cerebral persisten incluso tras cortos períodos de abstinencia. Estudios en consumidores de cannabis abstinentes durante 2 semanas han encontrado un incremento del flujo sanguíneo cerebral global a los 30-60 minutos posteriores a la administración de THC (Mathew et al., 1997). Asimismo se ha descrito un incremento de la actividad en el cortex prefrontal y orbitofrontal (Volkow et al., 1996b), el cíngulo anterior (Mathew et al., 1997; 1998; 2002) y el cerebelo (Mathew et al., 1998; 2002), tras la administración intravenosa o fumada de



THC. Otra área en la que se han encontrado importantes cambios metabólicos son los ganglios basales, aunque los resultados no han sido concluyentes describiéndose tanto incrementos como reducciones de actividad en esta región (Volkow et al., 1996b; Mathew et al., 1997). Un dato interesante es la correlación positiva encontrada entre el incremento del metabolismo del cerebelo evaluado mediante PET y la sensación subjetiva de intoxicación (Volkow et al., 1996b). Aunque no existe información sobre el rol que el cerebelo juega en la intoxicación o las propiedades reforzantes de las drogas en humanos, estudios en animales han demostrado que contribuye de forma significativa en las conductas de auto administración. Durante la intoxicación por cannabis también es muy frecuente la sensación de alteración en el juicio temporal, lo que podría explicarse a su vez por la implicación del cerebelo en la percepción del tiempo. Por otra parte, el hipermetabolismo prefrontal podría relacionarse con los déficits cognitivos y las conductas placenteras y de necesidad de consumo asociadas a la droga, explicada por las conexiones de estas áreas con estructuras subcorticales implicadas en el circuito del refuerzo. Un ejemplo de ello son las proyecciones directas recibidas desde el área tegmental ventral, principal región de proyección dopaminérgica y estructura central en las capacidades reforzantes de las drogas de abuso.

2.3.2. Alteraciones cerebrales asociadas al consumo crónico de cannabis

2.3.2.1. Alteraciones estructurales

Hasta el momento sólo se han realizado cuatro estudios estructurales en consumi-

res crónicos de cannabis (Wilson et al., 2000; Block et al., 2000a; Tzilos et al., 2005; Matochick et al., 2005). Se ha hipotetizado que la edad de inicio del consumo podría influir en los cambios morfológicos y funcionales inducidos por el consumo de cannabis. Un estudio que combinaba RME y PET en 57 consumidores crónicos ha respondido a esta cuestión (Wilson et al., 2000), asociando el consumo de cannabis en edades tempranas con cambios morfológicos persistentes y atrofia cerebral inespecífica. Según estos autores los sujetos que habían iniciado el consumo antes de los 17 años mostraban una reducción del volumen cerebral global y de la sustancia gris, así como un incremento del volumen ventricular; al compararlos con aquellos cuya edad de inicio era posterior. La presencia de afectaciones morfológicas como consecuencia del consumo crónico de cannabis se ha corroborado al encontrarse una disminución en el volumen de la sustancia gris a nivel de la circunvolución hipocampal y precentral derecha y un aumento de la sustancia blanca en la región parahipocampal y el giro fusiforme izquierdo en sujetos consumidores en comparación con controles sanos (Matochick et al., 2005). Estos resultados son congruentes con los déficits mnésicos y atencionales asociados al consumo crónico de cannabis. Sin embargo, otros estudios no encontraron cambios estructurales en los consumidores de cannabis (Block et al., 2000; Tzilos et al., 2005), por lo que los resultados sobre los efectos de esta sustancia en la morfología cerebral no parecen ser concluyentes.

Finalmente, los estudios que han medido la integridad de la sustancia blanca mediante ITD en consumidores crónicos de cannabis



concluyen que no existen alteraciones morfológicas en los haces de sustancia blanca, ni en la anisotropía fraccional al compararlos con controles sanos (Gruber et al., 2005; Delisi et al., 2006).

2.3.2.2. Alteraciones funcionales

El consumo crónico de cannabis se ha asociado a cambios funcionales persistentes a nivel cerebral. El patrón de activación de estos sujetos se caracteriza por una disminución del metabolismo o la actividad cerebral global (Tunving et al., 1986; Lundqvist et al., 2001) y regional en el cortex prefrontal (Block et al., 2000b; Lundqvist et al., 2001), frontal superior (Lundqvist et al., 2001) o el cerebelo (Block et al., 2000b; Volkow et al., 1996b), áreas que coinciden con las hiperactivadas durante el consumo agudo. El cerebelo es una de las áreas con mayor concentración de receptores CBI, como previamente comentábamos. La reducción metabólica en esta región apunta a cambios persistentes en los receptores cannabinoides tras el consumo crónico de cannabis y que podría a su vez estar relacionado con los déficits en tareas de procesamiento motor habitualmente encontrados en estos sujetos. La reducción de la actividad en las áreas prefrontales, sin embargo, explicaría las alteraciones en atención, concentración, capacidad de juicio así como apatía o pasividad y en algunos casos sintomatología depresiva que acompañan los estadios de abstinencia al cannabis.

2.3.2.3. Cambios funcionales durante la realización de tareas cognitivas

Los estudios sobre los cambios metabólicos o de actividad cerebral asociados a la realización de una tarea en consumidores de cannabis se han centrado en las capacidades

de toma de decisiones, inhibición de conductas, memoria de trabajo o capacidad mnésica (ver Tabla 1).

Los resultados son concluyentes: los consumidores crónicos de cannabis presentan un patrón caracterizado por reducciones de activación en las regiones prefrontales, cingulado o temporales mediales que sustentan estas funciones. Sin embargo, en algunos casos aparecen activaciones en otras áreas como consecuencia de una compensación funcional necesaria para cumplir con las exigencias cognitivas de las tareas. Un ejemplo de ello son los estudios en los que se utilizaba el paradigma Stroop (ver Tabla 1). Durante la realización de la tarea los consumidores de cannabis manifestaron una disminución de la activación en el cingulado anterior; el cortex prefrontal dorsolateral (Gruber et al., 2005), el córtex prefrontal ventromedial y el cingulado anterior (Eldreth et al., 2004) al compararlos con controles sanos. Sin embargo, se encontró además un incremento de la activación en áreas no involucradas en la ejecución de esta tarea como el hipocampo o el córtex occipital (Eldreth et al., 2004). Un patrón similar se ha hallado durante la ejecución de tareas que implican toma de decisiones. Utilizando la Iowa Gambling Task, Bolla et al., (2005) encontraron una menor activación en el cortex orbitofrontal y prefrontal dorsolateral y un incremento de la activación en el parietal y el cerebelo en consumidores crónicos de cannabis, al compararlos con controles sanos.

El consumo crónico de cannabis se ha asociado también a alteraciones en los circuitos cerebrales de la memoria y la atención. Reflejo de ello son los resultados encontrados



durante la aplicación de paradigmas cognitivos tanto de PET como de RMf, que implican estas funciones. Un estudio en el que se utilizaba un paradigma de memoria verbal concluye que estos pacientes muestran una reducción de la activación en el cortex prefrontal y un incremento del metabolismo en zonas cerebelares, lo que una vez más podría explicarse por la alta densidad de receptores CBI en esta región (Block et al., 2002). Estudios en los que se empleaban paradigmas de memoria de trabajo espacial y verbal han observado también un incremento de la activación en áreas frontales, temporales, en los ganglios basales y el cingulado anterior (Kanayama et al., 2004) así como una disminución en regiones parietales (Jager et al., 2006). Reducciones de la activación regional en el cortex prefrontal, el cortex parietal y el cerebelo se han descrito también durante la realización de tareas de atención visual (Chang et al., 2006). Por otra parte, los consumidores crónicos de cannabis muestran dificultades en coordinación motora fina. Mediante paradigmas de actividad motora (Pillay et al., 2004; Murphy et al., 2006) se ha demostrado que estos déficits podrían asociarse a una menor activación en el área motora suplementaria y el córtex cingulado anterior en los consumidores de cannabis en relación a controles sanos.

Aunque no son frecuentes los trabajos en los que se combine la administración aguda de una sustancia con la aplicación de un paradigma experimental, dos estudios han evaluado los cambios en el metabolismo cerebral tras la administración aguda de THC mientras los sujetos realizaban una tarea cognitiva. O'Leary et al. (2002) emplearon un paradigma de escucha dicótica para evaluar un grupo de consumidores de cannabis

tras 4 días de abstinencia. La administración de THC se asoció a un incremento del metabolismo en el cortex frontal, la ínsula, el cingulado anterior, el cortex temporal y el cerebelo y a una reducción en el cortex temporal izquierdo. El mismo equipo evaluó los efectos de la administración de THC en un grupo de consumidores de cannabis mientras realizaban una tarea motora (O'Leary et al., 2003). Nuevamente encontraron un incremento del metabolismo regional en el cortex orbitofrontal, el cingulado anterior y el cerebelo, aunque en este caso se observaron además disminuciones en el cortex temporal, occipital y prefrontal dorsolateral.

3. IMPLICACIONES DE LOS HALLAZGOS DE NEUROIMAGEN EN EL CONTEXTO DEL ABUSO DE OPIÁCEOS, ALCOHOL Y CANNABIS

Los resultados de los estudios de neuroimagen asociados al consumo de opiáceos, alcohol y cannabis indican que existen tanto importantes semejanzas como discrepancias en los correlatos cerebrales de estas drogas. A nivel agudo, los opiáceos y el cannabis tienden a generar incrementos de la actividad del córtex orbitofrontal y cingulado y distintas regiones del sistema límbico (amígdala, ínsula). Estas áreas se activan además en respuesta a estímulos inductores de craving en consumidores de alcohol y heroína. En relación con los sistemas neuroquímicos los estudios de craving también han mostrado efectos comunes; por ejemplo, se han demostrado reducciones de los receptores D2 y D3 del estriado en consumidores de alcohol y heroína, e incre-



mentos de la densidad de receptores “mu” en los ganglios basales de los consumidores de alcohol. Estos resultados indican que a pesar de las discrepancias en los mecanismos de acción de estas sustancias, existen mecanismos cerebrales comunes implicados en la valoración emocional desproporcionada que los consumidores otorgan al refuerzo asociado a sus drogas de consumo. A largo plazo, estas tres sustancias se han asociado a importantes alteraciones cerebrales estructurales y funcionales. El consumo de opiáceos parece especialmente asociado a alteraciones del córtex cingulado, que correlacionan con la intensidad del craving, los problemas afectivos y los deterioros neurocognitivos de inhibición y toma de decisiones de los consumidores. Además, estos deterioros son persistentes durante periodos de abstinencia superiores a un año, demostrando la estabilidad de las alteraciones más allá de los efectos residuales de la sustancia, y la posibilidad de que se relacionen con importantes síntomas clínicos, como los trastornos afectivos (p.e., apatía, distimia, depresión), el craving y la inducción de recaídas. En consumidores de alcohol se han demostrado de manera concluyente tanto alteraciones morfológicas como funcionales en extensas regiones frontales, ganglios basales, tálamo y cerebelo. Asimismo, los consumidores de alcohol recurren a partes no especializadas del cerebro para intentar compensar sus déficits en tareas cognitivas complejas, que exigen planificación y control de la conducta. Este patrón de alteraciones cerebrales se ha asociado con características clínicas del alcoholismo, como el aplanamiento emocional o el deterioro cognitivo. Por último, el consumo de cannabis se ha relacionado con alteraciones más sutiles en la estructura y el

funcionamiento de áreas frontales, hipocampo y cerebelo, lo que es consistente con la distribución cerebral de receptores CBI, y a nivel neuropsicológico, con el predominio de alteraciones de memoria y toma de decisiones en los consumidores. Un aspecto importante son las alteraciones de la activación del córtex frontal dorsolateral y cingulado en consumidores evaluados mediante tareas de neuroactivación cognitiva de memoria de trabajo o toma de decisiones. Estas alteraciones han sido también observadas en pacientes con primer episodio psicótico y en familiares no afectados de pacientes con esquizofrenia, por lo que se han propuesto como endofenotipos biológicos del trastorno. En vista de la consistente relación entre consumo de cannabis y psicosis, futuros estudios de neuroimagen serán necesarios para explorar el rol del consumo de cannabis en la aparición o potenciación de estas alteraciones durante el neurodesarrollo. Como sucede con los psicoestimulantes, el estudio de los correlatos neurobiológicos del consumo de estas drogas es una herramienta prometedora para el desarrollo de nuevas aproximaciones terapéuticas, incluyendo la aplicación de técnicas de estimulación cerebral o el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos. En este contexto, ya se ha demostrado que la aplicación de estimulación magnética transcraneal en el córtex frontal puede reducir de manera transitoria la intensidad del craving en el alcoholismo (Boggio et al., 2007). Finalmente, aunque el estudio de la acción cerebral de agentes farmacológicos moduladores del sistema cannabinoide u otros sistemas de neuromodulación (p.e., GABA) está aún en su infancia, puede ofrecer importantes aplicaciones terapéuticas para la dependencia de estas drogas.



BIBLIOGRAFÍA

Aasly J, Storsaeter O, Nilsen G, Smevik O, Rinck P. (1993). Minor structural brain changes in young drug abusers. *Acta neurologica Scandinavica*, 87, 210-14.

Amass L, Nardin R, Mendelson JH, Teoh SK, Woods BT. (1992). Quantitative magnetic resonance imaging in heroin- and cocaine-dependent men: a preliminary study. *Psychiatry research*, 45, 15-23.

Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Boles Ponto LL, Ghoneim MM, Arndt S, Hurtig RR, Watkins GL, Hall JA, Nathan PE, Andreasen NC. (2002). Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. *Pharmacology, biochemistry, and behaviour*, 72, 237-50.

Block RI, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Augustinack JC, Ghoneim MM, Arndt S, Hall JA. (2000a). Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition. *Neuroreport*, 11, 491-96.

Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Ponto LL, Ghoneim MM, Arndt S, Ehrhardt JC, Hurtig RR, Watkins GL, Hall JA, Nathan PE, Andreasen NC. (2000b). Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. *Neuroreport*, 11, 749-53.

Boggio PS, Sultani N, Fecteau S, Merabet L, Mecca T, Pascual-Leone A, Basaglia A, Fregni F. (2007). Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: A double-blind, sham-controlled study. *Drug and alcohol dependence*, 17 (en prensa).

Bolla KI, Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL. (2005). Neural substrates of faulty decision-

making in abstinent marijuana users. *Neuroimage*, 26, 480-92.

Chang L, Yakupov R, Cloak C, Ernst T. (2006). Marijuana use is associated with a reorganized visual-attention network and cerebellar hypoactivation. *Brain*, 129, 1096-112.

Daglish MR, Weinstein A, Malizia AL, Wilson S, Melichar JK, Lingford-Hughes A, Myles JS, Grasby P, Nutt DJ. (2003). Functional connectivity analysis of the neural circuits of opiate craving: "more" rather than "different"? *Neuroimage*, 20, 1964-70.

Daglish MR, Weinstein A, Malizia AL, Wilson S, Melichar JK, Britten S, Brewer C, Lingford-Hughes A, Myles JS, Grasby P, Nutt DJ. (2001). Changes in regional cerebral blood flow elicited by craving memories in abstinent opiate-dependent subjects. *American journal of psychiatry*, 158, 1680-6.

Dao-Castellana MH, Samson Y, Legault F, Martinot JL, Aubin HJ, Crouzel C, Feldman L, Barrucand D, Rancurel G, Féline A, Syrota A. (1998). Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects: metabolic and neuropsychological findings. *Psychological medicine*, 28, 1039-48.

Delisi LE, Bertisch HC, Szulc KU, Majcher M, Brown K, Bappal A, Ardekani BA. (2006). A preliminary DTI study showing no brain structural change associated with adolescent cannabis use. *Harm reduction journal*, 9, 1-6.

De Bellis MD, Narasimhan A, Thatcher DL, Keshavan MS, Soloff P, Clark DB. (2005). Prefrontal cortex, thalamus, and cerebellar volumes in adolescents and young adults with adolescent-onset alcohol use disorders and comorbid mental disorders. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 29, 1590-600.



De Bruin EA, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Janssen J, Bijl S, Evans AC, Kenemans JL, Kahn RS, Verbaten MN. (2005). Focal brain matter differences associated with lifetime alcohol intake and visual attention in male but not in female non-alcohol-dependent drinkers. *Neuroimage*, 26, 536-45.

De Wit H, Metz J, Wagner N, Cooper M. (1990). Behavioral and subjective effects of ethanol: relationship to cerebral metabolism using PET. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 14, 482-9.

Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL, Bolla KI. (2004). Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *Neuroimage*, 23, 914-20.

Ende G, Welzel H, Walter S, Weber-Fahr W, Diehl A, Hermann D, Heinz A, Mann K. (2005). Monitoring the effects of chronic alcohol consumption and abstinence on brain metabolism: a longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological psychiatry*, 58, 974-80.

Ersche KD, Fletcher PC, Roiser JP, Fryer TD, London M, Robbins TW, Sahakian BJ. (2006). Differences in orbitofrontal activation during decision-making between methadone-maintained opiate users, heroin users and healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 188, 364-73.

Ersche KD, Fletcher PC, Lewis SJ, Clark L, Stocks-Gee G, London M, Deakin JB, Robbins TW, Sahakian BJ. (2005). Abnormal frontal activations related to decision-making in current and former amphetamine and opiate dependent individuals. *Psychopharmacology*, 180, 612-23.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (EMCDDA) (2006). El problema de la drogodependencia en Europa: Informe anual 2006. Recuperado de <http://ar2006.emcdda.europa.eu/download/ar2006-es.pdf> en Agosto 2007.

Fagundo AB, Martín-Santos R, Abanades S, Farré M, Verdejo-García A. (2007). Neuroimagen y adicción I: Correlatos neuroanatómicos y funcionales de la administración aguda, el craving y el consumo crónico de psicoestimulantes. *Revista Española de Drogodependencias* (en revisión).

Fein G, Landman B, Tran H, McGillivray S, Finn P, Barakos J, Moon K. (2006). Brain atrophy in long-term abstinent alcoholics who demonstrate impairment on a simulated gambling task. *Neuroimage*, 32, 1465-71.

Fishbein DH, Eldreth DL, Hyde C, Matochik JA, London ED, Contoreggi C, Kurian V, Kimes AS, Breden A, Grant S. (2005). Risky decision making and the anterior cingulate cortex in abstinent drug abusers and nonusers. *Brain research. Cognitive brain research*, 23, 119-36.

Forman SD, Dougherty GG, Casey BJ, Siegle GJ, Braver TS, Barch DM, Stenger VA, Wick-Hull C, Pizarov LA, Lorensen E. (2004). Opiate addicts lack error-dependent activation of rostral anterior cingulate. *Biological psychiatry*, 55, 531-7.

Galynker II, Eisenberg D, Matochik JA, Gertmenian-King E, Cohen L, Kimes AS, Contoreggi C, Kurian V, Ernst M, Rosenthal RN, Prosser J, London ED. (2007). Cerebral metabolism and mood in remitted opiate dependence. *Drug and alcohol dependence*, 90, 166-74.

Gansler DA, Harris GJ, Oscar-Berman M, Streeter C, Lewis RF, Ahmed I, Achong D. (2000). Hypoperfusion of inferior frontal brain regions in abstinent alcoholics: a pilot SPECT study. *Journal of studies on alcohol*, 61, 32-7.

Gazdzinski S, Durazzo TC, Meyerhoff DJ. (2005a). Temporal dynamics and determinants



of whole brain tissue volume changes during recovery from alcohol dependence. *Drug and alcohol dependence*, 78, 263-73.

Gazdzinski S, Durazzo TC, Studholme C, Song E, Banys P, Meyerhoff DJ. (2005b). Quantitative brain MRI in alcohol dependence: preliminary evidence for effects of concurrent chronic cigarette smoking on regional brain volumes. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 29, 1484-95.

George MS, Anton RF, Bloomer C, Teneback C, Drobos DJ, Lorberbaum JP, Nahas Z, Vincent DJ. (2001). Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Archives of general psychiatry*, 58, 345-52.

Gerra G, Calbiani B, Zaimovic A, Sartori R, Ugolotti G, Ippolito L, Delsignore R, Rustichelli P, Fontanesi B. (1998). Regional cerebral blood flow and comorbid diagnosis in abstinent opioid addicts. *Psychiatry research*, 83, 117-26.

Gilman S, Adams K, Koeppe RA, Berent S, Kluin KJ, Modell JG, Kroll P, Brunberg JA. (1990). Cerebellar and frontal hypometabolism in alcoholic cerebellar degeneration studied with positron emission tomography. *Annals of neurology*, 28, 775-85.

Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. (2005). Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: a pilot investigation. *Brain research. Cognitive brain research*, 23, 107-118.

Grüsser SM, Wrase J, Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, Weber-Fahr W, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A. (2004). Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology*, 175, 296-302.

Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Buchholz HG, Gründer G, Kumakura Y, Cumming P, Schreckenberger M, Smolka MN, Rösch F, Mann K, Bartenstein P. (2005). Correlation of alcohol craving with striatal dopamine synthesis capacity and D2/3 receptor availability: a combined [¹⁸F]DOPA and [¹⁸F]DMFP PET study in detoxified alcoholic patients. *American journal of psychiatry*, 162, 1515-20.

Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Hermann D, Klein S, Grüsser SM, Flor H, Braus DF, Buchholz HG, Gründer G, Schreckenberger M, Smolka MN, Rösch F, Mann K, Bartenstein P. (2004). Correlation between dopamine D(2) receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *American journal of psychiatry*, 161, 1783-9.

Hester R, Garavan H. (2004). Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *The journal of neuroscience*, 24, 11017-22.

Jager G, Kahn RS, Van Den Brink W, Van Ree JM, Ramsey NF. (2006). Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: an fMRI study. *Psychopharmacology*, 185, 358-68.

Kähkönen S, Wilenius J, Nikulin VV, Ollikainen M, Ilmoniemi RJ. (2003). Alcohol reduces prefrontal cortical excitability in humans: a combined TMS and EEG study. *Neuropsychopharmacology*, 28, 747-54.

Kanayama G, Rogowska J, Pope HG, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. (2004). Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology*, 176, 239-47.

Koob GF (2000). Neurobiology of addiction: toward the development of new



therapies. *Annals of the New York academy of sciences*, 909, 170-85.

Kubota M, Nakazaki S, Hirai S, Saeki N, Yamaura A, Kusaka T. (2001). Alcohol consumption and frontal lobe shrinkage: study of 1432 non-alcoholic subjects. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 71, 104-6.

Lee TM, Zhou WH, Luo XJ, Yuen KS, Ruan XZ, Weng XC. (2005). Neural activity associated with cognitive regulation in heroin users: A fMRI study. *Neuroscience letters*, 382, 211-6.

Lingford-Hughes AR, Wilson SJ, Cunningham VJ, Feeney A, Stevenson B, Brooks DJ, Nutt DJ. (2005). GABA-benzodiazepine receptor function in alcohol dependence: a combined IIC-flumazenil PET and pharmacodynamic study. *Psychopharmacology*, 180, 595-606.

London ED, Broussolle EP, Links JM, Wong DF, Cascella NG, Dannals RF, Sano M, Herning R, Snyder FR, Rippeto LR. (1990). Morphine-induced metabolic changes in human brain. Studies with positron emission tomography and [fluorine 18]fluorodeoxyglucose. *Archives of general psychiatry*, 47, 73-81.

Lundqvist T, Jonsson S, Warkentin S. (2001). Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. *Neurotoxicology and teratology*, 23, 437-43.

Lyo IK, Streeter CC, Ahn KH, Lee HK, Pollack MH, Silveri MM, Nassar L, Levin JM, Sarid-Segal O, Ciraulo DA, Renshaw PF, Kaufman MJ. (2004). White matter hyperintensities in subjects with cocaine and opiate dependence and healthy comparison subjects. *Psychiatry research*, 131, 135-45.

Martinez D, Gil R, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Perez A, Kegeles L, Talbot P, Evans S, Krystal J, Laruelle M, Abi-Dargham A. (2005). Alcohol dependence is associated with blun-

ted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biological psychiatry*, 58, 779-86.

Mathew RJ, Wilson WH, Turkington TG, Hawk TC, Coleman RE, DeGrado TR, Provenzale J. (2002). Time course of tetrahydrocannabinol-induced changes in regional cerebral blood flow measured with positron emission tomography. *Psychiatry research*, 116, 173-85.

Mathew RJ, Wilson WH, Turkington TG, Coleman RE. (1998). Cerebellar activity and disturbed time sense after THC. *Brain research*, 797, 183-89.

Mathew RJ, Wilson WH, Coleman RE, Turkington TG, DeGrado TR. (1997). Marijuana intoxication and brain activation in marijuana smokers. *Life sciences*, 60, 2075-89.

Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI. (2005). Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug and alcohol dependence*, 77, 23-30.

Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 370, 319-28.

Murphy K, Dixon V, LaGrave K, Kaufman J, Risinger R, Bloom A, Garavan H. (2006). A validation of event-related fMRI comparisons between users of cocaine, nicotine, or cannabis and control subjects. *American journal of psychiatry*, 163, 1245-51.

Observatorio Español sobre drogas (OESD) (2004). Situación y tendencias de los problemas de drogas en España. Recuperado de <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/oed-2004.pdf> en Septiembre 2007.

O'Leary DS, Block RI, Turner BM, Koeppe J, Magnotta VA, Ponto LB, Watkins GL, Hichwa RD, Andreasen NC. (2003). Marijuana alters



the human cerebellar clock. *Neuroreport*, 14, 1145-51.

O'Leary DS, Block RI, Koeppel JA, Flaum M, Schultz SK, Andreasen NC, Ponto LB, Watkins GL, Hurtig RR, Hichwa RD. (2002). Effects of smoking marijuana on brain perfusion and cognition. *Neuropsychopharmacology*, 26, 802-16.

Pezawas L, Fischer G, Podreka I, Schindler S, Brucke T, Jagsch R, Thurnher M, Kasper S. (2002). Opioid addiction changes cerebral blood flow symmetry. *Neuropsychobiology*, 45, 67-73.

Pezawas LM, Fischer G, Diamant K, Schneider C, Schindler SD, Thurnher M, Ploechl W, Eder H, Kasper S. (1998). Cerebral CT findings in male opioid-dependent patients: Stereological, planimetric and linear measurements. *Psychiatry research*, 83, 139-47.

Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan EV. (2006). Supratentorial profile of white matter microstructural integrity in recovering alcoholic men and women. *Biological psychiatry*, 59, 364-72.

Pfefferbaum A, Desmond JE, Galloway C, Menon V, Glover GH, Sullivan EV. (2001). Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study. *Neuroimage*, 14, 7-20.

Pfefferbaum A, Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Mathalon DH, Lim KO. (1998). A controlled study of cortical gray matter and ventricular changes in alcoholic men over a 5-year interval. *Archives of general psychiatry*, 55, 905-12.

Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Shear PK, Rosenbloom MJ, Lim KO. (1995). Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 19, 1177-91.

Pillay SS, Rogowska J, Kanayama G, Jon DI, Gruber S, Simpson N, Cherayil M, Pope HG, Yurgelun-Todd DA. (2004). Neurophysiology of motor function following cannabis discontinuation in chronic cannabis smokers: an fMRI study. *Drug and alcohol dependence*, 76, 261-71.

Rose JS, Branchey M, Buydens-Branchey L, Stapleton JM, Chasten K, Werrell A. (1996). Cerebral perfusion in early and late opiate withdrawal: a technetium-99-m-HMPAO SPECT study. *Psychiatry research*, 67, 39-47.

Schlaepfer TE, Strain EC, Greenberg BD, Preston KL, Lancaster E, Bigelow GE, Barta PE, Pearlson GD. (1998). Site of opioid action in the human brain: mu and kappa agonists' subjective and cerebral blood flow effects. *American journal of psychiatry*, 155, 470-3.

Schneider F, Habel U, Wagner M, Franke P, Salloum JB, Shah NJ, Toni I, Sulzbach C, Höning K, Maier W, Gaebel W, Zilles K. (2001). Subcortical correlates of craving in recently abstinent alcoholic patients. *American journal of psychiatry*, 158, 1075-83.

Schulte T, Sullivan EV, Muller-Oehring EM, Adalsteinsson E, Pfefferbaum A. (2005). Corpus callosal microstructural integrity influences interhemispheric processing: a diffusion tensor imaging study. *Cerebral cortex*, 15, 1384-92.

Schweinsburg AD, Schweinsburg BC, Cheung EH, Brown GG, Brown SA, Tapert SF. (2005). fMRI response to spatial working memory in adolescents with comorbid marijuana and alcohol use disorders. *Drug and alcohol dependence*, 79, 201-10.

Sell LA, Morris JS, Beam J, Frackowiak RS, Friston KJ, Dolan RJ. (2000). Neural responses associated with cue evoked emotional states and heroin in opiate addicts. *Drug and alcohol dependence*, 60, 207-16.



Silveri MM, Pollack MH, Diaz CI, Nassar LE, Mendelson JH, Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF, Kaufman MJ. (2004). Cerebral phosphorus metabolite and transverse relaxation time abnormalities in heroin-dependent subjects at onset of methadone maintenance treatment. *Psychiatry research*, 131, 217-26.

Sullivan EV, Pfefferbaum A. (2005). Neurocircuitry in alcoholism: a substrate of disruption and repair. *Psychopharmacology*, 180, 583-94.

Sullivan EV, Harding AJ, Pentney R, Dlugos C, Martin PR, Parks MH, Desmond JE, Chen SH, Pryor MR, De Rosa E, Pfefferbaum A. (2003). Disruption of frontocerebellar circuitry and function in alcoholism. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 27, 301-9.

Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH, Lim KO, Pfefferbaum A. (1995). Anterior hippocampal volume deficits in nonamnestic, aging chronic alcoholics. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 19, 110-22.

Tapert SF, Brown GG, Baratta MV, Brown SA. (2004). fMRI BOLD response to alcohol stimuli in alcohol dependent young women. *Addictive behaviors*, 29, 33-50.

Tapert SF, Cheung EH, Brown GG, Frank LR, Paulus MP, Schweinsburg AD, Meloy MJ, Brown SA. (2003). Neural response to alcohol stimuli in adolescents with alcohol use disorder. *Archives of general psychiatry*, 60, 727-35.

Tapert SF, Brown GG, Kindermann SS, Cheung EH, Frank LR, Brown SA. (2001). fMRI measurement of brain dysfunction in alcohol-dependent young women. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 25, 236-45.

Tunving K, Thulin SO, Risberg J, Warkentin S. (1986). Regional cerebral blood flow in long-

term heavy cannabis use. *Psychiatry research*, 17, 15-21.

Tzilos GK, Cintron CB, Wood JB, Simpson NS, Young AD, Pope HG Jr, Yurgelun-Todd DA. (2005). Lack of hippocampal volume change in long-term heavy cannabis users. *The American journal on addictions*, 14, 64-72.

Volkow ND, Wang GJ, Franceschi D, Fowler JS, Thanos PP, Maynard L, Gatley SJ, Wong C, Veech RL, Kunos G, Kai Li T. (2006). Low doses of alcohol substantially decrease glucose metabolism in the human brain. *Neuroimage*, 29, 295-301.

Volkow ND, Wang GJ, Maynard L, Fowler JS, Jayne B, Telang F, Logan J, Ding YS, Gatley SJ, Hitzemann R, Wong C, Pappas N. (2002). Effects of alcohol detoxification on dopamine D2 receptors in alcoholics: a preliminary study. *Psychiatry research*, 116, 163-72.

Volkow ND, Wang GJ, Overall JE, Hitzemann R, Fowler JS, Pappas N, Frecska E, Piscani K. (1997). Regional brain metabolic response to lorazepam in alcoholics during early and late alcohol detoxification. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 21, 1278-84.

Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Hitzemann R, Ding YS, Pappas N, Shea C, Piscani K. (1996a). Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 20, 1594-8.

Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Valentine A, Hollister L. (1996b). Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry research*, 67, 29-38.

Volkow ND, Hitzemann R, Wolf AP, Logan J, Fowler JS, Christman D, Dewey SL, Schlyer D, Burr G, Vitkun S. (1990). Acute effects of



ethanol on regional brain glucose metabolism and transport. *Psychiatry research*, 35, 39-48.

Volkow ND, Mullani N, Gould L, Adler SS, Guynn RW, Overall JE, Dewey S. (1988). Effects of acute alcohol intoxication on cerebral blood flow measured with PET. *Psychiatry research*, 24, 201-9.

Walsh SL, Gilson SF, Jasinski DR, Stapleton JM, Phillips RL, Dannals RF, Schmidt J, Preston KL, Grayson R, Bigelow GE. (1994). Buprenorphine reduces cerebral glucose metabolism in polydrug abusers. *Neuropsychopharmacology*, 10, 157-70.

Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Abumrad NN, Hitzemann RJ, Pappas NS, Pascani K. (1997). Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal. *Neuropsychopharmacology*, 16, 174-82.

Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J. (2000). Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *Journal of addictive disease*, 19, 1-22.

Yücel M, Lubman DI, Harrison BJ, Fornito A, Allen NB, Wellard RM, Roffel K, Clarke K, Wood SJ, Forman SD, Pantelis C. (2007). A combined spectroscopic and functional MRI investigation of the dorsal anterior cingulate region in opiate addiction. *Molecular psychiatry*, 12, 691-702.