

Neuroimagen y drogodependencias: correlatos neuroanatómicos del consumo de cocaína, opiáceos, cannabis y éxtasis

A. Verdejo-García ^{a,b}, M. Pérez-García ^{a,b}, M. Sánchez-Barrera ^a,
A. Rodríguez-Fernández ^c, M. Gómez-Río ^c

NEUROIMAGEN Y DROGODEPENDENCIAS: CORRELATOS NEUROANATÓMICOS DEL CONSUMO DE COCAÍNA, OPIÁCEOS, CANNABIS Y ÉXTASIS

Resumen. Introducción. El consumo de drogas se relaciona con alteraciones neurocognitivas vinculadas al funcionamiento de diversas regiones cerebrales. La aplicación de avanzadas técnicas de neuroimagen ha producido importantes avances en la investigación de por qué se producen alteraciones estables en los mecanismos cerebrales responsables de los procesos cognitivos y en qué mecanismos específicos intervienen las drogas de abuso. Objetivo. Discutir la evidencia disponible sobre la existencia de alteraciones cerebrales en consumidores de distintas drogas que presentan altos índices de prevalencia de consumo en las sociedades occidentales: cocaína, opiáceos, éxtasis y cannabis. Desarrollo. Se revisan los principales estudios de neuroimagen que han detectado alteraciones en la estructura y el funcionamiento cerebral de consumidores de drogas. Asimismo, se discuten los resultados de estudios de neuroimagen funcional que han analizado patrones de activación cerebral asociados a operaciones cognitivas específicas, como la memoria o las funciones ejecutivas. Conclusiones. Los consumidores de drogas presentan alteraciones significativas en extensas regiones corticales (especialmente, en el córtex frontal y temporal), subcorticales (amígdala, hipocampo y córtex insular) y basales (estriado). Estas alteraciones se asocian con patrones anormales de activación durante tareas cognitivas de memoria, inhibición y toma de decisiones. Los consumidores de cocaína presentan alteraciones cerebrales más acusadas y generalizadas. La integración de hallazgos neuropsicológicos y de neuroimagen indica que los procesos motivacionales, de memoria y control ejecutivo pueden ser claves para la rehabilitación de individuos drogodependientes. [REV NEUROL 2007; 44: 432-9]

Palabras clave. Córtex frontal. Drogodependencias. Funciones ejecutivas. Neuroimagen. Resonancia magnética funcional. Tomografía por emisión de positrones.

INTRODUCCIÓN

El consumo de drogas se ha relacionado con alteraciones neuropsicológicas vinculadas al funcionamiento de diversas regiones cerebrales [1]. Los sistemas cerebrales afectados por el consumo incluyen áreas directamente implicadas en los efectos agudos recompensadores de las drogas, pero también regiones implicadas en procesos cognitivos [2]. En los últimos años, el extraordinario desarrollo de las técnicas de imagen cerebral ha permitido investigar con mayor precisión la naturaleza, la localización y la extensión de estas alteraciones cerebrales asociadas al consumo de drogas (Tabla I). Por un lado, las técnicas de neuroimagen se han aplicado al estudio 'en vivo' de los efectos agudos de la administración de distintas sustancias, sus mecanismos de acción y su relación con el desarrollo de los procesos adictivos [3,4], y por otro estas técnicas se han aplicado al estudio de alteraciones estables relacionadas con los efectos crónicos del consumo de drogas sobre sistemas cerebrales implicados en mecanismos cognitivos. Estas alteraciones de carácter estable se relacionan más directamente con los déficit neuropsi-

cológicos observados en individuos drogodependientes, por lo que constituyen el principal foco de interés de esta revisión.

ALTERACIONES CEREBRALES ASOCIADAS AL CONSUMO DE DROGAS

El objetivo de esta revisión es discutir la creciente evidencia disponible sobre la existencia de alteraciones cerebrales en consumidores de distintas drogas que presentan elevados índices de prevalencia de consumo en las sociedades occidentales [5]. Aunque la mayoría de las sustancias psicoactivas comparten una serie de mecanismos de acción comunes en el cerebro, también presentan efectos diferenciados sobre el sistema nervioso central, por lo que presentaremos los hallazgos agrupados por sustancias. En concreto, revisaremos los hallazgos de neuroimagen obtenidos en consumidores de cocaína, opiáceos, éxtasis y cannabis. Para ello, discutiremos los resultados de estudios de neuroimagen estructural y funcional en condiciones basales y estudios de neuroimagen funcional en condiciones de activación asociada al rendimiento en tareas neuropsicológicas específicas (Tabla II).

Cocaína y psicoestimulantes Hallazgos estructurales

Diversos estudios han analizado la existencia de alteraciones morfológicas en consumidores de cocaína. Estos estudios se han centrado en el análisis de regiones prefrontales y regiones limbicosubcorticales. No obstante, el desarrollo de nuevas técnicas de análisis de imágenes, como la morfometría basada en análisis de vóxels (MBV), ha permitido un análisis más exhaustivo y detallado del conjunto del cerebro sin necesidad de deter-

Aceptado tras revisión externa: 30.10.06.

^a Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. ^b Instituto de Neurociencias F. Olóriz. Universidad de Granada. ^c Departamento de Medicina Nuclear. Hospital Virgen de las Nieves. Granada, España.

Correspondencia: Dr. Antonio Verdejo García. Unitat de Recerca en Farmacologia. Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona. Doctor Aiguader, 88. E-08003 Barcelona. Fax: +34 933 161 458. E-mail: averdejo@imim.es

Financiado por el proyecto BSO2003-07169 del Ministerio de Ciencia y Tecnología (MCYT).

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla I. Principales técnicas de neuroimagen utilizadas en el estudio de los correlatos neuroanatómicos del consumo de drogas.

Tipo de alteración	Técnicas de imagen
Estructural / sustancia gris	Resonancia magnética Morfometría basada en vóxeles (MBV- <i>software</i> SPM)
Estructural / sustancia blanca	Resonancia magnética (MBV) Tensor de difusión
Flujo / metabolismo	FDG-PET, SPECT
Sistemas neuroquímicos / receptores	PET/SPECT trazados con isótopos de corta vida que se adhieren a los receptores específicos (por ejemplo, racloprida)
Activación durante las tareas cognitivas	Resonancia magnética funcional PET trazado con oxígeno

SPM: *statistical parametric mapping*; FDG: fluordesoxiglucosa; PET: tomografía por emisión de positrones; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón simple.

minar *a priori* regiones de interés. Por ejemplo, Franklin et al [6] utilizaron esta técnica de análisis (MBV) en un grupo de consumidores de cocaína y detectaron reducciones de la densidad de la sustancia gris en diversas regiones prefrontales, el córtex temporal superior y las ínsulas. Debido a la implicación directa de las regiones prefrontales en los mecanismos de control ejecutivo normalmente afectados en consumidores de cocaína, Matochik et al [7] centraron sus análisis de MBV en 13 regiones de interés dentro de estas áreas prefrontales. En su estudio detectaron reducciones significativas de la concentración de la sustancia gris en 10 de esas 13 subdivisiones en el grupo de consumidores de cocaína. La existencia de reducciones de la concentración de la sustancia gris en regiones prefrontales es consistente con los resultados de diversos estudios previos con resonancia magnética en consumidores crónicos de cocaína [8-10]. No obstante, otros estudios han destacado la existencia de importantes alteraciones estructurales en el córtex temporal, en ausencia de alteraciones prefrontales, en individuos consumidores de cocaína y anfetaminas [11]. Por otro lado, un estudio específico de la morfología de la amígdala [12] mostró reducciones de hasta un 23% del volumen de esta región en consumidores de cocaína. Los estudios disponibles aún no permiten determinar si estas alteraciones se relacionan con efectos neurotóxicos de la sustancia o con trastornos del neurodesarrollo que predisponen al consumo de drogas [6,7,12].

Varios estudios recientes han revelado alteraciones de la sustancia blanca en consumidores de cocaína. Estas alteraciones se han observado en la sustancia blanca localizada entre las regiones prefrontales inferiores y el córtex insular y la amígdala [13-15], por lo que pueden relacionarse con disrupciones del circuito anatómico orbitofrontal, que conecta las regiones frontales inferiores con las estructuras del sistema límbico. Asimismo, se han observado reducciones de la integridad de las fibras de la sustancia blanca en la sección anterior del cuerpo calloso que pueden también relacionarse con las alteraciones del córtex frontal y el déficit en las funciones ejecutivas [16]. Se han detectado correlaciones entre la duración del consumo de cocaína y la densidad de la sustancia blanca en el córtex frontal [7].

Hallazgos funcionales

Diversos estudios han revelado alteraciones del flujo sanguíneo, la perfusión y el metabolismo regional del cerebro en consumi-

dores de cocaína y otros psicoestimulantes. Estas alteraciones se han observado preferentemente en áreas corticales prefrontales, parietales y temporales y en estructuras subcorticales como el estriado. Por ejemplo, Volkow et al [17] detectaron reducciones significativas del metabolismo regional del córtex prefrontal en consumidores de cocaína. Asimismo, se han detectado alteraciones estables de la perfusión cerebral de las regiones prefrontales, parietales y temporales en consumidores de cocaína, incluso después de períodos prolongados de abstinencia [18,19]. Estos resultados son consistentes con los hallazgos de neuroimagen funcional en otras drogas psicoestimulantes [20-22].

Los estudios del funcionamiento de sistemas neuroquímicos se han centrado en los circuitos dopaminérgicos, ya que se ha propuesto que los deterioros vinculados al consumo de cocaína se asocian con neuroadaptaciones provocadas por la sobreestimulación de las vías dopaminérgicas y la consecuente hipoactivación de estas vías una vez abandonado el consumo [23]. En este sentido, se han observado reducciones persistentes de la concentración basal de los receptores y los transportadores dopaminérgicos en el estriado y el córtex prefrontal en consumidores de cocaína y anfetaminas [17,24,25]. Asimismo, diversos estudios han investigado la disponibilidad de receptores dopaminérgicos a través del análisis de la respuesta 'en vivo' a la administración de sustancias que mimetizan los efectos farmacológicos agudos de los psicoestimulantes (como el metilfenidato). Estos estudios han mostrado niveles inferiores de ocupación de receptores dopaminérgicos D₂ en respuesta a la administración de fármacos psicoestimulantes en consumidores de cocaína y metanfetaminas en el córtex orbitofrontal y los ganglios basales [2,25,26]. Estos resultados indican reducciones de la actividad celular dopaminérgica, que puede ser reactiva a una progresiva hipersensibilización de la señalización dopaminérgica en respuesta a la estimulación continua producida por la droga [2].

Si bien existe un claro predominio de estudios de neuroimagen relacionados con la dopamina en consumidores de psicoestimulantes, también existe evidencia de alteraciones de los circuitos de la serotonina [27] y el ácido γ -aminobutírico [28] en consumidores de cocaína y anfetaminas.

Hallazgos anatómicos en condiciones de activación

Debido a la existencia de déficit específicos de las funciones ejecutivas en consumidores de cocaína [1] y la relevancia de estas alteraciones ejecutivas para el desarrollo de los procesos adictivos [29], la mayoría de estos estudios de imagen funcional se ha centrado en el análisis de procesos de memoria operativa (*working memory*), inhibición y toma de decisiones.

Por ejemplo, dos estudios recientes han analizado la activación cerebral asociada a la ejecución en tareas de inhibición. Utilizando el test de Stroop, Bolla et al [30] demostraron que los consumidores de cocaína presentaban una menor activación del córtex cingulado anterior y el córtex prefrontal lateral durante la condición de interferencia de esta tarea. En el caso de la tarea *go/no go* [31], se observaron reducciones de la activación del córtex cingulado anterior, el área suplementaria motora adyacente y el córtex insular durante los ensayos *no go* de la tarea. Asimismo, en una tarea de inhibición motora y *working memory*,

Tabla II. Descripción de las tareas cognitivas utilizadas en estudios de neuroimagen funcional en condiciones de activación.

Proceso cognitivo	Tareas computarizadas	Función
Memoria	Pares asociados	Emparejar dos estímulos previamente relacionados
Memoria de trabajo	<i>N-back</i>	Ante una serie continua de estímulos, responder cuando el estímulo objetivo se presenta después de uno ($n = 1$), dos ($n = 2$) o tres ($n = 3$) estímulos distractores
Inhibición	Stroop	Los estímulos son nombres de colores impresos en un color discordante. Nombrar el color en lugar de leer la palabra
	<i>Go / no go</i>	Responder con rapidez cuando se presenta el estímulo objetivo e inhibir la respuesta cuando se presentan estímulos distractores (por ejemplo, responder cuando aparece cualquier letra del abecedario, excepto la x)
Toma de decisiones	<i>Cambridge Gamble / Risk Task</i>	Elegir entre dos opciones de recompensa que producen un conflicto entre la probabilidad de ganar y la cantidad asociada (por ejemplo, elegir entre un 10% de posibilidades de ganar 100 euros o un 90% de ganar 10 euros)
	<i>Iowa Gambling Task</i>	Elegir entre cuatro barajas de cartas que producen ganancias/pérdidas que varían en el valor de las recompensas inmediatas y los castigos demorados (por ejemplo, dos barajas producen altas recompensas y castigos desproporcionados y dos barajas producen bajas recompensas pero pequeños castigos)

los consumidores de cocaína mostraron reducciones de la activación del córtex cingulado anterior y el córtex prefrontal [32].

Al igual que en el caso de otros procesos ejecutivos, el rendimiento de los consumidores de cocaína y anfetaminas en tareas de toma de decisiones se ha relacionado con una reducción de la activación de diversas regiones prefrontales, como el córtex prefrontal dorsolateral, el córtex orbitofrontal y el córtex cingulado anterior [33,34].

Heroína y opiáceos

Hallazgos estructurales

En comparación con la abundancia de estudios de neuroimagen estructural realizados en consumidores de psicoestimulantes, el volumen y la precisión de las investigaciones realizadas en los opiáceos son sensiblemente inferiores. Este fenómeno puede deberse a que algunos de los primeros estudios estructurales en consumidores de heroína no detectaron alteraciones morfológicas [35,36]. Sin embargo, estudios posteriores han puesto de manifiesto la presencia de alteraciones morfológicas corticales y de la sustancia blanca en consumidores de heroína, si bien parece que estas alteraciones son más leves que las detectadas en consumidores de cocaína o anfetaminas [15,37]. Por ejemplo, Pezawas et al [38] revelaron ensanchamientos del espacio ventricular y pericortical en consumidores de heroína e indicaron reducciones del volumen cerebral en estos individuos (especialmente, en el córtex frontal). Por otro lado, Lyoo et al [15] han documentado la presencia de hiperintensidades de la sustancia blanca profunda e insular adyacente al córtex prefrontal en consumidores de heroína con respecto a individuos controles, si bien estas alteraciones fueron más leves que las detectadas en consumidores de cocaína.

Hallazgos funcionales

Los estudios del flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral han detectado reducciones significativas del funcionamiento de diversas regiones corticales, con especial implicación del córtex frontal. Por ejemplo, Rose et al [39] observaron reducciones de la perfusión del córtex frontal en un 90% de los casos de consumidores de heroína analizados. No obstante, los defectos de perfusión mostraron recuperaciones significativas después de tres semanas de abstinencia. De modo similar, Pezawas et al [40] mos-

traron reducciones del flujo cerebral en diversos aspectos del córtex prefrontal y los ganglios basales en consumidores activos de heroína y metadona. Asimismo, Danos et al [41] mostraron reducciones del flujo cerebral del córtex frontal en consumidores de heroína durante el proceso de retirada de la sustancia. En contraste con los indicios de recuperación asociada a la abstinencia, Gerra et al [42] mostraron reducciones del metabolismo regional del córtex prefrontal y temporal en consumidores de heroína abstinentes durante al menos cuatro meses, si bien la interpretación de estos resultados está limitada por la presencia de trastornos psicopatológicos comórbidos en la muestra.

El análisis de los niveles de disponibilidad de neurotransmisores y de la concentración de metabolitos específicos también ha producido interesantes hallazgos en consumidores de opiáceos. Por ejemplo, Wang et al [43] analizaron la ocupación de receptores dopaminérgicos en respuesta a la administración de racloprida en un registro de tomografía por emisión de positrones (PET). Estos autores observaron que los consumidores de opiáceos presentaban reducciones significativas de los niveles de receptores dopaminérgicos D_2 en el estriado. Estos resultados son consistentes con los resultados de estudios fisiopatológicos *post mortem* en consumidores de heroína que han demostrado reducciones modestas de la concentración de dopamina y metabolitos precursores de la producción de serotonina en el estriado [37]. Por otro lado, en un estudio específico de análisis de metabolitos fosfolípidos y bioenergéticos implicados en el funcionamiento de sistemas neuroquímicos cerebrales, Kaufman et al [44] observaron reducciones metabólicas significativas relacionadas con índices de perfusión cerebral en consumidores de heroína.

Hallazgos anatómicos en condiciones de activación

Dos estudios recientes han analizado la actividad neural asociada al rendimiento de consumidores de heroína en tareas de inhibición del paradigma *go/no go*; se han producido resultados muy similares. Forman et al [45] analizaron mediante resonancia magnética funcional (RMf) la activación cerebral durante la ejecución de una tarea *go/no go*. Sus resultados mostraron que, en comparación con los individuos controles, los consumidores de heroína presentaban una reducción significativa de la actividad del córtex cingulado anterior asociada a los errores de comisión

de la tarea. En términos muy similares, Lee et al [46] demostraron que un grupo de consumidores activos de heroína presentaba una menor activación del córtex cingulado anterior y el giro frontal inferior durante la ejecución en otra versión de la tarea *go/no go*.

En tareas de toma de decisiones, Fishbein et al [47] mostraron una reducción de la actividad del córtex cingulado anterior durante la ejecución en una tarea de toma de decisiones (*Cambridge Gamble Task*) en policonsumidores en los que destacaba el consumo preferente de heroína. Asimismo, Ersche et al [34] mostraron alteraciones del córtex prefrontal dorsolateral y el córtex orbitofrontal en consumidores de opiáceos durante la ejecución en la misma tarea.

Éxtasis (MDMA)

Hallazgos estructurales

Dos estudios recientes han revelado la existencia de alteraciones morfológicas en consumidores de éxtasis. En el primer estudio [48] se aplicaron técnicas de análisis de MBV en un grupo de policonsumidores de éxtasis en situación de abstinencia con respecto a un grupo de individuos controles. Los resultados mostraron reducciones significativas de la sustancia gris en áreas del córtex frontal y temporal, el córtex cingulado anterior, el tronco cerebral y el cerebelo. En el segundo estudio [49], usando resonancia magnética de espectroscopia de protones, se observaron alteraciones morfológicas significativas en el hipocampo.

Hallazgos funcionales

Diversos estudios han observado alteraciones significativas del flujo y el metabolismo cerebral en consumidores de éxtasis. Por ejemplo, en un estudio en el que se combinaron registros de tomografía computarizada por emisión de fotón simple y resonancia magnética, con el objetivo de precisar la localización anatómica de los defectos de perfusión, Chang et al [50] observaron reducciones del flujo regional del córtex frontal dorsolateral, el parietal superior y el núcleo caudado. Dos estudios posteriores en los que se registró el metabolismo regional mediante PET en consumidores de éxtasis en situación de abstinencia obtuvieron resultados similares; observaron reducciones significativas del metabolismo en las regiones frontales, los ganglios basales, el hipocampo y la amígdala [51,52]. Asimismo, se observaron reducciones más acusadas en los consumidores de éxtasis que habían iniciado el uso de la sustancia antes de los 18 años.

Otro conjunto de estudios de neuroimagen funcional se ha centrado específicamente en el estudio de alteraciones relacionadas con la disponibilidad de serotonina, un neurotransmisor que se ha relacionado consistentemente con los efectos neurotóxicos del MDMA en humanos y animales [53,54]. Para ello, se han utilizado diversos trazadores específicos de la serotonina. Utilizando estas técnicas, diversos estudios han documentado la presencia de reducciones significativas de los niveles corticales de transportadores de serotonina en consumidores de éxtasis [55, 56]. Dos estudios recientes han contribuido a precisar la localización de las regiones cerebrales asociadas a la reducción de la disponibilidad de transportadores serotoninérgicos. Buchert et al [57], que utilizaron técnicas de MBV, detectaron unas reducciones significativas de la disponibilidad de transportadores de serotonina en el córtex cingulado posterior, el córtex temporal medial, el córtex occipital, el núcleo caudado, el tálamo y el tronco cerebral en consumidores abstinentes de MDMA. Asimismo, McCann et al [58] observaron reducciones globales de

los niveles de transportadores de serotonina en consumidores de éxtasis en situación de abstinencia. Las mayores reducciones se observaron en extensas áreas corticales y en el hipocampo.

Hallazgos anatómicos en condiciones de activación

En relación con la memoria episódica, Daumann et al [59] analizaron la actividad cerebral relacionada con las demandas de codificación y recuperación de una tarea específica (asociación de caras con profesiones) en un grupo de consumidores de éxtasis en situación de abstinencia. Sus resultados mostraron que los consumidores de éxtasis, con respecto a los controles, presentaban reducciones significativas de la activación del hipocampo izquierdo durante la fase de recuperación de la tarea.

En relación con la memoria operativa, Daumann et al han realizado una serie de estudios centrados en los correlatos neurales de la ejecución de consumidores de éxtasis en tareas de tipo *n-back*. Por ejemplo, en un primer estudio [60] documentaron reducciones de la activación de las regiones frontales y temporales e incrementos de la activación de las regiones parietales durante la ejecución de una tarea *n-back* en policonsumidores de éxtasis. En un intento de aislar los efectos asociados al consumo de éxtasis de los efectos del coabuso de otras sustancias, estos autores analizaron la actividad cerebral asociada a la tarea *n-back* en grupos de consumidores relativamente puros de éxtasis con respecto a grupos de policonsumidores y sujetos controles [61]. Sus resultados demostraron que el consumo de éxtasis se relacionaba específicamente con reducciones significativas de la activación de las regiones frontales y estriadas y con incrementos de la activación de áreas parietales durante la ejecución en la *n-back*. En un estudio posterior [62], estos autores también demostraron mediante un diseño longitudinal (con seguimiento de 18 meses) que los consumidores de éxtasis que continúan usando la sustancia (frente a los que abandonan el consumo) presentan incrementos significativos de la activación de extensas áreas parietales en las condiciones de mayor dificultad de la *n-back*. Asimismo, Jacobsen et al [63] también han revelado incrementos significativos de la activación del hipocampo izquierdo durante las condiciones de mayor dificultad de una *n-back* auditiva en un grupo de adolescentes policonsumidores de éxtasis. Utilizando un paradigma distinto de evaluación de la memoria operativa, que demanda el uso simultáneo de otras habilidades ejecutivas (por ejemplo, inhibición), Moeller et al [64] observaron un patrón de alteraciones similares en un grupo de consumidores abstinentes de éxtasis. Específicamente, sus resultados mostraron una mayor activación de las regiones del córtex prefrontal, el hipocampo, los ganglios basales y el tálamo.

Cannabis

Hallazgos estructurales

El consumo de cannabis se ha asociado a deterioros más acusados en poblaciones que se inician a edades más tempranas [65] y en mayores cantidades de la sustancia [66,67]. En consonancia con la noción de vulnerabilidad asociada a la edad de inicio del consumo, Wilson et al [68] detectaron reducciones del volumen global de la sustancia gris e incrementos del volumen global de la sustancia blanca en consumidores de cannabis que habían iniciado el consumo de droga antes de los 17 años. Por otro lado, un estudio reciente en el que se aplicaron técnicas de análisis de MBV en una población de consumidores de importantes cantidades de cannabis detectó la existencia de alteraciones focales en diversas regiones cerebrales de interés [69]. Estas alte-

raciones incluyen reducciones de la densidad del tejido de la sustancia gris en el giro hipocámpal e incrementos de la densidad del tejido de la sustancia blanca en el córtex parietal y temporal, el giro fusiforme y el giro parahipocámpal. Estas alteraciones son consistentes con los hallazgos de estudios neuropsicológicos en consumidores de cannabis que muestran un efecto específico residual del consumo de esta sustancia sobre los mecanismos de la memoria [70].

Hallazgos funcionales

Las alteraciones asociadas a los efectos residuales del cannabis se localizan de modo preferente en las regiones frontales [71-73] y en el cerebelo [72,74]. Por ejemplo, Lundqvist et al [73] detectaron reducciones significativas del flujo cerebral en el córtex prefrontal en consumidores abstinentes entre uno y tres días. Después de un período de abstinencia similar (media de 35 horas) Block et al [72] también revelaron reducciones del metabolismo del córtex prefrontal ventral y el cerebelo.

La relevancia de las alteraciones de los sistemas frontales también se ha documentado en un estudio en el que se analizaron los niveles plasmáticos de la enzima dopamina- β -hidroxilasa (que metaboliza la dopamina) en consumidores de cannabis después de un período de tres días de abstinencia [75]. Además de intervenir de manera indirecta sobre la producción de dopamina, el cannabis interactúa preferentemente con receptores específicos CB₁, que se expresan abundantemente en áreas como el hipocampo o el cerebelo, lo que explica en gran medida la importante implicación de estas áreas en las alteraciones funcionales asociadas al consumo de esta droga [72,74].

Hallazgos anatómicos en condiciones de activación

En relación con la memoria operativa, diversos estudios de RMf han producido resultados contradictorios. Por ejemplo, en un estudio inicial de Yurgelun-Todd et al [76] se registró la actividad cerebral asociada a la ejecución de un grupo de consumidores de cannabis en una tarea de memoria de trabajo espacial. El grupo de consumidores mostró una reducción de la actividad en la región prefrontal dorsolateral y un incremento de la actividad del córtex cingulado anterior. Sin embargo, en un estudio posterior en el que también se empleó RMf y una tarea de memoria operativa espacial, los mismos autores obtuvieron resultados discrepantes [77]. En este caso, los consumidores de cannabis mostraron una mayor activación del córtex prefrontal dorsolateral y cingulado anterior (relacionados con la memoria operativa), pero también de otras regiones normalmente no implicadas en los procesos de memoria operativa, como los ganglios basales. En este caso, los autores hipotizaron que los consumidores de cannabis podían haber compensado las alteraciones en las regiones normalmente implicadas en la memoria operativa recurriendo a la hiperactivación de estas regiones y a la implicación de otras regiones normalmente no relacionadas con estos procesos. En contraste, otros estudios han demostrado la existencia de reducciones significativas de la activación de las áreas frontales y temporales (incluyendo el hipocampo) en respuesta a las demandas de tareas de otras modalidades de memoria, como la memoria episódica [78] y la atención [79].

Dos estudios han analizado los patrones de actividad neural asociados al rendimiento en el test de Stroop en consumidores de cannabis. Eldreth et al [80] mostraron que estos consumidores presentaban una menor activación del córtex cingulado anterior y prefrontal dorsolateral durante la condición de interferen-

cia del test de Stroop. De modo similar, Gruber y Yurgelun-Todd [81] corregistraron imágenes de RMf y tensor de difusión durante la ejecución de consumidores crónicos de cannabis en el Stroop. Los resultados del registro metabólico (RMf) mostraron que los consumidores de cannabis presentaban reducciones de la actividad del córtex cingulado anterior y prefrontal dorsolateral que se relacionaban con un incremento de los errores de comisión en la condición de interferencia. Por otro lado, los resultados del registro del tensor de difusión mostraron incrementos de la difusividad de los tractos de la sustancia blanca en áreas adyacentes al córtex frontal y cingulado.

Los resultados de los estudios de inhibición son consistentes con los resultados obtenidos en un estudio de toma de decisiones [82] en el que los consumidores de cannabis mostraron una activación inferior del córtex orbitofrontal y el córtex prefrontal dorsolateral unida a un incremento de la activación del cerebelo durante su ejecución en una tarea de toma de decisiones (*Iowa Gambling Task*). Estos datos confirman la implicación de distintas subdivisiones del córtex prefrontal y el cerebelo en las alteraciones cerebrales vinculadas al consumo de cannabis. También se han detectado alteraciones del córtex cingulado anterior y el área suplementaria motora adyacente durante la ejecución de consumidores de cannabis en tareas psicomotoras [83].

CONCLUSIONES

Los hallazgos en consumidores de cocaína revelan alteraciones significativas y estables en diversas regiones dentro del córtex prefrontal, en la sustancia blanca subyacente y en una serie de estructuras subcorticales que incluyen las ínsulas, la amígdala y los ganglios basales. En consonancia, los estudios de imagen funcional han demostrado que estas mismas regiones muestran una actividad reducida en respuesta a las demandas de tareas de memoria operativa, inhibición y toma de decisiones. También se han observado correlaciones significativas entre el metabolismo basal de las áreas prefrontales y el rendimiento en tareas de función ejecutiva. Por tanto, las alteraciones observadas en estos estudios pueden contribuir a explicar los déficit cognitivos y motivacionales de los consumidores de cocaína. Con respecto a las alteraciones observadas en la cocaína, los consumidores de opiáceos presentan alteraciones estructurales y funcionales más leves que, además, parecen ser parcialmente reversibles en función de la abstinencia. No obstante, estos déficit pueden tener importantes repercusiones funcionales, ya que estos consumidores presentan reducciones de la actividad de diversas regiones prefrontales durante la ejecución en tareas cognitivas.

En el caso del consumo de éxtasis, las alteraciones cerebrales más consistentes se relacionan con reducciones significativas de la disponibilidad de transportadores serotoninérgicos en diversas regiones. En condiciones de activación, durante tareas de memoria episódica y memoria operativa, los consumidores de éxtasis demuestran alteraciones de los patrones de activación de áreas especializadas en estos procesos y una mayor activación de áreas habitualmente no asociadas con ellos, lo que puede reflejar mecanismos cerebrales de compensación.

Investigaciones recientes han demostrado la existencia de alteraciones morfológicas leves en grandes consumidores de cannabis y en consumidores que inician el uso de la sustancia a edades más tempranas, lo que indica un incremento de la vulnerabi-

lidad a la toxicidad de la sustancia en poblaciones adolescentes (que también se ha descrito en consumidores de éxtasis). Los consumidores de cannabis presentan importantes alteraciones funcionales en diversas áreas prefrontales, temporales y en el cerebelo, por lo que, en condiciones de activación, tienden a presentar patrones anormales de actividad en tareas cognitivas muy demandantes, incluyendo pruebas motoras, de inhibición y de toma de decisiones. Investigaciones futuras deberán abordar

la relación entre las alteraciones cerebrales y los posibles síntomas de psicosis cannábica [84].

Los resultados de neuroimagen en distintas drogas son consistentes con los hallazgos neuropsicológicos previos [1] y confirman que los procesos motivacionales (por ejemplo, de valoración de incentivos y recompensas), de memoria y de control ejecutivo deben ser objetivos clave en la rehabilitación de individuos drogodependientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Verdejo-García A, López-Torrecillas F, Orozco C, Pérez-García M. Clinical implications and methodological challenges in the study of the neuropsychological correlates of cannabis, stimulant and opioid abuse. *Neuropsychol Rev* 2004; 14: 1-41.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology* 2004; 47: 3-13.
- Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, et al. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 1997; 19: 591-611.
- Risinger RC, Salmeron BJ, Ross TJ, Amen SL, Sanfilippo M, Hoffman RG, et al. Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. *Neuroimage* 2005; 28: 904-14.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Annual Report 2005: the state of the drugs problem in Europe. URL: <http://ar2005.emcdda.eu.int/download/ar2005-en.pdf>. [06.12.2005].
- Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, Gray JD, Croft JR, Dackis CA, et al. Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 134-42.
- Matochik JA, London ED, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI. Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 2003; 19: 1095-102.
- Liu X, Matochick JA, Cadet J, London ED. Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology* 1998; 18: 243-52.
- Fein G, Di Sclafani V, Meyerhoff DJ. Prefrontal cortical volume reduction associated with frontal cortex function deficit in 6-week abstinent crack-cocaine dependent men. *Drug Alcohol Depend* 2002; 68: 87-93.
- O'Neill J, Cardenas VA, Meyerhoff DJ. Separate and interactive effects of cocaine and alcohol dependence on brain structures and metabolites. *Addict Biol* 2001; 6: 347-61.
- Bartzokis G, Beckson M, Lu PH, Edwards N, Rapoport R, Wiseman E, et al. Age-related brain volume reductions in amphetamine and cocaine addicts and normal controls: implications for addiction research. *Psychiatry Res* 2000; 98: 93-102.
- Makris N, Gasic GP, Seidman LJ, Goldstein JM, Gastfriend DR, Elman I, et al. Decreased absolute amygdala volume in cocaine addicts. *Neuron* 2004; 44: 729-40.
- Lim KO, Choi SJ, Pomara N, Wolkin A, Rotrosen JP. Reduced frontal white matter integrity in cocaine dependence: a controlled diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 890-5.
- Bartzokis G, Goldstein IB, Hance DB, Beckson M, Shapiro D, Lu PH, et al. The incidence of T₂-weighted MR imaging signal abnormalities in the brain of cocaine-dependent patients is age-related and region-specific. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1628-35.
- Lyoo IK, Streeter CC, Ahn KH, Lee HK, Pollack MH, Silveri MM, et al. White matter hyperintensities in subjects with cocaine and opiate dependence and healthy comparison subjects. *Psychiatry Res* 2004; 131: 135-45.
- Moeller FG, Hasan KM, Steinberg JL, Kramer LA, Dougherty DM, Valdes I, et al. Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 610-7.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Hitzeman R, Logan J, Schlyer DJ, et al. Decreased dopamine D₂ receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 1993; 14: 169-77.
- Gottschalk PC, Kosten TR. Cerebral perfusion defects in combined cocaine and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2002; 68: 95-104.
- Kosten TR. Pharmacotherapy of cerebral ischemia in cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 1998; 49: 133-44.
- Chang L, Ernst T, Speck O, Patel H, DeSilva M, Leonido-Yee M, et al. Perfusion MRI and computerized cognitive test abnormalities in abstinent methamphetamine users. *Psychiatry Res* 2002; 114: 65-79.
- Volkow ND, Chang L, Wang G, Fowler JS, Ding Y, Sedler M, et al. Low level of brain dopamine D₂ receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2015-21.
- Volkow ND, Chang L, Wang G, Fowler JS, Franceschi D, Sedler MJ, et al. Higher cortical and lower subcortical metabolism in detoxified methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 383-9.
- Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Neuropsychological correlates of drug abuse. In Kaufman MJ, ed. *Brain imaging in substance abuse: research, clinical and forensic applications*. Totowa, NJ: Humana Press; 2001. p. 199-229.
- Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y, Matsunaga T, Tsukada H, Okada H, et al. Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1206-14.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzeman R, et al. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 1997; 386: 830-3.
- Schlaepfer TE, Pearlson GD, Wong DF, Marenco S, Dannals RF. PET study of competition between intravenous cocaine and [¹¹C]raclopride at dopamine receptors in human subjects. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1209-13.
- Paine TA, Dringenberg HC, Olmstead MC. Effects of chronic cocaine on impulsivity: relation to cortical serotonin mechanisms. *Behav Brain Res* 2003; 147: 135-47.
- Ke Y, Streeter CC, Nassar LE, Sarid-Segal O, Hennen J, Yurgelun-Todd DA, et al. Frontal GABA levels in cocaine dependence: a two-dimensional, J-resolved magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Res* 2004; 130: 283-93.
- Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1642-52.
- Bolla KI, Ernst M, Kiehl K, Mouratidis M, Eldreth D, Contoreggi C, et al. Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *J Neuro-psychiatry Clin Neurosci* 2004; 16: 456-64.
- Kaufman JN, Ross TJ, Stein EA, Garavan H. Cingulate hypoactivity in cocaine users during a go-no go task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2003; 23: 7839-43.
- Hester R, Garavan H. Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence from discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *J Neurosci* 2004; 24: 11017-22.
- Bolla KI, Eldreth DA, London ED, Kiehl KA, Mouratidis M, Contoreggi C, et al. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage* 2003; 19: 1085-94.
- Ersche KD, Fletcher PC, Lewis SJG, Clark L, Stocks-Gee G, London M, et al. Abnormal frontal activations related to decision-making in current and former amphetamine- and opiate-dependent individuals. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 180: 612-23.
- Aasly J, Storsaeter O, Nilsen G, Smevik O, Rinck P. Minor structural brain changes in young drug abusers. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 210-4.
- Amass L, Nardin R, Mendelson JH, Teoh SK, Woods BT. Quantitative magnetic resonance imaging in heroin- and cocaine-dependent men: a preliminary study. *Psychiatry Res* 1992; 45: 15-23.
- Kish SJ, Kalasinsky KS, Derkach P, Schmunk GA, Guttman M, Ang L, et al. Striatal dopaminergic and serotonergic markers in human heroin users. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 561-7.
- Pezawas LM, Fischer G, Diamant K, Schneider C, Schindler SD, Thurnher M, et al. Cerebral CT findings in male opioid-dependent patients: stereological, planimetric and linear measurements. *Psychiatry Res* 1998; 83: 139-47.
- Rose JS, Branchey M, Buydens-Branchey L, Stapleton JM, Chasten K, Werrell A, et al. Cerebral perfusion in early and late opiate withdrawal: a technetium-99m-HMPAO SPECT study. *Psychiatry Res* 1996; 67: 39-47.
- Pezawas LM, Fischer G, Podreka I, Schindler S, Brücke T, Jagsch R, et

- al. Opioid addiction changes cerebral blood flow symmetry. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 67-73.
41. Danos P, Kasper S, Grunwald F, Klemm E, Krappel C, Broich K, et al. Pathological regional cerebral blood flow in opiate-dependent patients during withdrawal: a HMPAO-SPECT study. *Neuropsychobiology* 1998; 37: 194-9.
 42. Gerra G, Calbani B, Zaimovic A, Sartori R, Ugolotti G, Ippolito L, et al. Regional cerebral blood flow and comorbid diagnosis in abstinent opioid addicts. *Psychiatry Res* 1998; 83: 117-26.
 43. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Hitzemann RJ, Pappas NS, et al. Dopamine D₂ receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone precipitated withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16: 174-82.
 44. Kaufman MJ, Pollack MH, Villafuerte RA, Kukes TJ, Rose SL, Mendelson JH, et al. Cerebral phosphorus metabolite abnormalities in opiate-dependent polydrug abusers in methadone maintenance. *Psychiatry Res* 1999; 90: 143-52.
 45. Forman SD, Dougherty GG, Casey BJ, Siegle GJ, Braver TS, Barch DS, et al. Opiate addicts lack error-dependent activation of rostral anterior cingulate. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 531-7.
 46. Lee TM, Zhou WH, Luo XJ, Yuen KS, Ruan XZ, Weng XC. Neural activity associated with cognitive regulation in heroin users: a fMRI study. *Neurosci Lett* 2005; 382: 211-6.
 47. Fishbein DH, Eldreth DL, Hyde C, Matochik JA, London ED, Contoreggi C, et al. Risky decision-making and the anterior cingulate cortex in abstinent drug abusers and nonusers. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005; 23: 119-36.
 48. Cowan RL, Lyoo IK, Sung SO, Ahn KH, Kim MJ, Hwang J, et al. Reduced cortical gray matter density in human MDMA (ecstasy) users: a voxel-based morphometry study. *Drug Alcohol Depend* 2003; 72: 225-35.
 49. Daumann J, Fischermann T, Pilatus U, Thron A, Moeller-Hartman W, Gouzoulis-Mayfrank E. Proton magnetic resonance spectroscopy in ecstasy (MDMA) users. *Neurosci Lett* 2004; 362: 113-6.
 50. Chang L, Grob CS, Ernst T, Itti L, Mishkin FS, José-Melchor R, et al. Effects of ecstasy [3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)] on cerebral blood flow: a co-registered SPECT and MRI study. *Psychiatry Res* 2000; 98: 15-28.
 51. Buchert R, Obrocky J, Thomasius R, Valterlein O, Petersen K, Jenicke L, et al. Long-term effects of ecstasy abuse on the human brain studied by FDG PET. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 889-97.
 52. Obrocky J, Schmoltd A, Buchert R, Andresen B, Petersen K, Thomasius R. Specific neurotoxicity of chronic use of ecstasy. *Toxicol Lett* 2002; 127: 285-97.
 53. McCann UD, Szabo Z, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA. Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA ('ecstasy') on brain serotonin neurons in human beings. *Lancet* 1998; 352: 1433-7.
 54. Taffe MA, Davis SA, Yuan J, Schroeder R, Hatzidimitriou G, Parsons LH, et al. Cognitive performance of MDMA-treated rhesus monkeys: sensitivity to serotonergic challenge. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 993-1005.
 55. Reneman L, Lavalaye J, Schmand B, De Wolff FA, Van den Brink W, Heeten GJ, et al. Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or 'ecstasy'): preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 901-6.
 56. Thomasius R, Petersen K, Buchert R, Andresen B, Zapletalova P, Wartberg L, et al. Mood, cognition and serotonin transporter availability in current and former ecstasy (MDMA) users. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 167: 85-96.
 57. Buchert R, Thomasius R, Wilke F, Petersen K, Nebeling B, Obrocky J, et al. A voxel-based PET investigation of the long-term effects of 'ecstasy' consumption on brain serotonin transporters. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1181-9.
 58. McCann UD, Szabo Z, Seckin E, Rosenblatt P, Mathews WB, Ravert HT, et al. Quantitative PET studies of the serotonin transporter in MDMA users and controls using [¹¹C]McN5652 and [¹¹C]DASB. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1741-50.
 59. Daumann J, Fischermann T, Heekeren K, Henke K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E. Memory-related hippocampal dysfunction in polydrug ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) users. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 180: 607-11.
 60. Daumann J, Fimm B, Willmes K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E. Cerebral activation in abstinent ecstasy (MDMA) users during a working memory task: a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003; 16: 479-87.
 61. Daumann J, Schnitker R, Weidemann J, Schnell K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E. Neural correlates of working memory in pure and polyvalent ecstasy (MDMA) users. *Neuroreport* 2004; 15: 1983-7.
 62. Daumann J, Fischermann T, Heekeren K, Thron A, Gouzoulis-Mayfrank E. Neural mechanisms of working memory in ecstasy (MDMA) users who continue or discontinue ecstasy and amphetamine use: evidence from an 18-month longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 349-55.
 63. Jacobsen LK, Menci WE, Pugh KR, Skudlarski P, Krystal JH. Preliminary evidence of hippocampal dysfunction in adolescent MDMA ('ecstasy') users: possible relationship to neurotoxic effects. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 173: 383-90.
 64. Moeller FG, Steinberg JL, Dougherty DM, Narayana PA, Kramer LA, Renshaw PF. Functional MRI study of working memory in MDMA users. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 177: 185-94.
 65. Pope Jr HG, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend* 2003; 69: 303-10.
 66. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 2002; 59: 1337-43.
 67. Verdejo-García A, López-Torrecillas F, Aguilar de Arcos F, Pérez-García M. Differential effects of MDMA, cocaine and cannabis use severity on distinctive components of the executive functions in polysubstance users: a multiple regression analysis. *Addict Behav* 2005; 30: 89-101.
 68. Wilson W, Mathew R, Turkington T, Hawk T, Coleman RE, Provenzale J. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis* 2000; 19: 1-22.
 69. Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI. Altered brain tissue composition in heavy marijuana smokers. *Drug Alcohol Depend* 2005; 77: 23-30.
 70. Grant I, González R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta analytic review. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 679-89.
 71. Amen DG, Waugh M. High resolution brain SPECT imaging of marijuana smokers with AD/HD. *J Psychoactive Drugs* 1998; 20: 209-14.
 72. Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Ponto LL, Ghoneim MM, et al. Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. *Neuroreport* 2000; 11: 749-53.
 73. Lundqvist T, Jönsson S, Warkentin S. Frontal lobe dysfunction in long-term cannabis users. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 437-43.
 74. Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Valentine A, et al. Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res* 1996; 67: 29-38.
 75. Markianos M, Stefanis C. Effects of acute cannabis use and short-term deprivation on plasma prolactin and dopamine-beta-hydroxylase in long-term users. *Drug Alcohol Depend* 1982; 9: 251-5.
 76. Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Hanson RA, Baird AA, Renshaw P, Pope HG. Residual effects of marijuana use: a fMRI study. Proceedings of the 60th annual scientific meeting of the college on problems of drug dependence. *NIDA Res Monogr* 1999; 179: 78.
 77. Kanayama G, Rogowska J, Pope HG, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 176: 239-47.
 78. Block RI, Erwin WJ, Ghoneim MM. Chronic use and cognitive impairments. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 73: 491-504.
 79. O'Leary DS, Block RI, Koeppe JA, Flaum M, Schultz SK, Adreassen NC, et al. Effects of smoking marijuana on brain perfusion and cognition. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 802-16.
 80. Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL, Bolla KI. Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *Neuroimage* 2004; 23: 914-20.
 81. Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: a pilot investigation. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005; 23: 107-18.
 82. Bolla KI, Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL. Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *Neuroimage* 2005; 26: 480-92.
 83. Pillay SS, Rogowska J, Kanayama G, Jon DI, Gruber S, Simpson N, et al. Neurophysiology of motor function following cannabis discontinuation in chronic cannabis smokers: a fMRI study. *Drug Alcohol Depend* 2004; 76: 261-71.
 84. Iversen L. Long-term effects of exposure to cannabis. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 69-72.

*NEUROIMAGING AND DRUG ADDICTION: NEUROANATOMICAL
CORRELATES OF COCAINE, OPIATES, CANNABIS AND ECSTASY ABUSE*

Summary. Introduction. *Drug abuse is related to neurocognitive alterations linked to the functioning of several areas of the brain. The application of advanced neuroimaging techniques has allowed important advances to be made in research being conducted on why stable disorders are produced in the brain mechanisms responsible for the cognitive processes and on determining exactly what mechanisms drugs of abuse are involved in.* Aim. *To discuss the evidence available regarding the existence of alterations in the brains of consumers of the most prevalent drugs of abuse in western societies, that is, cocaine, opiates, ecstasy and cannabis.* Development. *We review the main neuroimaging studies that have detected alterations in the brain structure and functioning of drug abusers. Likewise, we also discuss the findings from functional neuroimaging studies that have analysed patterns of brain activation associated to specific cognitive operations, such as memory or the executive functions.* Conclusions. *Drug abusers present significant alterations in extensive areas of the cortex (especially in the frontal and temporal cortex), subcortex (amygdala, hippocampus and insular cortex) and basal regions (striatum). These alterations are associated with abnormal patterns of activation during cognitive memory tasks, inhibition and decision-making. Cocaine abusers present more pronounced and generalised alterations in the brain. By combining neuropsychological and neuroimaging findings it has been shown that the motivational, memory and executive control processes can play a key role in rehabilitating drug addicts.* [REV NEUROL 2007; 44: 432-9]

Key words. *Drug addiction. Executive functions. Frontal cortex. Functional magnetic resonance imaging. Neuroimaging. Positron emission tomography.*