



UNIVERSIDAD CEU CARDENAL HERRERA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGÍA, FARMACOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA

**BASES NEUROANATÓMICAS Y NEUROFUNCIONALES DEL TRASTORNO
DE ABUSO DE ALCOHOL Y SU RELACIÓN CON LA IMPULSIVIDAD:
ESTUDIO MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA**

Tesis presentada por:

SAMUEL ASENSIO ALCAIDE

Dirigida por: Prof. Dr. D. FRANCISCO JAVIER ROMERO GÓMEZ

Valencia 2011

Esta tesis ha sido realizada gracias a una Beca predoctoral FPU concedida por la Universidad CEU-Cardenal Herrera, de 2004 a 2009, con el soporte del Ministerio de Ciencia e Innovación SAF 2007/66801, Ministerio de Sanidad y Consumo Plan Nacional Sobre Drogas 2010/059, Copérnicus Santander, la FEPAD, y la Dirección General de Drogodependencias.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE DE FIGURAS.....	1
ÍNDICE DE TABLAS.....	2
1. PRESENTACIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	4
2. INTRODUCCIÓN.....	7
2.1 LA ADICCIÓN: UNA ENFERMEDAD.....	7
2.1.1 Acción de las drogas sobre el cerebro.....	9
2.1.2 Factores de riesgo y de protección.....	11
2.1.2.1 La predisposición genética.....	13
2.1.2.2 Los fenómenos epigenéticos y la plasticidad cerebral.....	13
2.1.2.3 El desarrollo de las funciones ejecutivas.....	14
2.1.2.4 El estrés.....	15
2.1.2.5 Los procesos de socialización y el desarrollo de la personalidad.....	16
2.1.2.6 La vulnerabilidad y la resiliencia.....	17
2.1.3 Modelos Neurocientíficos de las Adicciones.....	19
2.1.3.1 Modelo de la sensibilización al incentivo.....	20
2.1.3.2 Modelo de alostasis y estrés.....	21
2.1.3.3 Modelo de transición impulsividad-hábitos compulsivos.....	22
2.1.3.4 Modelo del “Daño en la Atribución de Relevancia y la Inhibición de Respuesta”.....	24
2.1.3.5 Modelo del marcador somático aplicado a las adicciones...	24
2.1.3.6 Modelo unificado de adicción: Vulnerabilidades en los procesos de decisión.....	26
2.2 EL ALCOHOL.....	27
2.2.1 El alcohol: La sustancia.....	27
2.2.2 Farmacocinética del alcohol.....	28
2.2.2.1 Absorción.....	28
2.2.2.2 Distribución.....	28
2.2.2.3 Eliminación.....	29
2.2.3 Efectos del consumo de alcohol.....	29
2.2.3.1 Efectos a corto plazo.....	29
2.2.3.2 Efectos a largo plazo.....	30
2.2.4 Abuso y dependencia de alcohol.....	31
2.2.5 El consumo de alcohol en España.....	34
2.2.5.1 El consumo dealcohol entre los jóvenes.....	36

2.3 BASES NEUROBIOLÓGICAS Y CONDUCTUALES DEL DESARROLLO DE LA DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS.....	39
2.3.1 Psicobiología de la Adicción: Sinapsis y neurotransmisión.....	39
2.3.1.1 Neurobiología y tratamiento farmacológico de la adicción al alcohol.....	42
2.3.2. Circuitos neuronales y estructuras anatómicas relacionadas con las conductas adictivas.....	43
2.3.2.1 El córtex frontal.....	45
2.3.2.1.1 Neuroanatomía del córtex frontal.....	45
2.3.2.1.2 Conexiones córtico-subcorticales del córtex frontal con otras estructuras.....	47
2.3.2.2 La vía dopaminérgica mesolímbica.....	50
2.4 NEUROIMAGEN Y NEUROPSICOLOGÍA EN LA ADICCIÓN AL ALCOHOL.....	53
2.4.1 Neuroimagen: Hallazgos estructurales y funcionales en la adicción al alcohol.....	53
2.4.1.1 Hallazgos estructurales.....	50
2.4.1.1.1 Hallazgos estructurales macroestructurales.....	53
2.4.1.1.1.1 Estudios transversales.....	53
2.4.1.1.1.2 Estudios longitudinales.....	57
2.4.1.1.2 Alteraciones microestructurales en el alcoholismo.....	58
2.4.1.2 Hallazgos funcionales.....	60
2.4.1.2.1 Alteraciones funcionales durante la intoxicación.....	60
2.4.1.2.2 Alteraciones funcionales mediadas por receptores.....	61
2.4.1.2.3 Alteraciones funcionales en tareas cognitivas....	63
2.4.1.3 Alteraciones del sistema frontocerebelar en el alcoholismo.....	65
2.4.1.4 Alteraciones en la respuesta a estímulos condicionados.....	69
2.4.2 Déficits neuropsicológicos asociados al consumo de alcohol.....	70
2.4.2.1 Alteración de la memoria y las funciones ejecutivas en la dependencia alcohólica.....	70
2.4.2.1.1 Afectación de la memoria en la dependencia alcohólica.....	71
2.4.2.1.2 Afectación de las funciones ejecutivas en la dependencia alcohólica.....	72
2.4.2.2 Alteración de la atención y las funciones ejecutivas en el abuso de alcohol.....	73

2.5 LA IMPULSIVIDAD: FACTOR DE VULNERABILIDAD PARA LA ADICCIÓN.....	77
2.5.1 La impulsividad.....	77
2.5.1.1 Medidas de impulsividad autoinformadas.....	78
2.5.1.2 Medidas objetivas de impulsividad.....	79
2.5.2 La impulsividad en los trastornos por consumo de sustancias.....	80
2.5.3 La impulsividad en los trastornos por consumo de alcohol.....	86
2.5.3.1 Medidas autoinformadas.....	86
2.5.3.2 Estudios neuropsicológicos.....	86
2.6 FUNCIONES EJECUTIVAS, ATENCIÓN Y STROOP.....	89
2.6.1 Conceptualización, modelos teóricos y sustratos cerebrales de las funciones ejecutivas.....	89
2.6.1.1 Definición y características generales de las funciones ejecutivas.....	89
2.6.1.2 Sustratos cerebrales y organización de las funciones ejecutivas.....	90
2.6.1.3 Modelos teóricos de funcionamiento ejecutivo.....	98
2.6.2 El proceso atencional.....	101
2.6.2.1 Atención y Sistema Atencional Supervisor (SAS).....	104
2.6.2.2 Neuroanatomía de la atención.....	106
2.6.2.3 La “red-por-defecto” cerebral.....	108
2.6.3 El Test de Colores y Palabras Stroop.....	110
2.6.3.1 Mecanismos cerebrales implicados en la tarea Stroop....	112
2.6.3.1.1 Teoría del control del conflicto.....	114
2.6.3.1.1.1 Detección del conflicto.....	116
2.6.3.1.2 Mecanismos de control tras la detección del conflicto.....	118
2.7 LA TÉCNICA: RESONANCIA MAGNÉTICA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL.....	120
2.7.1 Imagen por Resonancia Magnética estructural.....	120
2.7.1.1 El origen.....	120
2.7.1.2 La técnica.....	120
2.7.1.3 Morfometría basada en el vóxel (VBM).....	122
2.7.1.4 Ventajas de la fMRI.....	123
2.7.1.5 Inconvenientes y contraindicaciones de la fMRI.....	123
2.7.2 Imagen por Resonancia Magnética funcional.....	124
2.7.2.1 El origen.....	124
2.7.2.2 Características del contraste BOLD.....	128
2.7.2.3 Comparación con estudios de PET.....	132
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	133

4. ESTUDIO I: ALTERACIONES ESTRUCTURALES EN EL ABUSO DE ALCOHOL Y SU RELACIÓN CON LA IMPULSIVIDAD.....	134
4.1 OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	134
4.2 MATERIAL Y MÉTODO.....	134
4.2.1 Sujetos.....	134
4.2.2 Procedimiento.....	135
4.2.3 Análisis de los datos.....	137
4.3 RESULTADOS.....	140
4.3.1 Pruebas psicológicas y sociodemográficas.....	140
4.3.2 Resultados VBM.....	142
4.4 DISCUSIÓN ESTUDIO I.....	146
5. ESTUDIO II: ALTERACIONES EN LA RESPUESTA A LA TAREA STROOP MEDIDA CON FMRI EN ABUSADORES DE ALCOHOL Y SU RELACIÓN CON LA IMPULSIVIDAD.....	153
5.1 OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	153
5.2 MÉTODO.....	154
5.2.1 Sujetos.....	154
5.2.2 Material.....	154
5.2.2.1 Test de Stroop adaptado a la fMRI.....	154
5.2.2.2 Aparatos de presentación y respuesta a los estímulos....	157
5.2.3 Protocolo.....	159
5.2.4 Análisis de los datos.....	160
5.2.4.1 Medidas conductuales.....	160
5.2.4.2 Preparación de los datos de Fmri.....	161
5.2.4.3 Análisis de segundo orden.....	164
5.2.4.4 Análisis de regresión.....	166
5.3 RESULTADOS	
5.3.1 Resultados conductuales.....	166
5.3.2 Resultados de fMRI.....	169
5.3.2.1 Efecto principal de la CONDICIÓN.....	173
5.3.2.2 Efecto principal del GRUPO.....	176
5.3.2.3 Interacción CONDICIÓN x GRUPO.....	179
5.3.3 Correlaciones.....	183

5.4 DISCUSIÓN ESTUDIO II	187
5.4.1 Activación general durante la tarea.....	187
5.4.2 Efecto de la CONDICIÓN.....	190
5.4.3 Efecto del GRUPO.....	192
5.4.4 Interacción CONDICIÓN x GRUPO.....	196
6. CONCLUSIONES	203
7. EXTENDED SUMMARY OF THE THESIS	204
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	261
9. ANEXOS	293
Anexo 1. Consentimiento Informado.....	294
Anexo 2. Documento de Información sobre la realización de Resonancia Magnética Funcional.....	295
Anexo 3. Autorización del Comité de Ensayos e Investigación Clínica del Hospital Arnau de Villanova de Valencia.....	296

El Señor mira desde el cielo, se fija en todos los hombres.
Desde su morada observa a todos los habitantes de la tierra:
él modeló cada corazón, y comprende todas sus acciones.

Sal 32, 13-15

AGRADECIMIENTOS

A pesar de mi clara tendencia al desagradecimiento, no quiero dejar pasar esta oportunidad para dar las gracias a las personas que me han ayudado y animado a realizar este trabajo.

A mi mujer, Isabel, por apoyarme en todo y enseñarme (y seguir haciéndolo), con cuerda floja, que la ciencia de la familia es mucho más apasionante e importante que la neuroimagen. A mis hijos David, Sofía y Gracia, espero compensarles mis ausencias. A mi director de tesis, Javier Romero, por su confianza en mi capacidad e ilusión. A M^a Jesús, por su amistad y paciencia. A Miguel Ángel y Carmina, por ser fuentes de pacientes y ojos clínicos. A mis compañeros de camino, Inma, Rosa, Leticia, Jose Manuel, Marías, Jorge, Raquel, Antonio... por su apoyo, paciencia, por los incontables favores y por compartir conmigo su conocimiento. A Rita y Katja, por aceptarme en sus equipos donde he aprendido tanto. A todos mis hermanos por sus ánimos, preguntas, y porque siempre estarán ahí. A mis padres por su amor incondicional y porque junto con mis padrinos me inculcaron la búsqueda de la verdad.

Quiero agradecer vuestro cariño a todos los que me habéis dado luz, me habéis cubierto, orientado, soportado, escuchado, esperado, habéis cuidado, rezado, y organizado tantas cosas para que pudiera acabar este trabajo que, para Gloria de Dios, espero sea útil a la sociedad.

A todos vosotros,
Gracias.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1: Factores de riesgo para el abuso de sustancias.....	18
Tabla 2.2: Criterios diagnósticos abuso y dependencia de alcohol DSM-IV.....	34
Tabla 2.3: Horario de regreso a casa de los estudiantes de 14 a 18 años según el número de veces que se han emborrachado en los últimos 30 días (%). España 2004.....	39
Tabla 2.4: Modelo clínico de atención.....	103
Tabla 4.1. Datos sociodemográficos y toxicológicos.....	141
Tabla 4.2. Test de Impulsividad de Barrat (BIS-11).....	141
Tabla 4.3. Valores medios y DT de otras escalas de impulsividad en el grupo de pacientes.....	142
Tabla 4.4: Volumen SG, SB, LCR.....	143
Tabla 4.5: Diferencias volumétricas I.....	144
Tabla 4.6: Diferencias volumétricas II.....	144
Tabla 4.7: Correlaciones Impulsividad con VBM.....	146
Tabla 5.1: Puntuación Stroop entrenamiento.....	160
Tabla 5.2: Puntuación Stroop escáner.....	167
Tabla 5.3: ANOVA aciertos Stroop.....	167
Tabla 5.4: ANOVA TR Stroop.....	168
Tabla 5.6: Resultados fMRI I (básico).....	172
Tabla 5.7: Resultados fMRI CONDICIÓN ANOVA.....	176
Tabla 5.8: Resultados fMRI GRUPO ANOVA.....	179
Tabla 5.9: Resultados fMRI CONDICIÓNXGRUPO.....	182
Tabla 5.10. Correlaciones Impulsividad con fMRI.....	184

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1: Farmacocinética del alcohol.....	29
Figura 2.2: Evolución de la prevalencia de consumo de alcohol en la población española de 15 a 64 años (%). España 1997-2009/10.....	35
Figura 2.3: Evolución de la prevalencia de borracheras en el último mes en estudiantes de 14-18 años (%). España 1994-2008.....	37
Figura 2.4: Neurotransmisión química y alcohol.....	41
Figura 2.5: Acción del alcohol sobre el cerebro.....	43
Figura 2.6: Vía dopaminérgica mesolímbica.....	51
Figura 2.7: Agrandamiento ventricular y alteración de los tractos de SB en el alcoholismo.....	55
Figura 2.8. PET con raclopride C11.....	84
Figura 2.9: Meatanálisis de las activaciones y desactivaciones durante tareas cognitivas y emocionales.....	110
Figura 2.10. Ejemplo de un modelo computacional de una tarea con interferencia.....	115
Figura 2.11: Efecto BOLD I.....	126
Figura 2.12: Efecto BOLD II.....	127
Figura 4.1: Protocolo VBM.....	139
Figura 4.2. Test de Impulsividad de Barrat (BIS-11).....	142
Figura 4.3. Volumen SG, SB, LCR.....	143
Figura 4.4: Resultado del análisis de VBM: Regiones con diferencias de volumen local en SG y SB.....	145
Figura 5.1: Estructura del diseño en bloques de la tarea Stroop.....	155
Figura 5.2: Bloques de la tarea Stroop.	156
Figura 5.3: Ejemplo de ensayos Stroop.....	156
Figura 5.4: Resumen de la tarea Stroop.....	157
Figura 5.5: Representación del sistema de respuesta compatible con RM....	158
Figura 5.6: Ejemplo de ensayos Stroop entrenamiento.....	159
Figura 5.7: TR Stroop.....	168
Figura 5.8: Aciertos Stroop.....	168
Figura 5.9: Errores Stroop.....	169
Figura 5.10: Esquema análisis fMRI.....	170

Figura 5.11. Resultados fMRI I (básico).....	171
Figura 5.12: Resultados fMRI CONDICIÓN prueba T.....	174
Figura 5.13: Resultados fMRI CONDICIÓN ANOVA.....	175
Figura 5.14: Resultados fMRI GRUPO prueba T.....	177
Figura 5.15: Resultados fMRI GRUPO ANOVA.	178
Figura 5.16: Resultados fMRI GRUPOXCONDICIÓN ANOVA.....	181
Figura 5.17: Mapas activación-desactivación.....	182
Figura 5.18: Resultados fMRI. Correlaciones fMRI-rendimiento.....	185
Figura 5.19: Resultados fMRI. Correlaciones fMRI-toxicología.....	185
Figura 5.20: Resultados fMRI. Correlaciones fMRI-impulsividad.....	186
Figura 5.21: Correlación dmPFC-vmPFC.....	186
Figura 5.22: Comparación VBM-fMRI.....	199

1. PRESENTACIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.

El consumo de bebidas alcohólicas es un hábito ampliamente extendido y culturalmente aceptado en la mayoría de las sociedades occidentales. En nuestro país, constituye un importante problema de salud. Aunque la evolución del consumo entre la población general en España ha ido descendiendo desde 2001 a 2007, la proporción de intoxicaciones (popularmente denominadas “*borracheras*”) entre los jóvenes va en aumento siendo el alcohol la sustancia más consumida entre los estudiantes de 14 a 18 años. Desde 2007 a 2009 se aprecia también un ligero aumento del consumo entre los ciudadanos españoles de 15 a 64 años (EDADES 2009/2010). En 2008 el 72,9% de los estudiantes de Enseñanzas Secundarias de 14 a 18 años consumió alcohol «*en el último año*» y el 58,5% lo hizo “*en el último mes*”. Los jóvenes comienzan a consumir a los 13’7 años de forma esporádica y a los 15’6 años ya lo hacen cada semana. A medida que avanza la edad, el porcentaje de estudiantes que bebe aumenta, alcanzando la proporción de consumidores mensuales el 75,1% a los 18 años (ESTUDES 2008).

El término “*binge*” en inglés hace referencia al consumo compulsivo de alcohol durante un intervalo aproximado de dos horas que está asociado al ocio y al fin de semana. Este patrón de consumo “concentrado” supone una preocupación en el ámbito europeo porque está aumentando su frecuencia (Hibell et al 2004) y por las consecuencias que puede ocasionar a largo plazo. En los adolescentes se ha asociado este tipo de consumo a una afectación de la maduración cerebral, mayor número de diagnósticos vinculados al consumo problemático de alcohol, problemas con la conducción, violencia y mayor incidencia de enfermedades de transmisión sexual entre otros. La exposición prematura al alcohol incrementa por 4 el riesgo de desarrollar dependencia en quienes comienzan a beber antes de los 15 años, frente a los que lo hicieron a los 20 años. Una de cada cuatro muertes en carretera entre varones de 15 a 29 años es atribuible al abuso de alcohol. El alcohol, además, es un factor principal en las heridas y muertes no sólo de conductores ebrios sino de otros usuarios de las vías.

Aunque se ha propuesto que la impulsividad juega un papel central en la predisposición a pasar de un consumo recreacional a desarrollar un trastorno adictivo, no se han realizado apenas estudios orientados a evidenciar los posibles marcadores neurobiológicos en poblaciones en riesgo de desarrollar estos trastornos adictivos. En el caso del alcohol, la inmensa mayoría de estudios de neuroimagen estructural y funcional se han centrado en el estudio de los efectos del consumo crónico y prolongado de alcohol y su relación con el deterioro motor y cognitivo. Por ello, los estudios de investigación sólo han incluido tradicionalmente sujetos con diagnóstico de dependencia alcohólica. Sin embargo, es posible que algunas de las alteraciones estructurales y funcionales presentes en estos pacientes sean previas al alcoholismo y que en virtud de esas deficiencias premórbidas los sujetos se hayan visto arrastrados a la adicción disponiendo de un menor control conductual. Se sabe que el consumo crónico de alcohol produce una afectación de los mecanismos cerebrales responsables de las funciones ejecutivas así como un aumento en la impulsividad y conductas compulsivas. No obstante, no se sabe bien si parte de dichas alteraciones son previas al inicio del consumo.

Desde la clínica a menudo se observa que los pacientes con diagnóstico de abuso de alcohol presentan básicamente un déficit de control de impulsos (más que un problema de dependencia física al alcohol) que les lleva a no poder frenar el consumo una vez éste se ha disparado, presentando un patrón de consumo a base de atracones periódicos (mucha cantidad de alcohol ingerida en un corto período de tiempo) pero no necesariamente frecuentes, siendo común el consumo en fines de semana.

Por todo ello, es necesario conocer las posibles alteraciones cerebrales que llevan a estos pacientes a no poder reprimir el consumo. La descripción de dichos marcadores neurales sería de gran ayuda a la hora de buscar un tratamiento preventivo que frene el consumo de alcohol en fases previas a la dependencia. También interesa conocer el correlato neural de los trastornos de conductas impulsivas a la hora de diseñar programas de prevención. Dadas las conductas de riesgo asociadas a la intoxicación de alcohol como las conductas agresivas, accidentes de tráfico, hospitalizaciones, etc... y dado el gran

perjuicio que esto supone para la sociedad, urge conocer los correlatos cerebrales que favorecen dichas conductas para sí poder llevar a cabo programas de prevención y tratamientos más efectivos.

2. INTRODUCCIÓN.

2.1 LA ADICCIÓN: UNA ENFERMEDAD.

Durante el siglo XX, los científicos que estudiaban el abuso de drogas trabajaban bajo la sombra de mitos poderosos y conceptos erróneos sobre la naturaleza de la adicción. Cuando la ciencia comenzó a estudiar la adicción en la década de los treinta, se pensaba que las personas adictas a las drogas no tenían fuerza de voluntad. Esos puntos de vista formaron la respuesta de la sociedad al abuso de drogas, tratándolo más como un problema moral que como un problema de salud, lo que puso el énfasis en las acciones punitivas en lugar de las preventivas y terapéuticas. Hoy, gracias a la ciencia, nuestros puntos de vista y respuestas al abuso de drogas han cambiado. Los descubrimientos sobre el cerebro han revolucionado nuestra comprensión de la adicción a las drogas, permitiéndonos responder eficazmente al problema. Como resultado de las investigaciones científicas, sabemos que la adicción es una enfermedad que afecta tanto al cerebro como al comportamiento. Han sido identificados muchos de los factores biológicos y ambientales implicados en la conducta adictiva y se están investigando las variaciones genéticas que contribuyen al desarrollo y progreso de esta enfermedad. En la actualidad, estos conocimientos potencian el desarrollo de enfoques eficaces para la prevención y el tratamiento que disminuyan las consecuencias que el abuso de drogas ejerce sobre los consumidores, sus familias y su comunidad (NIDA 2008).

La adicción a las drogas es una enfermedad crónica del cerebro que se caracteriza por la búsqueda y el uso compulsivo de drogas a pesar de las consecuencias nocivas que provoca en la vida del adicto y de los que le rodean. La drogadicción se considera una *enfermedad del cerebro* porque el abuso de drogas produce cambios en la estructura y en el funcionamiento del mismo. Si bien es cierto que en la mayoría de las personas la decisión inicial de consumir drogas es voluntaria, con el tiempo los cambios en el funcionamiento cognitivo causados por el continuo consumo de drogas pueden afectar el autocontrol y la habilidad del sujeto para tomar decisiones adecuadas. Debido

a estos cambios, abandonar el consumo se convierte en una meta compleja (NIDA 2008).

Por adicción a las drogas se entiende el consumo repetido de una o varias sustancias de abuso, hasta el punto de que el adicto se intoxica periódicamente o de forma continua, muestra un deseo compulsivo de consumir la sustancia preferida, tiene una enorme dificultad para interrumpir voluntariamente o modificar el consumo de la sustancia y se muestra decidido a obtener la sustancia por cualquier medio (SET 2009). Por lo general, hay una tolerancia acusada y un síndrome de abstinencia que ocurre frecuentemente cuando se interrumpe el consumo. La vida del adicto está dominada por el consumo de la sustancia, hasta llegar a excluir prácticamente todas las demás actividades y responsabilidades.

Afortunadamente hay tratamientos que ayudan a contrarrestar los efectos de la adicción y ayudan a recuperar el control. La mejor manera de asegurar el éxito para la mayoría de los pacientes es la combinación del tratamiento farmacológico con la terapia cognitivo-conductual. Igual que en otras enfermedades crónicas como la hipertensión, la diabetes o el asma, la adicción puede tratarse con éxito.

La idea de que la mayoría de las drogas producen una sensación intensa de “placer” es bien conocida por la mayor parte de la población. Algunas personas inician el consumo por esta razón. En el caso del alcohol, tras las primeras copas, el sujeto experimenta sentimientos de desinhibición, poder, autoconfianza y energía. Otros sujetos, sin embargo, consumen para disminuir los sentimientos de angustia asociados a su enfermedad (fobia social, ansiedad, trastornos relacionados con el estrés, depresión). En general, las personas comienzan a consumir drogas por diferentes razones: para sentirse bien, para tener un mayor nivel de actividad o rendir mejor, para evadirse de un problema o de una enfermedad y por curiosidad o *“porque los demás lo hacen”*, entre otras.

2.1.1 Acción de las drogas sobre el cerebro.

Las drogas son sustancias químicas que actúan en el sistema de comunicación neuronal alterando el envío, la recepción y el procesamiento normal de información entre las células nerviosas. Para ello pueden imitar los mensajes químicos naturales del cerebro sobreestimulando el “circuito de recompensa”. Algunas drogas, como la marihuana y la heroína, tienen una estructura similar a la de algunos mensajeros químicos (neurotransmisores) que el cerebro produce de manera natural. Debido a esta semejanza, este tipo de drogas pueden “engañar” a los receptores del cerebro logrando activar las células nerviosas provocando que estas envíen mensajes disfuncionales.

Otras drogas, como la cocaína o la metanfetamina, pueden hacer que las células nerviosas liberen neurotransmisores naturales en cantidades mucho mayores de lo normal o pueden impedir la recaptación normal de estas sustancias químicas necesaria para terminar la señal entre las neuronas. Esta interrupción produce un mensaje sumamente amplificado que dificulta la correcta comunicación.

Casi todas las drogas, directa o indirectamente afectan el sistema de recompensa del cerebro aumentando la señal dopaminérgica (Bardo 1998; Koob and Nestler 1997). La dopamina es un neurotransmisor utilizado por estructuras cerebrales que regulan el movimiento, las emociones, la cognición, la motivación y los sentimientos de placer. La sobreestimulación de este sistema que normalmente recompensa nuestros comportamientos naturales vinculados a la supervivencia (comer, pasar tiempo con los seres queridos, etc.), produce efectos de euforia como respuesta a las drogas. Esta reacción inicia un patrón que “enseña” a las personas a repetir comportamientos de abuso de drogas.

Cuando una persona continúa abusando de las drogas, el cerebro se adapta a estas oleadas abrumadoras de dopamina produciendo menos dopamina o disminuyendo el número de receptores de dopamina en el circuito de recompensa. Como resultado, el impacto de la dopamina sobre el circuito de

recompensa se puede volver muy limitado, reduciendo así la habilidad del consumidor de gozar de las drogas y de otros estímulos, situaciones y actividades que anteriormente le proporcionaban placer. Esta disminución obliga al drogadicto a continuar consumiendo drogas en un intento por lograr que la función de la dopamina regrese a su estado normal. Sin embargo, ahora puede que necesite consumir una cantidad mayor de droga a fin de elevar la función de la dopamina a su nivel normal anterior. Este efecto se conoce como tolerancia.

El abuso a largo plazo también causa cambios en otros sistemas y circuitos químicos del cerebro. El glutamato es un neurotransmisor que influye sobre el circuito de recompensa y la habilidad para aprender. Cuando el abuso de drogas altera la concentración óptima del glutamato, el cerebro intenta compensar este desequilibrio, lo que puede deteriorar la función cognitiva. Por ejemplo, las drogas de abuso facilitan el aprendizaje no consciente (condicionamiento), lo que hace que el consumidor sienta deseos incontrolables cuando ve un lugar o una persona que asocia con las drogas, aunque la droga no esté presente. Los estudios de neuroimagen muestran cambios en las áreas del cerebro esenciales para el juicio, la toma de decisiones, el aprendizaje, la memoria y el control del comportamiento que se producen por el consumo de drogas. En conjunto, todos estos cambios pueden hacer que el adicto busque y consuma drogas compulsivamente a pesar de las consecuencias adversas, es decir, que se vuelva adicto a ellas (NIDA 2008).

La adicción a las drogas interactúa fuertemente con los circuitos cerebrales que nos permiten aprender y adaptarnos a estímulos ambientales, en concreto a aquellos que nos aportan recompensa, como puede ser la comida, el sexo y los refuerzos sociales, o ante situaciones de peligro (Everitt and Robbins 2005; Kelley 2004). Por lo tanto actúa sobre circuitos que son esenciales para la supervivencia.

Cuando la adicción se instaura, las drogas llegan a tener más importancia que otros aspectos de la vida, y todas las actividades del adicto están dirigidas hacia el consumo y la obtención de drogas (Hyman et al 2006).

El uso compulsivo de drogas cursa entonces con consecuencias negativas, como son sus efectos tóxicos, seguidos del desarrollo de una enfermedad, problemas sociales y reducción de las actividades cotidianas (Cunha-Oliveira et al 2008).

Como se ha indicado anteriormente y en virtud de la neuroplasticidad, las drogas administradas de forma crónica producen cambios duraderos que se manifiestan en un punto clave de la adicción: las recompensas naturales dejan de ser tan placenteras como las causadas por el abuso de drogas (Kalivas and O'Brien 2008). Por ejemplo, nuestro grupo demostró una menor activación del estriado ventral, estructura que procesa el valor placentero de los estímulos, en respuesta a imágenes de contenido emocional (la gran mayoría eróticas) en un grupo de adictos a la cocaína con respecto a sujetos sanos (Asensio et al 2010a). Esto se debe a que en la adicción, como se verá más adelante, está implicado el sistema de recompensa, cuyo núcleo central se localiza en el sistema límbico (Koob and Le Moal 1997).

Las rutas más importantes implicadas en la adicción son la ruta dopaminérgica mesolímbica y la ruta mesocortical. La ruta dopaminérgica mesolímbica está formada sobre todo por neuronas dopaminérgicas, cuyos cuerpos celulares están localizados en el área tegmental ventral (VTA) y proyectan sus axones al núcleo accumbens (NAcc), también lleva proyecciones a regiones del córtex prefrontal (PFC) y al córtex cingulado anterior (ACC) (Rockville 1996). Esta ruta está implicada en las emociones, en la memoria, en el aprendizaje, así como en la planificación y la ejecución de conductas (Di Chiara 1999). La función de la ruta mesocortical es regular las decisiones, utilizando los valores de recompensa asociados con los estímulos para elegir la acción apropiada (Pierce and Kumaresan 2006).

2.1.2. Factores de riesgo y de protección.

Definir lo que se sitúa en el origen de los procesos adictivos es una meta perseguida por la investigación desde hace mucho tiempo; conocer las causas

que influyen en el desarrollo de estos procesos sería de una ayuda inestimable para poder ofrecer las acciones preventivas más adecuadas.

El riesgo de desarrollar la adicción depende entre otras cuestiones de la presencia de los llamados factores de riesgo y de protección. Esto explica, en parte, porqué algunas personas tras un consumo experimental se convierten en adictos y otras no. La Doctora Nora Volkow, directora del *National Institute of Drug Addiction* (NIDA), en el acto académico de investidura como doctora *Honoris Causa* por la Universidad CEU-Cardenal Herrera de Valencia celebrado en Julio de 2007 señaló que *“no se escoge ser adicto, se escoge experimentar con drogas, sobre todo en la adolescencia, que es el período más vulnerable para el consumo experimental y para la drogadicción”*. Un gran porcentaje de jóvenes prueba las drogas, unos se convertirán en abusadores, otros en adictos y otros no volverán a consumir. Volkow reconocía la existencia de la predisposición genética hacia el consumo así como la importancia en esta trayectoria de los factores ambientales: *“La diferencia en la trayectoria hacia la adicción tiene que ver con un proceso biológico. Pero muchas de estas trayectorias genéticas requieren un componente ambiental para que se desarrollen. Tanto nuestros genes como el medio ambiente modulan el desarrollo de nuestro cerebro y de esta manera nos pueden hacer menos o más hábiles para controlar nuestros impulsos y emociones”*.

Existen algunos elementos que parecen tener una cierta influencia en el desarrollo de los problemas adictivos (SET 2009), como son:

- (I) La predisposición genética.
- (II) Los fenómenos epigenéticos y la plasticidad cerebral.
- (III) El desarrollo de las funciones ejecutivas.
- (IV) El estrés y la vulnerabilidad.
- (V) Los procesos de socialización y el desarrollo de la personalidad.
- (VI) La vulnerabilidad y la resiliencia.

2.1.2.1 La predisposición genética.

Diversos estudios plantean la relación entre la carga genética y la vulnerabilidad hacia las adicciones. Tras el análisis y descubrimiento del genoma humano, la investigación se ha orientado hacia la determinación de aquellos genes que podrían tener una capacidad predisponente hacia los problemas adictivos. Dicha investigación parece considerar que un solo gen estaría involucrado en diferentes conductas, y que una conducta estaría influida por la expresión de diversos genes combinados entre sí. Algunas de las cuestiones que sí parecen estar clarificadas en este contexto son que la influencia genética influye principalmente en el paso entre el consumo a los problemas de adicción, en conjunción con los factores ambientales y los efectos de la propia sustancia (Kreek et al 2005). Entre todas las influencias genéticas, una de las más firmemente establecidas como precursoras del desarrollo de patrones de abuso de sustancias es la que predispone a una conducta impulsiva, desinhibida y poco reflexiva. Cada vez se van encontrando más genes relacionados con la impulsividad y por tanto involucrados en la predisposición a la adicción incluyendo a aquellos que codifican para los receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, o enzimas como la MAO (Verdejo-García et al 2008). No obstante, también existen evidencias de que esta tendencia genéticamente determinada sólo se expresará como conducta disfuncional y favorecedora de la adicción en presencia de determinadas circunstancias ambientales, pero no en otras (Caspi et al 2002).

De esta manera, las líneas actuales de investigación se orientan a considerar los problemas de la adicción dentro de un espectro más amplio de problemas de conducta, en un fenotipo general marcado por la tendencia a la externalización (Dick et al 2008).

2.1.2.2 Los fenómenos epigenéticos y la plasticidad cerebral.

Diferentes trabajos están analizando cómo, especialmente en los primeros momentos de la vida, diversas circunstancias ambientales pueden contribuir a modificar la expresión de la carga genética. Cuestiones como el

cuidado maternal (Champagne and Curley 2009) parecen influir de manera determinante, a través de fenómenos denominados epigenéticos, en la metilación del DNA que, a su vez, influiría en el funcionamiento neurobiológico posterior. Otro elemento que parece influir en la aparición de problemas emocionales, cognitivos y conductuales es la ansiedad y el estrés materno durante la gestación (Van den Bergh et al 2005).

La plasticidad cerebral, especialmente en los primeros años de vida, supone una importante vía de investigación, en la medida en que los fenómenos de neuroadaptación van configurando una respuesta hacia los estímulos del entorno (Kolb et al 2003). Recientes estudios se centran en ciertos factores ambientales de la infancia, como la experiencia de prácticas parentales negligentes o un bajo apego en la relación paterno-filial, que parecen tener consecuencias a largo plazo en forma de disfunciones en el sistema dopaminérgico y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) derivando en una mayor vulnerabilidad a los trastornos afectivos y a las adicciones (Gerra et al 2009).

2.1.2.3 El desarrollo de las funciones ejecutivas.

Las funciones ejecutivas (EF) son un conjunto de habilidades implicadas en la producción, supervisión y control de conductas dirigidas a objetivos (Stuss and Knight 2002) y en la regulación de las emociones adaptativas para la consecución de esos objetivos (Bechara et al 2000a; Davidson et al 2000; Stuss and Alexander 2000).

Diversos trabajos relacionan la disfunción ejecutiva y las adicciones. El proceso de desarrollo de las EF a lo largo de la vida parece estar muy asociado a la experiencia y a la interacción con el ambiente: si bien existe una cierta “programación” genética, las experiencias pre y perinatales, la relación de apego y la seguridad entre el hijo y los padres (especialmente la madre), la exposición a adecuadas experiencias tempranas de aprendizaje (Bibok et al 2009), el estilo parental basado en el control positivo o en un menor control negativo (Karreman et al 2008), e incluso una adecuada alimentación (Yehuda

et al 2006) son factores que influyen en el desarrollo inicial y en la consolidación de procesos cognitivos como el cambio atencional, la inhibición, la autorregulación o la resolución de problemas.

2.1.2.4 El estrés.

Por otra parte, recientes estudios van apuntando el efecto del estrés sobre el funcionamiento cerebral, señalando cómo afecta especialmente al funcionamiento de estructuras como el córtex prefrontal (PFC) (Cerqueira et al 2007) o el hipocampo. Esta influencia se puede traducir en dificultades de aprendizaje y problemas de atención o memoria, entre otros. Una reciente revisión (Lupien et al 2009) señala la influencia que el estrés tiene en el funcionamiento cerebral a lo largo de las diferentes etapas de la vida, evidenciando consecuencias negativas de diverso carácter. Las carencias en algunos de los factores de influencia en el desarrollo de las EF arriba mencionados también podrían ser considerados como fuentes de estrés para los sujetos.

En lo que se refiere a la relación entre el estrés y el desarrollo de conductas adictivas, Andersen y Teicher (Andersen and Teicher 2009), tras una revisión de la literatura que asocia la adversidad infantil y el consumo de sustancias, señalan los tres factores que contribuirían a esta relación: (I) un sistema de respuesta al estrés sensibilizado, referido a los circuitos dopaminérgicos y el eje HPA; (II) la existencia de períodos especialmente sensibles a la vulnerabilidad; y (III) los procesos madurativos durante la adolescencia. En una línea semejante, Rao et al., (2009) asocian las experiencias estresantes a la aparición de trastornos del estado de ánimo y a los de uso de sustancias en adolescentes, mientras que Hyman y Sinha (2009) proponen un modelo de desarrollo de uso problemático de cannabis donde la sensibilización previa al estrés juega un papel determinante, tanto en el consumo experimental como en el abuso y la dependencia. Koob (2009), por último, asocia la sensibilización al estrés al comportamiento compulsivo vinculado a las adicciones, mediante el papel del factor liberador de corticotropina, uno de los componentes del eje HPA. Existe, además,

abundante literatura que relaciona el estrés con las recaídas en el consumo de sustancias.

Esta doble influencia del estrés sobre el desarrollo de las EF por un lado, y sobre las adicciones por otro, y el hecho de que exista también una cierta asociación entre las dos últimas, invita a pensar en un triángulo que, a lo largo del proceso evolutivo, podría ser el factor básico de vulnerabilidad al desarrollo futuro de problemas de adicción.

2.1.2.5 Los procesos de socialización y el desarrollo de la personalidad.

El proceso evolutivo supone, a lo largo de la infancia y adolescencia, un proceso progresivo de incorporación a la sociedad. Durante el mismo, se producen los procesos de socialización primaria y secundaria que contribuyen de forma importante al desarrollo de la personalidad.

Dentro de la socialización primaria, la relación con la familia es un elemento de máxima importancia en el desarrollo evolutivo. El ambiente familiar en el que el sujeto se desarrolla desde los primeros años de vida tiene una importancia en su desarrollo posterior. Stairs y Bardo (Stairs and Bardo 2009) señalan cómo un ambiente enriquecido a lo largo del desarrollo evolutivo reduce las posibilidades de consumo de sustancias, planteando tres hipótesis, de las que una vuelve a hacer referencia a la sensibilización previa del eje HPA y la respuesta al estrés. El ambiente enriquecido y su complejidad también se han relacionado con un mayor desarrollo neuronal y un mejor rendimiento cognitivo (Kolb et al 2003), e incluso se ha mostrado como un elemento altamente influyente para revertir la adicción a la cocaína (Solinas et al 2008). Esto supone un elemento de alto interés de cara a los procesos preventivos, en la medida en que la detección de ambientes empobrecidos en cuanto a estímulo debe acompañarse de estrategias de carácter socioeducativo que ayuden a incrementar las alternativas a estos ambientes.

En el ámbito de la socialización secundaria, aparecen relaciones entre el desarrollo de las EF y el rendimiento en matemáticas (Andersson et al 2008) o

lenguaje (Altemeier et al 2006), suponiendo un factor de influencia clave en las dificultades del aprendizaje y en un posible fracaso escolar. También un desarrollo inadecuado de los procesos de inhibición puede dar como resultado una mayor frecuencia de episodios de conflicto escolar, tanto con profesores como con compañeros, así como problemas de conducta (Hughes and Ensor 2008). Los problemas de desarrollo neuropsicológico, en términos evolutivos, acaban configurando en el sujeto un estilo de personalidad en lo individual y un estilo de relación en lo social (Ciairano et al 2007), que puede suponer una mayor vulnerabilidad a la presión del entorno, tanto en términos de rendimiento académico como en la interacción con los referentes adultos (conductas oposicionistas) y con el grupo de pares (tendencia a la asociación diferencial con individuos con una situación semejante). Así, se hace necesaria, de cara a la prevención de los consumos problemáticos de drogas, una atención específica a la detección precoz de las dificultades de aprendizaje, y un trabajo específico, centrado en una mejora del desarrollo de las EF, que permita alcanzar una normalización lo antes posible.

2.1.2.6 La vulnerabilidad y la resiliencia.

Se entiende por factor de riesgo un “atributo y/o característica individual, condición situacional y/o contexto ambiental que incrementa la probabilidad del uso y/o abuso de drogas (inicio) o una transición en el nivel de implicación con las mismas”. Por el contrario, se conoce como factor de protección un “atributo o característica individual, condición situacional y/o contexto ambiental que inhibe, reduce o atenúa la probabilidad del uso y/o abuso de drogas o la transición en el nivel de implicación con las mismas” (Clayton 1992).

Son muchos los autores que han clasificado los factores de riesgo y de protección relacionados con el abuso de sustancias. Muñoz-Rivas et al., (Muñoz-Rivas et al 2000) los ordenan en los siguientes grupos de factores: Factores ambientales/contextuales, factores individuales, factores de socialización y factores de riesgo escolar. Después de llevar a cabo una revisión exhaustiva, los autores concluyen que el uso precoz de drogas y el

posterior abuso de las mismas dependen de los factores que se muestran en la tabla que sigue a continuación:

FACTORES DE RIESGO PARA EL ABUSO DE SUSTANCIAS (Muñoz-Rivas et al., 2000)	
FACTORES AMBIENTALES/CONTEXTUALES	<ul style="list-style-type: none"> - Leyes y normas favorables hacia la Conducta - Disponibilidad de la droga - Estatus socioeconómico - Deprivación económica extrema - Lugar de residencia - Desorganización del barrio
FACTORES DE RIESGO INDIVIDUALES	<ul style="list-style-type: none"> - Factores genéticos - Factores biológico-evolutivos (sexo, edad) - Factores psicológicos - Depresión - Características de personalidad - Búsqueda de sensaciones - Personalidad antisocial - Actitudes favorables hacia la droga - Ausencia de valores ético-morales
FACTORES DE SOCIALIZACIÓN	<p>Factores familiares:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estructura y composición familiar - Estatus socioeconómico familiar - Disciplina familiar - Relaciones afectivas y comunicación - Actitudes y conductas familiares - hacia el consumo de drogas <p>Factores relacionados con la influencia del grupo de iguales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asociación con compañeros consumidores - Identificación con grupos desviados <p>Rechazo por parte de los iguales</p> <p>Variables moduladoras:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apego - Intimidación
FACTORES DE RIESGO ESCOLAR	<ul style="list-style-type: none"> - Abandono escolar - Fracaso académico - Tipo y tamaño de la escuela

Tabla 2.1: Factores de riesgo para el abuso de sustancias
(Muñoz-Rivas et al., 2000)

La presencia de un alto número de factores de riesgo suele asociarse a una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de problemas adictivos. Algunos de los factores de riesgo, que tradicionalmente se han señalado en dichos estudios, se han ido mencionando a lo largo del presente capítulo, asociados como elementos de influencia o como factores causales relacionados con el desarrollo neuropsicológico y las experiencias de estrés percibido: relaciones familiares conflictivas, fracaso escolar, conflictos con profesores, etc. pueden ser considerados como estresores para el sujeto. Estos diversos estresores afectarán al sujeto más o menos en función de que los referentes adultos de su entorno jueguen o no un papel adecuado (que puede ser tan inadecuado por negligencia como por sobreprotección), y en función de su propia resiliencia, entendida como la cualidad necesaria para hacer frente a las fuentes de estrés. Por ejemplo, el nivel socioeconómico, además de ser un factor de riesgo para el consumo de sustancias, también está relacionado con el desarrollo del lenguaje y de las EF (Noble et al 2005). Y, en función de cómo se maneje la situación económica en el núcleo familiar, esta situación puede convertirse en una fuente de estrés para el sujeto o en un punto de partida para el desarrollo de habilidades de resiliencia.

Todo ello invita a considerar la relación mutua e interactiva entre la predisposición genética, las condiciones ambientales promotoras de estrés, el desarrollo de las EF, la resiliencia y el inicio de los procesos adictivos, con el objeto de integrar en el análisis de los problemas de la adicción los diferentes niveles y afrontar los problemas asociados al consumo problemático de sustancias desde una perspectiva holística, acorde con un enfoque verdaderamente biopsicosocial.

2.1.3 Modelos neurocientíficos de las adicciones.

En la última década se han formulado diversas teorías y modelos que pretenden explicar los mecanismos que subyacen a la adicción, vinculando las manifestaciones comportamentales observables con los sustratos neurobiológicos en los que se sustentan. Los modelos clásicos de adicción, que habían enfatizado el papel del circuito dopaminérgico mesolímbico en el

consumo de drogas y su carácter meramente placentero, han quedado superados por concepciones que muestran que el consumo compulsivo de drogas está vinculado a un mecanismo motivacional, pero no hedónico. Estos modelos han formulado explicaciones tentativas que tratan de esclarecer temas como la pérdida de control sobre la conducta, el consumo compulsivo, la decisión de consumir más allá de sus consecuencias, el deseo o *craving*, la recaída y otros fenómenos conocidos que habían sido vinculados a la adicción. Por otra parte, la investigación derivada de cada uno de estos modelos ha permitido conocer mejor las estructuras cerebrales implicadas en cada uno de los procesos, ha permitido superar dualismos mente/cuerpo, genético/ambiental o biológico/psicosocial, de modo que las nuevas formulaciones de la adicción permiten considerar al organismo humano como un todo en acción.

2.1.3.1 Modelo de la sensibilización al incentivo.

La tesis central del modelo de la sensibilización al incentivo (Robinson and Berridge 2003; Robinson and Berridge 2008) es que la exposición repetida a distintas drogas de abuso puede producir (en determinados individuos y bajo determinados patrones de exposición) neuroadaptaciones persistentes en las neuronas y circuitos cerebrales que normalmente se encargan de atribuir relevancia motivacional a los estímulos que encontramos en el entorno; éste es un proceso clave para la conducta motivada ya que el organismo se energiza ante la posibilidad de conseguir estímulos señalados como relevantes por este proceso evaluativo. El resultado de estas neuroadaptaciones es que el circuito se torna hipersensible a los estímulos relacionados con las drogas de consumo. Un aspecto clave del modelo es la disociación entre los efectos de placer o displacer producidos por las drogas (que denominan "*liking*") y los efectos asociados a la valoración motivacional generada por las drogas (que denominan "*wanting*"). De acuerdo con el modelo, conforme avanza el proceso adictivo los efectos del "*liking*" se reducen de manera proporcional al incremento de los efectos del "*wanting*", lo que explica que los individuos con trastornos por uso de sustancias persistan en el consumo de drogas a pesar de que éstas van perdiendo sus efectos placenteros. La sensibilización del

incentivo se relaciona con los mecanismos de “*wanting*” que pueden manifestarse en la conducta del individuo a través de mecanismos implícitos (como una activación psicofisiológica inespecífica o un sesgo atencional) o explícitos (como la sensación de *craving* o urgencia de consumo). Las respuestas de hipersensibilización motivacional están moduladas por el contexto y, por tanto, se disparan selectivamente en función de la identificación de claves ambientales asociadas al consumo. De acuerdo con el modelo, el principal sustrato neuroanatómico de los procesos de sensibilización motivacional pivota en torno al núcleo accumbens, que recibe proyecciones fásicas dopaminérgicas (mediadas por receptores D2) desde el VTA y el hipocampo y se proyecta hacia el PFC, especialmente hacia el ACC. Las principales implicaciones del modelo para la evaluación neuropsicológica de individuos drogodependientes serían la utilización de pruebas para la evaluación del sesgo atencional (Field and Cox 2008; Field et al 2009) y la modulación de la respuesta motivacional asociada a distintos incentivos. El modelo enfatiza la relevancia de la intervención motivacional y el entrenamiento en la reducción del sesgo atencional hacia estímulos asociados con el consumo.

2.1.3.2 Modelo de alostasis y estrés.

La principal tesis del modelo de alostasis y estrés es que la adicción es resultado de un cambio en el control de la conducta motivada desde los mecanismos de reforzamiento positivo, dirigidos a la obtención de recompensas, a los mecanismos de reforzamiento negativo, dirigidos a reducir el estrés y el malestar e intentar restablecer un falso equilibrio homeostático (denominado “alostasis”) (Koob and Le Moal 2001; Koob and Le Moal 2008). Esta transición es producto de la desregulación progresiva de dos mecanismos: (I) la pérdida de función del sistema de recompensa, que se manifiesta en un incremento de los umbrales de estimulación necesarios para alcanzar un estado alostático de no-malestar y (II) la hiperactivación de los sistemas de anti-recompensa o estrés, originalmente encargados de contrarrestar los efectos reforzantes de las drogas y que ahora pasan a dominar el balance motivacional del organismo. La combinación de la reducción de la funcionalidad

de los circuitos que procesan la recompensa y el reclutamiento de los procesos de anti-recompensa promueven una poderosa cascada de reforzamiento negativo que contribuye al incremento del *craving* (definido aquí como el recuerdo de los efectos reforzantes de la droga superpuesto con un estado emocional negativo), a las conductas de consumo compulsivo y a la ocurrencia de recaídas (Sinha et al 2006). Los sustratos neuroanatómicos del modelo pivotan en torno al eje de la amígdala extendida hacia el sistema HPA, implicando sistemas de retroalimentación de neurotransmisores como la corticotropina, la noradrenalina o el sistema opióide. Elaboraciones posteriores han destacado el papel regulador del PFC y del giro cingulado sobre los sistemas de estrés, proponiendo que la disfunción del PFC disminuiría la capacidad del individuo para regular estados motivacionales de estrés y malestar (Li and Sinha 2008). La principal implicación de los modelos de alostasis-estrés para la evaluación neuropsicológica de los individuos drogodependientes es la necesidad de evaluar la experiencia emocional del paciente y cómo su estado afectivo repercute en sus funciones cognitivas superiores. En el contexto de la rehabilitación este modelo ha enfatizado la relevancia de los estados motivacionales de estrés en la inducción del *craving* y las recaídas.

2.1.3.3 Modelo de la transición impulsividad-hábitos compulsivos.

La noción principal del modelo (Everitt et al 2008; Everitt and Robbins 2005) es que la adicción representa una transición desde una fase inicial en la que las drogas se consumen por sus efectos reforzantes (a los que serían más vulnerables individuos con altos niveles de impulsividad premórbida) hacia una fase de dependencia en la que las conductas de consumo se transforman en rituales compulsivos que se mantienen a pesar de sus consecuencias negativas (Belin et al 2008; Dalley et al 2007). Esta transición se produciría como consecuencia de los efectos de las drogas sobre los sistemas dopaminérgicos implicados en el aprendizaje motivado y la programación de conductas motoras. La sobreestimulación de estos sistemas produce una progresiva automatización de las secuencias motoras asociadas al consumo y una reducción del umbral de activación necesario para disparar estas

secuencias. Como resultado se reemplaza la conducta dirigida a objetivos, en la que el individuo persigue las drogas por el reforzamiento que obtiene, por una conducta automática e inflexible en la que el control motivado del consumo desaparece (es decir, en este estadio lo importante no es tanto el “qué” sino el “cómo”). A nivel anatómico, esta transición se plasmaría en el desplazamiento del control de la conducta desde el PFC hacia los ganglios de la base y dentro de éstos desde regiones anteriores (NAcc, con ricas conexiones hacia el PFC y la amígdala) a regiones posteriores especializadas en la programación y el mantenimiento de secuencias motoras (núcleo estriado dorsal). La principal implicación del modelo para la evaluación neuropsicológica de individuos drogodependientes es la necesidad de evaluar de manera exhaustiva y específica los distintos aspectos del eje impulsividad-compulsión, incluyendo paradigmas de inhibición de respuesta, descuento asociado a la demora, reflexión, impulsividad y reversión de aprendizajes (Verdejo-Garcia et al 2008). Además, el modelo plantea la sugerente posibilidad de monitorizar la progresión del proceso adictivo a partir de marcadores neuropsicológicos (p.e., el rendimiento comparativo en medidas de impulsividad vs. compulsión) y de neuroimagen (p.e., la progresión de la disfunción entre regiones anteriores y dorsales del núcleo estriado). A nivel de intervención plantea la necesidad de incidir sobre los mecanismos de impulsividad y compulsión a través de herramientas psicológicas y farmacológicas.

En este proceso de desplazamiento participan los sistemas cannabinoide y dopaminérgico de los ganglios de la base, pues gracias a estudios en modelos animales se sabe que la expresión y actividad cannabinoide se correlaciona con las zonas que se activan en los ganglios de la base, y se ha observado en monos que la expresión del transportador de dopamina aumenta desde el NAcc al estriado dorsal en la transición del estado agudo al crónico de administración de cocaína, lo que podría ser un marcador de la transferencia de información entre el estriado ventral y el dorsal (Letchworth et al 2001).

2.1.3.4 Modelo del “Daño en la Atribución de Relevancia y la Inhibición de Respuesta”.

La tesis principal del modelo (*Impaired-Saliience Attribution and Response Inhibition, I-RISA*) (Goldstein and Volkow 2002) es que la adicción es el resultado de la alteración de dos sistemas complementarios. Por un lado, el sistema encargado de detectar y valorar la relevancia motivacional de los reforzadores realiza una valoración exagerada de las propiedades reforzantes de las drogas y a su vez desprecia la relevancia motivacional de otros reforzadores naturales (p.e., comida, dinero, sexo, relaciones sociales). Por otro lado, está dañado el sistema de inhibición encargado de detener conductas que son inapropiadas para las demandas del organismo y el contexto, por lo que existen dificultades para inhibir conductas motivacionalmente relevantes; en este caso, el consumo de drogas. El daño en estos dos sistemas repercutiría de manera transversal en varias fases de la adicción, incluyendo los consumos iniciales, la intoxicación y el consumo en forma de atracones, el *craving*, o la recaída incluso después de períodos de abstinencia prolongada. Asimismo, el modelo especifica que el daño en estos sistemas afectaría al funcionamiento de diversos mecanismos neuropsicológicos, incluyendo (I) memoria y condicionamiento (hipocampo y amígdala), (II) motivación y programación de respuestas motoras (ganglios de la base), (III) inhibición de respuesta (córtex cingulado) y (IV) toma de decisiones (córtex orbitofrontal, OFC). Por tanto, estos procesos deben evaluarse de manera exhaustiva en individuos drogodependientes en distintos momentos del proceso terapéutico. En relación con la intervención, el modelo sugiere la necesidad de intervenir en dos ámbitos fundamentales: (I) el procesamiento motivacional y afectivo de reforzadores naturales vs. reforzadores de consumo y (II) el entrenamiento de las EF, especialmente de inhibición y toma de decisiones.

2.1.3.5 Modelo del marcador somático aplicado a las adicciones.

El modelo define la adicción como una disfunción de los sistemas neuropsicológicos implicados en la toma de decisiones, incluyendo

mecanismos motivacionales, emocionales, amnésicos y de selección de respuestas (Verdejo-Garcia and Bechara 2009; Verdejo-Garcia et al 2006).

Se asume que la toma de decisiones es un proceso guiado por señales emocionales (“marcadores somáticos”) que anticipan los resultados potenciales de distintas opciones de decisión. En condiciones normales estos marcadores emocionales, entendidos experimentalmente como cambios vegetativos, musculares, neuroendocrinos o neurofisiológicos, proporcionan un contexto afectivo y guían la toma de decisiones hacia opciones de respuesta adaptativas para el individuo siguiendo una lógica homeostática (Damasio 1994). En el ámbito de las adicciones, el modelo propone que determinadas sustancias consumidas repetidamente pueden “secuestrar” los sistemas motivacionales y emocionales encargados de la generación de estos marcadores somáticos, priorizando las señales emocionales asociadas al consumo y bloqueando la posibilidad de que la experiencia negativa asociada a sus consecuencias aversivas se transforme en aprendizaje productivo. Como resultado, los marcadores emocionales asociados al consumo pueden incidir en al menos dos sistemas neuropsicológicos: (I) la consolidación de estados afectivos específicos, como el sentimiento de urgencia por consumir o *craving* (en cuyo procesamiento interviene la ínsula, una región especializada en el procesamiento interoceptivo cuya lesión produce la interrupción drástica de la sensación de “deseo” y la conducta de fumar) y (II) la capacidad de sesgar los procesos de selección de respuesta hacia opciones de reforzamiento inmediato (p.e., el consumo) incluso a expensas de ignorar la inadecuación de estas respuestas en función del contexto o sus potenciales consecuencias negativas. Por tanto, el modelo incardina el núcleo del comportamiento adictivo en la dificultad para asignar estados afectivos relevantes a los escenarios cognitivos de decisión, promoviendo decisiones basadas en el reforzamiento inmediato que descuidan sus consecuencias futuras (fenómeno definido como “miopía hacia el futuro”) y la tendencia a persistir en el error, debido a la dificultad para incorporar aprendizajes afectivos a decisiones ulteriores. El modelo especifica un conjunto de sistemas cerebrales que intervienen en (I) la generación de estos marcadores emocionales (OFC y amígdala), (II) la “lectura” que el cerebro hace de estos marcadores en áreas especializadas en mapeo corporal

(ínsula y córtex somatosensorial), y (III) la selección final de la respuesta (núcleo estriado y ACC). Las principales implicaciones del modelo para la evaluación neuropsicológica en individuos drogodependientes se refieren a la necesidad de caracterizar neuropsicológicamente los procesos de toma de decisiones de los consumidores incluso después de periodos prolongados de abstinencia puesto que se han descrito alteraciones de la toma de decisiones y sus sustratos neuroanatómicos tras varios años de abstinencia (Tanabe, 2009). Desde el modelo se propone que la intervención debe centrarse tanto en el entrenamiento en la experimentación e identificación de señales afectivas como en la rehabilitación de funciones cognitivas superiores implicadas en la atención focalizada, la detección de errores, la inhibición de respuesta y la toma de decisiones.

2.1.3.6 Modelo unificado de adicción: Vulnerabilidades en los procesos de decisión.

Se trata de un marco teórico integrador de las nociones recogidas en diversos modelos que concibe la adicción como una disfunción de los procesos de toma de decisiones (Redish et al 2008). Esta disfunción deriva de la ocurrencia de neuroadaptaciones en un conjunto de sistemas interactivos: el sistema de planificación, equivalente al sistema ejecutivo o de control de la conducta orientada a objetivos; el sistema de hábitos, un disparador de secuencias conductuales prefijadas en función de la presencia de claves contextuales; y el sistema de reconocimiento situacional, que modula la preponderancia de los sistemas de planificación *versus* hábitos en el control de la conducta en función del contexto. De acuerdo con el modelo, estos sistemas pueden promover decisiones desadaptativas en función de la incidencia de múltiples fuentes de vulnerabilidad, muchas de ellas recogidas en modelos previos, que incluyen: (I) desviaciones de la homeostasis y la alostasis implicadas en la desestabilización motivacional, (II) señales euforizantes de recompensa, (III) sobrevaloración de los sistemas de planificación, habituación o desajuste entre ambos, (IV) fallos del sistema de búsqueda e identificación de contextos relevantes (p.e., ilusiones de control o distorsiones de sobregeneralización o sobrecategorización), (V) incrementos

desproporcionados del sistema de descuento de recompensas demoradas y (VI) alteraciones de los ratios de aprendizaje, que pueden llevar a despreciar asociaciones consistentes o a identificar asociaciones falsas o ilusorias entre estímulos. El modelo contempla diversas vías de actuación de estas vulnerabilidades, desde la predisposición biológica a aprendizajes cognitivos y afectivos desadaptativos, así como la posibilidad de múltiples interacciones entre las distintas fuentes de vulnerabilidad. A partir de estos postulados, el modelo propone la posibilidad de abordar la evaluación de cada una de estas vulnerabilidades y sus sinergias con objeto de ajustar la intervención a los puntos débiles específicos de cada individuo.

2.2 EL ALCOHOL.

2.2.1 El alcohol: La sustancia.

El término *alcohol* hace referencia al etanol o alcohol etílico ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$), un líquido claro, incoloro, volátil, inflamable, de infinita solubilidad en agua y miscible en cloroformo y éter. Su liposolubilidad es unas 30 veces menor que su hidrosolubilidad. El valor nutritivo por gramo de alcohol se estima en 7,1 Kcal. para el organismo (DGPNSD 2007a). Es una droga depresora del sistema nervioso central que inhibe progresivamente las funciones cognitivas. Afecta la capacidad de autocontrol, produciendo inicialmente euforia y desinhibición, por lo que puede confundirse con un estimulante (DGPNSD 2007a).

Se entiende por bebida alcohólica aquella bebida en cuya composición está presente el etanol en forma natural o adquirida, y cuya concentración sea igual o superior al 1% de su volumen. Existen dos tipos de bebidas alcohólicas: las fermentadas y las destiladas. Las bebidas fermentadas son las procedentes de frutas o de cereales que, por acción de ciertos microorganismos (levaduras), el azúcar que contienen se convierte en alcohol. Las bebidas fermentadas más comunes son el vino, la cerveza y la sidra. Las bebidas destiladas se consiguen eliminando mediante calor, a través de la destilación, una parte del agua contenida en las bebidas fermentadas. De entre las destiladas más frecuentes se encuentra el coñac, el brandy, el whisky, el ron, el vodka o la ginebra. La

graduación de una bebida indica, aproximadamente, el volumen de alcohol etílico que contiene. Así, una botella de vino de 12º contiene un 12% de alcohol puro (DGPNSD 2007a).

2.2.2 Farmacocinética del alcohol.

2.2.2.1 Absorción.

El alcohol por vía oral se absorbe mayoritariamente en el tramo proximal del intestino delgado (más del 80%) y en el estómago (hasta un 20%). La velocidad de absorción del alcohol determina la magnitud de sus concentraciones plasmáticas así como la intensidad y duración de sus efectos farmacológicos. Esta velocidad depende de muchos factores. Es más rápida si se administra en ayunas o con el estómago vacío (concentración máxima a los 30-60 minutos) y más lenta en presencia de alimentos. La concentración de alcohol en la bebida también influye, siendo la absorción más veloz cuando tiene una graduación alcohólica del 20-30% en comparación con bebidas del 3-10%. Si se administran bebidas del 40% o más el vaciamiento gástrico disminuye. Las bebidas alcohólicas que contienen gas carbónico (p.e. el cava) o mezcladas con bebidas carbónicas (soda) presentan una absorción más rápida. Los alimentos retrasan la absorción, produciendo concentraciones mucho menores de etanol en sangre que cuando se toma en ayunas.

2.2.2.2 Distribución.

El alcohol es una molécula muy hidrosoluble y por ello se distribuye por todo el agua corporal, siendo las concentraciones similares a las de la sangre en la mayoría de tejidos y órganos bien irrigados. Atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria y se excreta en la leche materna. Debido a su pobre liposolubilidad no difunde bien en la grasa. Tras administrar una misma dosis ajustada al peso, las concentraciones sanguíneas de alcohol son mayores en las mujeres que en los hombres.

2.2.2.3 Eliminación.

La mayor parte de la eliminación del etanol (alrededor del 95%) se produce por el hígado, pero existe un escaso porcentaje que es eliminado, sin sufrir transformación alguna, a través de la orina, las heces, el sudor y el aire exhalado.

En la figura que se muestra a continuación, se presenta el proceso absorción, distribución y eliminación del alcohol, de forma gráfica:

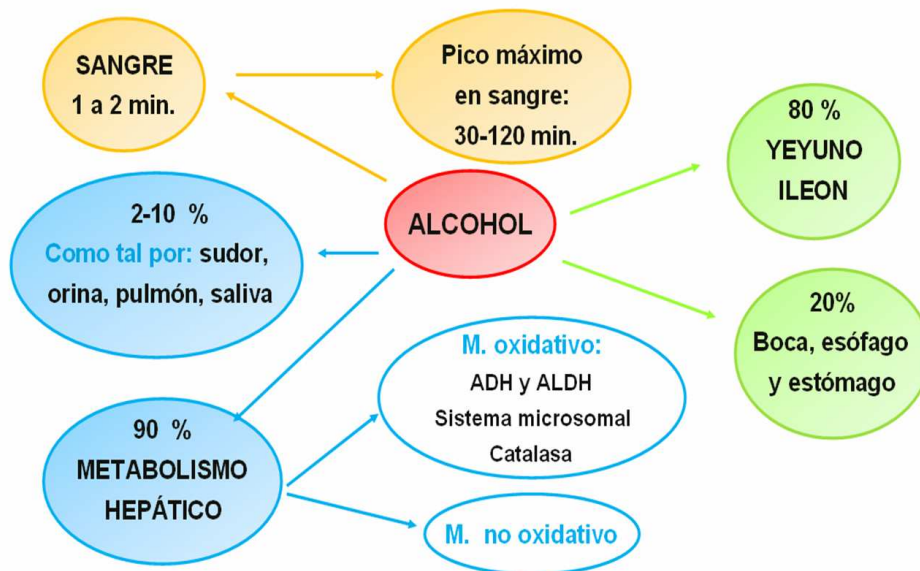


Figura 2.1: Farmacocinética del alcohol

2.2.3 Efectos del consumo de alcohol.

2.2.3.1 Efectos a corto plazo.

El alcohol es una droga depresora que inhibe el funcionamiento del sistema nervioso central. Sin embargo, por la inhibición de los sistemas de inhibición conductual, puede generar sensación de euforia incluso un incremento de la actividad motora pudiéndose confundir con una sustancia psicoactiva. Pocos minutos después de haber bebido pueden aparecer una

serie de efectos cuya manifestación varía según la cantidad ingerida y las características de cada persona. Por orden de aparición en el tiempo y en relación con la concentración de alcohol en el organismo, estos efectos son los siguientes:

- 0.5 g/l: Euforia, sobrevaloración de facultades y disminución de reflejos.
- 1 g/l: Desinhibición, dificultades para hablar y coordinar movimientos.
- 1.5 g/l: Embriaguez, pérdida del control facultades superiores.
- 2 g/l: Descoordinación del habla y de la marcha, visión doble.
- 3 g/l: Apatía y somnolencia.
- 4 g/l: Coma.
- 5 g/l: Muerte (parálisis de los centros respiratorio y vasomotor).

Ingerido de forma aguda, se puede llegar a la intoxicación etílica, que puede provocar un coma e incluso la muerte. El consumo agudo favorece conductas de riesgo y produce una falsa sensación de seguridad (que está relacionada con accidentes de tráfico y laborales entre otros) (DGPNSD 2007b).

2.2.3.2 Efectos a largo plazo.

El consumo de alcohol se relaciona con un amplio rango de problemas de salud. El informe *“Prevención de los problemas derivados del alcohol”* del Ministerio de Sanidad y Consumo (DGPNSD 2008) presenta un resumen de las evidencias científicas sobre el daño que produce esta sustancia. El alcohol está relacionado con más de 60 enfermedades como neoplasias malignas, enfermedades gastrointestinales, metabólicas y endocrinas (cirrosis, pancreatitis), enfermedades cardiovasculares (hipertensión, arritmia, accidente cerebro-vascular) así como alteraciones psiquiátricas (ansiedad y alteraciones del sueño, depresión) y otros problemas sociales (accidentes, reducción de la actividad laboral, mayor riesgo de verse envuelto en acciones de violencia) (Anderson and Baumberg 2006).

Entre los problemas a largo plazo que produce el consumo de alcohol, la *United Nations of Drug and Crime* (UNODC) destaca los siguientes:

- Disminución de glóbulos rojos, anemia.
- Daño en el cerebro, pérdida de memoria, bloqueos, visión pobre, mala articulación en el discurso y disminución del control motor.
- Lesiones orales.
- Incremento del riesgo de padecer cáncer de hígado, esófago, garganta y laringe.
- Incremento del riesgo de hipertensión arterial, endurecimiento de las arterias y enfermedades del corazón.
- Cirrosis hepática, ictericia y diabetes.
- Disfunción del Sistema Inmune.
- Inflamación de los riñones.
- Disminución del tono muscular.
- Úlceras estomacales, hemorragias y gastritis.
- Úlcera en el intestino delgado.
- Deficiencia de tiamina y otras deficiencias.
- Atrofia testicular y ovárica, impotencia e infertilidad.
- Daño fetal durante el embarazo.

Según el Instituto de Estudios de Alcohol y Drogas de la Universidad de Valladolid el número de defunciones relacionadas con el consumo de alcohol en España en 2004 fue de 8.391 (El 2'3% de las acaecidas en total en ese año) (Fierro et al 2008). En 2005, el 32,5% de las urgencias hospitalarias en nuestro país estuvieron provocadas por el consumo de alcohol (DGPNSD 2007b). Los costes económicos tangibles del alcohol en Europa se estimaron en torno a 125 billones de euros para el año 2003 (Anderson and Baumberg 2006).

2.2.4 Abuso y dependencia de alcohol.

La *American Psychiatric Association* (APA 1994) en el *Diagnostic and Statistic manual of Mental Disorders* (DSM-IV) describe las siguientes enfermedades como trastornos inducidos por el consumo de alcohol: dependencia de alcohol, abuso de alcohol, intoxicación por alcohol, abstinencia de alcohol, delirium por intoxicación o abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por

alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol con ideas delirantes, trastorno psicótico inducido por alcohol con alucinaciones, trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol, trastorno del estado de ansiedad inducido por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol, trastorno sexual inducido por alcohol o trastorno relacionado con alcohol no especificado.

Los trastornos por consumo de sustancias más comunes son la dependencia y el abuso de alcohol. La *American Psychiatric Association* los define como patrones desadaptativos de consumo de alcohol que conllevan un deterioro o malestar clínicamente significativo manifestado en los síntomas que producen. Es importante tener en cuenta que el diagnóstico de abuso o dependencia proviene de un enfoque clínico y se obtiene a partir de la presencia o no de los síntomas que para cada trastorno especifica el DSM-IV.

La dependencia de alcohol, según el DSM-IV, se produce cuando hay un patrón desadaptativo de alcohol que produce un malestar clínicamente significativo en el que el paciente expresa tres o más de los siguientes síntomas en algún momento en los últimos doce meses:

- (I) Tolerancia (necesidad de consumir mayor cantidad para lograr el mismo efecto).
- (II) Síntomas de abstinencia cuando no se consume alcohol (agitación, ansiedad, temblor, náuseas).
- (III) Consumo de alcohol en mayor cantidad o durante un período más largo de lo que inicialmente se pretendía.
- (IV) Deseo o intentos improductivos y persistentes de controlar o interrumpir el consumo.
- (V) Empleo excesivo del tiempo en actividades relacionadas con la obtención, consumo y recuperación del alcohol
- (VI) Reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo.
- (VII) La persona sigue consumiendo a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes que parecen causados o exacerbados por el consumo de alcohol (p.e. ingesta continuada de alcohol a pesar de que empeore una úlcera).

La dependencia de alcohol se asocia a personas que suelen consumir frecuentemente (todos los días o varios días a la semana) una cantidad cada vez mayor, que en el momento en el que dejan de hacerlo se encuentran mal y consumen y que son conscientes de los efectos negativos de la adicción. Normalmente se trata de sujetos con una historia de consumo continuada en el tiempo.

El abuso de alcohol, según el DSM-IV, se caracteriza por un patrón desadaptativo de consumo que se expresa en uno o más de los siguientes síntomas en algún momento en los últimos doce meses:

- (I) Consumo recurrente de alcohol que da lugar al incumplimiento de obligaciones en el trabajo, la escuela o en casa.
- (II) Consumo recurrente de alcohol en ocasiones en las que hacerlo es peligroso.
- (III) Problemas legales repetidos relacionados con la sustancia (p.e. conducción temeraria o consumo en la vía pública).
- (IV) Consumo continuado de la sustancia, a pesar de tener problemas sociales continuos o recurrentes o problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos de la sustancia.

DEPENDENCIA DE ALCOHOL (DSM-IV)	ABUSO DE ALCOHOL (DSM-IV)
<p>Patrón desadaptativo de consumo de alcohol que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos expresado por 3 o más de los siguientes ítems en algún momento en los últimos 12 meses:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tolerancia Síntomas de abstinencia cuando no se consume alcohol La sustancia es tomada con frecuencia en cantidades mayores o durante un período más largo de lo que inicialmente se pretendía Deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo. Empleo excesivo del tiempo en actividades relacionadas con la obtención, consumo y recuperación del alcohol Reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo. La persona sigue consumiendo a pesar de tener conciencia de los problemas que le ocasiona el alcohol 	<p>Patrón desadaptativo de consumo de alcohol que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos expresado por 1 o más de los siguientes ítems en algún momento en los últimos 12 meses:</p> <ol style="list-style-type: none"> Consumo recurrente de alcohol que da lugar al incumplimiento de obligaciones en el trabajo, la escuela o en casa Consumo recurrente de alcohol en ocasiones en las que hacerlo es peligroso Problemas legales recurrentes relacionados con la sustancia Consumo continuado de la sustancia, a pesar de tener problemas sociales continuos o recurrentes o problemas interpersonales causados o exacerbados por los efectos de la sustancia

Tabla 2.2: Criterios diagnósticos abuso y dependencia de alcohol
(DSM-IV,1994)

2.2.5 El consumo de alcohol en España.

El consumo de bebidas alcohólicas es un hábito ampliamente extendido y culturalmente aceptado en la mayoría de las sociedades occidentales. En nuestro país, el consumo de bebidas como el vino o la cerveza es un acto social, cultural y gastronómico consolidado dentro de las costumbres sociales. Sin embargo, el consumo de bebidas alcohólicas en España y los problemas relacionados con las mismas tienen gran importancia. Somos uno de los

primeros países productores y también uno de los primeros consumidores (DGPNSD 2007b).

El alcohol es la droga de consumo más extendida en España según los últimos datos recogidos por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. En 2009/10, el 78,7% de la población española entre 15 y 64 años consumió alcohol «en el último año», el 63,3 % lo hizo “en el último mes” y el 11% lo consumió “a diario” en el último mes (EDADES 2009/2010).

La evolución en el consumo se mantiene relativamente estable con respecto a años anteriores. Si bien es cierto que desde 2001 a 2007 el consumo de alcohol entre la población de 15 a 64 años ha ido disminuyendo ligeramente, se observa un aumento en el consumo desde el año 2007 al 2009 (Figura 2.2). El consumo se concentra en fines de semana y la bebida más consumida por los españoles es la cerveza (en días laborales y en fines de semana) (EDADES 2009/2010).

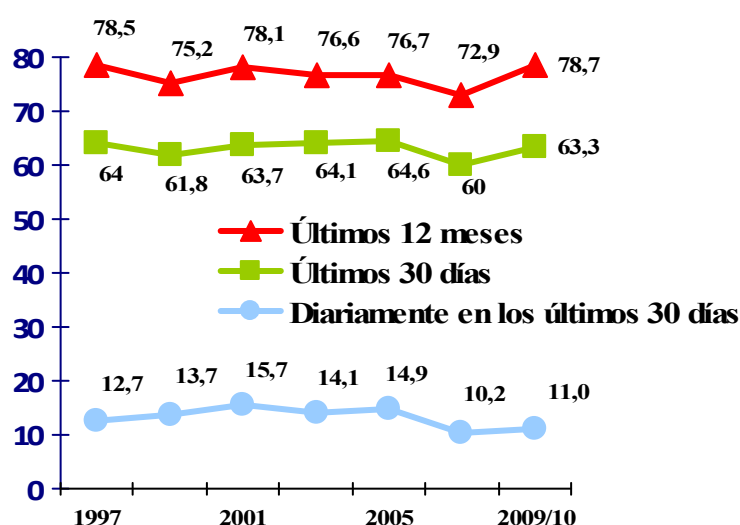


Figura 2.2: Evolución de la prevalencia de consumo de alcohol en la población española de 15 a 64 años (%). España 1997-2009/10 (EDADES 2009/2010).

Un 0,3% de las personas que han consumido alcohol alguna vez en la vida muestran posible dependencia (90.000 personas: 75.600 hombres y 14.400 mujeres) y a un 7,4% de las personas que han consumido alcohol alguna vez en la vida se les puede atribuir un consumo de riesgo o perjudicial

(2 millones de personas:1.320.000 hombres y 680.000 mujeres). (EDADES 2009/2010).

2.2.5.1 El consumo de alcohol entre los jóvenes.

El alcohol es la sustancia cuyo consumo está más extendido entre los estudiantes de 14 y 18 años según la Encuesta Estatal sobre el Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanza Secundaria (DGPNSD 2009). En 2008 el 72,9% de los estudiantes de Enseñanzas Secundarias de 14 a 18 años consumió alcohol «*en el último año*» y el 58,5% lo hizo “*en el último mes*”. Hasta 2006 se apreciaba una disminución en la prevalencia de consumo de alcohol (desde 1994) pero en el año 2008 parece haber aumentado. Con respecto a la edad de inicio, los jóvenes comienzan a consumir a los 13’7 años de forma esporádica y a los 15’6 años ya lo hacen cada semana. A medida que avanza la edad el porcentaje de estudiantes que bebe aumenta, alcanzando la proporción de consumidores mensuales el 75,1% a los 18 años (DGPNSD 2009).

En los últimos años ha surgido con fuerza el término anglosajón “*binge drinking*” para hacer referencia al patrón de consumo preferente de alcohol de muchos jóvenes (Courtney and Polich 2009). Los profesionales españoles también hacen uso de esta terminología, quizás porque no existe una traducción fácil a nuestro idioma. Aunque a veces la consecuencia del “*binge drinking*” es la intoxicación etílica o *borracheira*, no son exactamente lo mismo. El término “*binge*” en inglés hace referencia al consumo compulsivo de alcohol durante un intervalo aproximado de dos horas que está asociado al ocio y al fin de semana. El *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* (NIAAA) ha definido el término “*binge drinking*” como el “consumo de 5 o más bebidas alcohólicas para el hombre y 4 o más para la mujer dentro del espacio de unas dos horas en más de una ocasión durante los últimos 6 meses” (NIAAA 2004). La expresión social más típica en España –aunque no única– de este fenómeno es el *botellón*.

Este patrón de consumo “concentrado” supone una preocupación en el ámbito europeo porque está aumentando su frecuencia (Hibell et al 2004) y por las consecuencias que puede ocasionar a largo plazo. En España, un 41,4% de los estudiantes (38,3% chicas y 44,7% chicos) que refirieron haber consumido alcohol alguna vez durante los 30 días previos a la realización de la encuesta realizada por el Plan Nacional de Drogas, tomaron 5 o más cañas/copas de bebidas alcohólicas en la misma ocasión o en un intervalo aproximado de dos horas. El 15,2% lo hizo más de 4 días el último mes. La prevalencia de intoxicaciones etílicas (*borracheras*) en 2008 (49'6%) de los estudiantes entre 14 a 18 años, del mismo modo, en nuestro país, tras el descenso experimentado en 2006 (44'1%) ha aumentado (Figura 4) (DGPNSD 2009).

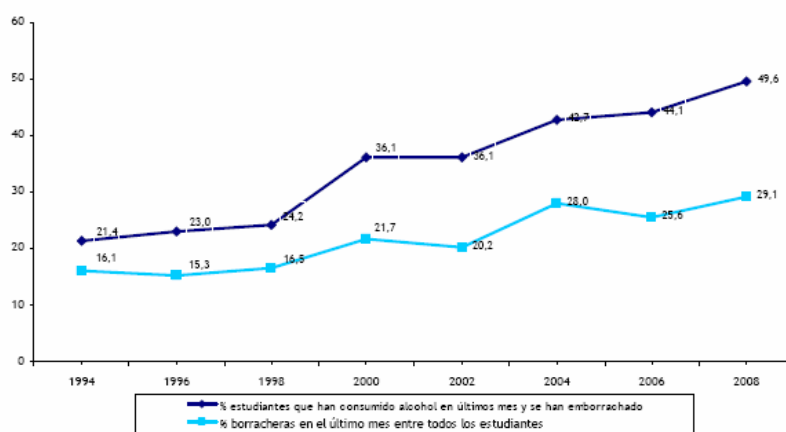


Figura 2.3: Evolución de la prevalencia de borracheras en el último mes en estudiantes de 14-18 años (%). España 1994-2008 (ESTUDES 2008)

El consumo concentrado de alcohol en los adolescentes está asociado con algunos problemas como la afectación de la maduración cerebral, mayor número de diagnósticos vinculados al consumo problemático de alcohol (Cadaveira 2009), problemas con la conducción (Calafat et al 2008), violencia y mayor incidencia de enfermedades de transmisión sexual entre otros (Raj et al 2009). La exposición prematura al alcohol incrementa por 4 el riesgo de desarrollar dependencia en quienes comienzan a beber antes de los 15 años, frente a los que lo hicieron a los 20 años (Harford et al 2005).

Según informan los jóvenes universitarios de un estudio español, conducir después de consumir alcohol es una práctica generalizada entre ellos

y en algunos casos incluso después de haber consumido dosis elevadas (Olivera et al 2002). Una de cada cuatro muertes en carretera entre varones de 15 a 29 años es atribuible al abuso de alcohol (Arranz and Gil 2006). El alcohol, además, es un factor principal en las heridas y muertes no sólo de conductores ebrios sino de otros usuarios de las vías (Chipman et al 2003).

De entre los factores de riesgo que predisponen al consumo concentrado de alcohol destacan fundamentalmente dos: La vida nocturna y el fin de semana. La vida recreativa nocturna se considera un factor de riesgo importante para el consumo de alcohol y otras drogas entre los jóvenes españoles (Calafat et al 2006; Robert 2004). El “*binge drinking*” se produce frecuentemente entre los jóvenes en este contexto (Winlow and Hall 2006). Además el consumo de alcohol entre los jóvenes se produce normalmente durante el fin de semana. De los estudiantes que refirieron haber consumido bebidas alcohólicas en los últimos 30 días en la ESTUDES, prácticamente todos (99,8%) habían bebido en fin de semana. Un 23,0% del total de estudiantes encuestados declararon beber todos los fines de semana.

La frecuencia de salidas nocturnas, y el horario de regreso a casa son aspectos íntimamente relacionados con el consumo abusivo y específicamente con las *borracheras*. Es interesante analizar en este tema cuáles son las motivaciones que los propios jóvenes expresan en relación al consumo de bebidas alcohólicas y también aquellas que tienen los que no las consumen. En relación con los motivos para consumir, los estudiantes declaran principalmente que lo hacen porque les gusta su sabor (71,0%) y por diversión y placer (63,6%), para sentir emociones nuevas (15,2%) sólo un 15% declara hacerlo para olvidar los problemas personales y un 14,6% para superar la timidez y relacionarse mejor. Entre las razones para no beber destacan los efectos negativos para la salud (57,3%) y la pérdida de control (42,5%). La Tabla 3 muestra la relación entre el horario de vuelta a casa y las veces que los jóvenes se han emborrachado en los últimos 30 días (DGPNSD 2005).

Tabla 2.3. Horario de regreso a casa de los estudiantes de 14 a 18 años, según el número de veces que se han emborrachado en los últimos 30 días (%).

Veces que se han emborrachado en los últimos 30 días	En casa antes de las 12 de la noche	En casa entre las 12 y las 2 de la madrugada	En casa entre las 2 y las 4 de la madrugada	En casa después de las 4 de la madrugada
Ninguna	14,4	29,5	30,7	25,3
Una o dos	4,5	17,9	31,1	46,4
De 3 a 5	3,4	13,0	24,0	59,6
Más de 5	1,4	11,8	20,1	70,6

Fuente: Encuesta ESTUDES, 2004. DGPNSD.

2.3 BASES NEUROBIOLÓGICAS Y CONDUCTUALES DEL DESARROLLO DE LA DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS

En el presente apartado se describen las bases neurobiológicas y conductuales de la dependencia de drogas en general, haciendo especial hincapié en la acción sobre los circuitos cerebrales de la recompensa-motivación y de las regiones cerebrales implicadas en la dependencia.

2.3.1 Psicobiología de la adicción. Sinapsis y neurotransmisión.

El sistema nervioso central está formado por billones de células nerviosas. En una neurona se diferencian el cuerpo neuronal o soma que dirige todas las actividades de la neurona, las dendritas, pequeñas fibras que reciben mensajes de otras neuronas y las reenvían al cuerpo celular y el axón, que es una única fibra que transmite los mensajes desde el cuerpo neuronal a las dendritas de otras neuronas o de otras células del cuerpo, como las de los músculos.

La comunicación del mensaje desde el axón de una neurona a las dendritas de otra neurona se conoce como neurotransmisión. La comunicación entre neuronas se produce a través de la liberación de neurotransmisores en el

espacio que queda las dendritas de una neurona y el terminal axónico de otra neurona (sinapsis entre).

Cuando se excita una neurona, ésta envía una señal eléctrica desde el cono axónico hasta el final del axón (o botón terminal). La neurona que envía el mensaje (presináptica), libera mensajeros químicos hacia la neurona receptora, postsináptica. Estos neurotransmisores tienen estructuras y funciones específicas y el tipo de neurotransmisor liberado depende del tipo de neurona. Entre los neurotransmisores más importantes en la dependencia de sustancias psicoactivas se encuentran: la dopamina, la serotonina, la noradrenalina, el GABA, el glutamato y los opioides endógenos.

El cerebro contiene docenas de tipos diferentes de neurotransmisores. Cada uno se une específicamente a su receptor. La unión del neurotransmisor al receptor puede producir varios cambios diferentes en la membrana postsináptica. Los receptores se denominan según el tipo de neurotransmisor que unen preferentemente (p.e., los receptores de dopamina y los receptores de serotonina). A su vez, hay varios subtipos de cada tipo de receptor. Las sustancias psicoactivas simulan los efectos de los neurotransmisores naturales (endógenos) o interfieren en la función cerebral normal, bloqueándola o alterando el almacenamiento, la liberación y la eliminación de los neurotransmisores.

La cantidad de neurotransmisor en las terminaciones se mantiene relativamente constante e independiente de la actividad nerviosa, mediante una regulación estrecha de su síntesis. Este control varía de unas neuronas a otras y depende de la modificación en la captación de sus precursores y de la actividad enzimática encargada de su formación y catabolismo. La estimulación o el bloqueo de los receptores postsinápticos pueden aumentar o disminuir la síntesis presináptica del neurotransmisor.

La interacción neurotransmisor-receptor debe concluir de forma inmediata para que el mismo receptor pueda ser activado repetidamente. Para ello, el neurotransmisor es retirado rápidamente de la hendidura por la

mediante un proceso activo (recaptación) y/o es destruido por enzimas próximas a los receptores, o bien difunde en la zona adyacente.

Las alteraciones de la síntesis, el almacenamiento, la liberación o la degradación de los neurotransmisores o el cambio en el número o actividad de los receptores, pueden afectar a la neurotransmisión y producir trastornos clínicos.

Las drogas psicoactivas influyen en el sistema nervioso de muchas formas. Unas actúan de forma difusa sobre las membranas neuronales de todo el sistema nervioso central, otras actúan de un modo mucho menos general; uniéndose a receptores sinápticos determinados, influyendo en su síntesis, en el transporte, liberación o desactivación de determinados neurotransmisores o influyendo en la cadena de reacciones químicas provocadas en las neuronas postsinápticas por la activación de sus receptores sinápticos.

Un mecanismo importante a través del cual actúan las sustancias psicoactivas consiste en el bloqueo de la recaptación del neurotransmisor tras su liberación por el terminal presináptico. La recaptación es un mecanismo normal mediante el cual el transmisor es eliminado de la sinapsis por la membrana presináptica. El bloqueo de la recaptación induce una acumulación del neurotransmisor exagerando sus efectos sobre la neurona postsináptica. Las sustancias psicoactivas que se unen a los receptores y aumentan su función se conocen como agonistas, mientras que aquellas cuya unión al receptor bloquea la función normal se conocen como antagonistas.

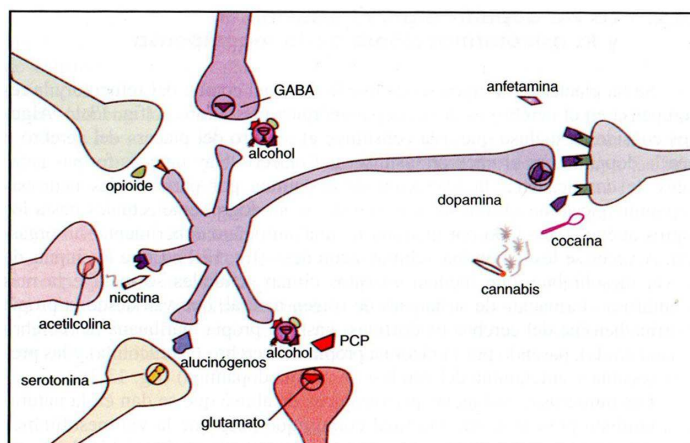


Figura 2.4. Neurotransmisión química y alcohol

2.3.1.1 Neurobiología y tratamiento farmacológico de la adicción al alcohol.

Aunque la neurobiología de las drogas psicoactivas se ha descrito con gran detalle, no ocurre lo mismo en el caso del alcohol. Los efectos reforzantes del consumo de alcohol parece que se deben a una interacción con varios neurotransmisores entre los que se incluyen el ácido gammaaminobutírico (GABA) y el sistema opioide principalmente aunque también afecta a la DA, el glutamato y la serotonina (Koob and Nestler 1997).

La escasa información en el caso del alcohol se debe a que su mecanismo de acción es inespecífico, ya que puede tener efectos en una amplia variedad de sistemas de neurotransmisión. Parece que el alcohol actúa no sólo potenciando la actividad inhibitoria en los receptores GABA A, sino también reduciendo la actividad excitadora en el subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA) de los receptores glutamatérgicos. Es decir, el alcohol potencia la inhibición y reduce la excitación y esto puede explicar su caracterización como “depresor” del funcionamiento neuronal del SNC. Estos efectos del alcohol pueden explicar algunos de sus efectos tóxicos, amnésicos y atáxicos. Sin embargo, teóricamente las propiedades reforzantes del alcohol están mediadas por los efectos que sobre el GABA y sobre el glutamato produce en la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico (Figura 2.5 y 2.6). Por otra parte, también parece liberar tanto opiáceos como cannabinoides en el sistema de recompensa. El bloqueo de receptores cannabinoides reduce el *craving* por el alcohol en animales dependientes. El bloqueo de receptores opiáceos con naltrexona en humanos alcohólicos disminuye el *craving* y, en consecuencia, aumenta las tasas de abstinencia. Si uno bebe mientras está tomando naltrexona, los opiáceos liberados no producen placer. Se recomienda el uso de naltrexona en los primeros 90 días de abstinencia, cuando el riesgo de recaída es mayor aunque ésta ha demostrado ser segura y bien tolerada por los pacientes alcohólicos incluso durante un año.

El acamprosato, un derivado del aminoácido taurina, interactúa con el receptor NMDA y quizás pueda sustituir este efecto del alcohol durante la abstinencia. Así, cuando el alcohol se retira y los receptores D2 mesolímbicos

están sedientos de dopamina debido al exceso de glutamato, quizás la sustitución con acamposatro reduzca la hiperexcitabilidad neuronal debida a la retirada del alcohol, dando como resultado la disminución del malestar y el *craving* asociados al síndrome de abstinencia.

La cuestión de cómo tratar el abuso y la dependencia del alcohol es compleja, y los tratamientos más efectivos siguen siendo los programas inspirados en el “modelo de los 12 pasos” de Alcohólicos Anónimos.

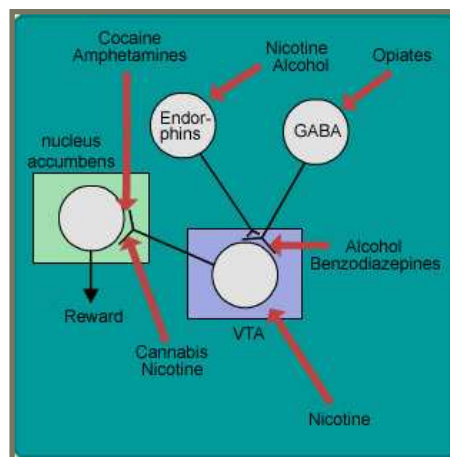


Figura 2.6: Acción del alcohol sobre el cerebro

2.3.2 Circuitos neuronales y estructuras anatómicas relacionadas con las conductas adictivas.

El cerebro es lo que hace al humano uno de los seres más peculiares que ha dado la evolución de las especies. Gracias al cerebro podemos comunicarnos o mover nuestras extremidades, pero también soñar, imaginar y amar, incluso cuando no somos correspondidos. El cerebro, a veces, incluso promueve acciones que pueden ser negativas para nosotros como la adicción a sustancias, al juego (ludopatía), al teléfono móvil o a internet. Cada vez contamos con mayor evidencia científica que apoya la idea de que todas las adicciones tienen un sustrato neurobiológico común (SET 2009, 2011).

El cerebro está constituido por el troncoencéfalo, cerebelo, sistema límbico y córtex cerebral. Algunas de estas regiones están implicadas en

actividades vitales para nuestra existencia. El troncoencéfalo (bulbo raquídeo, protuberancia o puente, y mesencéfalo) es la parte del cerebro que está situada encima de la médula espinal, controla algunas actividades fisiológicas automatizadas del cuerpo humano como los ciclos vigilia/sueño, el ritmo cardíaco, controla el nivel de oxigenación en sangre y la respiración, etc. El cerebelo, que representa sólo el 18% del peso total del cerebro humano, coordina las instrucciones del cerebro para realizar movimientos repetitivos y para mantener el equilibrio y la postura corporal. Al final de la médula y enterrado debajo del córtex hay un conjunto de estructuras evolutivamente más primitivas que constituyen el sistema límbico, entre las que se encuentran algunas estructuras como la amígdala y el hipocampo. Las estructuras del sistema límbico están implicadas en el procesamiento de la motivación y de las emociones, sobre todo de aquellas emociones relacionadas con la supervivencia de la especie como el miedo, la ira o las relacionados con la saciedad en el hambre o la conducta sexual.

Uno de los efectos que producen las drogas sobre nuestro comportamiento es que actúan directamente sobre las partes más primitivas del troncoencéfalo y del sistema límbico, disminuyendo la capacidad de control del cerebro sobre sus conductas. El diencefalo, que se encuentra situado bajo los dos hemisferios, contiene el tálamo y el hipotálamo. El tálamo es el responsable de la percepción sensorial y la regulación de las funciones motoras que son imprescindibles para el movimiento. El hipotálamo es una estructura muy pequeña pero es un componente muy importante del diencefalo. Juega un papel fundamental en la regulación hormonal, la temperatura corporal y otras actividades vitales.

El córtex cerebral está dividido en dos hemisferios. Es la estructura más desarrollada del cerebro humano, responsable del pensamiento, la percepción, la producción y la comprensión del lenguaje. Se encuentra, a su vez, dividido en cuatro lóbulos con funciones específicas: (I) El lóbulo o córtex parietal (responsable del procesamiento sensorial), (II) el lóbulo o córtex temporal (responsable de la memoria, la audición, la comprensión y el lenguaje), (III) el lóbulo o córtex occipital (responsable de la visión) y el lóbulo o córtex frontal

(responsable de los procesos de toma de decisiones, solución de problemas y planificación).

Como veremos más adelante, la adicción afecta principalmente al córtex frontal, por tanto a los procesos cognitivos de toma de decisiones, planificación y solución de problemas. Es por esto, por lo que se describe el mismo a continuación con mayor detalle.

2.3.2.1 El córtex frontal.

2.3.2.1.1 Neuroanatomía del córtex frontal.

El córtex frontal representa la parte del cerebro que se sitúa por delante del surco central, constituyendo el 30% de la masa cortical (Fuster 1997). Es la región cerebral con un desarrollo filogenético y ontogenético más reciente y la parte del ser humano que de manera más significativa nos diferencia de otros seres vivos y que mejor refleja nuestra especificidad. Por esto, no resulta llamativo que diversos investigadores asignen a esta región la inteligencia y su relación con las formas de actividad mental superior. Por su parte inferior, el límite de los lóbulos frontales lo constituye la cisura de Silvio o cisura lateral, en su zona medial el límite lo forma el surco cingular justo por encima del cuerpo calloso.

Esta zona de la corteza cerebral no es funcionalmente homogénea (Tirapu et al 1999). El córtex frontal no actúa como una unidad funcional, sino que puede dividirse en distintas regiones cuya citoarquitectura, filogenética, especificidad funcional e interconexiones son diferentes. Según criterios citoarquitectónicos y funcionales resultan tres grandes divisiones corticales frontales: córtex motor, córtex premotor y córtex prefrontal (PFC); no existiendo acuerdo entre los diversos investigadores con relación a esta subdivisión. Unos (Passingham 1993; Portellano 1998) consideran que el córtex frontal puede dividirse funcionalmente en dos bloques bien diferenciados: Córtex motor (Córtex motor primario y Córtex premotor) y PFC, encargado entre otros aspectos de regular la programación, la toma de decisiones y la ejecución de

las actividades. Otros (Stern and Prohaska 1996), por su parte, describen tres áreas diferenciadas: dorsolateral, orbital y medial. Otros también coinciden en tres partes (Estevez et al 2000), aunque discrepan con relación a su denominación y ubicación: dorsolateral, orbitofrontal o ventral y frontal media o paralímbica o frontal límbico, mientras que otros señalan cuatro áreas: dorsolateral, basal, medial y orbital (Stuss and Benson 1986). Quintana y Fuster dividen el córtex frontal en función de las proyecciones que reciben de los núcleos talámicos específicos: (I) córtex precentral, que incluye área premotora y área motora suplementaria; y sus proyecciones proceden de los núcleos ventromediales. (II) PFC, que recibe proyecciones del núcleo dorsomedial del tálamo y (III) córtex cingulado, con proyecciones que provienen del núcleo ventral anterior (Quintana and Fuster 1999).

La importancia, por consiguiente, del córtex frontal es cualitativamente superior a la de las restantes áreas del córtex. Ya que, tiene la capacidad de integrar las distintas funciones sensoriales, facilitando la programación de la inteligencia y el pensamiento abstracto.

El estudio científico de la neuropsicología del lóbulo frontal se inicia con Luria (1973) quien atribuye al lóbulo frontal la responsabilidad de la planificación, la coordinación y la monitorización del comportamiento, viéndose reforzado por las investigaciones del primer tercio de nuestro siglo sobre los efectos producidos por la lobotomía frontal en pacientes psicóticos (Portellano 1998). El propio Luria consideró la necesidad de que las áreas prefrontales estuvieran preservadas para que se realizasen de modo satisfactorio las funciones ejecutivas (EF), encargadas de iniciar, supervisar, controlar y evaluar la conducta (Portellano 2001). Así, una lesión en estas áreas produce una profunda alteración en los programas conductuales complejos, con marcada desinhibición ante estímulos irrelevantes.

2.3.2.1.2 Conexiones córtico-subcorticales del córtex frontal con otras estructuras.

El PFC es una de las áreas más interconectadas con otras regiones del córtex cerebral. Se conocen interconexiones masivas con los lóbulos parietales, temporales, regiones límbicas, ganglios de la base y cerebelo (Jodar 2004). Este rico y basto entramado de conexiones tanto corticales como subcorticales, prueba el papel central que juega en el control de la conducta (Capilla et al 2004). Se pueden describir al menos dos circuitos funcionales de interés neuropsicológico dentro del córtex PFC (Bechara et al 2000b):

- (I) El **circuito dorsolateral**, vinculado a habilidades cognitivas, como memoria de trabajo, atención selectiva, formación de conceptos y flexibilidad cognitiva. La actividad de este circuito se ha asociado al rendimiento en tareas clásicas de función ejecutiva, como las pruebas de fluidez (verbal y visual), las tareas *N-Back*, la prueba de Stroop, la Torre de Hanoi o la prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST).
- (II) El **circuito ventromedial**, vinculado al procesamiento de señales somáticas/emocionales que actúan como marcadores o guías de los procesos de toma de decisiones hacia objetivos socialmente adaptativos (Bechara et al 2000b).

La PFC se mantiene activa tanto, ante los estímulos internos como externos, generando constantemente esquemas nuevos para la acción voluntaria, las decisiones, la volición y las intenciones. Estos esquemas, implican la formulación de metas, inatención para la actuación, selección de respuestas, programación y, finalmente, el inicio de la acción (Jahanshani and Frith 1998), en donde los mecanismos ejecutivos de supervisión controlan todos los procesos motores no rutinarios.

El estudio de las interconexiones entre el PFC y otras regiones del cerebro, contribuye al mejor entendimiento del funcionamiento de esta zona del córtex (Dennis 2003). Existen, según el mismo autor, cuatro fuentes principales de entrada o aferentes del PFC:

- (I) El PFC recibe información, altamente procesada acerca del mundo externo, desde las áreas corticales involucradas en el procesamiento de la información desde cada una de las cinco grandes modalidades sensoriales. Esta información no se recibe directamente del córtex sensorial primario, sino que proviene de áreas de asociación sensorial y de las regiones corticales que median el procesamiento perceptual de orden superior.
- (II) El PFC recibe aferencias desde el hipocampo, el cual le proporciona información de la memoria a largo plazo.
- (III) El PFC recibe información acerca del estado fisiológico y motivacional interno del organismo, a través del sistema límbico, y en particular de la amígdala.
- (IV) El PFC recibe información de varios núcleos talámicos. La más importante entrada talámica es desde el núcleo mediodorsal, el cual a su vez recibe gran parte de entradas desde el PFC (así como desde estructuras límbicas). Estas vías de regreso hacia el PFC proporcionan rutas para la comunicación de información entre diferentes regiones prefrontales.

Existen, además, cinco grandes destinos eferentes desde el PFC: (I) De regreso a todas las áreas sensoriales desde las cuales recibe entrada. (II) Proyecta hacia el córtex premotor y motor suplementario, el cual a su vez proyecta hacia el córtex motor primario. (III) Proyecta hacia el neocórtex (caudado y putamen), el cual a su vez proyecta, vía tálamo, de regreso al PFC y hacia el córtex premotor y motor. El PFC también proyecta hacia el colículo superior. Estas eferencias prefrontales hacia las estructuras motoras proporcionan vías a través de las cuales el PFC puede influir sobre el inicio y la regulación (continuación o inhibición) del movimiento. (IV) Finalmente, tiene conexiones directas con estructuras límbicas en particular con el hipotálamo, proporcionando con ello un mecanismo para influir las funciones autónoma y endocrina, y para regular la conducta emocional (Campos 2001).

Jódar (Jodar 2004), por su parte, identifica cinco circuitos que median los aspectos cognitivos, motores y emocionales de la conducta humana:

- (I) **Circuito motor:** Se origina en las áreas motora y premotora del PFC, y en el córtex parietal somatosensorial; proyecta hacia el putamen, el pálido dorsolateral y el núcleo ventromedial del tálamo, para volver al córtex frontal. Las disfunciones en esta vía generan enlentecimiento motor: La clásica acinesia o bradicinesia de la enfermedad de Parkinson.
- (II) **Circuito oculomotor:** Tiene su origen en las áreas de control ocular del córtex frontal y proyecta hacia el cuerpo del núcleo caudado. Continúa a través del pálido dorsomedial y de ahí al área ventral anterior del tálamo, para luego volver al lóbulo frontal. Las alteraciones en este circuito producen disfunción en la fijación ocular, es decir, en la búsqueda visual.
- (III) **Circuito frontal dorsolateral:** Parte del córtex dorsolateral, proyecta hacia la cabeza más dorsolateral del núcleo caudado, y de ahí hacia el pálido dorsolateral y el núcleo dorsomedial y ventral anterior del tálamo, desde donde vuelve a proyectar al córtex dorsolateral (dIPFC). La disfunción en este circuito produce una sintomatología similar a la descrita tras lesión directa en el PFC: síndrome disejecutivo, caracterizado por alteraciones en la capacidad de mantener la flexibilidad mental y el cambio de criterios, en la planificación y generación de estrategias, en la organización de las acciones, en la utilización de la experiencia (memoria a largo plazo) y en la producción de una actividad espontánea (verbal o no verbal) (Duffy y Campbell, 1994).
- (IV) **Circuito frontal orbitolateral:** Se origina en el córtex orbital lateral prefrontal y proyecta hacia el núcleo caudado y el pálido dorsomedial, de ahí a los núcleos ventral anterior y medial dorsal del tálamo, para volver al OFC. Este circuito modula los aspectos de ajuste personal y social, así como la inhibición de la interferencia de estímulos externos e internos (autocontrol). Las disfunciones en este sistema producen alteraciones graves en la inhibición y en la capacidad para controlar los impulsos.

- (V) **Circuito cingulado anterior** : Tiene su origen en el córtex cingulado anterior (ACC) y proyecta hacia el estriado ventral (límbico), al tubérculo olfatorio y hacia zonas del caudado y putamen ventromedial. El retorno se realiza a través del pálido rostral y el núcleo dorsomedial del tálamo hacia el ACC. La lesión en este circuito se asocia a la presencia de apatía, reducción de la iniciativa y mutismo acinético. Se trata de un circuito especialmente implicado en la motivación y el mantenimiento de la atención.

2.3.2.2 La vía dopaminérgica mesolímbica.

El placer, vinculado al refuerzo, es una potente razón biológica para nuestra supervivencia. Las actividades que sustentan la vida, como comer o la conducta sexual, activan el circuito mesolímbico lo que constituye la experiencia placentera. Esta vía comienza en el área tegmental ventral (VTA). Estas neuronas que contienen dopamina (DA) transmiten señales a través de sus fibras nerviosas hacia las células nerviosas de una estructura del sistema límbico llamada núcleo accumbens (NAcc), llegando algunas de sus fibras al córtex frontal.

Al conjunto de conexiones entre estas estructuras cerebrales (VTA, NAcc y córtex frontal) se le denomina sistema mesocorticolímbico. Este circuito parece regular las sensaciones placenteras inducidas por reforzadores naturales y artificiales (drogas, juego, Internet, etc.) y, comúnmente, también se le llama circuito/vía cerebral de la recompensa o del refuerzo (Nestler 2005).

El VTA envía proyecciones hacia regiones cerebrales implicadas en la emoción, el pensamiento, la memoria y la planificación y ejecución de los comportamientos. El NAcc es una zona del cerebro implicada en la motivación, el aprendizaje y en la evaluación del valor motivacional de los estímulos (Cardinal et al 2002; Robbins and Everitt 1996).

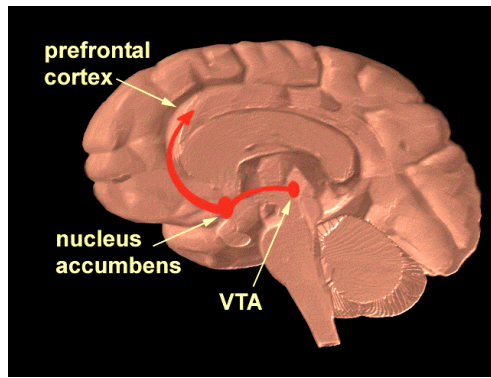


Figura 2.6: Vía dopaminérgica mesolímbica

(NIDA, www.projectcork.org)

La vía dopaminérgica mesolímbica o circuito del placer fue identificado por primera vez a principios de 1950 por Olds y Milner, quienes utilizando la estimulación eléctrica en el cerebro de una rata identificaron los centros de placer en el cerebro. La estimulación eléctrica producía en el animal una sensación intensa de placer que no disminuía con la saciedad ni se intensificaba con la privación, de modo que el animal prefería ignorar la recompensa de alimento y trabajar hasta la muerte por la estimulación recompensante (Olds and Milner 1954). Ahora sabemos que Olds y Milner colocaron los electrodos de estimulación en un grupo de fibras que se originan en la VTA, fibras que llegan al NAcc.

La vía dopaminérgica mesolímbica media en la fisiología del placer, tanto en los climas naturales como en los inducidos por fármacos o drogas constituyendo la vía final común del refuerzo y la recompensa en el cerebro, el llamado “centro del placer”.

Una función principal de la DA en este circuito es *avisar* de que se va a producir una sensación placentera si se hace una conducta determinada. Si al realizar ese comportamiento el sujeto encuentra que la sensación es positiva, se incrementa la probabilidad de que se repita la conducta que produce placer y, de este modo, ese comportamiento se va haciendo habitual en el repertorio del individuo.

Existen diversas formas naturales de desencadenar la liberación de DA por parte de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, que van desde los

logros intelectuales o atléticos, pasando por disfrutar de una buena música o de una comida exquisita, así como ver caras atractivas, ganar dinero o estar enamorado.

Datos provenientes de la investigación preclínica con animales sugieren que en las primeras exposiciones a la mayoría de las drogas, probablemente se produce un incremento de la liberación de DA. Con el consumo crónico, sin embargo, esa liberación es mucho menor o no se produce. La DA modula la actividad neuronal a través de los receptores dopaminérgicos (D1-D5, siendo los D1 y los D2 especialmente importantes). Cuando el neurotransmisor activa estos receptores se estimula la activación de la enzima *adenilato ciclasa*, que a su vez, inicia diversas reacciones moleculares en la neurona postsináptica.

Como se ha explicado anteriormente, el alcohol afectaría a este sistema de neurotransmisión por su influencia sobre el sistema GABA y glutamatérgico, además de la liberación de endorfinas y la estimulación opióide.

Son varios los receptores implicados en la regulación de las rutas de la recompensa; los 5-HT1A desempeñan un papel importante en el desencadenamiento de las conductas reforzadoras, produciendo un aumento de los niveles de DA extracelular en el PFC así como una atenuación de la acción de la anfetamina sobre la DA sináptica. Por su parte los receptores 5-HT1B parecen tener una función inhibitoria sobre las conductas de tipo reforzador o impulsivo.

2.4 NEUROIMAGEN Y NEUROPSICOLOGÍA EN LA ADICCIÓN AL ALCOHOL.

2.4.1 Neuroimagen: Hallazgos estructurales y funcionales en la adicción al alcohol.

2.4.1.1 Hallazgos estructurales.

2.4.1.1.1 Hallazgos estructurales macroestructurales.

2.4.1.1.1.1 Estudios transversales.

Se han observado pérdidas de materia gris (o sustancia gris, SG) cortical (Fein et al 2002b; Jernigan et al 1991) y sustancia blanca (SB) (Pfefferbaum et al 1992), con mayor pérdida en la corteza prefrontal y SB frontal (Kubota et al 2001) en alcohólicos mayores (Pfefferbaum et al 1997). En la mayoría de regiones estudiadas se ha observado una interacción entre el alcoholismo y la edad donde los alcohólicos de más edad presentan una mayor pérdida de volumen cerebral para su edad que los jóvenes alcohólicos. En uno de los estudios se pudo demostrar que esta interferencia no se debe a que los mayores han bebido más por la edad (Pfefferbaum et al 1992). Además de la edad, dichas pérdidas volumétricas estaban asociadas también a una mayor cantidad de alcohol consumida en toda la vida. Por ejemplo, otro estudio llevado a cabo en una muestra de 143 varones mostró una correlación entre el volumen de sustancia gris y sustancia blanca con la historia de consumo de los sujetos mostrando además que el consumo combinado de cocaína podía exacerbar los efectos del alcohol (Bjork et al 2003).

Además de la corteza, algunas estructuras subcorticales y el tronco encefálico también se ven afectados en el alcoholismo incluso cuando éste no va acompañado de otro trastorno como síndromes severos que aparecen por deficiencias nutricionales asociadas al consumo de alcohol o desequilibrios electrolíticos. Estos trastornos clínicos incluyen la enfermedad de Marchiafava–Bignami, la cual afecta primero al cuerpo caloso (CC) produciendo un

síndrome de desconexión; mielinolisis pontina central que afecta a la mielina en el puente central y puede producir paraplejia; y degeneración cerebelar alcohólica que produce una ataxia severa de la marcha y postural. Las estructuras afectadas en alcohólicos sin estos síndromes vienen a ser los mismos pero en un grado menor e incluyen el CC (Estruch et al 1997; Hommer et al 1996; Pfefferbaum et al 1996), el puente (Sullivan and Pfefferbaum 2001), hemisferios cerebelares y vermis (Sullivan et al 2000b). Una de las deficiencias nutricionales asociadas al consumo de alcohol más estudiadas es el síndrome de Korsakoff (Victor et al 1989) o encefalopatía de Wernike que cursa con amnesia global (Butters and Cermak 1980). Las lesiones neuropatológicas que marcan dicho síndrome afectan al tálamo, cuerpos mamilares, y colículos inferiores. También se suele encontrar alteraciones cerebelares. La amnesia se atribuía a las lesiones en los cuerpos mamilares y tálamo (Squire et al 1990), pero recientemente se han atribuido a lesiones de hipocampo (Sullivan and Marsh 2003) e incluso del septum (Sullivan et al 2004).

La fMRI también ha encontrado déficits en la SB temporal (Sullivan et al 1996); encogimiento de los cuerpos mamilares (Davila et al 1994; Shear et al 1994; Sullivan et al 1999) e hipocampo anterior (Sullivan et al 1995) en alcohólicos con y sin amnesia; y una mayor incidencia de hiperintensidades en la SB así como pérdidas volumétricas del tálamo, el caudado, y el putamen en alcohólicos (Jernigan et al 1991; Pfefferbaum and Sullivan 2005; Sullivan 2003).

Parece que el alcoholismo no afecta del mismo modo al cerebro de los hombres y las mujeres. Un estudio encontró mayor expansión ventricular y pérdida de tejido en la corteza (Hommer et al 2001), CC (Hommer et al 1996) e hipocampo (Agartz et al 1999) en las mujeres que en los hombres; mientras que otro encontró resultados opuestos (Pfefferbaum et al 2001b).

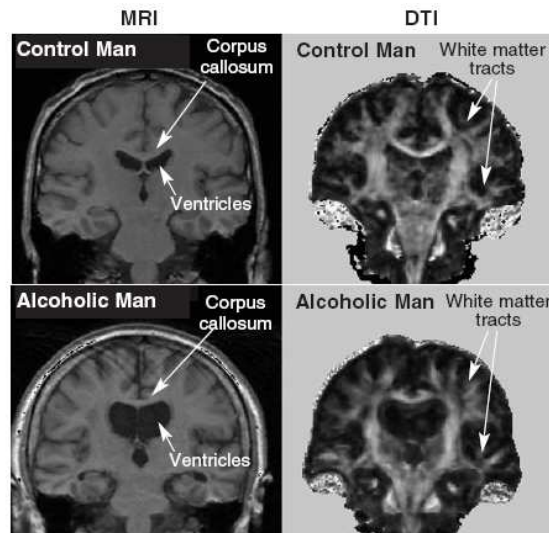


Figura 2.7: Agrandamiento ventricular y alteración de los tractos de SB en el alcoholismo.

Aparte de estos estudios volumétricos en los que las alteraciones cerebrales observadas se ven frecuentemente asociados con la edad y la cantidad de alcohol consumida a lo largo de toda la vida, los últimos estudios han utilizado técnicas más sofisticadas como la morfometría basada en el vóxel (VBM, ver apartado 2.6.1.3). Dichos estudios señalan una pérdida más extensa de SG y SB. De Bruin observó un decremento de sustancia gris y un aumento de la sustancia blanca en los lóbulos frontales y parietales de alcohólicos varones pero no en mujeres (de Bruin et al 2005). Otros estudios encontraron disminuciones de la densidad de sustancia gris en el vmPFC y en la amígdala (Fein et al 2006) de alcohólicos abstinentes así como en la SG total y el giro frontal medio (Taki et al 2006), también correlacionada con la cantidad de alcohol consumida en toda la vida. Estudios más recientes han coincidido en disminuciones de la densidad de SG en córtex prefrontal, temporal, insular, tálamo, cerebelo (Chanraud et al 2007) e hipocampo dorsal (Mechtcheriakov et al 2007); y en la SB del tronco cerebral, área periventricular y pedúnculos cerebelosos (Chanraud et al 2007; Mechtcheriakov et al 2007). Sin embargo, es de especial interés para nuestro trabajo resaltar que tanto Chanraud como Fein encontraron que las alteraciones de la SG y SB frontal estaban relacionadas con una pérdida de las funciones ejecutivas. En gran parte de estos estudios (Chanraud et al 2007; de Bruin et al 2005; Taki et al 2006)

también se encontró que las alteraciones estructurales estaban asociadas al tiempo de consumo y cantidad de alcohol consumida.

Estudios in vivo con MRI coinciden con estudios postmortem de morfología gruesa que muestran anomalías de la SB en el troncoencéfalo y estructuras subcorticales incluyendo la vermis cerebelar, cuerpos mamilares, hipocampo, y cuerpo calloso, que se hace estrecho y se atrofia. Aunque la SB se ve más afectada, también se ha visto pérdida neuronal en la corteza superior frontal (ver revisiones en (Harper 1998; Harper 2009; Harper and Matsumoto 2005)). Muchos de estos estudios se realizaron en el banco de cerebros de Sydney y de nuevo se vio que presentaban menor peso comparado con controles y que el grado de atrofia correlacionaba con la cantidad de alcohol consumida en toda la vida. Kril et al.1997 vieron que la SB prefrontal estaba más afectada en sujetos con síndrome de WK y que correlacionaba con la máxima cantidad de alcohol consumida en un día (Kril et al 1997).

Los mecanismos para la pérdida de volumen de SG y SB por el alcoholismo, la recuperación por la abstinencia, y las alteraciones microestructurales no están esclarecidos pero seguramente conllevan cambios en la mielinización y en la integridad axonal. Mediante estudios moleculares sobre los cerebros del banco del estudio de Harper se identificaron una regulación a la baja de genes asociados a la mielina (Lewohl et al 2000). Estudios de espectroscopía por RM (Schweinsburg et al 2001) encontraron una reducción del 14.7% del metabolito N-acetil aspartato en la SB frontal de alcohólicos recientemente desintoxicados. Se han propuesto varios mecanismos moleculares involucrando a los receptores NMDA los cuales se regulan a la alza por la administración de etanol confiriendo a la neuronas una mayor sensibilidad a la respuesta citotóxica inducida por el glutamato. En virtud de esta alteración de los receptores NMDA, el alcohol también puede dañar a las neuronas por la alteración de la cadena respiratoria mitocondrial, generando además estrés oxidativo. Otros mecanismos implican al glutamato, a la toxicidad del aminoácido homocisteína con su grupo sulfuro, aunque esta

acción se puede deber a deficiencias en folato por anemia nutricional presente en muchos pacientes alcohólicos (ver revisión en Harper and Matsumoto 2005)

Sin embargo, hay que señalar que todos los estudios mencionados anteriormente sólo incluyen pacientes con alcoholismo crónico. Por ello, asumen que las alteraciones encontradas con respecto a un grupo control se deben al efecto prolongado del alcohol sobre el sistema nervioso y, seguramente por ello, muchas de las alteraciones estructurales correlacionan con la cantidad de alcohol consumida o los años de dependencia.

Para esclarecer en qué medida las alteraciones observadas se deben solamente al alcoholismo o en qué medida algunas de ellas estaban presentes antes del inicio del alcoholismo haría falta más estudios centrados en sujetos en las fases iniciales de la adicción como por ejemplo sujetos con un diagnóstico de abuso de alcohol y con el menor tiempo de abuso posible. Éste, es el objetivo de esta tesis.

2.4.1.1.1.2 Estudios longitudinales.

Estos estudios longitudinales se centran en los cambios temporales cerebrales asociados a la abstinencia o a las recaídas. Estos estudios revelan que tras una abstinencia a corto plazo (1 mes) ya hay un aumento (recuperación) de la SG cortical. Con abstinencias más largas (1 año) el tercer ventrículo se encoge, pero con la recaída se vuelve a expandir y la SB se encoge (Agartz et al 2003; Pfefferbaum et al 1995). En un período de 5 años, se relacionó el grado de consumo excesivo de alcohol en un grupo de alcohólicos con el grado de pérdida de SG cortical, especialmente en los lóbulos frontales (Pfefferbaum et al 1998). Sin embargo, a la hora de buscar marcadores asociados al alcoholismo, más que la cantidad total de alcohol consumida a lo largo de toda la vida (la cual no ha sido considerada una medida cuantitativa fiable), medidas de frecuencia y “reciencia” parecen mejores indicadores (Parsons 1987). Otros estudios sugieren que la SB cortical es más fácil de recuperar durante la abstinencia (Shear et al 1994) y que es más vulnerable si se retoma el consumo (Pfefferbaum et al 1995).

Aunque los mecanismos responsables de la pérdida de volumen o recuperación con la abstinencia no están claros, probablemente conllevan cambios en la mielinización e integridad axonal de la SB y cambios de la glía y las dendritas en la corteza. Estudios con espectroscopía por RM permiten cuantificar marcadores biológicos como la integridad neuronal (N-acetyl aspartate, NAA), actividad glial (myo-Inositol, ml), y regeneración de la membrana celular (choline, Cho). Estudios longitudinales muestran incrementos de NAA en regiones cerebrales específicas que reflejan mejoras en la integridad neuronal con la abstinencia (O'Neill et al 2001).

La recuperación estructural y bioquímica reflejan las posibilidades regenerativas de las neuronas (Nixon and Crews 2002; Nixon and Crews 2004), y la mejora en tareas motoras y cognitivas con la abstinencia apoya el valor funcional de dicha regeneración. De hecho, cada vez más estudios neuropsicológicos longitudinales muestran mejores recuperaciones en tareas de memoria de trabajo, capacidad visuoespacial, y en la marcha y el equilibrio debidas a la abstinencia de alcohol y un empeoramiento o ausencia de mejora al retomar el consumo. Algunos de estas dimensiones se recuperan más rápido (Rosenbloom et al 2003) o en mayor medida que otras (Becker et al 1983; Mann et al 1999; Parsons 1987; Sullivan et al 2000a), pero la abstinencia prolongada siempre va acompañada de un grado mínimo de mejoría.

2.4.1.1.3 Alteraciones microestructurales en alcoholismo.

La RM estructural mide o cuantifica volúmenes o algunos aspectos de la calidad los tejidos cerebrales y sus componentes pero no valora directamente la microestructura de los tejidos o de sus componentes como los axones, microtúbulos o la mielina. La imagen por Tensor de Difusión (DTI), en cambio, sí puede estudiar la integridad de la SB revelando información cuantitativa de la integridad microestructural examinando la conectividad de los tractos de SB (Moseley et al 1990); ver revisión en (Kubicki et al 2002; Pfefferbaum and Sullivan 2005; Rosenbloom et al 2003).

Se sabe que la microestructura de la SB también se ve afectada por la edad. El envejecimiento natural, al igual que ciertas patologías, también modulan la microestructura de la SB (o viceversa) (Kubicki et al 2002; Pfefferbaum and Sullivan 2005). Estudios en primates no humanos han mostrado fluctuaciones en la mielinización (incluido el aumento de capas de mielina en el axón) con la edad (Peters et al 2001), escisiones ocasionales de las capas de mielina permitiendo entrada de líquidos en dicha estructura (Peters and Sethares 2002) y rotura de capas de mielina asociadas a la edad (Peters and Sethares 2003).

Los alcohólicos han mostrado déficits en la rodilla y esplenio del CC, semiovale centrum y SB pericallosa (Pfefferbaum et al 2000). La integridad de la SB en el CC se ha visto asociada a un buen procesamiento interhemisférico (Schulte et al 2005). También muestran una interacción con la edad (Pfefferbaum and Sullivan 2005).

Estudios muy recientes han mostrado que sujetos alcohólicos presentan mayor ADC (un índice de difusividad que indica peor integridad de los tractos) en regiones frontales, temporales y parahipocampales, y en el cerebelo que además iba acompañado de un menor volumen de SG (Chanraud et al 2009). En el caso del parahipocampo, y áreas frontales y temporales, el aumento de ADC se asoció a una peor ejecución de memoria verbal episódica sugiriendo que alteraciones microestructurales (pero no macroestructurales) pueden ser las responsables, al menos en parte, de los déficits de memoria en alcohólicos. Recientemente, también se han encontrado, en alcohólicos abstinentes, valores de FA disminuidos en SB frontal incluidos los fascículos longitudinales superiores II y III, SB orbitofrontal, y el fascículo cingulado derecho (Harris et al 2008) o en fibras cortico-estriatales, frontales y límbicas (Yeh et al 2009). Estos estudios también asociaron las alteraciones de la integridad de tractos interhemisféricos con un consumo más severo, y de los tractos frontales y límbicos con el rendimiento en tareas visuoespaciales. Pfefferbaum (2008) midió FA y ADC y cuantificó por separado la difusividad longitudinal, en L (integridad axonal) y transversal, en T (integridad de la mielina). El alcoholismo afectaba a la FA y difusividad transversal de varios tractos. Los más alterados

fueron los tractos frontales y superiores (fórceps frontal, cápsulas interna y externa, y fascículos longitudinal y cingulado superior). Otros tractos más posteriores e inferiores no estaban tan afectados. La cantidad de alcohol consumida en toda la vida correlacionaba con estas alteraciones en hombres pero no en mujeres además también se vio una asociación con un peor rendimiento en tareas de respuesta rápida (Pfefferbaum et al 2008).

Cabe destacar que en el marco de este proyecto, además de los experimento expuestos en esta tesis, también se tomaron medidas de FA y ADC mediante tensor de difusión así como se hizo anteriormente con un grupo de cocainómanos revelando alteraciones de la integridad de la sustancia blanca frontal inferior y cingulada (Romero et al 2010).

2.4.1.2 Hallazgos funcionales.

La introducción de la técnica de resonancia magnética funcional (fMRI) en la investigación neurofuncional, supuso la posibilidad de estudiar la activación cerebral sin uso de agentes de contraste externos, ni dosis radiactivas. Aparte de la inocuidad, como ventajas sobre las técnicas funcionales PET (*Positron Emission Tomography*) y/o SPECT (*Single Photon Emission Computerized Tomography*) está la posibilidad de realizar estudios de sujeto único, debido a su gran poder localizador y relación señal/ruido. Además, dada la no invasividad y la rapidez de adquisición de la técnica, se pueden realizar un gran número de adquisiciones, permitiendo el promedio de activación intrasujeto (Kwong et al 1992; Ogawa et al 1992). Para una descripción extensa de la técnica ir al apartado 2.7.2).

2.4.1.2.1 Alteraciones funcionales durante la intoxicación.

Estudios de PET utilizando glucosa marcada radiactivamente, han mostrado que la administración de alcohol aumenta el flujo sanguíneo en el cerebro aunque, paradójicamente, se ha visto una disminución de la utilización de glucosa por parte del cerebro que se interpretó como una disminución de la actividad cerebral durante la intoxicación lo cual puede reflejar el efecto

depresor del alcohol sobre la actividad cerebral. Esto ocurre tanto a altas dosis (0.5–1 g/kg administrado en 15–45 min) como a dosis moderadas (0.25 g/kg). No obstante, se sabe que tras una administración de alcohol, hay un incremento en la concentración de acetato en sangre, el cual constituye una fuente de energía para el tejido cerebral, sobretodo para los astrocitos. Un cambio en el consumo de glucosa a acetato podría explicar las reducciones de metabolismo observadas (Moselhy et al 2001; Volkow et al 2006b). Además, también vieron que el alcohol producía un cambio en el predominio de señal de la corteza a regiones subcorticales; lo cual podría estar asociado con las alteraciones conductuales, emocionales, cognitivas y motoras observadas en sujetos intoxicados (Volkow et al 2008).

La intoxicación por alcohol se ha asociado también a déficits cognitivos. Por ejemplo, dosis moderadas de alcohol inducen deterioros en la habilidad para detectar respuestas erróneas (Ridderinkhof et al 2002). En este sentido, se sabe que el ACC monitoriza la conducta y detecta errores en el procesamiento. Esta alteración por el efecto agudo del alcohol consiste en una menor amplitud de la actividad eléctrica del ACC (menor ERN) que causa fallos a la hora de instigar ajustes en la ejecución de la tarea que normalmente se dan tras estos errores. Un buen control de la conducta requiere de la habilidad para monitorizar posibles conflictos o errores en el procesamiento.

2.4.1.2.2 Alteraciones funcionales mediadas por receptores.

Estudios con PET y otros postmortem han revelado que los alcohólicos (así como adictos a otras sustancias) tienen una menor cantidad de receptores dopaminérgicos DAD2 (Hietala et al 1994; Volkow et al 1996). Se sabe que el valor de los refuerzos (naturales o de drogas) está asociado a incrementos de dopamina en el NAcc y puede variar según el contexto. Como ya se ha mencionado anteriormente, además de la DA, los efectos reforzantes y adictivos del alcohol sobre el cerebro vienen mediados también por otros sistemas de neurotransmisión como el GABA, opióides, serotonina, y NMDA (Koob 1998). De entre estos, se piensa que la DA es especialmente importante: por ejemplo, en roedores (Nowak et al 2000; Stefanini et al 1992), drogas

antagonistas de estos receptores disminuyen las respuestas de refuerzo al alcohol. O también se han visto que linajes de ratas preferentes de alcohol difieren del resto en los niveles de estos receptores (McBride et al 1993) y ratones knockout para DAD2 muestran una reducción de esta respuesta al alcohol (también influyen los D1, D3, D4).

En sujetos no alcohólicos, se sabe que diferencias en la disponibilidad de DAD2 están asociadas a diferencias en la sensibilidad a los efectos psicológicos (intoxicación) de la administración de psicoestimulantes de forma que aquellos con menor cantidad de receptores experimentan sensaciones más placenteras al ser administrados un psicoestimulante como el metilfenidato que aquellos con más receptores (Volkow et al 1999). En los alcohólicos esta liberación es mucho menor (Volkow et al 2007). Sólo en los controles, la actividad del OFC medido con PET-FDG se asoció con un menor incremento dopaminérgico inducido por el MP en el estriado ventral. El OFC está implicado en el procesamiento del refuerzo según el contexto y del alto valor reforzante que se otorga a las drogas. Pues bien, parece que el OFC modula el valor de los refuerzos influyendo en la magnitud de la liberación de DA en el estriado ventral y que la alteración de esta regulación puede ser la causa de la pobre sensibilidad al refuerzo en sujetos adictos (Volkow et al 2007).

Sin embargo, otros estudios con fMRI durante tareas de refuerzo monetario mostraron que sujetos dependientes de alcohol presentan una sensibilidad del sistema límbico a la ganancia o pérdida de refuerzos incrementada (Bjork et al 2008b). Lo cual es consistente con la alta impulsividad observada en consumidores.

Esta menor cantidad de DAD2 se ha visto también en otras drogas por lo que se piensa que hace a los sujetos más vulnerables a la adicción. Sin embargo, una explicación alternativa es que un nivel alto de receptores DAD2 estriatales puede ser un factor protector para la adicción (sujetos sanos con alto nivel de receptores presentan reacciones aversivas a la administración de psicoestimulantes (Volkow et al 1999)). Pues bien, también se ha mostrado que sujetos sanos con historia familiar de alcoholismo (HF+) presentan mayor

cantidad de DAD2 en el caudado y el VS que sujetos con FH- (Volkow et al 2006a). En los FH+ pero no en HF-, la cantidad de DAD2 estaba relacionada con el metabolismo cerebral en el ACC (BA24/25), el OFC (BA11) y PFC (BA9/10) (regiones involucradas en la atribución de relevancia, reactividad emocional, y control inhibitorio). Esto sugiere que una mala regulación de estas regiones por la DA en los sujetos adictos puede ser la causante de la falta de control y el consumo compulsivo. De hecho, en los alcohólicos, dicha reducción del nivel de receptores en el estriado ventral está asociado con la severidad del craving de alcohol y una mayor respuesta del córtex prefrontal medial (mPFC) y y cíngulo anterior (ACC) (medido con fMRI) a estímulos condicionados (relacionados con el alcohol) (Heinz et al 2004). Hallazgos similares se han encontrado en adictos a la cocaína (Asensio et al 2010b). Por ello se sugirió que individuos que no son alcohólicos, a pesar de tener una historia familiar plagada de casos de alcoholismo (padre biológico y por lo menos dos casos más de alcoholismo en parientes de primer o segundo orden) pueden presentar factores de protección, entre ellos un alto nivel de DAD2 (Volkow et al 2006a).

2.4.1.2.3 Alteraciones funcionales en tareas cognitivas.

Son muchos menos los estudios neurofuncionales que han investigado los déficits cognitivos en sujetos alcohólicos con neuroimagen. Estos estudios intentan asociar alteraciones en el patrón de activación durante tareas cognitivas, con alteraciones conductuales observadas en dichas tareas. Uno de los equipos que más estudios ha realizado al respecto es el de la doctora Susan Tapert en la universidad de California San Diego ha realizado y sigue realizando estudios de este tipo sobretodo en adolescentes en riesgo de padecer trastornos por abuso de alcohol aunque también de marihuana.

Uno de los estudios en mujeres jóvenes (18 a 25 años) con alcoholismo crónico severo demostró una menor respuesta BOLD en regiones parietales y frontales durante la ejecución de una tarea de memoria de trabajo acompañada de un peor rendimiento en la tarea (Tapert et al 2001). En otro experimento se comparó la respuesta BOLD entre adolescentes varones y mujeres (de 14 a 17 años) en respuesta a una tarea de memoria de trabajo espacial encontrándose

diferencias entre géneros en la activación de regiones frontales, temporales, el ACC y el giro fusiforme señalando que el consumo de alcohol en adolescentes puede afectar de forma diferente a hombres y mujeres siendo las mujeres las más vulnerables a los efectos del alcohol (Caldwell et al 2005).

Otro estudio comparó la respuesta cerebral a la misma tarea de memoria de trabajo y tareas motoras de adolescentes con problemas de abuso de alcohol a la de adolescentes no abusadores (15 a 17 años). Encontraron que los primeros presentaron una hiperactivación de la corteza parietal en respuesta a la tarea de memoria y una menor activación en regiones frontales y el cerebelo, a pesar de no encontrar diferencias en el rendimiento. Las alteraciones fueron mayores en aquellos jóvenes con más consumo y síntomas de abstinencia o resaca. Por ello concluyeron que en las primeras etapas del abuso ya se puede encontrar una ligera reorganización neuronal (Tapert et al 2004b). También se desprende de aquí que, a pesar de presentar un rendimiento similar al del grupo control, el grupo de los alcohólicos necesitó mucho más esfuerzo en términos de activación cerebral para alcanzar ese rendimiento “normal”.

Otro estudio se centró en los problemas de desinhibición que a menudo preceden o son provocados por el alcoholismo, especialmente en sujetos con antecedentes familiares. Para ello utilizaron una tarea que requiere inhibición de respuesta como la *Go-NoGo* en jóvenes (12 a 14 años) no consumidores pero con antecedentes familiares y jóvenes sin antecedentes. Pues bien, aunque el rendimiento fue similar entre grupos, los jóvenes con antecedentes presentaron menos respuesta a la inhibición en regiones frontales sugiriendo que esta alteración puede estar asociada al riesgo de padecer trastorno por consumo de alcohol.

En otro equipo, Pfefferbaum et al (2001a) encontraron una menor respuesta BOLD en alcohólicos varones adultos en el PFC pero aumentada en el córtex frontal inferior y posterior sugiriendo que el cerebro del alcohólico puede reorganizarse funcionalmente para alcanzar un rendimiento adecuado.

2.4.1.3 Alteraciones del sistema frontocerebelar en el alcoholismo.

Es difícil separar los resultados de las investigaciones sobre las alteraciones neurofuncionales, de aquellos provenientes de estudios sobre alteraciones neuropsicológicas y lo mismo ocurre con las alteraciones estructurales. En este apartado me voy a centrar en las alteraciones funcionales que presentan los alcohólicos orientadas a compensar los daños producidos por el alcohol o deficiencias previas al alcoholismo.

En general, las alteraciones neuropsicológicas observadas en pacientes alcohólicos incluyen un juicio y afecto alterado, poca motivación, poco *insight*, exclusión social, distractibilidad, y déficits atencionales (Parsons 1987; Sullivan et al 2000a) que son típicos de una disfunción frontal (Cummings 1993; Fuster 1999).

Si añadimos que los estudios de neuroimagen han confirmado disminuciones volumétricas del lóbulo frontal (Fein et al 2002a; Kubota et al 2001; Pfefferbaum et al 1997), anormalidades moleculares medidas con espectroscopía por RM (Parks et al 2002; Schweinsburg et al 2003; Seitz et al 1999), alteraciones del metabolismo de la glucosa y la perfusión (Gansler et al 2000; Gilman et al 1990; Volkow et al 2007) en sujetos dependientes (revisado en (Fein et al 1990; Moselhy et al 2001)), aunque sólo a veces estas alteraciones han predicho peor función ejecutiva (Adams et al 1993; Dao-Castellana et al 1998; Rosse et al 1997), es fácil imaginar que ambos grupos de parámetros se encuentran estrechamente relacionados.

Se sabe que el cerebelo con sus extensas conexiones sirve de apoyo a funciones clásicamente asociadas con el lóbulo frontal, incluyendo aprendizaje verbal, producción de palabras, resolución de problemas, planificación, atención selectiva, y memoria de trabajo (Courchesne et al 1994; Schmahmann 2010). Esto es de especial importancia en el alcoholismo por el efecto que tiene sobre el cerebelo. Estudios de neuroimagen han mostrado déficits en el volumen del cerebelo especialmente en la vermis anterosuperior (Sullivan et al 2000b) coincidiendo con estudios postmortem que muestran encogimiento

prominente de las neuronas de la vermis antero-superior (Harper 1998; Phillips et al 1987), y con modelos animales fetales y adultos de alcoholismo que también han identificado una pérdida de volumen cerebelar y alteraciones de la morfología neuronal (Dlugos and Pentney 1997; Dlugos and Pentney 2000; Green et al 2002; Pentney and Dlugos 2000). Junto con las alteraciones morfológicas de la corteza prefrontal y SB asociada, estas observaciones apuntan a una alteración del circuito frontocerebelar como un posible mecanismo candidato para las alteraciones conductuales características del alcoholismo (Schmahmann and Caplan 2006). Apoyando esta hipótesis, se ha visto que la reducción selectiva de algunas regiones cerebelares fueron mejores predictores de tres variables neuropsicológicas severamente alteradas en el alcoholismo (función ejecutiva, visuoespacial, y equilibrio) que los volúmenes frontales (Sullivan et al 2003). Es más, el hecho de que un sujeto se pueda recuperar con la abstinencia sugiere dos posibilidades: por un lado que el daño cerebral no era irreversible y por tanto reparable, o también que sistemas cerebrales alternativos puedan compensar el daño (Filley and Kleinschmidt-DeMasters 2001; Sullivan et al 2000a).

Los efectos adversos del alcohol sobre el cerebelo son selectivos tanto a nivel macroscópico como microscópico afectando a los lóbulos superiores y anteriores de la vermis, a la estructura de las neuronas de Purkinje (Pentney and Dlugos 2000), y células de la capa granular y molecular (Phillips et al 1987); muy notable en pacientes alcohólicos con historia de deficiencia de tiamina (Baker et al 1999). Otras regiones frontales de este sistema incluyen a la dlPFC que también se ve afectada selectivamente, y la corteza motora (Harper and Kril 1989). Este daño selectivo del alcoholismo sobre el lóbulo frontal se ve apoyado por el descubrimiento en monos de circuitos cerebelares cerrados paralelos. Cada uno de estos bucles tiene componentes eferentes y aferentes entre el cerebelo y la corteza frontal y se les ha asociado a cada uno una funcionalidad (Kelly and Strick 2003). En uno de los bucles, la corteza motora (M1) recibe proyecciones de las células de Purkinje de los lóbulos cerebelares IV a VI y envía conexiones de vuelta pero a la capa granular. En otro bucle, una región de la PFC (BA 46) recibe también *inputs* de las células de Purkinje del Crus II del cerebelo inferoposterior y, de nuevo, proyecta de

vuelta a la capa granular de la misma región. Datos conductuales que acompañan a estos estudios sugieren que el bucle motor está involucrado en la realización de tareas de *tracking* motor, mientras que el bucle cognitivo está asociado a la ejecución de tareas de secuencias motoras.

Esta disociación estructura-función no se ha comprobado todavía en alcohólicos, pero apoyaría la existencia de dichos sistemas paralelos en humanos y confirmaría el carácter selectivo del alcoholismo sobre los circuitos cerebrales. Se ha especulado (ver revisión (Sullivan and Pfefferbaum 2005)) que patologías que afecten a nodos (p.e. el cerebelo) de estos sistemas cerebrales puede empeorar la función de otros nodos distantes espacialmente (p.e. la resolución de problemas por el PFC); y que patologías que afecten a varios nodos (p.e. cerebelo y PFC) puede ejercer un efecto compuesto sobre funciones selectivas de cada nodo neural del sistema (p.e. resolución de problemas y equilibrio).

Existe bastante evidencia proveniente de estudios de fMRI de cambios compensatorios en el alcoholismo. Estos estudios con fMRI revelan activaciones del cerebelo en funciones propias del lóbulo frontal en alcohólicos. Esta activación adicional permite a los pacientes alcanzar un rendimiento normal (comparable al observado en sujetos sanos) en tareas de coordinación motora, a pesar de presentar dismorfología cerebelar. Este patrón observado en sujetos alcohólicos puede ser compensatorio aunque se ha caracterizado como ineficiente (Nixon and Parsons 1991). Tradicionalmente, este concepto de procesamiento ineficiente proviene de estudios que miden velocidad de procesamiento y rendimiento. Los alcohólicos se mueven más lentamente para conseguir un rendimiento normal medido por ejemplo en versiones cuantitativas de la tarea "finger-to-nose", en la que los alcohólicos presentaron desviaciones equivalentes (o incluso menores) de la trayectoria que los controles (Sullivan et al 2002). Esto es un síntoma de una disfunción de los hemisferios cerebelosos, y se caracteriza por un enlentecimiento de lo que deberían ser movimientos automáticos. Si un proceso automático se vuelve costoso, éste pide ayuda de más capacidad de procesamiento que entonces deja de estar disponible para otras tareas. Estudios con fMRI apoyan este modelo demostrando que el

rendimiento en tareas como el “*finger-tapping*” es peor en alcohólicos que en controles, en términos de tasa de tapping/número de píxeles activados (Parks et al 2003).

Otros estudios utilizando EEG también apoyan este hecho mostrando menores amplitudes de P300 (Hada et al 2000) y N400 en tareas cognitivas (Nixon et al 2002): Tareas de fMRI en memoria de trabajo apoyan el papel del cerebelo a la hora de aumentar o compensar una afectación funcional prefrontal en alcohólicos. Por ejemplo, se compararon bloques en los que los sujetos debían memorizar 1 o 6 letras durante 5 segundos (Desmond et al 1997), y responder lo más rápido posible si una letra que aparecía después pertenecía a las mostradas anteriormente. Aunque los tiempos de reacción (RT) y aciertos fueron equivalentes entre controles y alcohólicos, se vio una mayor activación del PFC izquierdo y del cerebelo superior por parte de los alcohólicos (Desmond et al 2003). Se sabe por estudios en primates no humanos que esas dos áreas se encuentran directamente conectadas (Schmahmann 1996; Schmahmann and Pandya 1997). Estas dos regiones están claramente afectadas en alcohólicos, por eso se hipotetizó que reclutan regiones más lejanas del sistema fronto-cerebelar que los controles para ejecutar tareas a un nivel “normal”. La ventaja de este reclutamiento extra de regiones cerebrales podría ser la de compensar una merma funcional aunque conllevaría la desventaja de la reducción de capacidad cognitiva (en reserva) para realizar otras tareas simultáneas.

Aunque no hay duda de que el alcohol deja huella en la estructura y función cerebral, hay algunos componentes asociados al alcoholismo que pueden contribuir a este daño y son de tipo nutricional, social, genéticas, conductuales, o ambientales. Se han identificado, además, factores previos al alcoholismo que seguramente contribuyen al desarrollo de la adicción entre los que se destacan un volumen cerebral por debajo del promedio y problemas de conducta que normalmente acompañan al alcoholismo incluyendo TDAH (Castellanos et al 2003); personalidad antisocial (Ceballos et al 2003); signos electrofisiológicos (Begleiter et al 1984; Porjesz et al 1998); y comorbilidad psiquiátrica (Grant et al 2004a; Grant et al 2004b; Sullivan et al 2003). Es más,

el abuso o dependencia de otras sustancias adictivas distintas al alcohol a menudo van de la mano del alcoholismo y deben de ser consideradas por su propia capacidad neurotóxica que puede ser adicional o interactiva con los efectos del alcohol (Bjork et al 2003; Di Sclafani et al 1998). En el alcoholismo crónico, son frecuentes deficiencias nutricionales de las que se conoce que tienen efectos deletéreos importantes sobre la estructura cerebral y el rendimiento cognitivo y motor, y que además pueden interaccionar con los efectos del alcoholismo produciendo efectos devastadores como en el caso de la mielinolisis pontina central, la encefalopatía de Wernicke o la enfermedad de Marchiafava–Bignami. Todos estos cofactores deben ser considerados en cualquier estudio riguroso de alcoholismo.

De nuevo, todos los estudios anteriormente mencionados se han centrado en sujetos con dependencia alcohólica. El consumo crónico de alcohol parece ser el causante de estos mecanismos compensatorios para que el sujeto pueda mantener un rendimiento neuropsicológico “normal”. Sin embargo, no podemos deducir de ellos, si algunas deficiencias frontales con sus procesos compensatorios asociados estaban ya presentes antes del inicio del consumo o de la adicción. Para ello, faltan estudios en poblaciones de pacientes con menos años de consumo y, por tanto, con menos deterioro cognitivo para dilucidar si algunas de estas alteraciones podrían estar ya presentes en las fases tempranas de la adicción, y para ver si se encuentran asociadas a parámetros de personalidad o de rendimiento ejecutivo y no tanto a otros parámetros relacionados con el consumo como la cantidad o tiempo de consumo.

2.4.1.4 Alteraciones funcionales en la respuesta a estímulos condicionados.

El *craving* por el consumo, es uno de los factores más importantes de abandono terapéutico y es el causante de las recaídas después de largos periodos de abstinencia.

Entender las bases cerebrales del *craving* puede ayudar a desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas (Volkow et al 2003). Pues bien, se

mostró que imágenes de bebidas alcohólicas, en comparación a imágenes de otras bebidas, aparte de generar respuestas fisiológicas anómalas con un aumento del *craving*, los pacientes alcohólicos mostraron una mayor activación de la corteza prefrontal y estructuras límbicas. La activación del núcleo accumbens, ACC, y OFC correlacionaron con los niveles de *craving* en los paciente pero no en los controles (Grusser et al 2004). En adolescentes (14 a 17 años de edad) este efecto fue todavía mayor en aquellos que consumían más bebidas al mes o tenían mayor deseo de consumir (Tapert et al 2003).

2.4.3 Déficit neuropsicológicos asociados al consumo de alcohol.

2.4.3.1 Alteración de la memoria y las funciones ejecutivas en la dependencia alcohólica.

El consumo de drogas se ha asociado consistentemente con la presencia de alteraciones en distintos procesos neuropsicológicos como la memoria, la capacidad atencional y las EF (Rogers and Robbins 2001; Verdejo-García et al 2004; Yücel et al 2007). En concreto, el daño cognitivo asociado al consumo de alcohol se ha estudiado durante décadas. Las investigaciones iniciales se centraron en pacientes dependientes con trastornos mnésicos del tipo Wernicke-Korsakoff y posteriormente en individuos que teniendo un problema con el abuso de alcohol no manifestaban quejas en relación a la pérdida de memoria (Scheurich 2005). Es en los últimos años cuando se han desarrollado los principales estudios sobre los déficit cognitivos asociados al consumo de alcohol conforme han aparecido nuevos modelos explicativos sobre el funcionamiento cerebral y técnicas más precisas para su estudio (Landa et al 2006).

En los últimos años, son muchos los autores que han realizado aportaciones importantes en relación a los déficit asociados al consumo de alcohol. Gruber y Yurgelun-Todd (Gruber and Yurgelun-Todd 2001) encontraron asociación entre el consumo de alcohol y un amplio rango de alteraciones como déficit en la velocidad de procesamiento, organización visoperceptiva, habilidades psicomotoras, memoria y control ejecutivo.

Nowakowska et al. (2007) tras examinar una muestra de 88 pacientes dependientes de alcohol y 33 controles observaron un menor rendimiento en memoria de trabajo y EF en los consumidores.

Existen diferentes tipos de estudios que confirman el deterioro neuropsicológico del consumo de alcohol. La mayor parte de los trabajos se centran en la afectación cognitiva vinculada a la dependencia alcohólica o destacan el deterioro neuropsicológico en un patrón de consumo abusivo extendido entre los jóvenes ("*binge drinking*") vinculado al "*botellón*". Son pocos los estudios que ofrecen datos sobre la afectación neuropsicológica en pacientes con diagnóstico clínico por abuso de alcohol en población adulta de más de 25 años.

Para una mayor comprensión de los conceptos, en primer lugar se aportan datos sobre la afectación en la dependencia alcohólica (memoria y EF) y a continuación se expone específicamente la afectación neuropsicológica en el abuso de alcohol.

2.4.2.1.1 Afectación de la memoria en la dependencia alcohólica.

Se han realizado varias revisiones sobre la afectación de la memoria en sujetos dependientes de alcohol (Corral-Valera and Cadaveira 2002; Landa et al 2004). Los resultados de los estudios sobre memoria en ocasiones muestran resultados contradictorios. Esto se debe probablemente a dos razones: El tipo de prueba aplicada -que en muchos casos es distinta – y el tipo o subsistema de memoria evaluado (memoria a corto plazo, memoria a largo plazo episódica, memoria a largo plazo semántica, memoria procedimental) (Tirapu et al 1997).

Lo que parece claro es que existe un deterioro en la memoria a corto plazo o memoria de trabajo y en las EF en consumidores dependientes de alcohol (Landa et al 2004). Existen evidencias de que los sujetos con dependencia alcohólica presentan elementos de disfunción cortical predominantemente frontal, y por lo tanto tienen alteraciones de la memoria de trabajo, de la atención y de la EF (Quesada et al 2007).

La mayoría de los estudios que se han realizado con pacientes dependientes de alcohol concluyen que existe una alteración de la memoria a corto plazo (Ambrose et al 2001; Mann et al 1999). En otras alteraciones mnésicas, sin embargo, se dan contradicciones entre estudios (Acker et al 1984; Hightower and Anderson 1986; Yohman and Parsons 1985). En algunos estudios no se observa afectación en memoria verbal (Acker et al 1984; Hightower and Anderson 1986) mientras que en otros la que queda preservada es la memoria visual (Mann et al 1999; Riege et al 1984). Por último, algunos estudios señalan déficit en memoria de trabajo pero no en memoria declarativa (Sullivan et al 2002).

Landa y colaboradores en un estudio reciente (2006) compararon el rendimiento neuropsicológico (atención, memoria, habilidades visoconstructivas y EF) de 50 pacientes alcohólicos dependientes versus 50 controles. Los pacientes alcohólicos mostraron resultados significativamente peores que los controles en las pruebas de memoria verbal (tanto inmediata como demorada) y en el tiempo empleado en el Test de la Figura Compleja de Rey (test que evalúa memoria visoespacial). Los autores concluyeron que los alcohólicos de la muestra presentaban una alteración en la capacidad para realizar nuevos aprendizajes y un enlentecimiento en los procesos cognitivos implicados en la copia de una figura compleja. Sin embargo, no encontraron diferencias en el resto de capacidades cognitivas estudiadas: capacidad de atención, memoria de trabajo, EF y habilidades visoconstructivas (Landa et al 2006).

2.4.2.1.2 Afectación de las funciones ejecutivas en la dependencia alcohólica.

Los estudios llevados a cabo en sujetos dependientes muestran afectación de estas funciones con un mayor grado de acuerdo que en las alteraciones mnésicas (Corral-Valera and Cadaveira 2002; Ihara et al 2000; Noel et al 2001). En los últimos años diversos estudios han puesto en evidencia la relación entre consumo de alcohol y déficit en EF. Sullivan et al., (2000) en una amplia evaluación cognitiva encontraron alteraciones significativas en tareas de memoria operativa y flexibilidad junto con alteraciones en habilidades visoespaciales y motoras. En un análisis específico del rendimiento de

consumidores de alcohol en pruebas de EF, Noel et al., (2001) encontraron deterioro en los componentes de memoria operativa, planificación, flexibilidad e inhibición. Recientemente Rupp et al., (2006) encontraron que las personas con dependencia alcohólica ejecutaron peor tanto las pruebas de EF como las de memoria. En este estudio las personas con dependencia al alcohol también presentaron déficits en el procesamiento de los estímulos olfatorios. Otros estudios han demostrado la existencia de alteraciones globales de la EF incluyendo déficits de planificación y resolución de problemas (Ihara et al 2000).

Los deterioros ejecutivos están asociados con la intensidad y patrón de consumo de la sustancia así como con la acumulación de experiencias de retirada del alcohol tal y como lo demuestran diversos estudios (Duka et al 2003; Errico et al 2002).

2.4.2.2 Alteración de la atención y las funciones ejecutivas en el abuso de alcohol.

Como se ha indicado anteriormente, los estudios sobre abuso de alcohol que exploran déficits neuropsicológicos en población adulta son muy escasos y suelen estudiar la co-ocurrencia del alcohol con alguna enfermedad (Hildebrandt 2004; Samuelson et al 2006; Sullivan et al 2002).

Samuelson et al. (2006) analizando el rendimiento neuropsicológico de una muestra de pacientes con trastorno de estrés postraumático concluyeron que la historia de abuso de alcohol estaba asociada con una peor ejecución en memoria visual. Recientemente, Sánchez-Moreno et al., (2009) en una muestra de pacientes con Trastorno Bipolar concluyeron que aquellos pacientes con historia de abuso o dependencia de alcohol obtuvieron puntuaciones de Interferencia más bajas en el Test de Colores y Palabras Stroop.

Hildebrandt (2004) analizó una muestra de 24 pacientes con abuso de alcohol y 12 pacientes con Síndrome de Korsakoff. Los pacientes con abuso de

alcohol mostraron peor ejecución que los controles en una tarea de toma de decisiones pero no en memoria de trabajo.

Sullivan et al., (2002) administraron una amplia batería cognitiva y motora a 43 mujeres sobrias con una media de consumo de alcohol de 3.6 meses y encontraron que la historia de consumo de alcohol estaba relacionada con una peor ejecución en el subtest de cubos de la Escala de Inteligencia de Wechsler (WAIS-III) y con mayor afectación en la memoria verbal y no verbal, sugiriendo un efecto de la dosis/cantidad ingerida en el abuso de alcohol en población femenina.

Urge la necesidad de estudiar los déficits neuropsicológicos asociados al abuso de alcohol (según el DSM-IV) en población adulta en la que los datos no estén ligados a una enfermedad psiquiátrica.

Los estudios con modelos animales han demostrado que el consumo concentrado e intermitente de alcohol seguido de períodos de abstinencia puede producir daño cerebral, especialmente cuando el cerebro todavía no está maduro (Pascual et al 2007; Tokunaga et al 2006). En los últimos años han proliferado las investigaciones vinculadas al deterioro neuropsicológico producido por este tipo de patrón de consumo de alcohol en humanos (Crego et al 2009; Xiao et al 2009).

Algunos estudios indican que el consumo concentrado de alcohol en pocas horas (*"binge drinking"*) produce déficits en memoria. Crego et al., (Crego et al 2009), con objeto de determinar cómo afecta este tipo de consumo al funcionamiento cerebral, registraron mediante 32 electrodos, potenciales evocados relacionados con eventos (ERPs) en una muestra de 95 estudiantes universitarios de primero de carrera (media de edad: 18-20 años). Registraron y analizaron los componentes N2 (ondas vinculadas con los procesos atencionales) y P3 (ondas relacionadas con los procesos de memoria). Los resultados de su estudio confirmaron la existencia de diferencias electrofisiológicas entre estudiantes universitarios que beben compulsivamente y controles durante la ejecución de una tarea de memoria visual. García-

Moreno et al., (2008) concluyeron que el consumo abusivo de alcohol durante los fines de semana en sujetos adolescentes está asociado a deterioros significativos en memoria verbal, memoria numérica y visoespacial, cálculo mental e inhibición de respuestas automáticas.

El déficit en la toma de decisiones puede actuar como un factor determinante de la conducta de beber compulsivamente así como en otras conductas de riesgo (Goudriaan et al 2007; Xiao et al 2009). Un equipo de la Universidad de Los Ángeles (California) llevó a cabo un estudio entre adolescentes (15-16 años) en la ciudad de Chengdu (China) en el que analizaron la toma de de decisiones como factor de riesgo para realizar “*binge drinking*”. Los autores evaluaron toma de decisiones (mediante la *Iowa Gambling Task*) y memoria de trabajo (mediante el *Self-Ordered Pointing Test*) y un año después evaluaron 4 dimensiones de impulsividad (urgencia, ausencia de premeditación, ausencia de perseverancia y búsqueda de sensaciones) mediante la *UPPS Impulsive Behavior Scale* y la conducta de beber compulsivamente y relacionaron estas puntuaciones. Los adolescentes que acabaron realizando “*binge drinking*” no sólo tuvieron peores resultados en la *Iowa Gambling Task* sino que puntuaron más alto en la dimensión de impulsividad “Urgencia” comparados con los que nunca o casi nunca bebían (Xiao et al 2009).

Aunque algunos estudios discrepan (Pfefferbaum et al 2001b; Wuethrich 2001) la mayor parte de las investigaciones sugieren que las mujeres son más vulnerables al deterioro cognitivo producido por el “*binge drinking*”. Caldwell (2000) tras estudiar una muestra de 14 a 17 años con problemas por abuso de alcohol informó de alteraciones en los patrones de actividad cerebral medidos con fMRI en mujeres que estaban realizando pruebas de memoria de trabajo espacial.

Duka y Scaife (2009) encontraron déficits en aprendizaje y memoria y en velocidad de procesamiento en jóvenes que abusan del alcohol. Sin embargo, sólo las mujeres que bebían compulsivamente tuvieron peor rendimiento en una tarea de memoria de trabajo espacial (*Spatial Working Memory task*) así

como en otra tarea asociada al funcionamiento del dIPFC y OFC (*Intra/Extradimensional Shift and reversal task*). Los hombres no mostraron diferencia con respecto al grupo que no consumía alcohol bajo este patrón. En un estudio previo, Duka et al., (2003) ya habían concluido que las *mujeres “bingedrinkers”* realizaban peor ejecución en la tarea *Spatial Working Memory task* que las *“nonbinge drinkers”*.

Hartley et al., en 2004 evaluaron el estado de ánimo y el rendimiento cognitivo en una muestra de estudiantes universitarios *“bingedrinkers”* vs *“nonbinge drinkers”* (Hartley et al 2004). Los consumidores compulsivos obtuvieron puntuaciones más bajas de ansiedad, depresión y estado de alerta en el momento de la evaluación así como una peor ejecución en los test de atención, memoria episódica y planificación en comparación con los que no consumían alcohol de esta forma.

La literatura científica confirma tanto la existencia de un deterioro en la memoria de trabajo y en las EF en consumidores dependientes alcohol como los déficits en memoria verbal, memoria numérica y visoespacial, cálculo mental e inhibición de respuestas automáticas, atención, memoria episódica y planificación en jóvenes que realizan un consumo abusivo (*“binge drinking”*). Parece que las personas que realizan consumo concentrado de alcohol, antes de desarrollar este patrón de consumo, pueden tener dificultades en los procesos de toma de decisiones lo cual tiene implicaciones interesantes para poder prevenir el abuso. Son necesarios más estudios sobre la afectación neuropsicológica del abuso de alcohol en población adulta (25 a 50 años) para ver a largo plazo cómo afecta el consumo de alcohol en este perfil no dependiente.

2.5 LA IMPULSIVIDAD: FACTOR DE VULNERABILIDAD PARA LA ADICCIÓN.

2.5.1 La Impulsividad.

El término impulsividad está muy extendido dentro de la psicología para referirse al “comportamiento que es llevado a cabo con poca o inadecuada previsión” (Evenden 1999b). Aunque se han descrito algunos aspectos funcionales y adaptativos de la impulsividad (Dickman 1990), generalmente se considera que es una característica disfuncional asociada con acciones que pueden ser criminales y/o violentas, físicamente autodestructivas (tales como el suicidio) o inapropiadas según las normas socialmente aceptadas. El término tiene una larga historia como rasgo de personalidad en humanos que es estable en un individuo y varía normativamente a través de toda la población (Barratt 1959; Patton et al 1995).

En el ámbito de la neuropsicología, la impulsividad ha sido asociada con el término de “desinhibición” refiriéndose a la idea de que algunos mecanismos de control “top-down” (es decir, de niveles superiores más cognitivos a niveles inferiores más perceptivos o motores) suprimen respuestas automáticas (guiadas por un refuerzo) que no son apropiadas para las demandas actuales (Aron 2007). Estos mecanismos de control inhibitorio pueden verse alterados por una lesión cerebral o en forma de una enfermedad mental, resultando en una predisposición a cometer actos impulsivos.

Definido de este modo, la impulsividad tiene una clara relevancia en los trastornos por consumo de sustancias (abuso o dependencia). Las fases tempranas del consumo experimental de drogas pueden estar mediados por características de personalidad. Estas características pueden influenciar el hecho de que un individuo pruebe una sustancia que se encuentra disponible y cuánta cantidad probará. Una vez se ha desarrollado la dependencia, los consumidores pueden persistir en el consumo a pesar de ser conscientes de que dicho hábito tiene consecuencias negativas directas para su salud, su economía y sus relaciones interpersonales; o bien pueden intentar abandonar o

reducir el consumo (a menudo infructuosamente). Cada uno de estos fenómenos podría ser explicados por un déficit en el control inhibitorio sobre una respuesta que busca un refuerzo inmediato. Una mayor comprensión de los procesos neurobiológicos y psicológicos que subyacen al control inhibitorio, ayudaría a mejorar las estrategias terapéuticas en los trastornos por consumo de sustancias.

2.5.1.1 Medidas de impulsividad autoinformadas.

Existe un amplio espectro de medidas de conducta impulsiva en humanos. Disponemos de cuestionarios auto-informados bien validados para cuantificarla:

- (I) El Test de impulsividad de Barratt (BIS; (Patton et al 1995))
- (II) La escala *Impulsivity-Venturesomeness-Empathy* (IVE; (Eysenck et al 1985))
- (III) La escala de conducta impulsiva UPPS (Whiteside and Lynam 2001; Whiteside and Lynam 2003).

También se pueden medir constructos relacionados con la impulsividad como la “búsqueda de novedad” o la “búsqueda de sensaciones” medidos mediante el Cuestionario de Personalidad Tridimensional (TPQ; Cloninger et al 1991), el Inventario de Temperamento y Carácter (TCI; Cloninger et al 1994) o la Escala de Búsqueda de Sensaciones (SSS) del Cuestionario de personalidad de Zuckerman–Kuhlman (1993). Como se comenta un poco más adelante, existen evidencias de que las puntuaciones autoinformadas de impulsividad, búsqueda de novedad y búsqueda de sensaciones son más altas en consumidores de sustancias en comparación con muestras no consumidoras.

Los cuestionarios autoinformados valoran características generales de la disposición de un sujeto: cómo el individuo se comportaría en una situación dada o en qué medida el sujeto está de acuerdo o en desacuerdo con declaraciones particulares. Esto introduce algunas advertencias para el caso de los consumidores. En primer lugar, la mayoría de los cuestionarios no

distinguen explícitamente las características medidas en la actualidad (desde el inicio del consumo) de las características pre-mórbidas que preceden al consumo de drogas. Además, no se puede asumir totalmente que una alta puntuación en un cuestionario refleje una característica perdurable del sujeto, la metodología no es capaz de demostrar este efecto empíricamente. Además, los cuestionarios autoinformados son susceptibles de medir características y sesgos de lo que es socialmente aceptado y que podría diferir, de forma natural, entre consumidores voluntarios y sujetos control. Es más, la impulsividad puede interferir directamente en la forma misma de completar el cuestionario, de forma que sujetos impulsivos pueden dar menos importancia o considerar menos lo que responden que sujetos menos impulsivos. Por último, las preguntas de tipo introspectivo asumen que los sujetos tienen suficiente capacidad de introspección para contestar de forma verídica, cuando en algunos sujetos consumidores, esta capacidad puede no ser suficiente para la correcta cumplimentación del cuestionario.

2.5.1.2 Medidas objetivas de impulsividad.

Estos inconvenientes de los cuestionarios autoinformados han aumentado el interés por medidas más directas de los procesos de control inhibitorio utilizando tareas de laboratorio (Dougherty et al 2005; Evenden 1999a; Moeller et al 2001; Reynolds 2006). Los modelos cognitivos y conductuales de impulsividad han posibilitado el desarrollo de tests objetivos que miden rendimiento en términos de precisión y tiempos de reacción (RT). A continuación se presentan tres tipos de tests neurocognitivos utilizados para medir impulsividad, aunque en el trabajo de esta tesis sólo hemos empleado uno:

- I. Medidas de **inhibición de respuesta** basadas en la supresión de una respuesta automática (prepotente). Ejemplos de este tipo de impulsividad miden la tarea *Stroop*, *Go-NoGo*, *la Stop Signal Test*, y las medidas de errores de comisión del *Continuous Performance Test* (CPTs) (Logan et al 1997).
- II. Medidas de **delay discounting**: Evalúan la impulsividad en términos de preferencia de pequeños refuerzos inmediatos (o tras un pequeño periodo

de tiempo) antes que refuerzos más grandes disponibles en algún momento futuro (Bickel and Marsch 2001; Reynolds 2006).

- III. Medidas de **impulsividad cognitiva**, un término amplio que se refiere a la impulsividad en la toma de decisiones. Un elemento de la impulsividad cognitiva es la “impulsividad reflexiva”, que se refiere a la tendencia de reunir y evaluar información antes de tomar decisiones complejas (Kagan, 1966). Una mala o pobre reflexión en el momento justo de tomar la decisión puede llevar a una mala toma de decisiones (Evenden 1999a). La impulsividad reflexiva medida con el *Matching Familiar Figures Test* (MFFT) (Kagan 1966) o el *Information Sampling Test* (Clark et al 2006), puede estar relacionada con constructos psicométricos de impulsividad No Planeada (Patton et al 1995) o falta de premeditación (Whiteside and Lynam 2001). La impulsividad cognitiva también puede contribuir a una mala toma de decisiones en tareas en las que el sujeto debe elegir entre una opción conservadora y otra de riesgo que ofrece superficialmente una ganancia (Bechara 2003; Knoch and Fehr 2008). Estas medidas incluyen la *Iowa Gambling Task* (IGT) (Bechara et al 1994), el test de Ganancias con riesgo (Paulus et al., 2003), la *Cambridge Gamble Task* (CGT) y el *Risky Gains Task* (RGT) (Rogers et al., 1999a, b). Nos podemos referir a la impulsividad como la selección de opciones muy reforzantes a pesar de las claras consecuencias negativas de esas opciones. Aunque una mala ejecución en estas tareas no indica impulsividad necesariamente (Busemeyer y Stout, 2002), hay un gran solapamiento entre la literatura en impulsividad y toma de decisiones en trastornos por abuso de sustancias y se considera importante denominar estas tareas bajo el término de “impulsividad cognitiva” (ver revisión en Verdejo 2008).

2.5.2 La Impulsividad en los trastornos por consumo de sustancias.

En este punto se revisan algunos estudios que han encontrado una alta impulsividad en términos de déficits en test neurocognitivos de impulsividad y cuestionarios autoinformados, en sujetos con trastornos por consumo de sustancias.

Aunque algunos investigadores negarían esta observación básica, si consideramos con detenimiento el origen de la impulsividad, se observa una gran polaridad. Una posibilidad es que los efectos neurobiológicos del consumo crónico de drogas cause un decremento del autocontrol, posiblemente causado por el efecto deletéreo de las drogas sobre la estructura cerebral de la corteza prefrontal (Bechara, 2003; Goldstein y Volkow, 2002; Porrino y Lyons, 2000). Este desgaste puede ser debido a la neurotoxicidad (muerte neuronal) o a la disminución del tejido nervioso. Estudios de neuroimagen estructural y *post-mortem* en grupos de sujetos adictos han establecido reducciones regionales del volumen cerebral y de las densidades de sustancia gris y blanca asociadas al consumo de muchas sustancias de abuso (Chanraud et al 2007; Cowan et al 2003; Lyoo et al 2006; Matochik et al 2003; Thompson et al., 2004). Incluso sin observar dichos cambios macro-celulares, se han observado un gran número de alteraciones micro-celulares incluyendo alteraciones de la microestructura de la SB (Lim et al 2002; Lim et al 2008; Romero et al 2010), cambios en la expresión génica, efectos en la neurogénesis y sinaptogénesis que pueden causar un fallo gradual del control inhibitorio. Estudios en animales han demostrado que la administración de drogas pueden inducir déficits cognitivos en tareas de control inhibitorio relativamente rápido (Jentsch et al 2002; Ricaurte et al 2000; Robinson and Kolb 2004).

La investigación en animales puede cuantificar la función cognitiva en condiciones basales antes del inicio del consumo de drogas y entonces administrar diferentes drogas manipulando parámetros como la dosis, frecuencia de administración y otros parámetros conductuales importantes. De esta manera, el inconveniente del policonsumo que tanto enturbia los resultados en humanos, queda obviado en estos modelos animales.

Como explicación alternativa al origen de la impulsividad en adictos, puede ser que éstos tuvieran un control inhibitorio deficiente antes del inicio del consumo de drogas. De hecho, un control inhibitorio deficiente puede ser un marcador de vulnerabilidad para el desarrollo de trastornos por abuso de sustancias, que predisponga a tener experiencias tempranas de consumo recreacional, o a pasar más fácilmente de un consumo recreacional a una

dependencia. Hay que tener en cuenta que la importancia de las variables de personalidad o neurocognitivas puede variar entre las distintas fases de la adicción, desde la iniciación en el consumo, a un consumo regular, a la dependencia incluso más tarde en las recaídas (Kreek et al 2005).

De ninguna manera, estas dos alternativas (alta impulsividad como factor predisponente o como consecuencia del consumo) son excluyentes: los consumidores pueden tener personalidad impulsiva antes del consumo, y esta impulsividad puede verse exacerbada por el consumo de drogas. No obstante, la caracterización de los marcadores de vulnerabilidad es de vital importancia para detectar sujetos con alto riesgo de desarrollar adicción y para implementar tratamientos o intervenciones orientados a evitar que dichos sujetos se inicien en el consumo evitando así los efectos tan devastadores de la drogodependencia.

Esta hipótesis de la impulsividad como marcador de vulnerabilidad para la adicción se puede relacionar con el concepto de *endofenotipo*. Los endofenotipos se definen como variables intermedias que están presentes entre la complicada clínica observada en los pacientes de un trastorno y los procesos neurobiológicos y genéticos responsables de la manifestación de dicho trastorno (Schumann 2007). En la adicción, las variables de impulsividad constituyen un buen candidato a ser este endofenotipo que media entre la propensión genética a desarrollar adicción y su manifestación clínica (Verdejo-García et al 2008). Según los criterios propuestos por Gottesman y Gould (2003), un endofenotipo debería:

- I. Estar presente en la condición de interés (p.e. en estudios de casos y controles).
- II. Ser observable independientemente del estado de la enfermedad (p.e. que persista tras la remisión de los síntomas).
- III. Tener evidencia de heredabilidad genética.
- IV. Estar presente en sujetos con alto riesgo de desarrollar la patología (como en parientes de primer grado no afectados por la enfermedad) con mayor probabilidad que el resto de la población.

Los modelos neurocientíficos de adicción cada vez prestan más atención a la vulnerabilidad. Basándose en la evidencia de que la iniciación en el consumo de drogas normalmente empieza durante la adolescencia, Chambers et al. (2003) propusieron que ésta constituye un período de alto riesgo para el desarrollo de trastornos por abuso de sustancias debido a la relativa madurez de los sistemas subcorticales (responsables del procesamiento del refuerzo y la motivación), comparado con la relativa inmadurez de los sistemas corticales prefrontales (responsables del control inhibitorio, sobre las respuestas de los sistemas subcorticales). De la misma forma, el modelo de la “acción motivada” (Ernst et al 2006b) explica las conductas de riesgo de los adolescentes como resultado de una mayor madurez del estriado ventral (sistema de refuerzo) comparado con la de la amígdala (sistema de miedo-evitación) y la corteza prefrontal (sistema de regulación). Estos modelos teóricos se ven apoyados por estudios longitudinales de RM estructural que revelan las diferentes trayectorias madurativas entre distintas regiones cerebrales en el cerebro adolescente (Lenroot and Giedd 2006; Toga et al 2006). Además, esto ha sido confirmado por estudios que han tomado medidas de toma de riesgo combinado con fMRI en grupos de niños, adolescentes y jóvenes adultos (Bjork et al 2004b; Ernst et al 2006a; Eshel et al 2007; Galvan et al 2006; van Leijenhorst et al 2006).

Estudios realizados con PET sostienen también este efecto de la vulnerabilidad. Se trata de estudios que utilizan un trazador antagonista de los receptores dopaminérgicos DAD2 llamado raclopride. La doctora Volkow y cols. llevaron a cabo una serie de experimentos mostrando que los sujetos adictos a varias sustancias (incluido el alcohol) por separado tienen una menor densidad de receptores dopaminérgicos D2 en el estriado (Volkow et al 1993; Volkow et al 2001; Volkow et al 1996; Wang et al 1997). En un grupo control, la capacidad de unión de dicho ligando se correlacionaba con la sensación de placer (“*high*”) en respuesta a un psicoestimulante como el metilfenidato. En concreto sujetos con menor densidad de receptores DAD2 experimentaron una sensación placentera al MP mientras que aquellos con mayor densidad de receptores tuvieron una experiencia desagradable (de ansiedad) (Volkow et al 1999). Es decir, aquellos sujetos que tuvieron una experiencia hedónica como respuesta

al MP eran más parecidos a los adictos en términos de neurotransmisión dopaminérgica. Es probable que esta experiencia subjetiva positiva aumente el riesgo de desarrollar un trastorno adictivo, de acuerdo con estudios previos (Brunelle et al 2004; Fergusson et al 2003; Grant et al 2005; Taylor and Horger 1999). De hecho, como se ha expuesto en el apartado 2.4.1.2.2, sujetos no consumidores pero con casos familiares de alcoholismo presentaban un alto nivel de receptores dopaminérgicos, sugiriendo un papel protector para la adicción (Volkow et al 2006a). Mientras estos estudios demuestran la importancia de estas características previas a la adicción para el desarrollo del trastorno, hasta el momento la investigación ha resaltado sobretudo los procesos relacionados con el refuerzo más que otras características premórbidas como la impulsividad o el control inhibitorio, pero que son igual de importantes para la adicción.

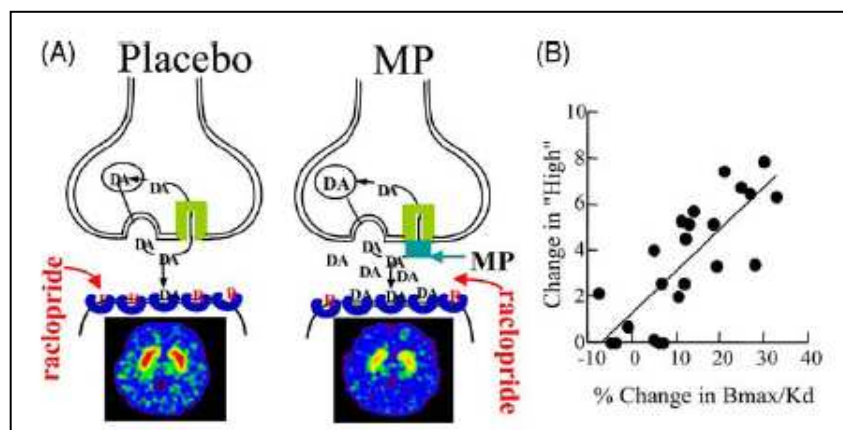


Figura 2.8. PET con raclopride C11. Diagrama mostrando la técnica del raclopride C11 en PET para medir cambios en la disponibilidad de receptores dopaminérgicos inducidos por la administración de Metilfenidato. Los sujetos son medidos dos veces, una tras la administración de placebo y otra tras la administración de MP. El MP bloquea los transportadores de dopamina DAT permitiendo que se acumule la DA en la sinapsis. Ya que el raclopride sólo se puede unir a aquellos receptores no ocupados por la DA, la diferencia en su unión entre el placebo y el MP refleja el incremento de DA inducido por el MP. (B) Correlación entre el incremento de DA inducido por el MP (medido como el porcentaje de cambio in Bmax/Kd (que es la medida de la disponibilidad de receptores DAD2 obtenida con raclopride C11) y la sensación de “subidón” o placer inducido por el MP informado por los sujetos tras su administración. A mayor es el incremento de DA, más intenso es el placer inducido por MP. (Tomado de Volkow 2004).

La hipótesis de la impulsividad como factor de vulnerabilidad ha sido también testada de una forma muy original en estudios recientes con animales. Estos estudios han dividido grupos de ratas en función del nivel de impulsividad (altamente impulsivas, poco impulsivas) según parámetros conductuales de *discounting* (Perry et al 2005) o respuestas prematuras en tareas de atención (Dalley et al 2007). Estas diferencias individuales permanecían estables en sucesivas pruebas e incluso se pueden utilizar para seleccionar líneas de ratas más impulsivas. El subgrupo de ratas más impulsivas mostró niveles más bajos de receptores dopaminérgicos D2 en el estriado (Dalley et al 2007), al igual que la doctora Volkow encontró en sujetos adictos. Las ratas más impulsivas también se hicieron adictas más rápido (establecimiento de un patrón de autoadministración) y consumieron más cocaína que las ratas clasificadas como no impulsivas (Perry et al 2005; Piazza et al 1989; Poulos et al 1995). Considerando la adolescencia como un período de alto riesgo para el consumo de drogas, Stansfield y Kirstein (Stansfield and Kirstein 2005) concluyeron que ratas impulsivas adolescentes (comparadas con animales adultos impulsivos) también presentaban una mayor respuesta dopaminérgica a la administración de cocaína en el núcleo accumbens. Estas observaciones en animales requieren confirmación en humanos y en pacientes adictos.

Otras pruebas que apoyan esta hipótesis se resumen a continuación: En primer lugar, se pueden identificar sujetos con alto riesgo de desarrollar adicción en virtud de la presencia de adicción en alguno de los padres del sujeto. En segundo lugar, se ha sugerido que el juego patológico proporciona un modelo de adicción pero sin el componente del daño cerebral que provoca el consumo de drogas y parece que comparten una vulnerabilidad genética común con los pacientes con trastorno por abuso de sustancias. Y en tercer lugar, es posible que la personalidad o los marcadores neurocognitivos de impulsividad estén asociados con variantes genéticas concretas que proporcionan una predisposición a los trastornos adictivos. A continuación se exponen estudios científicos donde se ha observado una mayor impulsividad en grupos de consumidores de alcohol.

2.5.3 La Impulsividad en los trastornos por consumo de alcohol.

2.5.3.1 Medidas autoinformadas.

El consumo de alcohol se ha asociado consistentemente con niveles altos de impulsividad. Estudios recientes han mostrado que sujetos dependientes de alcohol tienen altas puntuaciones en las subescalas de urgencia (tendencia a actuar impulsivamente en respuesta a los eventos negativos) (Whiteside and Lynam 2003), búsqueda de sensaciones (Bjork et al 2004a), la UPPS y también en medidas más tradicionales como el test de Barratt (Mitchell et al 2005).

2.5.3.2 Estudios neuropsicológicos.

Los test neuropsicológicos indican que el consumo de alcohol está asociado con deficiencias en múltiples formas de impulsividad. Sujetos dependientes de alcohol han mostrado altas tasas de error por comisión en paradigmas como el *Continuous Performance Test* (CPT) y *Go-NoGo* (Bjork et al 2004a; Kamarajan et al 2005), tiempos de reacción aumentados en la tarea de *Stop Signal* (Goudriaan et al 2006), y tasas más altas en tareas de *Delay-Discounting* (Mitchell et al 2005; Petry 2001; Vuchinich and Simpson 1998). Los consumidores de alcohol también presentan deficiencias en tareas cognitivas de impulsividad-refleja (MFFT; Weijers et al 2001), toma de riesgos (Bjork et al 2004a), y toma de decisiones según el IGT (Dom et al 2006; Fein et al 2004; Mazas et al 2000).

Estudios sobre el efecto agudo del alcohol también han demostrado que incluso dosis moderadas de alcohol (por debajo de los límites legalmente sancionados) empeoran la inhibición de respuesta en las tareas de *Stop-Signal* y *Go-No Go*, y que esos efectos son dosis-dependientes (Fillmore and Vogel-Sprott 1999; Marcziński et al 2005; Reynolds 2006). Por el contrario, la evidencia preliminar sugiere que dosis moderadas de alcohol pueden favorecer una toma de decisiones más cautelosa en el IGT (Ramaekers and Kuypers 2006). Resultados controvertidos también se han obtenido en medidas de

Delay-Discounting. Un estudio mostró un *discounting* reducido en refuerzos hipotéticos tras la administración de 0.7 mg/kg de alcohol, aunque el efecto no llegó a ser estadísticamente significativo (Ortner et al 2003). Sin embargo, un estudio más reciente que utilizó refuerzos reales (se sabe que son más sensibles a los efectos agudos) mostró que una dosis de alcohol de 0.8 mg/kg incrementa los valores de *discounting* en bebedores sociales (Reynolds 2006).

Las medidas de impulsividad han sido correlacionadas con varios índices clínicos de alcoholismo incluyendo la edad de inicio de consumo de alcohol o consumo severo (Bjork et al 2004a; Dom et al 2006; Soloff et al 2000) y medidas de severidad del alcoholismo (Mitchell et al 2005). Es más, alcohólicos tipo 2 (caracterizados por una alta densidad de alcoholismo familiar, inicio temprano y síntomas antisociales) muestran un peor control inhibitorio y alta impulsividad (Bjork et al 2004a). La relación entre el uso de alcohol y la impulsividad también se encuentra exacerbada por características antisociales de personalidad y patologías previas al consumo (Mazas et al 2000; Petry 2002; Whiteside and Lynam 2003). Además, los déficits en impulsividad cognitiva en pacientes alcohólicos no correlacionan con la duración de la abstinencia, y persisten incluso 6 años tras abandonar el consumo (Fein et al 2004). La alta impulsividad en consumidores de alcohol se ha asociado a una conducta sexual de mayor riesgo (Justus et al 2000) y un mayor riesgo de presentar intentos de suicidio (Koller et al 2002). Un peor rendimiento en la toma de decisiones en el IGT y en la *Cambridge Gamble Task* se han asociado también con recaídas a los 3 meses de seguimiento en alcohólicos que asistían a un programa de rehabilitación residencial (Bowden-Jones et al 2005).

Con respecto a otras sustancias, la evidencia disponible muestra de forma muy consistente una mayor impulsividad medida tanto con cuestionarios autoinformados como con medidas neurocognitivas de impulsividad. No hay mucha evidencia de efectos desproporcionados asociados con ninguna sustancia específica, aunque algunos estudios han comparado directamente grupos de consumidores de distintas drogas (Bechara and Damasio 2002; Fishbein et al 2007). No hay asociación consistente entre la duración del consumo de droga y la impulsividad, y estudios de consumidores de drogas

abstinentes suelen detectar efectos comparables a los encontrados en consumidores no abstinentes. De la misma forma, apenas se han encontrado correlaciones entre la impulsividad y la duración de la abstinencia. Esto es consistente con la hipótesis de que la impulsividad es una característica preexistente en consumidores de drogas la cual no cambia radicalmente con el desarrollo de la adicción o con la abstinencia a largo plazo. Sin embargo, hay algunos efectos específicos que no son consistentes con esta afirmación y que hay que remarcar. Primero, mientras consumidores de alcohol y cocaína tienen peor medidas de inhibición de respuesta, estos efectos no se han visto en algunos estudios en consumidores de éxtasis, y hay relativamente poca literatura en consumidores de opioides. En este caso, puede que variedades de impulsividad relacionadas con la inhibición cognitiva y la toma de riesgos pueda estar más estrechamente relacionada con los mecanismos de vulnerabilidad que otras medidas de inhibición de respuesta. Segundo, la impulsividad en consumidores de sustancias puede estar modulada por la administración aguda de drogas. Consumidores de opioides son más impulsivos cuando están consumiendo o recibiendo metadona (Kirby and Petry 2004; Verdejo-Garcia et al 2005), mientras que por el contrario, la administración aguda de cocaína y MDMA en consumidores regulares puede mejorar el control inhibitorio en bajas dosis (Fillmore et al 2006; Ramaekers and Kuypers 2006). Sin embargo, estos efectos deberían ser tratados como independientes a esta hipótesis de la vulnerabilidad. Tercero, en el caso del éxtasis, hay evidencia reciente de que la impulsividad puede estar incrementada crónica e irreversiblemente por la exposición al mismo. Esto se puede atribuir a los efectos neurotóxicos del MDMA en el sistema serotoninérgico, y este efecto progresivo podría enmascarar anormalidades pre-existentes. Lo que está claro es que se necesitan más estudios transversales de caso-control en sujetos consumidores, abstinentes o no, para desentramar la etiología de la alta impulsividad en los trastornos por abuso de sustancias.

2.6 FUNCIONES EJECUTIVAS, ATENCIÓN Y STROOP.

2.6.1 Conceptualización, modelos teóricos y sustratos cerebrales de las funciones ejecutivas.

2.6.1.1 Definición y características generales de las funciones ejecutivas.

Las funciones ejecutivas (EF) son un conjunto de habilidades implicadas en la generación, la supervisión, la regulación, la ejecución y el reajuste de conductas adecuadas para alcanzar objetivos complejos, especialmente aquellos que requieren un abordaje novedoso y creativo (Lezak 2004). Ya que en la vida diaria la mayoría de las situaciones que afrontamos son diferentes entre sí y, además, tienden a evolucionar y complejizarse conforme nos desarrollamos como adultos con nuevos intereses y responsabilidades, los mecanismos ejecutivos se ponen en marcha en una amplísima variedad de situaciones y estadios vitales y su competencia es crucial para un funcionamiento óptimo y socialmente adaptado (Lezak 2004).

Los objetivos abordados por las EF pueden ser tanto de naturaleza cognitiva (p.e., para un estudiante predoctoral, llevar a cabo un experimento utilizando el método científico) como de índole socio-emocional (p.e., presentar los resultados a un tribunal encontrando el tono afectivo adecuado para convencerlo de la relevancia de sus resultados sin que los nervios afecten a dicho objetivo), y requieren tener en cuenta tanto las consecuencias inmediatas como los resultados a medio y largo plazo de las conductas seleccionadas (Bechara et al 2000a).

Una de las principales características de las EF es su independencia del “*input*”, es decir, los mecanismos ejecutivos coordinan información procedente de distintos sistemas de entrada (percepciones de distintas modalidades sensoriales), procesamiento (atención, memoria o emociones) y salida (programas motores). En este sentido, las EF son responsables tanto de la regulación de la conducta manifiesta como de la regulación de los pensamientos, recuerdos y afectos que promueven un funcionamiento

adaptativo. Por otro lado, con el propósito de alcanzar los objetivos planteados, los mecanismos ejecutivos se coordinan tanto para recuperar información almacenada en el pasado (p.e., mecanismos de acceso y recuperación de información), como para estimar y anticipar los posibles resultados de distintas opciones de respuesta en el futuro (p.e., mecanismos de planificación, intención demorada y toma de decisiones) (Verdejo-Garcia and Bechara 2010).

Una cuestión de debate es el grado de solapamiento entre las EF y otros procesos cognitivos, como la atención o algunos componentes de la memoria (memoria de trabajo). Las EF se nutren tanto de recursos atencionales como de recursos mnésicos, pero su función es la de proporcionar un espacio operativo y un contexto de integración de estos procesos con objeto de optimizar la ejecución en función del contexto actual (externo, interoceptivo y metacognitivo) y de la previsión de nuestros objetivos futuros. Por tanto, las EF constituyen mecanismos de integración intermodal e intertemporal, que permiten proyectar cogniciones y emociones desde el pasado hacia el futuro con objeto de encontrar la mejor solución a situaciones novedosas y complejas (Fuster 2000; Quintana and Fuster 1999).

2.6.1.2 Sustratos cerebrales y organización de las funciones ejecutivas.

Las funciones ejecutivas muestran importantes deterioros en pacientes con lesiones que afectan a la corteza frontal (Stuss and Levine 2002), lo que ha llevado a considerar esta región como el principal sustrato neuroanatómico de estas habilidades. No obstante, son necesarias dos precisiones a esta idea; por un lado, los estudios de pacientes lesionados y de neuroimagen funcional han demostrado que las funciones ejecutivas requieren de la participación conjunta de sistemas dinámicos integrados por la corteza frontal, distintas regiones corticales posteriores y otras estructuras paralímbicas (p.e., hipocampo, amígdala o ínsula) y basales (ganglios de la base y tronco cerebral) (Alexander et al 1990; Bechara et al 2000b; Clark et al 2008; Collette et al 2006; Collette et al 2005; Robbins 2007; Robbins and Arnsten 2009). Por otro lado, la corteza frontal es la región más grande del cerebro, ocupando un tercio de su superficie total, y su diversidad funcional es amplísima (Stuss and Alexander 2007).

En el contexto de la diversidad funcional de la corteza frontal se enmarca uno de los debates cruciales sobre la naturaleza de las funciones ejecutivas, el de si constituyen un constructo unitario o bien un sistema de procesamiento múltiple con distintos componentes independientes aunque interrelacionados. Hoy día el debate parece inclinarse hacia la segunda hipótesis (Gilbert and Burgess 2008; Jurado and Rosselli 2007) si bien aún existe controversia sobre si las funciones ejecutivas son mecanismos funcionalmente inespecíficos pero altamente adaptables (Duncan et al 1996; Duncan and Owen 2000) o bien procesos relativamente modulares y especializados (Robbins 2007; Stuss and Alexander 2007). La visión de las funciones ejecutivas como un sistema inespecífico y adaptable asume que no existen, a priori, regiones especializadas en el desempeño de funciones particulares sino que más bien distintas áreas de la corteza prefrontal responden de manera coordinada cuando el sistema debe resolver nuevos retos. En este sentido, las funciones ejecutivas se solapan con el concepto de inteligencia fluida, o la capacidad para adaptar de manera óptima nuestros recursos cognitivos en función de las demandas cambiantes del entorno. Esta visión asume que para resolver de manera eficiente tareas complejas el sistema ejecutivo debe tener un cierto grado de redundancia (los mismos procesos pueden ser abordados por varias regiones cerebrales) y entropía (estas regiones pueden organizarse de manera muy diversa en función de las demandas de la tarea y las condiciones contextuales). La visión de las funciones ejecutivas como un sistema relativamente modular y multi-proceso asume que distintas divisiones funcionales dentro de la corteza prefrontal son especialistas en la implementación de distintos procesos ejecutivos que son relativamente independientes y dissociables, por lo que lesiones en regiones específicas pueden producir deterioros desproporcionadamente más robustos en los procesos en los que son especialistas. Esta noción no implica que los procesos ejecutivos estén encapsulados en regiones concretas sino que determinadas divisiones funcionales de la corteza prefrontal, y sus conexiones con otras regiones corticales y subcorticales, presentan una asociación más robusta con determinados procesos ejecutivos, como demuestra de manera convincente la literatura neuropsicológica en pacientes con lesiones focales (Bechara et al 2000a; Robbins 2007; Stuss and Alexander 2007). Por tanto, esta visión no es

en absoluto incompatible con la evidencia de que tras una determinada lesión cerebral otras regiones cerebrales puedan asumir o compensar las funciones que las regiones lesionadas implementaban.

Asumiendo la tesis con mayor apoyo empírico, la del sistema de procesamiento múltiple, la cuestión central pasa a ser la de cuáles son y cómo se organizan los procesos que conforman las funciones ejecutivas. En este sentido, la evidencia empírica proviene principalmente de dos tipos de aproximaciones metodológicas: (1) el estudio neuropsicológico de pacientes con lesiones focales en distintas regiones del lóbulo frontal y (2) el análisis factorial de los tests neuropsicológicos que miden funciones ejecutivas.

Desde la aproximación del estudio de pacientes lesionados, Stuss y colaboradores han desarrollado una metodología destinada a determinar si las lesiones en diferentes regiones frontales pueden producir disfunciones específicas que pueden hacerse observables en función de las demandas de la tarea (Picton et al 2007; Shallice et al 2008; Stuss 2006; Stuss and Alexander 2007). Para testar el modelo utilizaron tanto pruebas clásicas de funciones ejecutivas (p.e., el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, WCST) como una nueva batería de tareas centradas en la medición de distintos procesos atencionales simples y complejos (*Rotman- Baycrest Battery to Investigate Attention* –ROBBIA). Las conclusiones de estas investigaciones indican que existen tres procesos frontales-ejecutivos disociables:

- (I) Energización: el proceso de iniciar y mantener cualquier respuesta.
- (II) Fijación de tarea (“*task setting*”): la habilidad de establecer relaciones entre estímulos y respuestas y
- (III) Monitorización, que consiste en la supervisión de control de calidad y el reajuste de la ejecución a lo largo del tiempo.

Los procesos de energización son fundamentales para mantener la concentración en una tarea particular, están implicados en la ejecución de tests clínicos de funciones ejecutivas, como los de fluidez verbal o el test de Stroop y se relacionan con el funcionamiento del área frontal superior medial. Los

procesos de fijación de tarea son fundamentales para orientar la ejecución en función de las demandas de la tarea, están implicados en la ejecución de tareas como el WCST (“pérdida de set”) o el aprendizaje de listas de palabras (falsos positivos en recuerdo libre) y se relacionan con el funcionamiento de la corteza frontal lateral izquierda. Finalmente, los procesos de monitorización son fundamentales para detectar discrepancias entre la respuesta conductual y la realidad exterior, de modo que cuando se detecta una anomalía se procede a interrumpir o a modular el programa de respuesta activo. Estos procesos están implicados en los fallos de ejecución observables en distintas tareas, como las perseveraciones del WCST o de los tests de fluidez verbal o los errores de recolección de información en tareas de memoria episódica y se relacionan con el funcionamiento de la corteza frontal lateral derecha. Robbins (Robbins 2007), basándose también en la evidencia procedente de estudios en pacientes con lesiones focales, postula que el giro frontal inferior es la estructura clave de este circuito de monitorización, inhibición y cambio.

Desde la aproximación de modelos factoriales, el estudio de Miyake et al. (2000) concluyó que se pueden disociar tres componentes ejecutivos independientes aunque moderadamente correlacionados:

- (I) Actualización, que consiste en la renovación y monitorización de contenidos en la memoria de trabajo,
- (II) Inhibición, que consiste en la inhibición de respuestas predominantes o automatizadas y
- (III) Cambio, que consiste en la capacidad de alternar entre esquemas mentales o tareas.

Estos autores han demostrado relaciones asimétricas entre estos tres componentes ejecutivos y el constructo de inteligencia general, existiendo una correlación entre los tests de inteligencia y el rendimiento en actualización, pero no en inhibición o cambio (Friedman et al 2006). Aunque disociables, los tres componentes ejecutivos están moderadamente correlacionados y comparten bases genéticas (Friedman et al 2008). En estudios posteriores que han tomado como referencia el modelo de Miyake se han replicado de manera general las conclusiones del estudio original. Verdejo-García y Pérez-García (Verdejo-García and Perez-García 2007), en una muestra mixta de individuos

sanos y consumidores de drogas usando una batería exhaustiva de medidas clínicas de funcionamiento ejecutivo, obtuvieron una estructura de cuatro factores, replicando los tres originales (actualización, inhibición y cambio) y añadiendo un cuarto factor definido como “toma de decisiones”. En este factor de toma de decisiones, un hallazgo interpretado en función de la relevancia crucial del componente emotivo (generación y lectura de señales emocionales que “marcan” las elecciones más adaptativas para el organismo) para el rendimiento en esta tarea y para la toma de decisiones adaptativa en escenarios de la vida cotidiana (Bechara et al 2005).

Además de los componentes ejecutivos descritos por Miyake, en los últimos años se han llevado a cabo varios estudios en torno a los procesos implicados en la toma de decisiones. La toma de decisiones puede definirse como la habilidad para seleccionar la conducta más adaptativa para el organismo de un conjunto de posibles alternativas conductuales. Se trata, pues, de un complejo proceso en el que se hallan implicados distintos aspectos, incluyendo la consideración de los aspectos cognitivos de la situación de decisión, las contingencias de recompensa y castigo asociadas a cada una de las opciones, y las señales emocionales relacionadas con cada una de las posibles respuestas (Verdejo et al 2004). Diversos estudios neuropsicológicos han demostrado que el rendimiento en tareas de toma de decisiones (Damasio 1994; Damasio 1995; Damasio 1998) (básicamente en la *Iowa Gambling Task*) no correlaciona con la ejecución en pruebas en las que se hallan implicados los procesos ejecutivos descritos por Miyake (actualización, inhibición y cambio), por lo que nos hallaríamos ante un cuarto componente independiente dentro del funcionamiento ejecutivo.

Bechara y colaboradores describieron la existencia de déficits específicos de los procesos de toma de decisiones en pacientes con daños selectivos en la corteza prefrontal ventromedial, que incluye la sección medial de la corteza orbitofrontal, sección subgenual del giro cingulado y polo frontal (Bechara 2004; Bechara et al 2000a). Los déficits de toma de decisiones, medidos con un paradigma diseñado “ad hoc” para captar en el contexto del laboratorio los problemas de juicio y elecciones erróneas observados en la vida

diaria de estos pacientes (Iowa Gambling Task; (Bechara et al 1994)), son observables incluso en pacientes que presentan un rendimiento normal en todo el espectro de tareas ejecutivas clásicas, incluyendo tests de memoria de trabajo, inhibición de respuesta y razonamiento. Los autores encuadran la disociación en su propuesta de que la toma de decisiones es un proceso guiado no sólo por información cognitiva, sino también por señales emocionales que contribuyen a anticipar las consecuencias de los distintos escenarios posibles derivados de las opciones de elección (noción desarrollada en la teoría del marcador somático; Damasio, 1996). Por tanto, la incapacidad para asignar el valor emocional adecuado a las distintas opciones de respuesta puede generar alteraciones de la toma de decisiones en ausencia de otros déficits cognitivos-ejecutivos.

El estudio de los subcomponentes de las funciones ejecutivas mediante métodos de análisis factorial plantea que diferentes tareas neuropsicológicas reflejan distintas habilidades ejecutivas. Boone et al (Boone et al 1998), tras estudiar una muestra heterogénea de pacientes neurológicos, hallaron tres factores ejecutivos:

- (I) Flexibilidad cognitiva, que comprendería las variables del WCST,
- (II) Velocidad de procesamiento, que comprendería el test de Stroop, fluencia verbal y clave de números.
- (III) Atención básica y dividida junto a memoria a corto plazo: span de dígitos, clave de números y figura compleja de Rey.

En otro estudio, se seleccionó una muestra de jóvenes universitarios con cociente intelectual normal a quienes se les aplicó una batería de exploración neuropsicológica compuesta por test ejecutivos (WCST, TMT A y B, un test de fluencia verbal fonológico y semántico, y el test de Stroop) (Pineda et al 2000). Estos autores hallaron una estructura factorial compuesta por cuatro factores independientes:

- (I) Organización y flexibilidad.
- (II) Velocidad de procesamiento.
- (III) Control inhibitorio.
- (IV) Fluidez verbal.

Pineda et al., postulan que las funciones ejecutivas son una actividad cognitiva formada por numerosas dimensiones independientes que trabajan de manera concertada para llevar a cabo tareas complejas no automatizadas. Asimismo, reconocen que la estructura factorial propuesta puede variar, dependiendo del tipo de pruebas utilizadas, el modelo matemático utilizado en el análisis y la población estudiada.

Otros autores realizaron un análisis factorial que les permitió clarificar los procesos de atención y control ejecutivo implicados en una serie de tareas aplicadas a un grupo de pacientes con daño cerebral. El primer factor, denominado Velocidad de procesamiento, incluyó las puntuaciones en las que la velocidad estaba implicada (TMT A/B, búsqueda de símbolos, clave de números, condición palabra del test de Stroop, condición palabra-color del test de Stroop, letras y números y test breve de atención total). El segundo factor, flexibilidad cognitiva, incluyó los errores perseverativos y aciertos en el WCST, junto con la puntuación TMT B/A. El tercer factor encontrado, memoria operativa, estuvo formado por aquellas puntuaciones relacionadas con el mantenimiento y manipulación de información en la memoria de trabajo (letras y números, test breve de atención total, pérdida del set y errores no perseverativos en el WCST). Por último, el cuarto factor, denominado control de la interferencia, incluyó dos puntuaciones del test de Stroop (condición palabra-color e interferencia), el TMT B/A y la única puntuación del PASAT incluida en el análisis (Rios et al 2004).

Los modelos factoriales son una interesante herramienta para el estudio del constructo funciones ejecutivas. Sin embargo, no hay que perder de vista que el número de factores hallados en los diferentes análisis factoriales publicados viene determinado principalmente por cómo es definido este constructo. Cada autor, dependiendo del modelo teórico que emplee para describir qué son las funciones ejecutivas, conferirá, para resultados similares, su personal significado cualitativo a cada uno de los factores. De todas maneras, resulta posible afirmar que algunos de los factores hallados son particularmente sólidos y constantes, ya que se repiten en los diferentes análisis factoriales realizados (Tirapu-Ustarroz et al 2008b).

Estudios recientes de neuroimagen funcional han dado apoyo a una estructura fraccionada de las funciones ejecutivas, mostrando la existencia de activaciones compartidas de regiones frontales laterales en respuesta a distintas tareas ejecutivas, pero también activaciones específicas de regiones selectivas en distintos paradigmas de actualización (corteza frontopolar), inhibición (giro frontal inferior, cíngulo anterior y núcleo subtalámico) o cambio (corteza orbitofrontal lateral, prefrontal dorsolateral, corteza parietal e ínsula) (Collette et al 2006; Collette et al 2005; Cools et al 2002; Simmonds et al 2008; Wager et al 2004; Wager and Smith 2003). Por otro lado, la toma de decisiones parece depender de una red compleja que incluye estructuras frontales ventromediales, ínsula, amígdala y cuerpo estriado anterior (Tanabe et al 2007). Aunque los estudios de neuroimagen funcional constituyen una aproximación válida para captar la asociación entre determinados subprocesos ejecutivos y patrones de activación cerebral, su aplicación no está exenta de limitaciones metodológicas (Logothetis 2008) y sus resultados no permiten concluir que los sistemas cerebrales activados sean estrictamente necesarios para la ejecución de un proceso específico. Por tanto, estimamos que para profundizar en los sustratos neuroanatómicos de las funciones ejecutivas la aproximación óptima sería la de proponer hipótesis específicas basadas en la evidencia sobre la existencia de conexiones neuroanatómicas con potencial relevancia funcional y probar estas hipótesis combinando información procedente de estudios de lesión, estudios con diversas metodologías de neuroimagen (morfometría, conectividad funcional, tractografía de sustancia blanca) y modelos psicométricos y computacionales (Aron 2007). Actualmente, la convergencia de resultados de estas aproximaciones ha proporcionado hallazgos nítidos sobre la implicación del área motora pre-suplementaria, el giro frontal inferior y el núcleo subtalámico en los procesos de inhibición de respuesta (Aron 2007; Picton et al 2007; Simmonds et al 2007) y sobre la implicación de la corteza prefrontal ventromedial, la corteza prefrontal dorsolateral y la ínsula en los procesos de toma de decisiones (Bechara et al 2000a; Clark et al 2008). Los componentes de memoria de trabajo y flexibilidad han sido asociados de manera mucho menos específica con distintas regiones de la corteza prefrontal lateral y sus conexiones parietales y temporales (D'Esposito 2007). Finalmente, desde un punto de vista derivado de la

evaluación neuropsicológica de las repercusiones clínicas de la disfunción ejecutiva, también ha propuesto la existencia de cuatro componentes ejecutivos disociados: volición (evaluable sólo a través de observación e historia clínica), planificación (incluyendo medidas de memoria de trabajo, laberintos y secuencias), acción dirigida (incluyendo medidas de construcción, generación de ideas, flexibilidad y autorregulación) y ejecución efectiva (tareas de producción aleatoria) (Lezak 1982; Lezak 2004).

Aunque la integración de nociones procedentes de aproximaciones basadas en lesiones frontales focales, neuroimagen funcional, análisis psicométricos de componentes latentes y experiencia clínica no es necesariamente simple, la propuesta de Verdejo-García y Bechara (Verdejo-García and Bechara 2010) es que existe una correspondencia entre:

- (I) los componentes de energización y volición que pueden cursar con síntomas conductuales de apatía relacionados con el circuito frontal medial superior-estriado,
- (II) los componentes de fijación de tarea, actualización y planificación que pueden cursar con déficits de desorganización conductual y falta de conciencia relacionados con el circuito prefrontal lateral y sus conexiones con regiones parietales y basales, y
- (III) entre los componentes de monitorización, cambio y acción dirigida, que pueden cursar con déficits de disociación intención-acción y desinhibición conductual relacionados con el circuito ventromedial y sus conexiones con áreas implicadas en la regulación emocional (ínsula, amígdala) y los núcleos basales encargados de la valoración de recompensas y su traducción en hábitos motores (cuerpo estriado anterior y posterior).

2.6.1.3 Modelos teóricos de funcionamiento ejecutivo.

Se han propuesto múltiples modelos de funcionamiento ejecutivo (Tirapu-Ustarroz et al 2008a; Tirapu-Ustarroz et al 2008b). Estas

aproximaciones teóricas se pueden clasificar en cuatro grupos: (I) modelos de procesamiento múltiple basados en la noción de modulación jerárquica arriba-abajo (“top-down”), (II) modelos de integración temporal orientada a la acción relacionados con el constructo de memoria de trabajo, (III) modelos que asumen que las funciones ejecutivas contienen representaciones específicas relacionadas con secuencias de acción orientadas a objetivos, y (IV) modelos que abordan aspectos específicos del funcionamiento ejecutivo soslayados por los modelos previos.

Los primeros modelos (de modulación jerárquica) proponen que la principal función del sistema ejecutivo es la resolución de situaciones novedosas mediante la contención de programas rutinarios o activados “por defecto” y la generación, aplicación y ajuste de nuevos esquemas de cognición-acción. Desde este enfoque, el sistema ejecutivo estaría encargado de: (1) detectar desajustes en la aplicación de esquemas sobre-aprendidos que se activan por defecto ante situaciones habituales, (2) contener estos esquemas y (3) promover la puesta en marcha de una cascada de operaciones dirigidas a identificar el nuevo objetivo, generar soluciones alternativas, estimar su potencial eficacia para resolver el problema e implementarlas de manera controlada para permitir reajustes en cualquier fase de su aplicación (Miller and Cohen 2001; Shallice and Burgess 1996).

El segundo grupo de modelos, definidos como modelos de integración temporal, tienen en común la noción de que la principal función del sistema ejecutivo es el mantenimiento y la manipulación de la información en la memoria de trabajo (o memoria ejecutiva) para proyectarla hacia la acción dirigida (Baddeley 1996; Fuster 2000; Fuster 2004; Petrides 1991). Elaboraciones posteriores de esta idea han soslayado el constructo de “memoria de trabajo” como gestor de información para proponer que el sistema ejecutivo contiene representaciones complejas específicas que sirven para vincular la percepción con la acción (D'Esposito 2007). En concreto, Grafman introduce el concepto de “complejos estructurados de eventos”, definidos como representaciones de un conjunto de eventos estructurados de forma secuencial que conforman una actividad orientada a un objetivo y que incluyen

representaciones sobre normas sociales o morales. La diferencia clave con respecto a los modelos previos es que se asume que el sistema ejecutivo no es solamente un “gestor” de información sino también un “depósito” de información específica relativa a los “complejos estructurados de eventos”, lo que lo diferencia de otros sistemas de almacenamiento (sistemas de memoria) y de gestión de información (sistemas atencionales).

Finalmente, el cuarto grupo de modelos aborda facetas mucho más específicas del funcionamiento frontal-ejecutivo, con especial interés en sus mecanismos más complejos. La teoría de la “puerta de entrada” propone que el polo frontal (Área 10) es una estructura clave en la habilidad para transitar entre información orientada a los estímulos ambientales e información independiente de los mismos y centrada en pensamientos y planes autogenerados y automantenidos a través de la reflexión (Burgess et al 2007a; Burgess et al 2007b). Esta hipótesis puede tener importantes implicaciones para el estudio del rol del sistema ejecutivo en la habilidad para alternar entre operaciones mentales basadas en un modo de procesamiento “por defecto” (“*brain default network*”) y un modo de procesamiento “controlado”; el desajuste entre estos modos de procesamiento puede generar alteraciones en procesos de planificación, detección de errores y flexibilidad, y subyacer a distintos trastornos psicopatológicos, como la esquizofrenia o los trastornos del estado de ánimo (Broyd et al 2009). A nivel teórico, esta hipótesis también contribuye a resolver parcialmente la cuestión de los sustratos cerebrales de los modelos jerárquicos: el área 10 haría las funciones del “interruptor” que desconecta los hábitos y pone en marcha la búsqueda de nuevas soluciones. De modo similar, la teoría del marcador somático se centra en el papel de la porción frontal anterior medial en los procesos de toma de decisiones, postulando un papel cardinal de esta región en la integración de la información contextual, episódica e interoceptiva (traducida en señales emocionales) necesaria para seleccionar la elección más adaptativa en función de nuestra propia historia personal y nuestras motivaciones y objetivos de futuro (Bechara et al 2000a). La mayor aportación del modelo es la incorporación del procesamiento de información motivacional e interoceptiva a los procesos cognitivos superiores, contribuyendo a explicar de manera más parsimoniosa patologías neurológicas

y psicopatológicas, como el dolor crónico o la adicción (Verdejo-Garcia and Bechara 2009).

Si bien cada una de estas aproximaciones tiene un importante valor heurístico en la comprensión global de los procesos ejecutivos, es debatible si cada uno de ellos refleja visiones inherentemente distintas sobre la naturaleza y las funciones del sistema ejecutivo o si simplemente han puesto el foco en subcomponentes ejecutivos particulares pero, vistos de manera global, pueden ofrecer una visión conjunta e integrada del sistema ejecutivo. Nuestra visión es más cercana a esta segunda idea. Podemos convenir que los modelos de integración temporal se centran en el componente de actualización o memoria de trabajo, los modelos jerárquicos, representacionales y de la puerta de entrada se centran en el componente de monitorización, y el modelo del marcador somático explica de manera exhaustiva los procesos de toma de decisiones. Es, por tanto, factible generar visiones integradoras del sistema ejecutivo que tengan en cuenta sus funciones de actualización y contextualización de información, de generación e implementación de programas complejos de respuestas adecuadas (e inhibición de programas complejos de respuestas inapropiadas), su monitorización cognitiva y afectiva y su integración en tendencias adaptativas de toma de decisiones

2.6.2 El proceso atencional.

La cantidad de información exterior a la que continuamente nos vemos sometidos excede la capacidad del sistema nervioso para poder procesarla por completo. Es necesario que exista un mecanismo neuronal regulador que seleccione y organice las percepciones para una efectiva "recepción" (Desimone and Duncan 1995). Este mecanismo regulador es la atención, que además de regular la entrada de información, está también implicado en el procesamiento de la misma. Los aspectos que caracterizan una correcta capacidad atencional son: la orientación, la exploración, la concentración o la vigilancia; mientras que la distractibilidad, la impersistencia, la confusión y la negligencia evidencian sus déficits.

Atender o 'prestar atención' consiste en focalizar selectivamente nuestra consciencia, filtrando y desechando información no deseada, manejando el constante flujo de la información sensorial y trabajando para procesar los estímulos en paralelo y elicitar las respuestas apropiadas; con el objetivo, en definitiva de controlar la conducta (Bench et al 1993; Desimone and Duncan 1995).

La atención es una función neuropsicológica compleja y por ello difícil de definir. Parte de este problema parece residir en el hecho de que la atención no sea un proceso unitario, sino el nombre dado a una serie limitada de procesos que pueden interactuar mutuamente, durante el desarrollo de tareas perceptivas, cognitivas y motoras. Quizá uno de los papeles más relevantes de la atención sea el de seleccionar los estímulos del entorno que son relevantes para el estado cognitivo en curso, y que sirven para llevar a cabo una acción y alcanzar unos objetivos. Pero una definición completa de la atención ha de incorporar no solo el aspecto relativo a la selección de estímulos del entorno, sino también la selección de planes dirigidos a metas. Luria (1984) desde una perspectiva neuropsicológica recogió esta idea y definió la atención como el proceso selectivo de la información necesaria, la consolidación de los programas de acción elegibles y el mantenimiento de un control permanente sobre los mismos. Así la atención debe ser considerada como un sistema complejo de subprocesos específicos, a través de los cuales dirigimos la orientación, el procesamiento de la información, la toma de decisiones y la conducta. En la actualidad no existe una definición consensuada y aceptada por todos los autores.

El estudio de la atención es una empresa difícil, dada la complejidad de este conjunto de mecanismos cognitivos. Además existe un problema funcional. Este viene marcado por la dificultad, tanto experimental como aplicada, de desligar la atención del resto de procesos con los que interactúa, así como también por los problemas a la hora de establecer límites entre diferentes mecanismos atencionales que interactúan entre sí. Existe una estrecha relación entre los procesos atencionales y otros procesos cognitivos, tales como la memoria o las funciones ejecutivas. En función del modelo

teórico de referencia para un determinado autor, el mismo mecanismo cognitivo puede ser catalogado como atención, memoria o función ejecutiva. Estas dificultades descritas repercuten directamente en el desarrollo de modelos explicativos e integradores de la atención. Un sistema atencional debería proporcionar precisión, rapidez y continuidad en el procesamiento de información.

Existen múltiples modelos para explicar los procesos atencionales (Rios-Lago et al 2004) pero el que más ha sido utilizado desde una perspectiva clínica es el de Sholberg y Mateer (2001). El modelo es jerárquico y cada nivel requiere el correcto funcionamiento del nivel anterior asumiendo que cada componente es más complejo que el que le precede. El modelo propone seis componentes que se describen en la siguiente tabla:

MODELO CLÍNICO DE ATENCIÓN (Sohlberg and Mateer 2001)	
Arousal	Es la capacidad de estar despierto y de mantener la alerta. Implica la capacidad de seguir estímulos u órdenes. Es la activación general del organismo.
Atención focal	Habilidad para enfocar la atención a un estímulo visual, auditivo o táctil. No se valora el tiempo de fijación al estímulo. Se suele recuperar en las fases iniciales tras un TCE. Al principio puede responderse exclusivamente a estímulos internos (dolor, temperatura, etc.)
Atención sostenida	Es la capacidad de mantener una respuesta de forma consistente durante un periodo de tiempo prolongado. Se divide en dos subcomponentes: se habla de vigilancia cuando la tarea es de detección y de concentración cuando se refiere a otras tareas cognitivas. El segundo es la noción de control mental o memoria operativa, en tareas que implican el mantenimiento y manipulación de información de forma activa en la mente.
Atención selectiva	Es la capacidad para seleccionar, de entre varias posibles, la información relevante a procesar o el esquema de acción apropiado, inhibiendo la atención a unos estímulos mientras se atiende a otros. Los pacientes con alteraciones en este nivel sufren numerosas distracciones, ya sea por estímulos externos o internos.
Atención alternante	Es la capacidad que permite cambiar el foco de atención entre tareas que implican requerimientos cognitivos diferentes, controlando qué información es procesada en cada momento. Las alteraciones de este nivel impiden al paciente cambiar rápidamente y de forma fluida entre tareas.
Atención dividida	Capacidad para atender a dos cosas al mismo tiempo. Es la

	capacidad de realizar la selección de más de una información a la vez o de más de un proceso o esquema de acción simultáneamente. Es el proceso que permite distribuir los recursos atencionales a diferentes tareas o requisitos de una misma tarea. Puede requerir el cambio rápido entre tareas, o la ejecución de forma automática de alguna de ellas.
--	--

Tabla 2.4: Modelo clínico de atención

2.6.2.1 El Sistema Atencional Supervisor (SAS).

Norman y Shallice (1986) presentaron un modelo teórico de la atención donde el comportamiento humano se mediatiza por ciertos esquemas mentales que especifican la interpretación de las entradas o *inputs* externos y la subsiguiente acción o respuesta. Para ello proponen un sistema estructurado en torno a un conjunto de esquemas organizados en función de secuencias de acción que se hallan preparadas a la espera de que se den las circunstancias necesarias para actuar (Norman and Shallice 1986; Shallice and Burgess 1991). Distinguen, además, entre procesamiento automático y controlado. Frente a las conductas automáticas e involuntarias encontramos aquellas que requieren de un control deliberado y consciente, como son: planear y tomar decisiones, buscar soluciones a un problema cuando no hay una solución conocida, secuencias de acción mal aprendidas o que contienen nuevos elementos, situaciones de alta complejidad y situaciones que precisan superar un hábito sobre-aprendido. Así, este modelo, denominado de atención en el contexto de la acción, se compone de cuatro elementos:

(I) *Unidades cognitivas*: se localizan en la corteza posterior y son funciones asociadas a sistemas anatómicos específicos (p.e., leer una palabra o reconocer un objeto).

(II) *Esquemas*: son conductas rutinarias y automáticas producto del aprendizaje y de la práctica dirigidas a un fin. Estos esquemas pueden encontrarse en tres estados posibles: desactivados, activados o seleccionados. El esquema seleccionado determina el tipo de acción que se lleva a cabo y se encuentra determinado por el grado de activación presente en un momento dado.

(III) *Dirimidor de conflictos*: el dirimidor de conflictos (*contention scheduling*) evalúa la importancia relativa de distintas acciones y ajusta el comportamiento rutinario con arreglo a ella, ya que este sistema de bajo nivel puede realizar acciones de rutina complejas. Así, cada conducta puede desencadenarse por un estímulo ambiental y, mediante un sistema de inhibición recíproca, la acción más activada 'gana': se lleva a cabo, mientras que el resto se suprime temporalmente. Por sí mismo, un sistema de este tipo sólo es capaz de realizar conductas elicítadas por un estímulo; en ausencia de señales ambientales, el sistema se mantendrá inactivo o perseverará. Sin embargo, este sistema resulta muy útil para llevar a cabo acciones rutinarias, aunque sean complejas, en la medida que estén lo bastante especificadas por el ambiente.

(IV) *Sistema atencional supervisor (SAS)*: el SAS es un mecanismo que modula, desde un nivel superior al dirimidor de conflictos. Se activa ante tareas novedosas para las que no existe una solución conocida, donde hay que planificar y tomar decisiones o es preciso inhibir una respuesta habitual, es decir, tareas en las que la selección rutinaria de operaciones no resulta eficaz. Este sistema puede impedir una conducta perseverante, suprimir las respuestas a los estímulos y generar acciones nuevas en situaciones en las que no se desencadena ninguna acción rutinaria. El SAS se encargaría, pues, de responder ante situaciones nuevas o altamente complejas, en las cuales la selección de esquemas no es suficiente para satisfacer las demandas de la tarea. Este segundo proceso de selección requeriría, además, la presencia de un mecanismo de retroalimentación encargado de proporcionar información al sistema sobre la adecuación de los esquemas a las demandas de la tarea, y que garantizara la realización de ajustes en caso necesario -procesos de monitorización y compensación de errores-. De este modo, y pese a que las versiones iniciales del modelo planteaban el SAS como una entidad única, los autores han indicado recientemente que dicho sistema supervisor participaría en al menos ocho procesos diferentes, entre los que se incluirían la memoria operativa, la monitorización, el rechazo de esquemas inapropiados, la generación espontánea de esquemas, la

adopción de modos de procesamiento alternativos, el establecimiento de metas, la recuperación de información de la memoria episódica y el marcador para la realización de intenciones demoradas.

2.6.2.2 Neuroanatomía de la atención.

Según Mesulam (1990) la atención está integrada por componentes perceptivos, motores y límbicos. Ello supone que el sustrato neuroanatómico y neurofuncional implica estructuras como el sistema reticular activador, núcleos talámicos, sistema límbico, ganglios basales, córtex parietal posterior y córtex prefrontal. Otros proponen la existencia de una extensa red de conexiones corticales y subcorticales cuya interacción podría explicar diferentes componentes de la atención (Posner and Petersen 1990). Los hemisferios cerebrales, por tanto, parecen tener una diferente especialización en la regulación atencional, siendo más importante el papel del hemisferio derecho (Stefanatos and Wasserstein 2001). En esta línea, parece que el sustrato neuroanatómico de la atención está localizado en el sistema frontoestriatal, sobre todo a través de las vías noradrenérgicas y, en menor medida, las serotoninérgicas.

Existen tres sistemas cerebrales interrelacionados que regulan diversos tipos de atención: El sistema reticular activador, el sistema atencional posterior y el sistema atencional anterior.

El primero de estos sistemas es el que Posner y Petersen (1990) denominan "*arousal*" o alerta neurofisiológica. Integra la atención más básica o primaria y está regulado por el sistema reticular activador y sus conexiones talámicas, límbicas, frontales y de ganglios de la base. Este sistema regula la atención tónica o difusa, lo que denominaríamos como "consciencia". Su disfunción ocasiona déficits (estados de confusión), ausencia (estados comatosos), o exceso (hipervigilancia farmacológica). El *arousal* corresponde a un estado de eficiencia para el procesamiento de información y/o la emisión de una respuesta. Se ha distinguido dos grados diferentes de arousal o alerta, un grado generalizado y un grado más específico, que han recibido diferentes

denominaciones como tónico/fásico, difuso/selectivo, primario/secundario y matriz/vector respectivamente (Mesulam 1985).

El segundo sistema es el denominado “sistema atencional posterior” o de atención selectiva o de exploración de la información del entorno (Posner and Petersen 1990). Es el que permite orientarnos hacia los estímulos y localizarlos. Su correlato fisiológico se localizaría en zonas del córtex parietal posterior (con predominio del hemisferio derecho), el núcleo pulvinar lateral del tálamo y el colículo superior. Específicamente el núcleo pulvinar está implicado en la supresión de los estímulos irrelevantes y potenciación de los significativos. El córtex parietal posterior está implicado en la atención de desplazamiento, es decir, la orientación voluntaria hacia la localización de interés (Corbetta et al 2000; Posner and Dehaene 1994). Respecto a las diferencias hemisféricas, el córtex parietal posterior izquierdo controla la atención perceptiva del hemicampo espacial contralateral, mientras que el córtex parietal posterior derecho controla ambos hemicampos (Corbetta et al 1993; Posner and Dehaene 1994; Posner and Driver 1992). La relevancia del hemisferio derecho en la atención está avalada por la observación de una mayor gravedad de la heminegligencia tras lesión del hemisferio derecho (Posner and Dehaene 1994; Posner and Petersen 1990). De este sistema atencional posterior dependen los tipos clínicos de “atención del desplazamiento”, “atención selectiva espacial” o “atención serial”.

El tercer sistema es el “sistema atencional anterior”, que nos proporciona la capacidad de atención deliberada o atención ejecutiva (más que meramente perceptiva), es la que probablemente causa la sensación subjetiva del esfuerzo mental de atención. Este tercer sistema estaría integrado por zonas del cíngulo anterior, prefrontales dorsolaterales y el núcleo caudado. Igualmente el predominio es del hemisferio derecho. Algunos autores destacan el cíngulo anterior designándolo como subsistema atencional medial (Pardo et al 1991). Esta área está implicada también en la atención visual dirigida a la acción (Petit et al 1995). Ello supone que este sistema atencional está estrechamente ligado al sistema atencional posterior a través de sus conexiones con el córtex parietal superior y córtex prefrontal dorsolateral. El

sistema atencional anterior equivaldría a lo que Mesulam (1985) designa como “vector de atención”, debido a su regulación de la dirección y el objetivo atencional dentro de los espacios conductuales relevantes. También corresponde al concepto de atención dirigida a la acción postulada por Tim Shallice. De este sistema atencional anterior dependería la integridad de las categorías clínicas de “atención dividida”, “atención de preparación”, “inhibición” y “atención sostenida”. Su disfunción daría lugar, entre otros síntomas, a perseveraciones, distractibilidad o trastornos de vigilancia o de concentración.

2.6.2.3 La “red-por-defecto” cerebral.

La red-por-defecto está formada por una serie de regiones cerebrales interconectadas que incluyen el córtex prefrontal medial (mPFC), córtex cingulado posterior (PCC), corteza temporal medial y lateral, y corteza parietal inferior. Esta red es desactivada o suprimida durante tareas que requieren atención externa (Buckner et al 2008; Gusnard et al 2001; Laird et al 2009; Shulman et al 1997). Cuando este concepto fue introducido (Raichle et al 2001), se empezaron a observar disminuciones en la activación cerebral durante tareas específicas que requerían atención visual (Shulman et al 1997) que se habían definido a grosso modo como conductas orientadas a un objetivo. Las interpretaciones que fueron apareciendo para la desactivación de esta red sugirieron que estas conductas orientadas a objetivos o bien desactivaban esta red, simplemente no utilizaban estas regiones, o incluso eran antitéticas a dichas conductas (Carhart-Harris and Friston 2010; Kelly et al 2008; Park et al 2010; Shipman and Astur 2008; Sonuga-Barke and Castellanos 2007; Thomason et al 2008).

Sin embargo, la red-por-defecto no se caracteriza únicamente por esta desactivación sino que también se ha visto activada en procesos cognitivos que se concentran en los estados internos, como por ejemplo durante el “*mind wandering*” (o deambulación mental), es decir cuando la mente divaga sin un control cognitivo (Christoff et al 2009), durante procesos de “*self-reference*” (autoreferencia) (D'Argembeau et al 2005; Gusnard and Raichle 2001), o cuando un sujeto está recabando información de su pasado o imaginando

mentalmente su futuro (Schacter et al 2007; Spreng and Grady 2009). Sin embargo, estos procesos son a menudo espontáneos, sin limitaciones cognitivas y no orientadas a un objetivo. Por ello, la observación de que están asociadas a una activación de la red-por-defecto y de que no contribuye a conductas orientadas a un objetivo no está clara del todo.

Como se ha comentado en la sección anterior, la red atencional anterior (o dorsal) interviene en la atención selectiva a estímulos externos y requiere la activación de la dlPFC, dmPFC incluyendo el FEF (frontal eye fields), giro precentral inferior y el giro parietal superior (SPG) (Fox et al 2005b). La red atencional y la red-por-defecto son robustas y aparecen presentes en la mayoría de estudios cognitivos de neuroimagen (Toro et al 2008). Seguramente, estas dos redes tienen una relación competitiva (Kelly et al 2008) que se ha descrito como “anticorrelacionada” (Fox et al 2005b), es decir, la activación de una red suprime la actividad de la otra (McKiernan et al 2003). En otras palabras, muchos investigadores asumen que la red-por-defecto es suprimida durante la ejecución de tareas cognitivas orientadas a un objetivo. No obstante pueden haber procesos atencionales internos orientados a un objetivo. Por ejemplo, planificar el futuro de uno implica procesos de atención interna (p.e. imaginar experiencias personales futuras, tener en cuenta los deseos, miedos, etc.) pero también procesos cognitivos orientados a un objetivo (p.e. resolución de problemas para alcanzar objetivos personales. Por ello, no está claro del todo cómo procesos cognitivos orientados a un objetivo interno relevante para uno puede ser llevado a cabo por redes antagonistas. Una posibilidad es que una tercera red (red de control fronto-parietal) facilite la interrelación entre ellas. Esta red se ha estudiado en su papel de control cognitivo (Badre and D'Esposito 2009; Cabeza 2008), y se ha caracterizado anatómicamente mediante el análisis de conectividad funcional en estado de reposo. Esta red se compone de la corteza prefrontal ventro-lateral (vlPFC), giro frontal medio, ínsula anterior/opérculo frontal, dACC, precuña y el giro parietal inferior. Como se puede observar, se encuentra anatómicamente solapada con la red-por-defecto y la red atencional anterior. Aunque todavía debe ser caracterizada con mayor precisión así como estudiado su papel y relevancia funcional en los procesos cognitivos.

En concordancia con la no-correlación entre estas dos redes, Bush et al. (Bush et al 2000) hicieron una revisión de estudios funcionales evidenciando que la implicación del dmPFC en tareas cognitivas va acompañada de la desactivación del vmPFC, diferenciando una división cognitiva (cdACC) y otra afectiva del ACC (adACC) ya que sugirió que cada uno de estos dos tipos de tareas ejerce una acción inhibitoria sobre la otra. Como era de esperar, observó que tareas emocionales además de activar la adACC inhibían la activación de la cdACC (Figura 2.9)

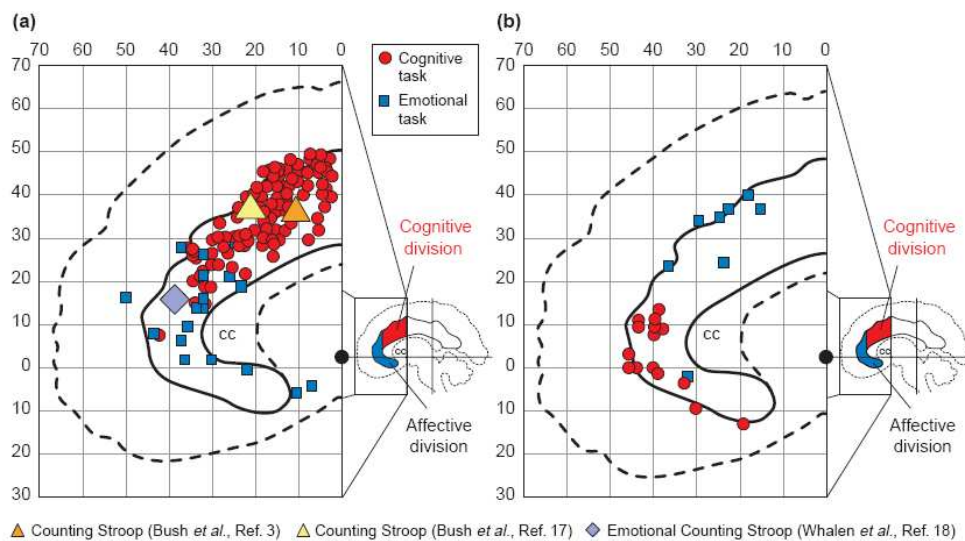


Figura 2.9: Metanálisis de las activaciones y desactivaciones durante tareas cognitivas y emocionales (Bush, 2002).

2.6.3 El Test de Colores y Palabras Stroop.

En el ámbito neuropsicológico, se han desarrollado varios test, pruebas o paradigmas para evaluar diferentes aspectos clínicos de la atención (Cabeza and Nyberg 2000). Uno de ellos, la capacidad de inhibición atencional, que nos permite el control de respuestas automáticas para llevar a cabo otras tareas menos espontáneas ha sido clásicamente evaluada mediante pruebas como el test de Stroop.

El Test de Colores y Palabras Stroop, conocido popularmente como test de Stroop es una de las pruebas con mayor tradición dentro de la evaluación neuropsicológica del lóbulo frontal. La sencillez de los estímulos y su breve tiempo de administración permiten usar esta prueba en diversas áreas dentro

del ámbito clínico (daño cerebral, consumo de sustancias, demencia senil, psicopatología, estrés, etc.) independientemente del nivel cultural del sujeto.

En la práctica clínica, habitualmente se utiliza el test de Stroop en la versión de papel y lápiz (Golden 1978). En el ámbito de la investigación se han introducido múltiples variantes, denominadas genéricamente paradigmas Stroop. La principal variante ha sido la introducción de versiones computerizadas. Otras propuestas interesantes son la introducción de una variante numérica, la “*Counting Stroop*” (Bush et al 1999; Bush et al 1998), y una variante emocional, “*Emotional Counting Stroop*”, especialmente pensada para pacientes psiquiátricos (Whalen et al 1998).

La versión original, de lápiz y papel, consta de tres partes. Cada una de ellas consta de 100 palabras distribuidas en 5 columnas de 20 elementos. En la primera parte el sujeto debe leer una lista de palabras con el nombre de cuatro colores escritos en tinta negra (ROJO, AMARILLO, VERDE, AZUL). En la segunda parte tiene que decir de qué color son los grupos de XXXX que conforman cada uno de los elementos (Los grupos de XXX están impresos en color rojo, amarillo, verde o azul) y en la tercera parte tiene que leer una lista de palabras que son nombres de colores escritos en tinta de color diferente (p.e. el sujeto debe decir “rojo” ante la palabra “verde” escrita en tinta de color rojo). En la tercera parte, la prueba consiste en inhibir el estímulo principal (nombre del color) en favor del estímulo secundario (color en que está escrita la palabra) en un proceso de atención selectiva. Se obtienen tres puntuaciones: Número de palabras leídas en la primera página (P), Número de elementos de colores nombrados en la segunda página (C) y Número de elementos realizados en la tercera página (PC). En todos los casos se registra el número de elementos leídos en 45 segundos (Golden 1994).

John Ridley Stroop desarrolló este test en 1935 para facilitar el estudio de la relación entre la denominación de colores y la lectura de palabras. Stroop (1935) había hipotetizado que, el hecho de que la denominación de colores siempre fuera más lenta que la lectura de palabras en los adultos que sabían leer, era debido a que los colores estaban asociados a una variedad de

respuestas conductuales mientras que las palabras sólo estaban asociadas a la lectura.

El “efecto de interferencia Stroop” se describe como el fenómeno de disminución en la velocidad de identificación de colores; fenómeno que se produce cuando el sujeto debe nombrar el color de la tinta con que están escritos los nombres de unos colores cuyo significado nunca coincide con el color con el que están escritos.

Algunos estudios muestran que el efecto Stroop se produce como consecuencia de interferir en el proceso verbal. Parece que los estímulos Stroop activan un proceso automático de respuesta verbal que interfiere con el nombramiento de los colores, aprendido conscientemente. Las teorías actuales sobre este fenómeno enfatizan la interferencia que se produce al tener que inhibir el proceso automático de lectura ante la denominación de colores, tarea que requiere un mayor esfuerzo atencional por parte del sujeto. La palabra escrita en color suscita una respuesta verbal automática que requiere muchas de las funciones neuropsicológicas que son necesarias para nombrar los colores. La lámina del test donde se da la interferencia de Stroop mediría, básicamente, la capacidad del individuo para separar los estímulos y dar una respuesta correcta ante dos condiciones conflictivas (McLeod et al., 1991).

Los estímulos del test de Stroop ponen en marcha la capacidad del sujeto para clasificar información de su entorno y reaccionar selectivamente a esa información; lo cual se corresponde con procesos de atención reguladora y deliberada. Por esto el Stroop se considera una útil herramienta evaluadora de los aspectos ejecutivos de control atencional (Banich et al 2000a; Banich et al 2000b).

2.6.3.1 Mecanismos cerebrales implicados en la tarea Stroop.

Las evaluaciones llevadas a cabo mediante técnicas de imagen funcional (PET, fMRI) han puesto de manifiesto la importancia del córtex cingulado anterior (ACC) y otras regiones relacionadas en la ejecución de la prueba de Stroop (Bench et al 1993; Pardo et al 1991; Pardo et al 1990;

Peterson et al 1999; Vendrell et al 1995). Hay autores que incluso se refieren al cíngulo anterior como un subsistema atencional medio (Pardo et al 1991).

Sin embargo, la activación del ACC podría no ser consistente en los estudios neurofuncionales con tareas de Stroop (Salgado-Pineda et al 2002; Taylor et al 1997), por lo que se ha discutido su relevancia en la resolución del conflicto de interferencia. Carter et al., (Carter and Tiffany 1999; Carter et al 1998; Carter et al 2000) en estudios de fMRI con diseño “*event-related*” usando el test de Stroop y estímulos de atención sostenida, postularon que el ACC realizaría una función evaluativa de modo que su activación reflejaría el grado de conflicto de una respuesta y no la interferencia *per se*. En este sentido, MacDonall et al., (McDonald et al 2000) usando igualmente un diseño *event-related* con fMRI concluyeron que el ACC estaría implicado en un proceso evaluativo sobre la necesidad de ajustar el control atencional para la correcta ejecución en el test.

En otros estudios se ha otorgado al ACC un papel de selección, preparación y ejecución de respuestas motoras determinadas por el córtex prefrontal lateral (Paus et al. 1993, 1998). Algunos autores proponen una mayor implicación del ACC en el grado de conflicto de la respuesta más que en la propia interferencia que el test supone (Van Veen and Carter 2002a; Zysset et al 2001).

Tomados en conjunto, estos estudios indicarían la importancia de distinguir funcionalmente diferentes partes del ACC (Bush et al 1998). El ACC estaría relacionado funcionalmente con diversas regiones cerebrales; estas redes neuronales darían lugar a múltiples subsistemas atencionales que contribuirían diferentemente en la ejecución de pruebas como el test de Stroop. La orientación topográfica de estos subsistemas daría como resultado un modelo donde las funciones sensoriales (memoria operativa y vigilancia) estarían ubicadas en la zona más rostral del ACC. Localizadas de forma progresivamente más caudal, estarían la selección de respuesta, la planificación motora y la respuesta motora. El ACC sería una región de

control e integración de la actividad de estos subsistemas (Peterson et al 1999)

2.6.3.1.1 Teoría del control del conflicto.

Una de las teorías que mejor explica el patrón de actividad cerebral en respuesta a la tarea de Stroop es la teoría del bucle de control del conflicto (CCL, "*Conflict-Control Loop*") del ACC la cual está basada originariamente en datos de tareas de respuesta rápida. El conflicto en tareas cognitivas puede estar causado o modulado por diferentes parámetros experimentales. Como ocurre en la tarea de Stroop, es frecuente manipular el conflicto mediante la coactivación de diferentes canales de respuesta que son incompatibles induciendo información conflictiva presentada en un mismo estímulo. Esto, además de ocurrir en la tarea de Stroop (MacLeod 1991; MacLeod and MacDonald 2000; Stroop 1935), también ocurre en la tarea de Eriksen flanker (Eriksen and Eriksen 1974; Eriksen and Schultz 1979), y la tarea de Simon (Ridderinkhof 2002; Simon 1969; Simon and Berbaum 1969). En estas tareas el sujeto debe responder lo más rápido y con la mayor precisión posible a una dimensión del estímulo (relevante, el color en el que está escrita la palabra) mientras que debe ignorar otras dimensiones del estímulo (irrelevantes, el significado semántico de la palabra). El conflicto viene cuando la dimensión irrelevante del estímulo representa una respuesta incorrecta (la palabra "rojo" escrita en verde, siendo la respuesta correcta *verde*).

Los estímulos congruentes se pueden definir por eventos en los que las dos dimensiones del estímulo requieren la misma respuesta (la palabra "rojo" escrita en rojo), permitiendo respuestas correctas y rápidas; en cambio, cuando la dimensión irrelevante requiere una respuesta motora diferente (la palabra "verde" escrita en azul) aumentan los tiempos de respuesta y los errores en las respuestas.

En este tipo de tareas, el procesamiento de las dimensiones irrelevantes (leer la palabra) ocurre de forma más rápida y automática que el

procesamiento de la dimensión relevante (nombrar el color), lo cual produce una activación rápida de la respuesta asociada con el estímulo irrelevante. Por el contrario, el procesamiento de la dimensión relevante es siempre más lento y más controlado (requiere un mayor control) produciendo una activación relativamente lenta de la respuesta (Cohen et al 1990; Gratton et al 1992; Gratton et al 1988).

El nivel de conflicto depende de en qué medida las respuestas que compiten entre sí son activadas, tanto como resultado de la estrategia o por procesos automáticos. Por ejemplo, los sujetos responden más rápido cuando los eventos (estímulo-respuesta) son frecuentes que cuando son infrecuentes; parece que el preparar la respuesta (*priming*) en cada ensayo optimiza el rendimiento. Lo contrario pasa con los estímulos infrecuentes (Jones et al 2002; Miller 1998). Por ejemplo, en las tareas Go/No-Go (Karlin et al 1970), los sujetos deben de responder a estímulos infrecuentes (*“go trials”*) y reprimir la respuesta a otros estímulos infrecuentes (*“no-go trials”*) (ver apartado 2.5.1.2)

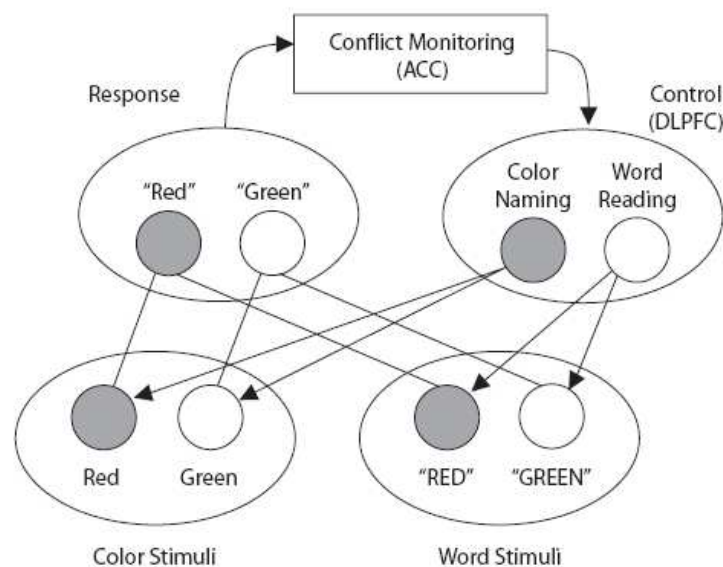


Figura 2.10. Ejemplo de un modelo computacional de una tarea con interferencia. Cuando las dimensiones relevante (color) e irrelevante (palabra) son incongruentes y se activa el conflicto, el ACC detecta este conflicto y provoca mecanismos de control atencional en el DIPFC.

2.6.3.1.1.1 Detección del conflicto.

Son muchos los estudios que ponen en evidencia el hecho de que la activación de una respuesta más automática ocurre relativamente rápido en estas tareas y de que la activación de una respuesta más controlada ocurre de forma más lenta (Eimer 1995a; Eimer 1995b; Gratton et al 1992; Gratton et al 1988; Ridderinkhof 2002).

Como se ha comentado anteriormente, los estudios de neuroimagen han encontrado de forma irrefutable actividad del ACC dorsal y PFC al comparar tipos de estímulos con alto y bajo conflicto en este tipo de tareas (Van Veen and Carter 2002a; van Veen et al 2001).

El conflicto no necesariamente se limita al conflicto entre posibles respuestas. En teoría, éste se podría dar en cualquier parte del sistema de procesamiento de la información. Primero se vio que las respuestas del ACC sólo se daban durante conflicto entre representaciones de respuestas (van Veen et al 2001), sugiriendo que el ACC se activaba selectivamente en dichos conflictos, pero estudios posteriores han mostrado que el ACC también actúa en conflictos entre otros tipos de representaciones, p.e. de tipo semánticas o conceptuales (van Veen and Carter 2005).

La activación del ACC también se ha observado en ensayos de respuesta errónea. Las personas son muy eficientes y rápidas para corregir los propios errores. En tareas de respuesta rápida, el tiempo que transcurre entre un fallo y la respuesta que lo corrige suele ser menor de 200 ms, haciendo de la corrección de errores uno de los procesos cognitivos conocidos más rápidos (Rodríguez-Fornells et al 2002). Investigaciones con potenciales evocados (EEG) observaron que inmediatamente tras un error, aparece una onda negativa estrecha y de gran amplitud a los 50–100 ms. tras apretar el botón (Falkenstein et al 1991; Falkenstein et al 2000; Ridderinkhof 2002; Rodríguez-Fornells et al 2002; Van Veen and Carter 2002b) o 100–150 ms. tras el inicio del electromiógrafo (Gehring and Fencsik 2001; Scheffers and Coles 2000; Scheffers et al 1996). A esto se le llamó negatividad

asociada al error (*error-related negativity*, ERN), y otros estudios han mostrado consistentemente que esta ERN es generada por el ACC (Miltner et al 2003; Van Veen and Carter 2002b). Estudios con fMRI han confirmado este resultado mostrando que estos errores van acompañados por la activación del ACC (Braver et al 2001; Carter et al 1998; Garavan et al 2003; Rubia et al 2003; Ullsperger and von Cramon 2001).

Según algunas interpretaciones, el ERN refleja un proceso de detección de errores por comparación entre la representación de la respuesta generada y la representación de la respuesta buscada. El ERN se generaría por una discrepancia entre estas dos representaciones (Falkenstein et al 1991; Falkenstein et al 2000; Gehring et al 1993; Scheffers et al 1996).

La teoría de la detección de conflicto por el ACC se basó en esta teoría del “comparador” (detector de errores generando la ERN) y asume que los errores son detectados por el mismo proceso que detecta el conflicto. Por ello, se ha sugerido que la activación del ACC y la respuesta al conflicto deberían preceder respuestas correctas, y que deberían ocurrir inmediatamente después de una respuesta incorrecta, ya que estos errores suelen ser inmediatamente corregidos. Mathalon et al. (Mathalon et al 2003) mostró en un análisis de grupo que la amplitud de ERN correlacionaban con la actividad de ACC medido con fMRI. Por ello, parece que el ACC se activa antes de una respuesta correcta e inmediatamente después de ensayos incorrectos.

Otros resultados que apoyan esta teoría indican que:

- I. El ERN es mayor en errores que se corrigen que en los que no se corrigen (Gehring et al 1993; Rodriguez-Fornells et al 2002);
- II. La amplitud del ERN es mayor en la medida en que los sujetos dan prioridad a la precisión que a la velocidad (Falkenstein et al 2000; Gehring et al 1993). Esto mismo ocurre con la activación del ACC en estudios con fMRI (van Veen and Carter 2006);
- III. El ERN es mayor cuando los estímulos son frecuentes que cuando son infrecuentes (Holroyd and Coles 2002).

2.6.3.1.2 Mecanismos de control tras la detección del conflicto.

Se han sugerido dos tipos de mecanismos o ajustes de control tras la detección del conflicto: el efecto de adaptación al conflicto, y el enlentecimiento tras el error.

El efecto de la adaptación al conflicto hace referencia al hecho de que la diferencia en la ejecución entre ensayos congruentes e incongruentes depende de la naturaleza del ensayo precedente (Botvinick et al 1999; Egner and Hirsch 2005; Gratton et al 1992; Ridderinkhof 2002; Sturmer and Leuthold 2003; Sturmer et al 2002; Ullsperger et al 2005). En concreto, tras una respuesta correcta en un ensayo incongruente, el rendimiento está menos influenciado por la dimensión irrelevante que tras una respuesta correcta a uno congruente, donde la ejecución de la tarea está relativamente más influenciada por la dimensión distractora del estímulo. Cuando un ensayo incongruente viene precedido por otro incongruente (il), los tiempos de reacción (RT) son más cortos y la precisión mayor que cuando viene precedido por uno congruente (cl). De la misma manera, cuando un ensayo congruente viene precedido por otro congruente (cC), los RTs son también menores que cuando viene precedido por uno incongruente (iC). Este fenómeno ha sido interpretado como el ajuste dinámico del control dependiente del conflicto (Botvinick et al 2001). Tras un ensayo sin conflicto, el control está relajado, y los participantes permiten que sus respuestas estén más influenciadas por la dimensión irrelevante distractora. Tras un ensayo con conflicto, el control está más activo, lo que conlleva una menor susceptibilidad a la dimensión irrelevante del estímulo.

Los RTs de eventos cC son muy rápidos ya que las dimensiones relevante e irrelevante activan la misma respuesta correcta. En el caso de los eventos iC los RT son relativamente lentos ya que el efecto facilitador de la dimensión irrelevante del estímulo está disminuido y por consiguiente la activación de la respuesta correcta es más lenta. Y al revés, eventos il disparan respuestas relativamente rápidas y precisas ya que el estímulo distractor incongruente ya ha sido filtrado en mayor medida, dando lugar a

una activación menor de la respuesta incorrecta. En el caso de eventos ci, la dimensión irrelevante incongruente tiene un mayor efecto sobre la activación de la respuesta generando más conflicto y dando RT más largos y más errores.

Análisis de las distribuciones de los RTs han mostrado que la menor precisión en eventos ci en comparación con los il está específicamente asociada a respuestas rápidas erróneas impulsivas más que a errores lentos (Gratton et al 1992; Sturmer et al 2002) y que el control sirve para atenuar esta activación incorrecta.

Los estudios de neuroimagen han mostrado, de forma consistente, que la activación del ACC es mayor en eventos ci en diferentes tareas. Es más, la reducción de conflicto en el ensayo siguiente se ha asociado con la activación del dIPFC (Kerns 2006; Kerns et al 2004; van Veen and Carter 2006). Se ha observado también que la activación del ACC durante el conflicto predice tanto la activación del dIPFC durante el siguiente ensayo (alto control) y el efecto de la interferencia conductual (Kerns 2006; Kerns et al 2004; van Veen and Carter 2006).

Otros datos sugieren que el control intenta reducir la interferencia sesgando el procesamiento de los estímulos hacia la dimensión relevante. Sheriff et al., (2006) sugieren que el control se activa en el ensayo anterior incongruente. Egnér y Hirsch (Egnér and Hirsch 2005) utilizaron una versión análoga del Stroop pero utilizando caras de políticos o actores famosos y sus nombres teniendo que responder a la cara o al nombre siendo lo otro el distractor. Vieron una modulación del giro fusiforme facial (involucrado en el procesamiento facial) por el efecto de adaptación al conflicto cuando las caras eran los estímulos diana ("*targets*") pero no cuando era distractor y también vieron una gran adaptación funcional entre el dIPFC y esta área sugiriendo que el papel del dIPFC en el efecto de adaptación al conflicto es el de incrementar el procesamiento de estímulos relevantes para la tarea, más que inhibir estímulos irrelevantes para la tarea, lo cual apoya la competición sesgada de la selección atencional. Por tanto, se sabe que algunas funciones

del ACC son la detección de conflicto entre representaciones que compiten simultáneamente y la de activar el dIPFC, incrementando así el control cognitivo.

2.7 LA TÉCNICA: RM ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL.

2.7.1 Imagen por Resonancia Magnética estructural.

2.7.1.1 El origen.

Los primeros experimentos de Resonancia Magnética se realizaron sobre líquidos en 1945 en la Universidad de Stanford (Felix Bloch). En 1946 se hicieron las primeras pruebas con objetos sólidos en la Universidad de Harvard (Edward Purcell). Ambos investigadores, Bloch y Purcell, compartieron el Premio Nobel de Física en 1952 por este descubrimiento. En 1967, Jasper Jackson comenzó a aplicar los descubrimientos logrados hasta entonces en organismos vivos. En 1972, Paul Lauterbur en la Universidad estatal de Nueva York, se dio cuenta de la posibilidad de utilizar esta técnica para producir imágenes. Este científico logró inicialmente crear una imagen de los protones en una muestra de agua, después obtuvo reproducciones de vegetales y animales, llegando por fin a probarlo con seres humanos (Lauterbur 1973).

2.7.1.2 La técnica.

La generación de imágenes mediante Resonancia Magnética (RM) se basa en el análisis de las ondas electromagnéticas que proceden de la relajación de la materia que, estando bajo la influencia de un campo magnético, ha sido estimulada previamente mediante impulsos de radiofrecuencia (ondas electromagnéticas del espectro de las radiofrecuencias que se extiende desde algunos Hertz hasta 109 MHz). La señal que se recoge proviene de los protones de hidrógeno, por lo que su intensidad depende principalmente de la densidad de estos protones, pero puede verse profundamente modificada por el entorno de los mismos. Por ello, cada tipo de tejido biológico, en función de

sus características estructurales y composición bioquímica tendrá resonará con una intensidad propia al pulso de radiofrecuencia.

El campo magnético creado por un electroimán actúa sobre los protones de hidrógeno de los tejidos y hace que éstos se orienten formando ángulos específicos con la dirección del campo al que están sometidos (B_0). En este estado, se administran impulsos de radiofrecuencia mediante una bobina. Estos pulsos cambian la orientación de los protones. Cuando se interrumpe el pulso, los protones vuelven a su posición original de equilibrio, liberando energía en forma de señales de radio que son captadas por un receptor y analizadas por un ordenador que las transforma en imágenes. Es justamente la señal de la relajación (el retorno espontáneo de los protones a su estado de equilibrio) la que aporta la información sobre la composición de los tejidos estudiados. Bloch formuló dos hipótesis para explicar las modalidades por las que los momentos magnéticos de los protones vuelven a su posición de equilibrio tras una excitación; de las ecuaciones de Bloch se deriva que los componentes del vector de magnetización de los protones aumenta en el eje paralelo al campo principal de la máquina (eje z) y disminuye en el plano transversal (plano xy) según constantes (denominadas T1 y T2 respectivamente) diferentes; siendo la disminución en el plano transversal mucho más rápida que la restauración en el eje paralelo al campo magnético de la máquina (Birn et al 1999; Desgrez et al 1991).

Los componentes fundamentales de un equipo de RM son, por lo tanto: Imán, creador del campo electromagnético y bobinas de gradiente, antena emisora/receptora de radiofrecuencia y ordenador.

Estos equipos cuentan con potentes sistemas de refrigeración que aseguran la superconductividad (una propiedad que tienen algunos materiales a temperaturas muy bajas, como -260°C) de manera que se pueda tener una corriente eléctrica continua circulando permanentemente sin gasto de energía por el electroimán que genera el campo magnético constante y estable en el tiempo.

El equipo de Resonancia Magnética se encuentra dentro de un cuarto forrado de cobre en su interior para evitar la interferencia de ondas de radiofrecuencia que pudieran llegar del exterior (“Jaula de Faraday”).

El resultado final es la obtención de una imagen médica extremadamente fiel a las estructuras internas con una resolución relativamente alta. La neuroradiología, utiliza dichas imágenes para diagnosticar numerosas patologías orgánicas. Estas imágenes permiten delinear el contorno de estructuras discretas en varios cortes y realizar una estimación del volumen de dichas estructuras cerebrales mediante una reconstrucción tridimensional. De esta forma, muchos investigadores han estudiado las alteraciones volumétricas presentes en numerosas patologías incluido los trastornos adictivos. Como se expuso en el apartado 2.4.1.1, el alcoholismo produce una reducción substancial de estructuras cerebrales como el hipocampo o el cerebelo además de producir una pérdida importante de tejido nervioso. Sin embargo, en la última década han aparecido técnicas más sofisticadas para analizar alteraciones del tejido nervioso en todo el volumen cerebral sin tener que limitarse a estructuras discretas: la VBM.

2.7.1.3 Morfometría basada en el Vóxel (VBM).

La mayoría de las investigaciones llevadas a cabo con pacientes alcohólicos, se ha centrado en regiones específicas utilizando la delimitación manual de regiones de interés cerebrales (“regions of interest”, ROI), que, inevitablemente, reduce la reproducibilidad debido a las diferencias en el grado de experiencia de los investigadores y a las variaciones intra-observador. Por el contrario, la voxel-based morphometry (VBM) permite el análisis conjunto de todo el cerebro. La VBM aplica modelos estadísticos para evaluar diferencias cerebrales significativas mediante un análisis vóxel a vóxel en todo el cerebro. Una de sus principales ventajas es que el procesamiento de los datos es casi completamente independiente del usuario, cosa que evita las variaciones inter e intra-observador (Ashburner and Friston 2000). La VBM fue originalmente concebida para detectar disminución del grosor cortical sin considerar los cambios de volumen. Esto se consiguió con la corrección de las diferencias

espaciales y volumétricas mediante la normalización espacial de las imágenes. La VBM se ha convertido en un valioso instrumento en el campo de la morfometría y es la herramienta más adecuada para la detección de diferencias en la densidad de la sustancia gris o blanca.

El protocolo original de tratamiento de la imagen estructural fue mejorado dando lugar al Protocolo Optimizado de VBM (ver Figura 4.1). Dicho protocolo propone dos segmentaciones una con objeto de obtener los parámetros de normalización de un solo segmento de la imagen (SG o SB) para luego aplicarlos a la imagen original consiguiendo así una normalización de cada segmento más fiel a la imagen original. Dicho protocolo se encuentra explicado en detalle en el punto 4.3.

2.7.1.4 Ventajas de la MRI.

- No utiliza radiaciones ionizantes, por lo que es un procedimiento seguro para los pacientes. Al finalizar el estudio, el paciente puede reanudar sus actividades habituales.
- Produce imágenes en múltiples planos y con mejor resolución que con otros métodos. El tiempo de adquisición es muy rápido y ello permite protocolos mucho más complejos que los de Medicina Nuclear.
- Se pueden valorar ciertas alteraciones que con otros medios diagnósticos no podríamos. No causa dolor ni molestias. El paciente mantiene una comunicación constante con el personal médico a través de un micrófono.

2.5.1.5 Inconvenientes y contraindicaciones de la fMRI.

- Mayor coste económico.
- A algunos pacientes, el hecho de tener que entrar en un túnel con poco espacio, les crea una sensación de claustrofobia.
- La instauración de los gradientes de campo ocasiona una serie de ruidos que pueden ser molestos aunque son completamente normales.
- Conlleva algunas contraindicaciones para sujetos con:
 - o Implantes metálicos o grapas en cirugía

- Cuerpos metálicos en los ojos
- Implantes metálicos en los oídos
- Marcapasos cardíaco
- Válvulas artificiales metálicas en el corazón

En los tres primeros meses de embarazo, los riesgos potenciales de la RM han sido estudiados en profundidad y no se han demostrado alteraciones biológicas perjudiciales. No se han observado tampoco cambios en la temperatura corporal interna, aunque la superficial a nivel de la piel puede aumentar hasta 3°C. No obstante, muy recientemente, se ha asociado exposiciones a altos campos (4T) con cambios en la distribución de la glucosa en el cerebro aumentando ésta en las regiones polares (polo frontal y occipital) (Volkow et al 2010).

El campo magnético ejerce una fuerza de atracción sobre los objetos ferromagnéticos. El mayor riesgo viene dado por los objetos móviles en las proximidades del imán, los cuales pueden convertirse en proyectiles, sobretodo en campos magnéticos muy intensos.

2.7.2 Imagen por Resonancia Magnética Funcional.

2.7.2.1 El origen.

Hasta la última década de 1980 la relajación de la señal de magnetización asociada a inhomogeneidades propias del campo magnético (llamada T2*) era considerada como una señal artefactuosa y representaba una limitación para la obtención de imágenes mediante Resonancia Magnética. Para mitigar esta limitación, se utilizaba o bien la técnica denominada "eco de espín" (spin-echo) donde un segundo impulso de radiofrecuencia eliminaba los desfases debidos a las inhomogeneidades del campo; o bien se reducía al máximo el tiempo entre la excitación de los protones y la recogida de señal (como por ejemplo en las secuencias denominadas FLASH, del inglés Fast Low-Angle SHot imaging) (Haase et al 1986).

Fue entonces cuando se constató que la presencia de sustancias paramagnéticas (aquéllas que bajo la influencia de un campo magnético crean un campo magnético local de igual sentido) en la sangre podrían actuar como un marcador o sustancia de contraste vascular. Inicialmente el contraste paramagnético utilizado fue externo, un compuesto de gadolinio. Una fracción de un milimol de contraste por kilogramo de peso era suficiente para dar una pérdida de señal alrededor del vaso sanguíneo. Los primeros en aplicar esta técnica en el estudio de la activación cerebral en humanos fue el equipo de Belliveau; en un artículo publicado en 1991 compararon la imagen obtenida durante una situación de estimulación visual en la que se inyectó contraste paramagnético; con la imagen obtenida con los sujetos en reposo y en oscuridad. Hallaron un incremento del volumen sanguíneo en el área visual primaria (Belliveau et al 1991).

Trabajando en experimentación animal, Ogawa (1990) y Turner (1991), por separado, observaron que se podían obtener resultados de contraste similares a los de Belliveau cambiando simplemente el estado de oxigenación de la sangre. Esta observación provenía del hecho, descrito por Faraday y medido por Pauling (Pauling and Coryell 1936), de que la deoxihemoglobina es más paramagnética que la oxihemoglobina, por lo que la deoxihemoglobina podía considerarse como un agente de contraste interno cuando se utilizaran secuencias sensibles a las inhomogeneidades del campo magnético. Thulborn et al. (1982) demostraron que el porcentaje de señal de la deoxihemoglobina decaía más rápidamente que el de la oxihemoglobina.

Este descubrimiento culminó en los trabajos de Kwon (1992) y Ogawa et al. (1992) que demostraron que los cambios en deoxihemoglobina en el córtex visual de los humanos, cuando el sujeto es estimulado por la luz de una linterna, eran suficientes para medir cambios en las imágenes de eco de gradiente mediante resonancia magnética de cortes de la fisura calcarina (figura 2.11). La técnica se denominó 'Contraste dependiente del nivel de oxigenación en sangre' (BOLD, *Blood Oxygenation Level-Dependent Contrast*) y supuso la posibilidad de estudiar activación cerebral sin uso de agentes de contraste externos, ni dosis radiactivas y con la resolución espacial de la IRM.

La señal observada indicaba un descenso relativo de la concentración de deoxihemoglobina.

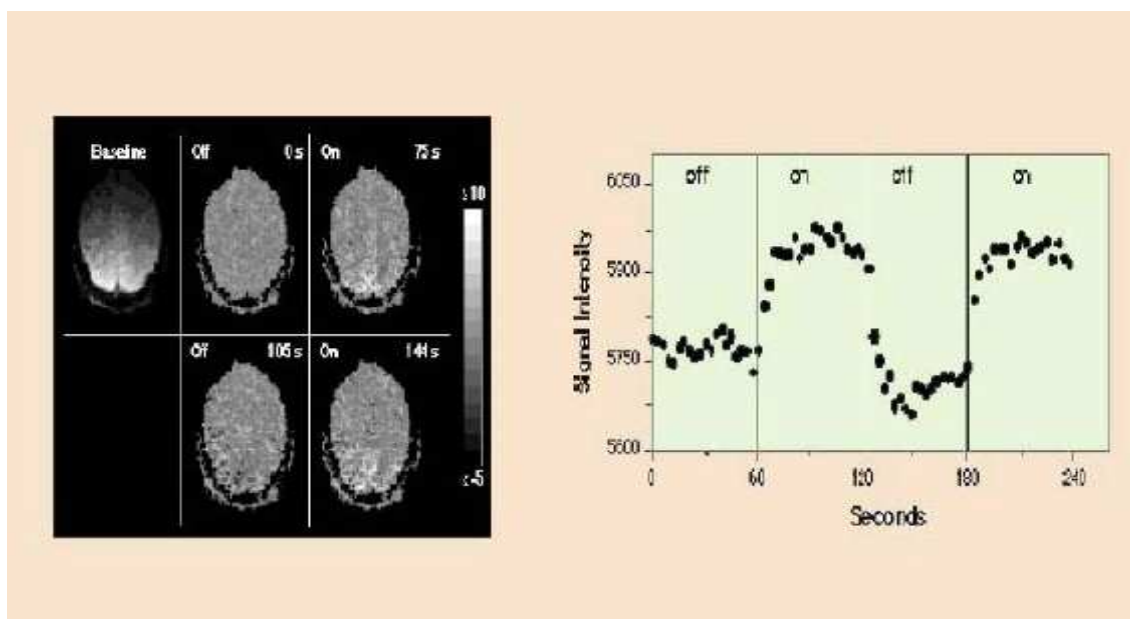


Figura 2.11: Efecto BOLD I: A la izquierda se presenta el incremento en intensidad producido ante la presentación de un estímulo visual; a la derecha puede verse la representación de la señal de un área próxima a la cisura calcarina; se adquirió una imagen cada 3 segundos (Kwong et al, 1992).

Surgió así la técnica de Resonancia Magnética funcional (fMRI), basada en el estudio del nivel de oxigenación de la sangre para evidenciar la activación neuronal. Según el acoplamiento neurovascular, toda neurona cuya actividad aumenta requiere mayores cantidades de energía (glucosa) y oxígeno para funcionar adecuadamente; por lo tanto, la activación cerebral se acompaña de un incremento de la perfusión vascular regional (Heeger and Ress 2002; Jueptner and Weiller 1995). Este incremento sanguíneo hacia el área activada excede largamente el consumo de oxígeno (Fox and Raichle 1986), como consecuencia una gran parte de sangre oxigenada pasa a la fase de retorno venoso (se produce una arterialización de la sangre venosa, figura 2.12) (Fox and Raichle 1986; Fox et al 1988; Malonek and Grinvald 1996; Vanzetta and Grinvald 1999). La presencia de oxihemoglobina (sustancia con propiedades diamagnéticas, es decir sin efecto acusado sobre el campo magnético) en las venas “amortigua” las inhomogeneidades de campo (debidas a la deoxihemoglobina, paramagnética), con lo que el desfase de los espines (y en

consecuencia la disminución de señal T2) no se produce y se recoge una señal mayor en el área activada que la que se produciría en condiciones de reposo.

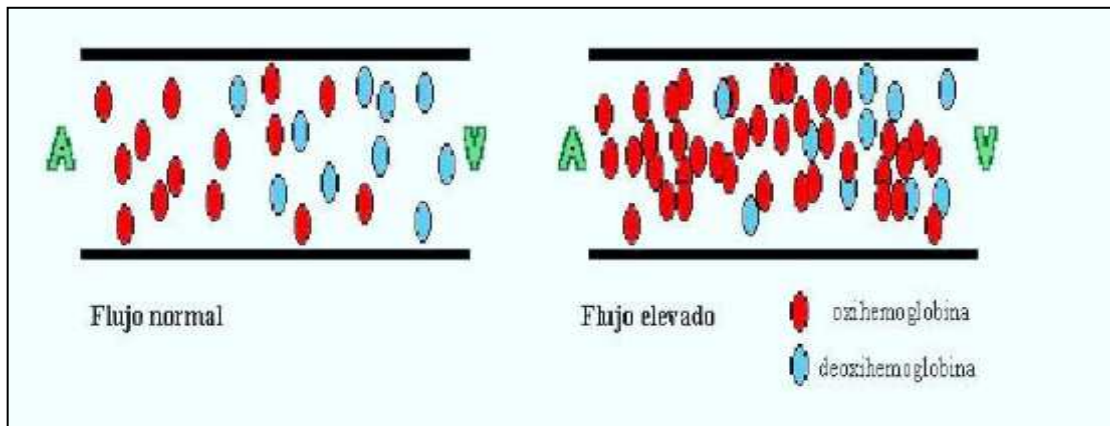


Figura 2.12: Efecto BOLD II. Durante los períodos de activación neuronal aumenta el flujo sanguíneo regional; sin embargo el aumento de consumo de oxígeno es inferior al aporte extra del mismo, como consecuencia, aumenta el contenido de sangre oxigenada en las venas, produciendo un incremento de señal de RM. A=arteria; V=vena.

Para evaluar la activación cerebral, se compara la señal recogida en una condición de reposo con la recogida en una condición de activación o bien se observa el aumento de señal producido por dos o más condiciones que coinciden en un atributo que queremos medir. En los estudios de fMRI se recogen un gran número de imágenes cerebrales de manera consecutiva. Durante la adquisición se presentan estímulos o se induce al sujeto a realizar tareas motoras o cognitivas, o simplemente se recoge la activación espontánea en condiciones de reposo. Evidenciar la actividad cerebral mediante fMRI se basa en esta comparación de señal de RM que se obtiene en al menos dos situaciones diferentes (Ogawa et al 1998). Dado que durante una tarea cualquiera puede darse procesos cerebrales adicionales al que se pretende evaluar, es importante seleccionar cuidadosamente las tareas que van a servir como activación y como control (Sunaert et al 1998). En este sentido, la metodología de diseño por sustracción cognitiva en estudios funcionales trata de poner en evidencia la activación cerebral relacionada con una función cognitiva o sensorio-motora (proceso de interés) aislando sus componentes del resto de activaciones que pudieran relacionarse con la tarea propuesta para el

estudio de la función. Para ello se comparan imágenes adquiridas durante la realización de una tarea compleja con imágenes adquiridas durante la realización de una segunda tarea que difiere de la primera en un proceso cognitivo. Bajo este concepto, la situación de “reposo” pasaría a ser una situación de activación de todas las funciones susceptibles de ser activadas por el paradigma de evaluación elegido, a excepción de aquella función que se quiere estudiar. La “imagen comparación” o “sustracción” resultante de las dos tareas complejas, presumiblemente mostrará las regiones cerebrales que distinguen a ambas tareas. La validez de la imagen resultante depende de la validez de asunción de la diferencia de demanda cognitiva entre las dos tareas; así como de la similitud entre los estímulos físicos (Sartor and Umiltà 2000; Stark and Squire 2001). Sin embargo, hay autores que han criticado algunos aspectos de la técnica de sustracción cognitiva, por considerar que en estos estudios se aporta una excesiva asunción a priori; estos autores consideran alternativamente la caracterización de la activación cerebral mediante diseños factoriales que permitirían evaluar los cambios de activación que correlacionen con cambios en la estimulación (Friston et al 1996).

La fMRI presenta, aparte de la inocuidad, como ventajas sobre las técnicas funcionales PET (Positron Emission Tomography) y/o SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) la posibilidad de hacer estudios de sujeto único, dados su gran poder localizador y relación señal/ruido; además dada la no invasividad y la rapidez de adquisición de la técnica, se pueden realizar un gran número de adquisiciones, permitiendo el promedio de activación intrasujeto (Kwong et al 1992; Ogawa et al 1992).

2.7.2.2 Características del contraste BOLD.

Los métodos de contraste BOLD para el estudio la de activación cerebral, sufren ciertos problemas que pueden dar como resultado falsos positivos o negativos. Los cambios de señal de interés frecuentemente son del mismo orden que los cambios térmicos o fisiológicos que acompañan inevitablemente a la RM (variaciones globales de velocidad del flujo sanguíneo, pulsaciones cardíacas y/o respiratorias) (Dagli et al 1999; Ogawa et al 1998;

Turner et al 1998); por ello la estabilidad del equipo, es de gran importancia. Estos cambios fisiológicos podrían ser minimizados gracias al uso de filtros de frecuencias apropiados en el análisis de la señal BOLD (Le and Hu 1996; Turner et al 1998). Otros dos campos de controversia que han sido discutidos en la literatura son la precisión de localización de la actividad neuronal y las diferencias artefactuosas entre las imágenes, debidas a movimientos del sujeto.

Localización: La perfusión sanguínea está controlada por el músculo de las paredes de las arteriolas que se dilata o contrae según la demanda del tejido que irriga. Sin embargo, la circulación arterial es capaz de vasodilatarse por entero y grandes arterias pueden extenderse a fin de aumentar el aporte sanguíneo si es necesario. Esto implica que es posible que el incremento local del metabolismo neuronal se acompañe de incrementos de aporte sanguíneo más extensos que el área cortical activada (Duling et al 1991). Otros experimentos concluyeron que el cambio en la oxigenación se realizaba en dos estadios. Primero se dio un incremento de concentración en deoxihemoglobina capilar que resultó en una mayor extracción de oxígeno directamente asociada al incremento de la actividad neuronal en el mismo tejido. Sin embargo, tras un breve período (1-2 segundos) se produjo un incremento de intensidad a lo largo de una red de pequeñas vénulas que cubría el tejido cortical y se extendía unos 2-3 mm más allá del mismo, indicando que la sangre de estas venas había pasado a estar hiperoxigenada (Malonek and Grinvald 1996; Turner 1994). Estos hallazgos sugirieron que el incremento de sangre arterial desencadenado por la actividad neuronal se lleva a cabo en arteriolas que irrigan regiones corticales más extensas que la realmente activa. La implicación de esta hipótesis es que el contraste BOLD de la fMRI normalmente estará limitado a una resolución cortical de 2 mm, distancia en que se da el incremento de aporte sanguíneo y por lo tanto de la señal BOLD. Esta resolución se obtendría para tareas que activasen diferencialmente pequeñas áreas de córtex (p.e. 25 mm²). Para estructuras subcorticales, la regularización espacial del flujo sanguíneo podría ser más precisa (Ogawa et al 1998). Cuando se seleccionan tareas que comparten idéntica irrigación arterial es posible que mediante adecuados experimentos con técnicas de alta resolución de corte, puedan

precisar actividad en una escala de 0.5 mm o incluso mejor. Esto es posible porque el tejido neuronal activado tendrá una mayor extracción de la oxigenación desde los capilares que el tejido no activado incluso cuando el incremento de oxigenación se dé en las dos áreas; ya que la señal de BOLD será menor en la región no activada (Haacke et al 1997; Menon and Goodyear 1999; Menon et al 1997). Un gran número de estudios de fMRI que utilizaron técnicas de alta resolución con métodos de imagen FLASH han demostrado activación de estructuras que son muy similares a senos venosos de unos 0.5 mm de diámetro (Lai et al 1993; Segebarth et al 1994). Tal apariencia no se ha hallado en estudios que utilizan la técnica EPI, Echo-Planar Imaging, técnica inventada por Peter Mansfield en 1977 que adquiere una imagen completa en menos de 100 ms. Los experimentos que usan una secuencia de eco de spin parecen ser principalmente sensibles a los cambios que ocurren en los capilares sanguíneos y mínimamente sensibles a los cambios que se producen en los grandes vasos vasculares; sin embargo las secuencias de eco de gradiente serían máximamente sensibles a los cambios que tienen lugar en los grandes vasos sanguíneos (Jones et al 1998). La resolución parece depender en gran medida de la elección de los parámetros de la secuencia (Frahm et al 1990). Sin embargo, para aumentar la confianza, sería importante diseñar experimentos donde las diferencias en áreas de activación sean pequeñas. La utilización de métodos EPI con un TR (tiempo de repetición) de unos 3 segundos, parece asegurar que los efectos de flujo sean mínimos, ya que los spin nucleares estarían totalmente relajados cuando se envía el segundo impulso de radiofrecuencia. Con estas secuencias la sensibilidad al contraste BOLD de grandes vasos sanguíneos ha podido ser eliminado, aplicando los llamados "gradientes de difusión" que causan un rápido desfase de los spin de los fluidos sanguíneos (Boxerman et al 1995; Heeger and Ress 2002; Menon et al 1995); o mediante el uso de una secuencia asimétrica de eco de spin. Esto significa que se podría mantener un alto grado de confianza en el hecho que el incremento de señal de RM represente un incremento de la actividad neuronal regional (Hoogenraad et al 1998; Ogawa et al 1998). Como se ha descrito, la resolución espacial de la técnica EPI, comparada a otras técnicas de RM más lentas, es desventajosa. Pero, la relación de captura de señal, es decir, la relación señal/ruido por unidad de tiempo, es mayor para la secuencia EPI y

sus variantes. La respuesta hemodinámica proporciona un cambio de señal de IRM extremadamente pequeño, de un 2-5% en campos moderados (1.5 Tesla) hasta un 15% en campos de mayor intensidad (4 Tesla). Sin embargo la relación señal/ruido de estas secuencias las hace sensibles a estos mínimos cambios de señal. Por el contrario, las imágenes EPI se ven más afectadas que otras técnicas por la distorsión y la pérdida de señal provenientes de la inhomogeneidad del campo magnético en el cerebro, inhomogeneidades que se derivan de la natural diferencia en susceptibilidad entre el cerebro y el aire y que no pueden ser fácilmente corregidas. Una de las principales ventajas descritas de la fMRI es la posibilidad de detectar cambios de señal en un único sujeto. No sería necesario combinar los mapas de activación de varios individuos para alcanzar suficiente sensibilidad (Kwong et al 1992; Ogawa et al 1992). La topografía tanto morfológica como funcional del cerebro no es idéntica para diferentes sujetos y, por lo tanto, la combinación de datos espaciales de diferentes sujetos resulta necesariamente en una reducción de señal.

Movimientos de la cabeza: Existen varias razones que hacen deseable obtener los datos de forma muy rápida en el estudio de la actividad cerebral en humanos. La primera es la necesidad obvia de evitar experimentos que duren varias horas. En segundo lugar, algunas tareas perceptivas o cognitivas pueden llevarse a cabo sólo unos pocos minutos sin que se produzca habituación, fatiga o aburrimiento. En tercer lugar, dado que la resolución espacial es generalmente de unos 1-2 mm, la inmovilización de la cabeza es esencial, contra más tiempo permanezca el sujeto en una posición incómoda dentro de la máquina de RM, mayor será la probabilidad de movimiento. Finalmente, es importante tener una muestra del estado de activación del cerebro completo con la mayor sincronización posible (Turner et al 1998). Dado que en RM se obtienen datos de cada corte por separado y que se necesitan unos 20-30 cortes para cubrir la totalidad del cerebro, la adquisición de un corte se realiza en un tiempo muy corto en comparación a la respuesta hemodinámica cerebrovascular (6-8 s). La única técnica de IRM capaz de adquirir datos a esta velocidad con una resolución espacial razonable y una buena señal es la Echo-Planar Imaging (Stehling et al 1991). Cuando se utiliza

una secuencia EPI se suelen adquirir de 3 a 10 imágenes por segundo durante un período de 5-10 minutos. La cabeza del sujeto se mantiene lo más quieta posible, instruyéndole a tal fin y colocando almohadillas o métodos adecuados para su inmovilización. La resolución espacial es típicamente de unos 2-3 mm con un campo de visión (*field of view*, FOV) de 16-24 cm y un grosor de corte de unos 3-10 mm. Con un TR de 3 segundos, los efectos que puedan causar en la imagen las pulsaciones cardíacas o respiratorias son relativamente pequeñas en comparación con los cambios relacionados con la activación. Sin embargo, los movimientos de la cabeza pueden ocasionar cambios incluso mayores a un 40% en la señal de un vóxel (Turner et al 1998).

2.7.2.3 Comparación con estudios de PET.

Varios grupos han comparado los resultados obtenidos con fMRI y PET en los mismos sujetos, con las mismas tareas. Teniendo en cuenta la menor resolución espacial de la PET, la localización espacial de los dos métodos es muy acorde (Paulesu et al 1995). En un estudio paramétrico sobre presión dactilar en un grupo de 6 voluntarios, los cambios en la señal de fMRI fueron proporcionales a los cambios en flujo regional medidos mediante PET (Dettmers et al 1996). Otros trabajos también han comparado PET y fMRI con mayor detalle. Las áreas activadas en ellos, concordaban entre ambas técnicas.

El poder localizador (resolución) es el mismo que en medicina nuclear: imágenes de 64x64 o 128x128, pero la calidad de las imágenes es mucho mejor porque no tiene los efectos degradantes inherentes a esta técnica (ruido, dispersión y atenuación de fotones, etc.). Además tiene la gran ventaja del tiempo de adquisición de las imágenes (2s por 30 min) que permite estudios con diseño mucho más complejo.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

En el presente trabajo nos planteamos llevar a cabo un estudio estructural y otro funcional en un grupo de sujetos sanos y otro de pacientes abusadores de alcohol mediante el uso de RM estructural (VBM) y funcional (fMRI).

Dado que todos los estudios estructurales en consumidores de alcohol se han hecho sobre sujetos dependientes, con el primer estudio nos proponemos examinar las diferencias volumétricas cerebrales en un grupo de abusadores con respecto a un grupo control y su relación con factores de personalidad predisponentes a la adicción como la impulsividad.

De la misma forma, pretendemos evidenciar las alteraciones funcionales presentes en el estadio de abuso de alcohol durante la ejecución de tareas cognitivas y su relación con la impulsividad. El paradigma seleccionado es la tarea Stroop cuya correcta ejecución requiere tener preservadas funciones como la atención selectiva, atención sostenida, monitorización de la conducta, inhibición de respuesta y control cognitivo.

Dado que los abusadores llevan muchos menos años y mucha menos cantidad de alcohol consumida que los dependientes, esperamos que las alteraciones funcionales y estructurales encontradas estén menos asociadas al consumo de alcohol y más a otros factores.

Dada la amplia evidencia acerca de la alta impulsividad presente en sujetos adictos, así como la presencia de factores genéticos que predisponen a algunos sujetos a la adicción, hipotetizamos que las alteraciones estructurales y funcionales encontradas en el grupo de abusadores de alcohol se encontrarían asociadas no sólo al tiempo de abuso sino también a factores que podrían estar presentes antes del inicio del trastorno (premórbidos), como la alta tasa de impulsividad.

4. ESTUDIO I: ALTERACIONES ESTRUCTURALES EN EL ABUSO DE ALCOHOL Y SU RELACIÓN CON LA IMPULSIVIDAD.

4.1 OBJETIVOS E HIPÓTESIS.

En este estudio se pretende identificar las regiones cerebrales relacionadas con la alta impulsividad presente en sujetos abusadores de alcohol. Según nuestro conocimiento no existen estudios previos que hayan analizado por un lado las alteraciones estructurales de un grupo puro de sujetos abusadores de alcohol (los estudios previos se han centrado en sujetos dependientes de alcohol), y por otro lado, la posible correlación entre anomalías estructurales e índices de personalidad bien establecidos en el abuso de alcohol como la impulsividad.

Nuestra hipótesis es que un menor volumen de SG y SB de estructuras prefrontales (especialmente mediales) por su implicación en los procesos de inhibición de respuesta, podrían estar disminuidas en el grupo Alcohol con respecto al grupo Control y que dicha disminución podría estar asociada a la alta impulsividad observada en estos pacientes.

4.2 MATERIAL Y MÉTODO.

4.2.1 Sujetos.

La muestra estuvo compuesta por un grupo de 24 pacientes con diagnóstico de abuso de alcohol (según el DSM-IV) con una edad media de 36.7 años y desviación estándar de 4.7 años y un grupo de 25 sujetos voluntarios sanos con una media de edad de 31.9 años y una desviación estándar de 9.3 años. Los pacientes fueron derivados de la Unidad de Alcoholología Trinidad (Valencia) acudiendo voluntariamente a someterse a la prueba de Resonancia Magnética y a una valoración neuropsicológica en el servicio de radiología ERESA del Hospital Arnau de Vilanova (Valencia).

Criterios de inclusión grupo de pacientes abusadores de alcohol:

- Diagnóstico de Abuso de Alcohol (F10.1 DSM-IV)
- Edad comprendida entre 18 y 55 años
- Al menos 3 días de Abstinencia
- Dominio del castellano como lengua principal
- Pacientes que aceptan voluntariamente participar en el estudio
- Varón

Criterios de exclusión grupo Abuso alcohol:

- Abuso o Dependencia de otras sustancias excepto nicotina
- Trastorno psiquiátrico grave actual o pasado (psicosis, demencia, esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor), Trastorno con Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)
- Traumatismo craneoencefálico con pérdida de consciencia en el pasado o alteraciones neurológicas
- Problemas de visión, audición o lenguaje
- Cualquier contraindicación para RM

4.2.2 Procedimiento.

El estudio se desarrolló fundamentalmente en torno a dos sesiones:

Sesión 1: La primera visita, en la Unidad de Alcoholología Trinidad de Valencia, se dedicó a realizar el diagnóstico, explorar los criterios de inclusión/exclusión, se recogieron datos sociodemográficos y de la historia toxicológica (tiempo de consumo y abuso, cantidad de alcohol por sesión, edad de inicio) y se invitó a participar en el estudio. Los pacientes acudían por iniciativa propia y por vez primera a la Unidad de Alcoholología, por lo que no se habían sometido previamente a ningún tratamiento (psicológico ni farmacológico) para abandonar su consumo de alcohol. Tras una primera valoración con el médico responsable de la Unidad y previa confirmación por parte de este de que el paciente cumple con los criterios de inclusión/exclusión en el estudio, se le ofrece la posibilidad de participar en un estudio de

Neuroimagen. Se le explica brevemente en qué va a consistir el estudio y se facilitan los datos de contacto del paciente al equipo de investigación, previa autorización por parte del mismo. Adicionalmente, en esta sesión, también se administraron, a los pacientes, algunos tests de impulsividad como el test de Barratt (BIS-11), la escala de búsqueda de sensaciones (SSS), la escala de control de impulsos “Ramón y Cajal” (ECIRyC), la escala “Impulsivity Rating Scale” (IRS) y la escala de bebida compulsiva de alcohol “Obsessive Compulsive Drinking Scale” (OCDS).

Sesión 2: Resonancia Magnética y Valoración neuropsicológica en el Hospital Arnau de Vilanova de Valencia. Los pacientes acuden con cita previa a la sesión. En primer lugar se les realiza una Entrevista Estructurada para descartar patología psiquiátrica (SCID-I) y se recogen datos sociodemográficos (edad, años de educación, estado civil) así como medidas de impulsividad (BIS-11). A continuación, se les administra un breve protocolo de evaluación neuropsicológica incluyendo tests de memoria como el TAVEC, de fluencia verbal (COWAT), y de funciones ejecutivas (TMT, Stroop, SDMT). Con el fin de controlar algunas variables que pudiesen interferir en los dominios de interés del estudio, se recogieron los siguientes datos: Psicopatología general, destreza motora, percepción del color, e inteligencia general. Tras 15 minutos de descanso y las instrucciones oportunas para la realización de las tareas firman el Consentimiento Informado y se les realiza la Resonancia Magnética.

Tras estas dos sesiones, los pacientes iniciaban el tratamiento en la Unidad de Alcoholología.

Adquisición de resonancia magnética: Las imágenes estructurales fueron adquiridas mediante un escáner de 1.5 Tesla Siemens (Symphony, Maestro Class, Erlangen Germany) ubicado en el servicio de radiología Eresa del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, que tomó una serie de imágenes de alta resolución potenciadas en T1 mediante una secuencia 3D Fast Spin Gradient (FSPGR, TR/TE=4.2/11.3ms; FOV 24cm; matriz de 256 x 256 con un tamaño de vóxel de 1 x 1 x 1mm). Se adquirieron 160 cortes sagitales de 1mm de grosor cubriéndose la totalidad del cerebro.

4.2.3 Análisis de los datos.

Las imágenes de RM fueron registradas en formato DICOM (archivos individuales que corresponden cada uno a un corte de un volumen). Los datos de las RM se transformaron a formato ANALYZE mediante una herramienta del software SPM2 (*Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, UK*).

Todos los procesos analíticos de las imágenes volumétricas se llevaron a cabo mediante el programa SPM2, operando con Matlab 7.0 (MathWorks, Natick, MA). Un único investigador realizó manualmente la reorientación previa de las imágenes, consistente en la determinación de la comisura anterior y la reorientación (traslación y rotación en los tres ejes cartesianos) según la dirección comisura anterior–comisura posterior.

Las imágenes reorientadas se transformaron espacialmente a fin de poder tener todas las imágenes en un mismo sistema (MNI, Montreal Neurologic Institute) de coordenadas estandarizado (proceso de normalización, ver más adelante).

Con objeto de llevar a cabo una normalización de las imágenes lo más precisa posible, se procedió a la creación de un *template* (plantilla). Esto se logró mediante el registro de cada una de las imágenes con una plantilla estándar (“template” T1 de SPM en el espacio MNI), minimizando la diferencia de cuadrados entre ellas.

Entonces se aplicó el protocolo optimizado de VBM (Figura 4.1) para el análisis que consiste en los siguientes pasos:

- I. Segmentación del T1 original en SG, SB y LCR.
- II. Estimación de los parámetros de normalización sobre el segmento de SG de la plantilla creada anteriormente. Para ello se estima las transformaciones óptimas precisas de 12 parámetros (3 rotaciones, 3 traslaciones, 3 zooms y 3 “recortes”) para adecuar la imagen al

template (Ashburner et al 1997). Se utilizó una aproximación Bayesiana a fin de minimizar las transformaciones innecesarias utilizando un conocimiento previo de la variabilidad del tamaño del cerebro.

- III. Aplicación de los parámetros de normalización (calculados en el paso anterior) a las imágenes T1 originales. Este método no trata de solapar cada una de las localizaciones corticales con exactitud sino que meramente corrige las diferencias globales en la forma del cerebro (Ashburner and Friston 2000).
- IV. Segmentación de las imágenes T1 normalizadas aplicando adicionalmente un modelado Hidden Markov Random Field que minimiza el ruido quitando los vóxeles aislados que podrían haber sido clasificados erróneamente en el proceso de segmentación.
- V. Modulación (corrección) de la intensidad de las imágenes segmentadas mediante el determinante Jacobiano derivado del proceso de normalización espacial (Ashburner and Friston 2000; Good et al 2001). El análisis de las imágenes moduladas refleja diferencias regionales en la cantidad absoluta (volumen) de SG o SB.
- VI. Suavizado de las imágenes segmentadas mediante un núcleo (*kernel*) Gaussiano isotrópico (caracterizado por el “full width at half maximum”, FWHM = 10) que reduce enormemente la relación señal-ruido. La amplitud del núcleo gaussiano determina la escala de máxima sensibilidad para evidenciar los cambios morfológicos. El uso de este núcleo posibilita, además, una distribución de los datos más adecuada a una curva gaussiana, con ello se incrementa la validez de los posteriores análisis estadísticos (Ashburner and Friston 1999).

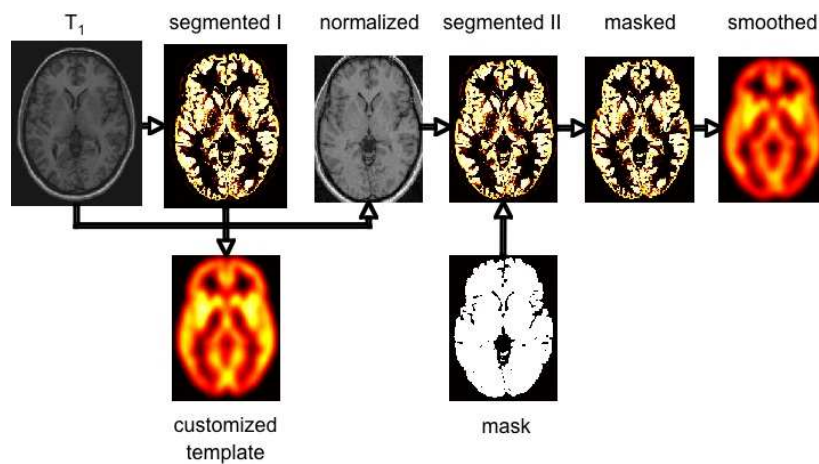


Figura 4.1: Protocolo VBM. Representación del protocolo optimizado de VBM indicando las transformaciones aplicadas a la imagen T1 original de cada uno de los sujetos. Sólo se representa el segmento de SG.

A partir de estas imágenes segmentadas (SG, SB, LCR) se pudo obtener una medida del volumen total de cada uno de los segmentos. La suma de los tres constituye el volumen total intracraneal de forma que también se hayó el ratio de cada uno de los segmentos con respecto al volumen cerebral total. Este valor de volumen total de sustancia gris y blanca se utilizará como covariable en la comparación de grupos para restar el posible efecto que el tamaño de la cabeza pudiera tener sobre este análisis.

Las imágenes resultantes se analizaron utilizando una comparación de grupos implementada en la herramienta VBM2 de SPM (desarrollada por Christian Gasser, <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/vbm2-for-spm2/calculate-raw-volumes/>). Para poder establecer el sentido de las diferencias en el volumen de SG, se llevó a cabo dos comparaciones mediante tests T-Student unilaterales: Grupo Alcohol > grupo Control y grupo Control > grupo Alcohol.

El umbral de significación utilizado para visualizar las diferencias intergrupales en el volumen local fue el de una puntuación T cuya probabilidad fuera inferior a 0.001 (no corregida), sin embargo, sólo se aceptaron como significativos aquellos clústeres con un valor de $p < 0.05$ corregido al nivel del clúster. Para excluir los clústeres más pequeños se aplicó un umbral de tamaño

de 50 vóxeles contiguos. Se calcularon los valores de la probabilidad no corregida puesto que la corrección del software para comparaciones múltiples (diseñada originariamente para analizar datos de imágenes funcionales) es muy estricta cuando se aplica al análisis de los datos estructurales.

También se examinó las correlaciones entre el volumen local (valores beta de los mapas de volumen de SG y SB) de aquellas regiones que presentaron diferencias inter-grupales significativas y los valores de impulsividad, y varios parámetros de la historia toxicológica como los años de abuso y la edad de inicio, y medidas demográficas como la edad y los años de educación. Este análisis se hizo mediante el paquete estadístico SPSS v.15.0 seleccionando un umbral de significación de $p < 0.01$. Dado que la impulsividad es un constructo continuo sometido a una gran variabilidad inter-sujeto, las correlaciones con la impulsividad incluyeron a los sujetos de ambos grupos, aunque no fue así para las medidas de SSS, ECIRyC, IRS y OCDS ya que no se disponía de dichos datos en el grupo Control.

4.3 RESULTADOS.

4.3.1 Pruebas psicológicas y datos sociodemográficos.

En la tabla 4.1 aparecen algunas variables descriptoras de la muestra. Los grupos no presentaron diferencias en la edad, así como tampoco en la edad del primer consumo ni el tiempo desde el último consumo de alcohol. Sin embargo, el grupo de pacientes presentó menos años de educación que el grupo control, por ello, dicho parámetro fue introducido como covariable en los posteriores análisis para restar su potencial efecto sobre las posibles diferencias inter-grupales. Para ello, antes se comprobó este posible efecto mediante un ANOVA de una vía que incluía como factor aleatorio los años de educación.

	Controles		Pacientes		<i>p-valor</i>
	Media	DT	Media	DT	
Edad (años)	31,905 ± 9,335		35,619 ± 4,806		0,121
Años Educación	15,60 ± 3,14		13,06 ± 3,63		0,030
Edad primer consumo (años)	15,60 ± 2,20		16,21 ± 6,72		0,790
Gramos de alcohol puro por sesión	12,90 ± 23,79		179,60 ± 63,79		<0,001
Años abuso	N.A. ±		4,71 ± 2,93		N.A.

Tabla 4.1. Datos sociodemográficos y toxicológicos. Valores medios y DT de algunas variables sociodemográficas y toxicológicas, para cada grupo y su comparación mediante una prueba T-Student.

No se observaron diferencias significativas en las pruebas de destreza motora, sensibilidad al color, e inteligencia general, ni tampoco en los test de memoria, Stroop, SDMT. Sin embargo, los pacientes obtuvieron peor puntuaciones de fluencia verbal fonética y semántica ($p=0.04$ y $p=0.01$, respectivamente).

En cuanto a las pruebas de impulsividad, el grupo Alcohol presentó puntuaciones significativamente mayores que el grupo Control en todas las escalas del BIS y OCDS (Tabla 4.2 y Figura 4.2) siendo la subescala de impulsividad motora la que presentó mayores diferencias. Las otras medidas autoinformadas de impulsividad (SSS, IRS, ECIRyC) se recogen en la Tabla 4.3.

	Controles		Pacientes		<i>p-valor</i>
	Media	DT	Media	DT	
BIS-11					
Cognitiva	10,94 ± 3,61		14,89 ± 5,04		0,014
Motora	9,53 ± 4,16		19,00 ± 7,53		<0,001
No Planeada	17,47 ± 5,46		22,16 ± 6,88		0,036
Total	37,65 ± 10,16		56,05 ± 16,35		<0,001
OCDS	2,17 ± 1,95		11,15 ± 5,61		<0,001

Tabla 4.2. Test de Impulsividad de Barrat (BIS-11). Valores medios y DT de las subescalas del test de Barratt y OCDS para ambos grupos y su comparación mediante una prueba T-Student.

Test Impulsividad de Barratt (BIS-11)

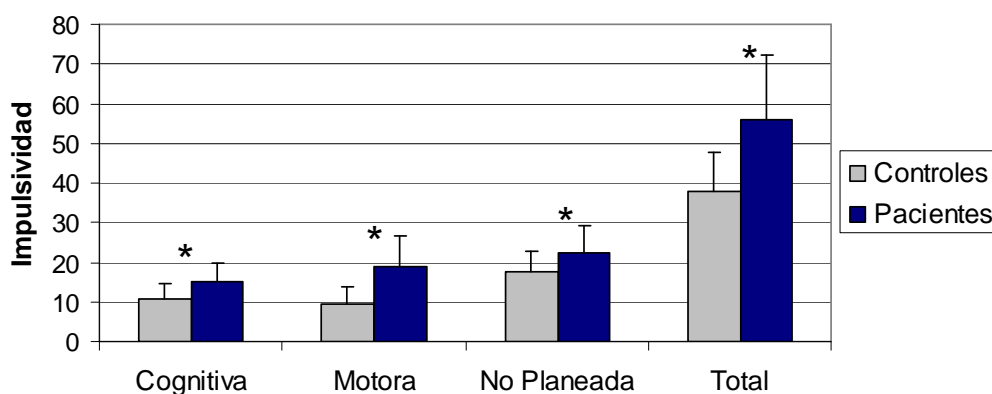


Figura 4.2. Test de Impulsividad de Barrat (BIS-11). Diagrama de barras representando los valores medios y DT de las subescalas del test de Barratt (BIS-11) para ambos grupos y su comparación.

* $p < 0.05$

	Pacientes	
	Media	DT
SSS	21,50 ± 5,59	
ECIRyC	27,67 ± 5,56	
IRS	2,83 ± 2,11	

Tabla 4.3. Valores medios y DT de otras escalas de impulsividad en el grupo de pacientes.

4.3.2 Resultados VBM.

Al comparar los volúmenes cerebrales totales y de cada segmento por separado (SG, SB y LCR) entre ambos grupos, sólo el volumen de SG y su relación con el volumen total mostraron ser significativamente menores en el grupo Alcohol (Tabla 4.4, Figura 4.3).

	Controles		Pacientes		p-valor
	Media	DT	Media	DT	
Sustancia Gris (mm ³)	692,53 ± 66,92		644,52 ± 52,05		0,007
Sustancia Blanca (mm ³)	524,56 ± 50,42		508,27 ± 51,39		0,268
Líquido Cefalorraquídeo (mm ³)	822,45 ± 111,24		833,50 ± 150,14		0,770
Volumen Intracraneal (mm ³)	2039,54 ± 195,05		1986,30 ± 198,35		0,348
Ratio SG/Total	0,340 ± 0,019		0,326 ± 0,023		0,024
Ratio SB/Total	0,258 ± 0,015		0,257 ± 0,019		0,844
Ratio LCR/Total	0,402 ± 0,025		0,417 ± 0,038		0,105

Tabla 4.4: Volumen SG, SB, LCR. Valores medios del volumen de SG, SB, LCR y volumen intracraneal total, así como el ratio de cada segmento con respecto del volumen total, para cada uno de los grupos y su comparación mediante una prueba T-Student.

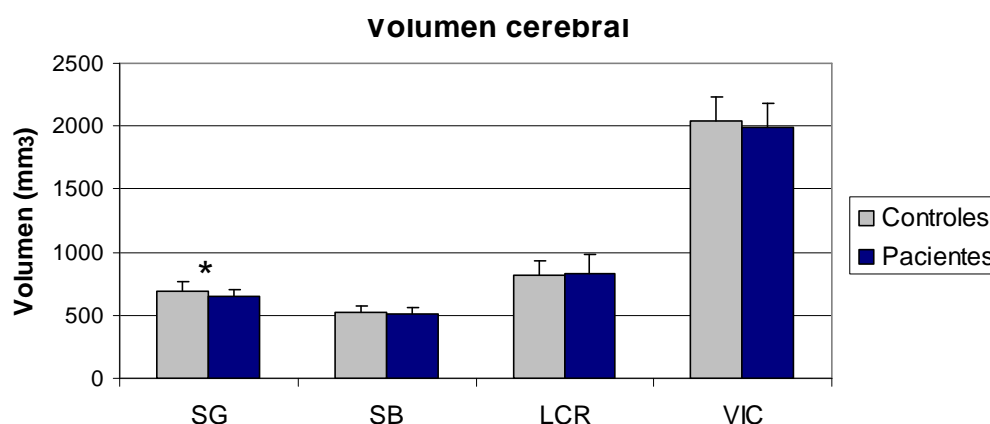


Figura 4.3. Volumen SG, SB, LCR. Diagrama de barras representando los valores medios y DT de los volúmenes de SG, SB, LCR y volumen intracraneal de ambos grupos y su comparación.

El análisis de VBM mostró las regiones cerebrales con un volumen local diferente entre grupos (Tablas 4.5 y 4.6, Figura 4.4). En el caso de la SG, el grupo de pacientes presentó menor volumen en varios clusters de la corteza frontal localizados por toda la corteza prefrontal medial (BA 32/24/8), así como en la corteza orbitofrontal anterior (BA 10/11). La comparación inversa reveló un mayor volumen de SG en el estriado ventral (clúster que incluye al Núcleo Accumbens) por parte de los pacientes. Sin embargo, dicho cluster no sobrevivió a la corrección de comparaciones múltiples a nivel del clúster.

En el caso de la SB, se observó un patrón de diferencias semejante que fue incluso más marcado. Los pacientes presentaron menor volumen en regiones de SB frontal inferior bilateralmente. Una exploración manual mediante la herramienta WFU-PickAtlas dentro del SPM, mostró que dichas regiones de SB se encontraban bajo las áreas de Brodmann 11, 32 y 10. La comparación

inversa mostró un mayor volumen de tejido por parte de los pacientes en la SB del estriado ventral. La consulta en atlas de SB indicó que, entre otras estructuras más difusas, el clúster afectaba a la cápsula externa y el fascículo telencefálico medial que conecta el mesencéfalo con el estriado ventral incluyendo a las vías mesocorticolímbicas y nigroestriada.

Controles>Pacientes

Localización anatómica	BA	Hemisferio	Tamaño clúster			Coord. MNI		
			núm. vóxels	<i>T</i>	<i>p-corr</i>	x	y	z
Sustancia Gris								
Orbitofrontal/Polo frontal	10/11	Izquierdo	1094	4.57	0.067	-28	64	-4
Cingulado Anterior rostral (rACC)	10/32	Bilateral	1298	4.53	0.035	-2	55	-2
Prefrontal dorsomedial/ACC dorsal	32/24/8	Bilateral	1879	4.51	0.006	5	19	48
Sustancia Blanca								
Frontal media inferior	(11/32/10)	Izquierdo	5737	5.39	<0.001	-18	37	0
Frontal media inferior	(10)	Derecho	1219	4.88	0.029	32	40	12

Tabla 4.5: Diferencias volumétricas I. Regiones cerebrales de SG y SB que presentaron menor volumen local en el grupo de pacientes con respecto al grupo control, incluyendo el tamaño del clúster, nivel de significación y coordenadas espaciales en el sistema MNI.

BA: Área de Brodmann.

Pacientes>Controles

Localización anatómica	BA	Hemisferio	Tamaño clúster			Coord. MNI		
			núm. vóxels	<i>T</i>	<i>p-corr</i>	x	y	z
Sustancia Gris								
<i>Núcleo Accumbens</i>	<i>N.A.</i>	<i>Derecho</i>	367	4.02	0.694	15	11	-10
Sustancia Blanca								
Cápsula externa/Estriado ventral	N.A.	Izquierdo	3502	6.29	0.000	-31	-5	10
Núcleo Estriado ventral	N.A.	Derecho	1842	5.03	0.005	27	-13	-9

Tabla 4.6: Diferencias volumétricas II. Regiones cerebrales de SG y SB que presentaron mayor volumen local en el grupo de pacientes con respecto al grupo control, incluyendo el tamaño del clúster, nivel de significación y coordenadas espaciales en el sistema MNI.

BA: Área de Brodmann.

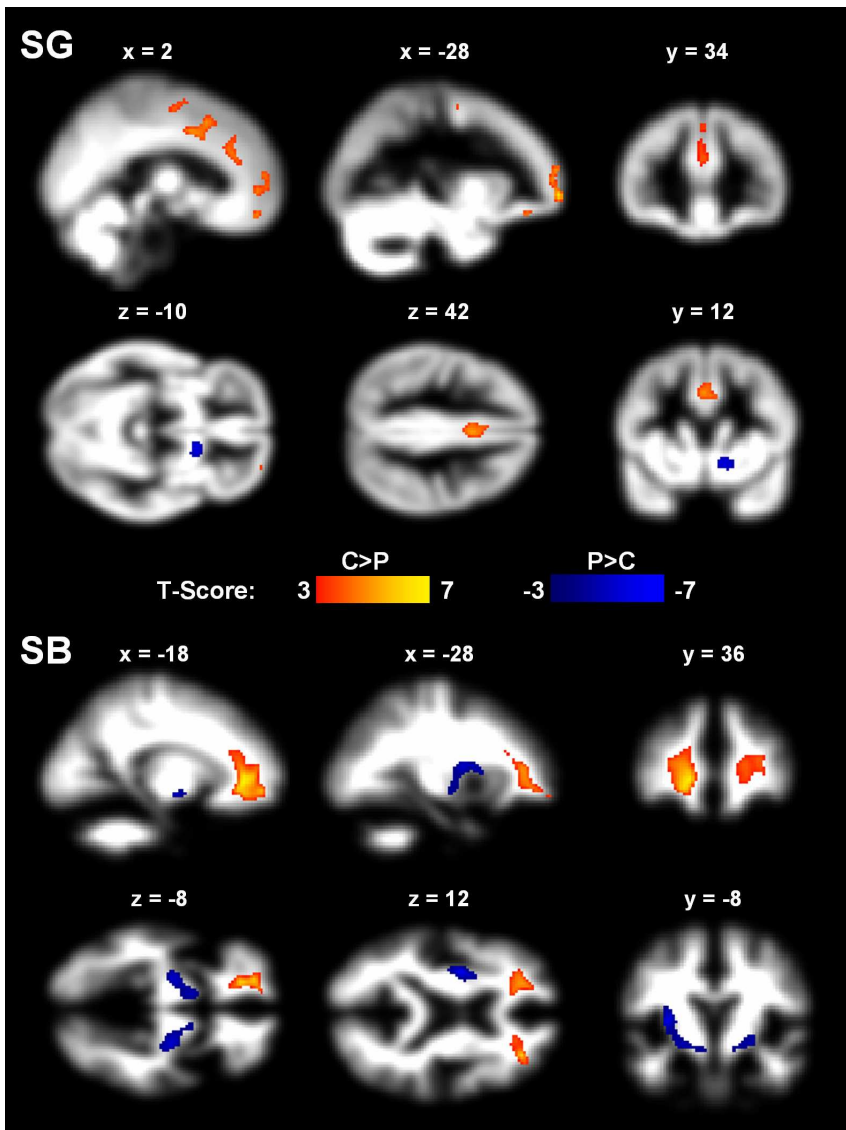


Figura 4.4: Resultado del análisis de VBM: Regiones con diferencias de volumen local en SG (arriba) y SB (abajo). Los colores cálidos indican zonas de menor volumen de tejido en el grupo Alcohol con respecto al grupo Control; y los colores fríos, zonas de mayor volumen en el grupo de pacientes con respecto al grupo control. En ambos casos el cambio de color indica diferencias en el valor de T (magnitud de la diferencia intergrupar). El valor de x indica la coordenada del eje izquierda-derecha (sobre cortes sagitales), y en el eje antero-posterior (sobre cortes coronales) y z en el eje arriba-abajo (sobre cortes axiales). Dichos cortes pertenecen a una imagen promedio de los segmentos de SG y SB de todos los sujetos provenientes de la plantilla creada para el proceso de normalización. Las imágenes se encuentran en formato anatómico (izquierda es izquierda).

Los resultados de las correlaciones de la impulsividad y parámetros toxicológicos con las regiones de SG y SB en las que se encontraron diferencias inter-grupales se resumen en la tabla 4.7. En conjunto, los sujetos (de ambos grupos) con mayores niveles de impulsividad Total y Motora según el test de Barratt y el OCDS, presentaron menor SG orbitofrontal izquierda y del dmPFC incluyendo al ACC, además de presentar mayor densidad en los dos núcleos Accumbens. En la SB sólo se observó otra correlación negativa entre el volumen de la SB frontal inferior izquierda y la impulsividad motora. Adicionalmente, los pacientes con mayor puntuación en búsqueda de sensaciones presentaron más volumen de LCR y mayor ratio volumen de SG/Total.

En cuanto a las variables toxicológicas, no se observaron correlaciones significativas con la edad de inicio, aunque aquellos pacientes con mayor consumo de alcohol por sesión presentaron menos SG orbitofrontal izquierda y aquellos con más años de consumo presentaron un mayor ratio de volumen de SG/Total. Por último, aquellos pacientes con menos años de educación presentaron menor volumen de SG orbitofrontal y menor volumen de LCR.

Correlaciones significativas entre:

Medidas volumétricas				vs. Impulsividad	Correlación	
Región	Hemisferio	Coordenadas	Subescala	R	<i>p</i> -valor	
SG	Orbitofrontal	Izquierdo	-28 64 4	BIS-Total	-0,418	0,011
SG	Orbitofrontal	Izquierdo	-28 64 4	BIS-Motora	-0,567	<0,001
SG	Orbitofrontal	Izquierdo	-28 64 4	OCDS	-0,573	0,003
SG	Cingulado Anterior d Medial		1 34 25	BIS-Total	-0,336	0,045
SG	Cingulado Anterior d Medial		1 34 25	BIS-Motora	-0,504	0,002
SG	Cingulado Anterior r Medial		-2 55 -2	BIS-Motora	-0,384	0,021
SG	Prefrontal dorsomed Medial		5 19 48	BIS-Motora	-0,406	0,014
SG	<i>Estriado Ventral</i>	<i>Derecho</i>	<i>15 11 -10</i>	<i>BIS-NP</i>	<i>0,383</i>	<i>0,021</i>
SG	<i>Estriado Ventral</i>	<i>Izquierdo</i>	<i>-16 10 -10</i>	<i>BIS-NP</i>	<i>0,331</i>	<i>0,048</i>
SB	<i>Frontal inferior</i>	<i>Izquierdo</i>	<i>-18 37 0</i>	<i>BIS-Motora</i>	<i>-0,3</i>	<i>0,073</i>
Medidas volumétricas				vs. Toxicol. Y Demo.		
SG	Orbitofrontal	Izquierdo	-37 40 20	Años Educación	0,497	0,036
SG	Orbitofrontal	Izquierdo	-28 64 4	Gr alcohol / sesión	-0,58	0,019
LCR				Años Educación	0,483	0,042
Ratio	SG/Total			Años Consumo	0,471	0,049

Tabla 4.7: Correlaciones Impulsividad con VBM. Correlaciones significativas entre parámetros de impulsividad, toxicológicos y sociodemográficos con los valores morfométricos regionales y totales. En cursiva aparecen dos regiones que aunque presentaron diferencias intergrupales significativas, no sobrevivieron a la corrección en el análisis, se han dejado ya que es interesante su relación con la impulsividad.

4.4 DISCUSIÓN ESTUDIO I.

En primer lugar hemos observado que, tal y como ya se conocía, el grupo de pacientes alcohólicos presenta valores de impulsividad mayores que el grupo control en todas las subescalas del test de Barratt. Los clínicos suelen afirmar que parece que el abuso de alcohol, en sus fases tempranas, se debe a un problema de falta de control de impulsos más que a una dependencia física del alcohol. Por ello, el primer paso de este estudio era verificar esta alta impulsividad e intentar excluir todas las variables que pudieran afectar a esta diferencia como la edad, presencia de otras psicopatologías o rendimiento neuropsicológico. A este respecto hay que decir que sólo la fluencia verbal y

los años de educación diferían también entre grupos aunque al corregir su efecto en los análisis posteriores, dichas variables no alteraron los resultados.

En el análisis de VBM encontramos una menor cantidad de SG y SB prefrontales mediales y orbitofrontales así como una mayor cantidad en la SB del estriado ventral en el grupo de pacientes con respecto al grupo control.

En primer lugar hay que considerar que, según se expone en la introducción (ver apartado de hallazgos estructurales 2.4.1.1), todos los estudios realizados en pacientes adultos hasta la fecha, han incluido sólo pacientes alcohólicos, es decir con diagnóstico de dependencia alcohólica, y viéndose muchas de las alteraciones observadas asociadas a la cantidad de alcohol consumida a lo largo de toda la vida o a los años de consumo de alcohol. En dicha revisión no se han encontrado estudios realizados en sujetos con diagnóstico de abuso. Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio de resonancia magnética estructural que ha estudiado sujetos abusadores de alcohol. Aún así, los resultados de nuestro estudio concuerdan con algunos estudios previos en sujetos dependientes en los que se ha encontrado menores volúmenes totales (mediante técnicas volumétricas tradicionales) de SG y SB frontal (Fein et al 2002a; Fein et al 2002b; Kubota et al 2001) y menores densidades locales (utilizando la VBM) de SG prefrontal medial (de Bruin et al 2005; Fein et al 2006) y otras regiones prefrontales (Chanraud et al 2007; Taki et al 2006).

Sin embargo, en tres de estos cuatro estudios con VBM (Chanraud et al 2007; de Bruin et al 2005; Taki et al 2006) se encontró que las alteraciones estructurales estaban asociadas al tiempo de consumo y cantidad de alcohol consumida. Sugiriendo que tales alteraciones se deben al efecto neurotóxico del alcohol sobre el sistema nervioso central, sugiriendo también una posible mayor sensibilidad del lóbulo frontal a dichos efectos deletéreos.

Por el contrario, las alteraciones estructurales encontradas en nuestro estudio no correlacionaron con medidas de tiempo de consumo o cantidad de alcohol consumida (sólo los años de consumo presentaron una leve correlación negativa con el ratio volumen de SG/Total con una $p=0.049$). Más bien, se

encontraron correlaciones negativas entre el volumen de SG de varias regiones frontales (dmPFC, ACC y OFC izquierdo) con los niveles de impulsividad Total y Motora del test de Barratt de forma que aquellos sujetos más impulsivos presentaron menor SG orbitofrontal izquierda, dmPFC y ACC y menor SB frontal inferior izquierda.

Por ello, estos resultados sugieren que es posible que las alteraciones encontradas en sujetos dependientes, no se deban sólo al consumo exagerado de alcohol sino que también pueden deberse a diferencias intergrupales en los niveles de impulsividad. Puesto que la impulsividad se define como un factor de personalidad estable (ver apartado 2.5.1), estos resultados sugieren que el menor volumen de SG prefrontal observado en el grupo de pacientes pueda ser previo al abuso de alcohol y debido simplemente a mayores niveles de impulsividad. Aunque este hecho no se ha demostrado de forma directa (por las dificultades que ello conlleva), una basta evidencia científica sugiere que la impulsividad es un factor de vulnerabilidad para la adicción (ver apartado 2.5), acentuando también la importancia de la predisposición genética y factores ambientales que afecten a estos niveles de impulsividad.

De estos resultados, no se puede descartar que parte de las alteraciones estructurales se deban al efecto del alcohol ya consumido en los pocos años de abuso (media=4.71, DT=2.9). De hecho, hay que tener en cuenta que las correlaciones con la impulsividad incluyeron a todos los sujetos (25 controles y 24 pacientes) mientras que las correlaciones con las variables toxicológicas incluyeron sólo a los del grupo de pacientes. Este hecho hace que el poder estadístico para detectar dichas asociaciones sea menor en el caso de las variables toxicológicas.

La interpretación de que las diferencias volumétricas prefrontales sean debidas a diferencias premórbidas en impulsividad, se ve enormemente apoyada por otros estudios que han utilizado también VBM.

En primer lugar, se ha visto que en una muestra de 62 sujetos sanos a los que se les hizo una RM estructural y se administró el test de impulsividad

de Barratt, aquellos sujetos con niveles de impulsividad total más altos presentaban menor volumen local de SG prefrontal medial (ACC) y orbitofrontal (Matsuo et al 2009a). También se vieron correlaciones negativas entre la impulsividad no planeada y el volumen de la OFC izquierda y entre la impulsividad motora y el volumen de la OFC derecha. Este estudio no encontró correlaciones significativas con la SB.

En segundo lugar, se han observado alteraciones similares en pacientes con otros trastornos que también cursan con altos niveles de impulsividad. En una muestra pediátrica de pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), se encontró bilateralmente una menor densidad de SG en el ACC comparado con sujetos sanos (Gilbert et al 2008a). Además se encontró una mayor densidad de SG en el putamen derecho (núcleo estriado) en dichos pacientes comparados con sus hermanos sanos (sin OCD). Otro estudio que incluyó 71 pacientes con OCD adultos y 71 sujetos sanos también detectó una menor densidad de SG en el mPFC, ACC, IFG, ínsula y el giro temporal superior (Yoo 2007). Al igual que el estudio anterior (y al igual que nuestro estudio), se encontró una mayor densidad de SG en el putamen (derecho en este caso) y el tálamo. Otro estudio en 63 pacientes con trastorno bipolar (que también cursa con déficit de control de impulsos) encontró una correlación negativa entre la impulsividad total y motora, y el volumen regional de SG en el ACC (Matsuo et al 2009b). Es de especial relevancia que la impulsividad de estos pacientes se ha visto asociada a un peor éxito terapéutico y una mayor probabilidad de presentar conductas de riesgo. Lo interesante de estos estudios es que se seleccionaron pacientes sin otros trastornos como los trastornos por abuso de sustancias por lo que las alteraciones estructurales (similares a las de nuestro estudio) son fácilmente atribuibles a la condición patológica.

Además, la densidad de SG en la vmPFC se ha visto disminuida en un grupo de sujetos dependientes de dos o más sustancias (policonsumidores) siendo las más frecuentes la cocaína, metanfetaminas y alcohol (Tanabe et al 2009).

El PFC medial participa en la monitorización de la conducta (incluyendo la detección de errores, y del conflicto)(Van Veen and Carter 2002a) y el control cognitivo (Ridderinkhof et al 2004). También, constituye la región más importante del sistema atencional anterior (ver apartado 2.6.2.1) que nos proporciona la capacidad de atención deliberada o atención ejecutiva (Pardo et al 1991), así como la atención visual dirigida a la acción (Petit et al 1995). Estudios previos con fMRI han encontrado déficits funcionales en esta región en sujetos adictos durante la ejecución de tareas cognitivas (Hester and Garavan 2004; Kaufman et al 2003; Li and Sinha 2008; Tomasi et al 2007). Por ello, un menor volumen de SG prefrontal medial puede reflejar un sistema de monitorización alterado, es decir, pueden contribuir a los déficits en procesos atencionales, de monitorización y de control cognitivo. Además estarían asociados a la alta impulsividad en esta muestra de abusadores de alcohol contribuyendo a la conducta compulsiva en ellos observada. De hecho, estudios en niños mostraron que el tamaño del ACC está asociado a la capacidad de regular procesos inhibitorios (Casey et al 1997).

Estos resultados confirmaron la hipótesis de que en abusadores de alcohol las alteraciones estructurales están asociadas a la impulsividad. Sin embargo también se observó, de forma inesperada, un mayor volumen de SB (y SG que no sobrevivió a las correcciones aplicadas) en el estriado ventral en el grupo de pacientes con respecto a los controles. En el caso de la SG, este aumento correlacionó positivamente con la impulsividad no planeada. Esta correlación, junto con el hallazgo de un aumento de la densidad de la SG del estriado en pacientes con OCD (caracterizado también por una alta impulsividad) (Gilbert et al 2008b; Yoo et al 2008), sugiere que esta diferencia volumétrica del estriado podría estar asociada a las diferencias inter-grupales de impulsividad. Se sabe que el estriado ventral juega un papel importante en el desarrollo de la adicción (ver apartado 2.4.1.2.2) y además un funcionamiento anómalo se ha asociado a la impulsividad en sujetos alcohólicos. Dos estudios son dignos de mención a este respecto: El primero estudió si una muestra de pacientes dependientes de alcohol presentaba alteraciones en la activación del circuito mesolímbico durante una tarea de refuerzo monetario en el que el sujeto podía recibir o perder dinero tras

responder a un estímulo (Bjork et al 2008b). Observaron que los pacientes, aparte de activar el estriado ventral cuando se les notificaba el dinero que iban a recibir en cada ensayo (al igual que los controles) también lo activaban al ver la notificación del refuerzo recibido tras el ensayo (junto con la activación del PFC medial) a diferencia de los controles. Además, si tras un ensayo correcto se les anulaba el ensayo y se les pedía que lo repitieran (frustración), los pacientes, a diferencia de los controles, desactivaban el estriado ventral. Sugirieron que dichos pacientes tienen un sistema mesolímbico hipersensible a la ganancia o pérdida de refuerzo. El otro estudio, utilizando la misma tarea, observó una menor activación del estriado ventral durante la fase de anticipación. Además, también hiperactivaron el ACC y la activación de ambas regiones correlacionaron con altos niveles de impulsividad en los pacientes pero no en los controles (Beck et al 2009). Por ello, el mayor volumen de SB y SG estriatal en los pacientes junto con la correlación positiva de la SG estriatal con la impulsividad, apoyan la hipótesis de que estos pacientes presentan una mayor sensibilidad al refuerzo por parte del sistema mesolímbico, añadiendo, según se ha explicado antes, que esta alteración puede ser previa al desarrollo de la adicción y seguramente, predisponente. La región de SB aumentada en los pacientes incluye a varios tractos de SB (como el fascículo telencefálico medial) que conectan estructuras límbicas con regiones frontales y señalizan el valor reforzante de los estímulos para una correcta valoración de las contingencias de distintas opciones en la toma de decisiones. Quizás, este aumento (junto con la disminución frontal) contribuya a presentar una alta impulsividad dificultando así la toma de decisiones correctas rechazando refuerzos más inmediatos en pos de otros más demorados en el tiempo, pudiendo también subyacer a la conducta de consumo compulsivo de alcohol. Este hecho, a su vez, ayudaría al establecimiento del hábito de consumo favoreciendo el desarrollo de trastornos adictivos.

En resumen, se observa en los pacientes alcohólicos alteraciones volumétricas en dos regiones del circuito corticolímbico con menor volumen de tejido en áreas prefrontales y mayor en regiones límbicas. Este patrón recuerda al estadio madurativo durante la adolescencia en el que aparece un desfase entre las trayectorias madurativas del PFC y el sistema límbico

desencadenando así conductas impulsivas y guiadas por refuerzos acompañadas de una mala toma de decisiones, una menor reflexión, y un aumento de conductas de riesgo. Se sabe además que la reorganización neuronal mediante la poda sináptica continúa durante la adolescencia en la SG prefrontal (Gogtay et al 2004; Lenroot and Giedd 2006), que la SB incrementa su volumen (Giedd et al 1999) y la organización de las fibras axonales continúa también durante esta etapa (Ashtari et al 2007). Por ello, si añadimos que el PFC es una de las áreas más vulnerables a los efectos neurotóxicos del consumo de alcohol (ver apartado 2.4.1.1), es fácil pensar que alteraciones del proceso madurativo (bien por el consumo temprano de alcohol, bien por otros factores ambientales o genéticos) serán factores que favorezcan enormemente el desarrollo de trastornos adictivos como es el caso de los abusadores de nuestro estudio.

5. ESTUDIO II: ALTERACIONES EN LA RESPUESTA A LA TAREA STROOP MEDIDA CON FMRI EN ABUSADORES DE ALCOHOL Y SU RELACIÓN CON LA IMPULSIVIDAD.

5.1. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.

En este segundo estudio, se planteó evaluar los aspectos ejecutivos del control atencional así como la inhibición de respuesta mediante fMRI, haciendo uso del paradigma o tarea Stroop, en un grupo de sujetos abusadores de alcohol y un grupo control y su posterior comparación. Para tal fin, se adaptó el test tradicional de Stroop a las características de presentación por fMRI, de modo que en las dos condiciones empleadas (congruente e incongruente), los estímulos se presentaron con igual tamaño de letra, intensidad de color e igual cadencia temporal de presentación. Los procesos cognitivos en cada condición compartían un gran número de componentes neurofuncionales, tales como la demanda semántica y léxica, la visión de los estímulos o las respuestas motoras. Se diferenciaban únicamente en la interferencia que se producía en la condición incongruente y que sería la que permitiría evaluar la activación subyacente al mayor esfuerzo atencional, al procesamiento de la interferencia y al control inhibitorio necesarios para realizar el test de Stroop.

Se pretendió también estudiar el grado de asociación entre el patrón de activación cerebral durante la tarea (y en especial las posibles alteraciones observadas en los abusadores) y variables de impulsividad o de historia toxicológica para intentar establecer relaciones causales que ayudaran a entender mejor la patología del abuso de alcohol en términos neurofuncionales.

5.3 MÉTODO.

5.3.1 Sujetos.

La muestra estuvo compuesta por un grupo de 20 pacientes con diagnóstico de abuso de alcohol (según el DSM-IV) con una edad media de 36.7 años y desviación estándar de 4.7 años y un grupo de 25 sujetos voluntarios sanos con una media de edad de 31.9 años y una desviación estándar de 9.3 años. Los pacientes fueron derivados de la Unidad de Alcoholología Trinidad (Valencia) acudiendo voluntariamente a someterse a una RM funcional (fMRI) en el Hospital Arnau de Vilanova (Valencia), tal y como se explica en el estudio I.

Los criterios de inclusión/exclusión, y el protocolo seguido en las dos sesiones fueron los mismos que se han descrito en el estudio 1. De hecho los participantes fueron los mismos en ambos estudios salvo los primeros cinco pacientes que sólo realizaron el estudio estructural y un sujeto control al que no se le pudo realizar el estudio estructural por razones técnicas.

5.3.2 Material.

5.3.2.1 Test de Stroop adaptado a la fMRI.

El fundamento de la tarea Stroop se detalla en el apartado 2.6.3. Los estímulos utilizados consistieron en las palabras “ROJO”, “AZUL”, “AMARILLO” y “VERDE” escritas con tinta de color rojo, azul, amarillo o verde, siempre con el mismo tamaño de letra e igual intensidad y saturación de color. Los estímulos se agruparon en dos clases de bloques denominados “estímulos congruentes” y “estímulos incongruentes” que constituyeron las dos condiciones a comparar. Los bloques de las condiciones se presentaron también en orden alternante para evitar efectos de habituación y expectativa y fueron separados por bloques de reposo intercalados cada dos bloques de la tarea que consistía en una pantalla de fondo negro con una cruz blanca central. La duración de cada bloque fue de 16 segundos (ver figura 5.1). El primer

bloque de reposo duró 6 segundos más correspondientes a la estabilización de la señal, que no fueron utilizados en el análisis. Se empezó la sesión con un bloque de estímulos congruentes. El número total de estímulos fue 128, 16 bloques de 8 estímulos, las cuatro palabras se presentaron en orden pseudo aleatorio fijo, evitando más de dos respuestas consecutivas iguales (figura 5.2). En los “estímulos congruentes” el significado de la palabra coincidía con el color de la tinta en que se presentaba (p.e. la palabra “verde” escrita en color verde), mientras que en los estímulos incongruentes el color de la tinta debía ser necesariamente distinto a la designación de la palabra (p.e. “verde” escrito en color azul) (ver figura 5.3). De este modo, las tareas compartían un gran número de componentes cognitivos y sensoriales, difiriendo únicamente en la interferencia de información que aporta la modalidad visual del color con que es presentada la palabra y la modalidad semántica del significado de la misma, que sólo en el caso de los estímulos incongruentes es contradictoria.

La tarea consistió en una serie de 25 bloques (16 bloques de estímulos y 9 de reposo) (Figura 5.1). Cada dos bloques de las condiciones congruente e incongruente (en orden alternante dos a dos) había un bloque de reposo intercalado. C: congruente; I: incongruente +:condición de reposo.

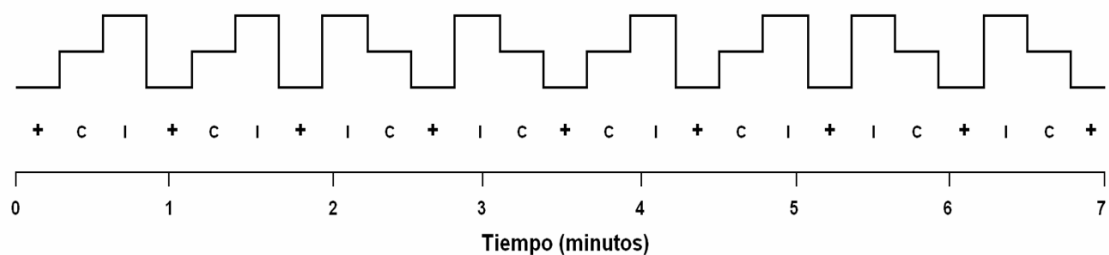


Figura 5.1: Estructura del diseño en bloques de la tarea Stroop.

La duración de cada bloque fue de 16 segundos y consistió en 8 ensayos. Cada dos bloques (uno congruente y otro incongruente) había intercalado un bloque de la condición de reposo que consistía en 16 segundos de pantalla negra con una cruz en el centro (Figura 5.2).

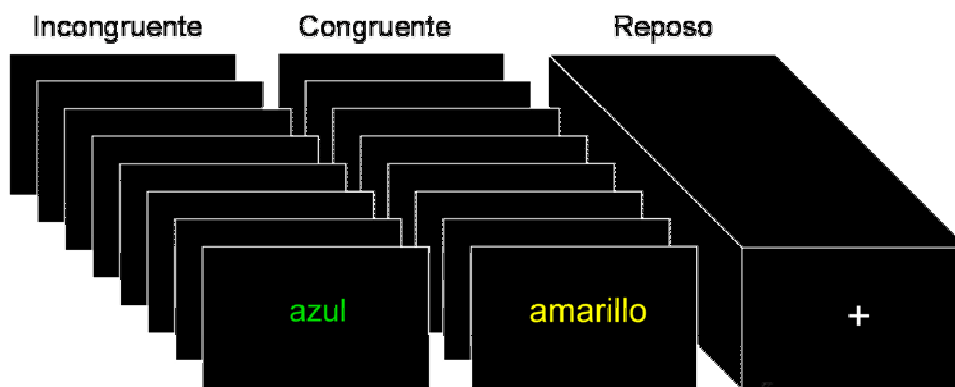


Figura 5.2: Bloques de la tarea Stroop.

Las palabras permanecían en pantalla un tiempo de 1700 ms. dentro de los cuales el sujeto debía de responder a la mayor brevedad y precisión posible. Pasado ese tiempo aparecía una pantalla negra con una cruz central durante 425 ms antes de aparecer la siguiente palabra (Figura 5.3). Dicha cruz ayuda al sujeto a mantener la mirada en el lugar donde aparecerá el siguiente estímulo evitando así movimientos de los ojos entre ensayos.

Cada ensayo consistió en la presentación del estímulo (palabra-color) durante 1700ms tiempo durante el cual el sujeto debía responder al color. Entre ensayo y ensayo aparecía una pantalla con una cruz central como referencia visual, en el lugar donde iba a aparecer el siguiente estímulo (siempre central) (Figura 5.3).

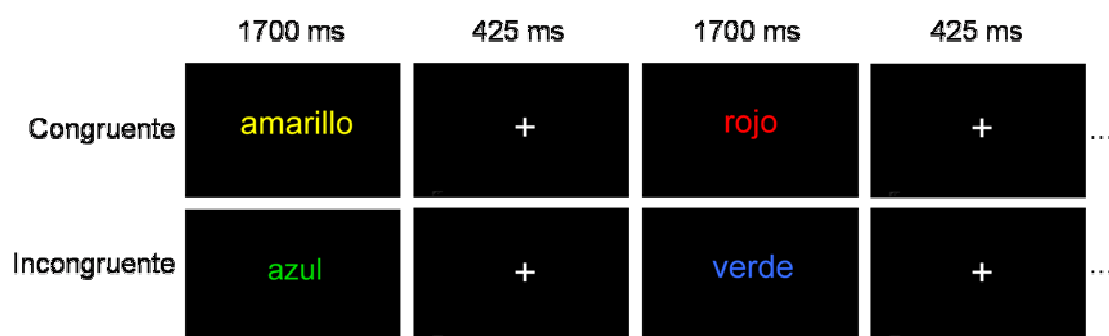


Figura 5.3: Ejemplo de ensayos Stroop.

La figura que se muestra a continuación representa una visión panorámica de la tarea presentada (Figura 5.4)

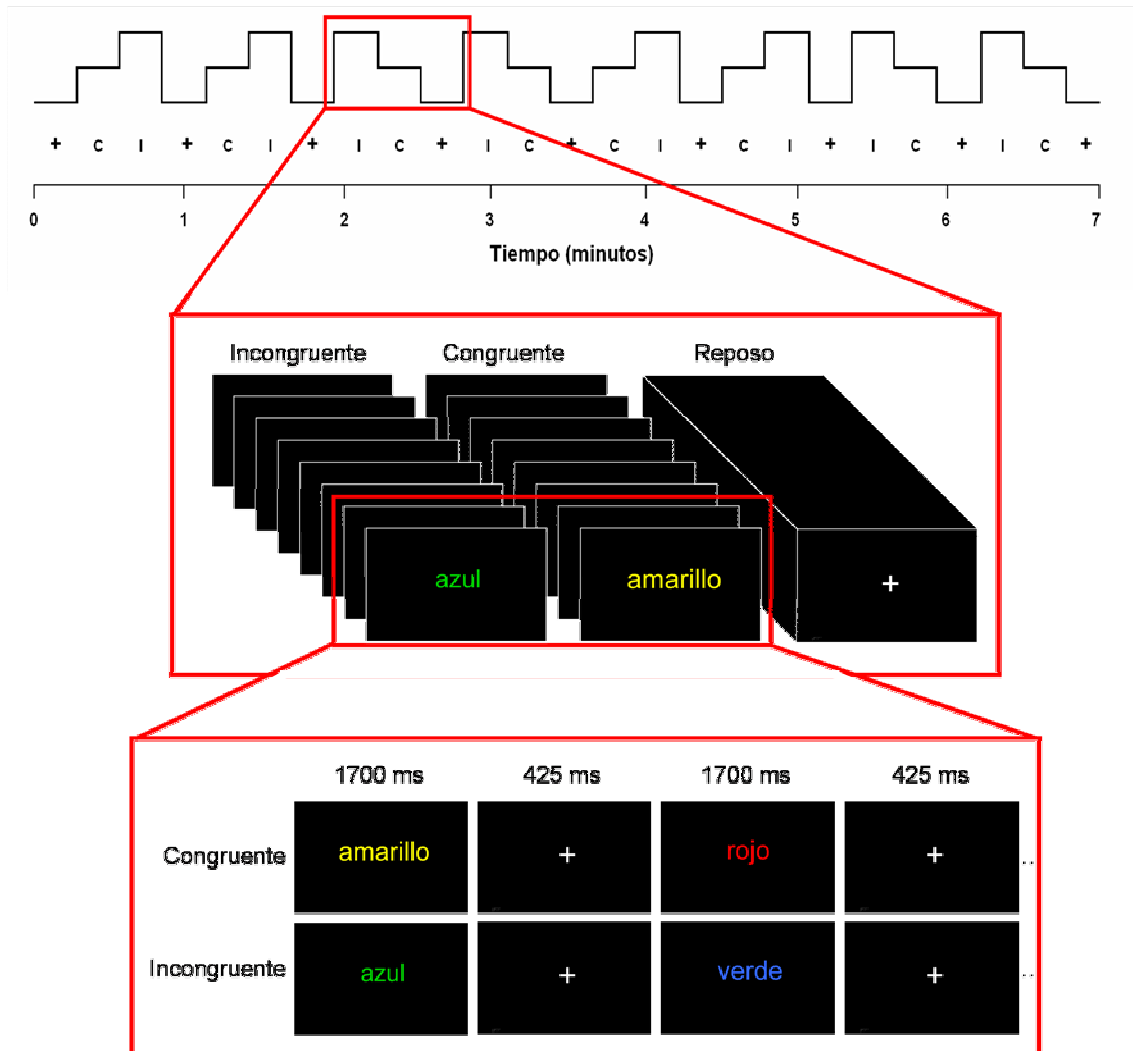
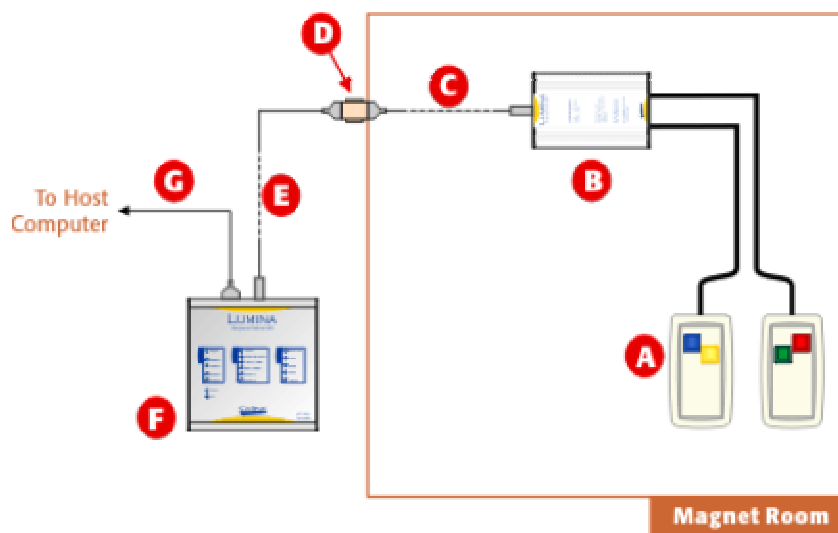


Figura 5.4: Resumen de la tarea Stroop.

4.2.2.2 Aparatos de presentación y respuesta a los estímulos.

Los estímulos se presentaron a los sujetos por medio de unas gafas compatibles con RM (Visuastim Digital goggles, Resonance Technologies, Inc) con una resolución de 800x600 píxeles, desde un PC. La presentación se hizo a través del programa E-Prime v.1.2 (Psychology Software Tools, Inc.). Cuando fue necesario, se utilizó corrección visual añadiendo lentes a las gafas.

La respuesta del sujeto fue recogida por medio de un sistema de respuesta (Lumina LP-400-Pair, Cedrus, Inc. CA, USA) consistente en dos botoneras con dos botones cada una (cuatro botones de los colores necesarios para la respuesta) que emiten una señal que viaja por un cable de fibra óptica hasta un transformador de señal (Unidad OTEC) que la transforma en una señal eléctrica y la transmite a través de un cable reforzado a través de un filtro a un controlador situado fuera la estancia del imán que a su vez se encuentra conectado a un PC y reconocido por el mismo programa (E-Prime) que proyecta los estímulos a las gafas (Figura 5.5).



- A** Botoneras
- B** Unidad OTEC. Transformador de señal
- C** Cable de alto aislamiento
- D** Filtro
- E** Cable del filtro al controlador
- F** Controlador de señal
- G** Cable conectado a un puerto serial del PC

Figura 5.5: Representación del sistema de respuesta compatible con RM (Lumina LP-400-Pair, Cedrus, Inc. CA, USA).

4.2.3 Protocolo.

Durante el estudio los sujetos se situaron en posición supina sobre la camilla del escáner, con una bobina de cráneo situada alrededor de la cabeza. Para amortiguar el ruido se les puso unos cascos aislantes por los que, además, fueron indicadas las instrucciones. A fin de minimizar el movimiento de la cabeza se utilizaron almohadillas para mantener la cabeza fija y se les pidió a los sujetos que permaneciesen lo más quietos posible.

Los sujetos fueron instruidos (antes de la sesión de adquisición de la imágenes de fMRI) para responder con el botón correspondiente al color de la tinta con la que la palabra aparecía en pantalla, independientemente del significado de la misma. Antes de realizar la tarea dentro del escáner, los sujetos realizaron en una sala aparte una versión reducida de la misma tarea consistente en 4 bloques (dos congruentes y dos incongruentes) la cual tuvieron que repetir en el caso de conseguir un número de aciertos inferior al 70%. Este procedimiento aseguró que todos los participantes realizaran la tarea con un nivel mínimo de destreza. El número medio de sesiones necesarias para alcanzar dicha destreza se indica en la tabla 5.1. Una vez dentro del escáner, mientras se llevaba a cabo la adquisición de los planos de localización y las secuencias anatómicas, el sujeto practicó con una sesión más de 4 bloques mientras se habituaba al ruido de la máquina. Las primeras sesiones fuera de la máquina fueron de entrenamiento y los estímulos estaban separados por un símbolo que recordaba la posición de los botones en las botoneras, ayudando así al aprendizaje de la tarea (figura 5.6). Los resultados de las sesiones de entrenamiento se muestran en la tabla 5.1.

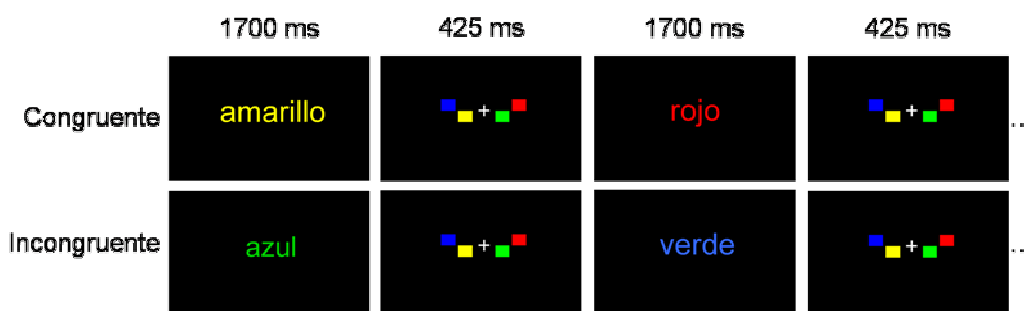


Figura 5.6: Ejemplo de ensayos Stroop entrenamiento. Durante el aprendizaje de la tarea (entrenamiento) un símbolo indicaba la posición de los botones en las botoneras.

	Controles		Pacientes		p-valor
	Media	DT	Media	DT	
Número de sesiones requeridas	2,43	± 0,9	2,82	± 0,9	0,256
% aciertos última sesión entrenamiento fuera	85,70	± 8,6	79,71	± 7,9	0,061
% aciertos sesión entrenamiento dentro del escáner	87,30	± 9,2	82,25	± 11,7	0,194

Tabla 5.1: Puntuación Stroop entrenamiento. Rendimiento en la tarea Stroop de las sesiones de entrenamiento mostrando la media grupal del porcentaje de aciertos en las diferentes sesiones así como la comparación inter-grupal.

Adquisición de resonancia magnética: Las imágenes funcionales fueron adquiridas mediante un escáner de 1.5 Tesla Siemens (Symphony, Maestro Class, Erlangen Germany) ubicado en el servicio de radiología ERESA del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, con una secuencia de pulso ecoplanar (EPI) (TR/TE=1900/40ms; 90° de flip angle; FOV 24cm; matriz de 64 x 64 con un tamaño de vóxel de 3.75 x 3.75 x 5.83mm). Se obtuvieron 20 cortes axiales de 5 mm de grosor con 2mm de espaciado que cubrieron todo el volumen cerebral.

4.2.4 Análisis de datos.

4.2.4.1 Medidas conductuales.

Durante la realización de la tarea de fMRI, se registraron tanto las respuestas erróneas como los tiempos de reacción empleados por cada sujeto en cada uno de los ensayos mediante el programa E-Prime v.1.2 (Psychology Software Tools, Inc.). Dichos datos fueron copiados y procesados en un archivo de Excel para hallar, de forma automatizada, los valores promedio de aciertos y tiempos de reacción en cada una de las dos condiciones, así como las diferencias entre ellas. Para computar los tiempos de reacción, no se tuvieron en cuenta los errores por omisión. También se calculó por separado el número de errores por comisión y por omisión. Dichos valores promedios fueron trasladados a una base de datos del programa SPSS v.15 para su posterior análisis.

Mediante el programa SPSS se examinó las medias grupales y desviaciones estándar en cada uno de los grupos tanto para los aciertos como para los tiempos de reacción. A continuación se realizó un análisis de la varianza de dos vías (ANOVA) de medidas repetidas incluyendo la Condición (dos niveles, Cong, Incong) como factor intra-sujeto y el Grupo (dos niveles, Control, Alcohol) como factor inter-sujeto. Para todos los análisis se tomó como significativo un umbral de $p < 0.05$.

4.2.4.2 Preparación de los datos de fMRI.

Las imágenes neurofuncionales fueron procesadas y analizadas con la herramienta estadística SPM5 (Statistical Parametric Mapping, software del Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, Gran Bretaña; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) implementado en el programa Matlab 7.0 (MathWorks, Natick, MA). Las imágenes fueron tratadas en un PC dotado del sistema operativo Windows XP.

Los tres primeros volúmenes (correspondientes a los seis segundos iniciales de estabilización de la señal) de cada sujeto fueron descartados y los 226 restantes se utilizaron para el posterior análisis. El SPM es una herramienta informática que permite analizar estadísticamente la información recogida en las imágenes de RM, PET o EEG. Este programa considera los valores de intensidad de cada vóxel como variable dependiente; la variable independiente estaría constituida por las condiciones bajo las que recogemos los datos funcionales, en nuestro caso, las condiciones definidas como “estímulos congruentes” y “estímulos incongruentes”. El preprocesamiento de las imágenes consistió en:

- Corrección del movimiento, mediante realineación (calculada en base a la mínima diferencia de cuadrados según tres traslaciones y tres rotaciones en los ejes cartesianos) de los volúmenes conforme a un volumen de referencia. Se tomó como referente el primer volumen de la serie funcional.

- Normalización espacial de cada sujeto a fin de transformar el espacio de los volúmenes de cada uno de los sujetos en un espacio estándar para todos los sujetos, correspondiente al espacio MNI (Montreal Neurological Institute). Para llevar a cabo esta normalización se utilizó el Template T2 que proporciona el software SPM5. Previa a este paso se realizó una reorientación manual de las imágenes para hacerlas coincidir con la orientación del Template T2 del programa. Esta reorientación fue llevada a cabo por un único investigador, quien introdujo manualmente los parámetros de traslación y rotación precisos que dejaban las imágenes con el origen de coordenadas situado en la comisura anterior y una orientación axial correspondiente al plano imaginario que contiene la comisura anterior y la comisura posterior (la línea AC-PC). El proceso de normalización utilizó una “affine registration” (transformación de 12 parámetros: 3 rotaciones, 3 traslaciones, 3 zooms y 3 “recortes”) para ajustar el tamaño y la posición de la imagen adecuándola al template de referencia. En el proceso de normalización, el tamaño del vóxel original fue convertido a un vóxel isotrópico de 3mm.
- Suavizado (“smoothing”) de la intensidad de las imágenes funcionales normalizadas en base a un núcleo (“kernel”) gaussiano tridimensional. El filtrado incrementa la relación señal/ruido y posibilita una distribución de los datos más adecuada a una curva gaussiana, con ello se incrementa la validez de los posteriores análisis estadísticos (Ashburner y Friston, 1999). El núcleo viene definido por su característica FWHM (“Full Width at Half Maximum”) que fue igual a 8.
- Definición del modelo estadístico: Mediante la matriz diseño (*Design Matrix*) se definió cada condición según una función de base tipo box-car convoluada con la respuesta hemodinámica (*Box-car convolved with hrf*), es decir como la suma temporal y espacial de la variación de señal según funciones hemodinámicas correspondientes a las presentaciones sucesivas (en bloque) de cada estímulo; que correspondería a una función de base en forma de almena (cuya longitud representa la duración del bloque) desfasada en el tiempo con respecto al primer

instante de presentación de la condición. Especificar un modelo para el estudio equivaldría a definir los regresores (funciones temporales que modulan la respuesta) para todas las condiciones del paradigma presentado, es decir traducir matemáticamente las hipótesis en cuanto a la forma de las respuestas (variable dependiente, intensidad de señal de cada vóxel, Y) asociadas a cada condición experimental (bloques de “estímulos congruentes”, bloques de “estímulos incongruentes” y bloques de reposo). La matriz diseño (X) agrupa los regresores definidos para cada condición. De este modo, se construyó un modelo lineal general (GLM) que descompone la señal medida en cada vóxel como una combinación lineal de regresores. En otras palabras, indicando el punto temporal en el que comenzó cada condición de la tarea, SPM estima la respuesta BOLD y muestra qué regiones cerebrales presentan mayor nivel de activación en cada una de las condiciones en comparación a otra condición o a los bloques de reposo.

- Estimación estadística del modelo: Para cada sujeto, se estimaron los parámetros del modelo definido en la matriz diseño sobre las imágenes realineadas, normalizadas y suavizadas. En todos los casos se efectuó un filtrado de las bajas frecuencias mediante un HPF (*High-Pass Filter*) de 408 Hz (2 veces la duración de la mínima secuencia de repetición) que elimina las variaciones lentas de origen fisiológico (latido cardíaco, respiración) o propiamente debidas a la secuencia de adquisición de la señal. En términos matemáticos, estimar el modelo consiste en efectuar una regresión lineal de los datos de cada vóxel sobre el total de los regresores teóricos definidos en la matriz de diseño (en nuestro caso, la función *box-car convolved with hrf*); con tal de estimar los parámetros beta (coeficientes de regresión) que minimicen la varianza del error residual. En base a esta estimación individual del modelo, para cada sujeto se estudió las diferencias en el nivel de activación de cada vóxel entre las diferentes condiciones:
 - a. Congruente > Reposo
 - b. Incongruente > Reposo
 - c. Reposo > Congruente

- d. Reposo > Incongruente
- e. Congruente > Incongruente
- f. Incongruente > Congruente

Tras el GLM se generó para cada individuo y contraste un mapa estadístico en el que el valor de cada vóxel representa la magnitud de la diferencia de la señal BOLD entre las dos condiciones contrastadas. Estas imágenes obtenidas fueron tratadas grupalmente mediante un análisis de segundo orden.

4.2.4.3 Análisis de segundo orden.

Estos mapas de activación obtenidos por cada contraste y en cada sujeto fueron incluidos en un análisis de segundo orden de efectos aleatorios (RFX). Para una exploración inicial de dichos efectos se utilizó una prueba T-Student bilateral que nos permitió examinar las regiones activadas en cada condición de forma coincidente en todos los sujetos del estudio así como la comparación intergrupala de cada condición. Como resultado se generaron unos mapas estadísticos (SPM) donde el valor de cada vóxel representa el valor de T con un p -valor derivado de una prueba T-Student para una o dos muestras independientes (*One Sample T-test* o *Two Sample-T-test*).

Con objeto de valorar las diferencias inter-grupales en los patrones de activación (efecto del Grupo) se implementó un análisis de la varianza (ANOVA) "Full Factorial" introduciendo, para cada sujeto, los contrastes de cada condición por separado. Este modelo permite examinar las diferencias de activación cerebral entre condiciones (Congruente vs. Incongruente), entre grupos (Control vs. Alcohol) así como la interacción de ambos factores (Control Congruente vs. Incongruente vs. Alcohol Congruente vs. Incongruente). En un primer paso, se computaron los contrastes para identificar regiones cerebrales activadas durante ambas condiciones con respecto a los bloques de reposo (Cong+Incong > Reposo) y desactivadas (Reposo > Cong+Incong); y luego se procedió a calcular los contrastes de cada condición por separado. En un segundo paso se examinó el efecto de la condición (Congruente vs.

Incongruente), es decir, se identificaron las regiones cerebrales con mayor nivel de activación en una condición con respecto a otra. Sin embargo, esas diferencias pueden deberse tanto a diferencias en el nivel de activación como de desactivación. Por ello, los resultados fueron enmascarados inclusivamente con el contraste de activación y desactivación total (Cong+Incong vs. Reposo). Este paso permite discriminar de entre las regiones con activación diferencial entre condiciones, aquellas que se deben a una mayor o menor activación durante una condición con respecto a la otra, de aquellas que se deben a mayor o menor desactivación durante una condición con respecto a la otra. Como en el primer paso, se procedió a examinar tanto el efecto positivo (Congruente > Incongruente) como el negativo (Incongruente > Congruente). En un tercer paso se hizo lo mismo para el factor grupo examinando el efecto positivo (grupo Control > Alcohol) y negativo (Alcohol > Control). Este análisis muestra las diferencias inter-grupales en la activación o desactivación cerebral durante ambas condiciones.

Por último se estudió la interacción entre ambos factores: Condición x Grupo. La interacción positiva ($\text{Control}_{\text{Incong-Cong}} > \text{Alcohol}_{\text{Incong-Cong}}$) muestra aquellas regiones cerebrales con mayor activación diferencial entre condiciones en el grupo control con respecto al grupo alcohol; y la interacción negativa, aquellas que son mayores en el grupo Alcohol ($\text{Alcohol}_{\text{Incong-Cong}} > \text{Control}_{\text{Incong-Cong}}$).

Los resultados muestran el valor de T de los clústeres (agrupaciones de vóxeles) que muestran activación diferencial por la condición o por el grupo. Este valor de T se puede mostrar utilizando diferentes umbrales de significación y se puede corregir el grado de significación necesario para considerarse significativo (p -valores) con respecto a todo el volumen cerebral mediante la corrección FWE (Family-Wise Error). Para los contrastes básicos (aquellos que comparan las condiciones de la tarea con la condición de reposo) se utilizó un umbral de significación de $p < 0.05$ corregido con la tasa de FWE, mostrando sólo clústeres formados por más de 20 vóxeles consecutivos. De acuerdo al aumento en el orden del análisis realizado se utilizaron umbrales decrecientes para mostrar los resultados. Para mostrar los resultados del efecto Condición (Cong vs. Incong) se seleccionó un umbral de $p < 0.0001$ (sin

corregir) y una extensión de 10 vóxeles. En el caso del efecto Grupo se seleccionó un umbral de $p < 0.005$ (sin corregir) y una extensión de 10 vóxeles. Por último, para mostrar las regiones cerebrales que mostraron interacción Grupo x Condición se empleó un umbral de $p < 0.01$ (sin corregir) y una extensión de 10 vóxeles.

4.2.4.4 Análisis de regresión.

Mediante la función de regresiones múltiples de SPM5 se examinó las posibles correlaciones entre los contrastes principales (Cong+Incong > Reposo e Incong > Cong) y los parámetros derivados del análisis del rendimiento en la tarea (porcentaje de aciertos y tiempos de reacción), de impulsividad (BIS-Total), y parámetros de la historia toxicológica (años de consumo de alcohol, edad de inicio y cantidad de alcohol consumida). Este análisis muestra qué regiones del patrón de activación durante la tarea (Cong+Incong > Reposo) o del patrón de activación diferencial (Incong > Cong) se encuentran asociadas a dichos parámetros. El umbral que se utilizó en este análisis fue de $p < 0.001$ y 5 vóxeles consecutivos.

5.3. RESULTADOS

5.3.1 Resultados conductuales.

El análisis del número de respuestas correctas, y sus tiempos de reacción se resumen en la tabla 5.2 y figura 5.7, 5.8 y 5.9. Un primer análisis exploratorio reveló que los pacientes cometieron más errores que los controles especialmente en los ensayos de la condición incongruente, que se debían a un mayor número de omisiones que de comisiones. En cuanto a los tiempos de reacción, los pacientes mostraron ser más lentos que los alcohólicos en ambas condiciones aunque las diferencias no fueron significativas.

El ANOVA, un análisis más completo que tiene en cuenta todas las variables, confirmó dichos resultados mostrando un claro efecto CONDICIÓN (Congruente vs. Incongruente) tanto en los aciertos como en los tiempos de reacción (en la condición incongruente se cometieron más fallos y hubieron

mayores tiempo de reacción) incluyendo ambos grupos. Este resultado refleja la interferencia o efecto Stroop observado en todas sus versiones. También parece haber un efecto GRUPO (Control vs. Alcohol) ligeramente significativo en el caso de los aciertos y que no llegó a ser significativo en el caso de los tiempos de reacción, indicando un rendimiento ligeramente peor en el caso de los alcohólicos, aunque como ya se ha mencionado, no llegó a ser significativo en el caso de los tiempos de reacción. Por último se observó una interacción CONDICIÓN x GRUPO en el caso de los aciertos, pero no en los tiempos de reacción. Es decir que los pacientes presentaron más diferencia entre la condición incongruente y congruente (más fallos en la primera) que los controles. Es decir, presentaron una mayor interferencia en los aciertos que los controles. Sin embargo, no ocurrió lo mismo en los tiempos de reacción ya que la diferencia en el tiempo de reacción entre ensayos incongruentes y congruentes (mayor en los primeros) no fue diferente en los pacientes y los controles (Tabla 5.3 y 5.4).

Variable dependiente	Controles		Pacientes		Comparación	
	Media	DT	Media	DT	T-student	p-valor
% Errores	Totales	5,34 ± 5,37	9,45 ± 7,99		-2,06	0,046
	Omisiones-Congruente	0,17 ± 0,48	0,89 ± 1,52		-2,01	0,058
	Incongruente	1,13 ± 2,35	2,84 ± 3,50		-1,84	0,076
	Comisiones-Congruente	3 ± 3,28	2,53 ± 2,12		0,572	0,570
	Incongruente	4,38 ± 5,14	5,63 ± 6,03		-0,72	0,474
% Aciertos	Totales	94,66 ± 5,37	90,55 ± 7,99		2,06	0,046
	Congruente	95,81 ± 3,09	94,45 ± 4,49		0,97	0,339
	Incongruente	93,50 ± 6,98	86,64 ± 12,97		2,13	0,042
	Congruente-Incongruente	2,40 ± 5,79	8,45 ± 12,20		-2,05	0,051
Tiempo Reacción	Total	806,25 ± 128,80	884,87 ± 165,76		-1,79	0,080
	Congruente	738,38 ± 128,28	814,81 ± 151,89		-1,83	0,074
	Incongruente	875,25 ± 138,59	958,18 ± 188,92		-1,70	0,097
	Incongruente-Congruente	136,87 ± 65,48	143,37 ± 78,99		-0,30	0,764

Tabla 5.2: Puntuación Stroop escáner. Promedio y DT de los tiempos de los errores, aciertos, y tiempos de reacción para cada condición y su diferencia, y la comparación inter-grupal.

ANOVA: Aciertos

Factor	Niveles	F	gl	p-valor
Condición	Cong.-Incong.	16,33	[1,43]	<0,001
Grupo	Control-Alcohol	4,24	[1,43]	0,046
Interacción Condición*Grupo		4,82	[1,43]	0,034

Tabla 5.3: ANOVA Aciertos Stroop. Resultado del ANOVA de medidas repetidas sobre el número de aciertos.

ANOVA: Tiempos de Reacción

Factor	Niveles	F	gl	p-valor
Condición	Cong.-Incong.	169,44	[1,43]	<0,001
Grupo	Control-Alcohol	3,26	[1,43]	0,078
Interacción Condición*Grupo		0,09	[1,43]	0,765

Tabla 5.4: ANOVA TR Stroop. Resultado del ANOVA de medidas repetidas sobre los tiempos de reacción.

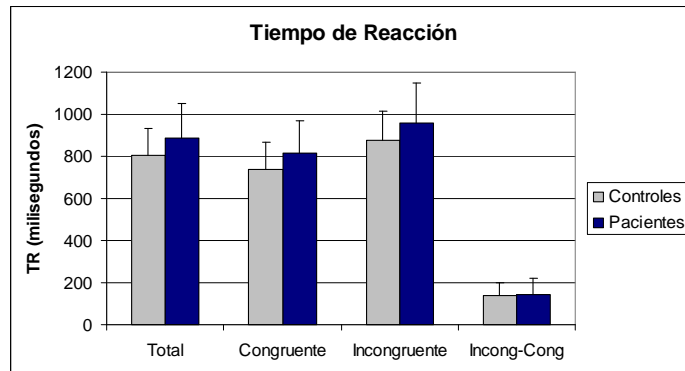


Figura 5.7: TR Stroop. Promedio de los tiempos de reacción para cada condición de la tarea Stroop. Este gráfico muestra el promedio grupal del tiempo de reacción medio para todos los ensayos exceptuando los errores por omisión. Los tiempos de reacción fueron medido como el tiempo, en milisegundos, que pasa desde que aparece el estímulo hasta que el sujeto responde. Aunque los pacientes presentaron tiempos de reacción más largos que los controles, no hubieron diferencias significativas en dichas puntuaciones.

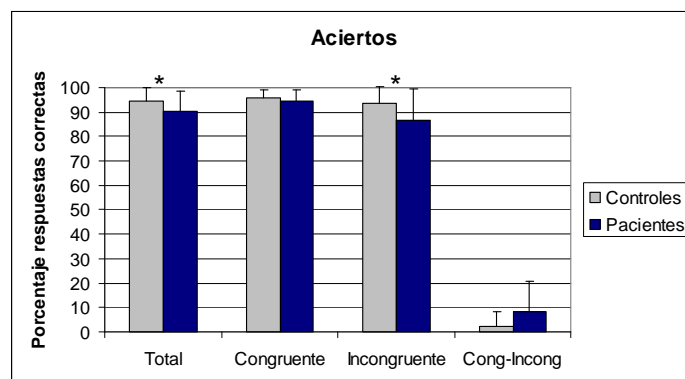


Figura 5.8: Aciertos Stroop. Promedio del número de aciertos en cada condición de la tarea Stroop. Este gráfico muestra el promedio grupal del número de aciertos durante la tarea en cada condición, así como la diferencia entre condiciones para cada grupo. Los errores, por tanto incluyen omisiones y comisiones. Los pacientes presentaron menos aciertos totales, debido a un mayor número de errores en la condición incongruente de la tarea así como una mayor diferencia en los errores diferenciales entre condiciones.

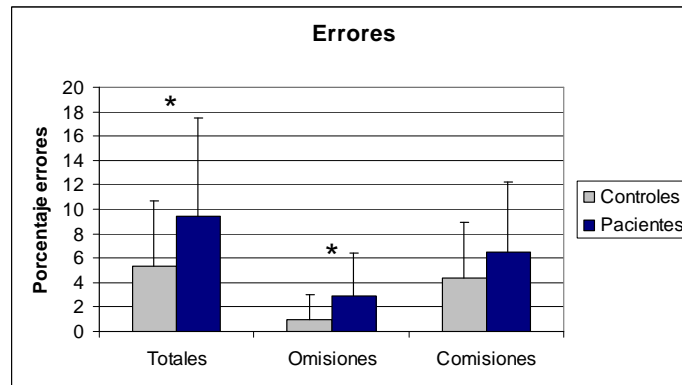


Figura 5.9: Errores Stroop. Promedio del número de errores especificando los que se deben a errores pos comisión y por omisión. Este gráfico muestra el promedio grupal del número de errores. Los pacientes presentaron mayor número de errores totales debido a un mayor número de errores por omisión y no de comisión que los controles.

5.3.2 Resultados de fMRI.

Los resultados de las activaciones observadas en los distintos niveles del análisis se presentan según se muestra en la figura 5.10.

En primer lugar se examinó el patrón de activación cerebral mientras los sujetos realizaban la tarea en comparación a cuando no (Cong > Reposo, Incong > Reposo y Cong+Incong > Reposo) en ambos grupos por separado. Como era de esperar, se observó un gran solapamiento en dicho patrón tanto entre las dos condiciones como entre los dos grupos. En la tabla 5.6 aparecen todas las regiones activadas por la tarea indicando sus coordenadas, tamaño del clúster, Áreas de Brodmann (BA), y puntuación T del vóxel de mayor significación del clúster utilizando un umbral de significación de $p < 0.05$ con una corrección FWE.

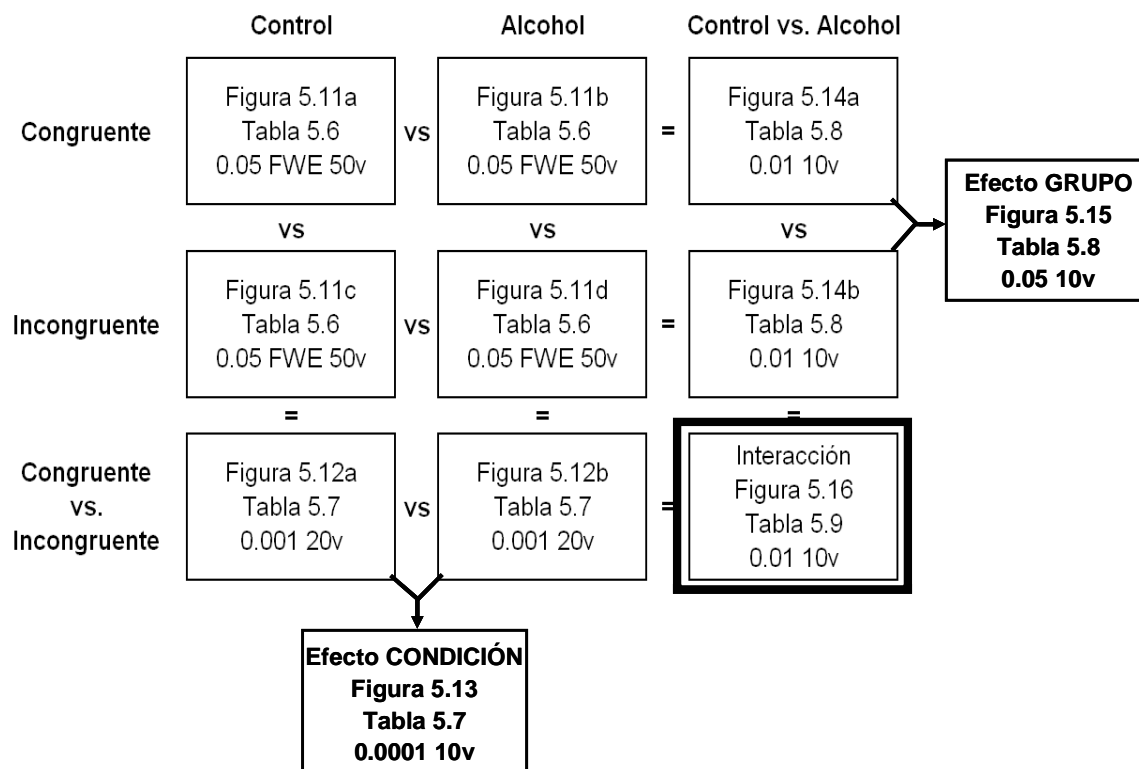


Figura 5.10: Esquema análisis fMRI. Representación esquemática de las figuras que corresponden a cada nivel del análisis incluyendo los umbrales utilizados en

Las regiones activadas y desactivadas durante la tarea se enumeran en la tabla 5.6 y se muestran en la figura 5.11. Dicho patrón de activación abarcó de forma bilateral un gran número de regiones sensoriales (occipito-temporales), atencionales (parietales, distintas regiones del tálamo, colículos superiores), premotoras y motoras (corteza precentral y suplementaria), los lóbulos anterior y posterior del cerebelo y núcleos pontinos, la parte anterior de la ínsula, y varias regiones prefrontales involucradas en los procesos cognitivos como el dmPFC/ACC, el dIPFC y el IFG. Las regiones desactivadas incluyeron al vmPFC, PCC, córtex temporo-parietal inferior, giros pre y postcentral y córtex temporal. Como se ha descrito en el apartado 2.6.2.3, todas estas regiones pertenecen a la red-por-defecto, la cual es desactivada durante tareas que orientan la atención hacia estímulos externos.

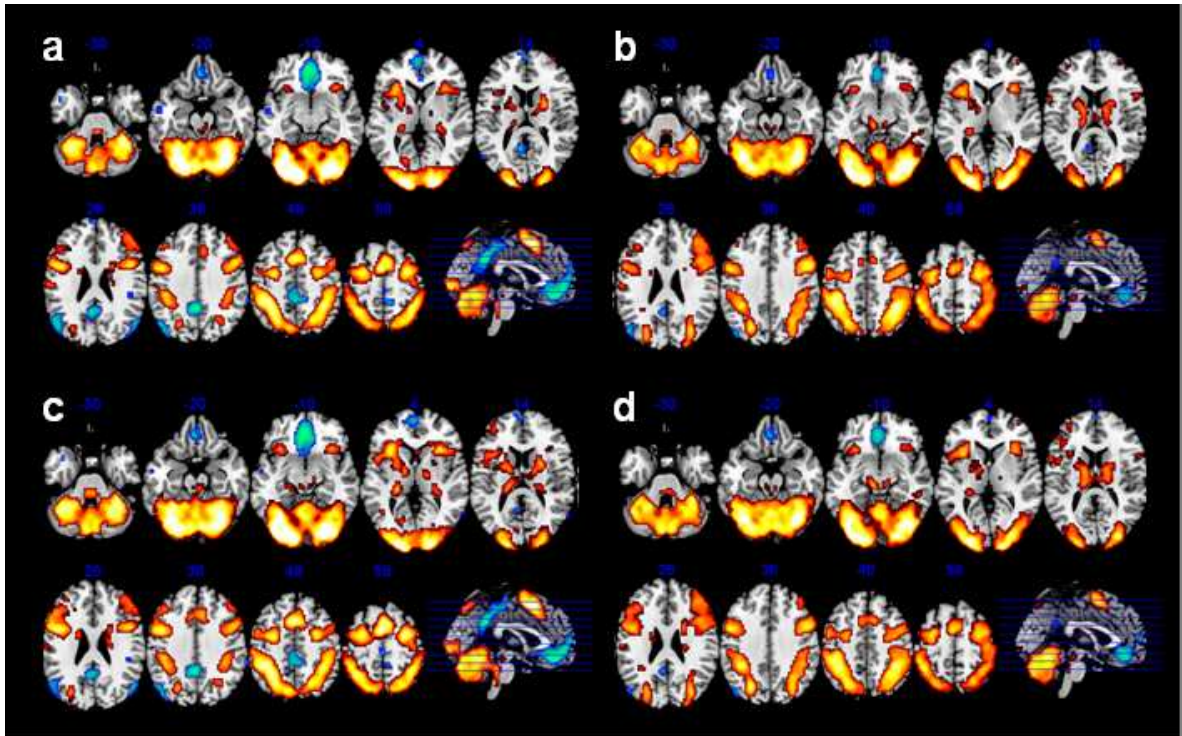


Figura 5.11. Resultados fMRI I (básico). Patrón de activación y desactivación durante las dos condiciones del estudio versus reposo en los dos grupos. Tal y como muestra la figura 5.10 esta imagen muestra los patrones de activación/desactivación del grupo control durante la condición congruente (a) e incongruente (c) y del grupo alcohol en la condición congruente (b) e incongruente (d). Los tonos cálidos indican activación (Cong o Incong > Reposo), y los tonos fríos desactivación (Reposo > Cong o Incong). Dicho patrón de activación se muestra sobre un juego de cortes axiales. El número que aparece sobre cada corte indica la coordenada del eje z.

Activación durante la tarea (Cong+Incong > Reposo)

Región	Subregión	BA	Hemisferio	T	x,y,z (mm)
Córtex Occipito-Temporal	Giro occipital inferior, medio y lingual, Cuña	17/18/19	Derecho	22.13	18 -90 -6
Córtex Occipito-Temporal	Giro occipital inferior, medio y lingual, Cuña	17/18/19	Izquierdo	22.78	-12 -96 -6
Córtex Occipito-Temporal	Giro fusiforme y Temporal inferior	37/20	Derecho	22.65	30 -78 -12
Córtex Occipito-Temporal	Giro fusiforme y Temporal inferior	37/20	Izquierdo	22.16	-27 -90 -12
Lóbulo Parietal	Giro Parietal superior e inferior	7/40/39	Derecho	16.61	39 -42 48
Lóbulo Parietal	Giro Parietal superior e inferior	7/40/39	Izquierdo	18.32	-42 -39 45
Lóbulo Parietal	Giro Postcentral	3/2/1	Derecho	10.95	42 -18 60
Lóbulo Parietal	Giro Postcentral	3/2/1	Izquierdo	6.51	-42 -18 60
Lóbulo Frontal	Giro Precentral, Córtex Premotor	6/4	Derecho	14.82	30 -3 57
Lóbulo Frontal	Giro Precentral, Córtex Premotor	6/4	Izquierdo	14.54	-30 -3 57
Lóbulo Frontal	Giro Frontal medial y superior (dmPFC/ACC)	6/8/32	Bilateral	16.19	-3 9 54
Lóbulo Frontal	Giro Frontal inferior (IFG) y medio	9/6	Derecho	15.41	51 9 30
Lóbulo Frontal	Giro Frontal inferior (IFG) y medio	9/6	Izquierdo	14.56	-45 3 33
Lóbulo Frontal	Giro dorsolateral (dlPFC) y frontal inferior (IFG)	46/44/45	Derecho	10.11	51 36 30
Lóbulo Frontal	Giro dorsolateral (dlPFC) y frontal inferior (IFG)	46/44/45	Izquierdo	9.65	-45 30 30
Insula	Porción anterior	13	Derecho	11.87	33 21 3
Insula	Porción anterior	13	Izquierdo	13.51	-30 24 -3
Cerebelo (Hemisferio)	Lóbulo anterior		Derecho	15.46	24 -54 -24
Cerebelo (Hemisferio)	Lóbulo anterior		Izquierdo	15.81	-24 -51 -27
Cerebelo (Vermis)	Lóbulo anterior		Bilateral	15.24	-3 -60 -12
Cerebelo	Lóbulo posterior		Derecho	12.45	27 -69 -48
Cerebelo	Lóbulo posterior		Izquierdo	11.77	-30 -66 -48
Tálamo	Núcleos ventro- y antero-lateral, medial-dorsal		Derecho	7.79	15 -15 0
Tálamo	Núcleos ventro- y antero-lateral, medial-dorsal		Izquierdo	8.53	-15 -9 -3
Tálamo	Pulvinar		Derecho	8.66	24 -33 9
Tálamo	Pulvinar		Izquierdo	9.77	-24 -30 0
Estriado	Putamen, Globo Pálido, Caudado		Derecho	9.50	15 -6 15
Estriado	Putamen/Globo Pálido/Caudado		Izquierdo	10.37	-15 -3 9
Mesencéfalo	Colículo superior, Núcleo subtalámico		Derecho	9.00	6 -27 -15
Mesencéfalo	Colículo superior, Núcleo subtalámico		Izquierdo	10.15	-6 -27 -12
Tronco encefálico	Puente y Bulbo Raquídeo		Bilateral	9.50	0 -33 -30
Desactivación durante la tarea (Reposo > Cong+Incong)					
Córtex Temporo-Parietal	Giro Temporal Medio y Angular	39/19	Izquierdo	10.69	-48 -75 33
Córtex Temporo-Parietal	Giro Temporal Medio y Angular	39/19	Derecho	8.34	54 -69 27
Lóbulo Temporal	Middle and Superior Temporal Gyrus	21/38	Izquierdo	7.68	-45 6 -39
Córtex Fronto-Parietal	Giro Precentral, Postcentral	4/3	Derecho	7.52	-18 -33 66
Córtex Fronto-Parietal	Giro Precentral, Postcentral	4/3	Izquierdo	6.03	18 -33 72
Lóbulo Frontal	Giro Frontal Medial (rACC)	10/11/32/24	Bilateral	12.23	-3 42 -12
Corteza Cingulada	Córtex Cingulado Posterior y Precuña	31/5/6/7	Bilateral	10.15	-3 -48 30

Tabla 5.6: Resultados fMRI I (básico). Esta tabla contiene las regiones cerebrales activadas (parte superior) o desactivadas (parte inferior) durante los bloques congruente e incongruentes con respecto a los bloques de reposo, especificando las áreas de Brodmann (BA), el valor T y coordenadas en el espacio MNI del vóxel de

5.3.2.1 Efecto principal de la CONDICIÓN

A continuación se examinó el efecto de la condición (Congruente vs. Incongruente) para ambos grupos por separado (Figuras 5.12) y globalmente (Figura 5.13, tabla 5.7). De nuevo, se observó un gran solapamiento entre el patrón de activación diferencial (Incongruente vs. Congruente) entre ambos grupos. Todos los participantes hiperactivaron regiones de la red atencional anterior y posterior (según Mesulam 1990) (o simplemente de la red atencional fronto-parietal) durante la condición incongruente con respecto a la condición congruente. Esta hiperactivación se observó en el dmPFC, córtex parietal superior e inferior, precuña y córtex temporal. Además la condición también mostró efecto en otras regiones sensoriales como las cortezas occipito-temporales o el tálamo; y regiones relacionadas con funciones cognitivas como el dACC, dlPFC, giro frontal inferior, ínsula, lóbulos anterior y posterior del cerebelo y el puente. El efecto principal contrario (Congruente > Incongruente) reveló un mayor nivel de actividad durante la condición congruente que durante la incongruente en el vmPFC y la corteza parietal inferior. Sin embargo, mediante el enmascaramiento de dichos contrastes con los mapas de activación/desactivación general, se pudo comprobar que dichas diferencias de activación entre condiciones se debían a una mayor desactivación de estas regiones (pertenecientes a la red cerebral por defecto) durante la condición incongruente que durante la congruente y no a una mayor actividad durante la congruente con respecto a la incongruente.

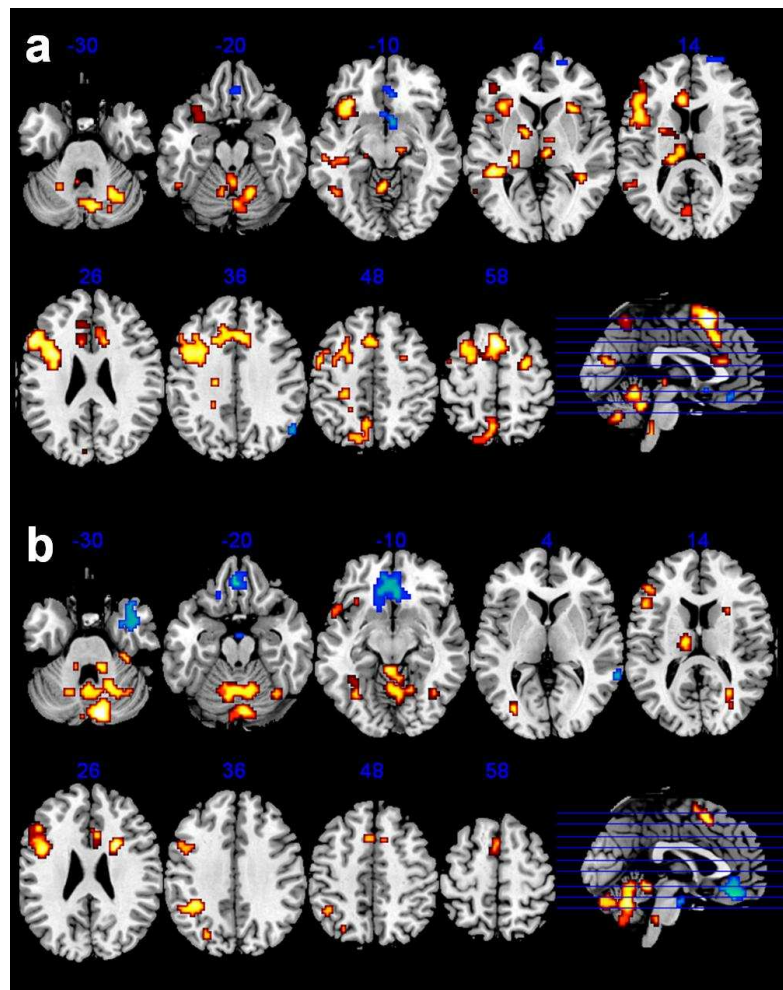


Figura 5.12: Resultados fMRI CONDICIÓN prueba T. Patrón diferencial de activación/desactivación entre las dos condiciones comparadas con una prueba T-Student en los controles (a) y pacientes (b) por separado. En tonos cálidos se observa aquellas regiones más activas durante la condición incongruente que la congruente, y en tonos fríos, las más desactivadas durante la condición incongruente con respecto a la congruente.

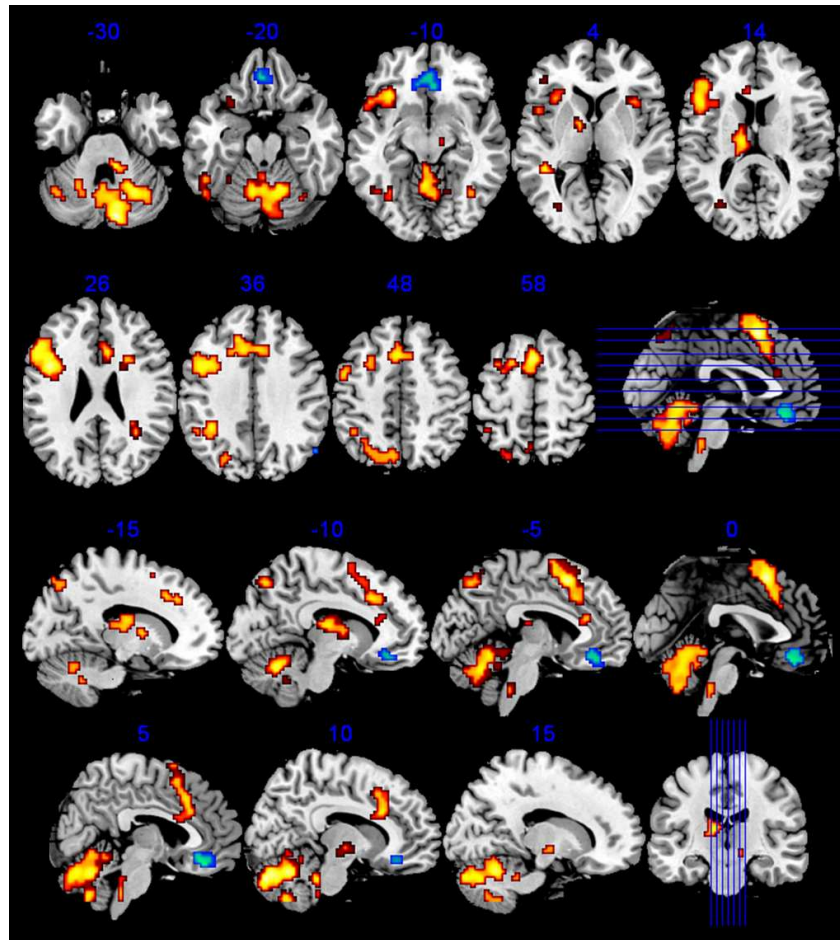


Figura 5.13: Resultados fMRI CONDICIÓN ANOVA. Patrón diferencial de activación/desactivación entre las dos condiciones revelado como el efecto CONDICIÓN sobre toda la muestra en el ANOVA. En tonos cálidos se observa aquellas regiones con un efecto positivo (Incongruente > Congruente), y en tonos fríos un efecto negativo (Congruente > Incongruente). El análisis de máscaras comprobó que ésta última diferencia de activación se debía a una mayor desactivación durante la condición incongruente con respecto a la congruente. Dicho patrón de activación se muestra sobre un juego de cortes axiales (mitad superior) y otro de cortes sagitales (mitad inferior). El número que aparece sobre cada corte indica la coordenada en el eje z (en axial) o x (en sagital).

Efecto principal de la CONDICIÓN: Incongruente > Congruente

Región	Subregión	BA	Hemisferio	Tamaño clúster núm voxels.	T	Coord. MNI x y z
Córtex Occipito-Temporal	Giro Temporal inferior y Fusiforme	37/20	Izquierdo	79	4.83	-51 -51 -18
Lóbulo Temporal	Giro Temporal superior y medio	41	Izquierdo	33	5.53	-42 -39 0
Lóbulo Parietal	Giro Parietal superior e inferior	7/40	Izquierdo	172	5.57	-36 -45 36
Lóbulo Parietal	Pre-cuña	7	Izquierdo	86	5.00	-9 -72 51
Lóbulo Frontal (medial)	Área Motora Suplementaria, dACC	6/8/9/24/32	Bilateral	627	6.98	-3 15 54
Lóbulo Frontal (medial)	Córtex Cingulado Anterior	32/24	Izquierdo	16	4.85	-6 30 18
Lóbulo Frontal (lateral)	Insula, Giro Frontal Inferior	13/47	Derecho	31	4.84	39 15 0
Lóbulo Frontal (lateral)	Giro Frontal medio (dlPFC)	6/8/9/46	Izquierdo	310	6.91	-30 24 -3
Lóbulo Frontal (lateral)	Giro Frontal inferior (vlPFC), Insula	45/46/47/13	Izquierdo	317	6.32	-42 6 27
Cerebelo	Lóbulo posterior	n.a.	Derecho	15	5.35	27 -36 -45
Cerebelo	Lóbulo anterior	n.a.	Izquierdo	17	4.96	-30 -39 -36
Cerebelo	Lóbulo anterior	n.a.	Bilateral	863	6.75	9 -81 -30
Cerebelo	Lóbulo posterior	n.a.	Derecho	73	6.04	24 -75 -45
Tálamo	Núc. Ventral, Pulvinar, Dorsal lateral y medial	n.a.	Derecho	78	5.36	-12 -15 12
Tálamo	Núc. Ventral anterior	n.a.	Derecho	20	5.21	-12 -3 6
Tálamo	Núcleo Subtalámico	n.a.	Derecho	19	4.73	12 -9 -3
Tronco encefálico	Bulbo Raquídeo y Puente	n.a.	Bilateral	49	5.59	9 -36 -30

Efecto principal de la CONDICIÓN: Congruente > Incongruente

Lóbulo Frontal (medial)	Córtex Cingulado Anterior rostral (vmPFC)	11/32	Bilateral	95	5.63	3 36 -18
Lóbulo Parietal	Giro Parietal inferior	39	Derecho	14	4.78	51 -66 42

Tabla 5.7: Resultados fMRI CONDICIÓN ANOVA. Lista de las regiones cerebrales que mostraron un efecto positivo de la condición (parte superior, Incongruente > Congruente) o negativo (parte inferior, Congruente > Incongruente) sobre toda la muestra. Al igual que en todas las tablas de la sección, se especifica las áreas de Brodmann (BA), el valor T del vóxel de mayor significación de cada región así como sus coordenadas en el espacio MNI.

5.3.2.2 Efecto principal del GRUPO.

Se compararon los grupos examinando cada condición por separado (Figuras 5.14a y 5.14b) y también ambas condiciones juntas (Figura 5.15, Tabla 5.8). El efecto principal del Grupo reveló que el grupo Alcohol presentaba una menor activación del dmPFC, y la corteza parietal superior (dos regiones de la red atencional frontoparietal y anterior). Por el contrario, el grupo Alcohol presentó una mayor activación de un gran número de regiones sensoriales como regiones occipito-temporales y occipito-parietales, regiones de asistencia cognitiva como el cerebelo, regiones subcorticales como el caudado y el núcleo subtalámico, regiones frontales laterales como el IFG, giro precentral y medio y regiones frontales ventro-mediales como el vmPFC, y región subgenual de rACC. De nuevo, un análisis más detallado enmascarando los resultados con los mapas de activación y desactivación reveló que todas estas diferencias grupales se deben a que el grupo Alcohol hiperactivó estas regiones en relación al grupo Control, excepto las diferencias en el vmPFC las

cuales se deben a una menor desactivación (o hipo-desactivación) por parte del grupo Alcohol.

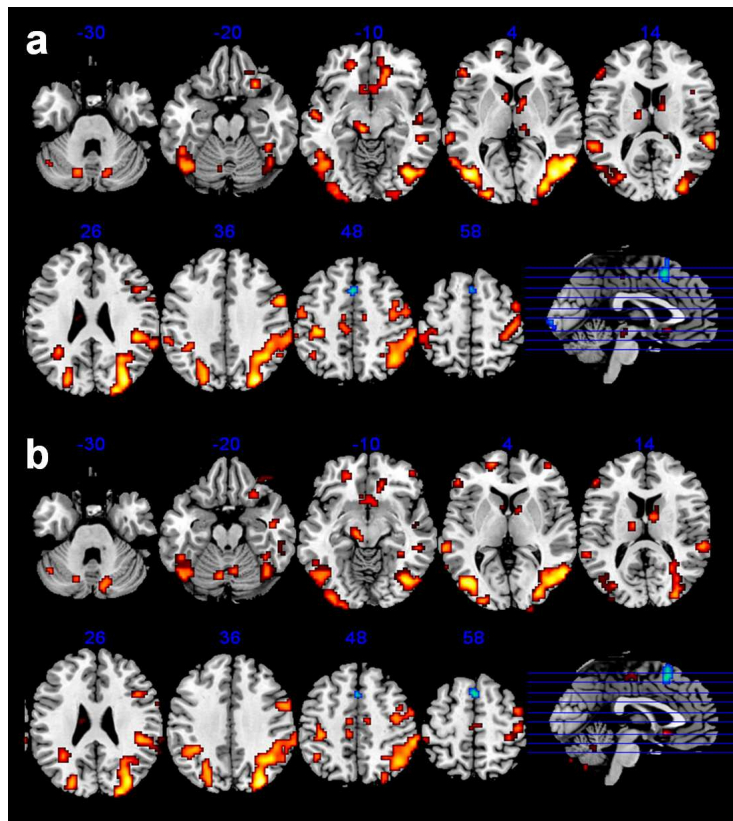


Figura 5.14: Resultados fMRI GRUPO prueba T. Patrón diferencial de activación/desactivación entre grupos comparadas con una prueba T-Student en la condición congruente (a) e incongruente (b) por separado. En tonos cálidos se observa aquellas regiones más activadas por los pacientes, y en tonos fríos, por los controles. Por evitar redundancia, el análisis de máscaras se muestra en el efecto GRUPO del ANOVA (siguiente análisis).

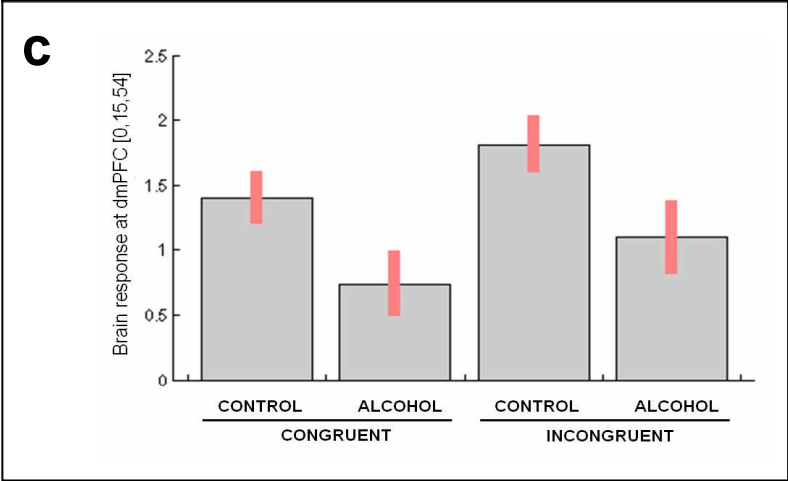
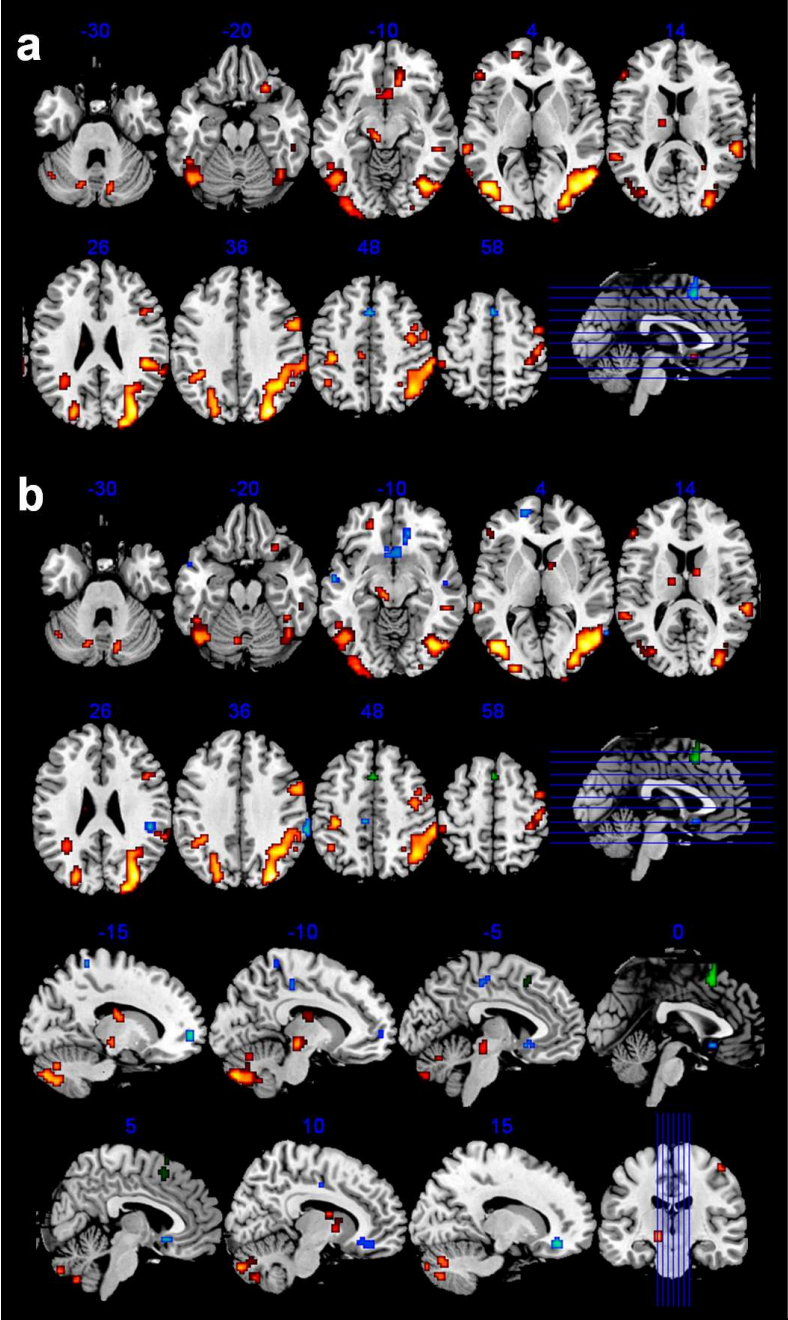


Figura 5.15: Resultados fMRI GRUPO ANOVA. Patrón diferencial de activación/desactivación entre grupos revelado como el efecto GRUPO en el ANOVA (incluyendo las dos condiciones de la tarea). En la parte superior (a) se muestran en tonos cálidos aquellas regiones con un efecto positivo (Alcohol > Control), y en tonos fríos un efecto negativo (Control > Alcohol). En la parte inferior (b) se muestran los mismos resultados aplicando las máscaras de activación/desactivación. Por consiguiente el efecto negativo se muestra ahora en verde, y el efecto positivo queda dividido en regiones más activadas por los pacientes en tonos cálidos y regiones menos desactivadas por los pacientes en tonos fríos. Dicho patrón de activación se muestra sobre un juego de cortes axiales (mitad superior) y otro de cortes sagitales (mitad inferior). El número que aparece sobre cada corte indica la coordenada en el eje z (en axial) o x (en sagital).

Efecto principal del GRUPO: Control > Alcohol									
Región	Subregión	BA	Hemisferio	Tamaño clúster núm. voxels.	T	Coord. MNI x y z			Másc.
Lóbulo Frontal (medial)	Giro Frontal medial y superior	Bilateral	8/6	27	3.48	0	15	54	Act
Lóbulo Parietal	Giro Parietal superior	Izquierdo	7	11	3.89	-21	-54	72	Act
Efecto principal del GRUPO: Alcohol > Control									
Córtex Occipito-Temporal	Precuña, Cuña, Giro Occ/Temp medio y Fusiforme	Derecho	18/19/37/39	1148	5.31	45	-72	3	Act
Córtex Occipito-Temporal	Giro Occipital y Temporal medio, Fusiforme	Izquierdo	18/19/37/39	439	5.19	-42	-75	3	Act
Córtex Occipito-Parietal	Giro Parietal inferior	Derecho	18/19/7/40	287	5.58	30	-81	36	Act
Lóbulo Parietal	Cuña, Precuña	Izquierdo	7/19	126	4.10	-21	-78	39	Act
Lóbulo Parietal	Giro Parietal inferior	Izquierdo	40	77	4.07	-33	-51	30	Act
Lóbulo Parietal	Giro Postcentral	Izquierdo	3/2	50	3.91	-36	-30	48	Act
Lóbulo Parietal	Giro Postcentral	Derecho	3	132	3.51	45	-21	60	Act
Córtex Temporo-Parietal	Giro Temporal superior	Izquierdo	22/40	25	3.51	-60	-45	18	Act
Lóbulo Temporal	Giro Temporal medio superior	Izquierdo	22	14	3.38	-63	-33	3	Act
Lóbulo Temporal	Giro Temporal medio	Derecho	22	15	3.25	51	-36	-9	Act
Lóbulo Frontal (lateral)	Giro Frontal inferior	Derecho	47	13	4.20	27	24	-21	Act
Lóbulo Frontal (lateral)	Giro Frontal inferior	Izquierdo	45	22	3.86	-51	36	6	Act
Lóbulo Frontal (lateral)	Giro Frontal inferior	Derecho	9/6	50	4.05	57	3	33	Act
Lóbulo Frontal (lateral)	Giro Frontal medio, Precentral	Derecho	46/9	19	3.28	42	15	21	Act
Lóbulo Frontal (medial)	Córtex Cingulado Anterior rostral, vmPFC	Derecho	11/32	30	3.66	18	36	-12	Desact
Lóbulo Frontal (medial)	Giro Frontal medial rostral (vmPFC)	Izquierdo	10	16	3.55	-15	57	0	Desact
Lóbulo Frontal (medial)	Córtex Cingulado Anterior y subgenual (rACC)	Bilateral	32/25	12	3.17	3	18	-9	Desact
Lóbulo Frontal (medial)	Giro Frontal medial, PCC	Izquierdo	6	11	2.99	-9	-27	48	Desact
Cerebelo	Lóbulo Posterior	Izquierdo	n.a.	91	4.28	-12	-78	-39	Act
Cerebelo	Lóbulo Posterior	Derecho	n.a.	38	4.01	9	-87	-36	Act
Cerebelo	Lóbulo Posterior	Derecho	n.a.	25	3.09	6	-69	-48	Act
Caudado	Cuerpo	Izquierdo	n.a.	16	3.32	-12	-12	18	Act
Mesencéfalo	Núcleo subtalámico, Substantia nigra	Izquierdo	n.a.	28	3.78	-9	-24	-9	Act

Tabla 5.8: Resultados fMRI GRUPO ANOVA. Lista de las regiones cerebrales que mostraron un efecto positivo del grupo (parte superior, grupo Control > Alcohol) o negativo (parte inferior, grupo Alcohol > Control) durante las dos condiciones. Se especifica las áreas de Brodmann (BA), el valor T del vóxel de mayor significación de cada región así como sus coordenadas en el espacio MNI.

5.3.2.3 Interacción CONDICIÓN x GRUPO.

Por último se examinó la interacción entre los dos factores del modelo. Las regiones resultantes en este análisis son regiones cuya diferencia de

activación entre las condiciones incongruente y congruente es distinta entre grupos.

Primero se examinó la interacción $\text{Control}_{\text{Incong} > \text{Cong}} > \text{Alcohol}_{\text{Incong} > \text{Cong}}$, es decir, regiones que muestran mayor diferencia de activación entre condiciones en el grupo Control que en el grupo Alcohol. Pues bien, este comportamiento se observó en el dmPFC, el lóbulo posterior del cerebelo y la corteza parahipocampal/giro fusiforme. Al enmascarar con la activación-desactivación se observó que las tres regiones eran más activadas diferencialmente durante la condición incongruente respecto de la congruente, en los controles que en los pacientes.

A continuación se examinó la interacción inversa: $\text{Alcohol}_{\text{Incong} > \text{Cong}} > \text{Control}_{\text{Incong} > \text{Cong}}$, es decir, regiones que el grupo Alcohol activó más que el grupo Control durante la condición incongruente respecto de la congruente. Pues bien, este comportamiento se observó en el vmPFC, tálamo, puente, putamen, giro precentral y corteza temporal. La mayoría de estos clústeres se debían a que los pacientes, con respecto a los controles, hiperactivaron más durante la condición incongruente respecto a la congruente dichas regiones. Sin embargo, no fue así para el vmPFC ni el córtex temporal. Las regiones temporales se encontraban dentro del mapa de desactivación, es decir, que la interacción se debía a que fueron menos desactivadas por los pacientes durante la condición incongruente respecto de la congruente. El caso de las regiones ventromediales requiere especial atención ya que estaban localizadas justo en zonas de transición de activación a desactivación, es decir, se localizaron justo en el límite entre zonas activadas y zonas desactivadas observándose parte de esos clústeres dentro de zonas activadas (que los pacientes activan más que los controles durante la condición incongruente respecto de la congruente) y zonas desactivadas (que los pacientes desactivan menos que los controles durante la condición incongruente respecto de la congruente) (Figura 5.17).

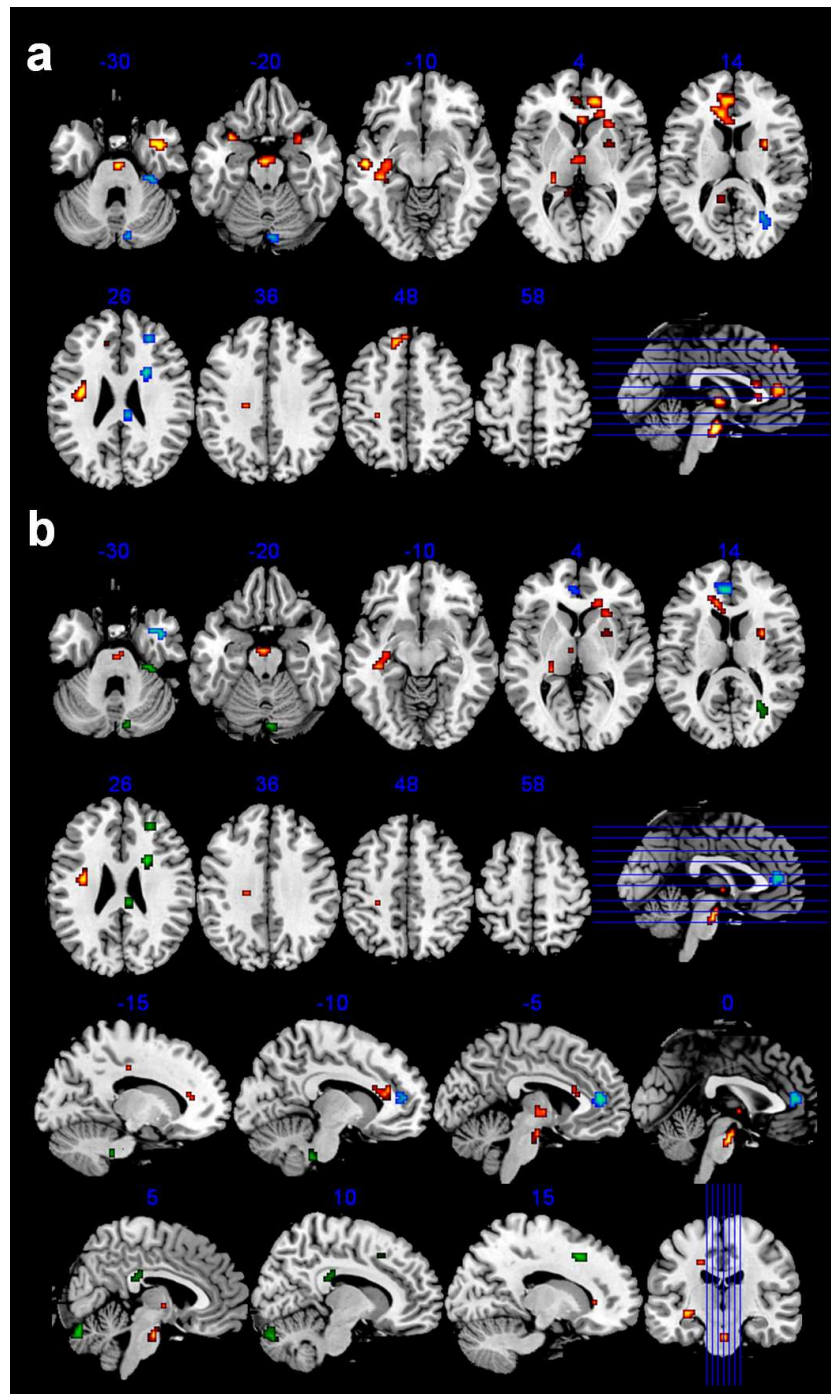


Figura 5.16: Resultados fMRI GRUPOXCONDICIÓN. Patrón de activación/desactivación mostrando interacción entre el factor GRUPO y el factor CONDICIÓN en el ANOVA. En la parte superior (a) se muestran en tonos cálidos aquellas regiones con un efecto positivo ($\text{Alcohol}_{\text{Incong} > \text{Cong}} > \text{Control}_{\text{Incong} > \text{Cong}}$), y en tonos fríos un efecto negativo ($\text{Control}_{\text{Incong} > \text{Cong}} > \text{Alcohol}_{\text{Incong} > \text{Cong}}$). En la parte inferior (b) se muestran los mismos resultados aplicando las máscaras de activación/desactivación. Por consiguiente el efecto negativo se muestra ahora en verde, y el efecto positivo queda dividido en regiones con tonos fríos (menos desactivadas durante la condición incongruente con respecto a la congruente en el grupo Alcohol respecto el grupo Control) y tonos cálidos (aquellas

regiones más activadas durante la condición incongruente con respecto a la congruente en el grupo Alcohol respecto el grupo Control). Dicho patrón de activación se muestra sobre un juego de cortes axiales (mitad superior) y otro de cortes sagitales (mitad inferior). El número que aparece sobre cada corte indica la coordenada en el eje z (en axial) o x (en sagital).

Interacción CONDITION x GROUP: Control (Incong>Cong) > Alcohol (Incong>Cong)

Región	Subregión	BA	Hemisferio	Tamaño clúster núm. voxels.	T	Coord. MNI x y z	Másc.
Lóbulo Temporal	Giro Parahipocampal y Fusiforme	20/36	Derecho	17	3.01	33 -27 -30	Act
Lóbulo Frontal (medial)	Córtex Cingulado anterior	32	Derecho	11	3.39	15 15 45	Act
Cerebelo	Lóbulo Posterior	n.a.	Derecho	27	3.18	6 -84 -24	Act

Interacción CONDITION x GROUP: Alcohol (Incong>Cong) > Control (Incong>Cong)

Lóbulo Temporal	Giro Temporal Medio	21	Izquierdo	17	3.66	-51 -15 -9	Desact
Lóbulo Temporal	Giro Temporal Superior	38	Derecho	16	3.32	39 15 -39	Desact
Lóbulo Temporal	Giro Temporal Superior y Medio	21/28/47	Derecho	46	3.26	45 6 -36	Desact
Lóbulo Frontal (medial)	Córtex Cingulado anterior rostral, vmPFC	32/10/9/24	Izquierdo	95	3.33	-6 24 18	Act/Desact
Lóbulo Frontal (medial)	Córtex Cingulado anterior rostral (rACC)	32/10	Derecho	20	3.10	15 42 3	Act/Desact
Lóbulo Frontal (medial)	Giro frontal medial superior	8	Izquierdo	19	2.81	-12 39 51	Desact
Lóbulo Frontal (lateral)	Giro Frontal inferior	47	Izquierdo	11	3.07	-33 12 -18	Act
Lóbulo Frontal (lateral)	Giro Precentral	4	Izquierdo	28	3.60	-36 -12 27	Act
Tálamo	Núcleo Medial Dorsal	n.a.	Bilateral	25	3.37	-6 -12 0	Act
Tálamo	Pulvinar	n.a.	Izquierdo	62	3.29	-33 -15 -6	Act
Tronco encefálico	Puente	n.a.	Bilateral	52	4.48	3 -15 -27	Act
Putamen		n.a.	Derecho	19	3.83	30 3 12	Act

Tabla 5.9: Resultados fMRI CONDICIÓNXGRUPO. Lista de las regiones cerebrales que mostraron interacción GRUPO x CONDICIÓN. Se especifica las áreas de Brodmann (BA), el valor T del vóxel de mayor significación de cada región así como sus coordenadas en el espacio MNI. La última columna indica dentro de qué mapa (activación o desactivación) se encontraba cada cluster

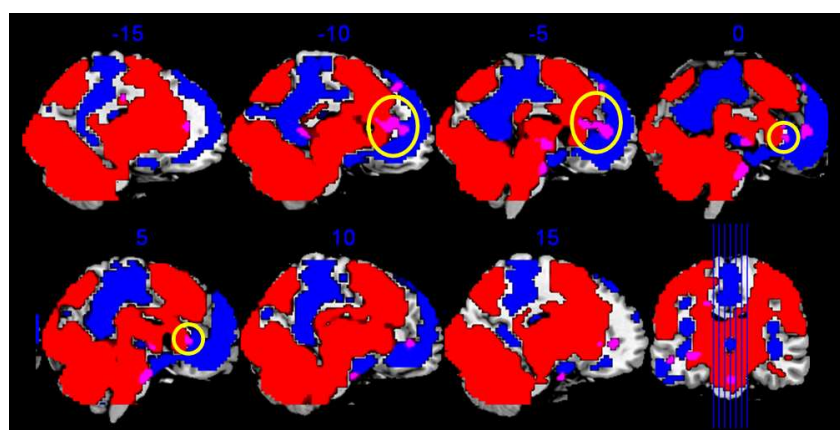


Figura 5.17: Mapas activación-desactivación. Serie de cortes axiales mostrando las regiones activadas (en rojo) y desactivadas (azul) sobre los que se muestran en púrpura las regiones que presentaron interacción positiva CONDICIÓN x GRUPO (Alcohol_{Incong>Cong} > Control_{Incong > Cong}). Se puede observar como dichos clústeres se localizan a caballo entre zonas activadas y desactivadas.

5.3.3 Correlaciones.

El análisis de regresiones múltiples mostró varias correlaciones significativas (Tabla 5.10) entre la activación de algunas regiones y algunos parámetros de impulsividad, historia toxicológica y rendimiento en la tarea.

En primer lugar, aquellos sujetos (incluyendo a toda la muestra) que tuvieron más respuestas correctas en ambas condiciones presentaron menor actividad de la corteza prefrontal dorso lateral (Figura 5.18a). En cuanto a los tiempos de reacción, aquellos sujetos con mayores tiempos de reacción presentaron mayor actividad del PCC que correspondía a una menor desactivación de esta región durante la tarea con respecto al reposo. Además, también presentaron mayor actividad diferencial (Incong > Cong) el dmPFC, IFG, giro parietal superior, cerebelo, caudado, putamen y un clúster que contenía al núcleo subtalámico y parte de la sustancia negra derecha.

En segundo lugar, aquellos sujetos con mayores consumos de alcohol (incluyendo sólo a los pacientes) presentaron una menor actividad del estriado durante la tarea. Los sujetos con más años de abuso presentaron mayor activación del cerebelo durante la tarea en general y mayor activación diferencial (Incong > Cong) en el dlPFC. También presentaron una menor desactivación del vmPFC y el PCC durante la tarea y en la condición incongruente con respecto a la congruente. Además, activaron el puente menos que los sujetos con menos años de consumo.

En tercer lugar, aquellos sujeto con mayor impulsividad total presentaron más activación total y diferencial (Incong > Cong) en la corteza occipito-temporal derecha. Además, los más impulsivos presentaron menor activación del dmPFC durante la tarea y una menor desactivación diferencial (Incong > Cong) del vmPFC. Además, los sujetos más impulsivos también activaron menos el cerebelo en la condición incongruente en relación a la congruente.

Correlación	Región	BA	Hemisferio	Tamaño clúster núm voxels.	T	Coord. MNI x y z
Aciertos Total --- (Cong+Incong>Reposo)						
Positiva	n.s.					
Negativa	Córtex prefrontal dorsolateral	46	Izquierdo	8	3.90	-42 42 30
Aciertos Cong>Incong --- (Incong>Cong)						
RT Total --- (Cong+Incong>Reposo)						
Positiva	n.s.					
Negativa	Córtex Cingulado Posterior	23/31	Bilateral	13	4.03	3 -21 36
RT Incong>Cong --- (Incong>Cong)						
Positiva	Giro Parietal Superior	7/40	Izquierdo	41	4.62	-12 -66 63
	Sust. Negra, Nuc. Subtalámico	n.a.	Derecho	51	4.56	15 -15 -9
	Cerebelo, Lóbulo Posterior	n.a.	Derecho	69	4.51	18 -69 -24
	Caudado, Putamen	n.a.	Izquierdo	42	4.45	-18 -6 21
	Giro Frontal Inferior	9	Izquierdo	20	4.34	-51 6 33
	ACC, dmPFC	32	Izquierdo	21	4.22	-9 18 45
Negativa	n.s.					
Cantidad --- (Cong+Incong>Reposo)						
Positiva	n.s.					
Negativa	Putamen	n.a.	Derecho	21	6.54	27 -6 12
	Putamen, Globo Pálido	n.a.	Izquierdo	20	5.54	-27 -9 -3
Cantidad --- (Incong>Cong)						
Años Abuso --- (Cong+Incong>Reposo)						
Positiva	Cerebelo, Lóbulo Posterior	n.a.	Derecho	5	4.05	27 -69 -48
Negativa	Puente	n.a.	Derecho	13		9 -24 -27
	Córtex Cingulado Posterior	31	Bilateral	10	4.73	0 -42 36
	Córtex Prefrontal ventro-medial	11	Derecho	6	4.53	9 57 0
Años Abuso --- (Incong>Cong)						
Positiva	Córtex Prefrontal dorsolateral	46	Izquierdo	14	4.57	-48 39 21
Negativa	Córtex Cingulado Posterior	31	Bilateral	14	4.87	0 -24 60
	Córtex Prefrontal ventro-medial	11	Derecho	81	6.03	18 51 -9
BIS Total --- (Cong+Incong>Reposo)						
Positiva	Córtex Occipitotemporal	37	Derecho	10	4.17	48 -66 0
Negativa	ACC, dmPFC	32	Bilateral	15	3.56	3 18 48
BIS Total --- (Incong>Cong)						
Positiva	Córtex Occipitotemporal	37	Derecho	6	4.55	57 -39 -15
Negativa	Córtex Prefrontal ventro-medial	11	Derecho	14	4.59	21 33 0
	Cerebelo, Lóbulo Anterior	n.a.	Derecho	9	5.06	21 -30 -21

Tabla 5.10. Correlaciones Impulsividad con fMRI. Lista de las regiones cerebrales que mostraron una correlación positiva o negativa significativa con alguna de las variables conductuales, de impulsividad o de la historia toxicológica. En este análisis se utilizaron dos contrastes: el de la activación general (Cong+Incong > Reposo) y el de la activación diferencial (Incong > Cong). Se especifica las áreas de Brodmann (BA), el valor T del vóxel de mayor significación de cada región así como sus coordenadas en el espacio MNI.

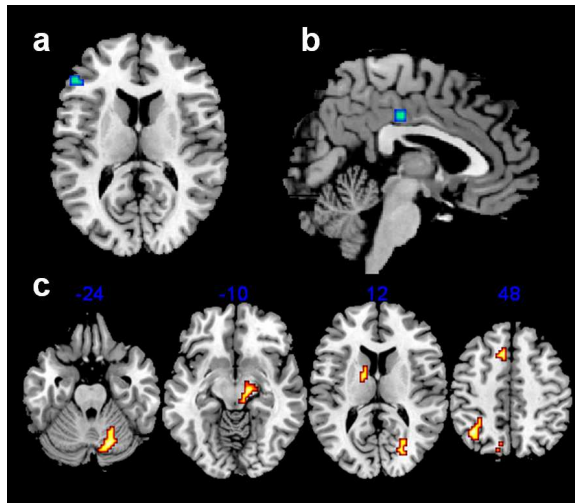


Figura 5.18: Resultados fMRI. Correlaciones fMRI-rendimiento. Regiones cuya activación general (a y b) o activación diferencial (c) estuvo asociada al número de aciertos (a) o a los tiempos de reacción (b y c). Los clústeres rojos indican correlación positiva mientras que los azules indican correlación negativa. El número que aparece sobre cada corte indica la coordenada en el eje y.

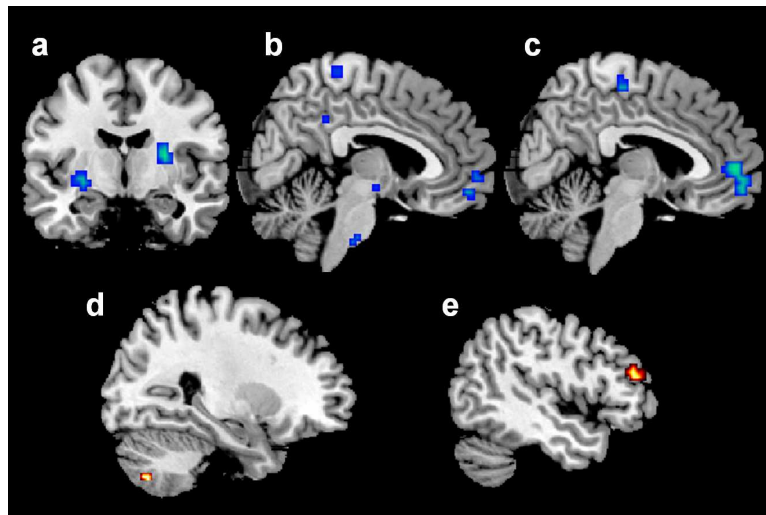


Figura 5.19: Resultados fMRI. Correlaciones fMRI-toxicología. Regiones cuya activación general (a, b y d) o activación diferencial (c y e) estuvo asociada a la cantidad de alcohol consumida (a) o a los años de abuso de alcohol (b, c, d y e). Los clústeres rojos indican correlación positiva mientras que los azules indican correlación negativa.

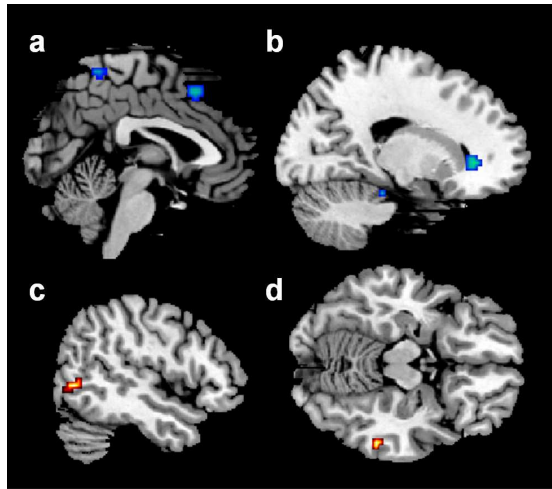


Figura 5.20: Resultados fMRI. Correlaciones fMRI-impulsividad. Regiones cuya activación general (a, y c) o activación diferencial (b y d) estuvo asociada a la impulsividad total (BIS-Total). Los clústeres rojos indican correlación positiva mientras que los azules indican correlación negativa.

Aparte de estas correlaciones se realizaron otras correlaciones de interés entre regiones activadas y desactivadas con objeto de identificar una relación causal entre ellas. En el caso del efecto Grupo se vieron algunas regiones activadas y otras desactivadas. Se correlacionó la actividad del dmPFC (hipoactivado en los pacientes) con el nivel de activación de la región desactivada vmPFC (en concreto la región subgenual del ACC, hipodesactivado en los pacientes) observándose una correlación negativa ($R=-0.404$ y $p=0.006$) (Figura 5.21).

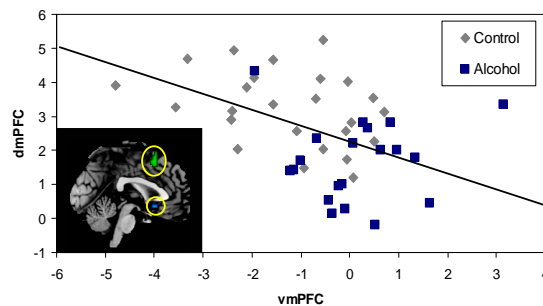


Figura 5.21: Correlación dmPFC-vmPFC. Correlación negativa entre el dmPFC y vmPFC indicando una posible relación causal entre la hipoactivación del dmPFC y la hipo-

desactivación del vmPFC por parte de los pacientes. La correlación incluye a todos los sujetos de la muestra. $R=-0.404$ $p=0.006$.

5.4. DISCUSIÓN ESTUDIO II.

En cuanto a los resultados conductuales durante la tarea, los pacientes mostraron tiempos de reacción más largos (aunque no llegaron a ser significativos) que los pacientes pero no mostraron más interferencia. En cambio, sí cometieron más fallos especialmente en la condición incongruente manifestado por la interacción Grupo X Condición. Previamente se han encontrado altas tasas de error por comisión en paradigmas como el *Continuous Performance Test* (CPT) y Go-NoGo (Bjork et al 2004a; Kamarajan et al 2005), y tiempos de reacción aumentados en la tarea de *Stop Signal* (Goudriaan et al 2006); sin embargo no se han encontrado estos efectos en la tarea Stroop. Esta discrepancia puede ser debida a los distintos componentes que estos tests miden. Sin embargo, esta falta de diferencias en los tiempos de reacción es útil a la hora de explicar los procesos compensatorios que el cerebro pone en marcha para presentar un rendimiento “normal”.

En cuanto a los resultados de fMRI, por motivos de organización, hemos dividido la discusión en tres apartados: a) activación general durante la tarea (Cong+Incong > Reposo); b) efecto de la condición (Cong vs. Incong), c) efecto del grupo (Control vs. Alcohol), d) interacción (Control_{Incong} > Cong vs. Alcohol_{Incong} > Cong).

5.4.1. Activación general durante la tarea.

La ejecución de la tarea (incluyendo ambas condiciones y en ambos grupos) con respecto al reposo activó un gran número de regiones cerebrales que hemos dividido en cuatro tipos de regiones: sensoriales, atencionales, motoras y cognitivas.

En primer lugar, las regiones **sensoriales** incluyeron a la corteza visual primaria, involucrada en el procesamiento básico de los estímulos visuales,

pero también secundarias, correspondientes a un procesamiento más específico de los atributos de los estímulos como la forma, el color, el significado, etc. Estas regiones visuales secundarias incluyeron regiones occipito-temporales (más involucradas en el reconocimiento de los estímulos) y occipito-parietales (más involucradas en el procesamiento espacial de los estímulos).

Las regiones que intervienen en los procesos **atencionales** (ver apartado 2.6.2) se vieron también fuertemente activados al realizar la tarea e incluyeron regiones del sistema de *arousal* (troncoencéfalo), del sistema atencional posterior (colículos superiores del mesencéfalo, núcleo pulvinar del tálamo, y corteza parietal superior e inferior) y del sistema atencional anterior (corteza prefrontal medial y dorsolateral, ganglios de la base). También se activaron regiones pertenecientes a otras redes atencionales como la red de control fronto-parietal (ínsula anterior y opérculo frontal). La activación de estas regiones reflejan el estado atencional que requiere la tarea en comparación a los bloques de reposo. Como también se explica en el siguiente apartado, parte de la actividad de las regiones sensoriales se debe no sólo al procesamiento básico de los estímulos sino también a la modulación de dichas regiones (incremento de actividad) por parte de los procesos atencionales. De hecho, una de las regiones más activadas bilateralmente durante la tarea es la región visual V5 (región occipito-temporal) que procesa el color de los estímulos, reflejando un procesamiento del color más cuidadoso que otros atributos del estímulo por el requerimiento atencional de la tarea (responder al color).

Aparte, se vio activación de la corteza **motora** (seguramente debida a la continua ejecución de movimientos de los dedos para dar la respuesta) y premotoras (posiblemente debida a la preparación de dichos movimientos) en comparación al reposo. Algunas estructuras como el cerebelo participan tanto en la modulación motora como en procesos cognitivos o atencionales, de hecho, también se vio una fuerte activación del cerebelo. Se sabe que el cerebelo con sus extensas conexiones sirve de apoyo a funciones clásicamente asociadas con el lóbulo frontal, incluyendo atención selectiva, aprendizaje verbal, producción de palabras, resolución de problemas,

planificación, y memoria de trabajo (Courchesne et al 1994; Schmahmann 2010). Por lo que asumimos que la actividad del cerebelo, no solo se debe a la coordinación motora que requiere la respuesta de apretar los botones, sino también al requerimiento de atención selectiva (al color) y sostenida de la tarea.

Las regiones **cognitivas** incluyeron distintas partes de la corteza prefrontal incluyendo al dlPFC, IFG y las regiones más dorsales del ACC. Como se ha explicado en el apartado de funciones ejecutivas, estas regiones son necesarias para la correcta ejecución de la tarea Stroop con todos los subprocesos que ella conlleva (atención sostenida, atención selectiva, inhibición de respuesta, monitorización de la tarea, control cognitivo o ajuste de la ejecución tras una respuesta errónea...). Más adelante se volverá sobre este punto para profundizar más e intentar explicar las alteraciones cognitivas observadas en pacientes.

Por otro lado, además de este patrón de activación, se observó la desactivación de una serie de regiones que constituyen la red cerebral por defecto. Este patrón incluyó al vmPFC (rACC), PCC y precuña, córtex temporo-parietal, y giros postcentral y precentral. Esta red ha sido ampliamente estudiada y se ha descrito en el apartado 2.6.2.3. Como allí se menciona, esta red es suprimida durante tareas que requieren atención externa especialmente orientada a un objetivo (Buckner et al 2008; Gusnard et al 2001; Laird et al 2009). Por lo tanto es lógico encontrarla desactivada durante la tarea respecto a los bloques de reposo. De hecho, se encontró que aquellos sujetos que menos desactivaban el PCC presentaban RT más largos y además activaron más el cerebelo, córtex parietal, IFG y dmPFC (regiones involucradas en la atención, control motor e inhibición de respuesta). Estas correlaciones aportan información acerca del correlato neural del factor "Velocidad de procesamiento" que Rios et al. (2004) definieron a partir de un análisis factorial de estudios lesionales. De nuevo, volveremos sobre esta red para explicar algunas alteraciones encontradas en los pacientes.

5.4.2 Efecto de la **CONDICIÓN**.

De forma similar al apartado anterior, el efecto **CONDICIÓN** mostró que, en la muestra global, la condición incongruente fue acompañada (respecto de la condición congruente) de una mayor activación en distintas regiones sensoriales (occipito-temporales), regiones atencionales de la red posterior (núcleo pulvinar del tálamo, precuña y giro parietal inferior y superior), y anterior (dmPFC), así como en otras regiones de apoyo cognitivo como el cerebelo, y regiones cognitivas como el dACC, IFG, o la dIPFC. La mayor activación de las regiones sensoriales y atencionales durante la condición incongruente reflejan un aumento en los requerimientos atencionales con respecto a la condición congruente. En la condición incongruente, el color de la tinta y el significado de la palabra dejan de coincidir por lo que las respuestas más automáticas que se venían dando durante la condición congruente cesan y el sujeto se ve forzado a aumentar la atención sobre la dimensión relevante (el color) del estímulo y a intentar filtrar la información de la dimensión irrelevante (semántica) del estímulo con objeto de dar una respuesta correcta. Parece que la “carrera de caballos” que siguen estos dos tipos de información desde las regiones sensoriales más básicas hasta las regiones motoras que darán la respuesta, requieren de la hiperactivación de estas regiones sensoriales y atencionales. Se sabe por estudios previos que la intensificación de las regiones sensoriales es una forma de aumentar el control atencional sobre un atributo del estímulo y que las regiones atencionales son más activadas cuando los requerimientos atencionales se hacen también mayores.

Sin embargo, el punto central de esta comparación, es la hiperactivación de las regiones cognitivas. Como en la mayoría de estudios que han empleado la tarea de Stroop, nuestro estudio también encontró una hiperactivación del dACC, el dIPFC, y el IFG al comparar ambas condiciones. Esto respalda y otorga validez al experimento ya que ha sido capaz de aislar el efecto de la interferencia y un correlato neural semejante al de estudios previos. En cuanto a la activación del ACC, se vio una activación espacialmente continua que iba de zonas dorso-caudales a zonas más rostrales. Estudios previos también encontraron activación del dACC mediante fMRI (McDonald et al 2000;

Peterson et al 1999) o PET (Bench et al 1993; Pardo et al 1991; Pardo et al 1990) aunque cada vez existe más evidencia del papel diferencial de distintas regiones del cíngulo anterior. El análisis de correlaciones interregionales llevado a cabo por Peterson et al. (1999) con 34 sujetos mostró que el ACC estaría funcionalmente ligado a múltiples regiones cerebrales: los aspectos sensoriales, memoria de trabajo y vigilancia estarían posicionados más rostralmente y la selección de la respuesta, planificación motora y respuesta motora más caudalmente. Como se ha expuesto en el apartado 2.6.3. la hiperactivación del dmPFC (dACC) puede reflejar la detección de conflicto presente en la condición incongruente (Carter et al 1998; Carter et al 2000) en la que la información semántica y el color del estímulo compiten por una respuesta motora. Los estímulos activan un proceso automático de respuesta verbal que interfiere con el nombramiento de los colores. Al ser la lectura un proceso más automático, responder a la información semántica constituye una respuesta prepotente que hay que inhibir generando así una interferencia que explicaría el mayor esfuerzo atencional y la activación de regiones de control ejecutivo. En este sentido, la función del dACC sería la de evaluar la necesidad de ajustar el control atencional para la correcta ejecución en el test (McDonald et al 2000). Según la teoría del control del conflicto (ver apartado 2.6.3.1.) el ACC (aparte de detectar errores en la respuesta) detecta el conflicto en cada ensayo incongruente y precede (o señala) a una activación del dlPFC en el siguiente ensayo asociada a una disminución del conflicto. Es decir, parece que el ACC detecta el conflicto y se lo indica al dlPFC para que ejerza un mayor control cognitivo. Este mayor control cognitivo por parte del dlPFC se postula que incrementa el procesamiento de estímulos relevantes para la tarea (el color), más que inhibir estímulos irrelevantes (semántica), lo cual lo realizaría hiperactivando las regiones atencionales y de procesamiento del color comentadas anteriormente tal y como ocurre en nuestro experimento. En nuestro estudio, la activación del dlPFC correlacionó negativamente con el número de aciertos totales sugiriendo que aquellos sujeto con más errores activaron más el dlPFC como medida para aumentar el control cognitivo. Además de la activación del ACC, el efecto condición activó también otras regiones involucradas en procesos de inhibición de respuesta como la parte más dorsal del dmPFC (o área motora pre-suplementaria), el giro frontal inferior

y el núcleo subtalámico (Aron 2007; Picton et al 2007; Simmonds et al 2007). Esta comparación también evidenció una mayor activación del cerebelo (y núcleos pontinos asociados). De hecho, aquellos sujetos con mayor interferencia (diferencia entre los RT de la condición incongruente respecto de la congruente) presentaron mayor activación de estas regiones (dmPFC, IFG, n. subtalámico y cerebelo) y otras (caudado, giro parietal superior). De acuerdo a los últimos hallazgos sobre el papel del cerebelo en las funciones cognitivas, interpretamos dicha hiperactivación en la condición incongruente como un mecanismo por el que el cerebelo contribuye más a las funciones cognitivas cuando los requerimientos son mayores. En este caso, el mayor requerimiento atencional durante la condición incongruente pudo hacer al PFC pedir todavía más capacidad de procesamiento al cerebelo que durante la condición congruente.

Además, también se vio un efecto negativo de la **CONDICIÓN** (regiones más activadas durante la condición congruente que incongruente) en el vmPFC y el giro parietal inferior, dos regiones que pertenecen a la red-por-defecto. El efecto sobre estas regiones se debió a que se desactivaron más durante la condición incongruente que durante la condición congruente. Este resultado es novedoso por el hecho de que la mayoría de estudios sobre la tarea Stroop utiliza diseños "*event-related*" más orientados a detectar activaciones discretas asociados a eventos discretos; o utilizan diseños en bloque que no incluyen la condición de reposo. Los diseños en bloques, como el nuestro permiten evidenciar regiones activadas durante procesos mantenidos en el tiempo. Podemos interpretar que el mayor esfuerzo atencional que supone la condición incongruente implica una mayor desactivación de la red-por-defecto.

5.4.3. Efecto del GRUPO.

Para estudiar el efecto **GRUPO** se comparó el patrón de activación general durante la tarea (Cong+Incong > Reposo) entre grupos. Dicha comparación mostró una menor activación del dmPFC y el giro parietal superior por parte del grupo Alcohol con respecto al grupo Control. Como ya se ha expuesto, el dmPFC es una parte central de la red atencional anterior

involucrada en la atención ejecutiva. Está involucrado en la integridad de las categorías clínicas de “atención dividida”, “atención de preparación”, “inhibición” y “atención sostenida”. Su disfunción daría lugar, entre otros síntomas, a perseveraciones, distractibilidad o trastornos de vigilancia o de concentración. Pues bien, según nuestro estudio, el grupo de abusadores de alcohol, caracterizados por una alta impulsividad, presentan significativamente una menor activación de esta región al realizar la tarea en comparación al grupo control. Este hallazgo se suma al de otros estudios realizados en consumidores de cocaína, en los que también se ha visto una menor activación de dicha región (aunque en algunos estudios aparece un poco más rostral) durante la ejecución de tareas que requieren inhibición de respuesta como la tarea Stroop (Bolla et al 2004), la tarea “Go-No Go” (Hester et al 2004; Kaufman et al 2003), Stop-Signal (Li and Sinha 2008) y tareas de memoria de trabajo (Tomasi et al 2007). Lo mismo se ha visto en consumidores de opiáceos (Fishbein et al 2007; Forman et al 2004) y de marihuana (Eldreth et al 2004; Hester et al 2004). Dado que esta región se ha visto implicada en estudios de funciones ejecutivas (Braver and Barch 2002; Bush et al 2000; Duncan and Owen 2000; Ullsperger and von Cramon 2001) se propuso que el consumo de drogas podría hacer a los consumidores más vulnerables a problemas disejecutivos (deterioro de las EF). Sin embargo, otros autores proponen que dicha hipoactivación, dado que la alteración del ACC en cocaína-dependientes puede estar asociada a la disponibilidad de receptores dopaminérgicos D2 (Volkow et al 1993), podría estar asociada, junto con el neurotransmisor dopamina, a una alteración de las funciones de monitorización de la conducta. Esta conclusión se ve avalada por estudios recientes de fMRI y EEG que han relacionado la respuesta cerebral asociada al error a marcadores genéticos de función dopaminérgica (Frank et al 2007; Klein et al 2007; Kramer et al 2007). Se ha propuesto que la respuesta del mPFC a la detección de errores es producida por el mismo sistema dopaminérgico meso-cortico-límbico que genera respuestas en el estriado ventral en relación a los refuerzos o pérdidas esperados o inesperados (Holroyd and Coles 2002) y que además se ha visto alterado en alcohólicos (Bjork et al 2004a). La alteración del mPFC puede ser de especial relevancia en el estudio de las conductas compulsivas (incluido el alcohol) ya que la monitorización de la conducta es necesaria también para la valoración de

conductas de riesgo y toma de decisiones (Bjork et al 2007; Magno et al 2006). Los déficits en dichos procesos cognitivos (cruciales para el control endógeno de la conducta) pueden hacer la conducta del abusador enormemente influenciada por patrones de conducta habituales o por estímulos ambientales como estímulos condicionados (Garavan et al 2008).

Además de esta hipoactivación del dmPFC, y quizás debido a ella, los pacientes mostraron también una mayor activación de regiones sensoriales (occipito-temporales), atencionales (cortezas parietales), del cerebelo, caudado y de regiones cognitivas involucradas en la inhibición de respuesta como el IFG o el núcleo subtalámico. Aunque los pacientes cometieron más omisiones que los controles, la diferencia en los tiempos de reacción (a pesar de ser mayores en los pacientes) no llegó a ser significativa. Eso quiere decir que aunque los pacientes realizaron un poco peor la tarea, la diferencia fue más bien ligera. Sin embargo, el grupo Alcohol, para presentar un rendimiento casi normal necesitó hiperactivar muchas regiones sensoriales y atencionales con respecto al grupo control. Por ello, cabe pensar que dicho patrón de hiperactivación respecto al grupo sano puede deberse a un mecanismo compensatorio. Aunque este hecho se ha descrito claramente para el cerebelo (ver Sullivan 2005 y apartado 2.4.1.3) (también incluido en nuestros resultados), a la luz de estos resultados, proponemos que también la activación del resto de regiones se deben a un mecanismo compensatorio que intenta suplir la falta de monitorización o de atención selectiva por parte del dmPFC. Esta compensación se realizaría hiperactivando las regiones sensoriales, atencionales y de apoyo cognitivo mencionadas. Como se puede ver en la tabla 5.8 y figura 5.15, algunas regiones que presentaron mayor activación en el grupo Alcohol resultaron estar dentro del mapa de desactivación por lo que inferimos que no se debían a que estuvieran más activadas por el grupo Alcohol sino a que fueron menos desactivadas. Se trata de tres clústeres del vmPFC o rACC y uno en el PCC. Dado que ambas regiones pertenecen a la red-por-defecto, dicha “hipodesactivación” (desactivación más débil) se interpretó como una peor capacidad de suprimir dicha red para dar paso a la red atencional anterior por parte del grupo de pacientes. Este resultado, también novedoso puede tener importantes repercusiones en el estudio de la adicción. Parece que los

pacientes no sólo presentan una menor activación del dmPFC (pudiendo ser ésta la responsable de una peor monitorización de la conducta) sino que también presentan una peor desactivación de la red-por-defecto. Dado que la red-por-defecto está anti-correlacionada con la red atencional fronto-parietal (Fox et al 2005a; McKiernan et al 2003) es posible que la hipodesactivación de la primera esté causada por la hipoactivación de la segunda. De hecho, al correlacionar la actividad del dmPFC (hipoactivada en los pacientes) con el vmPFC (en concreto la región subgenua del ACC) (hipodesactivada en los pacientes), se observó una correlación negativa significativa (Figura 5.21). Es decir que aquellos sujetos que menos activaron la dmPFC también desactivaron menos el vmPFC (siendo los pacientes lo que menos lo hicieron). Más adelante volveremos sobre el significado funcional que puede tener este hallazgo. Sin embargo, dado que parte de la red fronto-parietal está hipoactivada (dmPFC) pero otra parte está hiperactivada en el grupo Alcohol (corteza parietal), es posible que la alteración de la red-por-defecto se deba sólo a la hipoactivación del dmPFC (atención ejecutiva) y no del resto de áreas atencionales más básicas.

También es de destacar que Bechara y cols. describieron la existencia de déficits específicos de los procesos de toma de decisiones en pacientes con daños selectivos en el vmPFC, que incluye la sección medial de la corteza orbitofrontal, sección subgenua del giro cingulado y polo frontal (Bechara et al 2000a; Bechara and Martin 2004). Déficit estructurales en esta región asociados a una peor toma de decisiones también se han encontrado en pacientes con trastornos por abuso de sustancias (Tanabe et al 2009). Dada la similitud de estas regiones con las encontradas en nuestro estudio, podríamos pensar que dichas alteraciones que en principio reflejan déficits atencionales, podrían estar relacionadas con los procesos de toma de decisiones ya que éstas se pueden concebir como un sesgo atencional hacia las opciones más reforzantes o que reportan un refuerzo más inmediato.

Por otro lado, es de destacar algunas correlaciones entre la actividad de estas regiones y algunos parámetros de impulsividad y de la historia toxicológica. En primer lugar, se observó una correlación negativa entre la

activación del dmPFC (misma región hipoactivada por los pacientes) y la impulsividad. Por lo tanto, es posible que la hipoactivación del dmPFC observada en pacientes se deba a la alta impulsividad más que al efecto del alcohol sobre el cerebro. Esto coincide con los resultados del estudio I. Además se vio una correlación de la impulsividad con una mayor activación occipito-temporal sugiriendo que los sujetos más impulsivos (hipoactivan el dmPFC) compensan dicha hipoactivación mediante la hiperactivación de otras regiones sensoriales y atencionales como se ha descrito anteriormente. En concordancia con nuestros resultados, otros estudios neuropsicológicos han encontrado que el consumo abusivo de alcohol durante los fines de semana en sujetos adolescentes está asociado a deterioros significativos en memoria verbal, memoria numérica y visoespacial, cálculo mental e inhibición de respuestas automáticas.

Por otro lado, los sujetos con más años de abuso presentaron mayor actividad del cerebelo consistente con un mayor deterioro frontal que podría inducir al PFC a pedir ayuda de procesamiento al cerebelo. Los años de abuso también se asociaron a una mayor actividad del dlPFC que podría estar asociado a un mayor número de errores puesto que se trata de la misma región cuya hiperactivación se asoció al número de errores.

5.4.4 Interacción CONDICIÓN x GRUPO.

Por último se examinó la **interacción** entre los dos factores del modelo observándose por un lado que el dmPFC, el giro parahipocampal y el cerebelo fueron más activadas diferencialmente (Incong vs. Cong) en los controles que en los pacientes. La mayor demanda atencional que requiere la condición incongruente con respecto a la congruente resultó en una hiperactivación del dmPFC que fue significativamente menor en el grupo Alcohol. Este hecho, que también se ha observado en cocaino-dependientes (Bolla et al 2004), puede constituir el correlato neural de unas EF alteradas, reflejando una incapacidad de ajustar los recursos atencionales a las demandas actuales de la tarea (mayores en la condición incongruente). Como ya se ha dicho, el rendimiento del grupo de pacientes fue un poco peor que el del grupo control. Las funciones

ejecutivas (ver apartado 2.6.1.2) asociadas a esta región estarían relacionadas con la energización (proceso de iniciar y mantener cualquier respuesta), monitorización (supervisión de control de calidad y reajuste de la ejecución a lo largo del tiempo) e inhibición (inhibición de respuestas predominantes o automatizadas). Alteraciones de esta región se podrían traducir en una menor velocidad de procesamiento (RT más largos), un mayor efecto de la interferencia, así como un mayor número de errores. Por otro lado, un pequeño clúster en el cerebelo también presentó esta interacción, aunque, en este caso, el cerebelo fue más activado por los pacientes a pesar de que la diferencia de activación entre condiciones fue mayor en el grupo control. Este comportamiento podría responder a un efecto de saturación por el que para realizar la tarea (incluido la condición congruente) el cerebelo ya se encuentra activo (ayudando a las funciones cognitivas) y al cambiar a la condición de interferencia (en la que se ha visto una mayor participación del cerebelo) los controles activaron más el cerebelo pero es posible que los pacientes no pudieran aumentar tanto la activación cerebelar porque ya estuviera en un nivel de activación cercano al nivel máximo.

Otras regiones cerebrales mostraron una interferencia negativa, es decir mayor diferencia de activación (Incong > Cong) en los pacientes que en los controles. Estas regiones incluyeron al IFG y giro precentral pudiendo reflejar también una compensación de la función de inhibición de respuesta que pasa del dmPFC (hipoactivado en pacientes) al IFG, una región también involucrada en la inhibición, con objeto de mantener un rendimiento similar a los controles. Se observó que algunas zonas de la corteza temporal también presentaban dicha interacción aunque en este caso por una menor desactivación por parte de los pacientes. Sin embargo, el punto principal de este análisis fue el comportamiento de algunas regiones frontales mediales que presentaron interferencia negativa. Se trata del vmPFC o rACC que mostró un cluster que se encontraba “a caballo” entre regiones activadas y regiones desactivadas. Es decir que esta región consta de dos partes: una (la más rostral) que presentó mayor desactivación diferencial (Incongruente > Congruente) en los pacientes y la otra (la más caudal), más activada diferencialmente por los pacientes que por los controles. La localización de este clúster en la interfaz entre zonas

activadas y desactivadas sugiere una alteración de la extensión en la que ambas redes (atencional y por-defecto) actúan en ambas condiciones de la tarea Stroop. Como se ha explicado en el apartado 2.6.1, las EF no se pueden separar de los procesos básicos que las componen ni tampoco se pueden adscribir a regiones cerebrales únicas ya que seguramente pertenecen a un sistema dinámico y cambiante. Por ello, no podemos más que sugerir las implicaciones cognitivas que podrían reflejar las alteraciones funcionales encontradas en este estudio. Esta alteración de la red-por-defecto vs red atencional fronto-parietal ya observada en el efecto GRUPO puede suponer importantes implicaciones en la vida diaria de los pacientes sobretodo a la hora de frenar impulsos compulsivos de beber. Aquellos sujetos más impulsivos presentaron menor desactivación diferencial del vmPFC en una región muy próxima a la de la interacción. También, aquellos sujetos con más años de abuso presentaron menor actividad del rACC y PCC (es decir mayor desactivación). No obstante, tal y como muestra la figura 5.22, la región donde ocurre esta interacción coincide con una de las regiones con menor volumen local de SG en esta misma muestra (y que además estaba asociada a la impulsividad). Esta asociación apunta a que la alteración funcional podría estar asociada a la impulsividad y su correlato neural.

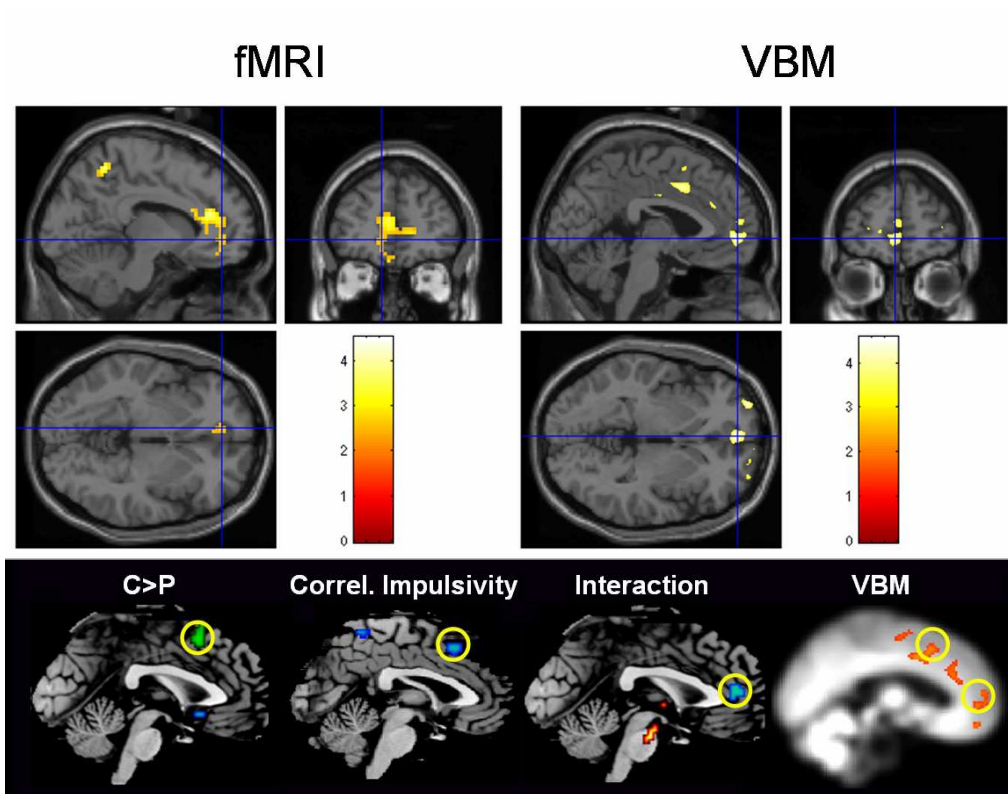


Figura 5.22: Comparación VBM-fMRI Comparación de la localización de los clusters de la interacción Grupo x Condición en el estudio II y la disminución volumétrica en el estudio I (arriba). Se muestra también los correspondientes a la hipoactivación del dmPFC en los pacientes, a la correlación con la impulsividad, y de nuevo la interacción (estudio II) junto a los clusters de menor SG en los pacientes (estudio I) (abajo).

De acuerdo a los modelos de funcionamiento ejecutivo expuestos en el apartado 2.6.1.3, algunos modelos como la teoría de la “puerta de entrada” señala la importancia de la habilidad para transitar entre información orientada a los estímulos ambientales e información independiente de los mismos y centrada en pensamientos y planes autogenerados y automantenidos a través de la reflexión (Burgess et al 2007a; Burgess et al 2007b); es decir la habilidad para alternar entre operaciones mentales basadas en un modo de procesamiento “por defecto” (“*brain default network*”) y un modo de procesamiento “controlado”. El desajuste entre estos modos de procesamiento puede generar alteraciones en procesos de planificación, detección de errores y flexibilidad, y subyacer a distintos trastornos psicopatológicos, como la esquizofrenia o los trastornos del estado de ánimo (Broyd et al 2009). A nivel teórico, esta hipótesis también contribuye a resolver parcialmente la cuestión

de los sustratos cerebrales de los modelos jerárquicos en el que regiones del polo frontal (también alterado en el estudio I) haría de “interruptor” que desconecta los hábitos y pone en marcha la búsqueda de nuevas soluciones.

Es posible también que la peor modulación de la desactivación del vmPFC (la cual se extiende al estriado ventral al disminuir el umbral) refleje una mayor sensibilidad al refuerzo por parte de los pacientes. Dicha sensibilidad debe ser suprimida durante una tarea cognitiva aunque el grupo control muestra dificultades para ello. Esta interpretación sería congruente con un estudio de refuerzo monetario con fMRI que mostró que sujetos dependientes de alcohol presentan una sensibilidad exacerbada del sistema límbico a la ganancia o pérdida de refuerzos (Bjork et al 2008a) y con el hecho de que sujetos abusadores de alcohol puntúen peor en toma de decisiones (Hildebrandt 2004). Estos hechos también son consistentes con la alta impulsividad observada en nuestra muestra.

Estas alteraciones y la correlación con la impulsividad también están en concordancia con un estudio que analizó la toma de decisiones como factor de riesgo para realizar “*binge drinking*” en adolescentes. Los autores encontraron que aquellos adolescentes que acabaron realizando “*binge drinking*” no sólo tuvieron peores resultados en tests de toma de decisiones sino que puntuaron más alto en la dimensión de impulsividad “Urgencia” comparados con los que nunca o casi nunca bebían (Xiao et al 2009). Esta relación entre impulsividad y mala toma de decisiones puede tener su correlato cerebral en la incapacidad de desactivar el vmPFC a la hora de realizar tareas cognitivas. Es posible que un vmPFC hiperactivado realice una mala valoración de las señales reforzantes provenientes del estriado durante la toma de decisiones.

Por último, queda proponer la posibilidad de que la impulsividad y las alteraciones observadas en este estudio constituyan un endofenotipo para los trastornos por consumo de sustancias. Esta propuesta se basa en que estas alteraciones pueden suponer una menor efectividad a la hora de modular la actividad de la red-por-defecto, lo que refleja una mayor tendencia a tener

pensamientos no relacionados con la tarea o una peor inhibición de procesamiento irrelevante para la misma. Esto se ve apoyado por estudios en sujetos no consumidores con casos familiares de alcoholismo. Estos estudios han encontrado alteraciones en la actividad de la red frontoparietal, indicando un comportamiento aberrante (Rangaswamy et al 2004) involucrado en el procesamiento de la memoria de trabajo espacial, y sugiriendo que podría haber una reorganización de esta red frontoparietal modelada por factores premórbidos (Pfefferbaum et al 2001a; Tapert et al 2004a; Tapert et al 2001). Como la memoria de trabajo espacial madura durante la adolescencia, Spadoni et al (2008) estudió la respuesta cerebral a tareas de este tipo en adolescentes (12 a 14 años) con y sin antecedentes familiares de alcoholismo. Observó que aquellos con casos familiares de alcoholismo presentaron menor activación durante la condición de vigilancia (línea basal) comparado con las de memoria de trabajo espacial en el ACC y mPFC. Concluyeron que estos individuos pueden ser menos efectivos a la hora de modular la actividad de la red-por-defecto, indicando una mayor tendencia a tener pensamientos no relacionados con la tarea o una peor inhibición de procesamiento irrelevante para la tarea. Esta peor modulación de la activación-desactivación de la red-por-defecto puede disminuir la eficiencia cognitiva en conductas orientadas a un objetivo en jóvenes con casos familiares de alcoholismo. Es más, estas alteraciones pueden estar asociadas a variaciones genéticas de los receptores GABA por eso pueden constituir un endofenotipo para el riesgo asociado a la dependencia de alcohol.

En definitiva, estos resultados juntos, reflejan una alteración por parte del grupo de abusadores de alcohol del sistema de monitorización y/o atención selectiva durante la tarea Stroop que puede llevar a una compensación atencional mediante la hiperactivación de otras regiones sensoriales, atencionales o cognitivas para alcanzar un rendimiento similar al del grupo control. Además, esta alteración está asociada a una mala desactivación de la red-por-defecto que seguramente contribuye a las alteraciones neuropsicológicas observadas en sujetos abusadores y en definitiva a la notable dificultad de inhibir respuestas automáticas o bien establecidas como el

consumo compulsivo de alcohol por medio de una gestión de los recursos atencionales alterada.

6. CONCLUSIONES

1. Anatómicamente, el análisis volumétrico mostró que el grupo de pacientes presenta un menor volumen regional de SG y SB en el córtex prefrontal medial y orbitofrontal (regiones involucradas en la monitorización de la conducta, el control inhibitorio y la toma de decisiones) así como un mayor volumen regional en la SB del estriado ventral (involucrado en el procesamiento del refuerzo) y la cápsula interna.
2. Funcionalmente, el grupo de abusadores de alcohol presentó una hipoactivación del córtex prefrontal dorso-medial en respuesta a la tarea Stroop, que requiere atención selectiva y control inhibitorio, acompañada de una hiperactivación de regiones sensoriales que podría ser un efecto compensatorio.
3. Los pacientes presentaron una desactivación de la red por defecto menor que el grupo control en respuesta a la tarea Stroop.
4. Ambas alteraciones, volumétrica y funcional, correlacionaron con el nivel de impulsividad medido con el test de Barratt, de forma que aquellos sujetos con mayor impulsividad presentaban menor volumen del córtex prefrontal medial así como peor activación de esta misma región y peor desactivación de la red por defecto durante la ejecución de la tarea.
5. Esto sugiere que en las primeras fases de la adicción podemos encontrar alteraciones volumétricas y funcionales de regiones que son importantes para procesos como la inhibición de respuesta. Dichas alteraciones podrían estar presentes con anterioridad al inicio del consumo de alcohol pudiendo ser, de hecho, un factor predisponente hacia los trastornos adictivos.

7. EXTENDED SUMMARY OF THE THESIS.

NEUROFUNCTIONAL AND NEUROANATOMICAL BASIS OF ALCOHOL ABUSE DISORDER AND ITS ASSOCIATION WITH IMPULSIVITY: A MRI STUDY

1. JUSTIFICATION OF THE STUDIES

2. INTRODUCTION

2.4 NEUROIMAGING OF ALCOHOL ADDICTION

2.5 IMPULSIVITY: A VULNERABILITY MARKER FOR ADDICTION

4. STUDY I: STRUCTURAL ALTERATIONS IN ALCOHOL ABUSERS AND ITS ASSOCIATION WITH IMPULSIVITY

4.1 AIM AND HYPOTHESES

4.2. METHODS

4.3 RESULTS

4.4 DISCUSSION

5. STUDY II: ALTERATION OF THE BRAIN RESPONSE TO THE STROOP TASK IN ALCOHOL ABUSERS AND ITS ASSOCIATION WITH IMPULSIVITY

5.1. AIM AND HYPOTHESIS

5.2 METHODS

5.3. RESULTS

5.4. DISCUSSION

6. CONCLUSIONS

This report is a summarized version of the doctoral dissertation of the candidate Samuel Asensio, entitled: NEUROFUNCTIONAL AND NEUROANATOMIC BASIS OF ALCOHOL ABUSE DISORDER AND ITS ASSOCIATION WITH IMPULSIVITY: A MRI STUDY

According to Spanish national regulations, in order to achieve the European Doctor title in Spain, a part of the doctoral dissertation must be written in English for external evaluation. The full version of this doctoral thesis is written in Spanish and contains more information and details that have been omitted in this report for brevity purposes. Sections, figures and tables numbers have been kept as in the Spanish version for better match of this report and the Spanish one.

1. JUSTIFICATION OF THE STUDIES

Alcohol abuse is a health problem in many countries including Spain. Binge drinking is related to many driving accidents, violence, sexual transmitted diseases and many other problems; and a premature ethanol exposure increases the probability for substance use disorders (SUDs).

Despite the suggestion that impulsivity plays a central role in the transfer from a recreational drug use to a SUD, very few studies focused on neurobiological markers for addiction. In the case of alcohol addiction, most neuroimaging studies focused on alcohol dependent individuals or adolescents with alcohol abuse problems. However, is it possible that some of the alterations found therein are premorbid and constitute predisposing factors to SUDs. Usually, clinicians report that alcohol abusers have deficient inhibitory control leading to compulsive alcohol drinking. A better knowledge of these vulnerability markers would be extremely useful for SUD treatment and prevention.

2. INTRODUCTION

2.4 NEUROIMAGING OF ALCOHOL ADDICTION

A salient characteristic of alcohol use disorders is the consumption of dangerous quantities of alcohol despite knowledge of the adverse effects of such behavior. The development of tolerance and dependence marks a change in brain structure, function, and basic physiology. Studies of the persistent brain structural and behavioral changes present in even well-detoxified alcoholic individuals attest to the importance of these alcoholism-induced brain insults to which the alcoholic must adapt. This neuroadaptation allows for some restoration of function with sobriety in a damaged brain, albeit at the expense of functional reserve and plasticity, and may contribute to the self-sustaining nature of alcoholism.

There is evidence of alcoholism-related brain structural and functional modification. However, most studies focused on abstinent alcohol-dependent subjects. These patients display long alcohol use histories and big life-time alcohol amounts consumption. In this work we focused on alcohol abusers in earlier stages of addiction. Alcohol abusers display regular and compulsive alcohol abuse instead of daily use and many clinicians report these patients to have an inhibition deficiency problem instead of a physical dependence. This work aimed to show structural and functional alterations in this specific type of patients and its relationship with both impulsivity and alcohol use variables.

2.4.1 Structural alterations in chronic alcohol use.

Both cortical gray matter (GM) and white matter (WM) display widespread volume losses (Fein et al 2002; Jernigan et al 1991; Pfefferbaum et al 1992) in alcoholics, which are greatest in the prefrontal cortex (Kubota et al 2001b; Pfefferbaum et al 1997). In addition to the cortex, subcortical and brainstem structures are affected in uncomplicated alcoholism, that is, in alcoholics free of the severe syndromes, arising from alcohol-associated nutritional deficiencies or electrolytic imbalance (i.e. Marchiafava–Bignami, Wernicke's

encephalopathy). MRI studies have also revealed temporal lobe white matter deficits (Sullivan et al 1996), particularly in patients with a history of seizure; significant mammillary bodies (Davila et al 1994; Shear et al 1996; Sullivan et al 1999), anterior hippocampal (Sullivan et al 1995) shrinkage in amnesic and non amnesic alcoholics; and a higher incidence of substantial white matter hyperintensities than in the age-matched controls (Jernigan et al 1991; Pfefferbaum et al 2005). Volume shrinkage in thalamus, caudate, and putamen also occurs in alcoholics (Sullivan 2003). Of particular relevance to the identification of neural substrates of addiction, it has been observed significant volume shrinkage in the nucleus accumbens of recently drinking alcoholics relative to ones who had been sober for at least a month (Sullivan et al 2005).

More recent studies used morphometric techniques (Voxel-based morphometry, VBM) in order to show regional brain alterations in these patients. These studies showed lower frontal and parietal GM in alcoholic male patients but not in women (de Bruin et al 2005), lower vmPFC, amygdala and total GM volumes in alcoholic patients associated to the life-time alcohol use (Fein et al 2006; Taki et al 2006). Other studies showed greater GM tissue losses in PFC, temporal cortex, insula, thalamus, cerebellum and dorsal hippocampus, and WM losses in brain stem, cerebral peduncles and periventricular WM (Chanraud et al 2007a; Mechtcheriakov et al 2007). Some of these GM and WM alterations appeared to be associated with cognitive functions impairments and correlated with lifetime alcohol use and time of alcohol use.

Longitudinal MRI studies of alcoholics in recovery or relapse have revealed that with short-term abstinence (about 1 month) from alcohol, cortical GM increases in volume. With longer-term abstinence (about 1 year), the third ventricle shrinks, but with relapse it expands and white matter shrinks (Pfefferbaum et al 1995). Over a 5-year interval, the degree of excessive drinking in alcoholics is related to the degree of cortical gray matter loss, especially in the frontal lobes (Pfefferbaum et al 1998). Additional studies suggest that cortical white matter volume may be particularly amenable to recovery with abstinence (O'Neill et al 2001; Shear et al 1994) or vulnerable to further decline with continued drinking (Pfefferbaum et al 1995).

However, it is important to note that all above mentioned studies only included alcohol-dependent patients considering that those structural alterations must be due to ethanol neurotoxic effects on CNS. This could explain the association with amount and time of alcohol use. However, our interest is whether a part of these structural differences could be previous to alcoholism. Therefore, in order to discriminate at what extent these volumetric differences are due to alcohol effects or could be previous (premorbid) and predisposing deficits, our studies focussed on patients with alcohol problems in earlier stages of addiction. Very often, patients with alcohol abuse diagnosis are subjects with compulsive alcohol use that normally have short alcohol use history. This study aimed to 1) show volumetric differences in a group of alcohol abusers compared to a control group and 2) examine potential associations of these volumetric differences with both impulsivity and alcohol use variables.

2.4.2. Functional alterations in chronic alcohol use.

Some PET and post-mortem studies revealed that alcoholic patients (as well as patients addicted to other substances) display less amount of DAD2 receptors (Hietala et al 1994; Volkow et al 1996) in the striatum. Rewarding alcohol effects are mediated by these receptors and other neurotransmission systems including GABA, opioid, 5HT and glutamate-NMDA (Koob 1998). In addition, the PFC modulates dopaminergic response (release) in the ventral striatum to reinforcers. Therefore, chronic alcohol (Volkow et al 2007) and other drugs use including cocaine (Asensio et al 2010a) may alter this regulation and may be the responsible for the decreased sensitivity to rewards observed in addicted patients.

However, other fMRI studies using the Monetary Incentive Delay task (MID) showed that alcoholics display higher sensitivity of the limbic system to gains and losses (Bjork et al 2008a). This is consistent with the high impulsivity displayed in alcohol users.

This dopaminergic deficit observed in addicts may be a vulnerability factor for SUDs. However, a complementary hypothesis proposes that a high dopaminergic level may be a protection factor (healthy subjects with higher DAD2 receptors level display aversive response to psychostimulant drugs (Volkow et al 2003)). Volkow et al. (2006) tested whether high levels of D2 receptors may be protective against alcoholism and whether this is mediated by their modulation of activity in orbitofrontal cortex and cingulate gyrus (regions involved in salience attribution, emotional reactivity, and inhibitory control). For this purpose, they imaged non addicted subjects with and without alcoholism in first or second degree relatives. Results revealed a higher level of DAD2 receptors in caudate and ventral striatum of subjects with positive family history (FH+) than with negative family history (FH-). In FH+ but not FH- subjects, striatal D2 receptors were associated with metabolism in anterior cingulate (BA 24/25), orbitofrontal (BA 11) and prefrontal (BA 9/10) cortices, and with personality scores of positive emotionality. This also suggests that the dopaminergic dysregulation can be underlying compulsive behaviors in alcoholics (Volkow et al 2006). Moreover, the decreased DAD2 receptor level in the ventral striatum of alcoholics has been associated to craving severity and to a greater mPFC and ACC response to conditioned stimuli (Heinz et al 2004). Therefore, Volkow et al (2006) concluded that high levels of DAD2 receptors may protect against alcoholism by regulating circuits involved in inhibiting behavioral responses and in controlling emotions.

Much less neuroimaging research has focused on cognitive deficits of alcohol addicts. These studies are headed to link alterations of the activation pattern to behavioral alteration. Most of these studies were carried out by the group of Susan Tapert where many adolescents with drinking problems have been imaged. These studies showed alterations of the BOLD response to working memory tasks of adolescents (Caldwell et al 2000; Caldwell et al 2005; Tapert et al 2001; Tapert et al 2004a). These alterations were associated to the alcohol amount used (Tapert et al 2004b). Another study included young subjects (12-14 years old) of both FH+ and FH-, and studied brain response during a *Go-NoGo* task. Although performance was similar between groups,

FH+ displayed weaker frontal response to inhibition suggesting that this alteration may be associated to SUDs risk (Schweinsburg et al 2004).

Despite the lack of neuroimaging studies on this issue, there is much evidence of neuropsychological impairment in alcoholic patients. Many recovering chronic alcoholics exhibit mild to moderate deficits in complex cognitive processes. Typically, the processes affected are visuospatial abilities, executive functions, and gait and balance (Rogers and Robbins 2001; Verdejo-Garcia et al 2005; Yücel et al 2007, for reviews, see Moselhy et al 2001; Oscar-Berman 1989). The affected executive functions include response inhibition, working memory, problem solving, temporal ordering, and psychomotor speed (Moselhy et al 2001; Nixon et al 2002; Sullivan et al 2000) typical of frontal lobe dysfunction (Cummings 1993; Fuster 2000). Sobriety can effectively reverse or at least reduce impairment in visuospatial abilities, gait and balance, and selective executive functions, but difficulties in components of working memory (Brandt et al 1983; Parsons 1983) and postural stability (Sullivan et al 2004) can linger.

Unfortunately, all these neuroimaging studies included either young and adolescent individuals or alcohol dependent patients. Given the different brain development stage of adolescents compared to adults (Gogtay 2004), it is important to study possible alterations of this inhibitory system in adult patients with alcohol abuse.

Contrary to this, other neuropsychological studies focussed on the evaluation of executive functions of binge drinkers. These studies found visual, spatial and verbal memory deficits as well as mental arithmetic and response inhibition problems (Duka and Scaife 2009; Duka et al 2003; García-Moreno et al 2008), decision making problems and higher impulsivity in binge drinkers compared to controls (Goudriaan et al 2007; Xiao et al 2009).

2.5 IMPULSIVITY: A VULNERABILITY MARKER FOR ADDICTION

Impulsivity (or impulsiveness) is a personality trait characterized by the inclination of an individual to initiate behavior without adequate forethought as to the consequences of their actions, acting on the spur of the moment (Evenden 1999). It is related to risk-taking and lack of planning. As a personality trait, impulsivity is part of normal behavior as it contributes to adaptive functioning. It is considered a stable personality trait within an individual and varies normatively across the healthy population (Barratt 1959; Patton et al 1995).

Impulsivity is often referred to 'disinhibition', meaning that top-down control mechanisms ordinarily suppress automatic or reward-driven responses that are not appropriate to the current demands (Aron 2007) having special importance in SUDs. The early stages of recreational drug taking may be mediated by personality characteristics that influence whether or not the individual will try a substance that is available, and how much of the substance they will consume. Once dependent, drug users may persist in drug-taking despite awareness that their habit is directly harmful to their health, their finances and their interpersonal relationships. Substance users may repeatedly attempt (but fail) to quit drug-taking or reduce drug intake which can be explained by a deficient inhibitory control over immediate rewards.

Impulsivity may be measured by a wide array of both subjective and objective measures. Subjective measures of impulsive personality include the Barratt Impulsivity Scale (Patton et al 1995), the Impulsivity-Venturesomeness-Empathy Scale (Eysenck et al 1985), the UPPS Impulsive Behaviour Scale (Whiteside and Lynam 2001; Whiteside and Lynam 2003), Tridimensional Personality Questionnaire (Cloninger et al 1991), the Temperament and Character Inventory (Cloninger et al 1994) or the Sensation Seeking Scale (Zuckerman et al 1993).

Objective measures of impulsivity include measures of a) response inhibition based on the suppression of an automatic (prepotent) response (like

the Stroop test, the Go–No Go test, the Stop Signal test and measures of commission errors on Continuous Performance Tests (CPTs) (Logan et al 1997)), (b) measures of delay discounting which define impulsivity in terms of choice preference for a small reward available immediately (or after a short delay) over a larger reward available at some point in the future (Bickel and Marsch 2001; Reynolds 2006); and (c) measures of cognitive impulsivity related to impulsive decision-making.

Many of these impulsivity measures have been observed to be higher in alcohol users compared to controls. Alcohol-dependent subjects have higher scores on the UPPS, SSS, and BIS measures of impulsivity (Bjork et al 2004; Mitchell et al 2005; Whiteside and Lynam 2003).

Alcohol-dependent subjects also display worse performance in CPT, Go–No Go, stop signal, and delay discounting tests (Bjork et al 2004; Goudriaan et al 2006; Kamarajan et al 2005; Mitchell et al 2005; Petry 2001; Vuchinich and Simpson 1998) as well as worse risk taking and decision making tests (Bjork et al 2004; Dom et al 2006; Fein et al 2004; Mazas et al 2000).

It has been suggested a double origin of this high impulsivity in drug addicts (Verdejo-Garcia et al 2008). One possibility is that the chronic neurobiological effects of drug self-administration causes self-control impairment mediated by direct neurotoxicity on prefrontal regions (Bechara 2003; Goldstein and Volkow 2002; Porrino and Lyons 2000). Animal studies also show that cognitive deficits on tests of inhibitory control can be induced by relatively short-term courses of drug administration (Jentsch et al 2002; Ricaurte et al 2000; Robinson and Kolb 2004).

However, a premorbid deficient inhibitory control may be an alternative explanation for this increased impulsivity rate of SDI, and represent a vulnerability marker for SUD, predisposing individuals towards early recreational experiences with drugs of abuse.

Critically, these two accounts for origin of impulsivity (increased impulsivity as vulnerability factor and consequence of addiction) are not mutually exclusive: substance users may have premorbid impulsive personalities, and this impulsivity may be further exacerbated via chronic substance administration. Nonetheless, the characterisation of vulnerability markers for addiction is essential for detecting at-risk individuals, and in order to implement early detection and treatment intervention and thereby avert the devastating effects of long-term use.

Within this framework, these studies aimed to examine possible relationships between structural or functional alterations and impulsivity levels of a group of subjects with a short alcohol use history (likely, with lower neurotoxic alcohol effect compared to that of chronic alcohol-dependent individuals).

4. STUDY I: STRUCTURAL ALTERATIONS IN ALCOHOL ABUSERS AND ITS ASSOCIATION WITH IMPULSIVITY

4.1 AIM AND HYPOTHESES

This study aimed to identify volumetric alteration in a sample of alcohol abusers compared to a control group and also focused on its association with impulsivity levels.

Most MRI studies have focused on alcohol dependent patients showing alcohol-related structural alterations and its association with alcohol use history variables but not with personality parameters like impulsivity.

Our hypothesis is that alcohol abusers may already display structural alteration specially in brain regions related to inhibitory control like medial prefrontal regions and that those structural alterations could be more associated to personality traits like impulsivity than to drug use variables.

4.2. METHODS

4.2.1 Subjects

Twenty-four right-handed alcohol abusers (age: 35.6 ± 4.8 years) and 24 age-matched healthy control subjects (age: 31.9 ± 9.3 years), all males, participated in the study; the groups were not matched on years of education and verbal fluency. Alcohol abusers were recruited through the Trinitat UA (Unidad Alcohología, Valencia, Spain) among those who asked for treatment.

4.2.2 Procedure

Eligibility for the study was initially established via a clinical interview screening that primarily assessed drug use and contraindications for MRI procedures. At the hospital, subjects underwent a neuropsychological examination and a comprehensive diagnostic psychological interview (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders). Patients were selected among those who asked for treatment and met DSM-IV criteria for alcohol abuse (F10.1 DSM-IV),

including “more alcohol use than anticipated or lack of ability to cut down or stop drinking”. Age range was between 18 and 55 years old. Exclusion criteria included DSM-IV criteria for alcohol or any other substance (except for nicotine) dependence disorder, any major structural brain abnormality, any systemic, neurological or Axis I psychiatric disorder; claustrophobia or any other contraindication for MRI. Subjects refrained from alcohol use at least during 3 days prior to the scanning procedure.

The study consisted of two sessions: The first session took place in the Unit of Alcoholism “Trinitat de Valencia” and general data were collected including demographic, drug use history and some psychometric tests like Barratt’s Impulsivity Scale (BIS-11), and other impulsivity measures including Sensation Seeking Scale (SSS), Obsessive Compulsive Disorder Scale (OCDS) and Impulsivity Rating Scale (IRS).

In the second session subjects were assessed for alcohol craving using the Spanish Alcohol Craving Multidimensional Scale (EMCA) immediately prior to the scanning session. Other assessments included neuropsychological evaluation including tests of verbal memory (CVLT), fluency (COWAT), and executive functioning (Trail Making Test TMT, Stroop, Symbol Digit Modalities Test SDMT). In order to control for other variables we also evaluated motor skills and color perception of all subjects. After 15 minutes of rest, subjects underwent the MRI session. After this session patients started pharmacological treatment.

In accordance with the local institutional review board, subjects provided written consent for their participation in the study after they were fully informed of all procedures and risks associated with this MRI study.

4.2.3 MRI Acquisition and Analysis of Structural Data

Images were acquired with a 1.5T scanner (Symphony, Maestro Class, Erlangen Germany) located in the radiology service of the Arnau de Vilanova hospital. Contiguous sagittal images were acquired across the entire brain with

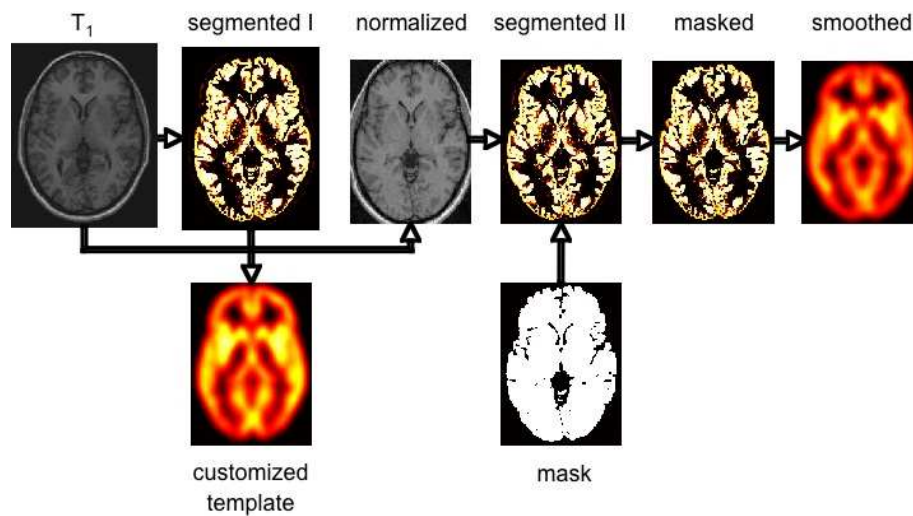
a standard 3D Fast Spin Gradient sequence (FSPGR) with the following parameters: 160 sagittal slices of 1.5 mm thickness, matrix = 256 X 256, TE = 4.2 ms, TR = 11.3, FOV = 24 cm, flip angle = 15°, and read bandwidth = 12.5 kHz.

All MRI data were processed using SPM2 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) and a voxel-based morphometry (VBM2) toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>) that ran in MATLAB version 7.0 (The Mathworks, Natick, MA).

MRI images were analyzed using the optimized approach of VBM developed by Good et al (Good et al 2001). This is a fully automated whole-brain technique that provides a voxel-wise assessment of regional grey and white cerebral matter (Ashburner and Friston 1999; Good et al 2001).

VBM analysis included the following steps: First, study-specific templates of grey and white matter were created for automated segmentation and spatial normalization of the initial images. These templates were created from the images of alcohol-dependent patients and healthy subjects to avoid structural biases during spatial normalization.

Template Creation: Before the optimized VBM protocol was applied to the images, a study-specific templates (consisting of a mean T1-weighted image and a priori gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid templates) were created for automated segmentation and spatial normalization of the initial images using the structural images of all study subjects, as described in Good et al 2001.



Optimized VBM Procedure: VBM analysis included following steps: First, the original T1 weighted images were segmented with the corresponding study-specific into GM and WM images that were then spatially normalized to the same stereotactic space (i.e., the customized template) through 16-parameters affine and nonlinear transformations, and medium regularization. Then, the normalization parameters were applied to the original T1 weighted images and a second segmentation was performed to the normalized images followed by an additional Hidden Markov Random Field model (weighting of 0.3) to minimize noise by removing the isolated voxels that may have been misclassified. Next, a Jacobian modulation was applied to the segmented images by multiplying the voxel intensities by the Jacobian determinants derived from the nonlinear component of the spatial normalization step (Ashburner and Friston 2000; Good et al 2001). The use of modulated data permits testing for regional differences in the absolute amount (volume) of grey and white matter, whereas unmodulated data tests for regional differences in the relative concentration (density) of gray and white matter (Ashburner and Friston 2000; Good et al 2001). The procedure was carried out for both, the gray and white matter images.

Finally, both segments (GM and WM) of all subjects were smoothed using a Gaussian kernel (Full Width at Half Maximum: 8).

Statistical Analysis: T-tests were used to examine group differences on continuous variables that were normally distributed.

Between-group analysis: Between group comparison of gray and white matter were carried out on a voxel basis using the General Linear Model (Friston et al 1995a). To test hypotheses with respect to regionally specific group effects, the smoothed GM and WM images were compared by using two linear contrasts (more or less grey or white matter in patients than controls)(Friston et al 1995a).

Age and total grey or white matter volume were entered as covariates in an analysis of covariance to focus on the regional differences in GM or WM respectively. The resulting set of voxel values for each contrast constituted a statistical parametric map of the t statistic [SPM(t)]. The significance level was set at a $p < 0.001$ uncorrected for multiple comparisons but only clusters of a cluster-corrected $p < 0.05$ and a minimal cluster size of 50 contiguous voxels were considered significant.

Bivariate correlations were used to examine the relationships between impulsivity or drug use variables and the averaged beta-value of voxels of the clusters showing between-group local volume differences (GM and WM) ($p < 0.05$).

4.3 RESULTS. (p<0.001; 21C vs. 21A)

4.3.1 Sociodemographic and psychological tests.

Table 4.1 displays some general variables describing both groups. There were no significant between-group differences in age, gender, race, age of first alcohol use and time since last alcohol use. However, alcohol users displayed less years of education. Therefore, this variable was included as covariate in subsequent analyses: One-way ANOVA with years of education as random factor was performed to discard the effect of this variable on GM, WM local volumes and other comparison of the study II.

	Controls		Patients		<i>p-value</i>
	Mean	SD	Mean	SD	
Age (years)	31,905	± 9,335	35,619	± 4,806	0,121
Years of education	15,60	± 3,14	13,06	± 3,63	0,030
Age at first use (years)	15,60	± 2,20	16,21	± 6,72	0,790
Grams of pure alcohol per session	12,90	± 23,79	179,60	± 63,79	<0,001
Years of abuse	N.A.		4,71	± 2,93	N.A.

Table 4.1. Mean values and SD of some general date and between-group comparison using T-test.

No differences were observed in motor and reading skills, colour sensitivity, general intelligence, verbal memory, Stroop, and SDMT. However, patients displayed lower verbal phonetic and semantic fluency ($p=0.04$ y $p=0.01$, respectively). As expected, alcohol group displayed higher impulsivity scores than controls in OCDS and all three BIS-11 subscales (Table 4.2 and Figure 4.2).

	Controls		Patients		<i>p-value</i>
	Mean	SD	Mean	SD	
BIS-11					
Cognitive	10,94	± 3,61	14,89	± 5,04	0,014
Motor	9,53	± 4,16	19,00	± 7,53	<0,001
Non Planning	17,47	± 5,46	22,16	± 6,88	0,036
Total	37,65	± 10,16	56,05	± 16,35	<0,001
OCDS	2,17	± 1,95	11,15	± 5,61	<0,001

Table 4.2. Mean values and SD of BIS-11 subscales, OCDS and between-group comparison using T-test.

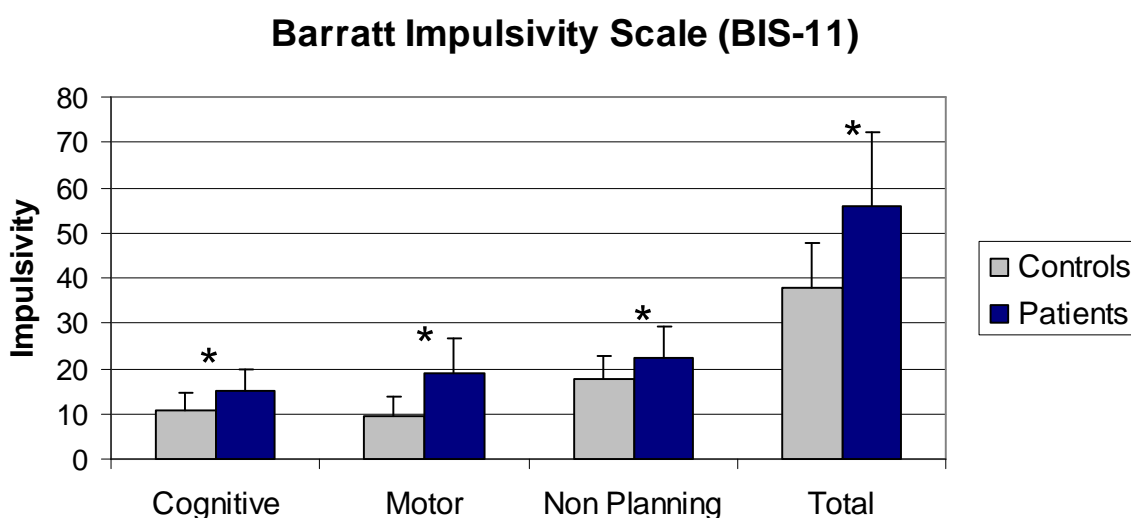


Figure 4.2. Histogram displaying mean and SD values of BIS-11 subscales for both groups and its comparison.

4.3.2 VBM results.

When between-group comparison of total brain volumes (TGM, TWM and CSF) and ratios with intracranial volume (ICV) were carried out, only TGM and ratio TGM/ICV showed to be lower in the alcohol group (Table 4.4, Fig 4.3).

	Controls		Patients		<i>p-value</i>
	Mean	SD	Mean	SD	
Gray Matter (mm ³)	692,53	± 66,92	644,52	± 52,05	0,007
White Matter (mm ³)	524,56	± 50,42	508,27	± 51,39	0,268
Cefalo-Spinal Fluid (mm ³)	822,45	± 111,24	833,50	± 150,14	0,770
Intracranial Volume (mm ³)	2039,54	± 195,05	1986,30	± 198,35	0,348
Ratio GM/ICVI	0,340	± 0,019	0,326	± 0,023	0,024
Ratio WM/ICV	0,258	± 0,015	0,257	± 0,019	0,844
Ratio CSF/ICV	0,402	± 0,025	0,417	± 0,038	0,105

Table 4.5: Total volumes and ratio of both groups and between-group comparison.

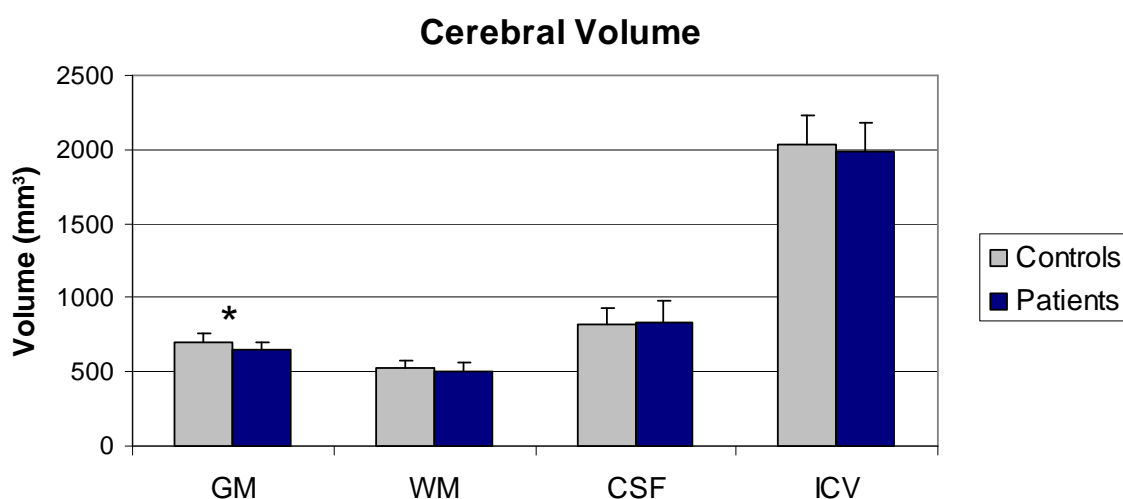


Figure 4.3. Bars histogram displaying total volumes and SD for both groups, as well as the between-group comparison.

Optimized VBM whole-brain analysis detected regions with different local GM and WM volumes between-groups (Tables 4.5 and 4.6, Figure 4.4). In the GM analysis, patients displayed lower local volumes in a number of clusters located along the medial prefrontal wall (BA 32/24/8), as well as in the anterior OFC (BA 10/11). Inverse comparison revealed greater local GM volume in the ventral striatum of the alcohol group (in a cluster including NAcc). However, this cluster did not survive cluster-level corrections ($x=-20, y=7, z=-9, 1078$ voxels; $P_{\text{corr}}=0.069$).

WM analysis revealed a similar but stronger pattern. Alcohol subjects showed lower local volume in the inferior and medial frontal WM. A manual exploration using Talairach atlas and the WFU-PickAtlas in SPM, showed that these WM regions were underlying BA 11/32/10. Again, inverse comparison revealed greater WM local volume in the bilateral WM of ventral striatum and the internal capsule. A manual WM atlas (Mori et al 2005) revealed that external capsule, and medial telencephalic fascicle which connects mesencephalon (VTA and Substantia Nigra) with ventral striatum and frontal regions were included in this cluster.

Controls>Patients

Anatomic region	BA	Hemisphere	Cluster size			Coord. MNI		
			num. of voxels	<i>T</i>	<i>p-corr</i>	x	y	z
Gray Matter								
OFC/Frontal Pole	10/11	Left	1094	4.57	0.067	-28	64	-4
rACC	10/32	Bilateral	1298	4.53	0.035	-2	55	-2
dmPFC	32/24/8	Bilateral	1879	4.51	0.006	5	19	48
White Matter								
Inferior/medial Frontal	(11/32/10)	Left	5737	5.39	<0.001	-18	37	0
Inferior/medial Frontal	(10)	Right	1219	4.88	0.029	32	40	12

Patients>Controls

Anatomic region	BA	Hemisphere	Cluster size			Coord. MNI		
			num. of voxels	<i>T</i>	<i>p-corr</i>	x	y	z
Gray Matter								
<i>Nuc. Accumbens</i>	<i>N.A.</i>	<i>Right</i>	367	4.02	0.694	15	11	-10
White Matter								
Ext. Caps/Ventral Striatum	N.A.	Left	3502	6.29	0.000	-31	-5	10
Ventral Striatum	N.A.	Right	1842	5.03	0.005	27	-13	-9

Table 4.6: Brain regions showing differential between-group local volumes in GM and WM.

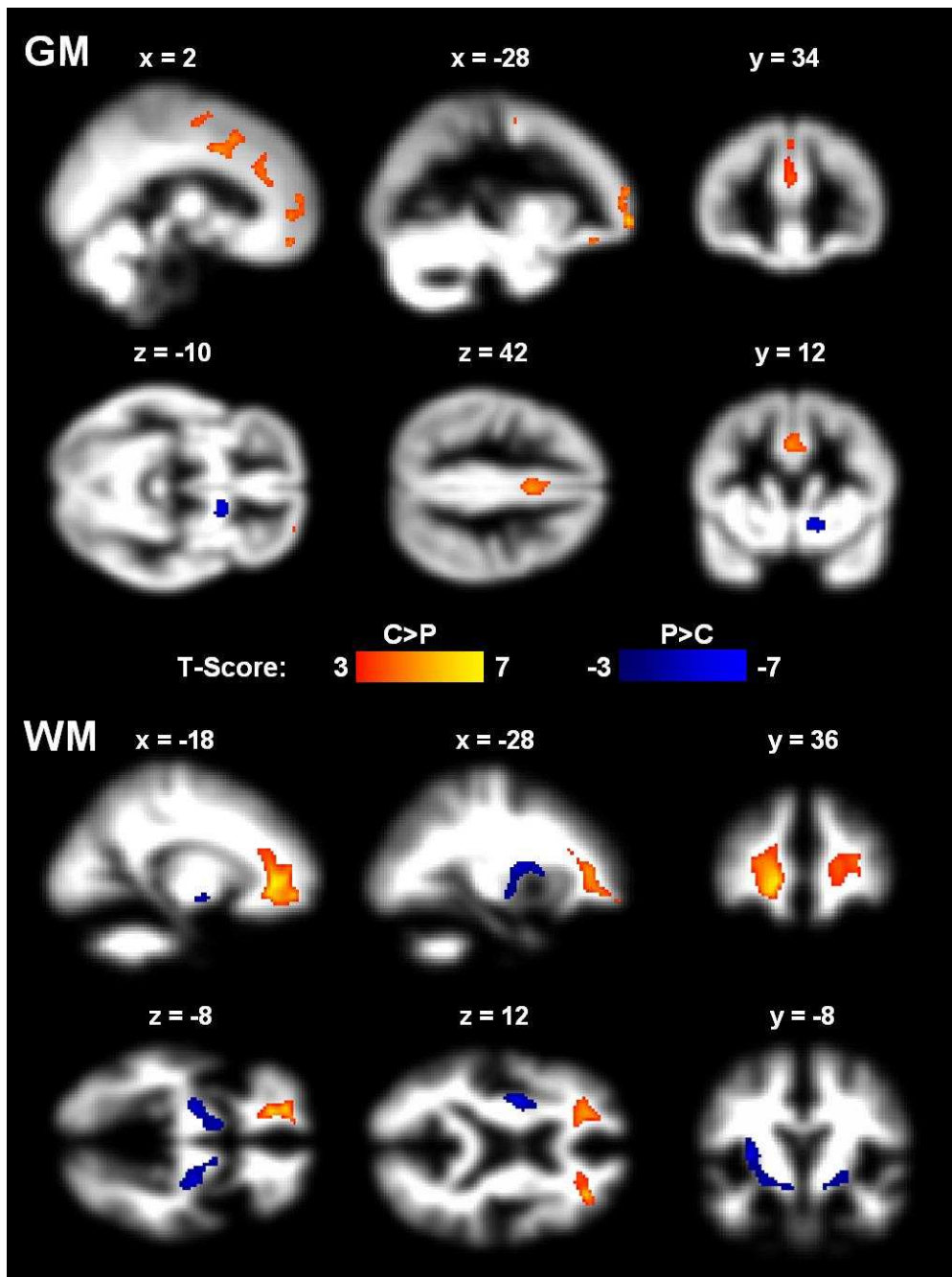


Figure 4.4: VBM results: Maps of brain regions showing differential between-group local volumes in GM (top) and WM (bottom). Hot colours indicate regions with lower local volume in patients compared to controls (C>P). Cold colours indicate regions with higher local volume in patients relative to controls (P>C). Maps are displayed on the averaged GM and WM image from the own template. Right is right.

Correlational analysis with impulsivity or alcohol use history variables and clusters of between-group differential volume is summarized in table 4.7. Including subjects of both groups, impulsivity (total and motor) and local GM volume were negatively correlated in several brain regions, primarily in the left

OFC and a number of mPFC areas, and were positively correlated bilaterally in the NAcc. WM analysis only revealed a negative correlation between left frontal WM and motor impulsivity.

Only the amount of alcohol intake per session (among toxicologic variables) was negatively correlated with left orbitofrontal GM. However patients with longer alcohol use displayed higher ratio GM/ICV. Also, subjects with less years of education displayed lower GM volumes in the OFC and smaller CSF volumes.

Significant correlations between:

Volumetric measures				vs. Impulsivity	Correlation	
Area	Hemisphere	Coordinates	Sub-scale	R	<i>p</i> -value	
GM	OFC	Left	-28 64 4	BIS-Total	-0,418	0,011
GM	OFC	Left	-28 64 4	BIS-Motor	-0,567	<0,001
SG	OFC	Left	-28 64 4	OCDS	-0,573	0,003
GM	dACC	Medial	1 34 25	BIS-Total	-0,336	0,045
GM	dACC	Medial	1 34 25	BIS-Motor	-0,504	0,002
GM	rACC	Medial	-2 55 -2	BIS-Motor	-0,384	0,021
GM	dmPFC	Medial	5 19 48	BIS-Motor	-0,406	0,014
GM	<i>Ventral Striatum</i>	<i>Right</i>	<i>15 11 -10</i>	<i>BIS-NP</i>	<i>0,383</i>	<i>0,021</i>
GM	<i>Ventral Striatum</i>	<i>Left</i>	<i>-16 10 -10</i>	<i>BIS-NP</i>	<i>0,331</i>	<i>0,048</i>
WM	<i>Frontal WM</i>	<i>Left</i>	<i>-18 37 0</i>	<i>BIS-Motor</i>	<i>-0,3</i>	<i>0,073</i>
Volumetric measures				vs. Toxicol. & Demo.		
GM	OFC	Left	-37 40 20	Years of Education	0,497	0,036
SG	OFC	Left	-28 64 4	Gr alcohol x session	-0,58	0,019
CSF				Years of Education	0,483	0,042
Ratio	GM/ICV			Years of Abuse	0,471	0,049

Table 4.7: Correlations between VBM between-group differential clusters and impulsivity, demographic and alcohol use history variables.

4.4 DISCUSSION

As expected, alcohol abusers displayed higher impulsivity scores in all three Barratt's Impulsivity subscales. Patients and clinicians often report alcohol abusers difficulties to refrain alcohol compulsive use consumption once they start drinking. Moreover, at this stage of addiction, it has been suggested this to be a lack of inhibitory control problem rather than a physical dependence.

After controlling for total grey and white matter volumes, the between-group comparisons revealed four main results: 1) a lower GM regional volume in the orbitofrontal and medial prefrontal cortices in the alcohol group compared to controls; 2) a lower WM regional volume in the frontal inferior and medial WM underlying mPFC and OFC in the alcohol group; 3) a higher WM local volume of the ventral striatum including several telencephalic fascicles, and internal capsule; 4) a trend toward a greater GM local volume in the nucleus accumbens (specially in the right hemisphere) compared to controls.

As exposed in the introduction section, virtually all structural MRI studies have focused on alcohol dependence diagnosis (alcoholic patients) and many of the volumetric reductions have been associated to alcohol use history variables (lifetime alcohol use, years of alcohol use, etc.). None of the studies reviewed reported to include patients with alcohol abuse diagnosis. Nevertheless, the results of our study are quite coincident with several of these previous studies that found lower GM and WM total and frontal volumes (traditional volumetric techniques) (Fein et al 2002; Kubota et al 2001a; Pfefferbaum et al 1997) and lower local densities (VBM) of medial prefrontal GM (Fein et al 2006) and other prefrontal regions (Chanraud et al 2007b; Taki et al 2006) in alcohol dependent subjects.

It is important to mention that most of these VBM studies found that structural alterations were associated to lifetime alcohol use amount and time of alcohol use. This suggests that these alterations may be due to the neurotoxic alcohol effect on the CNS and also to a greater sensitivity of the frontal lobe to this toxic effect.

Contrary to this, the structural alterations of our study did not correlate with alcohol use variables (only years of abuse showed a slight negative correlation with the ratio GM/Total volume, $p=0.049$). Instead of this, we found negative correlations between the GM and WM local volume of several prefrontal regions (dmPFC, ACC and left OFC) and the level of Total and Motor impulsivity (BIS-11).

Therefore, these results support the idea that brain alterations may be explained not only by alcohol-induced damage, but also by premorbid between-group differences in local brain volumes related with impulsivity. Given that impulsivity is defined as a trait variable of human personality that is stable within an individual and varies normatively across the healthy population (Barratt 1959; Patton et al 1995), these results suggest that the lower GM and WM prefrontal volumes observed in this sample, may be previous (premorbid) to the alcohol abuse disorder; and that these differences may just reflect differences in impulsivity. Although this has not been directly demonstrated, a vast scientific evidence suggest impulsivity as a vulnerability marker for SUD, stressing the importance of genetic and environmental factors that may modulate impulsivity rates (Verdejo-Garcia et al 2008).

Despite the absence of correlations with alcohol use variables, we cannot rule out the alcohol toxic effect on the volumetric differences during these (not many) years of alcohol abuse (mean of years of alcohol abuse=4.71, SD=2.9). Moreover, while correlations with impulsivity score included all subjects of both groups (24 controls and 24 patients), correlations with toxicology variables only included subjects of the alcohol group (controls did not abuse alcohol) decreasing statistical power.

This interpretation is on line with other VBM studies: In 62 healthy subjects, it has been shown significant negative correlations between Total impulsivity scores (measured with BIS-11) and OFC and mPFC (ACC) GM densities. Those subjects with higher impulsivity displayed lower GM densities. There were also negative associations between non planned and motor Impulsivity and volume of left and right OFC, respectively (Matsuo et al 2009a).

On the other hand, similar alterations have been found in other impulsivity-related disorders. In a paediatric sample with Obsessive-Compulsive Disorder (OCD), lower bilateral GM density was observed in the ACC, compared to unaffected siblings. Moreover, patients displayed greater GM density in the right striatum (putamen)(Gilbert et al 2008). Another study including 71 OCD adult patients and 71 controls also showed lower GM density in the mPFC, ACC and IFG, insula and superior temporal gyrus in the patients group. Similarly to the previous study and ours, right striatum displayed greater GM density (as well as the thalamus) in the patients group (Yoo et al 2008). Another study on 63 patients with Bipolar Disorder (BD) (also displaying high impulsivity rates) showed a negative correlation between total (and motor) impulsivity (BIS-11) score and GM local volume of the ACC (Matsuo et al 2009b). It is important to mention that impulsivity has been associated to a worse clinical outcome and likelihood of risky behaviors among bipolar disorder (BD) patients. Given that patients of these studies were selected without substance use history, structural alterations (similar to our results) were attributed to the pathologic condition, both including high impulsivity rate. In addition, lower vmPFC has been also observed in polyusers of two or more substances including alcohol, cocaine and methamphetamines (Tanabe et al 2009).

Medial PFC is involved in behavior monitoring (including error and conflict detection) (van Veen and Carter 2002) and cognitive control (Ridderinkhof et al 2004). It also constitutes the core of the anterior attentional system who is involved in selective or executive attention (Pardo et al 1991), as well as action oriented visual attention (Petit et al 1995). Previous fMRI studies showed some functional alterations of this region during cognitive tasks including response inhibition studies on addicted patients (Garavan et al 2008; Hester and Garavan 2004; Kaufman et al 2003; Li and Sinha 2008; Tomasi et al 2007). Therefore, lower GM tissue density in the mPFC may reflect an impaired attentional system responsible for monitoring function and cognitive control. In addition, it could also be responsible for the high impulsivity rate of this sample by contributing to the compulsive behavior observed. In fact, ACC size in a paediatric sample was found to be related to the ability for regulating inhibitory processes (Casey et al 1997).

These results support the hypothesis that part of the structural alterations observed in alcohol abusers are associated to impulsivity. However, we also observed a greater WM density (and GM but it did not survive multiple comparison corrections) in the ventral striatum of the alcohol group. In the case of the higher GM, it was positively correlated with non-planned impulsivity. This, together with the GM striatal increase in the OCD studies above mentioned (Gilbert et al 2008; Yoo et al 2008), suggest that this alteration may be related to the between-group impulsivity differences. It is known that the ventral striatum plays an important role in addiction development, is involved in reward processing and a wrong functioning of this system has been associated to impulsivity in alcoholic patients. Two studies need to be mentioned here:

Bjork (Bjork et al 2008b) measured brain responses (using fMRI) to a monetary task (MID task, (Knutson et al 2000)) in which subjects could win or lose money. Both, patients and controls activated the ventral striatum when the money amount that could be won in the next trial was displayed. However, only patients (but not controls) activated this region when the gained money was confirmed on the screen. This activation was accompanied by a mPFC activation. In addition, if after a correct response, the trial was cancelled and they were asked to repeat the trial (frustration), only patients deactivated ventral striatum. Authors suggested that the mesolimbic system of these patients was hypersensitive to monetary reward gains and losses.

In the other study, using the same task, detoxified alcoholics showed reduced activation of the ventral striatum during the anticipation phase of monetary gain relative to healthy control subjects. Low activation of the ventral striatum and anterior cingulate during gain anticipation was correlated with high impulsivity only in alcoholics, but not in control subjects. Authors suggested that reduced ventral striatal recruitment during anticipation of conventional rewards in alcoholics may be related to their increased impulsivity and indicate possibilities for enhanced treatment approaches in alcohol dependence (Beck et al 2009). Similar results have been observed in other disorders like ADHD (Ernst et al 2003; Scheres et al 2007).

Keeping all this in mind, we suggest that both the higher striatal GM and WM and the positive correlation between striatal GM and impulsivity score support the hypothesis that these impulsive patients could display a more reward-sensitive mesolimbic system. This points to the fact that these structural alterations may be premorbid and predisposing to alcohol abuse disorder. The increased WM region included some fascicles including medial telencephalic fascicle connecting mesencephalic regions (i.e. VTA, Substantia Nigra) to the striatum and frontal regions. It is supposed that this connection signals the rewarding value of the stimuli for a good evaluation of multiple choices in decision making. Maybe, this increased striatal region together with the frontal decreased regions contributes to the high impulsivity rate and impairs decision making processes. This may lead patients to choose smaller immediate rewards instead of delayed bigger rewards. Binge alcohol drinking (compulsive use) may be also explained in terms of these cortico-striatal alterations. This would also facilitate habit development leading to addiction disorders.

Supporting this interpretation, it has recently been shown that individual differences in midbrain DA receptor availability are associated with impulsivity in humans, an effect that appears to be mediated, in part, through diminished inhibitory autoreceptor control over stimulated striatal DA release. Authors suggested that dysregulation within ascending dopaminergic projection pathways subserving reward and motivation may produce deficits in impulse control, a critical feature of the psychopathological architecture underpinning substance abuse. In other words, this study provides a plausible mechanism that links individual variability in DA network functioning to differences in impulsivity (Buckholtz et al 2010a; Buckholtz et al 2010b). However relationships between midbrain-striatal modulation and striatal volume still need to be described.

Summarizing, we observed volumetric alterations in two regions of the corticolimbic system displaying lower tissue volume in orbitofrontal and medial prefrontal regions (ventral and dorsal) and higher volume in striatal regions. This pattern is similar to the brain development stage in adolescents in which there is an imbalance resulting from late development of prefrontal regions

relative to limbic ones. Much research has focussed on functional changes between childhood, adolescence and adulthood transition, showing an increased emotional and reward processing (limbic system-dependent) relative to a decreased reflection and inhibition ability (PFC-dependent). This is underlying impulsive behavior driven by rewards that lead to poor decision making, less reflection and high risk behavior (Casey et al 2010).

It is also known that neural reorganization and neuronal pruning continues during adolescence in GM (Gogtay et al 2004; Lenroot and Giedd 2006), that WM volume increases (Giedd et al 1999) and the organization of axonal fibres also continues during this stage (Ashtari et al 2007). Given the PFC vulnerability to alcohol neurotoxic effects, the adolescent brain is specially vulnerable to substance-use and other psychopathologic disorders (Paus et al 2008).

5. STUDY II: ALTERATION OF THE BRAIN RESPONSE TO THE STROOP TASK IN ALCOHOL ABUSERS AND ITS ASSOCIATION WITH IMPULSIVITY

5.1. AIM AND HYPOTHESIS

Impulsivity has been suggested to be a vulnerability factor for substance use disorders (SUD) and alcoholic patients have been reported to be substantially more impulsive than healthy controls. Among objective ways to measure impulsivity is the Stroop task in which subjects have to refrain an automatic (prepotent) response during the incongruent condition. This task recruits the dmPFC for the selective attention to colour, response selection, conflict monitoring and response inhibition and the dlPFC for cognitive control during the incongruent condition. A number of studies have shown medial PFC alterations in SUDs during other cognitive and emotional tasks. However, no study examined brain activity patterns of alcohol abusers during the Stroop task and its association with other subjective measures of impulsivity. Here we aimed to study the differential brain response during the Stroop task between a group of alcohol abusers and a control group using fMRI. This task evaluated brain response during an attention and response inhibition demanding task, the Stroop task, in a group of alcohol abusers and a control group. For this purpose, we designed a computerized version of the Stroop task using a blocked design of congruent and incongruent stimuli as well as baseline condition. The comparison of the activation pattern between these conditions may reflect attentional and inhibitory processes that could be altered in the patients group. We also evaluated the association between the activation pattern and some variables like impulsivity or alcohol use history.

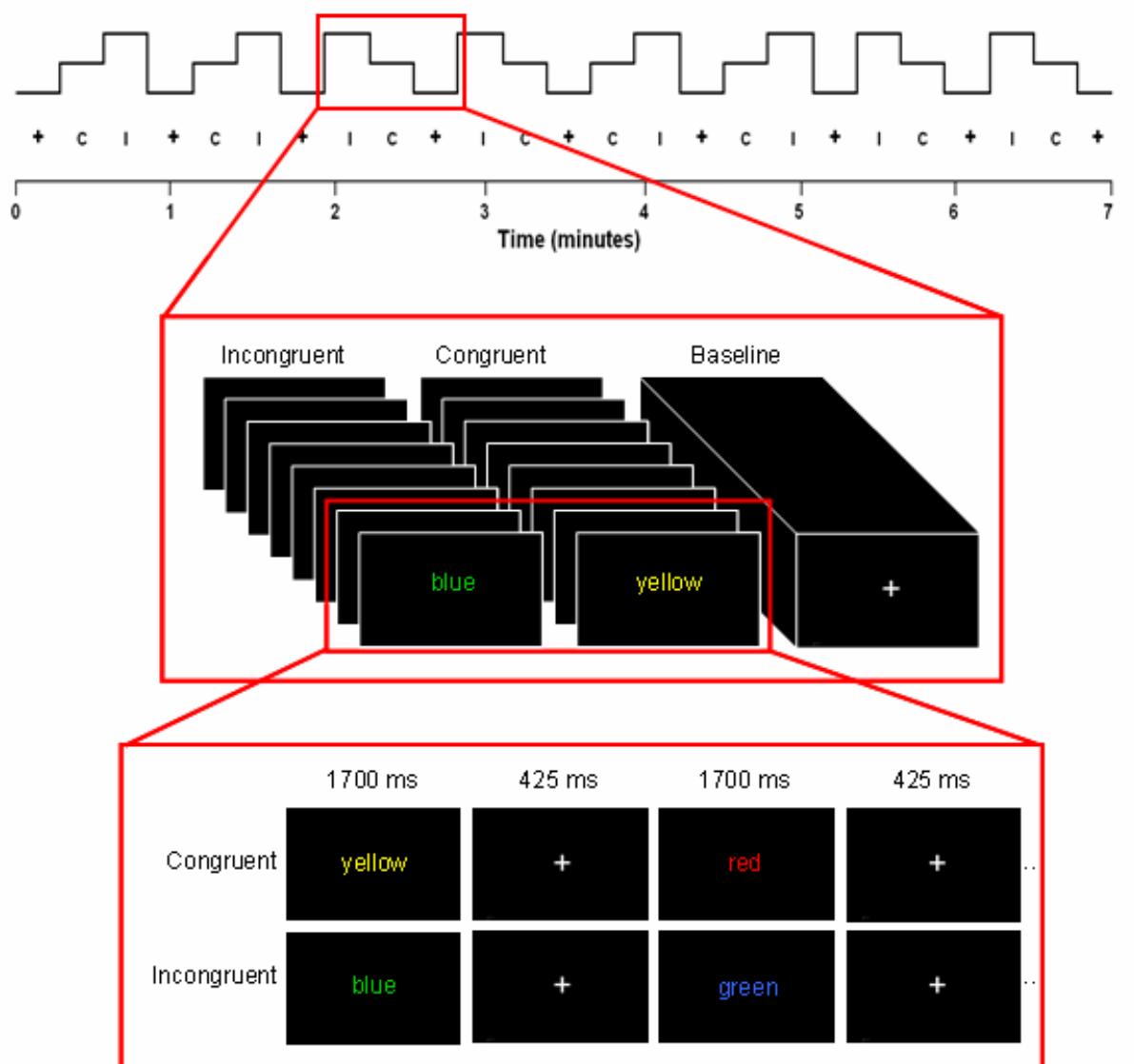
Given that alcohol abusers are characterized by a high impulsivity rate and compulsive behaviors, we hypothesized that functional alterations would be present in these patients and that these alterations would be associated to impulsivity scores.

5.2 METHODS

Subjects. Twenty right-handed alcohol abusers (age: 36.7 ± 4.7 years) and 24 age-matched healthy control subjects (age: 32.8 ± 8.8 years), all males, participated in the study. Groups were not matched on years of education and verbal fluency. Alcohol abusers subjects were recruited through the UCA (Unidad de Conductas Adictivas; Addictive Behaviour Unit) of Paterna (Valencia, Spain) among those who asked for treatment. Inclusion/exclusion criteria for the participation and the procedure through the two sessions are described in the study I.

Paradigm: A computerized version of the Stroop task was designed using a blocked design of congruent and incongruent stimuli as well as a baseline condition (Figure 5.4). In this task subjects are required to respond the ink colour of words printed in a colour that can match (congruent trials) or not (incongruent trials) with the meaning of the word. Reaction times (RT) and accuracy were collected. Stimuli used were: “red”, “blue”, “green” and “yellow” written with same font size, brightness and color saturation. Stimuli were classified in blocks of congruent or incongruent trials that were intercalated as well as with baseline blocks. 128 trials were arranged in 18 blocks of 8 trials. A single trial lasted 2125ms, therefore, block duration was 16 seconds. Subjects were instructed to respond to the ink color of the stimuli while ignoring the meaning of the word, as soon and accurately as possible.

Figure 5.4: Example of one session.



The task was displayed by means of MRI compatible goggles (Visuastim Digital goggles, Resonance Technologies, Inc) using E-Prime v.1.2 (Psychology Software Tools, Inc.). Accuracy and RT of the responses were collected by means of a pad response (Lumina LP-400-Pair, Cedrus, Inc. CA, USA).

Before entering in the MRI scanner, subjects were trained to perform the task and they did not go forward until achieving a minimum accuracy level of 70%. Performance in the training sessions are displayed in table 5.1. This procedure ensured that all participants would have similar performance. Once in the scanner, participants completed an extra training session while structural images (localizers, DPT2, Flair) were acquired for gross abnormalities detection.

Table 5.1: Performance in the training sessions prior fMRI scanning.

	Controls		Patients		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Number of needed sessions	2,43	± 0,9	2,82	± 0,9	0,256
% accuracy last training session outside the scanner	85,70	± 8,6	79,71	± 7,9	0,061
% accuracy training session inside the scanner	87,30	± 9,2	82,25	± 11,7	0,194

fMRI acquisition: Blood oxygenation level dependent (BOLD) fMRI data were acquired on a 1.5T Siemens (Symphony, Maestro Class, Erlangen Germany) located at the radiology service of the hospital Arnau de Vilanova (Valencia). Subjects were placed in a supine position in the MRI scanner. Their heads were cushioned with padding to reduce motion artefacts. For each subject, a series of conventional structural images was first collected to provide detailed anatomical information. Functional scans were acquired using a gradient echo-planar imaging (EPI) sequence performed in 20 axial slices of 5mm thickness covering the whole brain volume (TR/TE=1900/40ms; 90° flip angle; FOV 24cm; matrix size 64 x 64, voxel size 3.75 x 3.75 x 5.83mm).

Statistical analysis.

Behavioral analysis: Average of RT and accuracy for each condition were calculated and analyzed in SPSS v15. For RT evaluation, omission errors were excluded from the analysis. A two-ways ANOVA was modelled including Condition as within-subjects factor (Cong vs. Incong) and Group as between-

subjects factor (Alcohol vs. Control group). For all analyses, significance threshold was set at $p < 0.05$.

fMRI analysis: fMRI series were processed and analyzed with SPM5 (Statistical Parametric Mapping, software of the Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) as implemented in Matlab 7.0 (MathWorks, Natick, MA). First three dummy scans were discarded in order to avoid non-equilibrium effects. Analysis with SPM included:

- Movement correction to the first volume after a reorientation of the series.
- Spatial normalization using the SPM T2 template by means of an “affine registration”. The voxel size was transformed to an isotropic voxel of 3x3x3mm.
- Smoothing with an isotropic Gaussian “kernel” FWHM of 8.
- A general linear model (GLM)(Friston et al 1995b) and a boxcar design convolved with the canonical hemodynamic response function were used to calculate individual BOLD-fMRI maps.
- Statistical estimation of the model. The time series were band-pass filtered with the hemodynamic response function as a low-pass filter and a 1/408-second cut-off frequency as a high-pass filter. All possible contrast were calculated per subject (first level analysis): Congruent > Baseline, Incongruent > Baseline, Baseline > Congruent, Baseline > Incongruent, Congruent > Incongruent, Incongruent > Congruent.

A random effect model (RFX) was used to combine individual data into a group analysis (second level analysis). Group activation related to the task were obtained from one-sample t -tests (Holmes and Friston 1998) for each contrast of interest which generates a statistical parametric map of the t statistic at each voxel for population inference. Similarly, between-group differential activation for each contrast was examined using a two-sample t -test. Also, we performed a full factorial analysis (group x condition) implemented in SPM5 to test for each factor effect and the interaction.

Brain activation clusters were displayed using the following statistical thresholds: $P < 0.05$ corrected for multiple comparisons using the Family-Wise Error rate (FWE) for the main activations of each group (P or U versus N), and lower thresholds ($p < 0.0001$ and $p < 0.005$ uncorrected) for condition and group effects respectively with a minimum cluster extent of 10 voxels. Finally, Group x Condition interaction was displayed using an uncorrected threshold of $p < 0.01$ and 10 consecutive voxels.

Regression analysis: Using SPM5 regression analysis we entered variables from task performance (accuracy and RTs), impulsivity and alcohol use history as covariate in order to examine the association with principal contrasts (Cong+Incong > Baseline and Incong > Cong). The selected threshold for this analysis was of $p < 0.001$ and 5 consecutive voxels.

5.3. RESULTS

Behavioral analysis revealed significant main effects of condition (Congruent vs. Incongruent) in both accuracy and RT. Both groups displayed longer RTs and higher error rate in the incongruent condition compared with the congruent condition. Patients had higher error rate and the group-by-condition interaction was also significant for accuracy. However, although patients had longer RT than controls, the difference was not significant (see figures 5.7, 5.8, 5.9 and tables 5.2, 5.3 and 5.4).

Variable		Controls		Patients		Comparison	
		Mean	SD	Mean	SD	T-student	p-value
% Errors	Total	5,34 ± 5,37		9,45 ± 7,99		-2,06	0,046
	Omissions-Congruent	0,17 ± 0,48		0,89 ± 1,52		-2,01	0,058
	Incongruent	1,13 ± 2,35		2,84 ± 3,50		-1,84	0,076
	Commissions-Congruent	3,00 ± 3,28		2,53 ± 2,12		0,57	0,570
	Incongruent	4,38 ± 5,14		5,63 ± 6,03		-0,72	0,474
% Accuracy	Total	94,66 ± 5,37		90,55 ± 7,99		2,06	0,046
	Congruent	95,81 ± 3,09		94,45 ± 4,49		0,97	0,339
	Incongruent	93,50 ± 6,98		86,64 ± 12,97		2,13	0,042
	Congruent-Incongruent	2,40 ± 5,79		8,45 ± 12,20		-2,05	0,051
Reaction Time	Total	806,25 ± 128,80		884,87 ± 165,76		-1,79	0,080
	Congruent	738,38 ± 128,28		814,81 ± 151,89		-1,83	0,074
	Incongruent	875,25 ± 138,59		958,18 ± 188,92		-1,70	0,097
	Incongruent-Congruent	136,87 ± 65,48		143,37 ± 78,99		-0,30	0,764

Table 5.2: Mean and SD of accuracy and RTs as a function of group and condition, as well as the between-group comparison.

ANOVA: Accuracy

Factor	Levels	F	df	p-value
Condition	Cong.-Incong.	16,33	[1,43]	<0,001
Group	Control-Alcohol	4,24	[1,43]	0,046
Interaction Condition*Group		4,82	[1,43]	0,034

Table 5.3: ANOVA results on accuracy.

ANOVA: Reaction Time

Factor	Levels	F	df	p-value
Condition	Cong.-Incong.	169,44		<0,001
Group	Control-Alcohol	3,26	[1,43]	0,078
Interaction Condition*Group		0,09	[1,43]	0,765

Table 5.4: ANOVA results on RTs.

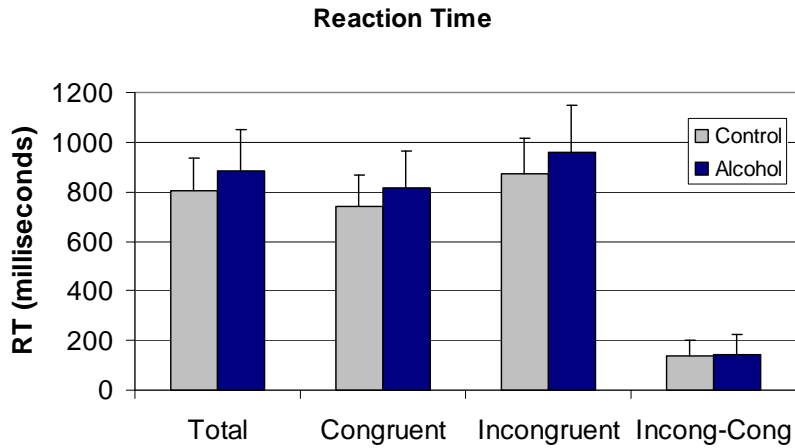


Figure 5.7: Reaction Time for each group and condition. Omission errors were not computed for RT analysis.

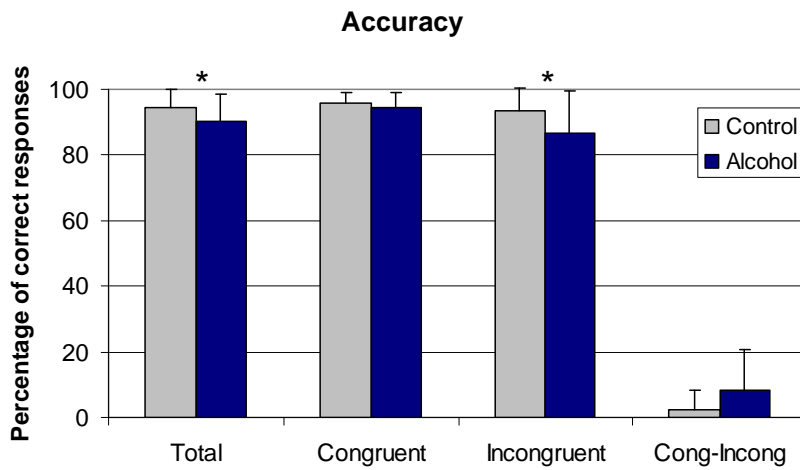


Figure 5.8: Accuracy score for each group and condition. Both, commission and omission errors were computed in this analysis.

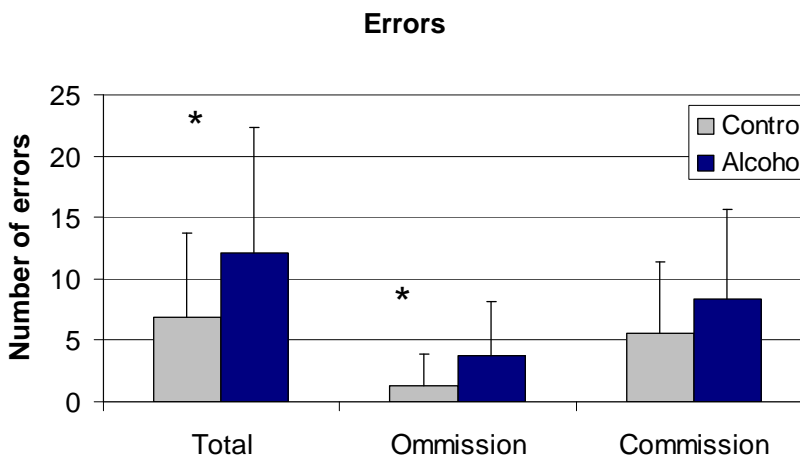


Figure 5.9: Mean and SD of commission and omission errors.

Results of the fMRI analysis: First, we examined task-activation pattern (Cong > Baseline, Incong > Baseline and Cong+Incong > Baseline) in both groups separately. Table 5.6 displays all activation and deactivations ($p < 0.05$ FWE corrected). The task (both conditions) activated sensorial regions (occipito-temporal cortices), attentional regions (parietal cortex, thalamus, superior coliculi, locus coeruleus), premotor and motor regions, cerebellum, pons, anterior insula, and several prefrontal regions involved in cognitive processes including dmPFC/ACC, dlPFC and IFG. Deactivations were observed in the default-mode network (vmPFC, PCC, inferior temporal cortex among others).

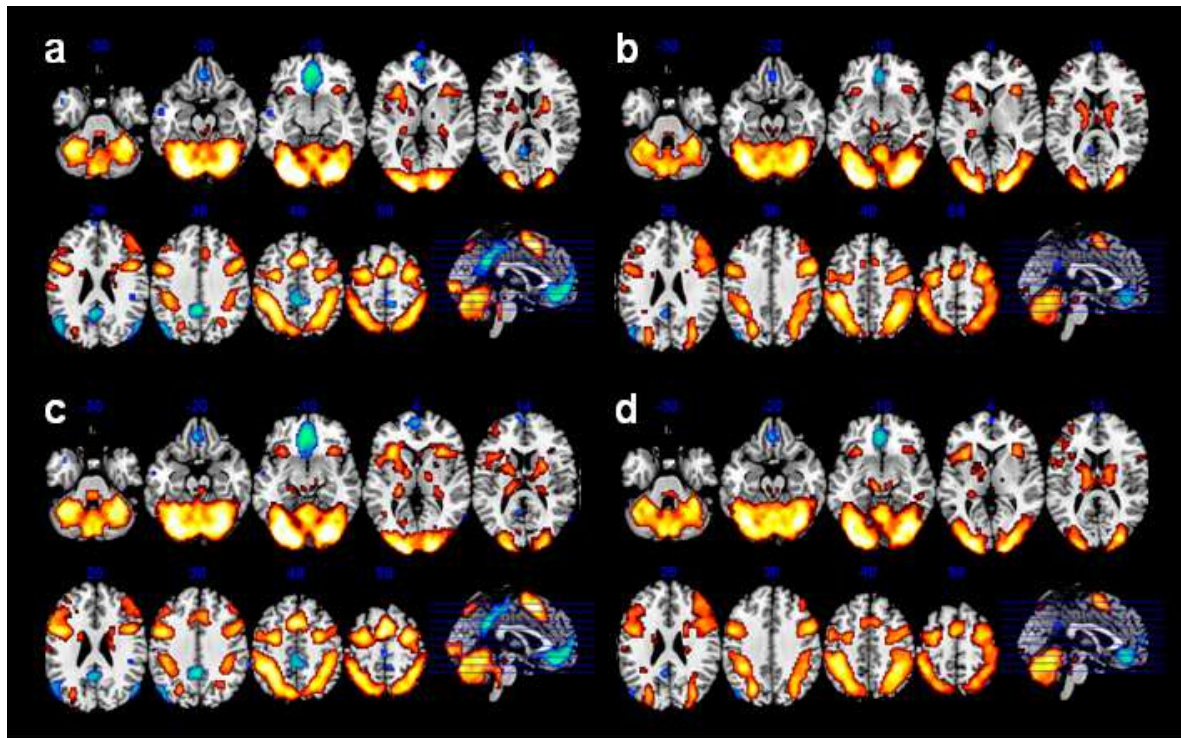


Figure 5.11. General activation and deactivation pattern. Left panels display activation/deactivation patterns in the control group during congruent (a) and incongruent (c) conditions; and right panels display activity in the alcohol group during congruent (b) and incongruent (d) conditions. Hot colors: activation (Cong or Incong > Baseline). Cold colors: deactivation (Baseline > Cong or Incong). Coordinate z is also displayed on each slice.

General task activation (Cong+Incong > Baseline)

Region	Subregion	BA	Hemisphere	T	x,y,z (mm)
Occipito-Temporal Cortex	Inferior and Middle Occipital, Lingual, Cuneus	17/18/19	Right	22.13	18 -90 -6
Occipito-Temporal Cortex	Inferior and Middle Occipital, Lingual, Cuneus	17/18/19	Left	22.78	-12 -96 -6
Occipito-Temporal Cortex	Fusiform and Inferior Temporal Gyrus	37/20	Right	22.65	30 -78 -12
Occipito-Temporal Cortex	Fusiform and Inferior Temporal Gyrus	37/20	Left	22.16	-27 -90 -12
Parietal Lobe	Superior and Inferior Parietal Cortex	7/40/39	Right	16.61	39 -42 48
Parietal Lobe	Superior and Inferior Parietal Cortex	7/40/39	Left	18.32	-42 -39 45
Parietal Lobe	Postcentral Gyrus	3/2/1	Right	10.95	42 -18 60
Parietal Lobe	Postcentral Gyrus	3/2/1	Left	6.51	-42 -18 60
Frontal Lobe	Precentral Gyrus/Premotor	6/4	Right	14.82	30 -3 57
Frontal Lobe	Precentral Gyrus/Premotor	6/4	Left	14.54	-30 -3 57
Frontal Lobe	Medial and Superior Frontal Gyrus(ACC)	6/8/32	Bilateral	16.19	-3 9 54
Frontal Lobe	Middle and Inferior Frontal Gyrus	9/6	Right	15.41	51 9 30
Frontal Lobe	Middle and Inferior Frontal Gyrus	9/6	Left	14.56	-45 3 33
Frontal Lobe	Dorsolateral and Inferior Frontal Gyrus	46/44/45	Right	10.11	51 36 30
Frontal Lobe	Dorsolateral and Inferior Frontal Gyrus	46/44/45	Left	9.65	-45 30 30
Insula	Anterior aspect	13	Right	11.87	33 21 3
Insula	Anterior aspect	13	Left	13.51	-30 24 -3
Cerebellum (Hemisphere)	Anterior Lobe		Right	15.46	24 -54 -24
Cerebellum (Hemisphere)	Anterior Lobe		Left	15.81	-24 -51 -27
Cerebellum (Vermis)	Anterior Lobe		Bilateral	15.24	-3 -60 -12
Cerebellum	Posterior Lobe		Right	12.45	27 -69 -48
Cerebellum	Posterior Lobe		Left	11.77	-30 -66 -48
Thalamus	Ventro and anterior-lateral, medial-dorsal nuclei		Right	7.79	15 -15 0
Thalamus	Ventro and anterior-lateral, medial-dorsal nuclei		Left	8.53	-15 -9 -3
Thalamus	Pulvinar		Right	8.66	24 -33 9
Thalamus	Pulvinar		Left	9.77	-24 -30 0
Striatum	Putamen/Globus Pallidus/Caudate		Right	9.50	15 -6 15
Striatum	Putamen/Globus Pallidus/Caudate		Left	10.37	-15 -3 9
Midbrain	Superior Colliculus/Subthalamic Nucleus		Right	9.00	6 -27 -15
Midbrain	Superior Colliculus/Subthalamic Nucleus		Left	10.15	-6 -27 -12
Brainstem	Pons and Medulla		Bilateral	9.50	0 -33 -30
General task deactivation (Baseline > Cong+Incong)					
Temporo-parietal	Middle Temporal Gyrus, Angular	39/19	Left	10.69	-48 -75 33
Temporo-parietal	Middle Temporal Gyrus, Angular	39/19	Right	8.34	54 -69 27
Temporal Lobe	Middle and Superior Temporal Gyrus	21/38	Left	7.68	-45 6 -39
Parietal-Frontal cortex	Precentral-Postcentral	4/3	Right	7.52	-18 -33 66
Parietal-Frontal cortex	Precentral-Postcentral	4/3	Left	6.03	18 -33 72
Frontal Lobe	Medial Frontal Gyrus, rACC	10/11/32/24	Bilateral	12.23	-3 42 -12
Cingulate Gyrus	PCC/Precuneus	31/5/6/7	Bilateral	10.15	-3 -48 30

Table 5.6: General activation (top) and deactivation (bottom).

Principal effect of CONDITION: The condition effect was examined from the full factorial analysis (Congruent vs. Incongruent) (Figure 5.13, table 5.7). Subjects hyperactivated regions of the anterior and posterior attentional networks (Mesulam 1990) (fronto-parietal network) during the incongruent condition compared to the congruent. This pattern included the dmPFC, superior and inferior parietal cortex, precuneus, and temporal cortex. Incongruent blocks, compared to congruent, also activated occipito-temporal cortices, thalamus, dACC, dIPFC, IFG, anterior insula, cerebellum and pons. Inverse effect (Congruent > Incongruent) was observed in the vmPFC and inferior parietal cortex. Moreover, after masking for activated and deactivated regions (for this purpose, a mask was created from the one sample T-test including all participants by using task vs. baseline contrasts, $p < 0.05$) we could check that these differential clusters ($C > I$) were due to a greater deactivation

during the incongruent condition compared to the congruent condition instead of a greater activation during the congruent condition relative to the incongruent condition.

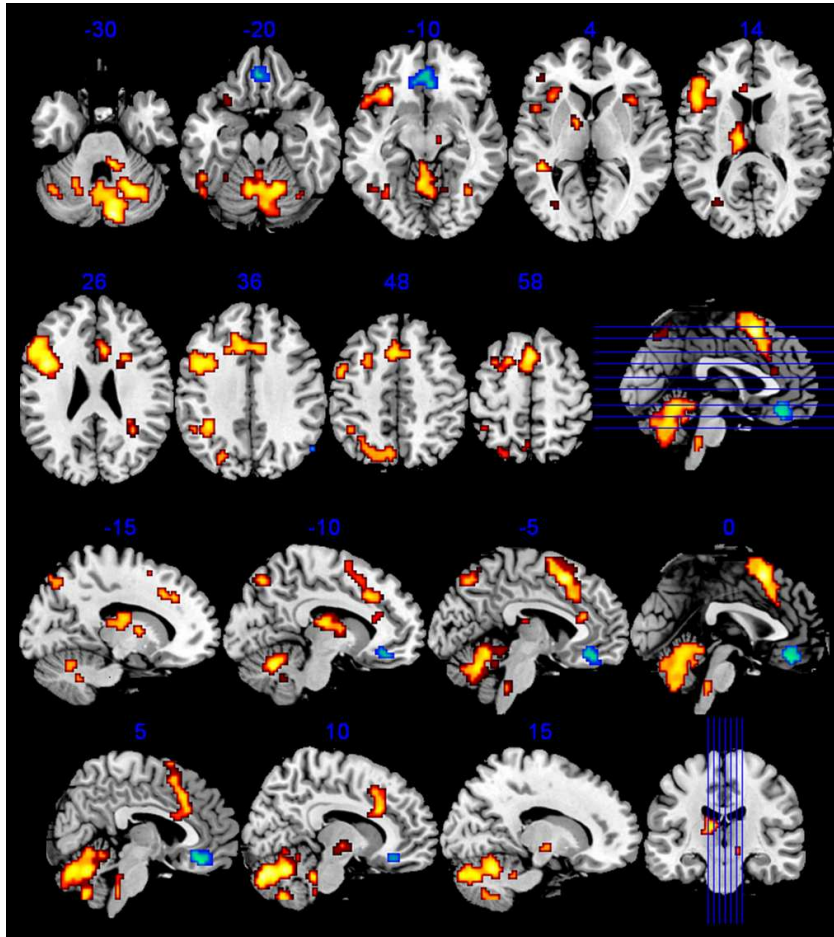


Figure 5.13 Differential activation/deactivation pattern due to the CONDITION effect in the whole sample from ANOVA analysis. Hot colors: positive effect (Incong > Cong). Cold colors: negative effect (Cong > Incong). Coordinate z is also displayed on each slice.

Main Effect of CONDITION: Incongruent > Congruent

Región	Subregión	BA	Hemisferio	Tamaño clúster núm voxels.	T	Coord. MNI x,y,z (mm)
Occipito-Temporal Cortex	Inferior Temporal Gyrus/Fusiform Gyrus	37/20	Left	79	4.83	-51 -51 -18
Temporal Lobe	Middle and Superior Gyrus	41	Left	33	5.53	-42 -39 0
Parietal Lobe	Superior and Inferior Parietal Gyrus	7/40	Left	172	5.57	-36 -45 36
Parietal Lobe	Precuneus	7	Left	86	5.00	-9 -72 51
Frontal lobe (medial)	Supplementary Motor area, ACC	6/8/9/24/32	Bilateral	627	6.98	-3 15 54
Frontal lobe (medial)	Anterior Cingulate Cortex	32/24	Left	16	4.85	-6 30 18
Frontal lobe (lateral)	Insula/Inferior Frontal Gyrus	13/47	Right	31	4.84	39 15 0
Frontal lobe (lateral)	Middle FG (dlPFC)	6/8/9/46	Left	310	6.91	-30 24 -3
Frontal lobe (lateral)	Inferior Frontal Gyrus, Insula (vlPFC)	45/46/47/13	Left	317	6.32	-42 6 27
Cerebellum	Posterior Lobe	n.a.	Right	15	5.35	27 -36 -45
Cerebellum	Anterior Lobe	n.a.	Left	17	4.96	-30 -39 -36
Cerebellum	Anterior Lobe	n.a.	Bilateral	863	6.75	9 -81 -30
Cerebellum	Posterior Lobe	n.a.	Right	73	6.04	24 -75 -45
Thalamus	Ventral Lat, Pulvinar, Med and Lat Dorsal Nucle	n.a.	Right	78	5.36	-12 -15 12
Thalamus	Ventral Anterior Nucleus	n.a.	Right	20	5.21	-12 -3 6
Thalamus	Subthalamic nucleus	n.a.	Right	19	4.73	12 -9 -3
Brainstem	Medulla and Pons	n.a.	Bilateral	49	5.59	9 -36 -30

Main Effect of CONDITION: Congruent > Incongruent

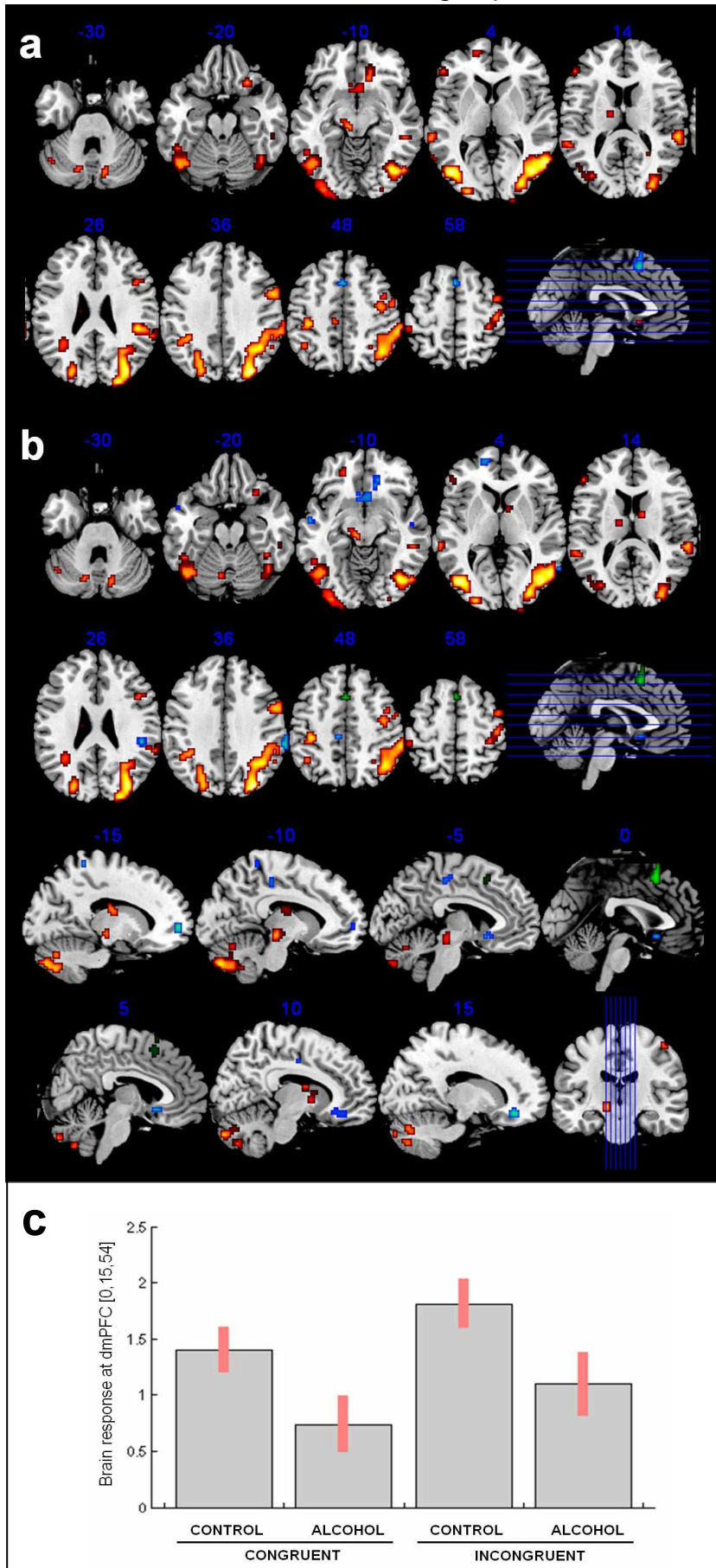
Prefrontal Cortex (Medial)	vmPFC/rACC	11/32	Bilateral	95	5.63	3 36 -18
Parietal Lobe	Inferior Parietal Lobule	39	Right	14	4.78	51 -66 42

Table 5.7: List of the brain areas showing differential activation between conditions by a positive (top) and a negative effect (bottom).

Principal effect of GROUP: Brain activity of both groups were compared including both conditions (Figure 5.15, Table 5.8). This effect revealed a lower activation of the Alcohol group in the dmPFC, and superior parietal cortex (two regions of the fronto-parietal network). Contrary to this, alcohol group showed greater activation in sensorial regions (occipito-temporal cortices), cerebellum (also involved in cognitive assistance), subcortical regions (subthalamic and caudate nuclei) and frontal regions (IFG, precentral gyrus, vmPFC and sgACC). Again, deeper analysis using activation/deactivation masks revealed that these regions were hyperactivated by patients compared to controls except for the vmPFC who was less deactivated (hypodeactivated) in the alcohol group compared to controls instead of a greater activation of the alcohol group relative to controls.

Figure 5.15: Differential activation/deactivation pattern due to the GROUP effect in the whole task from ANOVA analysis. a) Top: Hot colors: positive effect (Alcohol > Control). Cold colors: negative effect (Control > Alcohol). b) Bottom: This panel display the same contrast after masking with activation/deactivation masks. Therefore, negative group effect is now green (Control > Alcohol) and the positive effect is splitted in hot (hyperactivations) and cold

(hypodeactivations) colors. c) BOLD response of the voxel maxima at the dmPFC cluster as a function of the group and condition.



Main Effect of GROUP: Control > Alcohol

Region	Subregion	BA	Hemisphere	cluster extent	T	x,y,z (mm)	Mask
Parietal lobe	Superior Parietal Gyrus	Left	7	11	3.89	-21 -54 72	Act
Medial Frontal Cortex	Medial and Superior Frontal Gyrus	Bilateral	8/6	27	3.48	0 15 54	Act

Main Effect of GROUP: Alcohol > Control

Occipito-Temporal Lobe	Precuneus, Cuneus, Middle Occ-Temporal, Fusiform	Right	18/19/37/39		5.31	45 -72 3	Act
Occipito-Temporal Cortex	Middle Occipital, Middle Temporal, Fusiform Gyri	Left	18/19/37/39	439	5.19	-42 -75 3	Act
Occipito-Parietal Lobe	Inferior Parietal Lobule	Right	18/19/7/40	1436	5.58	30 -81 36	Act
Parietal Lobe	Cuneus/Precuneus	Left	7/19	126	4.10	-21 -78 39	Act
Parietal Lobe	Inferior Parietal Lobule	Left	40	77	4.07	-33 -51 30	Act
Parietal lobe	Postcentral	Left	3/2	50	3.91	-36 -30 48	Act
Parietal lobe	Postcentral	Right	3	132	3.51	45 -21 60	Act
Temporal-Parietal	Superior Temporal Gyrus	Left	22/40	25	3.51	-60 -45 18	Act
Temporal Lobe	Middle Superior Temporal Gyrus	Left	22	14	3.38	-63 -33 3	Act
Temporal Lobe	Middle Temporal Gyrus	Right	22	15	3.25	51 -36 -9	Act
Prefrontal Cortex (lateral)	Inferior Frontal Gyrus	Right	47	13	4.20	27 24 -21	Act
Prefrontal Cortex (lateral)	Inferior Frontal Gyrus	Left	45	22	3.86	-51 36 6	Act
Prefrontal Cortex (lateral)	Inferior Frontal and Parietal Gyrus	Right	9/6	50	4.05	57 3 33	Act
Prefrontal Cortex (lateral)	Middle Frontal Gyrus, Precentral	Right	46/9	19	3.28	42 15 21	Act
Prefrontal Cortex (medial)	rACC/vmPFC	Right	11/32	30	3.66	18 36 -12	Deact
Prefrontal Cortex (medial)	Medial Frontal Gyrus	Left	10	16	3.55	-15 57 0	Deact
Prefrontal Cortex (medial)	rACC subgenu	Bilateral	32/25	12	3.17	3 18 -9	Deact
Prefrontal Cortex (medial)	Medial Frontal Gyrus	Left	6	11	2.99	-9 -27 48	Deact
Cerebellum	Posterior Lobe	Left	n.a.	91	4.28	-12 -78 -39	Act
Cerebellum	Posterior Lobe	Right	n.a.	38	4.01	9 -87 -36	Act
Cerebellum	Posterior Lobe	Right	n.a.	25	3.09	6 -69 -48	Act
Caudate	Body	Left	n.a.	16	3.32	-12 -12 18	Act
Midbrain	Subthalamic nuc/ Substantia Nigra	Left	n.a.	28	3.78	-9 -24 -9	Act

Table 5.8: List of the brain areas showing differential activation between groups by a negative (top) and a positive effect (bottom).

Interaction CONDITION X GROUP: Finally, we examined Condition x Group interaction. We first examined the interaction $\text{Control}_{\text{Incong} > \text{Cong}} > \text{Alcohol}_{\text{Incong} > \text{Cong}}$, (regions with higher difference between conditions in the control group than patients). This effect was only observed in the dmPFC, cerebellum, and parahippocampal/fusiform gyrus. Further analysis confirmed that patients hypoactivated this region (Figure 5.16b). The inverse interaction, $\text{Alcohol}_{\text{Incong} > \text{Cong}} > \text{Control}_{\text{Incong} > \text{Cong}}$, was observed in the vmPFC, thalamus, pons, putamen, precentral gyrus and temporal cortex. These regions were hyperactivated (between conditions) in patients compared to controls except for vmPFC and temporal cortex. Temporal cortex was within the deactivation map, therefore it was hypodeactivated in the alcohol group. Contrary to this, vmPFC cluster appeared to be right in the interface between activation and deactivation maps (Figure 5.17).

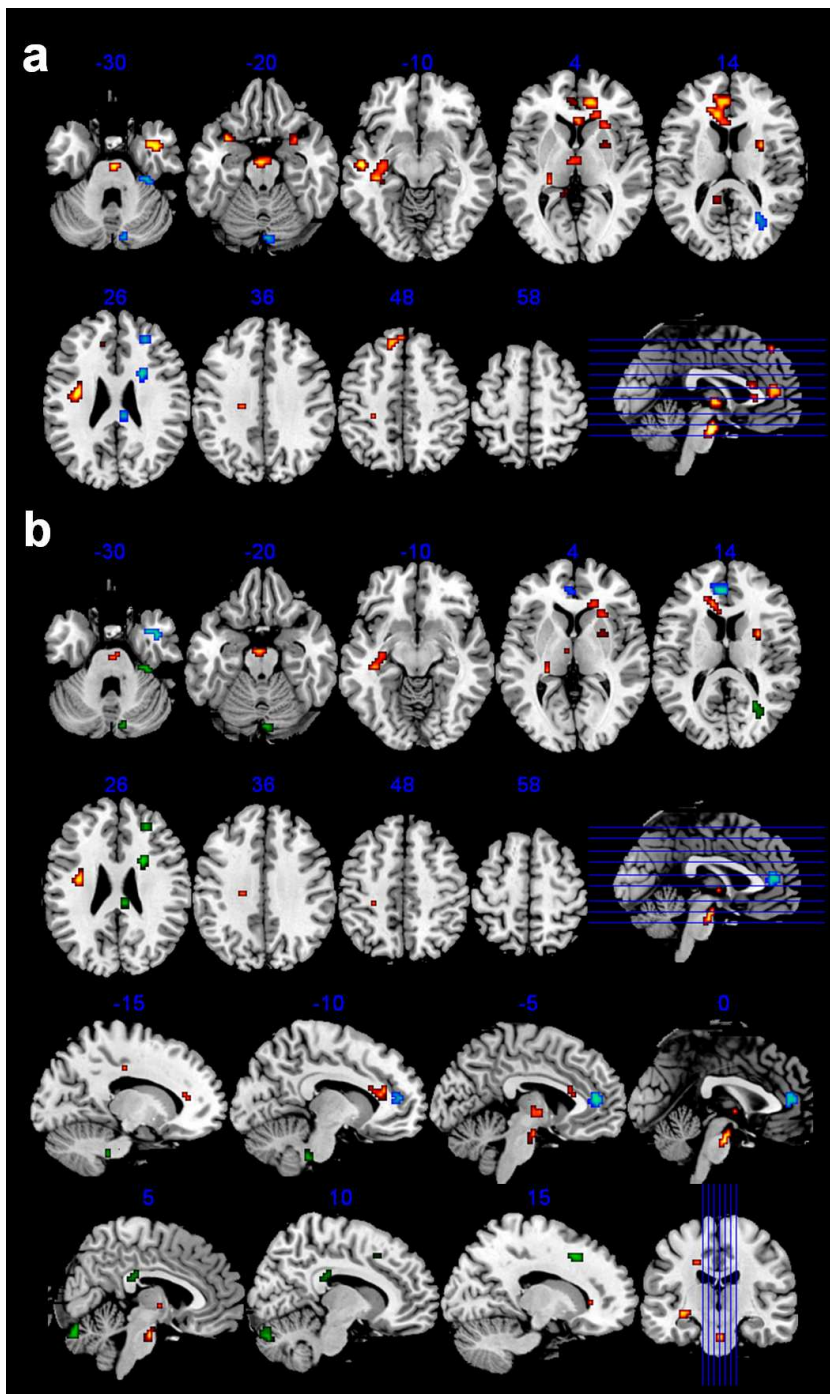


Figure 5.16: Brain regions showing $CONDITION \times GROUP$ interaction. a) Top: Hot colors: $Alcohol_{Incong > Cong} > Control_{Incong > Cong}$; Cold colors: $Control_{Incong > Cong} > Alcohol_{Incong > Cong}$. b) Bottom: This panel displays the same contrast after masking with activation/deactivation masks. Green: $Control_{Incong > Cong} > Alcohol_{Incong > Cong}$.

Alcohol_{Incong>Cong}; Inverse effect (Alcohol_{Incong>Cong} > Control_{Incong > Cong}) is now in hot (activations) and cold (deactivations) colors.

Interaction CONDITION x GROUP: Control (Incong>Cong) > Alcohol (Incong>Cong)							
Region	Subregion	BA	Hemisphere	cluster extent	T	x,y,z (mm)	Mask
Temporal Lobe	Parahippocampal, Fusiform	20/36	Right	17	3.01	33 -27 -30	Act
Frontal Lobe	Anterior Cingulate Gyrus	32	Right	11	3.39	15 15 45	Act
Cerebellum	Posterior Lobe	n.a.	Right	27	3.18	6 -84 -24	Act
Interaction CONDITION x GROUP: Alcohol (Incong>Cong) > Control (Incong>Cong)							
Temporal Lobe	Middle Temporal Gyrus	21	Left	17	3.66	-51 -15 -9	Deact
Temporal Lobe	Superior Temporal Lobule	38	Right	16	3.32	39 15 -39	Deact
Temporal Lobe	Superior and Middle Temporal Gyrus	21/28/47	Right	46	3.26	45 6 -36	Deact
Frontal (medial)	Rostral Anterior Cingulate Cortex/vmPFC	32/10/9/24	Left	95	3.33	-6 24 18	Act/Deact
Frontal (medial)	Rostral Anterior Cingulate Cortex	32/10	Right	20	3.10	15 42 3	Act/Deact
Frontal (medial)	Superior Medial Frontal Gyrus	8	Left	19	2.81	-12 39 51	Deact
Frontal	Inferior Frontal Gyrus	47	Left	11	3.07	-33 12 -18	Act
Frontal	Precentral Gyrus	4	Left	28	3.60	-36 -12 27	Act
Thalamus	Medial Dorsal Nucleus	n.a.	Bilateral	25	3.37	-6 -12 0	Act
Thalamus	Pulvinar	n.a.	Left	62	3.29	-33 -15 -6	Act
Pons		n.a.	Bilateral	52	4.48	3 -15 -27	Act
Putamen		n.a.	Right	19	3.83	30 3 12	Act

Table 5.9: List of brain areas showing CONDITION X GROUP interaction. Last column indicate within which map (activation or deactivation) was every cluster.

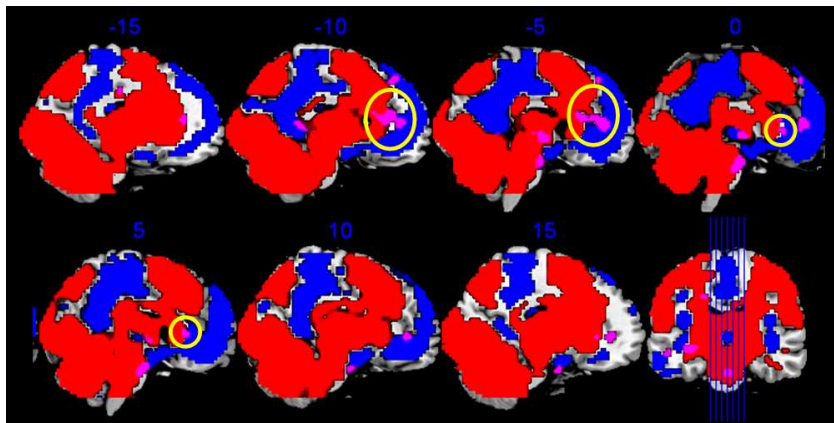


Figure 5.17: Regions with CONDITION x GROUP interaction (Alcohol_{Incong>Cong} > Control_{Incong>Cong})(purple) on a background showing activation (red) and deactivation (blue) masks.

Regression analysis: Regression analysis showed some correlations between activation of some regions and impulsivity, alcohol use history and behavioural variables (Table 5.10).

Including all subjects, we observed a negative correlation between accuracy and activation in the dlPFC (Figure 5.18a), a positive correlation between RT and activation of the PCC (weaker deactivation) during both conditions of the task and also with differential activation level (Incong vs. Cong) of the dmPFC, IFG, superior parietal gyrus, cerebellum, caudate, putamen and a cluster including subthalamic nucleus and substantia nigra.

Including only patients, we observed a negative correlation between alcohol use amount and striatal activation during the task, and correlations between years of alcohol abuse and a) cerebellum activation during the task (Cong+Incong>Baseline)(positive), b) dlPFC differential activation (Incong > Cong), c) vmPFC and PCC deactivation both during the task and between condition differential activation.

On the other hand, the more the impulsivity of patients, a) the higher total and differential activation of the right occipitotemporal cortex, b) lower total dmPFC activation, c) lower differential vmPFC deactivation, and d) lower differential cerebellar activation.

Correlation	Region	BA	Hemisphere	Cluster size voxels	T	Coord. MNI x y z
Total accuracy --- (Cong+Incong>Fix)						
Positive	n.s.					
Negative	Córtex prefrontal dorsolateral	46	Left	8	3.90	-42 42 30
Accuracy Cong>Incong --- (Incong>Cong)						
Total RT --- (Cong+Incong>Fix)						
Positive	n.s.					
Negative	Posterior cingulate cortex	23/31	Bilateral	13	4.03	3 -21 36
RT Incong>Cong --- (Incong>Cong)						
Positive	Superior parietal gyrus	7/40	Left	41	4.62	-12 -66 63
	Sust. Nigra, Subthalamic nucleus	n.a.	Right	51	4.56	15 -15 -9
	Cerebellum, Posterior lobule	n.a.	Right	69	4.51	18 -69 -24
	Caudate, Putamen	n.a.	Left	42	4.45	-18 -6 21
	Inferior frontal gyrus	9	Left	20	4.34	-51 6 33
	ACC, dmPFC	32	Left	21	4.22	-9 18 45
Negative	n.s.					
Amount --- (Cong+Incong>Fix)						
Positive	n.s.					
Negative	Putamen	n.a.	Right	21	6.54	27 -6 12
	Putamen, Globus Pallidum	n.a.	Left	20	5.54	-27 -9 -3
Amount --- (Incong>Cong)						
Years of abuse --- (Cong+Incong>Fix)						
Positive	Cerebellum, Posterior lobule	n.a.	Right	5	4.05	27 -69 -48
Negative	Pons	n.a.	Right	13		9 -24 -27
	Posterior cingulate cortex	31	Bilateral	10	4.73	0 -42 36
	vmPFC	11	Right	6	4.53	9 57 0
Years of abuse --- (Incong>Cong)						
Positive	dIPFC	46	Left	14	4.57	-48 39 21
Negative	Posterior cingulate cortex	31	Bilateral	14	4.87	0 -24 60
	vmPFC	11	Right	81	6.03	18 51 -9
Total BIS --- (Cong+Incong>Fix)						
Positive	Occipitotemporal cortex	37	Right	10	4.17	48 -66 0
Negative	ACC, dmPFC	32	Bilateral	15	3.56	3 18 48
Total BIS --- (Incong>Cong)						
Positive	Occipitotemporal cortex	37	Right	6	4.55	57 -39 -15
Negative	vmPFC	11	Right	14	4.59	21 33 0
	Cerebellum, Anterior lobule	n.a.	Right	9	5.06	21 -30 -21

Table 5.10. List of brain regions showing significant correlations with performance, impulsivity or alcohol use variables.

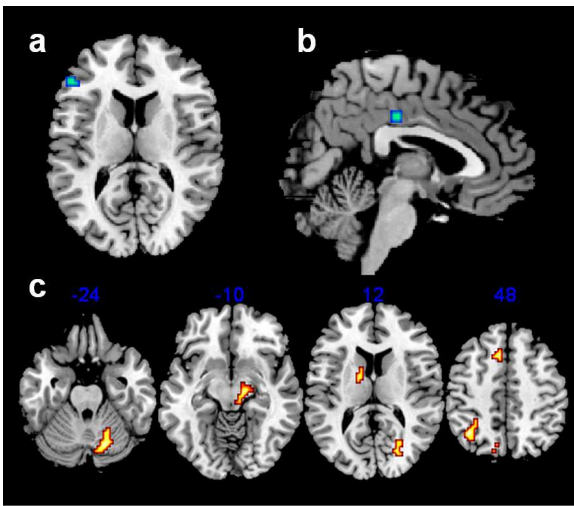


Figure 5.18: Brain regions which total (a and b) or differential activation (c) correlated with accuracy (a), and RTs (b and c).

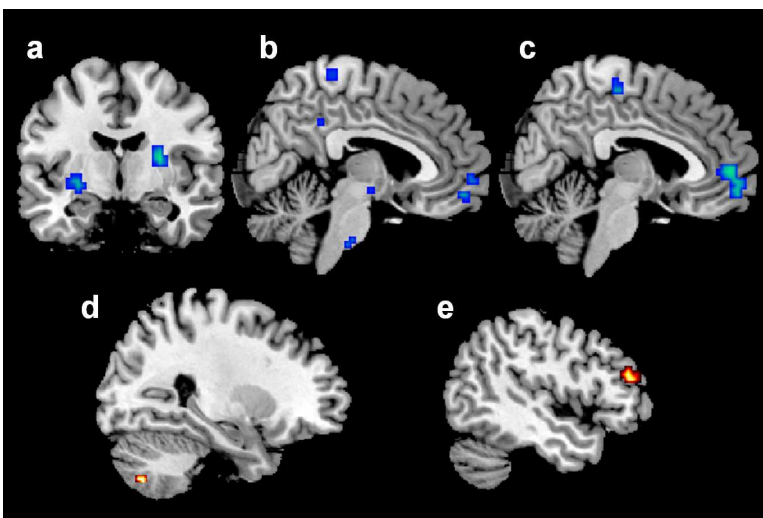


Figure 5.19: Brain regions which total (a, b and d) or differential (c and e) activation correlated with alcohol use amount (a) or years of alcohol abuse (b, c, d and e).

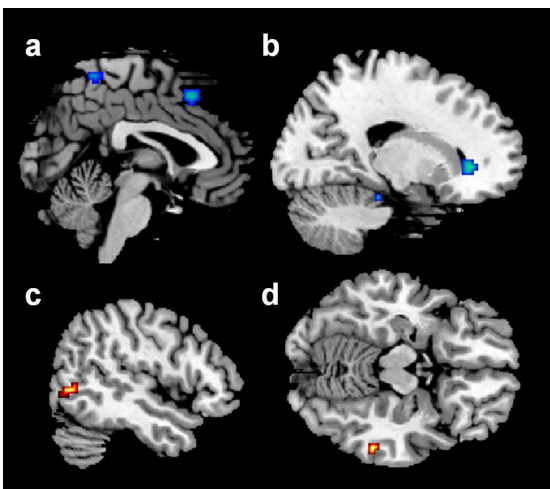


Figure 5.20: Brain regions which total (a and c) or differential (b and d) activation correlated with total impulsivity score (BIS-Total).

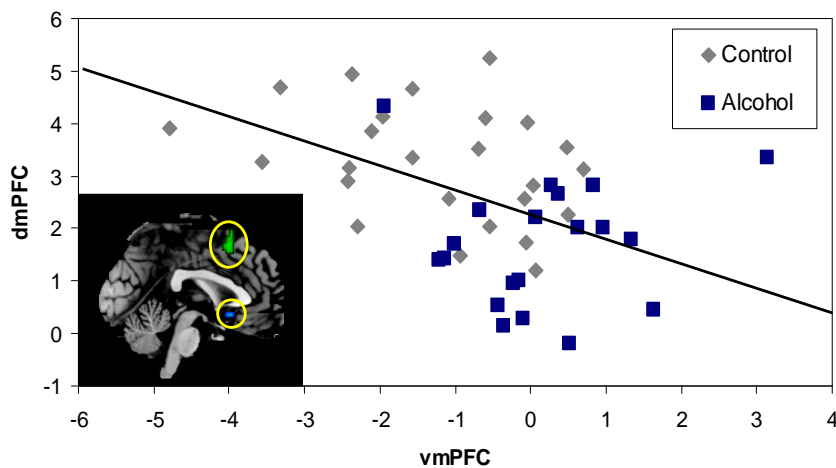


Figure 5.21: Negative correlation between dmPFC and vmPFC including all participants ($R=-0.404$ $p=0.006$).

5.4. DISCUSSION

Regarding behavioral results, patients displayed more omission errors than controls especially in the incongruent condition as revealed by significant interaction ($F[1,43]=4.82$ $p<0.05$) and were slower than controls (not at the significant threshold). Previous studies have found high rates of commission errors in tasks like *Continuous Performance Test* (CPT) and Go-NoGo (Bjork et al 2004; Kamarajan et al 2005), and longer RTs in the *Stop Signal* (Goudriaan et al 2006) in alcoholic patients. However, no study observed alterations in the Stroop task. This discrepancy may be explained by the fact that these tests are measuring different components of the executive functions. However, this lack of behavioral differences (especially in the RTs) may be useful to demonstrate compensatory mechanisms that brain utilizes for reaching a “normal” performance level.

Discussion of fMRI results has been arranged in four points: a) General activation pattern during the task (Cong+Incong > Baseline); b) condition effect (Cong vs. Incong), c) group effect (Control vs. Alcohol), d) interaction (Control_{Incong} > Cong vs. Alcohol_{Incong} > Cong).

General activation: The Stroop task elicited brain activation in **sensorial** regions including primary visual cortex (basic visual processing), but also

secondary visual cortex including occipito-temporal and occipito-parietal cortices (involved in a higher level processing of some attributes of the stimuli like color, shape, meaning, spatial location, etc.).

Attentional regions were also activated including regions of the arousal system (brainstem), attentional posterior system (superior colliculi of the mesencephalon, pulvinar nucleus of the thalamus, and parietal cortex) and attentional anterior system (mPFC, dlPFC, and basal ganglia) as well as other regions like anterior insula and operculum. The activation of all these regions may reflect the attentional demands of the task compared to the baseline condition. In fact, part of the sensorial activation may be modulated by attentional regions as it will be discussed in the next section. Moreover, one of the most activated regions was V5 (in the occipito-temporal cortex) involved in color processing. This could reflect the modulation of this sensorial region by the selective attention on the color attribute. Note that subjects were instructed to respond to the ink color of the words.

Motor and premotor regions were also activated in response to task-related movements (motor response). Cerebellum, involved in movement coordination, was also activated. It is now recognized that the cerebellum and its extensive circuitry supports functions classically associated with the frontal lobes, including verbal associate learning, word production, problem solving, cognitive planning, attentional set shifting, and working memory (Courchesne et al 1994; Schmahmann 2010; Schmahmann and Caplan 2006). Therefore, we consider its activation may also be related to the selective attention demands of the Stroop task.

Cognitive regions were activated including dlPFC, IFG and dmPFC. These regions are related to the processes involved in the Stroop task including sustained attention, selective attention, response inhibition, performance monitoring, cognitive control and behavioral adjustments after errors. We will turn on this point below.

On the other hand, we observed the deactivation of the default-mode network including vmPFC (rACC), PCC/precuneus, temporo-parietal cortices and pre/post-central gyri. This network is suppressed during externally attentional demanding tasks especially goal-oriented tasks (Buckner et al 2008; Gusnard and Raichle 2001; Laird et al 2009; Spreng et al 2009). In fact, individuals with longer RTs were those with weaker PCC deactivation and those with higher activation of the cerebellum, parietal cortex, IFG and dmPFC (regions involved in attention, motor control, and response inhibition). This may reflect the neural correlates of factor “Speed processing” described by Rios et al. (Rios et al 2004) in a lesional study.

Condition effect: Blocks of incongruent trials, compared to the congruent condition, hyperactivated sensorial (occipito-temporal cortices), attentional (dmPFC, pulvinar nucleus of the thalamus, precuneus, inferior and superior parietal) as well as other cognitive regions (cdACC, IFG, dlPFC) and the cerebellum (cognitive assistance). This pattern reflects higher sensorial and attentional demands in the incongruent condition compared to congruent. In the incongruent condition, the ink of the stimuli and the meaning of the word do not match anymore and individuals are forced to increase selective attention on the relevant dimension (color) of the stimuli by trying to filter the information of the irrelevant dimension (semantic). These two incongruent informations compete for one correct motor response, therefore, sensorial and attentional regions are hyperactivated. It is known that sensorial regions hyperactivation constitutes one of the mechanisms for increasing selective attention on a given attribute of the stimuli (Buchel and Friston 1997; Buchel et al 1998), and that this activation is increased when the cognitive demand also increases.

However, the main point of this comparison is the higher activation of cognitive regions during the incongruent condition. On line with many other fMRI studies on the Stroop task, our study showed activation of the dmPFC (including dACC), dlPFC, and IFG. Previous studies also found dACC activation associated to the Stroop interference using fMRI (McDonald et al 2000; Peterson et al 1999) or PET (Bench et al 1993; Pardo et al 1991; Pardo et al 1990). Regression analysis (Peterson et al 1999) showed a functional

association of ACC with many other regions: sensory, working memory and vigilance would be in a more rostral region within the ACC, and response selection, motor planification and motor response would be more caudal. dACC may reflect conflict detection in the incongruent condition (Carter et al 1998; Carter et al 2000; Carter and van Veen 2007). Given that word reading is a more automatic action than color naming, the former constitutes a prepotent response that individuals have to inhibit. In this sense, ACC would evaluate the necessity of attentional resources adjustments for the correct performance of the task (McDonald et al 2000). ACC then, would signal to the dlPFC the presence of this conflict and dlPFC would be responsible for the cognitive control increase. It has been suggested that this greater cognitive control increases the processing of the relevant dimension instead of inhibit irrelevant stimuli (semantic). This would be carried out by hyperactivating attentional regions (and color processing), as it happens in our study. Moreover, in our study, dlPFC activation negatively correlated with total accuracy, suggesting that those subjects who made more mistakes hyperactivated the dlPFC as a way to increase cognitive control.

On the other hand, condition effect was also observed in other regions involved in response inhibition (dmPFC, pre-supplementary motor area), IFG and subthalamic nucleus (Aron 2007; Picton et al 2007; Simmonds et al 2008) as well as the cerebellum and other brainstem nuclei. In fact, individuals with higher interference (RT difference between conditions) displayed greater activation of all these regions (dmPFC, IFG, subthalamic n. and cerebellum) and others (caudate, superior parietal gyrus). As mentioned before, we think that the cerebellum hyperactivation could reflect the greater assistance to the frontal lobe for higher requirements present during the incongruent condition relative to the congruent one.

In addition, there was a negative CONDITION effect (regions more activated during the congruent blocks than incongruent, or more deactivated in the incongruent condition) as observed in the vmPFC and inferior parietal cortex (two regions of the default-mode network). This network needs to be

deactivated for cognitive externally focussed tasks and the deactivation degree seems to be associated to the cognitive load of the task as in our results.

Group effect: The between-group comparison in both conditions (Cong+Incong > Baseline) revealed a lower dmPFC activation in the alcohol group compared to controls as well as in the superior parietal cortex. As mentioned before, dmPFC is involved in selective attention, divided attention, inhibition and sustained attention. According to our study, alcohol abusers (characterized by high impulsivity rate) significantly displayed less activation of the dmPFC (hypoactivation). This hypoactivation is not specific for alcohol abusers but it has also been observed in cocaine dependent users during response inhibition tasks like Stroop (Bolla et al 2004), Go-NoGo (Hester and Garavan 2004; Kaufman et al 2003), Stop-Signal (Li and Sinha 2008) and other working memory tasks (Tomasi et al 2007). It has also been observed in opiates (Fishbein et al 2007; Forman et al 2004; Yücel et al 2007), and marijuana users (Eldreth et al 2004; Hester et al 2009). Given that this region has been involved in executive functions (Braver and Barch 2002; Bush et al 2000; Carter et al 1998; Duncan and Owen 2000; Ullsperger and von Cramon 2001) it was suggested that drug abuse could increase the vulnerability of these subjects to disexecutive problems. However, other authors suggested that this hypoactivation could be associated to alterations of the behavior monitoring. In addition, the alteration of ACC in cocaine-dependent subjects is related to the DAD2 receptors availability (Volkow et al 1993). This is supported by recent fMRI and EEG studies linking the ERN (error-related negativity) with dopaminergic function (Frank et al 2007; Klein et al 2007; Kramer et al 2007). It has been suggested that mPFC response to error detection is produced by the same meso-cortico-limbic dopaminergic system that respond (in the ventral striatum) to unexpected reward gains and losses (Holroyd and Coles 2002; Holroyd et al 2002) that, in addition, has been observed in alcoholic patients (Bjork et al 2004). The mPFC alteration may be of special importance in the study of compulsive behavior (including alcohol abuse) because behavior monitoring is necessary to evaluate risk behavior and decision making (Bjork et al 2007; Magno et al 2006). Deficits in this system may lead to a habit- and

reward-driven behavior and to an excessive influence of conditioned stimuli on behavior (Garavan et al 2008).

In addition to this hypoactivation, patients also displayed a hyperactivation of sensorial (occipito-temporal cortices), attentional (parietal cortex), cerebellum (cognitive assistance), caudate and other inhibitory regions like IFG and subthalamic nucleus. Alcohol group had a similar performance level than controls. However, the alcohol group needed to hyperactivate all these sensorial, attentional and cognitive regions to reach this “normal” level. Therefore, we suggest this hyperactivation may be due to a compensatory mechanism that is trying to compensate the lack of monitoring or selective attention ability by dmPFC.

Again, vmPFC and PCC were hypodeactivated in the alcohol group compared to controls. This could mean a reduction of the ability to suppress the default-mode network in the alcohol group. A poor deactivation (or hyperactivation) of this network has been associated to a worse performance and longer RTs (Greicius and Menon 2004; Li et al 2007; Weissman et al 2006). During an external attention demanding task, to focus on internal states will likely lead to mistakes or slow performance of the task. Several studies have explored interactions between external attention and activity within the default network (Buckner et al 2008).

It seems like patients not only display a poor activation of attentional and inhibitory regions but also display a poor deactivation of the default-mode network which is anti-correlated with the attentional fronto-parietal network (Fox et al 2005; McKiernan et al 2003) and it is possible that the hypodeactivation of the former is caused by the hypoactivation of the latter. In fact, activation of two clusters of these networks (dmPFC and vmPFC) were negatively correlated (Figure 5.21).

It is important to mention that Bechara et al. showed that patients with a damaged vmPFC displayed decision making impairments (Bechara 2004; Bechara et al 2000). Structural alterations of this region were associated to a

worse decision making in patients with substance use disorders (Tanabe et al 2009). We think that our results reflect attentional deficits that could be related to decision making processes in terms of an attentional bias toward choices leading to more immediate and bigger rewards.

We observed a negative correlation between dmPFC and impulsivity scores. The dmPFC hypoactivation (by patients) may be the neural correlate of the high impulsivity rate. This is on line with results of the Study I (the higher the impulsivity, the lower the dmPFC GM). Moreover, the correlation between impulsivity and occipito-temporal cortices was positive; suggesting that the more impulsive the individuals (dmPFC hypoactivation), the greater the compensatory activation of sensorial and attentional regions. According to our results, previous neuropsychological studies found that alcohol abuse of adolescents (specially during weekends) is associated to impairments of inhibitory control as well as worse working memory, numeric and spatial memory (Moreno et al 2008). In accord with this perspective, it has been shown that treatment outcomes (like self-reported abstinence, or drug-free urine screens) can be related with vmPFC and PCC activations during the Stroop task performance at the treatment onset of a sample of cocaine dependent individuals (Brewer et al 2008). Authors suggested that brain activation may be a more sensitive measure than self-report or task performance assessments for predicting treatment outcomes. This is also on line with our conclusions.

In addition, patients with longer alcohol abuse histories displayed cerebellum activation (on line with a higher frontal damage and a greater compensatory effect). Years of abuse also were associated to a greater dlPFC activation that could be related to a higher number of errors.

Interaction CONDITION x GROUP: Finally we examined the interaction between these two factors. Although the results of this section are quite weaker than previous analyses, we think it is worthy to discuss them. The dmPFC, parahippocampal gyrus and cerebellum were more differentially activated (Incong > Cong) in the control group compared to patients. This effect has also been observed in cocaine addicts while performing the Stroop task (Bolla et al

2004), suggesting a impaired executive functions and a poor ability to adjust attentional resources to the actual task requirements (higher in the incongruent condition). Executive functions associated to the medial frontal region are related to energization (ability to initiate and maintain any response), monitoring (performance supervision and adjustments), and inhibition (inhibition of prepotent or automatized responses) (Stuss 2006; Stuss and Alexander 2007). Disruption of this region could explain lower processing speed, higher interference effect, and higher number of errors.

Other regions like IFG and precentral gyrus displayed negative interaction ($\text{Alcohol}_{\text{Incong} > \text{Cong}} > \text{Control}_{\text{Incong} > \text{Cong}}$). This may reflect a compensatory mechanism of the inhibitory process by which the deficit of the dmPFC activity in the alcohol group requires of a higher IFG activity in order to keep a “normal” performance. However, the main point of this analysis is the activity of some regions showing negative interaction like vmPFC (or rACC) located in the interface between activated and deactivated regions. After masking, this cluster appeared to be made of two regions: a rostral region (higher differential deactivation in the alcohol group) and a caudal region (higher differential activation in the alcohol group). This location may suggest a difference in the extension of activated-deactivated regions (all along the medial wall from the activated dmPFC to the deactivated vmPFC) between groups. As mentioned before, EF cannot be ascribed to single brain regions nor to single processes but they must be part of a dynamic and changing system. That is why we only can suggest cognitive implications of these alterations. This disruption of the relationship of Default-mode vs. Fronto-parietal attentional networks (also observed in the Group effect) may represent some implications in patients’ daily life, for instance in the ability to refrain compulsive behavior. More impulsive subjects showed less activation in this same interacting region and also those subject with more years of abuse displayed lower differential rACC and PCC activity. Moreover, this interacting region (figure 5.22), overlaps with a region of diminished GM volume (see Study I) that also was correlated with impulsivity. This suggests that the functional alteration could be associated with impulsivity and with structural differences.

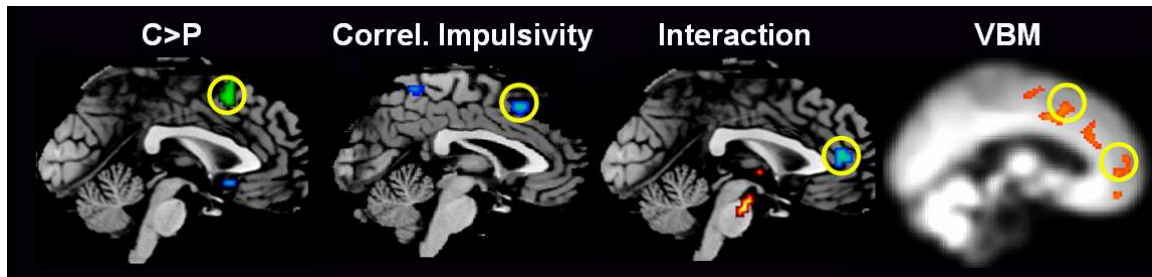


Figure 5.22: Comparison of the location of functional (Study II) and structural (Study I) alterations.

The Gateway theory proposes that rostral prefrontal cortex (PFC; approximating area 10) supports a cognitive system that facilitates either stimulus-oriented or stimulus-independent attending. Stimulus-oriented attending is the behaviour required to concentrate on current sensory input, whereas stimulus-independent attending is the mental processing that accompanies self-generated or self-maintained thought (Burgess et al 2007a; Burgess et al 2007b). In other words, it highlights the importance of alternating between mental activity based on a brain default mode, and a controlled mode. The disruption between these two modes may induce alterations in planification, error detection and flexibility and it may underlie several psychiatric disorders like schizophrenia, or mood disorders (Broyd et al 2009). Note that frontal pole (BA 10) also appeared to have less GM volume in the Study I.

It is also possible that a poor modulation of the vmPFC deactivation (which extends to the NAcc) reflects a higher reward sensitivity in the alcohol group that should be suppressed during a cognitive task. This is on line with Bjork's study (explained in the study I) showing an increased sensitivity to monetary gains and losses (using MID task and fMRI) in a group of alcoholics (Bjork et al 2008b) which is also on-line with the higher impulsivity observed.

These alterations and the correlations with impulsivity are also supported by another study showing that decision making is a vulnerability factor for binge drinking in adolescents. The worse decision making rate and the higher impulsivity score (in the "urgency" dimension), the higher the probability to be a binge drinker (Xiao et al 2009). This association between impulsivity and

decision making may be related with the inability to deactivate vmPFC when performing cognitive tasks. Then, a hypodeactivated vmPFC may underlie a bad evaluation of the reinforcing signals coming from ventral striatum during decision making.

The ability to filter out irrelevant information during cognitive performance is especially important in addiction. This has been widely studied in alcoholic individuals in terms of behavioral attentional bias (Zetteler et al 2006; Field et al 2004; Cox et al 2006; Sharma et al 2001), and the brain response to this bias (George et al 2001; Tapert et al 2004; Myric et al 2004; Grusser et al 2004). These studies showed that cue-induced activation of the dmPFC cortex and striatum may play a role in the attribution of incentive salience to alcohol-associated stimuli, thus increasing the motivational value and attentional processing of alcohol cues. In addition, the last study also linked brain response to the risk of relapse during treatment (Grusser et al 2004). In accord with our results, alcohol abusers with limited ability to deactivate the default mode network during cognitive actions may be predisposed to a worse filtering of alcohol related cues (conditioned stimuli) and to the concomitant relapse risk.

Finally, it is possible that impulsivity and structural- and functional-related alterations of this sample represent an endophenotype for SUDs. This is based on the fact that these alterations may underlie a poorer modulation of the default-mode network, increasing the tendency to thought intrusive thoughts or to a poorer inhibition of irrelevant information processing during cognitive tasks. This is supported by studies on healthy subjects with familiar history of alcoholism. These studies found alterations of the fronto-parietal network activity, indicating an aberrant behavior (Rangaswamy et al 2004) involved in the spatial working memory, suggesting a reorganization of this network that could be modulated by premorbid factors (Pfefferbaum et al 2001; Tapert et al 2001; Tapert et al 2004a). Given that spatial memory develops during adolescence, Spadoni et al. studied brain response to this type of tasks in adolescents (12 to 14 years old) with (FH+) and without (FH-) family history of alcoholism. They observed that FH+ adolescents displayed less ACC and mPFC activity during the spatial working memory task. They suggested that

these individuals may be less efficient in modulating the default-mode network, showing a higher tendency to a worse inhibition of the irrelevant task information. They also suggested that these alterations could be associated to genetic variants of GABA receptors (Spadoni et al 2008).

Summarizing, all these results together reflect alterations of the attentional and monitoring system of the alcohol abusers group during the Stroop task that may lead to an attentional compensatory mechanism through the hyperactivation of other sensorial, attentional, or cognitive regions to reach a performance level similar to the control group. This was associated to an alteration of the default-mode network deactivation that may contribute to neuropsychological deficits and to the higher impulsivity rate observed in these patients, that could be manifested in terms of difficulties to inhibit prepotent or automatic responses like compulsive alcohol drinking.

Many authors propose neuropsychological training (including functions like inhibitory control, attention, memory, etc.) as part of the behavioral treatment of addiction. This can be understood on the basis of the need for rehabilitation of impaired mental functions (caused by the neurotoxic drug effects). However, these results pose that additional neuropsychological deficiencies can be present in addicted individuals prior the addiction onset so need to be re-educated. Therefore, neuropsychological training should be taken in even higher consideration for behavioral treatment. These results also throw some light to the drinking problem during adolescence and impulsivity-related psychiatric disorders, and suggest that prevention programs could increase the efficiency by focussing on subjects with higher impulsivity rates, often with concomitant social and conduct problems. Thus, alcohol problems could be reduced in young individuals at high risk of addiction.

6. CONCLUSIONS

1. Anatomically, alcohol abusers showed lower regional GM and WM volumes in the mPFC and OFC (regions involved in performance monitoring, inhibitory control and decision making) as well as higher regional WM volume in the ventral striatum (involved in reward processing) and the internal capsule.
2. Functionally, patients displayed a dmPFC hypoactivation during the Stroop task (a selective attention- and inhibitory control-demanding task), together with a hyperactivation of sensitive regions that could represent a compensatory effect.
3. Patients displayed a weaker default-mode network deactivation during the Stroop task compared to controls.
4. Both, volumetric and functional alterations, were associated to the Barratt's impulsivity score: the more impulsive the subjects, the lower the mPFC GM volume and activation, and the weaker the default-mode network deactivation during the task performance.
5. This suggests that volumetric and functional alterations of brain regions that are important for inhibitory control, can be present in early stages of alcohol addiction and could be present before the addiction onset. Therefore, they may be a predisposing factor towards substance use disorders.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acker W, Ron MA, Lishman WA, Shaw GK (1984): A multivariate analysis of psychological, clinical and CT scanning measures in detoxified chronic alcoholics. *British Journal of Addiction*, 79:293-301.
- Adams KM, Gilman S, Koeppe RA, Klun KJ, Brunberg JA, Dede D, et al (1993): Neuropsychological deficits are correlated with frontal hypometabolism in positron emission tomography studies of older alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 17:205-210.
- Agartz I, Brag S, Franck J, Hammarberg A, Okugawa G, Svinhufvud K, et al (2003): MR volumetry during acute alcohol withdrawal and abstinence: a descriptive study. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 38:71-78.
- Agartz I, Momenan R, Rawlings RR, Kerich MJ, Hommer DW (1999): Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 56:356-363.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR (1990): Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, 'prefrontal' and 'limbic' functions. *Progress in brain research* 85:119-146.
- Altemeier L, Jones J, Abbott RD, Berninger VW (2006): Executive functions in becoming writing readers and reading writers: note taking and report writing in third and fifth graders. *Developmental neuropsychology* 29:161-173.
- Ambrose ML, Bowden SC, Whelan G (2001): Working memory impairments in alcohol-dependent participants without clinical amnesia. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 25:185-191.
- Andersen SL, Teicher MH (2009): Desperately driven and no brakes: developmental stress exposure and subsequent risk for substance abuse. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 33:516-524.
- Anderson P, Baumberg B (2006): *Alcohol in Europe. A public health perspective*. UK: Institute of Alcohol Studies.
- Andersson S, Barder HE, Hellvin T, Lovdahl H, Malt UF (2008): Neuropsychological and electrophysiological indices of neurocognitive dysfunction in bipolar II disorder. *Bipolar disorders* 10:888-899.
- APA (1994): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 4ed. Washington, D.C: APA.
- Aron AR (2007): The neural basis of inhibition in cognitive control. *Neuroscientist* 13:214-228.
- Arranz JM, Gil AI (2006): Accidentes de tráfico, víctimas mortales y consumo de alcohol. Documento de trabajo núm 262/2006. *Fundación de las cajas de ahorros*. Madrid.
- Asensio S, Romero MJ, Palau C, Sanchez A, Senabre I, Morales JL, et al (2010a): Altered neural response of the appetitive emotional system in cocaine addiction: an fMRI Study. *Addiction Biology* 15:504-516.
- Asensio S, Romero MJ, Romero FJ, Wong C, Alia-Klein N, Tomasi D, et al (2010b): Striatal dopamine D2 receptor availability predicts the thalamic and medial prefrontal responses to reward in cocaine abusers three years later. *Synapse* 64:397-402.
- Ashburner J, Friston KJ (1999): Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Human brain mapping* 7:254-266.
- Ashburner J, Friston KJ (2000): Voxel-based morphometry—the methods. *NeuroImage* 11:805-821.

- Ashburner J, Neelin P, Collins DL, Evans A, Friston K (1997): Incorporating prior knowledge into image registration. *NeuroImage* 6:344-352.
- Ashtari M, Cervellione KL, Hasan KM, Wu J, McIlree C, Kester H, et al (2007): White matter development during late adolescence in healthy males: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *NeuroImage* 35:501-510.
- Baddeley A (1996): The fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93:13468-13472.
- Badre D, D'Esposito M (2009): Is the rostro-caudal axis of the frontal lobe hierarchical? *Nature reviews* 10:659-669.
- Baker KG, Harding AJ, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG (1999): Neuronal loss in functional zones of the cerebellum of chronic alcoholics with and without Wernicke's encephalopathy. *Neuroscience* 91:429-438.
- Banich MT, Milham MP, Atchley R, Cohen NJ, Webb A, Wszalek T, et al (2000a): fMRI studies of Stroop tasks reveal unique roles of anterior and posterior brain systems in attentional selection. *Journal of cognitive neuroscience* 12:988-1000.
- Banich MT, Milham MP, Atchley RA, Cohen NJ, Webb A, Wszalek T, et al (2000b): Prefrontal regions play a predominant role in imposing an attentional 'set': evidence from fMRI. *Brain Res Cogn Brain Res* 10:1-9.
- Bardo M (1998): Neuropharmacological Mechanisms of Drug Reward: Beyond Dopamine in the Nucleus Accumbens. *Clinical Reviews in Neurobiology* 12:37-67.
- Barratt ES (1959): Anxiety and Impulsiveness Related to Psychomotor Efficiency. *Perceptual and Motor Skills* 9:191-198.
- Beck A, Schlagenhaut F, Wustenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, et al (2009): Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics. *Biological psychiatry* 66:734-742.
- Becker JT, Butters N, Hermann A, D'Angelo N (1983): A comparison of the effects of long-term alcohol abuse and aging on the performance of verbal and nonverbal divided attention tasks. *Alcohol Clin Exp Res* 7:213-219.
- Bechara A (2003): Risky business: emotion, decision-making, and addiction. *Journal of gambling studies / co-sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming* 19:23-51.
- Bechara A (2004): The role of emotion in decision-making: evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain and cognition* 55:30-40.
- Bechara A, B., Damasio H (2002): Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia* 40:1675-1689.
- Bechara A, Damasio A, Damasio H (2000a): Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex* 10:295-307.
- Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW (1994): Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50:7-15.
- Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR (2005): The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. *Trends in cognitive sciences* 9:159-162; discussion 162-154.
- Bechara A, Martin EM (2004): Impaired decision making related to working memory deficits in individuals with substance addictions. *Neuropsychology* 18:152-162.
- Bechara A, Tranel D, Damasio H (2000b): Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain* 123:2189-2202.

- Begleiter H, Porjesz B, Bihari B, Kissin B (1984): Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science* 225:1493-1496.
- Belin D, Mar AC, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ (2008): High impulsivity predicts the switch to compulsive cocaine-taking. *Science* 320:1352-1355.
- Belliveau J, Kennedy Jr D, McKinstry R, Buchbinder B, Weisskoff R, Cohen M, et al (1991): Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254:716-719.
- Bench CJ, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ, Paulesu E, Frackowiak RS, et al (1993): Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia* 31:907-922.
- Bibok MB, Carpendale JI, Muller U (2009): Parental scaffolding and the development of executive function. *New directions for child and adolescent development* 2009:17-34.
- Bickel WK, Marsch LA (2001): Toward a behavioral economic understanding of drug dependence: delay discounting processes. *Addiction (Abingdon, England)* 96:73-86.
- Birn R, Donahue K, Bandettini P (1999): Magnetic resonance imaging: principles, pulse sequences, and functional imaging. In: W.Hendee editor. *Biomedical Uses of Radiation*, Vol 1. New York: VCH-John Wiley and Sons.
- Bjork JM, Grant SJ, Hommer DW (2003): Cross-sectional volumetric analysis of brain atrophy in alcohol dependence: effects of drinking history and comorbid substance use disorder. *Am J Psychiatry* 160:2038-2045.
- Bjork JM, Hommer DW, Grant SJ, Danube C (2004a): Impulsivity in abstinent alcohol-dependent patients: relation to control subjects and type 1-/type 2-like traits. *Alcohol* 34:133-150.
- Bjork JM, Knutson B, Fong GW, Caggiano DM, Bennett SM, Hommer DW (2004b): Incentive-elicited brain activation in adolescents: similarities and differences from young adults. *J Neurosci* 24:1793-1802.
- Bjork JM, Momenan R, Smith AR, Hommer DW (2008a): Reduced posterior mesofrontal cortex activation by risky rewards in substance-dependent patients. *Drug and alcohol dependence* 95:115-128.
- Bjork JM, Smith AR, Danube CL, Hommer DW (2007): Developmental differences in posterior mesofrontal cortex recruitment by risky rewards. *J Neurosci* 27:4839-4849.
- Bjork JM, Smith AR, Hommer DW (2008b): Striatal sensitivity to reward deliveries and omissions in substance dependent patients. *NeuroImage* 42:1609-1621.
- Bolla K, Ernst M, Kiehl K, Mouratidis M, Eldreth D, Contoreggi C (2004): Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *The Journal Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 16:456-464.
- Boone KB, Ponton MO, Gorsuch RL, Gonzalez JJ, Miller BL (1998): Factor analysis of four measures of prefrontal lobe functioning. *Arch Clin Neuropsychol* 13:585-595.
- Botvinick M, Nystrom LE, Fissell K, Carter CS, Cohen JD (1999): Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature* 402:179-181.
- Botvinick MM, Braver TS, Barch DM, Carter CS, Cohen JD (2001): Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological review* 108:624-652.
- Bowden-Jones H, McPhillips M, Rogers R, Hutton S, Joyce E (2005): Risk-taking on tests sensitive to ventromedial prefrontal cortex dysfunction predicts early relapse in alcohol dependency: a pilot study. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 17:417-420.

- Boxerman J, Bandettini P, Kwong K, Baker J, Davis T, Rosen B, et al (1995): The intravascular contribution to fMRI signal change: Monte Carlo modeling and diffusion-weighted studies in vivo. *Magnetic Resonance in Medicine* 34:4-10.
- Braver TS, Barch DM (2002): A theory of cognitive control, aging cognition, and neuromodulation. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 26:809-817.
- Braver TS, Barch DM, Kelley WM, Buckner RL, Cohen NJ, Miezin FM, et al (2001): Direct comparison of prefrontal cortex regions engaged by working and long-term memory tasks. *NeuroImage* 14:48-59.
- Brewer JA, Worhunsky PD, Carroll KM, Rounsaville BJ, Ptenza NM (2009): Pre-Treatment brain activation during stroop task is associated with outcomes in cocaine dependent patients. *Biological Psychiatry* 64:998-1004.
- Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ (2009): Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 33:279-296.
- Brunelle C, Assaad JM, Barrett SP, C AV, Conrod PJ, Tremblay RE, et al (2004): Heightened heart rate response to alcohol intoxication is associated with a reward-seeking personality profile. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research* 28:394-401.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL (2008): The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124:1-38.
- Burgess PW, Dumontheil I, Gilbert SJ (2007a): The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends in cognitive sciences* 11:290-298.
- Burgess PW, Gilbert SJ, Dumontheil I (2007b): Function and localization within rostral prefrontal cortex (area 10). *Philosophical transactions of the Royal Society of London* 362:887-899.
- Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, et al (1999): Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biological psychiatry* 45:1542-1552.
- Bush G, Luu P, Posner M (2000): Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences* 4:215-222.
- Bush G, Whalen PJ, Rosen BR, Jenike MA, McInerney SC, Rauch SL (1998): The counting Stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging--validation study with functional MRI. *Human brain mapping* 6:270-282.
- Butters N, Cermak LS (1980): Alcoholic Korsakoff's syndrome: an information processing approach to amnesia. *Academic, New York, M K.*
- Cabeza R (2008): Role of parietal regions in episodic memory retrieval: the dual attentional processes hypothesis. *Neuropsychologia* 46:1813-1827.
- Cabeza R, Nyberg L (2000): Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of cognitive neuroscience* 12:1-47.
- Cadaveira F (2009): Alcohol and adolescent brain. *Adicciones* 21:9-14.
- Calafat A, Adrover D, Montserrat J, Blay NT (2008): Relación del consumo de alcohol y drogas de los jóvenes españoles con la sinistralidad vial durante la vida recreativa nocturna en tres comunidades autónomas en 2007. *Revista Española de Salud Pública* 82:323-331.
- Calafat A, Fernández C, Juan M, Becoña E (2006): Vida recreativa nocturna de los jóvenes españoles como factor de riesgo frente a otros más tradicionales. *Adicciones* 19:125-132.
- Caldwell LC, Schweinsburg AD, Nagel BJ, Barlett VC, Brown SA, Tapert SF (2000): Gender and adolescent alcohol use disorders on BOLD (blood oxygen level

- dependent) response to spatial working memory. *Alcohol and Alcoholism* 40:194-200.
- Caldwell LC, Schweinsburg AD, Nagel BJ, Barlett VC, Brown SA, Tapert SF (2005): Gender and adolescent alcohol use disorders on BOLD (blood oxygen level dependent) response to spatial working memory. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 40:194-200.
- Campos J (2001): *Inteligencia Emocional. Sus capacidades más humanas*. Madrid: San Pablo.
- Capilla A, Fernández S, Campo P, Maestú F, Fernández A, Mulas F, et al (2004): La magnetoencefalografía en los trastornos cognitivos del lóbulo frontal. *Revista de Neurología* 39 (2):183 – 188.
- Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ (2002): Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 26:321-352.
- Carhart-Harris RL, Friston KJ (2010): The default-mode, ego-functions and free-energy: a neurobiological account of Freudian ideas. *Brain* 133:1265-1283.
- Carter BL, Tiffany ST (1999): Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addiction (Abingdon, England)* 94:327-340.
- Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD (1998): Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280:747-749.
- Carter CS, Macdonald AM, Botvinick M, Ross LL, Stenger VA, Noll D, et al (2000): Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97:1944-1948.
- Casey BJ, Trainor R, Giedd J, Vauss Y, Vaituzis CK, Hamburger S, et al (1997): The role of the anterior cingulate in automatic and controlled processes: a developmental neuroanatomical study. *Developmental psychobiology* 30:61-69.
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al (2002): Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 297:851-854.
- Castellanos FX, Sharp WS, Gottesman RF, Greenstein DK, Giedd JN, Rapoport JL (2003): Anatomic brain abnormalities in monozygotic twins discordant for attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 160:1693-1696.
- Ceballos NA, Nixon SJ, Phillips JA, Tivis R (2003): Semantic processing in alcoholics with and without antisocial symptomatology. *J Stud Alcohol* 64:286-291.
- Cerqueira JJ, Mailliet F, Almeida OF, Jay TM, Sousa N (2007): The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress. *J Neurosci* 27:2781-2787.
- Ciairano S, Visu-Petra L, Settanni M (2007): Executive inhibitory control and cooperative behavior during early school years: a follow-up study. *Journal of abnormal child psychology* 35:335-345.
- Clark L, Bechara A, Damasio H, Aitken MR, Sahakian BJ, Robbins TW (2008): Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making. *Brain* 131:1311-1322.
- Clark L, Robbins TW, Ersche KD, Sahakian BJ (2006): Reflection Impulsivity in Current and Former Substance Users. *Biological psychiatry*.
- Clayton RR (1992): «Transitions in drug use: Risk and protective factors» In: Glantz M, Pickens R editors. *Vulnerability to drug abuse* Washington, DC: American Psychological Association, pp 15-51.

- Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic D, Wetzel R (1994): The Temperament and Character Inventory (TCI): A Guide to Its Development and Use. . *Washington University, Center for Psychobiology of Personality, St Louis*.
- Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM (1991): The Tridimensional Personality Questionnaire: US normative data. *Psychological Reports* 69:1047–1057.
- Cohen JD, Dunbar K, McClelland JL (1990): On the control of automatic processes: a parallel distributed processing account of the Stroop effect. *Psychological review* 97:332-361.
- Collette F, Hogge M, Salmon E, Van der Linden M (2006): Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience* 139:209-221.
- Collette F, Van der Linden M, Laureys S, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, et al (2005): Exploring the unity and diversity of the neural substrates of executive functioning. *Human brain mapping* 25:409-423.
- Cools R, Clark L, Owen AM, Robbins TW (2002): Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 22:4563-4567.
- Corbetta M, Kincade JM, Ollinger JM, McAvoy MP, Shulman GL (2000): Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nature neuroscience* 3:292-297.
- Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, Petersen SE (1993): A PET study of visuospatial attention. *J Neurosci* 13:1202-1226.
- Corral-Valera M, Cadaveira F (2002): Aspectos neuropsicológicos de la dependencia del alcohol: naturaleza y reversibilidad del daño cerebral. . *Revista de Neurología* 35:682-687.
- Courchesne E, Townsend J, Akshoomoff NA, Saitoh O, Yeung-Courchesne R, Lincoln AJ, et al (1994): Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. *Behavioral neuroscience* 108:848-865.
- Courtney KE, Polich J (2009): Binge drinking in young adults: Data, definitions, and determinants. *Psychological bulletin* 135 142-156.
- Cox WM, Fadardi JS, Pothos EM (2006): The addiction-stroop test: Theoretical considerations and procedural recommendations. *Psychol Bull* 132:443-76.
- Crego A, Holguín SR, Parada M, Mota N, Corral M, Cadaveira F (2009): Binge drinking affects attentional and visual working memory processing in young university students. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 33:1870-1879.
- Cummings JL (1993): Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 50:873-880.
- Cunha-Oliveira T, Rego AC, Oliveira RC (2008): Cellular and molecular mechanisms involved in the neurotoxicity of opioid and psychostimulant drugs. *Brain research* 58:192-208.
- Champagne FA, Curley JP (2009): Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 33:593-600.
- Chanraud S, Martelli C, Delain F, Kostogianni N, Douaud G, Aubin HJ, et al (2007): Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning. *Neuropsychopharmacology* 32:429–438.
- Chanraud S, Reynaud M, Wessa M, Penttila J, Kostogianni N, Cachia A, et al (2009): Diffusion tensor tractography in mesencephalic bundles: relation to mental

- flexibility in detoxified alcohol-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology* 34:1223-1232.
- Chipman ML, Macdonald S, Mann RE (2003): Being "at fault" in traffic crashes: does alcohol, cannabis, cocaine, or polydrug abuse make a difference? *Injury prevention: journal of the International Society for Child and Adolescent Injury Prevention* 9:343-348.
- Christoff K, Gordon AM, Smallwood J, Smith R, Schooler JW (2009): Experience sampling during fMRI reveals default network and executive system contributions to mind wandering. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106:8719-8724.
- D'Argembeau A, Collette F, Van der Linden M, Laureys S, Del Fiore G, Degueldre C, et al (2005): Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *NeuroImage* 25:616-624.
- D'Esposito M (2007): From cognitive to neural models of working memory. *Philosophical transactions of the Royal Society of London* 362:761-772.
- Dagli M, Ingelholm J, Haxby J (1999): Localization of cardiac-induced signal change in fMRI. *NeuroImage* 9:407-415.
- Dalley JW, Fryer TD, Brichard L, Robinson ES, Theobald DE, Laane K, et al (2007): Nucleus accumbens D2/3 receptors predict trait impulsivity and cocaine reinforcement. *Science* 315:1267-1270.
- Damasio AR (1994): *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. New York, NY: Grosset/Putnam.
- Damasio AR (1995): On some functions of the human prefrontal cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences* 769:241-251.
- Damasio AR (1998): Investigating the biology of consciousness. *Philosophical transactions of the Royal Society of London* 353:1879-1882.
- Dao-Castellana MH, Samson Y, Legault F, Martinot JL, Aubin HJ, Crouzel C, et al (1998): Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects: metabolic and neuropsychological findings. *Psychol Med* 28:1039-1048.
- Davidson RJ, Putnam KM, Larson C, L. (2000): Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation-A possible prelude to violence. *Science* 289:591-572.
- Davila MD, Shear PK, Lane B, Sullivan EV, Pfefferbaum A (1994): Mammillary body and cerebellar shrinkage in chronic alcoholics: an MRI and neuropsychological study. *Neuropsychology* 8:433-444.
- de Bruin EA, Hulshoff Pol HE, Bijl S, Schnack HG, Fluitman S, Bocker KB, et al (2005): Associations between alcohol intake and brain volumes in male and female moderate drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 29:656-663.
- Dennis G (2003): *Principios de neuropsicología humana*. México: McGraw – Hill.
- Desgrez A, Bittoun J, Idy-Peretti I (1991): Bases físicas de la IRM. *Cuadernos de IRM*. Barcelona: Editorial Masson SA.
- Desimone R, Duncan J (1995): Neural mechanisms of selective visual attention. *Annual review of neuroscience* 18:193-222.
- Desmond JE, Chen SH, DeRosa E, Pryor MR, Pfefferbaum A, Sullivan EV (2003): Increased frontocerebellar activation in alcoholics during verbal working memory: an fMRI study. *NeuroImage* 19:1510-1520.
- Desmond JE, Gabrieli JD, Wagner AD, Ginier BL, Glover GH (1997): Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J Neurosci* 17:9675-9685.
- Dettmers C, Connelly A, Stephan K, Turner R, Friston K, Frackowiak R, et al (1996): Quantitative comparison of functional Magnetic Resonance Imaging with

- Positron Emission Tomography Using a force-relate paradigm. *NeuroImage* 4:201-209.
- DGPNSD (2005): Informe de la Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en estudiantes de Enseñanzas Secundarias (ESTUDES) 2004/2005. In: Social MdSyP, sobre DdGpePN, Drogas editors.
- DGPNSD (2007a): Guía sobre Drogas. In: Consumo MdSy editor. Madrid.
- DGPNSD (2007b): Informe sobre Alcohol 2007. In: drogas CCdIDdGpePNs editor. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo Centro de Publicaciones.
- DGPNSD (2010): Informe de la Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES) 2009/10. In: Consumo MdSy editor.
- DGPNSD (2009): Informe de la Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en estudiantes de Enseñanzas Secundarias (ESTUDES) 2008. In: Social MdSyP, sobre DdGpePN, Drogas editors.
- DGPNSD (2004): Informe de la Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en estudiantes de Enseñanzas Secundarias (ESTUDES) 2004. In: Social MdSyP, sobre DdGpePN, Drogas editors.
- Di Chiara G (1999): Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *European journal of pharmacology* 375:13-30.
- Di Sclafani V, Clark HW, Tolou-Shams M, Bloomer CW, Salas GA, Norman D, et al (1998): Premorbid brain size is a determinant of functional reserve in abstinent crack-cocaine and crack-cocaine-alcohol-dependent adults. *J Int Neuropsychol Soc* 4:559-565.
- Dick DM, Aliev F, Wang JC, Grucza RA, Schuckit M, Kuperman S, et al (2008): Using dimensional models of externalizing psychopathology to aid in gene identification. *Arch Gen Psychiatry* 65:310-318.
- Dickman SJ (1990): Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *Journal of Personality and Social Psychology* 58:95-102.
- Dlugos CA, Pentney RJ (1997): Morphometric evidence that the total number of synapses on Purkinje neurons of old F344 rats is reduced after long-term ethanol treatment and restored to control levels after recovery. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 32:161-172.
- Dlugos CA, Pentney RJ (2000): Effects of chronic ethanol consumption on SER of Purkinje neurons in old F344 rats. *Alcohol* 20:125-132.
- Dom G, De Wilde B, Hulstijn W, van den Brink W, Sabbe B (2006): Decision-making deficits in alcohol-dependent patients with and without comorbid personality disorder. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research* 30:1670-1677.
- Dougherty DM, Mathias CW, Marsh DM, Jagar AA (2005): Laboratory behavioral measures of impulsivity. *Behavioral Research Methods* 37:82-90.
- Duka T, Scaife JC (2009): Behavioural measures of frontal lobe function in a population of young social drinkers with binge drinking pattern. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 93:354-362.
- Duka T, Townshend JM, Collier K, Stephens DN (2003): Impairment in cognitive functions after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. *Alcohol Clin Exp Res* 27:1563-1572.
- Duling B, Matsuki T, Segal S (1991): Conduction in the resistance-vessel wall: contributions to vasomotor tone and vascular communication. In: JA B editor. *The resistance Vasculature*. Totowa, NJ: Humana Press, pp 193-215.
- Duncan J, Emslie H, Williams P, Johnson R, Freer C (1996): Intelligence and the frontal lobe: the organization of goal-directed behavior. *Cogn Psychol* 30:257-303.

- Duncan J, Owen AM (2000): Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 23:475-483.
- Egner T, Hirsch J (2005): Cognitive control mechanisms resolve conflict through cortical amplification of task-relevant information. *Nature neuroscience* 8:1784-1790.
- Eimer M (1995a): Event-related potential correlates of transient attention shifts to color and location. *Biol Psychol* 41:167-182.
- Eimer M (1995b): Stimulus-response compatibility and automatic response activation: evidence from psychophysiological studies. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 21:837-854.
- Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL, Bolla KI (2004): Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *NeuroImage* 23:914-920.
- Eriksen BA, Eriksen CW (1974): Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics* 16:143-149.
- Eriksen CW, Schultz DW (1979): Information processing in visual search: A continuous flow conception and experimental results. *Perception & Psychophysics* 25:246-263.
- Ernst M, Luckenbaugh DA, Moolchan ET, Leff MK, Allen R, Eshel N, et al (2006a): Behavioral predictors of substance-use initiation in adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 117:2030-2039.
- Ernst M, Pine DS, Hardin M (2006b): Triadic model of the neurobiology of motivated behavior in adolescence. *Psychological Medicine* 36:299-312.
- Errico AL, King AC, Lovallo WR, Parsons OA (2002): Cortisol dysregulation and cognitive impairment in abstinent male alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 26:1198-1204.
- Eshel N, Nelson EE, Blair RJ, Pine DS, Ernst M (2007): Neural substrates of choice selection in adults and adolescents: development of the ventrolateral prefrontal and anterior cingulate cortices. *Neuropsychologia* 45:1270-1279.
- Estevez A, García C, Barraquer L (2000): Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo. *Revista Neurología* 31 (6):566-577.
- Estruch R, Nicolas JM, Salamero M, Aragon C, Sacanella E, Fernandez-Sola J, et al (1997): Atrophy of the corpus callosum in chronic alcoholism. *J Neurol Sci* 146:145-151.
- Evenden J (1999a): Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 13:180-192.
- Evenden JL (1999b): Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology* 146:348-361.
- Everitt BJ, Belin D, Economidou D, Pelloux Y, Dalley JW, Robbins TW (2008): Review. Neural mechanisms underlying the vulnerability to develop compulsive drug-seeking habits and addiction. *Philosophical transactions of the Royal Society of London* 363:3125-3135.
- Everitt BJ, Robbins TW (2005): Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature neuroscience* 8:1481-1489.
- Eysenck SBG, Pearson PR, Easting G, Allsopp JF (1985): Age norms for impulsiveness, venturesomeness and empathy in adults. *Personality and Individual Differences* 6:613-619.
- Falkenstein M, Hohnsbein J, Hoormann J, Blanke L (1991): Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 78:447-455.

- Falkenstein M, Hoormann J, Christ S, Hohnsbein J (2000): ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial. *Biol Psychol* 51:87-107.
- Fein G, Bachman L, Fisher S, Davenport L (1990): Cognitive impairments in abstinent alcoholics. *Addiction Medicine* 15.
- Fein G, Di Sclafani V, Cardenas VA, Goldmann H, Tolou-Shams M, Meyerhoff DJ (2002a): Cortical gray matter loss in treatment-naive alcohol dependent individuals. *Alcohol Clin Exp Res* 26:558-564.
- Fein G, Di Sclafani V, Meyerhoff DJ (2002b): Prefrontal cortical volume reduction associated with frontal cortex function deficit in 6-week abstinent crack-cocaine dependent men. *Drug and alcohol dependence* 68:87-93.
- Fein G, Klein L, Finn P (2004): Impairment on a simulated gambling task in long-term abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 28:1487-1491.
- Fein G, Landman B, Tran H, McGillivray S, Finn P, Barakos J, et al (2006): Brain atrophy in long-term abstinent alcoholics who demonstrate impairment on a simulated gambling task. *NeuroImage* 32:1465-1471.
- Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT, Madden PA (2003): Early reactions to cannabis predict later dependence. *Archives of General Psychiatry* 60:1033-1039.
- Field M, Mogg K, Zetteler J, Bradley BP (2004): Attentional biases for alcohol cues in heavy and light social drinkers: the roles of initial orienting and maintained attention. *Psychopharmacology (Berl)* 176:88-93.
- Field M, Cox WM (2008): Attentional bias in addictive behaviors: a review of its development, causes, and consequences. *Drug and alcohol dependence* 97:1-20.
- Field M, Munafo MR, Franken IH (2009): A meta-analytic investigation of the relationship between attentional bias and subjective craving in substance abuse. *Psychological bulletin* 135:589-607.
- Fierro I, Ochoa R, Yáñez JL, Valderrama JC, Álvarez FJ (2008): Mortality related with alcohol in Spain and the different Autonomous Communities of Spain in 2004. *Revista Clínica Española* 208:455 - 462.
- Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK (2001): Toxic leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 345:425-432.
- Fillmore MT, Rush CR, Hays L (2006): Acute effects of cocaine in two models of inhibitory control: implications of non-linear dose effects. *Addiction (Abingdon, England)* 101:1323-1332.
- Fillmore MT, Vogel-Sprott M (1999): An alcohol model of impaired inhibitory control and its treatment in humans. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 7:49-55.
- Fishbein D, Krupitsky E, Flannery B, Langevin D, Bobashev G, Verbitskaya E, et al (2007): Neurocognitive characterizations of Russian heroin addicts without a significant history of other drug use. *Drug and alcohol dependence* 90:25-38.
- Forman S, Dougherty G, Casey B, Siegle G, Braver T, Barch D, et al (2004): Opiate addicts lack error-dependent activation of rostral anterior cingulate. *Biological psychiatry* 55:531-537.
- Fox HC, Talih M, Malison R, Anderson GM, Kreek MJ, Sinha R (2005a): Frequency of recent cocaine and alcohol use affects drug craving and associated responses to stress and drug-related cues. *Psychoneuroendocrinology* 30:880-891.
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME (2005b): The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated

- functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102:9673-9678.
- Fox P, Raichle M (1986): Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 83:1140-1144.
- Fox P, Raichle M, Mintun M, Dence C (1988): Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 241:462-464.
- Frahm J, Merboldt K, Bruhn H, Gyngell M, Hänicke W, D C (1990): 0.3 –second FLASH MRI of the human heart. *Magnetic Resonance in Medicine* 13:150-157.
- Frank MJ, D'Lauro C, Curran T (2007): Cross-task individual differences in error processing: neural, electrophysiological, and genetic components. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience* 7:297-308.
- Friedman NP, Miyake A, Corley RP, Young SE, Defries JC, Hewitt JK (2006): Not all executive functions are related to intelligence. *Psychol Sci* 17:172-179.
- Friedman NP, Miyake A, Young SE, Defries JC, Corley RP, Hewitt JK (2008): Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *J Exp Psychol Gen* 137:201-225.
- Friston K, Price C, Fletcher P, Moore C, Frackowiack R, Dolan R (1996): The trouble with cognitive subtraction. *NeuroImage* 4:97-104.
- Fuster JM (1997): *The prefrontal cortex: Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe.*, Third Edition ed: Lippincott-Raven Publishers.
- Fuster JM (1999): Synopsis of function and dysfunction of the frontal lobe. *Acta psychiatrica Scandinavica* 395:51-57.
- Fuster JM (2000): Executive frontal functions. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung* 133:66-70.
- Fuster JM (2004): Upper processing stages of the perception-action cycle. *Trends in cognitive sciences* 8:143-145.
- Galvan A, Hare TA, Parra CE, Penn J, Voss H, Glover G, et al (2006): Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. *Journal of Neuroscience* 26:6885–6892.
- Gansler DA, Harris GJ, Oscar-Berman M, Streeter C, Lewis RF, Ahmed I, et al (2000): Hypoperfusion of inferior frontal brain regions in abstinent alcoholics: a pilot SPECT study. *J Stud Alcohol* 61:32-37.
- Garavan H, Kaufman JN, Hester R (2008): Acute effects of cocaine on the neurobiology of cognitive control. *Philosophical transactions of the Royal Society of London* 363:3267-3276.
- Garavan H, Ross TJ, Kaufman J, Stein EA (2003): A midline dissociation between error-processing and response-conflict monitoring. *NeuroImage* 20:1132-1139.
- García-Moreno LM, Expósito J, Sanhueza C, Angulo MT (2008): Prefrontal activity and weekend alcoholism in the young. *Adicciones* 20:271-279.
- Gehring WJ, Fencsik DE (2001): Functions of the medial frontal cortex in the processing of conflict and errors. *J Neurosci* 21:9430-9437.
- Gehring WJ, Goss B, Coles MG, Meyer DE, Donchin E (1993): A neural system for error detection and compensation. *Psychological Science* 4:385-390.
- George MS, Anton RF, Bloomer C, Teneback C, Drobles 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* 58:345–352.
- Gerra G, Leonardi C, Cortese E, Zaimovic A, Dell'agnello G, Manfredini M, et al (2009): Childhood neglect and parental care perception in cocaine addicts:

- relation with psychiatric symptoms and biological correlates. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 33:601-610.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al (1999): Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature neuroscience* 2:861-863.
- Gilbert AR, Keshavan MS, Diwadkar V, Nutche J, Macmaster F, Easter PC, et al (2008a): Gray matter differences between pediatric obsessive-compulsive disorder patients and high-risk siblings: a preliminary voxel-based morphometry study. *Neuroscience letters* 435:45-50.
- Gilbert AR, Mataix-Cols D, Almeida JR, Lawrence N, Nutche J, Diwadkar V, et al (2008b): Brain structure and symptom dimension relationships in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Journal of affective disorders* 109:117-126.
- Gilbert SJ, Burgess PW (2008): Executive function. *Curr Biol* 18:R110-114.
- Gilman S, Adams K, Koeppe RA, Berent S, Kluin KJ, Modell JG, et al (1990): Cerebellar and frontal hypometabolism in alcoholic cerebellar degeneration studied with positron emission tomography. *Annals of neurology* 28:775-785.
- Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al (2004): Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academic of Sciences of the United States of America* 101:8174-8179.
- Golden C (1978): *Stroop color and word test: A manual for clinical and experimental uses.*: Stoelting Company: Wood Dale, Illinois;.
- Golden JC (1994): *Stroop. Test de colores y palabras. Manual.* Madrid: TEA Ediciones.
- Goldstein RZ, Volkow ND (2002): Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 159:1642-1652.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS (2001): A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage* 14:21-36.
- Goudriaan AE, Grekin ER, Sher KJ (2007): Decision making and binge drinking: a longitudinal study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 31:928-938.
- Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den Brink W (2006): Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction (Abingdon, England)* 101:534-547.
- Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, et al (2004a): Prevalence, correlates, and disability of personality disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *The Journal of clinical psychiatry* 65:948-958.
- Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, et al (2004b): Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 61:807-816.
- Grant JD, Scherrer JF, Lyons MJ, Tsuang M, True WR, Bucholz KK (2005): Subjective reactions to cocaine and marijuana are associated with abuse and dependence. *Addictive Behaviors* 30:1574-1586.
- Gratton G, Coles MG, Donchin E (1992): Optimizing the use of information: strategic control of activation of responses. *J Exp Psychol Gen* 121:480-506.

- Gratton G, Coles MG, Sirevaag EJ, Eriksen CW, Donchin E (1988): Pre- and poststimulus activation of response channels: a psychophysiological analysis. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 14:331-344.
- Green JT, Tran T, Steinmetz JE, Goodlett CR (2002): Neonatal ethanol produces cerebellar deep nuclear cell loss and correlated disruption of eyeblink conditioning in adult rats. *Brain research* 956:302-311.
- Gruber S, Yurgelun-Todd D (2001): Neuropsychological correlates of drug abuse. In: Kaufman MJ editor. *Brain imaging in substance abuse: Research, Clinical and Forensic Applications*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc, pp 199-230.
- Grusser SM, Wrase J, Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, et al (2004): Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology* 175:296-302.
- Gusnard D, Akbudak E, Shulman G, Raichle M (2001): Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proceedings National Academy of Sciences U S A* 98:4259-4264.
- Gusnard DA, Raichle ME (2001): Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature reviews* 2:685-694.
- Haacke E, Lai S, Reichenbarch J, Kuppusamy K, Hoogenraad F, Takeichi H, et al (1997): In vivo measurement of blood oxygen saturation using magnetic resonance imaging: a direct validation of the Blood Oxygen Level-Dependent concept in functional brain imaging. *Human brain mapping* 5:341-346.
- Haase A, Matthaei D, Hänicke W, Frahm J (1986): Dynamic digital subtraction imaging using fast low-angle shot MR movie sequence. *Radiology* 160:537-541.
- Hada M, Porjesz B, Begleiter H, Polich J (2000): Auditory P3a assessment of male alcoholics. *Biological psychiatry* 48:276-286.
- Harford TC, Grant BF, Yi H, Chen CM (2005): Patterns of DSM-IV alcohol abuse and dependence criteria among adolescents and adults: Results from the 2001 National Household Survey on Drug Abuse. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 29:810-828.
- Harper C (1998): The neuropathology of alcohol-specific brain damage, or does alcohol damage the brain? *Journal of neuropathology and experimental neurology* 57:101-110.
- Harper C (2009): The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 44:136-140.
- Harper C, Kril J (1989): Patterns of neuronal loss in the cerebral cortex in chronic alcoholic patients. *J Neurol Sci* 92:81-89.
- Harper C, Matsumoto I (2005): Ethanol and brain damage. *Current opinion in pharmacology* 5:73-78.
- Harris GJ, Jaffin SK, Hodge SM, Kennedy D, Caviness VS, Marinkovic K, et al (2008): Frontal white matter and cingulum diffusion tensor imaging deficits in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 32:1001-1013.
- Hartley DE, Elsabagh S, File SE (2004): Binge drinking and sex: effects on mood and cognitive function in healthy young volunteers. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour* 78:611-619.
- Heeger D, Ress D (2002): What does fMRI tell us about neuronal activity?. *Natural Reviews Neuroscience* 3:142-151.
- Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Hermann D, Klein S, Grüsser SM, et al (2004): Correlation between dopamine D (2) receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *Am J Psychiatry* 161:1783-1789.

- Hester R, Fassbender C, Garavan H (2004): Individual differences in error processing: a review and reanalysis of three event-related fMRI studies using the GO/NOGO task. *Cereb Cortex* 14:986-994.
- Hester R, Garavan H (2004): Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *J Neurosci* 24:11017-11022.
- Hibell B, Andersson B, Bjarnason T, Ahlström S, Balakireva O, Kokkevi A (2004): The ESPAD Report 2003: alcohol and other drug use among students in 35 European countries In: Europe TSCfIoAaODCaTPGatCo editor. Stockholm.
- Hietala J, West C, Syvalahti E, Nagren K, Lehtikoinen P, Sonninen P, et al (1994): Striatal D2 dopamine receptor binding characteristics in vivo in patients with alcohol dependence. *Psychopharmacology* 116:285-290.
- Hightower MG, Anderson RP (1986): Memory evaluation of alcoholics with Russell's revised Wechsler Memory Scale. *Journal of Clinical Psychology* 42:1000-1005.
- Hildebrandt H (2004): Response shifting and inhibition, but not working memory, are impaired after long-term heavy alcohol consumption. *Neuropsychology* 18:203-211.
- Holroyd CB, Coles MG (2002): The neural basis of human error processing: reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological review* 109:679-709.
- Hommer D, Momenan R, Rawlings R, Ragan P, Williams W, Rio D, et al (1996): Decreased corpus callosum size among alcoholic women. *Arch Neurol* 53:359-363.
- Hommer DW, Momenan R, Kaiser E, Rawlings RR (2001): Evidence for a gender-related effect of alcoholism on brain volumes. *Am J Psychiatry* 158:198-204.
- Hoogenraad F, Reichenbach J, Haacke E, Lai S, Kuppusamy K, Sprenger M (1998): In vivo measurement of changes in venous blood-oxygenation with high resolution functional MRI at 0.95 Tesla by measuring changes in susceptibility and velocity. *Magnetic Resonance in Medicine* 39:97-107.
- Hughes C, Ensor R (2008): Does executive function matter for preschoolers' problem behaviors? *Journal of abnormal child psychology* 36:1-14.
- Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ (2006): Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 29:565-598.
- Hyman SM, Sinha R (2009): Stress-related factors in cannabis use and misuse: implications for prevention and treatment. *Journal of substance abuse treatment* 36:400-413.
- Ihara H, Berrios GE, London M (2000): Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:731-737.
- Jahanshani M, Frith C (1998): Willed action its impairments. *Cognitive Neuropsychology* 15:483-533.
- Jentsch JD, Olsson P, De La Garza R, Taylor JR (2002): Impairments of reversal learning and response perseveration after repeated, intermittent cocaine administrations to monkeys. *Neuropsychopharmacology* 26:183-190.
- Jernigan TL, Butters N, DiTraglia G, Schafer K, Smith T, Irwin M, et al (1991): Reduced cerebral grey matter observed in alcoholics using magnetic resonance imaging. *Alcohol Clin Exp Res* 15:418-427.
- Jodar M (2004): Funciones cognitivas del lóbulo frontal. *Revista de Neurología* 39 (2):178 - 182.

- Jones AD, Cho RY, Nystrom LE, Cohen JD, Braver TS (2002): A computational model of anterior cingulate function in speeded response tasks: effects of frequency, sequence, and conflict. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience* 2:300-317.
- Jones R, Schirmer T, Lipinski B, Elbel G, Auer D (1998): Signal undershoots following visual stimulation: a comparison of Gradient and Spin-Echo BOLD sequences. *Magnetic Resonance in Medicine* 40:112-118.
- Jueptner M, Weiller C (1995): Review: Does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI. *NeuroImage* 2:148-156.
- Jurado MB, Rosselli M (2007): The elusive nature of executive functions: a review of our current understanding. *Neuropsychol Rev* 17:213-233.
- Justus AN, Finn PR, Steinmetz JE (2000): The influence of traits of disinhibition on the association between alcohol use and risky sexual behavior. *Alcoholism-Clinical Experimental Research* 24:1028-1035.
- Kagan J (1966): Reflection-impulsivity: the generality and dynamics of conceptual tempo. *Journal of Abnormal Psychology* 71:17-24.
- Kalivas PW, O'Brien CO (2008): Drug addiction as a Pathology of Staged Neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology* 33:166-180.
- Kamarajan C, Porjesz B, Jones KA, Choi K, Chorlian DB, Padmanabhapillai A, et al (2005): Alcoholism is a disinhibitory disorder: neurophysiological evidence from a Go/No-Go task. *Biological Psychology* 69:353-373.
- Karlin L, Martz MJ, Mordkoff AM (1970): Motor performance and sensory-evoked potentials. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 28:307-313.
- Karreman A, van Tuijl C, van Aken MA, Dekovic M (2008): Parenting, coparenting, and effortful control in preschoolers. *J Fam Psychol* 22:30-40.
- Kaufman J, Ross T, Stein E, Garavan H (2003): Cingulate hypoactivity in cocaine users during a go-no go task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience* 23:7839-7843.
- Kelley AE (2004): Memory and addiction: shared neuronal circuitry and molecular mechanisms. *Neuron* 44:161-179.
- Kelly AM, Uddin LQ, Biswal BB, Castellanos FX, Milham MP (2008): Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *NeuroImage* 39:527-537.
- Kelly RM, Strick PL (2003): Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci* 23:8432-8444.
- Kerns JG (2006): Anterior cingulate and prefrontal cortex activity in an FMRI study of trial-to-trial adjustments on the Simon task. *NeuroImage* 33:399-405.
- Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW, 3rd, Cho RY, Stenger VA, Carter CS (2004): Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 303:1023-1026.
- Kirby K, Petry N (2004): Heroin and cocaine abusers have higher discount rates for delayed rewards than alcoholics or non-drug-using controls. *Addiction (Abingdon, England)* 99:461-471.
- Klein TA, Neumann J, Reuter M, Hennig J, von Cramon DY, Ullsperger M (2007): Genetically determined differences in learning from errors. *Science* 318:1642-1645.
- Knoch D, Fehr E (2008): Resisting the power of temptations: the right prefrontal cortex and self-control. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1104:123-134.

- Kolb B, Gorny G, Soderpalm AH, Robinson TE (2003): Environmental complexity has different effects on the structure of neurons in the prefrontal cortex versus the parietal cortex or nucleus accumbens. *Synapse* 48:149-153.
- Koller G, Preuss UW, Bottlender M, Wenzel K, Soyka M (2002): Impulsivity and aggression as predictors of suicide attempts in alcoholics. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 252:155–160.
- Koob GF (1998): Circuits, drugs, and drug addiction. *Adv Pharmacol* 42:978-982.
- Koob GF (2009): Brain stress systems in the amygdala and addiction. *Brain research* 1293:61-75.
- Koob GF, Le Moal M (1997): Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 278:52-58.
- Koob GF, Le Moal M (2001): Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 24:97-129.
- Koob GF, Le Moal M (2008): Review. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philosophical transactions of the Royal Society of London* 363:3113-3123.
- Koob GF, Nestler EJ (1997): The neurobiology of drug addiction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9:482-497.
- Kramer UM, Cunillera T, Camara E, Marco-Pallares J, Cucurell D, Nager W, et al (2007): The impact of catechol-O-methyltransferase and dopamine D4 receptor genotypes on neurophysiological markers of performance monitoring. *J Neurosci* 27:14190-14198.
- Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS (2005): Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nature neuroscience* 8:1450–1457.
- Kril JJ, Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H (1997): The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 79:983-998.
- Kubicki M, Westin CF, Maier SE, Mamata H, Frumin M, Ersner-Hershfield H, et al (2002): Diffusion tensor imaging and its application to neuropsychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 10:324-336.
- 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:104-106.
- Kwong K, Belliveau J, Chesler D, Goldberg I, Weisskoff R, Poncelet B, et al (1992): Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 89:5675-5679.
- Lai S, Hopkins A, Haacke E, Li D, Wasserman B, Buckley P, et al (1993): Identification of vascular structures as a major source of signal contrast in high resolution 2D and 3D functional activation imaging of the motor cortex at 1.5 T: preliminary results. *Magnetic Resonance in Medicine* 30:387-392.
- Laird AR, Eickhoff SB, Li K, Robin DA, Glahn DC, Fox PT (2009): Investigating the functional heterogeneity of the default mode network using coordinate-based meta-analytic modeling. *J Neurosci* 29:14496-14505.
- Landa N, Fernández-Montalvo J, Tirapu J (2004): Alteraciones neuropsicológicas en el alcoholismo: una revisión sobre la afectación de la memoria y las funciones ejecutivas. *Adicciones* 16.
- Landa N, Fernández J, Tirapu J, López J, Castillo A, Lorea I (2006): Alteraciones neuropsicológicas en alcohólicos: un estudio exploratorio. *Adicciones* 18:49-60.

- Lauterbur P (1973): Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature neuroscience* 242:190-191.
- Le T, Hu X (1996): Retrospective estimation and correction of physiological artifacts in fMRI by direct extraction of physiological activity from MR data. *Magnetic Resonance in Medicine* 35:290-298.
- Lenroot RK, Giedd JN (2006): Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 30:718–729.
- Letchworth SR, Nader MA, Smith HR, Friedman DP, Porrino LJ (2001): Progression of changes in dopamine transporter binding site density as a result of cocaine self-administration in rhesus monkeys. *J Neurosci* 21:2799-2807.
- Lewohl JM, Wang L, Miles MF, Zhang L, Dodd PR, Harris RA (2000): Gene expression in human alcoholism: microarray analysis of frontal cortex. *Alcohol Clin Exp Res* 24:1873-1882.
- Lezak M (1982): The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology* 17:281-297.
- Lezak M (2004): *Neuropsychological Assessment*. New York, Oxford University Press.
- Li CS, Sinha R (2008): Inhibitory control and emotional stress regulation: neuroimaging evidence for frontal-limbic dysfunction in psycho-stimulant addiction. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 32:581-597.
- Lim K, Choi S, Pomara N, Wolkin A, Rotrosen J (2002): Reduced frontal white matter integrity in cocaine dependence: a controlled diffusion tensor imaging study. *Biological psychiatry* 51: 890-895.
- Lim K, Wozniak J, Mueller B, Franc D, Specker S, Rodriguez C, et al (2008): Brain macrostructural and microstructural abnormalities in cocaine dependence. *Drug and alcohol dependence* 91:164-172.
- Logan G, Schachar R, Tannock R (1997): Impulsivity and inhibitory control. *Psychological Science* 8:60–64.
- Logothetis NK (2008): What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 453:869-878.
- Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C (2009): Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature reviews* 10:434-445.
- Luria A (1973): Desarrollo y disfunción de la función directiva del habla. In: A R, e, a Luria editor. *Lenguaje y psiquiatría* Madrid: Fundamentos, pp 9 – 46.
- MacLeod CM (1991): Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review. *Psychological bulletin* 109:163-203.
- MacLeod CM, MacDonald PA (2000): Interdimensional interference in the Stroop effect: uncovering the cognitive and neural anatomy of attention. *Trends in cognitive sciences* 4:383-391.
- Magno E, Foxe JJ, Molholm S, Robertson IH, Garavan H (2006): The anterior cingulate and error avoidance. *J Neurosci* 26:4769-4773.
- Malonek D, Grinvald A (1996): Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science* 272:551-554.
- Mann K, Günter A, Setter F, Ackerman K (1999): Rapid recovery from cognitive deficits in abstinent alcoholics: a controlled test-retest study. *Alcohol and alcoholism* 34:567-574.

- Marczinski CA, Abroms BD, Van Selst M, Fillmore MT (2005): Alcohol-induced impairment of behavioral control: differential effects on engaging vs. disengaging responses. *Psychopharmacology* 182:452-459.
- Mathalon DH, Bennett A, Askari N, Gray EM, Rosenbloom MJ, Ford JM (2003): Response-monitoring dysfunction in aging and Alzheimer's disease: an event-related potential study. *Neurobiology of aging* 24:675-685.
- Matsuo K, Nicoletti M, Nemoto K, Hatch JP, Peluso MA, Nery FG, et al (2009a): A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. *Human brain mapping* 30:1188-1195.
- Matsuo K, Nicoletti MA, Peluso MA, Hatch JP, Nemoto K, Watanabe Y, et al (2009b): Anterior cingulate volumes associated with trait impulsivity in individuals with bipolar disorder. *Bipolar disorders* 11:628-636.
- Mazas CA, Finn PR, Steinmetz JE (2000): Decision-making biases, antisocial personality, and early-onset alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 24:1036-1040.
- McBride WJ, Chernet E, Dyr W, Lumeng L, Li TK (1993): Densities of dopamine D2 receptors are reduced in CNS regions of alcohol-preferring P rats. *Alcohol* 10:387-390.
- McDonald AW, 3rd, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS (2000): Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288:1835-1838.
- McKiernan KA, Kaufman JN, Kucera-Thompson J, Binder JR (2003): A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *Journal of cognitive neuroscience* 15:394-408.
- Mechtcheriakov S, Brenneis C, Egger K, Koppelstaetter F, Schocke M, Marksteiner J (2007): A widespread distinct pattern of cerebral atrophy in patients with alcohol addiction revealed by voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:610-614.
- Menon R, Goodyear B (1999): Submillimeter functional localization in human striate cortex using BOLD contrast at 4 Tesla: implications for the vascular pointspread function. *Magnetic Resonance in Medicine* 41:230-235.
- Menon R, Ogawa S, Hu X, Strupp J, Anderson P, Ugurbil K (1995): BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magnetic Resonance in Medicine* 33:453-459.
- Menon R, Ogawa S, Strupp J, Ugurbil K (1997): Ocular dominance in human V1 demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Journal of neurophysiology* 77:2780-2787.
- Mesulam M (1990): Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of neurology* 28:597-613.
- Mesulam MM (1985): Principles of Behavioral neurology. *FA Davis Co Philadelphia*:125-167.
- Miltner WH, Lemke U, Weiss T, Holroyd C, Scheffers MK, Coles MG (2003): Implementation of error-processing in the human anterior cingulate cortex: a source analysis of the magnetic equivalent of the error-related negativity. *Biol Psychol* 64:157-166.
- Miller EK, Cohen JD (2001): An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience* 24:167-202.
- Miller J (1998): Effects of stimulus-response probability on choice reaction time: Evidence from the lateralized readiness potential. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance* 24:1521-1534.

- Mitchell JM, Fields HL, D'Esposito M, Boettiger CA (2005): Impulsive responding in alcoholics. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research* 29:2158–2169.
- Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC (2001): Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry* 158:1783-1793.
- Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, et al (1990): Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 176:439-445.
- Moselhy HF, Georgiou G, Kahn A (2001): Frontal lobe changes in alcoholism: a review of the literature. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 36:357-368.
- Muñoz-Rivas MJ, Graña JL, Cruzado JA (2000): *Factores de riesgo en drogodependencias: Consumo de drogas en adolescentes*. Madrid: Sociedad Española de Psicología Clínica, Legal y Forense.
- Myrick H, Anton RF, Li X, Henderson S, Drobos D, Voronin K, George MS (2004): Differential brain activity in alcoholics and social drinkers to alcohol cues: relationship to craving. *Neuropsychopharmacology* 29:393-402.
- Nestler E (2005): Is there a common molecular pathway for addiction?. *Nature Neuroscience* 8:1445-1449.
- NIAAA NIAAaA (2004): National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Council approves definition of binge drinking. *NIAAA Newsletter*.
- NIDA (2008): *Drugs, brain and behaviour. The science of addiction*: National Institute on Drug Abuse.
- Nixon K, Crews FT (2002): Binge ethanol exposure decreases neurogenesis in adult rat hippocampus. *Journal of neurochemistry* 83:1087-1093.
- Nixon K, Crews FT (2004): Temporally specific burst in cell proliferation increases hippocampal neurogenesis in protracted abstinence from alcohol. *J Neurosci* 24:9714-9722.
- Nixon SJ, Parsons OA (1991): Alcohol-related efficiency deficits using an ecologically valid test. *Alcohol Clin Exp Res* 15:601-606.
- Nixon SJ, Tivis R, Ceballos N, Varner JL, Rohrbaugh J (2002): Neurophysiological efficiency in male and female alcoholics. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 26:919-927.
- Noble KG, Norman MF, Farah MJ (2005): Neurocognitive correlates of socioeconomic status in kindergarten children. *Developmental science* 8:74-87.
- Noel X, Van der Linden M, Schmidt N, Sferrazza R, Hanak C, Le Bon O, et al (2001): Supervisory attentional system in nonamnesic alcoholic men. *Arch Gen Psychiatry* 58:1152-1158.
- Norman DA, Shallice T (1986): Attention to action. En: *Consciousness and self-regulation*. Davidson, R.J., Schwartz, G.E., y Shapiro, D. (Eds.), pp: 1-18. . *New York: Plenum Press*.
- Nowak KL, McBride WJ, Lumeng L, Li TK, Murphy JM (2000): Involvement of dopamine D2 autoreceptors in the ventral tegmental area on alcohol and saccharin intake of the alcohol-preferring P rat. *Alcohol Clin Exp Res* 24:476-483.
- Nowakowska K, Jabłkowska K, Borkowska A (2007): Cognitive dysfunctions in patients with alcohol dependence. *Psychiatria polska* 41:693-702.
- O'Neill J, Cardenas VA, Meyerhoff DJ (2001): Separate and interactive effects of cocaine and alcohol dependence on brain structures and metabolites: quantitative MRI and proton MR spectroscopic imaging. *Addict Biol* 6:347-361.

- Ogawa S, Lee T, Kay A, Tank D (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 87:9868-9872.
- Ogawa S, Menon R, Kim S, Ugurbil K (1998): On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain. *Annual Review of Biophysical and Biomolecular Structures* 27:447-474.
- Ogawa S, Tank D, Menon R, Ellermann J, Kim S, Merkle H, et al (1992): Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 89:5951-5955.
- Olds J, Milner P (1954): Refuerzo positivo producido por estimulación eléctrica del área septal y otras regiones del cerebro de la rata. *Journal of Comparative and Physiological Psychopathology* 47:419-427.
- Olivera C, Planes M, Conill M, Grass ME (2002): Efectos del alcohol y conducción de vehículos: creencias y conductas de los jóvenes. *Revista Española de Drogodependencias* 27:66-80.
- Ortner CN, MacDonald TK, Olmstead MC (2003): Alcohol intoxication reduces impulsivity in the delay-discounting paradigm. *Alcohol and Alcoholism* 38:151-156.
- Pardo JV, Fox PT, Raichle ME (1991): Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature* 349:61-64.
- Pardo JV, Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME (1990): The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87:256-259.
- Park DC, Polk TA, Hebrank AC, Jenkins LJ (2010): Age differences in default mode activity on easy and difficult spatial judgment tasks. *Frontiers in human neuroscience* 3:75.
- Parks MH, Dawant BM, Riddle WR, Hartmann SL, Dietrich MS, Nickel MK, et al (2002): Longitudinal brain metabolic characterization of chronic alcoholics with proton magnetic resonance spectroscopy. *Alcohol Clin Exp Res* 26:1368-1380.
- Parks MH, Morgan VL, Pickens DR, Price RR, Dietrich MS, Nickel MK, et al (2003): Brain fMRI activation associated with self-paced finger tapping in chronic alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res* 27:704-711.
- Parsons OA (1987): Intellectual impairment in alcoholics: persistent issues. *Acta medica Scandinavica* 717:33-46.
- Pascual M, Blanco AM, Cauli O, Miñarro J, Guerri C (2007): Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural alterations in adolescent rats. *The European Journal of Neuroscience* 25:541-550.
- Passingham R (1993): The frontal lobes and voluntary action. *Oxford University Press*. Oxford:.
- Patton JH, Stanford MS, Barratt ES (1995): Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology* 51:768-774.
- Paulesu E, Connelly A, Frith C, Friston K, Heather J, Myers R, et al (1995): Neuroimaging Clinics of North America. 5:207-225.
- Pauling L, Coryell C (1936): The magnetic properties and structure of the hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 22:210-216.

- Pentney RJ, Dlugos CA (2000): Cerebellar Purkinje neurons with altered terminal dendritic segments are present in all lobules of the cerebellar vermis of ageing, ethanol-treated F344 rats. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 35:35-43.
- Perry JL, Larson EB, German JP, Madden GJ, Carroll ME (2005): Impulsivity (delay discounting) as a predictor of acquisition of IV cocaine self-administration in female rats. *Psychopharmacology* 178:193–201.
- Peters A, Sethares C (2002): Aging and the myelinated fibers in prefrontal cortex and corpus callosum of the monkey. *The Journal of comparative neurology* 442:277-291.
- Peters A, Sethares C (2003): Is there remyelination during aging of the primate central nervous system? *The Journal of comparative neurology* 460:238-254.
- Peters A, Sethares C, Killiany RJ (2001): Effects of age on the thickness of myelin sheaths in monkey primary visual cortex. *The Journal of comparative neurology* 435:241-248.
- Peterson BS, Skudlarski P, Gatenby JC, Zhang H, Anderson AW, Gore JC (1999): An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems. *Biological psychiatry* 45:1237-1258.
- Petit L, Tzourio N, Orssaud C, Pietrzyk U, Berthoz A, Mazoyer B (1995): Functional neuroanatomy of the human visual fixation system. *The European journal of neuroscience* 7:169-174.
- Petrides M (1991): Frontal Lobes and Memory. In: Boller F, Grafman J editors. *Handbook of Neuropsychology*, Vol 3. Nueva York: Elsevier, pp 75 – 90.
- Petry NM (2001): Delay discounting of money and alcohol in actively using alcoholics, currently abstinent alcoholics, and controls. *Psychopharmacology* 154.
- Petry NM (2002): Discounting of delayed rewards in substance abusers: relationship to antisocial personality disorder. *Psychopharmacology* 162:425–432.
- Pfefferbaum A, Desmond JE, Galloway C, Menon V, Glover GH, Sullivan EV (2001a): Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study. *NeuroImage* 14:7-20.
- Pfefferbaum A, Lim KO, Desmond J, Sullivan EV (1996): Thinning of the corpus callosum in older alcoholic men: a magnetic resonance imaging study. *Alcohol Clin Exp Res* 20:752–757.
- Pfefferbaum A, Lim KO, Zipursky RB, Mathalon DH, Lane B, Ha CN, et al (1992): Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics: a quantitative MRI study. *Alcohol Clin Exp Res* 16:1078–1089.
- Pfefferbaum A, Rosenbloom M, Deshmukh A, Sullivan E (2001b): Sex differences in the effects of alcohol on brain structure. *American Journal of Psychiatry* 158:188-197.
- Pfefferbaum A, Rosenbloom M, Rohlfing T, Sullivan EV (2008): Degradation of association and projection white matter systems in alcoholism detected with quantitative fiber tracking. *Biol Psychiatry* 65:680-690.
- Pfefferbaum A, Sullivan EV (2005): Disruption of brain white matter microstructure by excessive intracellular and extracellular fluid in alcoholism: evidence from diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology* 30:423–432.
- Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M, Adalsteinsson E, Lim KO, Moseley M (2000): In vivo detection and functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 24:1214-1221.

- Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO (1997): Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 21:521-529.
- 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. *Alcohol Clin Exp Res* 19:1177-1191.
- 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. *Arch Gen Psychiatry* 55:905-912.
- Phillips SC, Harper CG, Kril J (1987): A quantitative histological study of the cerebellar vermis in alcoholic patients. *Brain* 110 (Pt 2):301-314.
- Piazza PV, Deminiere JM, Le Moal M, Simon H (1989): Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science* 245:1511-1513.
- Picton TW, Stuss DT, Alexander MP, Shallice T, Binns MA, Gillingham S (2007): Effects of focal frontal lesions on response inhibition. *Cereb Cortex* 17:826-838.
- Pierce RC, Kumaresan V (2006): The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? . *Neuroscience and biobehavioral reviews* 30:215-238.
- Pineda D, Merchán V, Rosselli M, Ardila A (2000): Estructura factorial de la función ejecutiva en estudiantes universitarios jóvenes. *Revista de Neurología* 31 (12):1112-1118.
- Porjesz B, Begleiter H, Reich T, Van Eerdewegh P, Edenberg HJ, Foroud T, et al (1998): Amplitude of visual P3 event-related potential as a phenotypic marker for a predisposition to alcoholism: preliminary results from the COGA Project. Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 22:1317-1323.
- Portellano J (1998): Trastornos cognitivos y psicopatológicos en lesiones prefrontales. *Polibea* 48:12-16.
- Portellano J (2001): Neuropsicología del trastorno por déficit de atención. *Polibea* 58:14 – 19.
- Posner MI, Dehaene S (1994): Attentional networks. *Trends Neurosci* 17:75-79.
- Posner MI, Driver J (1992): The neurobiology of selective attention. *Curr Opin Neurobiol* 2:165-169.
- Posner MI, Petersen SE (1990): The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience* 13:25-42.
- Poulos CX, Le AD, Parker JL (1995): Impulsivity predicts individual susceptibility to high levels of alcohol self-administration. *Behavioral Pharmacology* 6:810-814.
- Quesada M, Díaz GF, Herrera RA, Tamayo PM, Rubio LR (2007): Características del electroencefalograma cuantitativo y trastornos cognitivos en pacientes alcohólicos. *Revista de Neurología* 44:81-88.
- Quintana J, Fuster J (1999): From perception to action: temporal integrative functions of prefrontal and parietal neurons. *Cerebro Cortex* 9:213 – 221.
- Raichle M, MacLeod A, Snyder A, Powers W, Gusnard D, Shulman G (2001): A default mode of brain function. *Proceedings National Academy of Sciences US A* 98:676– 682.
- Raj A, Reed E, Santana MC, Walley AY, Welles SL, Horsburgh CR, et al (2009): The associations of binge alcohol use with HIV/STI risk and diagnosis among heterosexual African American men. *Drug and alcohol dependence* 101:101-106.

- Ramaekers JG, Kuypers KP (2006): Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on behavioral measures of impulsivity: alone and in combination with alcohol. *Neuropsychopharmacology* 31:1048-1055.
- Rangaswamy M, Porjesz B, Ardekani BA, Choi SJ, Tanabe JL, Lim KO, et al (2004): A functional MRI study of visual oddball: evidence for frontoparietal dysfunction in subjects at risk for alcoholism. *NeuroImage* 21:329-339.
- Rao U, Hammen CL, London ED, Poland RE (2009): Contribution of hypothalamic-pituitary-adrenal activity and environmental stress to vulnerability for smoking in adolescents. *Neuropsychopharmacology* 34:2721-2732.
- Redish AD, Jensen S, Johnson A (2008): A unified framework for addiction: vulnerabilities in the decision process. *The Behavioral and brain sciences* 31:415-437; discussion 437-487.
- Reynolds B (2006): A review of delay-discounting research with humans: relations to drug use and gambling. *Behavioral Pharmacology* 17:651-667.
- Ricaurte GA, Yuan J, McCann UD (2000): (+/-)3,4-Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced serotonin neurotoxicity: studies in animals. *Neuropsychobiology* 42:5-10.
- Ridderinkhof K, Ullsperger M, Crone E, Nieuwenhuis S (2004): The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science* 306:443-447.
- Ridderinkhof KR (2002): Micro- and macro-adjustments of task set: activation and suppression in conflict tasks. *Psychol Res* 66:312-323.
- Ridderinkhof KR, de Vlugt Y, Bramlage A, Spaan M, Elton M, Snel J, et al (2002): Alcohol consumption impairs detection of performance errors in mediofrontal cortex. *Science* 298:2209-2211.
- Riege WH, Tomaszewski R, Lanto A, Metter EJ (1984): Age and alcoholism: Independent memory decrements. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 8:42-47.
- Rios-Lago M, Paul-Lapediza N, Munoz-Cespedes JM, Maestu F, Alvarez-Linera J, Ortiz T (2004): Functional neuroimaging applied to the study of neuropsychological rehabilitation. *Rev Neurol* 38:366-373.
- Rios M, Perianez JA, Munoz-Cespedes JM (2004): Attentional control and slowness of information processing after severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 18:257-272.
- Robbins T, Everitt B (1996): Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology* 6 (2):228-236.
- Robbins TW (2007): Shifting and stopping: fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications. *Philosophical transactions of the Royal Society of London* 362:917-932.
- Robbins TW, Arnsten AF (2009): The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annual review of neuroscience* 32:267-287.
- Robert M (2004): Good Practice in Managing the Evening and Late Night Economy: A Literature Review from an Environmental Perspective In: Minister OotDP editor. London.
- Robinson TE, Berridge KC (2003): Addiction. *Annual review of psychology* 54:25-53.
- Robinson TE, Berridge KC (2008): Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philosophical transactions of the Royal Society of London* 363:3137-3146.
- Robinson TE, Kolb B (2004): Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology* 47:33-46.

- Rockville MD (1996): *The brain and the actions of cocaine, opiates, and marijuana.*: National Institute on Drug Abuse.
- Rodriguez-Fornells A, Munte TF, Clahsen H (2002): Morphological priming in Spanish verb forms: an ERP repetition priming study. *Journal of cognitive neuroscience* 14:443-454.
- Rogers RD, Robbins TW (2001): Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Curr Opin Neurobiol* 11:250-257.
- Romero MJ, Asensio S, Palau C, Sanchez A, Romero FJ (2010): Cocaine Addiction: Diffusion Tensor Imaging study of the inferior frontal and anterior cingulate white matter. *Psychiatry research: Neuroimaging* 181:57-63.
- Rosenbloom M, Sullivan EV, Pfefferbaum A (2003): Using magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging to assess brain damage in alcoholics. *Alcohol Res Health* 27:146-152.
- Rosse RB, Riggs RL, Dietrich AM, Schwartz BL, Deutsch SI (1997): Frontal cortical atrophy and negative symptoms in patients with chronic alcohol dependence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9:280-282.
- Rubia K, Smith AB, Brammer MJ, Taylor E (2003): Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *NeuroImage* 20:351-358.
- Salgado-Pineda P, Vendrell P, Bargallo N, Falco n C, Junque C (2002): [Functional magnetic resonance in the evaluation of the activity of the anterior cingulate cortex using Stroop's paradigm]. *Rev Neurol* 34:607-611.
- Samuelson KW, Neylan TC, Metzler T, J., Lenoci M, Rothlind J, Henn-Haase C, et al (2006): Neuropsychological functioning in posttraumatic stress disorder and alcohol abuse. *Neuropsychology* 20:716-726.
- Sánchez-Moreno J, Martínez-Aran A, Colom F, Scott J, Tabares-Seisdedos R, Sugranyes G, et al (2009): Neurocognitive dysfunctions in euthymic bipolar patients with and without prior history of alcohol use. *The Journal of Clinical Psychiatry* 70:1120-1127.
- Sartor G, Umiltà C (2000): How to avoid the fallacies of cognitive subtraction in brain imaging. *Brain and Language* 74:191-212.
- Schacter DL, Addis DR, Buckner RL (2007): Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nature reviews* 8:657-661.
- Scheffers MK, Coles MG (2000): Performance monitoring in a confusing world: error-related brain activity, judgments of response accuracy, and types of errors. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 26:141-151.
- Scheffers MK, Coles MG, Bernstein P, Gehring WJ, Donchin E (1996): Event-related brain potentials and error-related processing: an analysis of incorrect responses to go and no-go stimuli. *Psychophysiology* 33:42-53.
- Scheurich A (2005): Neuropsychological functioning and alcohol dependence. *Curr Opin Psychiatry* 18:319-323.
- Schmahmann JD (1996): From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Human brain mapping* 4:174-198.
- Schmahmann JD (2010): The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychol Rev* 20:236-260.
- Schmahmann JD, Caplan D (2006): Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain* 129:290-292.

- Schmahmann JD, Pandya DN (1997): The cerebrocerebellar system. *International review of neurobiology* 41:31-60.
- Schulte T, Sullivan EV, Muller-Oehring EM, Adalsteinsson E, Pfefferbaum A (2005): Corpus callosal microstructural integrity influences interhemispheric processing: a diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex* 15:1384-1392.
- Schumann G (2007): Okey Lecture 2006: identifying the neurobiological mechanisms of addictive behaviour. *Addiction (Abingdon, England)* 102:1689–1695.
- Schweinsburg BC, Alhassoon OM, Taylor MJ, Gonzalez R, Videen JS, Brown GG, et al (2003): Effects of alcoholism and gender on brain metabolism. *Am J Psychiatry* 160:1180-1183.
- Schweinsburg BC, Taylor MJ, Alhassoon OM, Videen JS, Brown GG, Patterson TL, et al (2001): Chemical pathology in brain white matter of recently detoxified alcoholics: a 1H magnetic resonance spectroscopy investigation of alcohol-associated frontal lobe injury. *Alcohol Clin Exp Res* 25:924-934.
- Segebarth C, Belle V, Delon C, Massarelli R, Decety J, Le Bas J, et al (1994): Functional MRI of the human brain: predominance of signals from extracerebral veins. *NeuroReport* 5:813-816.
- Seitz D, Widmann U, Seeger U, Nagele T, Klose U, Mann K, et al (1999): Localized proton magnetic resonance spectroscopy of the cerebellum in detoxifying alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 23:158-163.
- SET (2009): Documento de Consenso para el Abordaje de las Adicciones desde las Neurociencias. Valencia: Sociedad Española de Toxicomanías. Disponible en: <http://www.setox.org/archivos/DocConsensoNeurocienciasAdicciones2009.pdf>.
- SET (2011): Neurociencia y Adicción. Extremadura: Sociedad Española de Toxicomanías. Disponible en: <http://www.drogasextremadura.com/archivos/NEUROCIENCIA-Y-ADICCIÓN-2011.pdf>
- Shallice T, Burgess P (1996): The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour. *Philosophical transactions of the Royal Society of London* 351:1405-1411; discussion 1411-1402.
- Shallice T, Burgess PW (1991): Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain* 114 (Pt 2):727-741.
- Shallice T, Stuss DT, Picton TW, Alexander MP, Gillingham S (2008): Mapping task switching in frontal cortex through neuropsychological group studies. *Frontiers in neuroscience* 2:79-85.
- Sharma D, Albery IP, Cook C (2001): Selective attentional bias to alcohol-related stimuli in problem drinkers and non-problem drinkers. *Addiction* 96:285–295.
- Shear PK, Jernigan TL, Butters N (1994): Volumetric magnetic resonance imaging quantification of longitudinal brain changes in abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 18:172-176.
- Shipman SL, Astur RS (2008): Factors affecting the hippocampal BOLD response during spatial memory. *Behavioural brain research* 187:433-441.
- Shulman GL, Corbetta M, Buckner RL, Raichle ME, Fiez JA, Miezin FM, et al (1997): Top-down modulation of early sensory cortex. *Cereb Cortex* 7:193-206.
- Simmonds DJ, Fotedar SG, Suskauer SJ, Pekar JJ, Denckla MB, Mostofsky SH (2007): Functional brain correlates of response time variability in children. *Neuropsychologia* 45:2147-2157.
- Simmonds DJ, Pekar JJ, Mostofsky SH (2008): Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activation associated with response inhibition is task-dependent. *Neuropsychologia* 46:224-232.

- Simon JR (1969): Reactions toward the source of stimulation. *J Exp Psychol* 81:174-176.
- Simon JR, Berbaum K (1969): Effect of conflicting cues on information processing: The “Stroop effect” vs. the “Simon effect.” *Acta Psychologica* 73:159-170.
- Sinha R, Garcia M, Paliwal P, Kreek MJ, Rounsaville BJ (2006): Stress-induced cocaine craving and hypothalamic-pituitary-adrenal responses are predictive of cocaine relapse outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 63:324-331.
- Sohlberg MM, Mateer CA (2001): Improving attention and managing attentional problems. Adapting rehabilitation techniques to adults with ADD. *Annals of the New York Academy of Sciences* 931:359-375.
- Solinas M, Chauvet C, Thiriet N, El Rawas R, Jaber M (2008): Reversal of cocaine addiction by environmental enrichment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105:17145-17150.
- Soloff PH, Lynch KG, Moss HB (2000): Serotonin, impulsivity, and alcohol use disorders in the older adolescent: a psychobiological study. *Alcohol Clin Exp Res* 24:1609-1619.
- Sonuga-Barke EJ, Castellanos FX (2007): Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 31:977-986.
- Spadoni AD, Norman AL, Schweinsburg AD, Tapert SF (2008): Effects of family history of alcohol use disorders on spatial working memory BOLD response in adolescents. *Alcohol Clin Exp Res* 32:1135-1145.
- Spreng RN, Grady CL (2009): Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *Journal of cognitive neuroscience* 22:1112-1123.
- Squire LR, Amaral DG, Press GA (1990): Magnetic resonance imaging of the hippocampal formation and mammillary nuclei distinguish medial temporal lobe and diencephalic amnesia. *J Neurosci* 10:3106–3117.
- Stairs DJ, Bardo MT (2009): Neurobehavioral effects of environmental enrichment and drug abuse vulnerability. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 92:377-382.
- Stansfield KH, Kirstein CL (2005): Neurochemical effects of cocaine in adolescence compared to adulthood. *Brain Research. Developmental Brain Research* 159:119–125.
- Stark C, Squire L (2001): When zero is not zero: The problem of ambiguous baseline conditions in fMRI. *Proceedings of the Natural Academy of Sciences USA* 98:12760-12766.
- Stefanatos GA, Wasserstein J (2001): Attention deficit/hyperactivity disorder as a right hemisphere syndrome. Selective literature review and detailed neuropsychological case studies. *Annals of the New York Academy of Sciences* 931:172-195.
- Stefanini E, Frau M, Garau MG, Garau B, Fadda F, Gessa GL (1992): Alcohol-preferring rats have fewer dopamine D2 receptors in the limbic system. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 27:127-130.
- Stehling M, Turner R, Mansfield P (1991): Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science* 254:43-50.
- Stern R, Prohaska M (1996): Neuropsychological evaluation of executive functioning. In: Dikstein J, Riba M, Oldham J editors. *Review of Psychiatry, Neuropsychiatry for clinicians*. Washington: American Psychiatric Press.

- Stroop J (1935): Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18:643-662.
- Sturmer B, Leuthold H (2003): Control over response priming in visuomotor processing: a lateralized event-related potential study. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung* 153:35-44.
- Sturmer B, Leuthold H, Soetens E, Schroter H, Sommer W (2002): Control over location-based response activation in the Simon task: behavioral and electrophysiological evidence. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 28:1345-1363.
- Stuss D, Benson D (1986): The frontal lobes. *Raven Press*. Nueva York.
- Stuss DT (2006): Frontal lobes and attention: processes and networks, fractionation and integration. *J Int Neuropsychol Soc* 12:261-271.
- Stuss DT, Alexander MP (2000): Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res* 63:289-298.
- Stuss DT, Alexander MP (2007): Is there a dysexecutive syndrome? *Philosophical transactions of the Royal Society of London* 362:901-915.
- Stuss DT, Knight RT (2002): *Principles of Frontal Lobe Function*. New York: Oxford University Press.
- Stuss DT, Levine B (2002): Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annual review of psychology* 53:401-433.
- Sullivan E, Rosenbloom M, Pfefferbaum A (2000a): Pattern of motor and cognitive performance in detoxified alcoholic men. *Alcoholism Clinical and Experimental Research* 24:611-621.
- Sullivan EV (2003): Compromised pontocerebellar and cerebellothalamocortical systems: speculations on their contributions to cognitive and motor impairment in nonamnesic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 27:1409-1419.
- Sullivan EV, Deshmukh A, De Rosa E, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A (2004): Striatal volume deficits in alcoholism with and without Korsakoff's Syndrome (abstr). *Neuropsychopharmacology* 29 (Supplement 1):S188.
- Sullivan EV, Deshmukh A, Desmond JE, Lim KO, Pfefferbaum A (2000b): Cerebellar volume decline in normal aging, alcoholism, and Korsakoff's syndrome: relation to ataxia. *Neuropsychology* 14:341-352.
- Sullivan EV, Fama R, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A (2002): A profile of neuropsychological deficits in alcoholic women. *Neuropsychology* 16:74-83.
- Sullivan EV, Harding AJ, Pentney R, Dlugos C, Martin PR, Parks MH, et al (2003): Disruption of frontocerebellar circuitry and function in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 27:301-309.
- Sullivan EV, Lane B, Rosenbloom MJ, Deshmukh A, Desmond J, Lim KO, et al (1999): In vivo mammillary body volume deficits in amnesic and nonamnesic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 23:1629-1636.
- Sullivan EV, Marsh L (2003): Hippocampal volume deficits in alcoholic Korsakoff's syndrome. *Neurology* 61:1716-1719.
- Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH, Lim KO, Pfefferbaum A (1995): Anterior hippocampal volume deficits in nonamnesic, aging chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 19:110-122.
- Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH, Lim KO, Pfefferbaum A (1996): Relationship between alcohol withdrawal seizures and temporal lobe white matter volume deficits. *Alcohol Clin Exp Res* 20:348-354.

- Sullivan EV, Pfefferbaum A (2001): Magnetic resonance relaxometry reveals central pontine abnormalities in clinically asymptomatic alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res* 25:1206–1212.
- Sullivan EV, Pfefferbaum A (2005): Neurocircuitry in alcoholism: a substrate of disruption and repair. *Psychopharmacology* 180:583-594.
- Sunaert S, Dymarkowski S, Van Oostende S, Van Hecke P, Wilms G, Marchal G (1998): Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) visualises the brain at work. *Acta Neurologica of Belgium* 98:8-16.
- Taki Y, Kinomura S, Sato K, Goto R, Inoue K, Okada K, et al (2006): Both global gray matter volume and regional gray matter volume negatively correlate with lifetime alcohol intake in non-alcohol-dependent Japanese men: a volumetric analysis and a voxel-based morphometry. *Alcohol Clin Exp Res* 30:1045-1050.
- Tanabe J, Thompson L, Claus E, Dalwani M, Hutchison K, Banich MT (2007): Prefrontal cortex activity is reduced in gambling and nongambling substance users during decision-making. *Human Brain Mapping* 28:1276-1286.
- Tanabe J, Tregellas J, Dalwani M, Thompson L, Owens E, Crowley T, et al (2009): Medial orbitofrontal cortex gray matter is reduced in abstinent substance-dependent individuals. *Biological psychiatry* 65:160-164.
- Tapert S, Cheung E, Brown G, Frank L, Paulus M, Schweinsburg A, et al (2003): Neural response to alcohol stimuli in adolescents with alcohol use disorder. *Archives General Psychiatry* 60:727-735.
- Tapert SF, Brown GG, Baratta MV, Brown SA (2004a): fMRI BOLD response to alcohol stimuli in alcohol dependent young women. *Addict Behav* 29:33-50.
- Tapert SF, Brown GG, Kindermann SS, Cheung EH, Frank LR, Brown SA (2001): fMRI measurement of brain dysfunction in alcohol-dependent young women. *Alcohol Clin Exp Res* 25:236-245.
- Tapert SF, Schweinsburg AD, Barlett VC, Brown SA, Frank LR, Brown GG, et al (2004b): Blood oxygen level dependent response and spatial working memory in adolescents with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 28:1577-1586.
- Taylor JR, Horger BA (1999): Enhanced responding for conditioned reward produced by intra-accumbens amphetamine is potentiated after cocaine sensitization. *Psychopharmacology* 142:31-40.
- Taylor SF, Kornblum S, Lauber EJ, Minoshima S, Koeppe RA (1997): Isolation of specific interference processing in the Stroop task: PET activation studies. *NeuroImage* 6:81-92.
- Thomason ME, Chang CE, Glover GH, Gabrieli JD, Greicius MD, Gotlib IH (2008): Default-mode function and task-induced deactivation have overlapping brain substrates in children. *NeuroImage* 41:1493-1503.
- Thulborn K, Waterton J, Matthews P, Radda G (1982): Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood and high field. *Biochimica et Biophysica Acta* 714:265-270.
- Tirapu-Ustarroz J, Garcia-Molina A, Luna-Lario P, Roig-Rovira T, Pelegrin-Valero C (2008a): [Models of executive control and functions (I)]. *Rev Neurol* 46:684-692.
- Tirapu-Ustarroz J, Garcia-Molina A, Luna-Lario P, Roig-Rovira T, Pelegrin-Valero C (2008b): [Models of executive control and functions. II]. *Rev Neurol* 46:742-750.
- Tirapu J, Casi A, Ugarteburu I (1997): Aplicación de las técnicas de modificación de conducta al daño cerebral. In: Pelegrín C, Muñoz Céspedes JM, Quemada JI

- editors. *Neuropsiquiatría del daño cerebral traumático Aspectos clínicos y terapéuticos*. Barcelona: Prous Science.
- Tirapu J, Martínez M, Casi A, Albéniz A, Muñoz J (1999): Evaluación de un programa de rehabilitación en grupo para pacientes afectados por síndromes frontales. *Análisis y Modificación de Conducta* 25 (101):405 – 428.
- Toga AW, Thompson PM, Sowell ER (2006): Mapping brain maturation. *Trends in Neurosciences* 29:148–159.
- Tokunaga S, Silvers JM, Matthews DB (2006): Chronic intermittent ethanol exposure during adolescence blocks ethanol-induced inhibition of spontaneously active hippocampal pyramidal neurons. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 30:1-6.
- Tomasi D, Goldstein RZ, Telang F, Maloney T, Alia-Klein N, Caparelli EC, et al (2007): Cocaine abusers have widespread disruption in brain activation patterns to a working memory task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Toro R, Fox PT, Paus T (2008): Functional coactivation map of the human brain. *Cereb Cortex* 18:2553-2559.
- Turner R (1994): Magnetic Resonance Imaging of brain function. *Annals of neurology* 35:637-638.
- Turner R, Howseman A, Ress G, Josephs O, Friston K (1998): Functional magnetic resonance imaging of the human brain: data acquisition and analysis. *Experimental Brain Research* 123:5-12.
- Turner R, Le Bihan D, Moonen C, Despres D, Frank J (1991): Echo-Planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magnetic Resonance in Medicine* 22:159-166.
- Ullsperger M, Bylsma LM, Botvinick MM (2005): The conflict adaptation effect: it's not just priming. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience* 5:467-472.
- Ullsperger M, von Cramon DY (2001): Subprocesses of performance monitoring: a dissociation of error processing and response competition revealed by event-related fMRI and ERPs. *NeuroImage* 14:1387-1401.
- Van den Bergh BRH, Mulder EJH, Mennes M, Glover V (2005): Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 29:237-258.
- van Leijenhorst L, Crone EA, Bunge SA (2006): Neural correlates of developmental differences in risk estimation and feedback processing. *Neuropsychologia* 44:2158–2170.
- Van Veen V, Carter C (2002a): The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiology and behavior* 77: 477-482.
- Van Veen V, Carter CS (2002b): The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. *Journal of cognitive neuroscience* 14:593-602.
- van Veen V, Carter CS (2005): Separating semantic conflict and response conflict in the Stroop task: a functional MRI study. *NeuroImage* 27:497-504.
- van Veen V, Carter CS (2006): Error detection, correction, and prevention in the brain: a brief review of data and theories. *Clin EEG Neurosci* 37:330-335.
- van Veen V, Cohen JD, Botvinick MM, Stenger VA, Carter CS (2001): Anterior cingulate cortex, conflict monitoring, and levels of processing. *NeuroImage* 14:1302-1308.
- Vanzetta I, Grinvald A (1999): Increased cortical oxydative metabolism due to sensory stimulation: implications for functional brain imaging. *Science* 286:1555-1558.

- Vendrell P, Junque C, Pujol J, Jurado M (1995): The role of prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia* 33 (3):341-352.
- Verdejo-Garcia A, Bechara A (2009): A somatic marker theory of addiction. *Neuropharmacology* 56 Suppl 1:48-62.
- Verdejo-Garcia A, Bechara A (2010): Neuropsychology of executive functions. *Psicothema* 22:227-235.
- Verdejo-Garcia A, Lawrence AJ, Clark L (2008): Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 32:777-810.
- Verdejo-Garcia A, Perez-Garcia M (2007): Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology* 190:517-530.
- Verdejo-Garcia A, Perez-Garcia M, Bechara A (2006): Emotion, decision-making and substance dependence: a somatic-marker model of addiction. *Current neuropharmacology* 4:17-31.
- Verdejo-Garcia A, Toribio I, Orozco C, Puente KL, Perez-Garcia M (2005): Neuropsychological functioning in methadone maintenance patients versus abstinent heroin abusers. *Drug and alcohol dependence* 78:283-288.
- Verdejo-García AJ, López-Torrecillas F, Giménez CO, Pérez-García M (2004): Clinical implications and methodological challenges in the study of the neuropsychological correlates of cannabis, stimulant, and opioid abuse. *Neuropsychology Review* 14:1-41.
- Verdejo A, Orozco-Giménez C, Meersmans Sánchez-Jofre M, Aguilar de Arcos F, Pérez-García (2004): Impacto de la gravedad del consumo de drogas de abuso sobre distintos componentes de la función ejecutiva. *Revista de Neurología* 38:1109-1116.
- Victor M, Adams RD, Collins GH (1989): The Wernicke-Korsakoff syndrome and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition. *2nd edn FA Davis, Philadelphia*.
- Volkow N, Fowler J, Wang G (2003): The addicted human brain: insights from imaging studies. *The Journal Clinical Investigation* 111:1444-1451.
- Volkow N, Fowler J, Wang G, Hitzemann R, Logan J, Schlyer D, et al (1993): Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 14:169-177.
- Volkow ND (2004): Imaging the addicted brain: from molecules to behavior. *J Nucl Med* 45.
- Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS, Sedler M, et al (2001): Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 158:2015-2021.
- Volkow ND, Ma Y, Zhu W, Fowler JS, Li J, Rao M, et al (2008): Moderate doses of alcohol disrupt the functional organization of the human brain. *Psychiatry research* 162:205-213.
- Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, Fowler JS, Telang F, Wang R, et al (2010): Effects of low-field magnetic stimulation on brain glucose metabolism. *NeuroImage* 51:623-628.
- Volkow ND, Wang GJ, Begleiter H, Porjesz B, Fowler JS, Telang F, et al (2006a): High levels of dopamine D2 receptors in unaffected members of alcoholic families: possible protective factors. *Arch Gen Psychiatry* 63:999-1008.

- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Gifford A, et al (1999): Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *Am J Psychiatry* 156:1440-1443.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Hitzemann R, Ding YS, et al (1996): Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 20:1594-1598.
- Volkow ND, Wang GJ, Ma Y, Fowler JS, Wong C, Jayne M, et al (2006b): Effects of expectation on the brain metabolic responses to methylphenidate and to its placebo in non-drug abusing subjects. *NeuroImage* 32:1782-1792.
- Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Jayne M, et al (2007): Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement. *J Neurosci* 27:12700-12706.
- Vuchinich RE, Simpson CA (1998): Hyperbolic temporal discounting in social drinkers and problem drinkers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 6:292–305.
- Wager T, Jonides J, Reading S (2004): Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. *NeuroImage* 22:1679– 1693.
- Wager TD, Smith EE (2003): Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience* 3:255-274.
- Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Abumrad NN, Hitzemann RJ, et al (1997): Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 16:174-182.
- Weijers HG, Wiesbeck GA, Boning J (2001): Reflection-impulsivity, personality and performance: a psychometric and validity study of the Matching Familiar Figures Test in detoxified alcoholics. *Personality and Individual Differences* 31:731–754.
- Whalen PJ, Bush G, McNally RJ, Wilhelm S, McNerney SC, Jenike MA, et al (1998): The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. *Biological psychiatry* 44:1219-1228.
- Whiteside SP, Lynam DR (2001): The five factor model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. 30, . *Personality and Individual Differences* 30:669–689.
- Whiteside SP, Lynam DR (2003): Understanding the role of impulsivity and externalizing psychopathology in alcohol abuse: application of the PPS impulsive behavior scale. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 11:210-217.
- Winlow S, Hall S (2006): *Violent night. Urban Leisure and Contemporary Culture* Nueva York: Berg.
- Wuethrich B (2001): Neurobiology. Does alcohol damage female brains more? . *Science* 291:2077-2079.
- Xiao L, Bechara A, Grenard LJ, Stacy WA, Palmer P, Wei Y, et al (2009): Affective decision-making predictive of Chinese adolescent drinking behaviors. *Journal of the International of Neuropsychological Society* 15:547-557.
- Yeh PH, Simpson K, Durazzo TC, Gazdzinski S, Meyerhoff DJ (2009): Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) of diffusion tensor imaging data in alcohol dependence: abnormalities of the motivational neurocircuitry. *Psychiatry research* 173:22-30.

- Yehuda S, Rabinovitz S, Mostofsky DI (2006): Nutritional deficiencies in learning and cognition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 43 Suppl 3:S22-25.
- Yohman JR, Parsons OA (1985): Intact verbal paired-associate learning in alcoholics. *Journal of Clinical Psychology* 41:844-851.
- Yoo SY, Roh MS, Choi JS, Kang DH, Ha TH, Lee JM, et al (2008): Voxel-based morphometry study of gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Korean medical science* 23:24-30.
- Yücel M, Lubman DI, Solowij N, Brewer WJ (2007): Understanding drug addiction: a neuropsychological perspective. *The Australian and New Zealand Journal of psychiatry* 41:957-968.
- Zettler JI, Stollery BT, Weinstein AM, Lingford-Hughes AR (2006): Attentional bias for alcohol-related information in adolescents with alcohol-dependent parents. *Alcohol Alcohol* 41:426-30.
- Zuckerman M, Kuhlman D, Joireman J, Teta P, Kraft M (1993): A comparison of the three structural models for the personality: the big three, the big five and the alternative five. *Journal of Personality and Social Psychology* 65:747-768.
- Zysset S, Muller K, Lohmann G, von Cramon DY (2001): Color-word matching stroop task: separating interference and response conflict. *NeuroImage* 13:29-36.

9. ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento Informado.

Anexo 2. Documento de Información sobre la realización de Resonancia Magnética Funcional.

Anexo 3. Autorización del Comité de Ensayos e Investigación Clínica del Hospital Arnau de Villanova de Valencia

Anexo 1. Consentimiento Informado.

Consentimiento Informado.

D.....DNI:.....
que reside en.....ciudad de.....

Ha recibido del grupo de investigación de la universidad CEU-Cardenal Herrera información e instrucciones claras sobre el proyecto de “Neurobiología y neuroimagen en drogadicción. Mecanismos fisiopatológicos implicados en el abuso de cocaína y alcohol” para la colaboración como participante en tareas de investigación.

Manifiesto:

- Que he sido informado suficientemente del objetivo del proyecto de investigación.
- Que estoy de acuerdo y acepto participar en el mismo voluntariamente.
- Que, salvaguardando siempre mi derecho a la intimidad y protección de datos, acepto que los datos derivados de mi participación puedan ser utilizados para la divulgación científica.

El Interesado
DNI:
Fdo:

El Investigador
DNI:
Fdo:

En Valencia a de.....de 2008/9

Anexo 2. Documento de Información sobre la realización de la RM.

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO PARA LA REALIZACIÓN DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL EN EL DESARROLLO DE UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN TITULADO: “NEUROIMAGEN Y NEUROBIOLOGÍA EN DROGADICCIÓN”

¿QUE SE LE VA A REALIZAR?

Se le va a realizar una exploración (Resonancia Magnética) para estudiar la respuesta de actividad cerebral ante estímulos que requieren una respuesta rápida y a estímulos condicionados. Para ello, como en todo estudio por RM, se le introducirá tumbado en el interior de un imán y se le someterá a un campo magnético. En esta exploración se le proporcionarán unas gafas especiales para la visualización de los estímulos de la tarea a los que usted deberá de responder mediante unas botoneras.

En este estudio específico no es necesario la administración de contraste paramagnético.

Debe permanecer en todo momento tranquilo y sin moverse. Es conveniente que nos comunique previamente si padece fobia a los sitios cerrados.

Se le realizará un examen de orina rutinario al llegar al hospital. Es importante que en las últimas 48 horas no haya consumido ningún tipo de sustancia. Si así fuera debe comunicarlo al personal médico y sanitario en cuyo caso no se podrá realizar la exploración ese día.

Es importante que nos comunique si lleva **alguna prótesis o implante que contenga metal (como marcapasos, neuroestimulador, prótesis en el oído, clip quirúrgico), o algún cuerpo extraño metálico (como salpicaduras de soldadura, tatuajes, esquiras, etc.).**

El Interesado
DNI:
Fdo:

El Investigador
DNI:
Fdo:

En Valencia a de.....de 2008/9

Anexo 3. Autorización del Comité de Ensayos e Investigación Clínica del Hospital Arnau de Villanova de Valencia



AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT

Departament 6 · València · Arnau de Vilanova



GENERALITAT VALENCIANA
Agència Valenciana de Salut
Hospital Arnau de Vilanova · Departament 6
Comité Ético de Investigación Clínica

Por la presente se comunica que el C.E.I.C. del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, reunido el 29 de OCTUBRE del 2007 (Acta Nº II), se pronuncia **favorablemente** al proyecto de investigación titulado: " NEUROBIOLOGIA Y NEUROIMAGEN EN DROGADICCIÓN. MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS IMPLICADOS EN EL ABUSO DE COCAINA Y ALCOHOL"

Estudio presentado por el Dr. Francisco Javier Romero Gómez. Fundación Universitaria San Pablo CEU. Facultad Ciencias Experimentales y de la Salud; U.C. Herrera.



Fdo.: DR. D. Vicente Alberola Candel
Presidente del C.E.I.C.

Fecha: 29/10/2007

PO8042