



Un marcador somático de la adicción

Propuesta teórica

Título original: A somatic-marker theory of addiction

Cita: Antonio Verdejo-García and Antoine Bechara. A somatic-marker theory of addiction. Published in final edited form as: *Neuropharmacology*. 2009 ; 56(Suppl 1): 48–62. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2635337/>

Un modelo de "marcador somático" podría explicar la "miopía para el futuro" de sujetos con antecedentes de abuso crónico de drogas manifestada en la alteración de las decisiones del comportamiento.

Introducción

Varios son los modelos que se han aplicado para el fenómeno del uso compulsivo de drogas, pero desde el punto de vista de la neuropsicología dicho problema puede ser descrito como una condición asociada a la disfunción de mecanismos cerebrales que intervienen en la capacidad de tomar decisiones. Así, en los drogadictos, se considera que esta capacidad similar a la observada en los pacientes con lesiones de la corteza prefrontal ventromedial y orbitofrontal (CPVO), caracterizados por una marcada falta de memoria para las consecuencias a largo plazo de sus decisiones, y la imposibilidad de aprender de los errores repetidos. Tales pacientes tienden a conservar la inteligencia normal, la memoria y otras funciones cognitivas complejas, pero su capacidad de experimentar y expresar emociones normalmente y su comportamiento social presentan alteraciones notables. Estos pacientes comienzan a hacer elecciones que a menudo los provocan pérdidas financieras, de la posición social y hasta de la familia y los amigos. Comparando los perfiles cognitivos y del comportamiento de los pacientes con lesión de la CPVO y los de los drogadictos, se ha postulado que éstos sufren una alteración en la toma de decisiones semejante a la de aqueos, quienes al tener que decidir se enfrentan a la obtención de una recompensa inmediata pero con consecuencias negativas a largo plazo. Estos pacientes tienden elegir la recompensa inmediata, a pesar de las consecuencias futuras negativas graves. Así, los individuos drogadictos comparten con pacientes con lesiones de la CPVO un cierto grado "de miopía" para el futuro. Por otra parte, como los pacientes con lesión de la CPVO, estos individuos parecen no tener conciencia de padecer un problema; tienden a negarlo, minimizarlo o explicar su comportamiento.

El objetivo de este artículo es aplicar un modelo de "marcador somático" para explicar la "miopía para el futuro", de muchos individuos con antecedentes de abuso crónico de drogas, manifestada en las alteraciones de las decisiones del comportamiento.

Modelo del marcador somático para la adicción a las drogas

Descripción general

El modelo del marcador somático originalmente propuesto por Damasio (1994) proporciona un marco en el nivel sistémico neuroanatómico y cognitivo para la toma de decisiones, y las elecciones, de acuerdo a los resultados a largo plazo en lugar de los resultados a corto plazo. El término somático se refiere a la recolección de respuestas corporales y cerebrales que son el sello de las respuestas afectivas y emocionales. Los marcadores somáticos son una instancia especial de sensaciones generadas de las emociones y sentimientos que han estado conectados mediante el aprendizaje de resultados futuros anticipados para ciertos escenarios. Cuando un marcador somático negativo es yuxtapuesto a una combinación de resultados futuros particulares funciona como una señal de alarma. En cambio, cuando se yuxtapone un marcador somático positivo se convierte en un faro de incentivo. Esta es la esencia de la Hipótesis del Marcador Somático, de Damasio.

Los autores atribuyen a los drogadictos la dificultad para "tomar decisiones favorables en la vida real" como un defecto en los circuitos neurales que intervienen en la acción de este mecanismo afectivo/emocional (marcadores somáticos). Más específicamente, el conflicto de decidir si tomar una droga o no queda resuelto cuando las señales somáticas se activan mediante el sistema neural, en el que la amígdala es una estructura fundamental, o prevalece el sistema nervioso reflexivo, en el que la zona medial orbitofrontal/CPVO es una estructura clave. La amígdala detecta o reconoce las características ambientales que son fuentes potenciales de placeres inmediatos, o de satisfacción de las necesidades homeostáticas, como el alivio inmediato del estrés o la abstinencia. A su vez, esto desencadena respuestas en otras áreas del cerebro que pueden llegar a ser traducidas como sentimientos de deseo, anticipación, e instan a buscar la compensación por las drogas en ese momento. Es importante señalar que el funcionamiento del sistema reflexivo, en el que la CPVO es una estructura importante, depende de la integridad de dos conjuntos de sistemas neurales: uno, es esencial para la memoria de trabajo y los procesos ejecutivos (inhibición, planificación, flexibilidad cognitiva), en el que la corteza prefrontal dorsolateral (CPDL) es el sustrato más importante. Otro sistema es fundamental para el proceso emocional, en el que la corteza insular y la cíngula posterior (corteza precuneada) son estructuras clave. La CPVO hace el papel de acoplamiento de esos dos sistemas juntos. Los daños o la disfunción de cualquiera de estos sistemas, incluida la CPDL, pueden alterar indirectamente el normal funcionamiento de la CPVO, y por lo tanto, poner en peligro el funcionamiento normal del sistema refleivo.

Los autores manifiestan que estudios anteriores han demostrado que la alteración de la memoria de trabajo y otras funciones ejecutivas en las personas que abusan de drogas también pueden llevar a una mala capacidad para la toma de decisiones, por su ya conocida dependencia de la integridad de la CPVO. Sin embargo, es importante señalar que la relación entre la toma de decisiones y la memoria de trabajo (y sus procesos ejecutivos) es asimétrica en la naturaleza, es decir, puede ocurrir un déficit en la toma de decisiones vinculado a la CPVO, independientemente de cualquier déficit de la memoria de trabajo. Sin

embargo, una memoria de trabajo deficitaria compromete la memoria de la toma de decisiones. Así, durante el proceso de ponderar las decisiones, las perspectivas inmediatas y futuras de una opción pueden desencadenar numerosas señales afectivas/emocionales (somáticas) que entran en conflicto entre sí. Sin embargo, al final del proceso, emerge una señal positiva o negativa general. Se ha sugerido que el mecanismo que determina la valencia de esta señal dominante es coherente con los principios de la selección natural. En otras palabras, las señales más fuertes obtienen una ventaja selectiva sobre las más débiles hasta que un ganador se lleva todo, y en general, emerge un patrón más dominante, de señalización afectiva, el cual después puede actuar en sistemas neurales adecuados para modular el sentimiento, la cognición y el comportamiento, en cuanto a la decisión de si buscar la droga o no.

Hay al menos dos tipos fundamentales de disfunciones de esta señal, donde esta señal a su vez se torna favorable para obtener resultados inmediatos: (1) una hiperactividad de la amígdala o el sistema impulsivo que exagera el impacto de la recompensa de los incentivos disponibles y, (2) la hipoactividad en la corteza prefrontal o del sistema de reflexión, que previene las consecuencias a largo plazo, de una acción determinada. Los individuos drogodependientes pueden estar afectados por alguna de estas dos disfunciones.

Inducción de estados somáticos: el papel de la amígdala, la ínsula, y la corteza prefrontal

Los estados somáticos pueden ser inducidos a partir de (1) inductores primarios y, 2) inductores secundarios. Los estímulos inductores primarios innatos o aprendidos inducen estados agradables o desagradables (somáticos) en forma automática y obligatoria. El encuentro real de un fármaco por un drogadicto es un ejemplo de inductor primario. Los autores han argumentado que la amígdala es un sustrato importante en el sistema nervioso, necesario para activar los estados somáticos de los inductores primarios. Este estado somático es evocado a través de las estructuras efectoras como los núcleos autonómicos del tronco cerebral y el hipotálamo, que producen cambios en el medio interno y las estructuras viscerales, junto con estructuras efectoras tales como el núcleo estriado ventral (que incluye el núcleo accumbens), la sustancia gris periacueductal y otros núcleos del tallo cerebral, que producen cambios en la expresión facial y un enfoque específico o conductas de abstinencia. Un estudio reciente con imágenes de resonancia magnética han demostrado que los consumidores de cocaína muestran un aumento en la activación de la amígdala y del cuerpo estriado ventral en respuesta a imágenes "invisibles" de la cocaína que se presentan fuera del tiempo de ventana (aproximadamente <33 milisegundos). Esta respuesta pre-atenta ha sido también vinculada en la actividad de la amígdala de los fóbicos expuestos a imágenes "invisibles" del objeto fóbico. Ambos casos reflejan la automaticidad de las señales emocionales provocadas por la amígdala ante el contenido específico de inductores primarios.

Cuando un consumidor de drogas encuentra señales de la droga, las señales afectivas/emocionales (somáticas) provocadas por estas señales pueden quedar inconscientes o llegar a ser experimentadas subjetivamente como un sentimiento de deseo, anticipación o ganas de tomar la droga. Se ha sugerido que la ínsula juega un papel clave en la traducción de las señales fisiológicas en bruto que son el sello de un estado somático que se experimenta subjetivamente como un sentimiento. Sin embargo, también se ha adjudicado a otras regiones neurales como importantes para este proceso, como las cortezas somatosensoriales adyacentes (denominados S1 y S2, la corteza cingulada y, específicamente, la cingulada posterior (o región precuneada). Este mismo sistema nervioso es también importante para el desarrollo de patrones del estado somático que pueden ser evocados en un momento futuro, al recordar

una experiencia emocional anterior. En otras palabras, después de que un estado somático se ha sido disparado por un inductor primario y se ha experimentado al menos una vez, se forma un patrón de ese estado somático. La posterior presentación de un estímulo que evoca recuerdos de un inductor primario específico funcionará entonces como un inductor secundario. Se presume que los inductores secundarios vuelven a activar el modelo del estado somático al que pertenece un determinado inductor primario. Por ejemplo, el recuerdo o la imaginación de la experiencia de una droga activa el patrón del estado somático perteneciente al encuentro real anterior con esa droga. Esta noción ha sido elaborada en el modelo de adicción I-RISA, que postula que la promulgación de los inductores secundarios activa la corteza orbitofrontal y la corteza cingulada produciendo un aumento de la sensación de sed y, posiblemente, una disminución del control inhibitorio. Sin embargo, el estado somático generado por el recuerdo o la imaginación de la utilización de un medicamento (inductor secundario) suele ser más débil que el provocado por el uso real esa droga (inductor primario).

Siempre que las representaciones del estado somático en la ínsula (y la corteza somatosensorial relacionada) se desarrollen normalmente, la aparición de estados somáticos por inductores secundarios se torna dependiente de circuitos corticales en los que la CPVO desempeña un papel crítico. Mientras que en la inducción primaria la amígdala conecta las características sensoriales de los estímulos ambientales con las estructuras efectoras que participan en la activación de los estados somáticos, en la inducción secundaria relaciona la CPVO (1) con los escenarios recordados o imaginados, con el apoyo de los sistemas neurales importantes para la memoria, tales como la CPDL (para la memoria de trabajo) y el hipocampo; (2) sistemas neurales que participan en las representaciones de los estados somáticos, como la ínsula, la corteza somatosensorial y la corteza cingulada posterior/región precuneada. De este modo, los inductores secundarios se generan por los "pensamientos" y "recuerdos" del inductor primario. Este proceso es más reflexivo y se centra más en las respuestas afectivas/emocionales asociadas a los resultados esperados (es decir, el sistema de reflexión). El recuerdo o la imaginación de una experiencia de droga, o la reflexión sobre la terrible sensación de "resaca" y de suspensión de la droga, son todos ejemplos de inductores secundarios. Hay cada vez más evidencia de que la CPVO se vuelve disfuncional en los consumidores crónicos de drogas. Por otra parte, los estudios de neuroimágenes funcionales han demostrado que la activación de la CPVO, es más marcada cuando los drogadictos están expuestos a estímulos relacionados con drogas o cuando se someten a desafíos farmacológicos que imitan el efecto de la droga de elección. Estos resultados establecen un vínculo entre el uso crónico de drogas y la función de la CPVO, conocida por ser importante para la toma de decisiones ventajosas en el largo plazo.

A la luz de la evidencia más reciente, que demuestra que los accidentes cerebrovasculares que dañan la ínsula tienden literalmente a acabar con el deseo de fumar de los individuos previamente adictos al cigarrillos, es posible que haya que definir mejor la función específica de la ínsula en la adicción.

Anatómicamente, la ínsula está bien conectada tanto con el sistema impulsivo (donde la amígdala es la estructura dominante) como con el sistema reflexivo (donde prevalece la CPVO). Sin embargo, según lo indicado antes, la ínsula, y especialmente la ínsula anterior, también se organiza anatómicamente de una manera tal que recibe señales de todas las vísceras (es decir, del propio cuerpo). Por lo tanto, los estímulos incentivos (por ej., las señales de la droga) pueden motivar al individuo e instigar las respuestas de acercamiento en lo referente a sí mismos, a través del "sistema impulsivo". Sin embargo, los factores internos asociados a los estados de privación (como la suspensión de la droga) son tomados como una

“puerta” que determina cómo la entrada de incentivos excita los circuitos de motivación relacionados con el sistema impulsivo. En la adicción, esta visión con respecto a la importancia de estos estados homeostáticos ha comenzado a dibujar la atención. Este proceso parece depender de la ínsula. Del cuerpo surgen lazos de realimentación que reflejan el estado de las vísceras y la homeostasis mediados por la ínsula que ajustarán la intensidad de las actividades dentro de los sistemas impulsivo y reflexivo, sensibilizando así el sistema impulsivo y, potencialmente, controlando la inhibición del sistema de reflexión. Otra posibilidad es que la mayor señalización de la ínsula puede "secuestrar" la función del sistema de reflexión, de tal manera que obliga a formular planes de acción para buscar y adquirir la droga, con el fin de satisfacer las necesidades urgentes del cuerpo, en lugar de pronosticar las consecuencias negativas de tales acciones y controlar el sistema impulsivo.

Funcionamiento de los estados somáticos: el papel del estriado, la corteza cingular anterior y la zona motora complementaria

Durante la evaluación de una decisión, se desencadenan estados somáticos a partir de inductores primarios (señal de droga) o secundarios (pensamientos acerca de las drogas y las posibles consecuencias negativas asociadas con su uso). Una vez provocada la inducción, participan al menos dos funciones importantes:

(a) Percepción del estado somático-De acuerdo con varios estudios recientes, la corteza insular se ha convertido en un sustrato neural clave que participa en la traducción de las señales fisiológicas importantes asociadas con la emoción, convirtiendo una experiencia subjetiva en un sentimiento. Esto puede incluir la sensación subjetiva que acompaña al consumo de drogas (no relacionada con la acción), o tal vez lo que se ha denominado como el “gusto” por el consumo de drogas, y también la sensación subjetiva asociada con la acción de buscar, obtener y consumir la droga, es decir, la sensación de una necesidad o deseo de la droga, o lo que se ha mencionado como el efecto “querer” del consumo de drogas. Aunque la ínsula podría ser una estructura necesaria para traducir las señales viscerales en un sentimiento subjetivo, la evidencia sugiere que no puede ser la única estructura que interviene en esta función. Por ejemplo, los estudios sobre la experiencia subjetiva del dolor han demostrado que, además de las cortezas insular y somatosensoriales adyacentes, la incomodidad y el deseo de evitar el dolor también fueron atribuidos al sector supracaloso de la corteza cingulada anterior. Del mismo modo, los estudios han puesto de manifiesto cambios en la actividad de la ínsula y la corteza somatosensorial en asociación con la “exhaltación”, o la experiencia eufórica de las dosis agudas de opiáceos y drogas estimulantes. Por otra parte, el estudio de lesiones en los seres humanos mostraron que los daños en la ínsula pueden interrumpir de manera drástica la adicción al cigarrillos, presumiblemente por el borramiento de la sensación de la necesidad de fumar. Sin embargo, otros estudios utilizando neuroimágenes funcionales han demostrado que la corteza cingulada anterior también es importante para la sensación asociada con el deseo de droga. Aunque la corteza cingulada anterior puede complementar a la ínsula en la generación de sentimientos subjetivos, es importante señalar que el sector anterior de la cíngula (en contraposición con los sectores posterior y retrosplenio) está anatómicamente en estrecha proximidad con el área motora suplementaria. Por otra parte, una amplia gama de estudios con neuroimágenes funcionales ha vinculado esta región cingular anterior con el control de los conflictos y la selección de la respuesta motora. Teniendo en cuenta que el deseo es un sentimiento relacionado con la acción de buscar, obtener y consumir la droga (es decir, querer), se plantea la cuestión de si la cíngula

anterior se relaciona con la sensación asociada al deseo, o quizás a la tendencia a actuar en esos sentimientos, es decir, para seleccionar las respuestas y generar planes de acción y de comportamiento.

b) Desviación de las decisiones de comportamiento- Para que las señales somáticas influyan en las decisiones, deben actuar en los sistemas neurales apropiados. Uno de los objetivos de la acción del estado somático es el cuerpo estriado, un núcleo que ha sido funcionalmente dividido en dos partes: una, el estriado ventral, en relación con la proyección de dopamina que recibe del área tegmentaria ventral (conocida como proyección de la dopamina mesolímbica); esta región ha sido estrechamente relacionada con la motivación y la acción asociada a la búsqueda de la recompensa de la droga. El otro, es el cuerpo estriado dorsal, que ha sido fuertemente ligado a los hábitos y el aprendizaje implícito de las acciones, que son todas las características del fenómeno de la adicción. La evidencia indica que en el cuerpo estriado, el funcionamiento de los estados somáticos es implícito, es decir, el sujeto aprende a seleccionar una respuesta correcta, pero sin medir conciencia de si la respuesta es correcta. Usando "la tarea de previsión de las consecuencias". se ha demostrado que los sujetos normales y amnésicos implícitamente aprendieron a predecir las consecuencias sin el conocimiento de las complejas normas que rigen el desempeño de la tarea. La orientación del comportamiento que se produjo sin el conocimiento de las normas de la tarea estuvo ausente en los pacientes con enfermedad de Parkinson, los que hicieron mal esa tarea. Estos hallazgos han sido replicados en los más afectados por la enfermedad de Parkinson, utilizando diferentes tareas de aprendizaje implícito. Por otra parte, los pacientes cuyo daño cerebral afecta a ambos lóbulos temporales mediales, una parte de la corteza prefrontal orbital y la corteza cingular anterior pero con indemnidad del cuerpo estriado y los ganglios basales, demostró el aprendizaje encubierto de valencias afectivas. Estos estudios sugieren que el estriado es necesario y suficiente para modificar el comportamiento a través de la influencia de los estados somáticos en un nivel encubierto (implícito). Esto apoya la idea de que esta región representa un papel en "el conocimiento sin conciencia". Esto es coherente con varias investigaciones que mostraron que el sistema amígdala-estriado ventral es importante para el aprendizaje del estímulo de recompensa de las drogas (incentivo) y el control de las señales de las drogas sobre el comportamiento. Coincidentemente con esta idea, un experimento reciente con imágenes por resonancia magnética demostró una activación importante por la cocaína de la amígdala, el cuerpo estriado ventral y el pálido ventral en un nivel absoluto en adictos a la cocaína. Por otra parte, el grado de activación de la amígdala y el pálido ventral predijo significativamente la evaluación emocional consciente "fuera de pantalla" de estas mismas imágenes.

Otro objetivo estructural relevante para la acción del estado somático en el comportamiento es el área supracallosa de la corteza cingular anterior, y la zona motora suplementaria. En el área supracallosa de la corteza cingular anterior, y tal vez el área motora suplementaria adyacente, el mecanismo de desvío en la selección de la respuesta es consciente o explícito, es decir, no es la "acción consciente de lo que está bien o mal", las decisiones son "voluntarias o "intencionales" y guiadas por el conocimiento, la conciencia y la premeditación. La evidencia muestra que la corteza cingular anterior y las regiones adyacentes desempeñan un papel en las decisiones "voluntarias" o "intencionales" que son guiados por "el conocimiento con conciencia" o cuando se requiere una nueva selección de respuestas relacionadas con una amplia gama de nuevas opciones, y cuando la selección de respuestas está impulsada por el conocimiento explícito consciente. Este concepto es coherente con los estudios sobre el abuso de drogas. De hecho, varios trabajos han mostrado que estas áreas están a menudo involucradas en la experimentación del deseo, que se relaciona con la acción de la búsqueda de la droga.

Hay otros sitios neurales donde las señales somáticas ascendentes influyen sobre la cognición. En la región lateral prefrontal dorsolateral y orbitofrontal, el mecanismo de desviación de los estados somáticos es explícito, pero en el nivel del "pensamiento" o la "memoria", y no en el de la acción del comportamiento. En otras palabras, cuando se delibera sobre varias opciones y escenarios existentes en la memoria de trabajo, el efecto de distorsión de los estados somáticos es el respaldo a algunas de las opciones y el rechazo de las demás, antes de que cualquiera de estas opciones se traduzca en acción.

Naturaleza biológica de los marcadores somáticos: papel de los sistemas de neurotransmisores

A pesar de la opinión de Damasio, que ha sugerido que las diferentes emociones y estados corporales (o estados somáticos) se caracterizan únicamente por respuestas viscerales, el hecho es que la evidencia preponderante no parece avalar esta descripción. Sin embargo, las pruebas acumuladas indicando que no existen perfiles de respuestas fisiológicas que diferencien las diversas emociones no es necesariamente imperiosa para el concepto de la hipótesis del marcador somático, ya que es probable que las respuestas viscerales sigan desempeñando su papel. Por lo tanto, los marcadores somáticos pueden ser considerados como diferenciados en el nivel del sistema nervioso central y no necesariamente en la periferia, aunque la entrada visceral periférica desempeña todavía un papel importante. Una vez que los estados somáticos provocados por inductores primarios y/o secundarios se producen en el cuerpo, un gran número de canales comunican la información del cuerpo al sistema nervioso central (por ej., la médula espinal y el nervio vago). La evidencia indica que la vía del nervio vago es especialmente importante para la reinstalación de las señales somáticas en el cerebro. Aunque la investigación en este campo todavía está en desarrollo, la evidencia preliminar indica que el desvío de la acción de los estados somáticos en cuanto al comportamiento y la cognición está mediado por la liberación de neurotransmisores. De hecho, los cuerpos celulares de los neurotransmisores dopamina, serotonina, noradrenalina y acetilcolina se ubican en el tronco cerebral; las terminales axónicas de esas sinapsis de neuronas neurotransmisoras sobre las células y/o terminales ubicadas en toda la corteza. Cuando las señales del estado somático se transmiten a los cuerpos celulares de las neuronas de dopamina, por ej., la señalización influye en el patrón de liberación de la dopamina en esas terminales, en el núcleo accumbens y otras regiones. A su vez, las modificaciones en la liberación de la dopamina modularán a las neuronas relacionadas con el comportamiento y la cognición dentro del sistema reflexivo. Este cadena de mecanismos brinda un modo de estado somático que ejerce un efecto disfuncional sobre las decisiones. Por lo tanto, estos marcadores somáticos no ocasionan conductas o decisiones; solo modulan y desvían los mecanismos que sustentan esas funciones. En otras palabras, se puede seguir tomando decisiones en ausencia total de estados somáticos, excepto que es probable que las decisiones sean desventajosas, e influenciadas principalmente por el sistema impulsivo. La propuesta de que los cambios a nivel de los neurotransmisores pueden influir en las decisiones está apoyada en varios hallazgos. En un estudio doble ciego, controlado con placebo, se ha comprobado que una reducción de la función de la dopamina por la dieta altera la toma de decisiones de voluntarios sanos. Asimismo, la buprenorfina (y no la metadona) mejora la toma de decisiones en el marco del tratamiento de sustitución de los opiáceos. La manipulación de los niveles de noradrenalina ha fallado en modular el complejo de la toma de decisiones mientras que la reducción de los niveles de serotonina mediante la depleción del triptofano ha generado resultados mixtos.

Soprote empírico del modelo de marcadores somáticos

La primera línea del soporte empírico proviene de experimentos que estudiaron la capacidad para la toma de decisiones de individuos drogodependientes, mediante el uso de instrumentos de medición de laboratorio como la Iowa Gambling Task (IGT). Los circuitos neurales importantes para el procesamiento de las emociones (o activación del estado somático) han sido relacionados con la toma de decisiones, como lo demostró la IGT. De este modo, el desarrollo de esta tarea está alterado debido al daño de diversas estructuras importantes que constituyen el circuito del marcador somático. Por otro lado, e en los estudios de neuroimágenes funcionales, el desarrollo de esta tarea activa los componentes neurales de dicho circuito. En un estudio de la activación mediante PET, en el cual se analizaron los patrones de activación cerebral durante la IGT en participantes sanos, se observó que la toma de decisiones se asoció con un aumento de la activación de la CPVO, la cíngula anterior, las cortezas parietal e insular y la amígdala, predominantemente en el lado derecho, hallazgos que han sido confirmados por estudios por imágenes posteriores. En los procesos que son fundamentales para la toma de decisiones también han permitido implicar a otras regiones neurales adicionales, como el cuerpo estriado y el núcleo accumbens.

Se utilizó la PET con oxígeno marcado en drogadictos, para estudiar la activación cerebral a los 25 días de haber suspendido el uso de cocaína, aplicando la IGT. En los adictos a la cocaína, el análisis mostró que una mayor activación en la corteza orbitofrontal derecha y menor activación en la corteza dorsolateral izquierda, comparados con los sujetos sanos. La activación de la corteza orbitofrontal estaba directamente relacionada con un mejor desarrollo en ambos grupos pero presentó una correlación negativa con la cantidad de cocaína usada en el grupo de pacientes. En otra investigación se estudió a consumidores actuales de opiáceos y anfetaminas y a ex drogadictos, aplicando la Cambridge Gamble Task. Mediante PET con oxígeno marcado se comparó a los participantes drogadictos con voluntarios sanos mientras se realizaba la tarea de toma de decisiones. Los resultados revelaron que los drogadictos tenían una mayor activación de la corteza orbitofrontal izquierda y una disminución de la activación de la corteza dorsolateral derecha (localización idéntica pero de lateralización inversa con respecto a los resultados de otros estudios). No se hallaron diferencias significativas entre los consumidores actuales de diferentes fármacos vs. Los consumidores de opiáceos. Mientras se realizaba la versión de la IGT con imágenes por resonancia magnética, una investigación más reciente estudió a tres grupos diferentes de individuos: consumidores de varias drogas con adicción al juego, consumidores de varias drogas sin adicción al juego y controles sanos. Los resultados coincidieron ampliamente con el marco de los marcadores somáticos; comparados con los controles, ambos grupos de adictos a las drogas mostraron una tarea reducida relacionada con la activación de la CPVO, la estructura clave para desencadenar los estados somáticos asociados con la perspectiva a largo plazo. Por otra parte, solo los consumidores de drogas no adictos al juego tuvieron una activación reducida frontal superior y del polo frontal, comparados con el grupo también adicto al juego y los controles. Este hallazgo estuvo avalado por los resultados en el comportamiento: los adictos al juego y los controles superaron a los drogadictos en la curva de aprendizaje de la IGT. Otros estudios han examinado los patrones de activación cerebral regional en los adictos a las anfetaminas en estado de abstinencia de y jóvenes consumidores de estimulantes recreativos, mediante el uso de tarea de predicción con 2 opciones a elegir. Esta tarea también interviene en la función de toma de decisiones bajo condiciones de incertidumbre, por el requerimiento de un resultado incierto, el cual puede ser anticipado correctamente (éxito) o incorrectamente (fracaso). Sin embargo, a pesar de la IGT o la Cambridge Gamble Task, no incluyen la evaluación del incentivo de los premios y castigos. En general, los resultados del comportamiento en esos estudios mostraron que en el

grupo metanfetamina, la toma de decisiones respondía a un patrón de estímulos más rígidos comparado con los participantes sanos. Los patrones en las imágenes de aquel grupo durante la realización de la tarea de predicción de 2 opciones mostraron una disminución de la activación de las cortezas orbitofrontal, dorsolateral, insular y parietal inferior; la activación orbitofrontal se correlacionó en forma inversa con la duración del consumo de metanfetamina. La disminución de esta activación fue particularmente observada en las fases con tasas más bajas de error en la tarea. (por ej., los sujetos predijeron en forma correcta los resultados correctos). Se destaca que los patrones de activación cerebral durante esta tarea fueron predictores potentes de recaída en la anfetamina al cabo de 1 año de seguimiento del estudio. Una investigación posterior que estudió a jóvenes consumidores de estimulantes recreativos utilizando la misma tarea demostró que tenían menos capacidad para modificar con flexibilidad su patrón de elección en respuesta a la frecuencia de los errores, lo que estuvo relacionado con el grado de activación insular.

Coincidente con el modelo del marcador somático, los autores predicen que la adicción es una condición en la cual (1) el sistema reflexivo se debilita y se altera el desarrollo de los marcadores somáticos, lo que puede surgir de la disfunción de cualquier componente del sistema de reflexión, incluyendo la memoria de trabajo y su proceso ejecutivo relacionado (por ej. la DLPFC y también la región ventrolateral de la corteza prefrontal y la porción que se extiende hacia abajo en la región lateral de la corteza orbitofrontal), los sistemas emocionales responsables de las representaciones de los estados somáticos (por ej., la cíngulo posterior, la ínsula y la corteza somatosensorial) o la región de la CPVO, la cual se relaciona con los dos sistemas juntos (en la región CPVO los autores incluyen la región orbitofrontal medial); (2) el sistema impulsivo se sensibiliza, posiblemente a partir de la hiperactividad del sistema amigdalino, lo cual finalmente se traduce en una mayor actividad del sistema de la dopamina y, en especial, las proyecciones de la dopamina mesolímbica hacia el núcleo accumbens/estriado ventral o, (3) la combinación de esas condiciones.

Como se dijo antes, a la luz de las más recientes evidencias que muestran que los accidentes cerebrovasculares que afectan la ínsula se asocian a una mayor posibilidad de anular la urgencia de fumar; la sensibilización del sistema impulsivo puede estar mediada por la ínsula, donde los factores internos asociados con los estados de privación (como la suspensión de la droga) son traducidos como urgencia y ajustados con la fortaleza proveniente de los sistemas impulsivo y reflexivo.

Comportamiento y estudios fisiológicos

Si la toma de decisiones es un proceso guiado por las emociones, entonces en los drogodependientes podría haber una asociación entre las anomalías en la expresión de las emociones y la experimentación de sentimientos por un lado, y un deterioro de la toma de decisiones por el otro.

El paradigma usado con más frecuencia para evaluar la toma de decisiones es la IGT, la cual fue inicialmente desarrollada para investigar las alteraciones en la toma de decisiones de pacientes neurológicos con daño en la CPVO, y brindar un soporte empírico a la hipótesis de los marcadores somáticos. Esta tarea incluye una serie de aspectos: el premio inmediato y el castigo postergado, el riesgo y la incertidumbre del resultado. En esta tarea, los participantes deben elegir entre un mazo de cartas que brinda una ganancia inmediata pero que se perderá en un futuro (desventaja a largo plazo) y

un mazo que ofrece menos ganancia inmediata pero una menor pérdida futura (ventajoso a largo plazo). Algunos estudios que utilizaron este paradigma mostraron un deterioro en el desarrollo de la toma de decisiones entre los consumidores de alcohol, cannabis, cocaína, opioides, éxtasis y metanfetamina. El defecto en la toma de decisiones también ha sido observado en poblaciones con alto riesgo de abuso de drogas, como los jóvenes de familias con muchos miembros alcoholistas, adolescentes con trastornos de conducta o bebedores juerguistas. Es interesante destacar que el deterioro de la toma de decisiones ha sido observado también en individuos con Trastorno de Personalidad Antisocial, un trastorno psiquiátrico que está muy ligado a la droga dependencia y que incluye trastornos graves de los procesos emocionales y juego compulsivo, una toma de conducta adictiva en la que el efecto neurotóxico de la droga está minimizado.

Otras pruebas adicionales del deterioro de la toma de decisiones en los drogadictos provienen de estudios que utilizaron paradigmas de la toma de decisiones diferentes, como la tarea de discontinuar el consumo, la que incluye apuestas, como la Cambridge Gamble Task y tareas de elección probabilística, aunque estos estudios mostraron la existencia de un deterioro de la toma de decisiones con cualquier anomalía en el proceso emocional. Sin embargo, otros trabajos psicofisiológicos han atribuido ese deterioro al procesamiento defectuoso de las señales afectivas/emocionales (o marcadores somáticos). Por otra parte, el análisis del modelo cognitivo sustenta muy bien el concepto de que los factores emocionales asociados con el procesamiento de premios y castigos representa un papel importante en el desarrollo de la toma de decisiones en los drogadictos, evaluados mediante la IGT.

Más específicamente, en una serie de estudios aplicando la IGT, se comparó a drogodependientes con pacientes con lesión en la CPVO. Estos estudios también incluyeron mediciones fisiológicas de la actividad autonómica, antes y después de la toma de decisiones. Las respuestas fisiológicas desencadenadas después de ver los resultados de la elección (por ej., ganancia o pérdida de una cantidad de dinero) fueron denominadas: (i) respuesta premio/castigo; aquellas generadas antes de la toma de decisiones fueron denominadas (ii) respuestas anticipatorias; por ej., respuestas generadas en el momento en que los participantes estaban tratando de elegir el mazo de cartas. Se ha comprobado que un buen rendimiento de la IGT ha está ligado al desarrollo de esas respuestas emocionales anticipatorias, las cuales, en este caso, fueron cambios en la conductancia cutánea, especialmente antes de elegir las cartas del mazo desventajoso (A y B). Esto indica que las respuestas emocionales anticipatorias ayudan a tomar desventajosas (por ej., evitar los mazos A y B y elegir los mazos C y D). En un estudio que aplicó la IGT para evaluar las decisiones de comportamiento y la respuesta de conductancia cutánea para medir las respuestas anticipatorias y de premio/castigo en drogadictos, los resultados de ambas mediciones mostraron en el comportamiento y la fisiología la existencia de al menos 2 subgrupos diferentes. Un subgrupo (minoría de la muestra) mostró un perfil de comportamiento similar al de los participantes sanos, (seleccionaron más cartas de los mazos ventajosos) como así un perfil fisiológico similar al de los participantes sanos, en cuanto a que comienzan a tener respuestas anticipatorias antes de seleccionar las cartas del mazo. Al contrario, el otro subgrupo (mayoría de la muestra) mostró perfiles de comportamiento y fisiológicos diferentes a los de los otros participantes sanos y más parecidos a los pacientes con daño de la CPVO (eligieron cartas de los mazos desventajosos y no tuvieron respuestas anticipatorias).

En un estudio posterior, en el que se utilizó una versión de IGT con una variante, en la cual se invirtió el orden de las contingencias de premios y castigos, de manera que los mazos ventajosos brindaban un

mayor castigo inmediato pero un premio futuro mayor mientras que los mazos desventajosos ofrecían un castigo inmediato menor pero con menor recompensa a largo plazo. La combinación de resultados del comportamiento de las tareas utilizando la IGT original y la variante, junto con las respuestas fisiológicas registradas durante el desarrollo de ambas tareas ayudó a discriminar entre ambos subgrupos: aquellos que eran hipersensibles al premio inmediato y los que eran insensibles a las consecuencias a largo plazo. De este modo, se pudieron identificar 3 subpoblaciones de drogadictos: una subpoblación pequeña indistinguible de los participantes sanos, una segunda subpoblación pequeña, indistinguible de los pacientes con lesión de la CPVO, y una tercera subpoblación, que era diferentes de estos dos subgrupos; estos drogadictos mostraban signos de hipersensibilidad al premio, evidenciada por el rendimiento defectuoso de la IGT original; un rendimiento normal de la versión variante y una respuesta anticipatoria al premio anormalmente elevada en ambas tareas. Los autores destacan que esas subpoblaciones no eran diferentes en cuanto a las capacidades neuropsicológicas básicas o las características clínicas, como la gravedad de la adicción. Un estudio posterior ha replicado este patrón de comportamiento y respuesta fisiológica utilizando la Cambridge Gamble Task aunque ésta fue diseñada para aislar diferentes componentes de la IGT. En este estudio, comparados con los participantes sanos, los consumidores de múltiples drogas seleccionaron opciones más riesgosas bajo las condiciones de alto riesgo de la tarea y fueron incapaces de generar más respuestas anticipatorias mientras tomaban decisiones. En una muestra de jugadores compulsivos con poca exposición al alcohol y las drogas, los resultados fueron similares. Es importante destacar que el problema en una de las subpoblaciones de drogadictos no está aparentemente relacionado con la disfunción primaria de la CPVO (sistema reflexivo) sino más bien con la hiperactividad del sistema impulsivo, exagerando por lo tanto el impacto de los estímulos incentivo del premio. Este déficit sigue siendo consistente con el modelo de marcadores somáticos propuesto para la adicción, excepto que el déficit está relacionado con el circuito neural. Un hallazgo sorprendente es que una subpoblación de drogadictos parecía normal y no mostraba signos de deficiencia de los "marcadores somáticos." Por lo tanto, se puede argumentar que el modelo del marcador somático propuesto no explica todas las instancias de la adicción. Los autores sostienen que el modelo del marcador somático explica todas las instancias de la adicción y que este subgrupo particular no debe ser considerado de adictos verdaderos, aunque cumplan con los criterios diagnósticos del DS-IV para la drogodependencia. Los autores han sugerido para este subgrupo particular el término "adictos funcionales", lo que les parece más apropiado en su vida real. Sin embargo se requieren más investigaciones para saber si el perfil emocional y de toma de decisiones de estos subgrupos se asocia con un pronóstico más favorable de sus problemas de dependencia. Se enfatiza el hecho que las deficiencias en la toma de decisiones son predictores importantes de la evolución clínica y las recaídas en la adicción. Recientes estudios en consumidores de alcohol y opiáceos han demostrado que un mal rendimiento de la IGT y de la Cambridge Gamble Task predice la necesidad de continuar el tratamiento y la probabilidad de la recaída. Asimismo, estudios por imágenes han revelado que los patrones de activación cerebral dentro de los sustratos neutrales del modelo de marcadores somáticos pueden predecir en forma prospectiva la recaída del adicto hasta 1 año después de la abstinencia de la droga.

Hay pocos estudios sobre la percepción emocional y la experiencia y su relación con la toma de decisiones en drogadictos. Muchos estudios sobre percepción emocional se han dedicado a analizar las posibles alteraciones en el procesamiento de las expresiones faciales de la emoción a largo plazo en drogadictos, dependiendo de la elección de la droga. Los consumidores de cocaína tienen una dificultad particular para reconocer las expresiones emocionales del miedo. En el primer estudio, los adictos a la

cocaína en abstinencia reciente tuvieron impactos de reconocimiento menores para las expresiones de miedo que los consumidores ocasionales de cocaína y los controles sanos. En el último estudio, los consumidores de múltiples sustancias con abstinencia de cocaína durante al menos 4 meses tuvieron menos impactos de reconocimiento de las expresiones de miedo, sorpresa y puntaje de reconocimiento global (incluyendo las emociones).

Por otra parte, el reconocimiento del miedo y los puntajes globales se correlacionaron positivamente con el rendimiento en la toma de decisiones en la IGT, avalando la relación entre el procesamiento emocional y la toma de decisiones. Varios estudios en alcohólicos han revelado alteraciones significativas en las expresiones faciales, aunque la gama de emociones afectadas sigue siendo controvertida. Un estudio mostró que las personas dependientes del alcohol tenían alteraciones específicas en el reconocimiento de las expresiones faciales que expresan la felicidad y la ira. Estas alteraciones fueron caracterizadas como la sobreestimación de la intensidad de las emociones generadas. Por el contrario, otros estudios demostraron que la sobreestimación de la intensidad de la emoción en las expresiones faciales en los alcohólicos está relacionada con la expresión facial del miedo; el grado de esta sobreestimación se correlacionó con el número de desintoxicaciones previas. En este trabajo, los alcohólicos también presentaron dificultades para distinguir entre las expresiones faciales de la ira y el disgusto. La grave alteración del procesamiento de la ira y el miedo en los drogodependientes fue avalada en un estudio reciente con neuroimágenes, en alcohólicos, quienes presentaron un rendimiento menor que el observado en tareas relacionadas con la activación de las regiones del sistema neural del marcador somático, incluyendo la corteza cingulada anterior subgenual, la corteza insular, la amígdala y el cuerpo estriado, cuando se expone a las expresiones faciales de ira y temor. Los alcohólicos también tienen problemas para identificar la prosodia en oraciones con contenido semántico incongruente, y en la prosodia afectiva que acompaña a las expresiones faciales. En los consumidores de opiáceos, los resultados han mostrado un tiempo de reacción generalmente más lento y con menor precisión en el reconocimiento de la emoción. Otras investigaciones han analizado los efectos de las dosis agudas controladas de diferentes drogas en la percepción de las emociones. Estos estudios han demostrado que dosis agudas bajas de alcohol y éxtasis pueden mejorar el reconocimiento de las expresiones faciales emocionales en los consumidores actuales, a pesar de la reducción de la precisión en el reconocimiento durante los días siguientes. Los efectos dañinos de las dosis agudas de droga sobre el reconocimiento de las emociones en las expresiones faciales también han sido reportados en los consumidores de, ketamina. Estos resultados indican que los drogadictos tienen alterada la capacidad de reconocer las diferentes exteriorizaciones de las emociones, entre ellas la ira, el disgusto y la felicidad. El reconocimiento apropiado de las expresiones faciales puede afectar la interpretación de los avisos sociales que hace el drogodependiente. De manera que pueden ser menos capaces de manejar y regular las emociones, y tomar decisiones y resolver problemas de naturaleza interpersonal o social. En este sentido, su poca capacidad para reconocer las expresiones emocionales faciales ha sido atribuida a varios aspectos del comportamiento adictivo, como la disminución de la empatía, el aumento de los niveles de agresión y una mayor frecuencia de recaídas y retratamientos de desintoxicación alcohólica. En particular, el poco reconocimiento de las expresiones de miedo, dependiente de la amígdala, puede ir asociado al deterioro del condicionamiento a las respuestas de miedo, para las drogas relacionadas con el entorno, aumentando la posibilidad de recaídas. Por último, pocos estudios han examinado la experiencia emocional de los drogodependientes. El paradigma de investigación más frecuentemente utilizado de la experimentación de las emociones en los drogadictos es la presentación de imágenes afectivas que inducen estados emocionales, como el International Affective

Picture System (IAPS), que consiste en un gran conjunto de imágenes clasificadas de acuerdo con sus valores nominales en 3 dimensiones importantes: la valencia (si respuesta emocional inducida placentera o displacentera) o la excitación (respuesta emocional inducida excitante o relajante) y, control (la respuesta emocional inducida puede o no ser controlada por el sujeto). Sus resultados revelaron que en respuesta a imágenes displacenteras, los drogadictos mostraron menor actividad de varios marcadores neuroendocrinos, como la noradrenalina, el cortisol y la adrenocorticotrofina. Se han obtenido resultados similares utilizando modalidades diferentes de respuesta como la respuesta subjetiva a las imágenes de APS. Los drogadictos mostraron patrones de respuesta más atenuados, tanto para las imágenes placenteras como para las displacenteras. Los drogadictos valoraron menos positivamente las imágenes consideradas muy placenteras y excitantes por los participantes normales. También tuvieron una valoración menos negativa para las imágenes consideradas altamente displacenteras por los participantes normales. Un estudio posterior aplicó las mismas imágenes APS para examinar la experiencia emocional de los consumidores de heroína enrolados en un estudio clínico y que usaban la heroína por prescripción médica. Se observó que también tenían una respuesta excitatoria baja a las imágenes afectivas placenteras, comparadas con las respuestas de consumidores de opioides abstinentes e individuos sanos. El hecho que los drogadictos mostraron esas respuestas emocionales atenuadas ante las imágenes afectivas placenteras indica que también tienen una disminución de la respuesta emocional a los refuerzos naturales en general, excepto para las drogas, las cuales comienzan a ejercer un efecto exagerado de recompensa. Esta noción está avalada por los estudios por imágenes sobre el deseo en la drogadicción, lo que muestra que los estímulos relacionados con la droga pueden activar notablemente las regiones cerebrales que intervienen en la evaluación emocional y el procesamiento del premio. Por el contrario, las mismas regiones cerebrales muestran menos activación para otros estímulos de refuerzo como la comida o el sexo. Aunque estos estudios coinciden con el Modelo del Marcador Somático en que los sistemas neurales que apoyan el procesamiento afectivo y emocional se alteran en los drogadictos, el modelo propuesto no explica realmente la especificidad de esas alteraciones. Es decir, el modelo propuesto no explica porqué el estímulo de las estructuras por parte de los estados somáticos comienzan a exagerar las señales de premio suscitadas por la droga, en relación con el deseo, a expensas de la atenuación de las señales de recompensas no relacionadas con las drogas. Sin embargo, las consecuencias de esas diferencias son tales que los estados somáticos asociados con los refuerzos naturales pueden no ser lo suficientemente fuertes como para alterar las decisiones en los drogadictos, mientras que los estados somáticos fuertes asociados con la perspectiva del abuso de drogas se torna tan poderoso como para influir en la decisión de consumir la droga.

Estudios con neuroimágenes y neurofarmacológicos

Como se mencionó antes, estos estudios han comprobado que el mecanismo por el cual los estados somáticos influyen en la toma de decisiones es a través de sistemas sin neurotransmisores específicos.

Anormalidades estructurales y funcionales neuronales asociadas con la drogadicción

Franklin et al. (2002) fueron los primeros en hacer un análisis estructural focal de las imágenes cerebrales de adictos al crack y la cocaína. Usaron un análisis morfométrico basado en vóxel (NT vóxel:: píxel volumétrico) de las imágenes de resonancia magnética (MRI) en una muestra de adictos a la cocaína. Se halló una disminución significativa de la concentración de materia gris (5% a 11%) en varias

regiones neuronales consideradas críticas para las operaciones del circuito del marcador somático, como la CPVO bilateral, la corteza insular anterior bilateral, además de algunos cambios en la corteza temporal y la parte anterior derecha de la corteza cingulada, que también es una región de destino de los circuitos neuronales del marcador somático.

Curiosamente, dicen los autores, estas reducciones del volumen de materia gris no se correlacionaron significativamente con la gravedad de la drogadicción. Un trabajo utilizó análisis morfométrico basado en vóxel de para examinar la composición de la materia gris y la sustancia blanca del cerebro en la abstinencia de cocaína en adictos. Pero, sus autores focalizaron su análisis en la composición del tejido del lóbulo frontal y sus principales subdivisiones estructurales: dorsolateral, cingulada y orbitofrontal. Los resultados mostraron unas disminuciones significativas de la materia gris en la corteza prefrontal lateral, la circunvolución cingulada/corteza y, la corteza orbitofrontal, predominantemente medial y lateral del hemisferio derecho. Estos resultados reflejan los cambios en las áreas reconocidas como componentes críticos de los circuitos del marcador somático. Este estudio no pudo informar sobre las correlaciones significativas entre el índice de gravedad del abuso de drogas y la reducción del volumen de materia gris, a pesar de que los años de consumo de cocaína se asociaron con una menor densidad de tejido de sustancia blanca inferior adyacente a la corteza frontal. En un estudio posterior se midió específicamente el volumen de la amígdala de ambos lados utilizando el análisis morfométrico de segmentación en dependientes de la cocaína y se observó una disminución absoluta del volumen, principalmente en la amígdala derecha (23% de reducción del volumen, si bien el volumen total también disminuyó), y la ausencia de asimetría de lateralidad en el grupo de cocaína. La reducción de las medidas volumétricas de la amígdala no se correlacionó con el índice de gravedad del consumo de drogas, enfermedades o comórbidas psiquiátricas, y la reducción del volumen en todas las presentaciones de los adictos a la cocaína incluyendo a los que han consumido la droga durante un lapso corto (1-2 años). Por otra parte, se ha demostrado que la abstinencia a largo plazo de los pacientes en abstinencia alcohólica que había afectado el rendimiento en la IGT también se acompañó de una disminución significativa de la materia gris en la amígdala. Los consumidores de alcohol también tienen anomalías estructurales, y reducción de la simetría izquierda-derecha en la corteza insular. Es interesante que en un estudio de seguimiento por imágenes, la densidad de la materia gris en la ínsula y la corteza cingulada anterior diferenció a los individuos en abstinencia de alcohol de los pacientes en recaída. Aunque todos estos estudios revelan anomalías estructurales en las estructuras neuronales conocidas por ser fundamentales para la activación del estado somático (o procesamiento de las emociones), la cuestión fundamental que sigue sin respuesta es si previamente al abuso de sustancias hubo un cierto grado de disfunción, o si estas anomalías fueron la consecuencia del abuso de esas drogas.

Otras investigaciones se han ocupado de la microestructura de la sustancia blanca, cuyas anomalías se hallan constantemente en las vías que conectan las regiones a través de los componentes críticos del circuito del marcador somático. Por ejemplo, en un estudio con resonancia magnética que comparó a adictos a la cocaína con hombres sanos, se comprobó una mayor incidencia de lesiones de la sustancia blanca en la corteza insular del grupo cocaína, relacionada con la edad. En dependientes de la cocaína se utilizaron tensores de difusión en resonancia magnética para analizar la composición de la sustancia blanca de las diferentes regiones de la corteza prefrontal y se comprobaron alteraciones microestructurales de la sustancia blanca en las regiones frontales inferiores. Estas anomalías parecen reflejar la interrupción del funcionamiento de la conectividad entre la CPVO y diversas regiones

paralímbicas que participan en el procesamiento de las emociones/estados somáticos, como la corteza insular. Un estudio reciente con imágenes con tensor de difusión también ha demostrado que los adictos a la cocaína presentan anomalías de la sustancia blanca de la región anterior del cuerpo caloso, y que la gravedad de estas anomalías se correlaciona con las medidas de la impulsividad. Es importante señalar que en los drogadictos y pacientes neurológicos con lesiones en las regiones objetivo del circuito de marcadores somáticos se observa a menudo un déficit en el control de los impulsos que pueden influir en su capacidad para la toma de decisiones. Por lo tanto, para los drogadictos, los estudios futuros deben investigar la relación entre las anomalías estructurales y los dominios conductuales asociados a la toma de decisiones. Otra cuestión importante para futuros estudios es la realización de estudios longitudinales para determinar si las alteraciones cerebrales que intervienen en la toma de decisiones y el control de los impulsos son características preexistentes, o una consecuencia.

Las alteraciones en las regiones neurales que representan a los componentes críticos del circuito del marcador somático también han sido demostradas en estudios de imágenes funcionales en drogadictos, como las alteraciones funcionales en las regiones frontal, parietal y subcortical (incluyendo la paralímbica). Mediante resonancia magnética de perfusión se analizó el flujo sanguíneo cerebral regional a largo plazo en adictos a la metanfetamina en abstinencia. Sus resultados mostraron una disminución regional del flujo sanguíneo cerebral en la corteza insular y la región frontal inferior bilateral, y en la región parietal lateral derecha. Sin embargo, los adictos a la metanfetamina mostraron un aumento del flujo sanguíneo cerebral regional en las regiones occipital y dorsal derecha y parietal posterior. Este patrón de alteraciones de la actividad funcional se atenuó en las mujeres consumidoras de metanfetamina en relación a los toxicómanos varones. Los autores interpretaron este resultado como un reflejo del efecto neuroprotector de los estrógenos de la acción neurotóxica potencial de la metanfetamina. En los adictos en abstinencia también se ha hallado un metabolismo de la metanfetamina mayor en la cortical (principalmente parietal) y menor en la subcortical (tálamo y cuerpo estriado), aunque no hubo diferencias significativas de género en esta muestra de drogadictos. De este modo, la cuestión de género y la vulnerabilidad al abuso de drogas sigue siendo controvertida, y sería un tema para futuras investigaciones.

En una gran muestra de consumidores de éxtasis se encontraron anomalías funcionales, bilaterales en la corteza cingulada, la amígdala, el cuerpo estriado y el hipocampo. Aunque no hay relaciones significativas entre la gravedad del consumo de éxtasis y la actividad funcional regional del cerebro, al principio, la exposición al éxtasis se asocia con una disminución funcional de la actividad de la amígdala y del cuerpo estriado. Sin embargo, los efectos del éxtasis sobre la cognición deben interpretarse con cautela ya que la adicción al éxtasis suele coexistir con el abuso de marihuana y por lo tanto es difícil determinar si los déficits están relacionados con el éxtasis o con la marihuana.

En general, los resultados de los estudios por imágenes, tanto estructurales como funcionales, indican que varios sustratos neuronales clave en el circuito de la activación del estado somático y la toma de decisiones están afectados en los drogadictos. En las regiones que participan en la activación de los marcadores somáticos se ha detectado una disminución del volumen de la materia gris en la amígdala y la CPVO como así del procesamiento cerebral de las señales emocionales manifiestas y encubiertas (somáticas), es decir, en el cuerpo estriado y la corteza insular y cingulada anterior. Por otra parte, los estudios de la sustancia blanca cerebral de drogadictos mostraron anomalías en las vías de la sustancia

blanca que conectan la CPVO límbica a diversas estructuras implicadas en los aspectos básicos de la activación del estado somático y la toma de decisiones.

Un hallazgo interesante y coherente entre todos estos estudios fue la asimetría de esas anomalías en cuanto a su presencia en el hemisferio derecho, en contraposición al izquierdo. Este hallazgo coincide con el papel predominante que tiene el hemisferio derecho en la activación del estado somático y la toma de decisiones. Por último, también es llamativo que casi ninguno de estos estudios halló una correlación significativa entre algunas alteraciones morfológicas e índices estructurales del cerebro, y diversas medidas de la gravedad del abuso de drogas, incluidos la edad de inicio, la frecuencia del consumo, los picos, o la cantidad de dinero gastado en drogas ilegales. Esta falta de correlación puede indicar que, en cierta medida, estas anomalías cerebrales preceden al inicio del consumo de drogas o predispone al individuo a la adicción a las drogas. Sin embargo, este es un tema muy polémico, ya que algunos estudios han podido correlacionar las imágenes del cerebro con las mediciones del consumo de drogas. Se necesita más investigación para resolver la cuestión acerca de la relación entre los patrones de consumo de drogas y las alteraciones cerebrales de algunas estructuras y funciones.

Cambios neurofarmacológicos asociados a la drogadicción

Varios estudios han demostrado que la manipulación farmacológica de los sistemas de la dopamina, la serotonina y la noradrenalina pueden afectar significativamente a los diferentes aspectos de la experiencia emocional y la toma de decisiones en los participantes sanos, medidas mediante diferentes paradigmas experimentales.

En los seres humanos, hay datos convincentes del papel emocional de la dopamina en el aumento de la sensibilización a las propiedades de motivación del incentivo motivacional del abuso de drogas. Este aumento de la sensibilización a los efectos del refuerzo de las drogas tiende a facilitar la administración continua de drogas de abuso, incluso cuando pierden sus efectos hedónicos agradable (es decir, deseo vs. gusto), lo que contribuye al restablecimiento del consumo de drogas después de la abstinencia prolongada. Recientes explicaciones teóricas han propuesto que durante el estado de sensibilización hay mayor respuesta mediada por la dopamina al valor de motivación del incentivo de las drogas en el cuerpo estriado y amígdala. Esta respuesta coincide con un mayor debilitamiento de la actividad de los efectos hedónicos prefrontales que refleja un control inhibitorio débil de la corteza prefrontal sobre la hiperactividad del sistema amígdala-estriado. Esto debilita la capacidad del individuo para autorregular el comportamiento de búsqueda de la droga, lo que conduce a un uso persistente y compulsivo de drogas, independientemente de las consecuencias negativas a largo plazo. En apoyo de esta opinión, una serie de estudios con PET en drogadictos, incluyendo adictos al alcohol, la heroína, la cocaína y la metanfetamina, han demostrado una reducción persistente de los receptores de dopamina a nivel del cuerpo estriado. También se ha demostrado una asociación entre la densidad de los receptores pos-sinápticos de dopamina en el estriado y la actividad metabólica de la corteza orbitofrontal en adictos a la cocaína y la metanfetamina. Se cree que esta asociación refleja una sensibilidad mayor de la corteza orbitofrontal a la dopamina generada por la modulación de las estructuras límbicas involucradas en la señalización emocional y el procesamiento de la recompensa. También puede reflejar el mecanismo por el cual las señales somáticas alteradas pueden ocasionar un sesgo en la toma de decisiones en los drogadictos

hacia la recompensa inmediata. Esta idea es coherente con los experimentos que demuestran un aumento en el estriado de la respuesta a la dopamina a las señales de deseo. La reducción de la densidad de los receptores de dopamina tiende a recuperarse en ciertas regiones del cerebro, como el tálamo, pero las reducciones parecen ser de larga duración en el nivel del estriado. En mujeres adictas a la cocaína y la metanfetamina y adictos a la heroína, ciertos estudios comprobaron una disminución de la densidad del transportador de dopamina en el estriado (incluyendo el núcleo accumbens) y la corteza prefrontal. Y se hallaron funciones anormales de la dopamina en varias regiones neurales conocidas como componentes del circuito del marcador somático.

Los resultados de algunos estudios indican que hay alteraciones significativas en la liberación de dopamina en varias estructuras neuronales consideradas componentes clave de los circuitos neuronales del marcador somático. Algunos investigadores han interpretado estas alteraciones como la reducción de la actividad de la dopamina, la que explicaría la deficiente respuesta de los drogadictos a una variedad de reforzadores naturales, además de la droga, como surge de varias técnicas de neuroimágenes.

La serotonina del sistema también ha sido implicada en la mediación de los efectos de la desviación de los marcadores somáticos, en la cognición, incluida la toma de decisiones. No obstante, los estudios sobre el papel de la serotonina en la adicción han sido mucho menos amplios comparados con los de la dopamina. Unos estudios han propuesto que la actividad baja de la serotonina contribuye significativamente a la disforia, o estado anhedónico, asociado a la abstinencia de drogas de abuso. Otra investigación demostró que la baja actividad de la serotonina está asociada con una disminución de la actividad prefrontal, necesaria para ejercer el control de los impulsos inhibitorios o sobre el comportamiento.

Así la actividad baja de la serotonina y de la actividad prefrontal observadas en los drogadictos puede estar relacionada no solo con el uso compulsivo de drogas sino también con diversas comorbilidades como el estado de ánimo deprimido o el comportamiento antisocial.

Marcadores somáticos y correlatos neurales del deseo

Todavía no hay acuerdo en la definición de deseo. Los autores lo definen como el estado emocional que se acompaña emocionalmente de estímulos competentes que se asocian con los efectos de refuerzo de las drogas de abuso. Para estudiar el deseo en el laboratorio e inducir su aparición se han utilizado diferentes estrategias, las que incluyen la presentación visual de la droga o la parafernalia relacionada con la droga a través de imágenes (fotos), o videos, registro auditivos con experiencias autobiográficas relacionadas con el consumo de drogas o la infusión directa de la droga misma.

Grant et al. (1996) utilizaron PET para estudiar el deseo de los consumidores de cocaína recientemente abstinentes. Durante el escáner, se mostró a los participantes videos de la parafernalia relacionada con las drogas y se indicó la autoadministración de cocaína. Se produjo un aumento significativo de la activación asociado al deseo, detectado principalmente en las regiones frontal (CPVO y CPDL), parietal, temporal y del cuerpo estriado. El análisis de correlación mostró que las respuestas subjetivas al deseo se asociaron con cambios en la activación de la amígdala. Un estudio de seguimiento realizado por el mismo grupo utilizó señales auditivas de deseo. Los resultados revelaron mayor

la activación en la CPDL, la corteza orbitofrontal, la amígdala y la corteza entorrinal adyacentes. El análisis de correlación mostró que la respuesta subjetiva de ansiedad se relacionó con el grado de actividad de estas regiones neurales. Numerosos estudios posteriores de PET en consumidores de cocaína también revelaron una coincidencia significativa entre las regiones neuronales activadas durante la ansiedad y los componentes de los circuitos neuronales del marcador somático. Wang et al. (1999) detectaron un metabolismo más elevado en la corteza orbitofrontal y la ínsula de los consumidores de cocaína en abstinencia después de una entrevista en la que a los participantes se les permitió manipular la parafernalia de las drogas. Además, la activación de la corteza insular izquierda se correlacionó significativamente con el auto-reporte de deseo. Del mismo modo, se ha observado la activación de la amígdala y la corteza cingulada anterior en consumidores de cocaína expuestos a un video de drogas. En dos estudios de PET posteriores se examinó la respuesta de ansiedad en hombres y mujeres adictos a la cocaína al describir las señales auditivas sobre acontecimientos de vividos anteriormente por ellos mismos en presencia de drogas. Estos estudios revelan que hay diferencias de género importantes en los patrones de activación cerebral regional en relación con la señal inducida por el deseo del fármaco. Sin embargo, independientemente de estas diferencias, los circuitos neuronales generalmente participan en el deseo, y tanto en hombres como en mujeres tienden a revelar la activación de las regiones neuronales críticas para los componentes de los circuitos neuronales que subyacen a la activación de estado somático y la toma de decisiones. Utilizando una técnica de neuroimágenes por resonancia magnética funcional, otros autores hallaron resultados diferentes en las respuestas de crack en adictos a la cocaína ante películas que contienen la visión de naturaleza al aire libre, sexo explícito, y escenas relacionadas con el consumo de drogas. La droga asociada se relacionó con un aumento de la activación de un circuito neural en las cortezas prefrontal, cingulada y de las regiones parietal, temporal, insulares, anterior y posterior como así el estriado, inducido por la película. Un patrón similar de activación se observó en los participantes sanos cuando fueron expuestos a una película con escenas sexuales explícitas, que contrasta con la activación más débil de estas regiones en los adictos a la cocaína. Estos hallazgos sugieren que los adictos a la cocaína tienen menos sensibilidad a las propiedades gratificantes de los reforzadores naturales, mientras que al mismo tiempo, tienen mayor sensibilidad a los estímulos relacionados con las drogas. Aunque el modelo del marcador somático no explica la respuesta diferencial a los estímulos relacionados con la droga frente a los estímulos de drogas o refuerzos naturales, esta capacidad anormal para procesar el valor emocional de un estímulo tiene un importante impacto en la toma de decisiones, ya que puede cambiar el proceso de decisión hacia el corto plazo, es decir, la búsqueda de drogas. En apoyo de esto, varios estudios con resonancia magnética funcional han mostrado una exagerada respuesta del cerebro a las señales de drogas, incluso cuando se presentan en un nivel pre-atento. Los estudios de activación cerebral sobre la ansiedad no se limitaron a personas que abusan de drogas estimulantes, pero los resultados fueron similares a los de personas adictas a los opiáceos. Una de las conclusiones relevantes de estos estudios fue la correlación entre la duración de la abstinencia y la activación de la cíngula anterior, es decir, la mayor duración de la abstinencia predijo grandes cambios en el flujo sanguíneo cerebral en la corteza cingulada anterior. Este hecho parece indicar que la evaluación afectiva de los estímulos relacionados con las drogas no disminuyen sino que más bien aumentan después de la abstinencia prolongada, lo que sugiere un efecto de sensibilización persistente.

Para limitar la respuesta aguda de la dopamina inducida por la cocaína, Volkow et al. (1999) inyectaron 2 dosis secuenciales de la droga metilfenidato a una muestra de individuos dependientes de la cocaína. El

análisis de correlación mostró que los cambios en el informe subjetivo del deseo se correlacionaron significativamente con los cambios en el estriado derecho y la corteza orbitofrontal. Otros estudios que utilizaron PET en adictos a la cocaína han demostrado que el deseo estaba específicamente asociado con la densidad de los receptores de dopamina 2 en el estriado dorsal. Otro estudio farmacológico mostró que los adictos a la cocaína, comparados con los controles, tenían mayor respuesta a un desafío de procaína en el la corteza orbitofrontal derecha, las cortezas frontal media, mediotemporal y parietal y, el tronco cerebral. En contraste, la administración de solución salina se asoció con la desactivación de la región orbitofrontal en los adictos a la cocaína. También hubo tendencia a una relación significativa entre la duración del abuso de cocaína y la respuesta a la sed. Otro grupo de estudios ha empleado directamente la administración de la droga de elección del adicto para evocar estados de ansiedad. Se ha comprobado una amplia gama de activaciones regionales en las regiones que participan en el curso de la evaluación del significado emocional de los estímulos emocionalmente competentes, y la modificación del comportamiento a través de señales somáticas. Asimismo, se ha demostrado que los consumidores de cocaína aumentan considerablemente la activación de la corteza prefrontal anterior, el estriado, la amígdala y el área ventral tegmental, después de la perfusión de 20 mg/70 kg de cocaína. La "auto-administración" de cocaína durante la resonancia magnética (se pidió a los participantes que apretaran un botón cada vez que querían recibir una dosis pequeña de cocaína, aunque de hecho, las dosis eran administradas constantemente a intervalos de 5 minutos). Otros investigadores hallaron una activación importante de la corteza orbitofrontal y de la cíngula anterior, la ínsula, el estriado, el tálamo y el cerebelo, que se correlacionó con el auto-informe de "exaltación" y "deseo". En otro trabajo, para inducir el deseo en adictos a la heroína bajo tratamiento con metadona se combinó la inyección de heroína con la presentación visual de películas con escenas relacionadas con la droga. El análisis de correlación mostró que la respuesta subjetiva de la "necesidad de uso de la heroína", se asoció significativamente con una mayor activación de las cortezas frontal inferior, orbitofrontal derecha e insular. La activación de la ínsula se correlacionó en forma significativa con las medidas fisiológicas de la frecuencia del pulso, destacando su papel en la regulación autonómica. También se produjeron activaciones significativas en el tronco cerebral, en respuesta a la inyección de heroína y a la proyección de la película relacionada con las drogas.

En conjunto, estos estudios revelan una gran coincidencia entre las estructuras neuronales conocidas por ser componentes importantes del circuito neuronal del marcador somático y los sistemas neuronales dedicados a los estados emocionales como el deseo de los drogadictos. La actividad en la corteza orbitofrontal y la amígdala, dos áreas clave para activar los estados somáticos, se correlaciona con el yo subjetivo, el deseo a través de informes de diferentes estudios. Las áreas involucradas en el mapeo corporal y la representación emocional la generación de sentimientos, como la ínsula y la corteza cíngula anterior, también se realizaron durante la experiencia del deseo. La mayoría de las regiones activadas durante la experiencia de ansiedad inducida por las señales de drogas en drogadictos también intervinieron en los participantes sanos cuando fueron expuestos a los refuerzos naturales clave, como el sexo. Esto indica que los sustratos neurales que median en el deseo en los adictos a las drogas se han desarrollado para servir a las funciones emocionales naturales como las relacionadas con la alimentación y el sexo. Sin embargo, es importante señalar que los drogadictos presentan cierto grado de disociación entre las respuestas emocionales a las drogas y los estímulos no relacionados con las drogas. En otras palabras, los drogadictos tienden a desencadenar respuestas emocionales fuertes (o estados somáticos)

en respuesta a estímulos relacionados con drogas, pero desencadenan estados somáticos relativamente débiles en respuesta a los no relacionados con la droga, los reforzadores naturales.

Referencias

1. Abel KM, Allin MPG, Kucharska-Pietura K, David A, Andrew C, Williams S, Brammer MJ, Phillips ML.
2. Ketamine alters neural processing of facial emotion recognition in healthy men: and fMRI study.
3. *Neuroreport* 2003;14:387–391. [PubMed: 12634489]
4. Adinoff B, Devous MD, Best SM, George MS, Alexander D, Payne K. Limbic responsiveness to procaine in cocaine-addicted subjects. *Am J Psychiatry* 2001;158:390–398. [PubMed: 11229979]
5. Aguilar de Arcos F, Verdejo A, Peralta MI, Sánchez-Barrera M, Pérez-García M. Experience of emotions in substance abusers exposed to images containing neutral, positive, and negative affective stimuli.
6. *Drug Alcohol Depend* 2005;78:159–167. [PubMed: 15845319]
7. Aguilar de Arcos F, Verdejo-García A, Ceverino A, Montanez-Pareja M, Lopez-Juarez E, Sanchez-Barrera M, Lopez-Jimenez A, Perez-Garcia M. Dysregulation of emotional response in current and abstinent heroin users: negative heightening and positive blunting. *Psychopharmacology (Berl)*.
8. 2008Epub ahead of print
9. Bartzokis G, Goldstein IB, Hance DB, Beckson M, Shapiro D, Lu PH, Edwards N, Mintz J, Bridge P.
10. The incidence of T2-Weighted MR imaging signal abnormalities in the brain of cocaine-dependent patients is age-related and region-specific. *Am J Neuroradiol* 1999;20:1628–1635. [PubMed:10543632]
11. Bechara A. Risky business: emotion, decision-making and addiction. *J Gamb Stud* 2003;19:23–51.
12. Bechara A. The role of emotion in decision-making: Evidence from neurological patients with orbitofrontal damage. *Brain Cogn* 2004;55:30–40.
13. Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci* 2005;8:1458–1463.
14. Bechara A, Damasio AR. The somatic marker hypothesis: a neural theory of economic decision. *Games Econ Behav* 2005;52:336–372.
15. Bechara A, Damasio AR, Damasio H. Manipulation of dopamine and serotonin cause different effects on covert and overt decision-making. *Abstrs Soc Neurosci* 2001:27.
16. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994;50:7–15. [PubMed: 8039375]
17. Bechara A, Damasio H. Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia* 2002;40:1675–1689.
18. Bechara A, Damasio H, Damasio AR. Emotion, decision-making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000;10:295–307. [PubMed: 10731224]
19. Bechara, A.; Damasio, H.; Damasio, AR. The role of the amygdala in decision-making. *The Amygdala in Brain Function: Basic and Clinical Approaches*. In: Shinnick-Gallagher, P.; Pitkanen, A.; Shekhar, A.; Cahill, L., editors. *Ann N Y Acad Sci*. 2003. p. 356-369.
20. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science* 1997;275:1293–1295.
21. Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hindes A, Anderson SW, Nathan PE. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia* 2001;39:376–389. [PubMed: 11164876]
22. Bechara A, Dolan S, Hindes A. Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia* 2002;40:1690–1705. [PubMed: 11992657]
23. Bechara A, Martin EM. Impaired decision making related to working memory deficits in individuals with substance addictions. *Neuropsychology* 2004;18:152–162.
24. Bechara A, Van der Linden M. Decision-making and impulse control after frontal lobe injuries. *Curr Opin Neurol* 2005;18:734–739. [PubMed: 16280687]
25. Berridge KC, Robinson TE. The mind of an addicted brain: neural sensitization of wanting versus liking. *Curr Dir Psychol Sci* 1995;4:71–76.
26. Blair J, Utah F. Neurocognitive explanations of the antisocial personality disorders. *Crim Behav Ment Health* 2000;10:66–81.
27. Blessing, WW. *The Lower Brainstem and Bodily Homeostasis*. New York: Oxford University Press; 1997. Anatomy of the lower brainstem; p. 29-99.
28. Bolla KI, Eldreth DA, London ED, Kiehl KA, Mouratidis M, Contoreggi C, Matochik JA, Kurian JL, Cadet JL, Kimes AS, Funderburk FR, Ernst M. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage* 2003;19:1085–1094.
29. Bonson KR, Grant SJ, Contoreggi CS, Links JM, Metcalfe J, Weyl J, Kurian V, Ernst M, London E. Neural systems and cue-induced cocaine craving. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:376–386.
30. Botvinick M, Nystrom LE, Fissell K, Carter CS, Cohen JD. Conflict monitoring versus selection-foraction in anterior cingulate cortex. *Nature* 1999;402:179–181. [PubMed: 10647008]
31. Bowden-Jones H, McPhillips M, Rogers R, Joyce EM. Risk-taking on tests sensitive to ventromedial prefrontal cortex dysfunction predicts early relapse in alcohol dependency: a pilot study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:417–420. [PubMed: 16179667]
32. Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, Goodman JM, Kantor HL, Gastfriend DR, Riorden JP, Mathew RT, Rosen BR, Hyman SE. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 1997;19:591–611. [PubMed: 9331351]
33. Cacioppo, J.; Berntson, G.; Larsen, J.; Poehlmann, K.; Ito, T. The psychophysiology of emotion. In: Lewis, M.; Haviland-Jones, J., editors. *The handbook of emotion*. Vol. 2. New York: Guilford Press; 2000. p. 173-191.

40. Cacioppo, J.; Klein, DJ.; Berntson, GG.; Hatfield, E. The psychophysiology of emotion. In: Lewis, M.; Haviland, JM., editors. *The handbook of emotion*. Vol. 1. New York: The Guilford Press; 1993. p. 119-148.
41. 119-148.
42. Cador M, Robbins TW, Everitt BJ. Involvement of the amygdala in stimulus-reward associations: interaction with the ventral striatum. *Neuroscience* 1989;30:77-86.
43. Cardenas VA, Studholme C, Gazdzinski S, Durazzo TC, Meyerhoff DJ. Deformation-based morphometry of brain changes in alcohol dependence and abstinence. *Neuroimage* 2007;34:879-887.
44. Chang L, Ernst T, Speck O, Patel H, DeSilva M, Leonido-Yee M, Miller EN. Perfusion MRI and computerized cognitive test abnormalities in abstinent methamphetamine users. *Psychiatry Res* 2002;114:65-79.
45. Childress AR, Ehrman RN, Wang Z, Li Y, Sciortino N, Hakun J, Jens W, Suh J, Listerud J, Marquez K, Franklin T, Langleben D, Detre J, O'Brien CP. Prelude to passion: limbic activation by "unseen" drug and sexual cues. *PLoS ONE* 2008;3:e1506.
46. Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 1999;156:11-18. [PubMed: 9892292] Clark L, Manes F, Antoun N, Sahakian BJ, Robbins TW. The contributions of lesion laterality and lesion volume to decision-making impairment following frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 2003;41:1474-1483. [PubMed: 12849765]
47. Clark L, Robbins TW. Decision-making deficits in drug addiction. *Trends Cogn Sci* 2002;6:361-363.
48. Contreras M, Ceric F, Torrealba F. Inactivation of the interoceptive insula disrupts drug craving and malaise induced by lithium. *Science* 2007;318:655-658.
49. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:655-666.
50. Crone EA, Somsen RJM, Van Beek B, Van der Molen MW. Heart rate and skin conductance analysis of antecedents and consequences of decision making. *Psychophysiology* 2004;41:531-540.
51. Dalgligh MRC, Weinstein A, Malizia AL, Wilson S, Melichar JK, Britten S, Brewer C. Changes in cerebral blood flow elicited by craving memories in abstinent opiate-dependent subjects. *Am J Psychiatry* 2001;158:1680-1686. Dalgligh MRC, Weinstein A, Malizia AL, Wilson S, Melichar JK, Lingford-Hughes A, Myles JS, Grasby P, Nutt D. Functional connectivity analysis of the neural circuits of opiate craving: "more" rather than "different"? *Neuroimage* 2003;20:1964-1970.
52. Damasio, AR. *Descartes' error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. New York: Grosset/Putnam; 1994.
53. Dunn BD, Dalgligh T, Lawrence AD. The somatic marker hypothesis: a critical evaluation. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:239-271.
54. Ernst M, Bolla K, Mouratidis M, Contoreggi C, Matochik JA, Kurian V, Cadet J, Kimes AS, London ED. Decision-making in a risk-taking task: A PET study. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:682-691.
55. Ernst M, Grant SJ, London ED, Contoreggi CS, Kimes AS, Spurgeon L. Decision-making in adolescents with behavior disorders and adults with substance abuse. *Am J Psychiatry* 2003;160:33-40.
56. Ersche KD, Fletcher PC, Lewis SJG, Clark L, Stocks-Gee G, London M, Deakin JB, Robbins TW, Sahakian BJ. Abnormal frontal activations related to decision-making in current and former amphetamine- and opiate-dependent individuals. *Psychopharmacology* 2005;180:612-623.
57. Everitt BJ, Parkinson JA, Olmstead MC, Arroyo M, Robledo P, Robbins TW. Associative processes in addiction and reward: the role of amygdala and ventral striatal subsystems. *Ann N Y Acad Sci (Advancing from the Ventral Striatum to the Extended Amygdala)* 1999;877:412-438.
58. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2005;8:1481-1489.
59. Everitt BJ, Wolf ME. Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *J Neurosci* 2002;22:3312-3320.
60. Fein G, Chang M. Smaller feedback ERN amplitudes during the BART are associated with a greater family history density of alcohol problems in treatment-naive alcoholics. *Drug Alcohol Depend* 2008;92:141-148.
61. Fein G, Klein L, Finn P. Impairment on a simulated gambling task in long-term abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:1487-1491.
62. Fein G, Landman B, Tran H, McGillivray S, Finn P, Barakos J, Moon K. Brain atrophy in long-term abstinent alcoholics who demonstrate impairment on a simulated gambling task. *Neuroimage* 2006;32:1465-1471.
63. Fellows LK, Farah MJ. Different underlying impairments in decision-making following ventromedial and dorsolateral frontal lobe damage in humans. *Cereb Cortex* 2005;15:58-63. Fishbein D, Hyde C, Eldreth D, London ED, Matochik J, Ernst M, Isenberg N, Steckley S, Schech B, Kimes A. Cognitive performance and autonomic reactivity in abstinent drug abusers and nonusers. *Exp Clin Psychopharmacology* 2005;13:25-40.
64. Franken IHA. Drug craving and addiction: integrating psychological and neuropharmacological approaches. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:563-579. [PubMed: 12787841]
65. Franklin TR, Acton PD, Maldjian JA, Gray JD, Croft JR, Dackis CA, O'Brien CP, Childress AR. Decreased gray matter concentration in the insular, orbitofrontal, cingulate, and temporal cortices of cocaine patients. *Biol Psychiatry* 2002;51:134-142.
66. Fresnois F, Stinus L, DiBlasi F, Cador M, LeMoine C. A specific limbic circuit underlies opiate withdrawal memories. *J Neurosci* 2005;25:1366-1374.
67. Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho J-K, Sperry L, Ross TJ. Cue-induced cocaine craving: Neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry* 2000;157:1789-1798.
68. George MS, Anton RF, Bloomer C, Teneback C, Drobos DJ, Lorberbaum JP, Nahas Z, Vincent DJ. Activation of prefrontal cortex and anterior thalamus in alcoholic subjects on exposure to alcohol-specific cues. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:345-352.
69. Gerra G, Baldaro B, Zaimovic A, Moi G, Bussandri M, Raggi MA, et al. Neuroendocrine responses to experimentally-induced emotions among abstinent opioid-dependent subjects. *Drug Alcohol Depend* 2003;71:25-35.
70. Glahn DC, Lovall WR, Fox PT. Reduced amygdala activation in young adults at high risk of alcoholism: studies from the Oklahoma family health patterns project. *Biol Psychiatry* 2007;61:1306-1309.

70. Goudriaan AE, Grekin ER, Sher KJ. Decision making and binge drinking: a longitudinal study. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:928–938.
71. Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den Brink W. Psychophysiological determinants and concomitants of deficient decision making in pathological gamblers. *Drug Alcohol Depend* 2006;84:231–239. Grant S, Contoreggi C, London ED. Drug abusers show impaired performance in a laboratory test of decision-making. *Neuropsychologia* 2000;38:1180–1187.
72. Grant S, London E, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C, Phillips RI, Kimes AS, Margolin A. Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:12040–12045. Grusser SM, Wrase J, Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, Weber-Fahr W, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A. Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;175:296–302.
73. Hanson KL, Luciana M, Sullwold K. Reward-related decision-making deficits and elevated impulsivity among MDMA and other drug users. *Drug Alcohol Depend*. 2008Epub ahead of print Heiman GM, Dunn B. Decision biases and persistent illicit drug use: an experimental study of distributed choice and addiction. *Drug Alcohol Depend* 2002;67:193–203. [PubMed: 12095669]
74. Heims HC, Critchley HD, Dolan R, Mathias CJ, Cipolotti L. Social and motivational functioning is not critically dependent on feedback of autonomic responses: neuropsychological evidence from patients with pure autonomic failure. *Neuropsychologia* 2004;42:1979–1988.
75. Heinz A, Braus DF, Smolka MN, Wrase J, Puls I, Hermann D, Klein S, Grusser SM, Flor H, Schumann G, Mann K, Buchel C. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci* 2005;8:20–21.
76. Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Hermann D, Klein S, Grüsser-Sinopoli SM, Flor H, Braus DT, Buchholtz HG, Gründer G, Schreckenberger M, Smolka MN, Rösch F, Mann K, Bartenstein P. Correlation between dopamine D2 receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *Am J Psychiatry* 2004;161:1783–1789.
77. Hinson JM, Jameson TL, Whitney P. Somatic markers, working memory, and decision making. *Cogn*
78. *Affect Behav Neurosci* 2002;2:341–353. Hoshi R, Bisla J, Curran HV. The acute and sub-acute effects of 'ecstasy' (MDMA) on processing of facial expressions: preliminary findings. *Drug Alcohol Depend* 2004;76:297–304.
79. Johnson CA, Xiao L, Palmer P, Sun P, Wang Q, Wei Y, Jia Y, Grenard JL, Stacy AW, Bechara A. Affective decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in 10th grade Chinese adolescent binge drinkers. *Neuropsychologia* 2008;46:714–726.
80. Jung YC, Jang DP, Namkoong K, Ku J, Kim JJ, Park S, Cho ZH, Kim YB, Lee E. Shape deformation of the insula in alcoholics: reduction of left-right asymmetry. *Neuroreport* 2007;18:1787–1791.
81. Kano M, Gyoba J, Kamachi M, Mochizuki H, Hongo M, Yanai K. Low doses of alcohol have a selective effect on the recognition of happy facial expressions. *Hum Psychopharmacol* 2002;18:131–139.
82. Kemmis L, Hall JK, Kingston R, Morgan MJ. Impaired fear recognition in regular recreational cocaine users. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;194:151–159.
83. Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW 3rd, Cho RY, Stenger VA, Carter CS. Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 2004;303:1023–1026.
84. Kilts C. Imaging the roles of the amygdala in drug addiction. *Psychopharmacol Bull* 2001;35:84–94.
85. Kilts CD, Gross RE, Ely TD, Drexler KPG. The neural correlates of cue-induced craving in cocaine-dependent women. *Am J Psychiatry* 2004;161:233–241.
86. Kilts CD, Schweitzer JB, Quinn CK, Gross RE, Faber TL, Muhammad F, Ely TD, Hoffman JM, Drexler KPG. Neural activity related to drug craving in cocaine addiction. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:334–341.
87. Kirby KN, Petry NM, Bickel WK. Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls. *J Exp Psychol* 1999;128:78–87.
88. Kish SJ, Kalasinsky KS, Derkach P, Schmunk GA, Guttman M, Ang L, Adams V, Furukawa Y, Haycock JW. Striatal dopaminergic and serotonergic markers in human heroin users. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:561–567.
89. Knowlton BJ, Mangels JA, Squire LR. A neostriatal habit learning system in humans. *Science* 1996;273:1399–1402. Koob GF, Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. *Nat Neurosci* 2005;8:1442–1444.
90. Kornreich C, Blairy S, Philippot P, Dan B, Foisy M, Hess U, Le Bon O, Pelc I, Verbank P. Impaired emotional facial expression recognition in alcoholism compared with obsessive-compulsive disorders and normal controls. *Psychiatry Res* 2001;102:235–248. Kornreich C, Foisy M, Philippot P, Dan P, Tecco J, Noël X, Hees U, Pelec I, Verbank P. Impaired emotional facial expression recognition in alcoholic, opiate dependent subjects, methadone maintenance subjects, and mixed alcohol-opiate antecedent subjects compared with normal controls. *Psychiatry Res* 2003;119:251–260.
91. Kufahl PR, Li Z, Risinger RC, Rainey CJ, Wu G, Bloom AS, Li SJ. Neural responses to acute cocaine administration in the human brain detected by fMRI. *Neuroimage* 2005;28:904–914.
92. Langleben DD, Ruparel K, Elman I, Busch-Winokur S, Pratiwadi R, Loughhead J, O'Brien CP, Childress AR. Acute effect of methadone maintenance dose on brain fMRI response to heroin-related cues. *Am J Psychiatry* 2008;165:390–394.
93. Lawrence AD, Evans AH, Lees AJ. Compulsive use of dopamine replacement therapy in Parkinson's disease: reward systems gone awry? *Lancet Neurol* 2003;2:595–204. Li CS, Sinha R. Inhibitory control and emotional stress regulation: neuroimaging evidence for frontallimbic dysfunction in psycho-stimulant addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:581–597.
94. Lim KO, Choi SJ, Pomara N, Wolkin A, Rotrosen JP. Reduced frontal white matter integrity in cocaine dependence: A controlled diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2002;51:890–895.
95. Lovallo WR, Yechiam E, Sorocco KH, Vincent AS, Collins FL. Working memory and decision-making biases in young adults with a family history of alcoholism: studies from the Oklahoma family health patterns project. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30:763–773. Lyoo IK, Streecher CC, Ahn KH, Lee HK, Pollack MH, Silveri MM,

- Nassar L, Levin JM, Sarid-Segal O, Ciraulo DA, Renshaw PF, Kaufman MJ. White matter hyperintensities in subjects with cocaine and opiate dependence and healthy comparison subjects. *Psychiatry Res* 2004;131:135–145.
96. Lu L, Grimm JW, Hope BT, Shaham Y. Incubation of cocaine craving after withdrawal: a review of preclinical data. *Neuropsychopharmacology* 2004;47:214–226.
97. Maas LC, Lukas SE, Kaufman MJ, Weiss RD, Daniels SL, Rogers VW, Kukes TJ, Renshaw PF. Functional magnetic resonance of human brain activation during cue-induced cocaine craving. *Am J Psychiatry* 1998;155:124–126.
98. Makris N, Gasic GP, Seidman LJ, Goldstein JM, Gastfriend DR, Elman I, Albaugh MD, Hodge SM, Ziegler DA, Sheahan G, Caviness VS, Tsuang MT, Kennedy DN, Hyman SE, Rosen BR, Breiter HC. Decreased absolute amygdala volume in cocaine addicts. *Neuron* 2004;44:729–740.
99. Martin CO, Denburg NL, Tranel D, Granner MA, Bechara A. The effects of vagus nerve stimulation on decision-making. *Cortex* 2004;40:605–612. Martin L, Clair J, Davis P, O’Ryan D, Hoshi R, Curran HV. Enhanced recognition of facial expressions of disgust in opiate users receiving maintenance treatment. *Addiction* 2006;101:1598–1605.
100. Martin-Soelch C, Chevalley AF, Kunig G, Missimer J, Magyar S, Mino A, Schultz W, Leenders KL. Changes in reward-induced brain activation in opiate addicts. *Eur J Neurosci* 2001;18:2605–2610.
101. Martinez D, Narendran R, Foltin RW, Slifstein M, Hwang DR, Broft A, Huang Y, Cooper TB, Fischman MW, Kleber HD, Laruelle M. Amphetamine-induced dopamine release: markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine. *Am J Psychiatry* 2007;164:622–629. Mathews SC, Simmons AN, Lane SD, Paulus MP. Selective activation of the nucleus accumbens during risk-taking and decision-making. *Neuroreport* 2004;15:2123–2127.
102. Matochik JA, London ED, Eldreth DA, Cadet J-L, Bolla KI. Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage* 2003;19:1095–1102.
103. Mazas CA, Finn PR, Steinmetz JE. Decision-making biases, antisocial personality, and early onset alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1036–1040.
104. Moeller FG, Hasan KM, Steinberg JL, Kramer LA, Dougherty DM, Valdes I, Swann AC, Barrat ES, Narayana PA. Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:610–617.
105. Monterosso J, Ehrman R, Napier K, O’Brien CP, Childress AR. Three decision-making tasks in cocaine-dependent patients: do they measure the same construct. *Addiction* 2001;96:1825–1837.
106. Murphy FC, Smith KA, Cowen PJ, Robbins TW, Sahakian BJ. The effects of tryptophan depletion on cognitive and affective processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;163:42–53.
107. Naqvi NH, Rudrauf D, Damasio H, Bechara A. Damage to the insula disrupts addiction to cigarette smoking. *Science* 2007;315:531–534. Nieuwenhuis S, Holroyd CB, Mol N, Coles MG. Reinforcement-related brain potentials from medial frontal cortex: origins and functional significance. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:441–48.
108. O’Carroll RE, Papps BP. Decision making in humans: the effect of manipulating the central noradrenergic system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:376–378.
109. Obrocki J, Schmoldt A, Buchert R, Andresen B, Petersen K, Thomasius R. Specific neurotoxicity of chronic use of ecstasy. *Toxicol Lett* 2002;127:285–297.
110. Ohman A, Mineka S. Fears, phobias, and preparedness: toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychol Rev* 2001;108:483–522. Panksepp J, Knutson B, Burgdorf J. The role of brain emotional systems in addictions: a neuroevolutionary perspective and new self report animal model. *Addiction* 2002;97:459–469.
111. Pardo JV, Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME. The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:256–259.
112. Passeti F, Clark L, Mehta MA, Joyce E, King M. Neuropsychological predictors of clinical outcome in 113. opiate addiction. *Drug Alcohol Depend* 2008;94:82–91.
114. Paulus MP. Decision-making dysfunctions in psychiatry--altered homeostatic processing? *Science* 2007;318:602–606.
115. Paulus MP, Hozack N, Frank L, Brown GB, Schuckit MA. Decision-making by methamphetamindependent subjects is associated with error-rate independent decrease in prefrontal and parietal activation. *Biol Psychiatry* 2003;53:65–74.
116. Paulus MP, Hozack N, Zauscher BE, Frank L, Brown GB, Braff DL, Schuckit MA. Behavioral and functional neuroimaging evidence for prefrontal dysfunction in methamphetamine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:53–63.
117. Paulus MP, Lovero KL, Wittmann M, Leland DS. Reduced Behavioral and Neural Activation in Stimulant Users to Different Error Rates during Decision Making. *Biol Psychiatry*. 2007Epub ahead of print
118. Paulus MP, Tapert SF, Schuckit MA. Neural activation patterns of methamphetamine-dependent subjects during decision making predict relapse. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:761–768
119. Perretta JG, Pari G, Peninger RJ. Effects of Parkinson disease on two putative nondeclarative learning tasks: probabilistic classification and gambling. *Cogn Behav Neurol* 2005;18:185–192.
120. Petry NM, Bickel WK, Arnett M. Shortened time horizons and insensitivity to future consequences in heroin addicts. *Addiction* 1998;93:729–738.
121. Pirastu R, Fais R, Messina M, Bini V, Spiga S, Falconieri D, Diana M. Impaired decision-making in opiate-dependent subjects: effect of pharmacological therapies. *Drug Alcohol Depend* 2006;83:163–168. Quednow BB, Kuhn KU, Hoppe C, Westheide J, Maier W, Daum I, Wagner M. Elevated impulsivity and impaired decision-making cognition in heavy users of MDMA (“Ecstasy”). *Psychopharmacology (Berl)* 2007;189:517–530.
122. Rainville P, Bechara A, Naqvi N, Damasio AR. Basic emotions are associated with distinct patterns of cardiorespiratory activity. *Int J Psychophysiol* 2006;61:5–18.

123. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997;277:968–971.
124. Redish AD. Addiction as a computational process gone awry. *Science* 2004;306:1944–1947.
125. Risinger RC, Salmeron BJ, Ross TJ, Amen SL, Sanfilippo M, Hoffmann RG, Bloom AS, Garavan H, Stein EA. Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. *Neuroimage* 2005;26:1097–1108.
126. Robbins TW. Chemical neuromodulation of frontal-executive functions in humans and other animals. *Exp Brain Res* 2000;133:130–138. Robinson TE, Berridge KC. *Addiction. Annu Rev Psychol* 2003;54:25–53.
127. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev* 1993;18:247–291.
128. Rogers RD, Everitt BJ, Baldacchino A, Blackshaw AJ, Swainson R, Wynne K, Baker NB, Hunter J, Carthy T, Booker E, London M, Sahakian BJ, Robbins TW. Dissociable deficits in the decisionmaking cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:322–339.
129. Rogers RD, Lancaster M, Wakeley J, Bhagwagar Z. Effects of beta-adrenoceptor blockade on components of human decision-making. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;172:157–164.
130. Rogers RD, Tunbridge EM, Bhagwagar Z, Drevets WC, Sahakian BJ, Carter CS. Tryptophan depletion alters the decision-making of healthy volunteers through altered processing of reward cues. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:153–162.
131. Roiser JP, Sahakian BJ. Relationship between ecstasy use and depression: a study controlling for polydrug use. *Psychopharmacology* 2004;173:411–417.
132. Roussos P, Giakoumaki SG, Pavlakis S, Bitsios P. Planning, decision-making and the COMT rs4818 polymorphism in healthy males. *Neuropsychologia* 2008;46:757–763.
133. Salloum JB, Ramchandani VA, Bodurka J, Rawlings R, Momenan R, George D, Hommer DW. Blunted rostral anterior cingulate response during a simplified decoding task of negative emotional facial expressions in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1490–1504.
134. Schlaepfer TE, Pearlson GD, Wong DF, Marenco S, Dannals RF. PET study of competition between intravenous cocaine and [11C]Raclopride at dopamine receptors in human subjects. *Am J Psychiatry* 1997;154:1209–1213. Schreckenberger M, Gouzolis-Mayfrank E, Sabri O, Arning C, Zimny M, Zeggel T, Wagenknecht G, Kaiser HJ, Sass H, Buell U. Ecstasy"-induced changes of cerebral glucose metabolism and their correlation to acute psychopathology. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1573–1579.
135. Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y, Matsunaga T, Tsukada H, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Takey N, Mori N. Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *Am J Psychiatry* 2001;158:1206–1214. > Sevy S, Hassoun Y, Bechara A, Yechiam E, Napolitano B, Burdick K, Delman H, Malhotra A. Emotionbased decision-making in healthy subjects: short-term effects of reducing dopamine levels. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;188:228–235.
136. Shi J, Zhao LY, Copersino ML, Fang YX, Chen Y, Tian J, Deng Y, Shuai Y, Jin J, Lu L. PET imaging of dopamine transporter and drug craving during methadone maintenance treatment and after prolonged abstinence in heroin users. *Eur J Pharmacol* 2008;579:160–166.
137. Sell LA, Morris JS, Bearn J, Frackowiak RSJ, Friston KJ, Dolan RJ. Neural responses associated with cue evoked emotional states and heroin in opiate addicts. *Drug Alcohol Depend* 2000;60:207–216.
138. Stout JC, Busemeyer JR, Lin A, Grant SJ, Bonson KR. Cognitive modeling analysis of decision-making processes in cocaine abusers. *Psychon Bull Rev* 2004;4:742–747.
139. Stout JC, Rock SL, Campbell MC, Busemeyer JR, Finn PR. Psychological Processes Underlying Risky Decisions in Drug Abusers. *Psychol Addict Behav* 2005;19:148–157.
140. Talbot PS, Watson DR, Barrett SL, Cooper SJ. Rapid tryptophan depletion improves decision-making cognition in healthy humans without affecting reversal learning or set shifting. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1519–1525.
141. Tanabe J, Thompson L, Claus E, Dalwani M, Hutchison K, Banich MT. Prefrontal cortex activity is reduced in gambling and nongambling substance users during decision-making. *Hum Brain Mapp* 2007;28:1276–1286. Tapert SF, Brown GG, Baratta MV, Brown SA. fMRI BOLD response to alcohol stimuli in alcohol dependent young women. *Addict Behav* 2004;29:33–50.
142. Tiffany ST. Cognitive concepts of craving. *Alcohol Res Health* 1999;23:215–224. [PubMed: 10890817]
143. Townshend JM, Duka T. Mixed emotions: alcoholics' impairment in the recognition of specific facial expressions. *Neuropsychologia* 2003;41:773–782.
144. Tranel D, Bechara A, Denburg NL. Asymmetric functional roles of right and left ventromedial prefrontal cortices in social conduct, decision-making, and emotional processing. *Cortex* 2002;38:589–612.
145. Tranel D, Damasio AR. the covert learning of affective valence does not require structures in hippocampal system or amygdala. *J Cogn Neurosci* 1993;5:79–88.
146. Uekermann J, Daum I, Schlebusch P, Trenckmann U. Processing of affective stimuli in alcoholism. *Cortex* 2005;41:189–194.
147. van Honk J, Hermans EJ, Putman P, Montagne B, Schutter DJ. Defective somatic-markers in subclinical psychopathy. *Neuroreport* 2002;13:1025–1027.
148. Verdejo-Garcia A, Benbrook A, Funderburk F, David P, Cadet JL, Bolla KI. The differential relationship between cocaine use and marijuana use on decision-making performance over repeat testing with the Iowa Gambling Task. *Drug Alcohol Depend* 2007;90:2–11.
149. Verdejo-Garcia A, Perez-Garcia M. Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology* 2007a;190:517–530.
150. Verdejo-Garcia A, Perez-Garcia M. Ecological assessment of executive functions in substance dependent individuals. *Drug Alcohol Depend* 2007b;90:48–55.

151. Verdejo-Garcia A, Perez-Garcia M. Substance abusers' self-awareness of the neurobehavioral consequences of addiction. *Psychiatry Res* 2008;158:172–180. [PubMed: 18237786]
152. Verdejo-Garcia A, Rivas-Perez C, Vilar-Lopez R, Perez-Garcia M. Strategic self-regulation, decisionmaking and emotion processing in poly-substance abusers in their first year of abstinence. *Drug Alcohol Depend* 2007;86:139–146.
153. Verney SP, Brown GG, Frank L, Paulus MP. Error-rate related caudate and parietal cortex activation during decision-making. *Neuroreport* 2003;14:923–928.
154. Volkow ND, Chang L, Wang G, Fowler JS, Franceschi D, Sedler MJ, Gatley SJ, Hitzemann R, Ding Y, Wong C, Logan J. Higher cortical and lower subcortical metabolism in detoxified methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry* 2001;158:383–389.
155. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Ding Y-S, Sedler M, Logan J, Franceschi D, Gatley J, Hitzemann RJ, Gifford A, Wong C, Pappas N. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2001;158:2015–2021.
156. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology* 2004;47:3–13.
157. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Hitzemann RJ, Ding YS, Pappas N, Shea C, Piscani K. Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:1594–1598.
158. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Hitzemann R, Angrist B, Gatley J, Logan SJ, Ding YS, Pappas N. Association of methylphenidate-induced craving with changes in right striato-orbitofrontal metabolism in cocaine abusers: implications in addiction. *Am J Psychiatry* 1999;156:19–26.
159. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan SJ, Franceschi D, Maynard L, Ding YS, Gatley SJ, Gifford A, Zhu W, Swanson JM. Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications. *Synapse* 2002;43:181–187.
160. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan SJ, Gatley J, Hitzemann RJ, Chen AD, Pappas N. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 1997;386:830–833.
161. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Thanos P, Logan SJ, Gatley J, Gifford A, Ding YS, Wong C, Pappas N. Brain DA D2 receptors predict reinforcing effects of stimulants in humans: replication study. *Synapse* 2002;46:79–82.
162. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, Childress AR, Jayne M, Ma Y, Wong C. Dopamine increases in striatum do not elicit craving in cocaine abusers unless they are coupled with cocaine cues. *Neuroimage* 2008;39:1266–1273. Wang GJ, Volkow ND, Chang L, Miller E, Sedler M, Hitzemann RJ, Zhu W, Logan J, Fowler JS. Partial recovery of brain metabolism in methamphetamine abusers after protracted abstinence. *Am J Psychiatry* 2004;161:242–248. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Cervany P,
163. Hitzemann RJ, Pappas NR, Wong CT, Felder C. Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. *Life Sci* 1999;64:775–784. [PubMed: 10075110]
164. 1999;64:775–784. [PubMed: 10075110]
165. Wexler BE, Gottschalk CH, Fulbright RK, Prohovnik I, Lacadie CM, White. Addictive drugs as reinforcers: Multiple partial actions on memory systems. *Addiction* 1996;91:921–949.
166. Whitlow CT, Liguori A, Livengood LB, Hart SL, Mussat-Whitlow BJ, Lamborn CM, Laurienti PJ, Porrino LJ. Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task. *Drug Alcohol Depend* 2004;76:107–111. Wilkinson L, Jahanshahi M. The striatum and probabilistic implicit sequence learning. *Brain Res* 2007;1137:117–30.

Fuente.: Department of Clinical Psychology & Institute of Neuroscience. Universidad de Granada, Spain
2 Brain and Creativity Institute, University of Southern California, Los Angeles, USA

Cita: Antonio Verdejo-García and Antoine Bechara. A somatic-marker theory of addiction. Published in final edited form as: *Neuropharmacology*. 2009 ; 56(Suppl 1): 48–62.

URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2635337/>

Traducción: Dra. Marta Papponetti. Esp. Medicina Interna. Docente Aut. UBA. Editora Responsable Med. Interna de Intramed.