

Sistema dopaminérgico y adicciones

M. Corominas, C. Roncero, E. Bruguera, M. Casas

SISTEMA DOPAMINÉRGICO Y ADICCIONES

Resumen. *Objetivo.* Todas las sustancias psicoactivas con alto potencial de abuso se caracterizan por alterar la función del sistema de neurotransmisión dopaminérgico mesocorticolímbico. En este artículo se propone realizar una revisión de los mecanismos neurobiológicos que están en la base del desarrollo del trastorno adictivo. *Desarrollo.* La ingesta aguda de drogas provoca un aumento de los niveles de dopamina extracelular que, en individuos vulnerables, puede significar el inicio del proceso adictivo. El consumo crónico se acompaña de una disminución de la función dopaminérgica con desarrollo de cambios neuroadaptativos en las vías mesolímbicas y mesocorticales. En el córtex prefrontal, los cambios en la función dopaminérgica pueden producir un desequilibrio entre los receptores D_1 y D_2 , con un predominio de las funciones inhibitorias de esta estructura. La inervación dopaminérgica de la amígdala y su interacción con el núcleo accumbens desempeña un papel esencial en el condicionamiento de estímulos ambientales, capaces de desencadenar el deseo de consumo y la recaída. En pacientes dependientes, los cambios dopaminérgicos se extienden desde las regiones límbicas a las asociativas y sensoriomotoras del estriado, y afectan a los circuitos corticoestriatocorticales. *Conclusión.* La implicación del sistema dopaminérgico es crucial en el desarrollo de la adicción, desde las primeras fases en que el consumo de droga empieza como una conducta instrumental dirigida a un objetivo, hasta la consolidación de la adicción como hábito compulsivo, controlado por mecanismos estímulo-respuesta, que invade, progresivamente, todas las esferas de la vida del individuo. [REV NEUROL 2007; 44: 23-31]

Palabras clave. Adicción. Condicionamiento. Córtex prefrontal. Dopamina. Drogas. Estriado. Neuroadaptación. Recaída.

INTRODUCCIÓN

La adicción es uno de los mayores problemas de salud que tienen planteados los países occidentales. El término 'adicción' hace referencia a un conjunto de trastornos psíquicos caracterizados por una necesidad compulsiva de consumo de sustancias psicótropas con alto potencial de abuso y dependencia (drogas) —que progresivamente invade todas las esferas de la vida del individuo (familia, sociedad, relaciones sociales, trabajo...)— y por un desinterés hacia conductas, experiencias y placeres alternativos que antes habían formado parte de la vida del individuo afectado, todo ello a pesar de las consecuencias extraordinariamente negativas que el consumo comporta. En las últimas décadas se han realizado grandes avances en el conocimiento de las bases neurobiológicas de la adicción, lo que ha permitido cambiar completamente la conceptualización de este trastorno, que ha evolucionado desde considerarse un vicio a contemplarse como un trastorno psicoorgánico crónico que requiere tratamientos psicomédicos adecuados. Sin embargo, hay aspectos cruciales del proceso adictivo que permanecen todavía sin resolver. Uno de ellos es el deseo intenso de consumo (*craving*), que constituye uno de los mayores problemas con que se enfrenta el paciente adicto desintoxicado durante la abstinencia, y otro, no menos importante, los mecanismos neurobiológicos y psicopatológicos que subyacen a las frecuentes recaídas en los hábitos tóxicos, que se presentan incluso después de mucho tiempo de abstinencia.

En la mayoría de casos, el uso de drogas no desemboca en adicción o dependencia. Efectivamente, el uso de sustancias psicoactivas por el placer que producen data de las épocas más

antiguas de la civilización, pero el placer como tal forma parte sólo de los momentos iniciales de consumo de la droga. Con la exposición crónica se desarrolla dependencia, con los déficit cognitivos, emocionales y conductuales que la acompañan; sin embargo, no todos los individuos que entran en contacto con sustancias psicoactivas llegan a las fases finales de este trastorno psicopatológico. Para que la adicción se desarrolle con todas sus consecuencias deben confluír en un mismo individuo factores de vulnerabilidad previa al consumo de las sustancias y, quizá también, una configuración especial de los mecanismos neurobiológicos que induce, con facilidad, los procesos neuroadaptativos y de plasticidad neuronal característicos de la adicción.

El objetivo de este trabajo es revisar los aspectos más relevantes de la implicación del sistema dopaminérgico en el consumo de drogas, relacionándolos con los cambios comportamentales que caracterizan el proceso adictivo desde el inicio del consumo de la sustancia adictiva hasta la consolidación de la drogodependencia.

DOPAMINA Y CONSUMO CRÓNICO DE DROGAS

El sistema dopaminérgico es uno de los elementos cruciales en el trastorno adictivo, cuya implicación e importancia han confirmado repetidamente los estudios realizados en este campo. Estudios experimentales sobre roedores han puesto de manifiesto que la administración aguda de psicoestimulantes [1], alcohol [2-6] y opiáceos [7,8] provoca un incremento en la actividad del sistema dopaminérgico de la recompensa, que en individuos vulnerables puede significar el inicio del proceso adictivo [9, 10]. En este sentido, las sustancias adictivas se comportan de manera similar a las recompensas naturales (la bebida, el sexo o las relaciones sociales) [11,12]; sin embargo, a diferencia de éstas, las sustancias adictivas inducen sensibilización dopaminérgica, sobre todo cuando se consumen de forma repetida e intermitente [13,14].

La adicción comienza como una conducta instrumental cuyo objetivo —obtención y consumo de la droga— es estimulado por

Aceptado tras revisión externa: 21.06.06.

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia: Dra. Margarida Corominas Roso. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Pg. Vall d'Hebron, 119-129. E-08035 Barcelona. Fax: +34 934 894 587. E-mail: mcoromin@vhebron.net

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

las cualidades hedónicas de la sustancia, con el aumento subsiguiente de la frecuencia de consumo. La dopamina mesolímbica es el neurotransmisor crucial en el aprendizaje apetitivo instrumental [15,16]. Durante el consumo crónico se produce una situación bifásica en la liberación de dopamina. Por una parte, en el momento de la ingesta existe una elevación de los niveles de dopamina extracelular, y por otra, al cesar el consumo, se manifiesta una disminución de la liberación endógena de dopamina. La hipofunción dopaminérgica endógena se ha observado durante la abstinencia de las distintas drogas de abuso, cocaína [17-22], morfina [23,24], alcohol [25-27] y nicotina [28], y afecta de manera especial al estriado ventral [29-31]. Durante la abstinencia, la hipofuncionalidad dopaminérgica se asocia a cambios neuroadaptativos que afectan, principalmente, a los circuitos de la recompensa. Estudios recientes han puesto de manifiesto un aumento de la actividad del AMPc y del factor de transcripción CREB (*cAMP response element binding protein*) en el núcleo *accumbens* (NAc), que a su vez provocarían una hipoactividad en los circuitos de la recompensa que podría ser responsable del estado de ánimo disfórico durante las primeras fases de la abstinencia [10]. Además, el incremento de la actividad AMPc y la inducción subsiguiente de CREB son responsables de un aumento de la expresión del péptido opioide dinorfina en algunas de las neuronas espinosas intermedias de proyección del NAc. La dinorfina produce, a su vez, una disminución de la liberación de dopamina en el NAc que acentuaría el estado de ánimo disfórico que caracteriza a la abstinencia [10,32]. El déficit en la actividad dopaminérgica durante el curso crónico podría contribuir a los fenómenos de hipersensibilidad dopaminérgica descritos en los modelos experimentales [33] y podría ser uno de los sustratos neurobiológicos de la recaída en el consumo.

Receptores dopaminérgicos estriatales

El consumo crónico de sustancias adictivas favorece el desarrollo de cambios neuroadaptativos que afectan a distintos niveles del sistema dopaminérgico [34].

Receptores D_1

Los receptores dopaminérgicos D_1 desempeñan un papel crucial en el desarrollo de la adicción y se han relacionado con la sensibilización inducida por el consumo crónico de drogas, en especial por los psicoestimulantes. Dos tipos de cambios neuroadaptativos afectan a los receptores D_1 : por una parte, se ha descrito una regulación al alza de los receptores D_1 que, en estudios realizados en roedores, se manifiesta durante los primeros días de abstinencia tras la interrupción de la administración de cocaína [35-37], alcohol [38,39] y opiáceos [40]. El aumento en la densidad de D_1 implica tanto al NAc como al estriado dorsal. En primates se ha evidenciado, también, una regulación al alza de los receptores D_1 en algunas regiones del estriado [41]. Por otra parte, la sensibilización inducida por el consumo crónico de la droga se ha asociado a un aumento de la respuesta de los receptores D_1 , que persiste durante un mes después del inicio de la abstinencia [42,43]. Tanto la regulación al alza de D_1 como el incremento de la respuesta de este receptor desempeñan un papel importante en la sensibilización dopaminérgica inducida por el consumo crónico de drogas de abuso.

Receptores D_2

Uno de los parámetros más estudiados en la adicción a sustancias es la densidad de receptores dopaminérgicos de la familia

D_2 (D_2 -like); sin embargo, los datos existentes en la literatura científica son a veces contradictorios. En roedores, se ha descrito una regulación al alza de los receptores D_2 que implica tanto al NAc como al estriado dorsal. El aumento en la densidad de D_2 se ha observado tras la interrupción de la administración repetida de cocaína [36,44-46], alcohol [38,47,48] y opiáceos [49]. Sin embargo, otros trabajos de investigación aportan datos que no son coincidentes con los anteriores, ya que no han hallado cambios en la densidad de los receptores dopaminérgicos después de la administración repetida de drogas de abuso e, incluso, otros han descrito una disminución de la densidad de estos receptores en la región del estriado [50-53].

Recientemente se ha relacionado un subtipo de receptores de la familia D_2 , los receptores D_3 , con la sensibilización dopaminérgica asociada a la administración repetida de estimulantes. Los receptores D_3 están presentes normalmente en el *shell* del NAc, pero no lo están o se expresan en muy poca proporción en el *core* del NAc y en las regiones dorsales del estriado. En roedores a los que se ha lesionado unilateralmente la vía nigroestriada, se ha registrado una regulación al alza de la densidad de los receptores D_3 tras la administración repetida de agonistas dopaminérgicos, que se asocia a un aumento de la actividad motora. El aumento de D_3 se produce precisamente en regiones del estriado dorsal y en el *core* del NAc, donde D_3 está normalmente ausente [54]. Actualmente se conoce que la expresión de los receptores D_3 depende del factor neurotrófico BDNF y se ha sugerido que este receptor podría ser, en parte, responsable de la sensibilización dopaminérgica y de los síntomas de tipo psicótico, inducidos en algunos individuos, por el consumo de psicoestimulantes [55,56].

En humanos adictos, los resultados obtenidos en relación con la densidad de receptores D_2 es mucho más homogénea que en los estudios experimentales en animales. En este sentido, se ha descrito una regulación a la baja de los receptores dopaminérgicos en el estriado de los pacientes en comparación con los controles sanos. La disminución de D_2 se ha observado en pacientes adictos a los psicoestimulantes, como la anfetamina [57] y la cocaína [58], y en la adicción a los opiáceos [59] y al alcohol [30,60]. En pacientes con dependencia del alcohol se han observado diferencias individuales en la densidad de receptores dopaminérgicos estriatales tras la desintoxicación, que podrían ser relevantes en los procesos de recaída. En un estudio, los pacientes que recayeron de manera precoz mostraron una mayor disponibilidad de receptores D_2 (que podría implicar menor nivel de dopamina sináptica o mayor densidad de receptores) que los pacientes que se mantuvieron abstinentes [61].

Algunos autores han propuesto que la disminución en la expresión de los receptores D_2 en pacientes adictos podría preceder a la adicción y estar presente antes del primer contacto con la droga. Datos procedentes de distintos estudios avalan esta hipótesis. En pacientes dependientes, la disminución de la densidad de D_2 persiste después de varios meses de abstinencia [62]. En primates se ha descrito una relación entre la reducción de D_2 y la predisposición al consumo de cocaína [63]. Los estudios genéticos han relacionado la adicción a sustancias con el alelo A1 del gen *DRD2* [64], que también desempeña un papel importante en las adicciones no químicas, como el juego patológico [65]. La disfunción de los receptores D_2 podría estar en la base de lo que se ha denominado 'síndrome de déficit de recompensa' [66], que predispondría a las conductas adictivas como un intento de compensar la sensación básica de malestar (automedicación) [67].

Considerando en conjunto estos resultados, y a pesar del consenso actualmente aceptado acerca de la disminución de la densidad de D_2 en humanos adictos, no puede descartarse la coexistencia simultánea de fenómenos de sensibilización en estos receptores (regulación al alza), sobre todo durante las primeras fases de la abstinencia. La sensibilización de los receptores dopaminérgicos, que afectaría principalmente al subtipo D_3 , quedaría enmascarada por procesos de neuroadaptación con una regulación a la baja de D_2 y, posiblemente también, por la coexistencia de una expresión disminuida de D_2 , genéticamente determinada, que podría actuar como factor de vulnerabilidad para la adicción.

Área tegmental ventral

El área tegmental ventral (ATV) desempeña un papel crucial en la sensibilización inducida por el consumo crónico de drogas, en especial de los psicoestimulantes [68,69].

FUNCIÓN DOPAMINÉRGICA PREFRONTAL

El córtex prefrontal (CPF) está implicado en los aspectos motivacionales de la conducta dirigida a objetivos [70,71] y su alteración funcional puede explicar, en parte, la conducta compulsiva de búsqueda de droga que caracteriza la adicción [72]. Aunque la densidad de receptores dopaminérgicos en las regiones prefrontales es mucho menor que en el estriado [73], los cambios neuroadaptativos en los receptores D_1 y D_2 prefrontales provocados por el consumo crónico desempeñan un papel fundamental en el curso de la adicción. Las células piramidales del CPF tienen un potencial de reposo bifásico con un estado muy negativo (estado bajo), que puede ser superado (aunque sin alcanzar el nivel de descarga) por la estimulación proveniente del ATV, que induce un potencial de membrana superior (estado alto). El estado de despolarización (estado alto) se mantiene, probablemente, por la acción de la dopamina sobre los receptores D_1 . El estado alto favorecería el mecanismo de potenciación a largo término (PLT), relacionado con mecanismos de neuroplasticidad, al mismo tiempo que se reduce el disparo de las neuronas prefrontales. La disminución de la actividad de las células prefrontales se interpreta como un mecanismo de filtrado de la información irrelevante que favorece la atención en las tareas relevantes y motivadas [74]. Recientemente se han descrito cambios funcionales neuroadaptativos en las células piramidales del CPF durante el consumo crónico, que afectan a la proteína G del sistema de señalización intracelular del receptor dopaminérgico D_1 . Ello induce un desequilibrio entre los receptores D_1 y D_2 , que favorece la actividad de tipo D_1 en detrimento de la actividad propia de los receptores D_2 [75]. El predominio de la actividad D_1 favorece un estado inhibitorio en el que sólo los estímulos más fuertes pueden provocar activación y motivar la conducta. En estas condiciones, en pacientes adictos, sólo la droga y los estímulos asociados a la droga (y no los reforzadores naturales) son suficientemente fuertes para provocar la liberación de la dopamina necesaria para activar el CPF y sobrepasar la inhibición producida por el predominio de la activación de los receptores D_1 [74,76].

Los estudios experimentales han mostrado que, en las fases iniciales, la administración continuada de cocaína afecta sólo a algunas regiones del CPF [77] y que, a medida que la adicción progresa, la afectación del CPF avanza influyendo profundamente en la capacidad funcional de esta estructura. Los cambios en la

función del sistema dopaminérgico en el CPF son responsables de algunas de las alteraciones cognitivas propias de la adicción, como la falta de flexibilidad cognitiva y la dificultad para cambiar el foco de atención. Estas alteraciones están también presentes en otros trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia [78].

Con la finalidad de tratar la adicción a sustancias se han realizado estudios farmacológicos que han evaluado la utilidad de diferentes fármacos dopaminérgicos en el tratamiento de las alteraciones que afectan al CPF. Algunos estudios han evaluado el uso de agonistas dopaminérgicos en el control de los efectos de la exposición repetida a drogas de abuso como la anfetamina. La infusión de agonistas de los receptores dopaminérgicos D_1 en el CPF medial normaliza los déficit conductuales en ratones sometidos a un programa de sensibilización con anfetamina [79]. Por otra parte, las microinyecciones de antagonistas de los receptores dopaminérgicos D_1 y D_2 en el CPF han demostrado ser útiles en la prevención de la recaída en el consumo, en situaciones generadoras de estrés, en modelos animales de adicción. Sin embargo, los fármacos antagonistas dopaminérgicos no previenen la recaída en el consumo provocado por la exposición a cocaína [80,81]. Aunque el bloqueo de la neurotransmisión dopaminérgica selectiva en algunas regiones cerebrales puede ser útil en el control de la conducta adictiva, la utilización de fármacos antagonistas dopaminérgicos, administrados por vía sistémica, no es útil en pacientes adictos por los problemas que conlleva el bloqueo generalizado del sistema de neurotransmisión dopaminérgico.

LIBERACIÓN CONDICIONADA DE DOPAMINA EN LA ADICCIÓN

Estímulos ambientales –estrechamente relacionados en tiempo y espacio con los efectos de la droga– como la luz o un sonido, que predicen la administración del refuerzo, pueden convertirse en estímulos condicionados a través de un proceso de condicionamiento pavloviano. Este efecto de los estímulos condicionados tiene gran relevancia clínica y se producen cuando estos pacientes acuden a lugares próximos al consumo o cuando están en contacto con personas relacionadas con la droga.

Este proceso de condicionamiento se ha descrito tanto en modelos de adicción en animales [82,83] como en estudios de neuroimagen en humanos [84-86]. Diversos estudios experimentales han implicado al sistema dopaminérgico en el procesamiento de los estímulos asociados a la droga. La presentación de estímulos condicionados se acompaña de un incremento en la señal electrofisiológica producida por la dopamina en el NAc [87]. De manera similar, la presentación pasiva de estímulos luminosos, que previamente se habían apareado con la autoadministración de cocaína y con la administración no contingente de la droga, en dos situaciones experimentales distintas, provoca un incremento de la liberación de dopamina en el NAc [88]. Un estudio reciente que utiliza un programa de condicionamiento ha demostrado que la presentación inesperada (no contingente) de estímulos condicionados provoca un aumento selectivo de la dopamina extracelular en el *core*, pero no en el *shell*, del NAc [89]. De acuerdo con estos datos, el *core* sería la región implicada en los efectos dopaminérgicos provocados por los estímulos condicionados [90] (Fig. 1). Existen evidencias de que el *shell* es el responsable del procesamiento de los reforzadores primarios como la comida [91] y las drogas de abuso [92], mientras que el *core* estaría implicado en los efectos condicionados

de las drogas de abuso a través de las conexiones de esta estructura con la amígdala [93-95].

La amígdala es una estructura estratégicamente situada para el procesamiento de los estímulos condicionados, ya que recibe proyecciones dopaminérgicas procedentes del ATV, que a través del núcleo central y basolateral, se proyectan sobre el *core* del NAc (Fig. 1). A través de las conexiones del NAc con los núcleos motores del estriado dorsal, el estado motivacional generado por los estímulos condicionados puede poner en marcha conductas de búsqueda de sustancias y precipitar la recaída. Los estudios neurobiológicos que muestran que el consumo de drogas, como la cocaína, provoca un aumento de la neurotransmisión dopaminérgica en la amígdala, dan soporte a esta organización funcional [96,97]. Asimismo, la infusión de amfetamina en el núcleo basolateral de la amígdala provoca un aumento de los niveles de dopamina y un incremento del impacto motivacional de los estímulos asociados al consumo de la droga, que favorece la recaída en el consumo en modelos animales de adicción [98].

Los estudios farmacológicos que utilizan fármacos con actividad sobre los receptores dopaminérgicos de las familias D₁ o D₂ confirman la implicación de la amígdala en el procesamiento de los estímulos condicionados a la droga. La administración de antagonistas dopaminérgicos de los receptores D₁ y D₂, en la amígdala, disminuye la recaída provocada por la presentación de estímulos asociados al consumo de cocaína, en modelos animales de adicción [99,100]. Los receptores dopaminérgicos D₃, que se concentran particularmente en el NAc y la amígdala, desempeñan un papel especial en el control de la conducta de búsqueda de la droga, lo cual se ha puesto de manifiesto en modelos animales de adicción. También se ha demostrado la relevancia de D₃ en el control de la recaída en pacientes dependientes [101]. Tanto los antagonistas de los receptores D₃ [102-104] como los agonistas parciales de estos receptores [105, 106] disminuyen la capacidad de los estímulos asociados al consumo de iniciar la conducta de búsqueda de la droga.

APRENDIZAJE DE HÁBITOS

La conducta de consumo de drogas de abuso es, en sus fases iniciales, una acción instrumental, motivada y dirigida a un claro objetivo: la obtención de placer, bienestar y euforia, proporcionados por la droga. Sin embargo, con el tiempo y el entrenamiento, las acciones inicialmente dirigidas a objetivos se transforman en habituales, activadas por mecanismos estímulo-respuesta, y adquieren la forma de un hábito de conducta. En esta segunda fase, el control de la conducta, determinado inicialmente por la actividad del CPF, se va transfiriendo progresivamente a la actividad de los núcleos subcorticales a través de los circuitos corticoestriatocorticales, que controlan la conducta de manera automática. La estructura del sistema nervioso directamente implicada en la formación de hábitos de conducta con inclusión de los hábitos asociados al consumo de drogas, es el estriado dorsal [68]. Este proceso libera al CPF del control, que puede dedicarse al procesamiento de informaciones nuevas, mientras deja para los circuitos y núcleos subcorticales los procesamientos de tipo automático. En esta situación, el consumo de la droga se mantiene a pesar de que el objetivo último de la

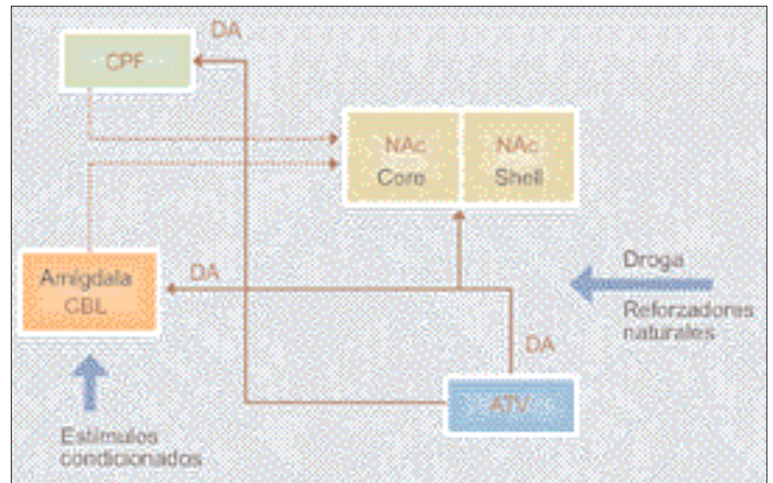


Figura 1. Vías dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales. Las líneas punteadas representan las conexiones recíprocas glutamatergicas que de la corteza prefrontal y de la amígdala se proyectan sobre el núcleo accumbens. CPF: corteza prefrontal; NAC: núcleo accumbens; ATV: área tegmental ventral; DA: dopamina; CBL: núcleos central y basolateral de la amígdala.

conducta (obtención de placer) se ha devaluado y la conducta ya no está bajo el control voluntario por parte del sujeto [107]. La alteración funcional del CPF, debida en parte al desequilibrio funcional entre los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂ [75], favorece el establecimiento del hábito compulsivo de consumo.

Aunque el estriado ventral media los efectos motivacionales de la droga que inician el proceso adictivo, con el consumo crónico, los efectos dopaminérgicos de las sustancias adictivas se extienden hacia las regiones sensoriomotoras y asociativas del estriado. Estudios recientes realizados en roedores han evidenciado un aumento en los niveles de dopamina extracelular en el estriado dorsal, que es superior al que se observa en el *core* del NAc (que media los efectos motivacionales de los reforzadores condicionados), aunque inferior a la liberación de DA observada en el *shell* (asociado a los efectos incondicionados de la sustancia) [89,108]. Estudios realizados en primates han puesto también de manifiesto que las fases iniciales de la exposición a la droga afectan preferentemente al estriado ventral y, en menor medida, al estriado dorsal. Sin embargo, con la administración crónica, los efectos de la droga se extienden al estriado dorsal [109-111]. En pacientes dependientes, los estudios de neuroimagen funcional han permitido observar diferencias en la liberación de dopamina entre las distintas subregiones límbica, sensoriomotora y asociativa del estriado, con predominio de la actividad dopaminérgica en las regiones límbicas [29]. El transportador presináptico de dopamina (DAT) se ha considerado un marcador de transferencia de los efectos crónicos del consumo de droga, entre el estriado ventral y el dorsal. En primates, se ha observado un aumento de la densidad del DAT, que progresa desde las regiones ventrales (la máxima expresión del DAT se registra en el *shell* del NAc) a las dorsales del estriado, a medida que se avanza de la administración aguda a la crónica de la droga [112]. Por otra parte, estudios de inducción del gen de expresión inmediata *c-fos* han puesto de manifiesto diferencias en la sensibilidad de los distintos compartimentos del estriado (estriosomas/matriz) en respuesta a la cocaína y la amfetamina [113], avanzando la expresión de *c-fos* desde los estriosomas (región límbica) a la matriz (región sensoriomotora) del estriado [114].

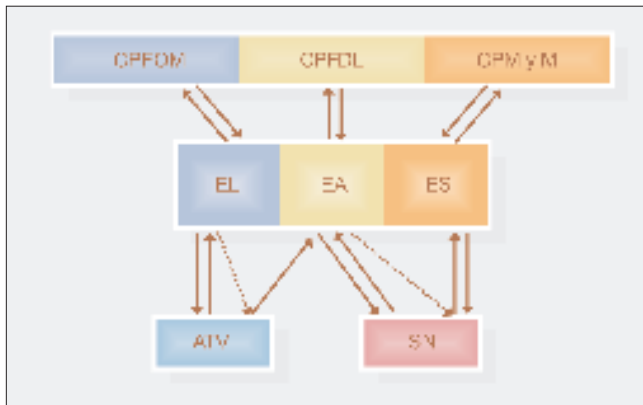


Figura 2. Circuito en cascada de conexiones recíprocas entre los núcleos dopaminérgicos del tronco cerebral y las tres regiones funcionales del estriado. CPFOM: corteza prefrontal orbitomedial; CPFDL: corteza prefrontal dorsolateral; CPM y M: corteza premotora y motora; EL: estriado límbico; EA: estriado de asociación; ES: estriado sensoriomotor; ATV: área tegmental ventral; SN: sustancia negra.

La utilización de modelos experimentales de adicción y recaída en animales aporta evidencias que implican al estriado dorsal en la reactivación de la conducta de búsqueda e ingesta de la droga, en respuesta a estímulos previamente condicionados. Se ha descrito un aumento de la actividad dopaminérgica en el estriado dorsal durante la conducta de búsqueda de la droga inducida mediante estímulos ambientales. Dada la implicación de esta región en la formación de hábitos, se ha sugerido que la conducta persistente, compulsiva, de búsqueda de la droga en pacientes adictos depende, en gran medida, del estriado dorsal [108,115].

En la adicción se han descrito fenómenos de PLT y depresión a largo término (DLT), que llevan a cambios neuroplásticos en el estriado dorsal. Estos procesos son básicos para el establecimiento de asociaciones estímulo-respuesta, y en el aprendizaje de hábitos [116]. La dopamina es, además del glutamato, uno de los neurotransmisores implicados en estos mecanismos fisiológicos de PLT y DLT. Los receptores D_1 son necesarios para la inducción de PLT [117], mientras que el mecanismo de DLT requiere de la activación simultánea de los receptores de la familia D_1 y D_2 [118]. Los patrones de activación neuronal que conducen a la puesta en marcha de los mecanismos de PLT y DLT no se conocen con exactitud. Sin embargo, actualmente se acepta que la activación fásica intensa de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas, coincidiendo con la activación de alta frecuencia de los aferentes corticoestriados, conduce a PLT, mientras que la actividad dopaminérgica tónica produciría DLT [119]. Ambos mecanismos, PLT y DLT, serían necesarios para el establecimiento de los cambios neuroplásticos necesarios que llevan al aprendizaje mediado por recompensa en el estriado dorsal [120]. Además, el sistema endocannabinoide desempeña también un papel esencial en la adicción a través de la modulación del sistema dopaminérgico y de los procesos de PLT y DLT [120].

Los estudios neuroanatómicos han aportado datos que muestran también la implicación del estriado dorsal en la adicción y las vías a través de las cuales el estriado ventral puede influir en la función de las regiones dorsales de esta estructura. El estriado dorsal presenta una compartimentación de tipo matriz/estriosoma semejante a la existente en el NAc. Estriosomas y matriz presentan un patrón de conexiones diferenciado tanto con la corteza cerebral como con los núcleos dopaminérgicos subcor-

tales, sustancia negra (SN) y ATV [121]. Haber et al [122] distinguen en los ganglios basales tres subregiones distintas en base al patrón de conexiones con los núcleos dopaminérgicos del mesencéfalo (ATV y SN) y la corteza cerebral: el estriado ventral constituye la subdivisión límbica; la subdivisión anatómica, que incluye el caudado y el putamen central, constituye la subdivisión asociativa, y finalmente, la región dorsolateral de los núcleos caudado y putamen forma la subdivisión sensoriomotora del estriado. En las distintas subdivisiones del estriado existe un patrón neuroquímico (neurotransmisores, neuromoduladores y receptores) distinto, que contribuye a la respuesta diferencial de las distintas regiones del estriado ante el consumo crónico de drogas de abuso [121,123]. Cada una de las tres subdivisiones anatómicas y funcionales del estriado recibe proyecciones dopaminérgicas que mantienen una organización topográfica y que provienen del ATV o de la SN del mesencéfalo. El ATV y la SN medial se proyectan a las regiones límbicas del estriado, mientras que las regiones laterales y ventrales de la SN presentan conexiones con las regiones asociativas y motoras. Las conexiones descendentes entre el estriado y los núcleos dopaminérgicos mesencefálicos se integran con las vías dopaminérgicas ascendentes, constituyendo circuitos en cascada que se influyen mutuamente. De esta manera, la información de las regiones límbicas (entre las que se encuentra el NAc) alcanza las regiones motoras del estriado a través de conexiones con los núcleos dopaminérgicos del mesencéfalo, progresando la información desde la región límbica hasta la motora del estriado, pasando por la subdivisión cognitiva [124] (Fig. 2). Además, la corteza prefrontal proyecta también topográficamente al estriado y, de allí, de nuevo al córtex, constituyendo los circuitos corticoestriatocorticales. Las regiones orbitofrontales se proyectan a las regiones límbicas del estriado; el CPF dorsolateral, al estriado de asociación, y finalmente, las regiones motoras y sensoriales de la corteza, al estriado sensoriomotor [125].

Al final del proceso adictivo, extensas regiones cerebrales están implicadas en este trastorno psicopatológico y pueden presentar cambios neuroadaptativos y neuroplásticos. Entre ellas destacan los núcleos dopaminérgicos mesencefálicos, distintas regiones límbicas esenciales en el procesamiento emocional —como la amígdala y el NAc—, y también el hipocampo, las regiones sensoriomotoras de los ganglios basales y las regiones prefrontales (Fig. 3).

El proceso de formación de hábitos de conducta, con la puesta en marcha de los mecanismos que constituyen el sustrato neurobiológico del aprendizaje, es fundamental en todos los tipos de adicción. En las adicciones no químicas, como el juego patológico o las compras compulsivas, en las cuales no existen los efectos dopaminérgicos adicionales que la sustancia genera, la activación de los mecanismos neurobiológicos propios del aprendizaje motivacional y del aprendizaje de hábitos debe desempeñar un papel fundamental en el control de la conducta del adicto. Además, los efectos profundos de este tipo de aprendizajes, que forman parte de los mecanismos de memoria procedimental, contribuirían a explicar la resistencia a la extinción de las conductas adictivas.

CONCLUSIONES

- La adicción es un proceso neurobiológicamente complejo que implica un gran número de estructuras cerebrales relacionadas con la actividad del sistema dopaminérgico.

- El consumo crónico de drogas de abuso provoca cambios neuroadaptativos en los receptores dopaminérgicos del sistema mesocorticolímbico, con desarrollo de procesos de sensibilización, que en individuos vulnerables puede significar el inicio del proceso adictivo.
- El desequilibrio de la función dopaminérgica prefrontal, con un predominio de los receptores D₁ sobre D₂, provoca una alteración en la capacidad de atribución de valor incentivo a los estímulos asociados a la droga.
- El sistema dopaminérgico mesolímbico, en especial las proyecciones que alcanzan la amígdala, ejercen un papel crucial en el condicionamiento de estímulos relacionados con el consumo. Los receptores dopaminérgicos D₃ son fundamentales en la asociación de estímulos ambientales al consumo de la droga y en el control de la conducta de búsqueda de la droga, tanto en modelos animales de adicción como en pacientes adictos.
- Con el tiempo, el consumo de droga acaba siendo una conducta controlada por mecanismos estímulo-respuesta y adquiere la forma de un hábito compulsivo. En las fases avanzadas de desarrollo de la adicción, la implicación del estriado dorsal es crucial para la consolidación del proceso.
- La implicación de extensas regiones cerebrales, entre las que

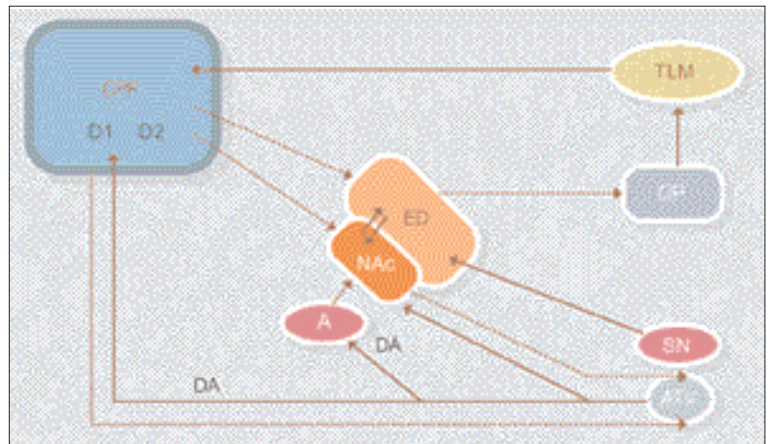


Figura 3. Principales núcleos y sistemas cerebrales que participan en el trastorno adictivo. SN: sustancia negra; A: amígdala; ED: estriado dorsal; GP: globo pálido; TLM: tálamo; CPF: córtex prefrontal; D₁: receptor D₁; D₂: receptor D₂; NAC: núcleo accumbens; DA: dopamina; ATV: área tegmental ventral.

destacan el ATV, la amígdala, el estriado ventral y dorsal y el CPF, con cambios neuroadaptativos que incluyen procesos neurobiológicos de aprendizaje y memoria que afectan a estas estructuras, puede ser la responsable de la recaída crónica en el consumo y de la dificultad de desarrollo de tratamientos eficaces para el trastorno adictivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Pierce RC, Kalivas PW. Repeated cocaine modifies the mechanism by which amphetamine releases dopamine. *J Neurosci* 1997; 17: 3254-61.
- Ericson M, Molander A, Lof E, Engel JA, Soderpalm B. Ethanol elevates accumbal dopamine levels via indirect activation of ventral tegmental nicotinic acetylcholine receptors. *Eur J Pharmacol* 2003; 467: 85-93.
- Imperato A, Di Chiara G. Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of freely moving rats by ethanol. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 239: 219-28.
- Honkanen A, Ahtee L, Korpi ER. Voluntary alcohol drinking selectively accelerates dopamine release in the ventral striatum as reflected by 3-methoxytyramine levels. *Brain Res* 1997; 774: 207-10.
- Mereu G, Fadda F, Gessa GL. Ethanol stimulates the firing rate of nigral dopaminergic neurons in unanesthetized rats. *Brain Res* 1984; 292: 63-9.
- Boileau I, Assaad JM, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, et al. Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse* 2003; 49: 226-31.
- Di Chiara G, Imperato A. Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens by opiates, alcohol, and barbiturates: studies with transcerebral dialysis in freely moving rats. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 473: 367-81.
- Rouge-Pont F, Usiello A, Benoit-Marand M, Gonon F, Piazza PV, Borrelli E. Changes in extracellular dopamine induced by morphine and cocaine: crucial control by D2 receptors. *J Neurosci* 2002; 22: 3293-301.
- Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997; 278: 58-63.
- Nestler EJ. Neurobiology. Total recall-the memory of addiction. *Science* 2001; 292: 2266-7.
- Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997; 275: 1593-9.
- Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 1998; 80: 1-27.
- Cadoni C, Solinas M, Di Chiara G. Psychostimulant sensitization: differential changes in accumbal shell and core dopamine. *Eur J Pharmacol* 2000; 388: 69-76.
- Pierce RC, Kalivas PW. A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Res Brain Res Rev* 1997; 25: 192-216.
- Beninger RJ, Miller R. Dopamine D1-like receptors and reward-related incentive learning. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 22: 335-45.
- Sutton MA, Beninger RJ. Psychopharmacology of conditioned reward: evidence for a rewarding signal at D1-like dopamine receptors. *Psychopharmacology* 1999; 144: 95-110.
- Ackerman JM, White FJ. Decreased activity of rat A10 dopamine neurons following withdrawal from repeated cocaine. *Eur J Pharmacol* 1992; 218: 171-3.
- Imperato A, Mele A, Scrocco MG, Puglisi-Allegra S. Chronic cocaine alters limbic extracellular dopamine. Neurochemical basis for addiction. *Eur J Pharmacol* 1992; 212: 299-300.
- Parsons LH, Smith AD, Justice JB Jr. Basal extracellular dopamine is decreased in the rat nucleus accumbens during abstinence from chronic cocaine. *Synapse* 1991; 9: 60-5.
- Robertson MW, Leslie CA, Bennett JP. Apparent synaptic dopamine deficiency induced by withdrawal from chronic cocaine treatment. *Brain Res* 1991; 538: 337-9.
- Weiss F, Markou A, Lorang MT, Koob GF. Basal extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens are decreased during cocaine withdrawal after unlimited-access self-administration. *Brain Res* 1992; 593: 314-8.
- Wu JC, Bell K, Najafi A, Widmark C, Keator D, Tang C, et al. Decreasing striatal 6-FDOPA uptake with increasing duration of cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17: 402-9.
- Pothos E, Rada P, Mark GP, Hoebel BG. Dopamine microdialysis in the nucleus accumbens during acute and chronic morphine, naloxone-precipitated withdrawal and clonidine treatment. *Brain Res* 1991; 566: 348-50.
- Acquas E, Di Chiara. Depression of mesolimbic dopamine transmission and sensitization to morphine during opiate abstinence. *J Neurochem* 1992; 58: 1620-5.
- Diana M, Pistis M, Carboni S, Gessa GL, Rossetti ZL. Profound decrement of mesolimbic dopaminergic neuronal activity during ethanol withdrawal syndrome in rats: electrophysiological and biochemical evidence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 7966-9.
- Rossetti ZL, Melis F, Carboni S, Gessa GL. Marked decrease of extraneuronal dopamine after alcohol withdrawal in rats: reversal by MK-801. *Eur J Pharmacol* 1991; 200: 371-2.
- Rossetti ZL, Melis F, Carboni S, Diana M, Gessa GL. Alcohol withdrawal in rats is associated with a marked fall in extraneuronal dopamine. *Alcohol Clin Exp Res* 1992; 16: 529-32.
- Hildebrand BE, Nomikos GG, Hertel P, Schilstrom B, Svensson TH. Reduced dopamine output in the nucleus accumbens but not in the

- medial prefrontal cortex in rats displaying a mecamylamine-precipitated nicotine withdrawal syndrome. *Brain Res* 1998; 779: 214-25.
29. Martínez D, Slifstein M, Broft A, Mawlawi O, Hwang DR, Huang Y, et al. Imaging human mesolimbic dopamine transmission with positron emission tomography. Part II: amphetamine-induced dopamine release in the functional subdivisions of the striatum. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 285-300.
 30. Martínez D, Gil R, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Pérez A, et al. Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 779-86.
 31. Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Buchholz HG, Grunder G, Kumakura Y, et al. Correlation of alcohol craving with striatal dopamine synthesis capacity and D2/3 receptor availability: a combined [¹⁸F]DOPA and [¹⁸F]DMFP PET study in detoxified alcoholic patients. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1515-20.
 32. Nestler EJ. Historical review: molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 210-8.
 33. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 1993; 18: 247-91.
 34. Fernández-Espejo E. Bases neurobiológicas de la drogadoicción. *Rev Neurol* 2002; 34: 659-64.
 35. Alburges ME, Narang N, Wamsley JK. Alterations in the dopaminergic receptor system after chronic administration of cocaine. *Synapse* 1993; 14: 314-23.
 36. Unterwald EM, Ho A, Rubinfeld JM, Kreek MJ. Time course of the development of behavioral sensitization and dopamine receptor up-regulation during binge cocaine administration. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 1387-96.
 37. Unterwald EM, Kreek MJ, Cuntapay M. The frequency of cocaine administration impacts cocaine-induced receptor alterations. *Brain Res* 2001; 900: 103-9.
 38. Djouma E, Lawrence AJ. The effect of chronic ethanol consumption and withdrawal on mu-opioid and dopamine D(1) and D(2) receptor density in Fawn-Hooded rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 551-9.
 39. Lograno DE, Matteo F, Trabucchi M, Govoni S, Cagianò R, Lacomba C, et al. Effects of chronic ethanol intake at a low dose on the rat brain dopaminergic system. *Alcohol* 1993; 10: 45-9.
 40. May T, Juilfs F, Wolffgramm J. Long-lasting effects of chronic mu-opioid intake on the signal transmission via dopamine D1 receptors in the limbic forebrain of drug deprived rats. *Neuropharmacology* 1998; 37: 997-1006.
 41. Nader MA, Daunais JB, Moore T, Nader SH, Moore RJ, Smith HR, et al. Effects of cocaine self-administration on striatal dopamine systems in rhesus monkeys: initial and chronic exposure. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 35-46.
 42. Henry DJ, White FJ. The persistence of behavioral sensitization to cocaine parallels enhanced inhibition of nucleus accumbens neurons. *J Neurosci* 1995; 15: 6287-99.
 43. Henry DJ, Hu XT, White FJ. Adaptations in the mesoaccumbens dopamine system resulting from repeated administration of dopamine D1 and D2 receptor-selective agonists: relevance to cocaine sensitization. *Psychopharmacology* 1998; 140: 233-42.
 44. Peris J, Boyson SJ, Cass WA, Curella P, Dwoskin LP, Larson G, et al. Persistence of neurochemical changes in dopamine systems after repeated cocaine administration. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253: 38-44.
 45. Sousa FC, Gomes PB, Macedo DS, Marinho MM, Viana GS. Early withdrawal from repeated cocaine administration upregulates muscarinic and dopaminergic D2-like receptors in rat neostriatum. *Pharmacol Biochem Behav* 1999; 62: 15-20.
 46. Wallace DR, Mactutus CF, Booze RM. Repeated intravenous cocaine administration: locomotor activity and dopamine D2/D3 receptors. *Synapse* 1996; 23: 152-63.
 47. Rommelspacher H, Raeder C, Kaulen P, Bruning G. Adaptive changes of dopamine-D2 receptors in rat brain following ethanol withdrawal: a quantitative autoradiographic investigation. *Alcohol* 1992; 9: 355-62.
 48. Souza-Formigoni ML, De Lucca EM, Hipolide DC, Enns SC, Oliveira MG, Nobrega JN. Sensitization to ethanol's stimulant effect is associated with region-specific increases in brain D2 receptor binding. *Psychopharmacology* 1999; 146: 262-7.
 49. Izenwasser S, Thompson-Montgomery D, Deben SE, Chowdhury IN, Werling LL. Modulation of amphetamine-stimulated (transporter mediated) dopamine release in vitro by sigma2 receptor agonists and antagonists. *Eur J Pharmacol* 1998; 346: 189-96.
 50. Chen JC, Su HJ, Huang LI, Hsieh MM. Reductions in binding and functions of D2 dopamine receptors in the rat ventral striatum during amphetamine sensitization. *Life Sci* 1999; 64: 343-54.
 51. Farfel GM, Kleven MS, Woolverton WL, Seiden LS, Perry BD. Effects of repeated injections of cocaine on catecholamine receptor binding sites, dopamine transporter binding sites and behavior in rhesus monkey. *Brain Res* 1992; 578: 235-43.
 52. Neisewander JL, Lucki I, McGonigle P. Time-dependent changes in sensitivity to apomorphine and monoamine receptors following withdrawal from continuous cocaine administration in rats. *Synapse* 1994; 16: 1-10.
 53. Vasconcelos SM, Macedo DS, Lima LO, Sousa FC, Fonteles MM, Viana GS. Effect of one-week ethanol treatment on monoamine levels and dopaminergic receptors in rat striatum. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 503-9.
 54. Bordet R, Ridray S, Carboni S, Díaz J, Sokoloff P, Schwartz JC. Induction of dopamine D3 receptor expression as a mechanism of behavioral sensitization to levodopa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 3363-7.
 55. Guillin O, Díaz J, Carroll P, Griffon N, Schwartz JC, Sokoloff P. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature* 2001; 411: 86-9.
 56. Sokoloff P, Guillin O, Díaz J, Carroll P, Griffon N. Brain-derived neurotrophic factor controls dopamine D3 receptor expression: implications for neurodevelopmental psychiatric disorders. *Neurotox Res* 2002; 4: 671-8.
 57. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS, Sedler M, et al. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2015-21.
 58. Martínez D, Broft A, Foltin RW, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, et al. Cocaine dependence and d2 receptor availability in the functional subdivisions of the striatum: relationship with cocaine-seeking behavior. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1190-202.
 59. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Logan J, Abumrad NN, Hitzemann RJ, et al. Dopamine D2 receptor availability in opiate-dependent subjects before and after naloxone-precipitated withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16: 174-82.
 60. Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Hermann D, Klein S, Grusser SM, et al. Correlation between dopamine D(2) receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1783-9.
 61. Guardia J, Catafau AM, Batlle F, Martín JC, Segura L, Gonzalvo B, et al. Striatal dopaminergic D(2) receptor density measured by [(123)I]iodobenzamide SPECT in the prediction of treatment outcome of alcohol-dependent patients. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 127-9.
 62. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Hitzemann R, Logan J, Schlyer DJ, et al. Decreased dopamine D2 receptor availability is associated with reduced frontal metabolism in cocaine abusers. *Synapse* 1993; 14: 169-77.
 63. Morgan D, Grant KA, Gage HD, Mach RH, Kaplan JR, Prioleau O, et al. Social dominance in monkeys: dopamine D2 receptors and cocaine self-administration. *Nat Neurosci* 2002; 5: 169-74.
 64. Noble EP. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 79-89.
 65. Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Ruggle LJ, Muhleman D, Chiu C, et al. A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 223-34.
 66. Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 2000; 126: 325-41.
 67. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1259-64.
 68. Everitt BJ, Wolf ME. Psychomotor stimulant addiction: a neural systems perspective. *J Neurosci* 2002; 22: 3312-20.
 69. Vanderschuren LJ, Kalivas PW. Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology* 2000; 151: 99-120.
 70. Goldstein RZ, Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Depue RA, et al. The orbitofrontal cortex in methamphetamine addiction: involvement in fear. *Neuroreport* 2002; 13: 2253-7.
 71. Tremblay L, Schultz W. Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature* 1999; 398: 704-8.
 72. Volkow ND, Fowler JS. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 2000; 10: 318-25.
 73. Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Rakic P, Innis RB. Dopamine D2 receptors in the cerebral cortex: distribution and pharmacological characterization with [³H]raclopride. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 6412-6.
 74. Lewis BL, O'Donnell P. Ventral tegmental area afferents to the prefrontal cortex maintain membrane potential 'up' states in pyramidal neurons via D(1) dopamine receptors. *Cereb Cortex* 2000; 10: 1168-75.
 75. Bowers MS, McFarland K, Lake RW, Peterson YK, Lapish CC, Gregory ML, et al. Activator of G protein signalling 3: a gatekeeper of cocaine sensitization and drug seeking. *Neuron* 2004; 42: 269-81.
 76. Kalivas PW, Volkow N, Seamans J. Unmanageable motivation in addiction.

- tion: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron* 2005; 45: 647-50.
77. Porrino LJ, Lyons D, Miller MD, Smith HR, Friedman DP, Daunais JB, et al. Metabolic mapping of the effects of cocaine during the initial phases of self-administration in the nonhuman primate. *J Neurosci* 2002; 22: 7687-94.
 78. Castner SA, Vosler PS, Goldman-Rakic PS. Amphetamine sensitization impairs cognition and reduces dopamine turnover in primate prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 743-51.
 79. Fletcher PJ, Tenn CC, Rizos Z, Lovic V, Kapur S. Sensitization to amphetamine, but not PCP, impairs attentional set shifting: reversal by a D1 receptor agonist injected into the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 2005; 183: 190-200.
 80. Capriles N, Rodaros D, Sorge RE, Stewart J. A role for the prefrontal cortex in stress- and cocaine-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology (Berl)*; 2003; 168: 66-74.
 81. McFarland K, Davidge SB, Lapish CC, Kalivas PW. Limbic and motor circuitry underlying footshock-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *J Neurosci* 2004; 24: 1551-60.
 82. Badiani A, Browman KE, Robinson TE. Influence of novel versus home environments on sensitization to the psychomotor stimulant effects of cocaine and amphetamine. *Brain Res* 1995; 674: 291-8.
 83. Anagnostaras SG, Robinson TE. Sensitization to the psychomotor stimulant effects of amphetamine: modulation by associative learning. *Behav Neurosci* 1996; 110: 1397-414.
 84. 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: 11-8.
 85. Garavan H, Pankiewicz J, Bloom A, Cho JK, Sperry L, Ross TJ, et al. Cue-induced cocaine craving: neuroanatomical specificity for drug users and drug stimuli. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1789-98.
 86. Grusser SM, Wrase J, Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, et al. Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology* 2004; 175: 296-302.
 87. Gratton A, Wise RA. Drug- and behavior-associated changes in dopamine-related electrochemical signals during intravenous cocaine self-administration in rats. *J Neurosci* 1994; 14: 4130-46.
 88. Di Ciano P, Blaha CD, Phillips AG. Conditioned changes in dopamine currents in the nucleus accumbens of rats by stimuli paired with self-administration or yoked-administration of D-amphetamine. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 1121-7.
 89. Ito R, Dalley JW, Howes SR, Robbins TW, Everitt BJ. Dissociation in conditioned dopamine release in the nucleus accumbens core and shell in response to cocaine cues and during cocaine-seeking behavior in rats. *J Neurosci* 2000; 20: 7489-95.
 90. David DJ, Zahmiser NR, Hoffer BJ, Gerhardt GA. In vivo electrochemical studies of dopamine clearance in subregions of rat nucleus accumbens: differential properties of the core and shell. *Exp Neurol* 1998; 153: 277-86.
 91. Bassareo V, Di Chiara G. Differential responsiveness of dopamine transmission to food-stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. *Neuroscience* 1999; 89: 637-41.
 92. Carlezon WA Jr, Wise RA. Rewarding actions of phencyclidine and related drugs in nucleus accumbens shell and frontal cortex. *J Neurosci* 1996; 16: 3112-22.
 93. Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26: 321-52.
 94. Parkinson JA, Olmstead MC, Burns LH, Robbins TW, Everitt BJ. Dissociation in effects of lesions of the nucleus accumbens core and shell on appetitive Pavlovian approach behavior and the potentiation of conditioned reinforcement and locomotor activity by D-amphetamine. *J Neurosci* 1999; 19: 2401-11.
 95. Hall J, Parkinson JA, Connor TM, Dickinson A, Everitt BJ. Involvement of the central nucleus of the amygdala and nucleus accumbens core in mediating Pavlovian influences on instrumental behaviour. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 1984-92.
 96. Everitt BJ, Parkinson JA, Olmstead MC, Arroyo M, Robledo P, Robbins TW. Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 877: 412-38.
 97. Tran-Nguyen LT, Fuchs RA, Coffey GP, Baker DA, O'Dell LE, Neisewander JL. Time-dependent changes in cocaine-seeking behavior and extracellular dopamine levels in the amygdala during cocaine withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19: 48-59.
 98. Ledford CC, Fuchs RA, See RE. Potentiated reinstatement of cocaine-seeking behavior following D-amphetamine infusion into the basolateral amygdala. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1721-9.
 99. Ciccocioppo R, Sanna PP, Weiss F. Cocaine-predictive stimulus induces drug-seeking behavior and neural activation in limbic brain regions after multiple months of abstinence: reversal by D(1) antagonists. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 1976-81.
 100. Berglund WJ, Case JM, Parker MP, Fuchs RA, See RE. Dopamine D1 or D2 receptor antagonism within the basolateral amygdala differentially alters the acquisition of cocaine-cue associations necessary for cue-induced reinstatement of cocaine-seeking. *Neuroscience* 2006; 137: 699-706.
 101. Staley JK, Mash DC. Adaptive increase in D3 dopamine receptors in the brain reward circuits of human cocaine fatalities. *J Neurosci* 1996; 16: 6100-6.
 102. Di Ciano P, Underwood RJ, Hagan JJ, Everitt BJ. Attenuation of cue-controlled cocaine-seeking by a selective D3 dopamine receptor antagonist SB-277011-A. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 329-38.
 103. Le Foll B, Frances H, Diaz J, Schwartz JC, Sokoloff P. Role of the dopamine D3 receptor in reactivity to cocaine-associated cues in mice. *Eur J Neurosci* 2002; 15: 2016-26.
 104. Vorel SR, Ashby CR Jr, Paul M, Liu X, Hayes R, Hagan JJ, et al. Dopamine D3 receptor antagonism inhibits cocaine-seeking and cocaine-enhanced brain reward in rats. *J Neurosci* 2002; 22: 9595-603.
 105. Cervo L, Carnovali F, Stark JA, Mennini T. Cocaine-seeking behavior in response to drug-associated stimuli in rats: involvement of D3 and D2 dopamine receptors. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1150-9.
 106. Pilla M, Perachon S, Sautel F, Garrido F, Mann A, Wermuth CG, et al. Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist. *Nature* 1999; 400: 371-5.
 107. Robbins TW, Everitt BJ. Drug addiction: bad habits add up. *Nature* 1999; 398: 567-70.
 108. Ito R, Dalley JW, Robbins TW, Everitt BJ. Dopamine release in the dorsal striatum during cocaine-seeking behavior under the control of a drug-associated cue. *J Neurosci* 2002; 22: 6247-53.
 109. Bradberry CW, Barrett-Larimore RL, Jatlow P, Rubino SR. Impact of self-administered cocaine and cocaine cues on extracellular dopamine in mesolimbic and sensorimotor striatum in rhesus monkeys. *J Neurosci* 2000; 20: 3874-83.
 110. Cragg SJ, Hille CJ, Greenfield SA. Functional domains in dorsal striatum of the nonhuman primate are defined by the dynamic behavior of dopamine. *J Neurosci* 2000; 22: 5705-12.
 111. Porrino LJ, Daunais JB, Smith HR, Nader MA. The expanding effects of cocaine: studies in a nonhuman primate model of cocaine self-administration. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 27: 813-20.
 112. Letchworth SR, Nader MA, Smith HR, Friedman DP, Porrino LJ. Progression of changes in dopamine transporter binding site density as a result of cocaine self-administration in rhesus monkeys. *J Neurosci* 2001; 21: 2799-807.
 113. Graybiel AM, Moratalla R, Robertson HA. Amphetamine and cocaine induce drug-specific activation of the *c-fos* gene in striosome-matrix compartments and limbic subdivisions of the striatum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 6912-6.
 114. Vanderschuren LJ, Schoffelmeer AN, Van Leeuwen SD, Hof L, Jonker AJ, Voorn P. Compartment-specific changes in striatal neuronal activity during expression of amphetamine sensitization are the result of drug hypersensitivity. *Eur J Neurosci* 2002; 16: 2462-8.
 115. Vanderschuren LJ, Di Ciano P, Everitt BJ. Involvement of the dorsal striatum in cue-controlled cocaine seeking. *J Neurosci* 2005; 25: 8665-70.
 116. Wickens JR, Reynolds JN, Hyland BI. Neural mechanisms of reward-related motor learning. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 685-90.
 117. Kerr JN, Wickens JR. Dopamine D-1/D-5 receptor activation is required for long-term potentiation in the rat neostriatum in vitro. *J Neurophysiol* 2001; 85: 117-24.
 118. Dos Santos Villar F, Walsh JP. Modulation of long-term synaptic plasticity at excitatory striatal synapses. *Neuroscience* 1999; 90: 1031-41.
 119. Reynolds JN, Wickens JR. Dopamine-dependent plasticity of corticostriatal synapses. *Neural Netw* 2002; 15: 507-21.
 120. Gerdeman GL, Partridge JG, Lupica CR, Lovinger DM. It could be habit forming: drugs of abuse and striatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2003; 26: 184-92.
 121. Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990; 13: 244-54.
 122. Haber SN, Fudge JL. The primate substantia nigra and VTA: integrative circuitry and function. *Crit Rev Neurobiol* 1997; 11: 323-42.
 123. Holt DJ, Graybiel AM, Saper CB. Neurochemical architecture of the human striatum. *J Comp Neurol* 1997; 384: 1-25.
 124. Haber SN, Fudge JL, McFarland NR. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci* 2000; 20: 2369-82.
 125. Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanatomy* 2003; 26: 317-330.

THE DOPAMINERGIC SYSTEM AND ADDICTIONS

Summary. Aim. All psychoactive substances with a high abuse potential are characterized by altering the mesocorticolimbic dopaminergic neurotransmission system. In this article it is proposed to review the neurobiological mechanisms that comprise the foundation of the development of addiction. Development. The acute drug intake provokes an increase in extracellular dopamine which, in vulnerable individuals, could be the start of the addictive process. Chronic drug use is accompanied by a reduction in the dopaminergic function with the development of neuroadaptive changes in the mesolimbic and mesocortical pathways. In the prefrontal cortex, the changes in dopaminergic function produce an imbalance between receptors D_1 and D_2 , which leads to a predominance of inhibitory function. Dopaminergic innervation in the amygdala and its interaction with the nucleus accumbens plays an essential role in the conditioning of environmental stimuli, and can trigger the craving and relapse. In drug dependent patients, dopaminergic changes extend from the limbic regions to the associative and sensorimotor striatum, and affect the cortico-striatico-cortical circuits. Conclusion. The involvement of the dopaminergic systems is crucial in the development of addiction, from the early phases in which drug use begins as an object-directed instrumental behavior, to the consolidation of the addiction as a compulsive habit, controlled by stimulus-response mechanisms, which progressively invade all aspects of the life of an individual. [REV NEUROL 2007; 44: 23-31]

Key words. Addiction. Conditioning. Dopamine. Drugs of abuse. Neuroadaptation. Prefrontal cortex. Relapse. Striatum.