
Consommation excessive d'alcool et imagerie cérébrale

Les mécanismes physiopathologiques mis en jeu par l'alcoolisation ont été étudiés ces dernières années par les méthodes d'imagerie de la morphologie et du fonctionnement cérébral.

Imagerie morphologique

Un certain nombre de techniques sont disponibles pour explorer l'anatomie cérébrale et détecter d'éventuelles lésions.

Tomodensitométrie (scanner X)

Cette méthode a été largement utilisée pour l'étude des modifications anatomiques cérébrales chez le consommateur excessif chronique. Les résultats les plus constamment retrouvés sont une atrophie corticale et une augmentation du rapport ventricule/cerveau (Lishman et coll., 1980 ; Wilkinson, 1985), ce qui a suggéré une association entre l'absorption chronique d'alcool et la perte de tissu cérébral. Une atrophie cérébelleuse a également été notée (Haubeck et Lee, 1979), ainsi qu'un élargissement des sillons corticaux, de la scissure de Sylvius et de la scissure interhémisphérique.

Des relations ont été recherchées entre ces anomalies anatomiques et les données cliniques et neuropsychologiques. Un certain nombre de corrélations ont ainsi été trouvées, entre l'élargissement des ventricules et des sillons et la durée de l'intoxication alcoolique (Pfefferbaum et coll., 1988), ainsi qu'entre l'atrophie cérébrale, quantifiée par des mesures linéaires d'élargissement des sillons et des ventricules, et certains tests d'évaluation comportementale, en particulier les performances à la WAIS (Carlen et coll., 1986). D'autres études ont retrouvé des corrélations entre les lésions anatomiques et les troubles cognitifs que présentent les consommateurs excessifs chroniques : largeur de la scissure inter-hémisphérique et déclin intellectuel (Jacobson et Lishman, 1987), fluence verbale et densité de la substance blanche frontale (Lishman et coll., 1987), anomalies thalamiques et performances mnésiques (Gebhardt et coll., 1984). La relation entre les lésions diencéphaliques et les troubles mnésiques a été bien établie, à la fois chez les humains (Mair et coll., 1979) et chez les primates non humains (Zola-Morgan et coll., 1986). En revanche, le lien entre l'atrophie frontale et les performances mnésiques reste débattu, malgré une étude l'ayant mis en évidence (Shimamura et coll., 1988).

Chez des patients ayant un syndrome de Korsakoff, des lésions le long de la ligne médiane du diencéphale avaient été constatées (Mensing et coll., 1984). Des lésions diencéphaliques, mises en évidence par une diminution de la densité tissulaire dans les régions thalamiques et par une augmentation du volume du liquide céphalorachidien (LCR) au niveau du troisième ventricule, ont été visualisées chez des patients atteints de syndrome de Korsakoff, et non chez des patients alcooliques chroniques étudiés en même temps (Shimamura et coll., 1988). Chez les patients présentant un syndrome de Korsakoff, les déficits aux tests cognitifs sont corrélés à une diminution de la densité thalamique et à l'augmentation de volume du liquide céphalorachidien dans la région frontale. Les résultats des tests n'étaient pas corrélés aux mesures anatomiques d'autres régions. Ceci suggère que les troubles cognitifs et mnésiques des patients ayant un syndrome de Korsakoff sont plus spécifiquement associés aux lésions thalamiques et à l'atrophie du cortex frontal.

Enfin, la réversibilité des anomalies radiologiques a été étudiée. Après sevrage, l'atrophie cérébrale est partiellement réversible (Ishikawa et coll., 1986), et les performances aux tests cognitifs s'améliorent, mais sans récupération totale (Muuronen et coll., 1989). Une corrélation a été observée entre l'amélioration des troubles cognitifs et la diminution de l'élargissement du troisième ventricule qui intervient lors du sevrage (Bergman, 1987). L'arrêt de l'intoxication éthylique peut donc entraîner une amélioration des troubles morphologiques et fonctionnels.

Le scanner a donc permis de faire plusieurs observations importantes en relation avec l'alcoolisation :

- présence d'une atrophie corticale globale et d'une dilatation ventriculaire chez les alcooliques chroniques, partiellement réversible, et dont le mécanisme (perte cellulaire ou variation de l'hydratation ou de la myélinisation) reste discuté ;

- possibilité d'une atteinte plus spécifique du lobe frontal et des régions diencéphaliques, ces anomalies étant, elles, mieux corrélées aux déficits cognitifs.

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Les études IRM ont recherché des lésions cérébrales et des troubles de l'hydratation cérébrale chez des consommateurs excessifs chroniques.

La première étude IRM conduite chez ce type de patients a montré que l'eau cérébrale diminue lors de l'intoxication alcoolique et augmente au moment du sevrage (Besson et coll., 1981). Une étude du temps de relaxation T1, reflet de l'état d'hydratation des tissus, et qui augmente avec le degré d'hydratation tissulaire, a montré une chute très précoce de l'eau cérébrale immédiatement après la cessation de la boisson, ce qui serait peut-être en rapport avec un rebond d'activité de la vasopressine, puis un retour à la normale après deux semaines d'abstinence (Smith et coll., 1988). Cependant, une élévation du

temps de relaxation T1 a été retrouvée chez des patients désintoxiqués, dans le cortex frontal, dans la substance grise et dans la substance blanche pariétale (Chick et coll., 1989). Par ailleurs, la consommation cumulée d'alcool, ainsi que la diminution des performances aux tests cognitifs sont corrélées positivement avec le T1 cérébral global et avec le T1 de régions spécifiques.

Chez des patients amnésiques atteints d'un syndrome de Korsakoff, une étude en IRM portant sur les processus mnésiques a montré des tubercules mamillaires anormalement petits, sans diminution significative de la taille de l'hippocampe, alors que des patients amnésiques non korsakoviens présentaient une réduction considérable de la taille de l'hippocampe sans diminution significative de la taille des tubercules mamillaires (Squire et coll., 1990). Jernigan et coll. (1991) ont confirmé l'importance des structures diencephaliques dans le syndrome de Korsakoff ; toutefois, ils suggèrent que ces structures peuvent déjà être atteintes chez des patients non korsakoviens puisque la taille des structures diencephaliques postérieures, comprenant les tubercules mamillaires, est réduite de façon similaire chez les patients consommateurs excessifs korsakoviens ou non. À l'inverse, les structures diencephaliques antérieures sont effectivement plus petites chez des patients présentant un syndrome de Korsakoff que chez les autres consommateurs excessifs chroniques.

Imagerie fonctionnelle

Les effets de l'alcoolisation chronique sur les fonctions cérébrales peuvent être approchés par l'évaluation du flux sanguin cérébral, de l'utilisation de glucose et du métabolisme de certains neurotransmetteurs tels que la dopamine.

Débit sanguin cérébral en tomographie par émission de simples photons (TESP)

Les valeurs du débit sanguin cérébral cortical (DSC), mesurées à l'aide de la tomographie par émission de simples photons, sont apparues diminuées chez les patients consommateurs excessifs chroniques, d'une manière corrélée à l'ampleur des troubles neurologiques et cognitifs et au degré d'atrophie cérébrale évaluée au scanner (Berglund, 1981). La diminution du flux sanguin cérébral a le plus souvent été retrouvée au niveau de la substance grise (Berglund et coll., 1980 ; Ishikawa et coll., 1986), plus rarement dans la substance blanche (Johannesson et coll., 1982). L'action sur la substance grise pourrait être liée à l'effet neurotoxique direct de l'alcool. Par ailleurs, une relation inverse entre le débit sanguin de la substance grise et la quantité d'alcool ingérée chroniquement a été montrée (Rogers et coll., 1983). Les patients atteints de syndrome de Wernicke-Korsakoff ont des valeurs de débit plus réduites que les consommateurs excessifs sans Wernicke-Korsakoff.

La valeur du débit sanguin cérébral semble augmenter après une période d'abstinence de quelques semaines chez les consommateurs excessifs (Ishikawa et coll., 1986 ; Berglund et coll., 1987).

Les recherches par tomographie par émission de simples photons ont également suggéré que certaines régions pourraient être plus spécifiquement altérées. En effet, une réduction du débit sanguin dans la partie antéromédiane des lobes frontaux a été trouvée, sans différence du débit sanguin global cérébral ni cérébelleux entre des consommateurs excessifs chroniques et des témoins (Melgaard et coll., 1990). Ces anomalies existaient chez les patients présentant une atrophie au scanner, mais également chez les sujets dont le scanner était sans anomalie visible, ce qui a permis de penser que l'alcool pourrait agir en provoquant des dysfonctionnements plus localisés.

Métabolisme du glucose en tomographie par émission de positons (TEP)

Ces dernières années, plusieurs équipes de chercheurs ont étudié les effets de l'alcool sur le cerveau humain avec la tomographie par émission de positons, en mesurant le métabolisme du glucose à l'aide du désoxyglucose, le plus souvent marqué au fluor 18, parfois au carbone 11. La plupart des travaux ont porté sur des consommateurs excessifs chroniques présentant ou non des complications neurologiques. Quelques-uns ont étudié l'effet de l'administration aiguë d'éthanol chez des volontaires sains.

La première étude portait sur 6 alcooliques chroniques sans trouble neurologique, comparés à 6 témoins volontaires sains (Samson et coll., 1986). Dans la région médiofrontale, l'index de distribution métabolique régionale était significativement diminué, laissant supposer qu'un dysfonctionnement cingulaire antérieur était associé à la consommation excessive chronique. Sachs et coll. (1987) ont étudié 10 consommateurs excessifs chroniques sans complication neurologique, avec du ^{11}C -2-désoxy-D-glucose. Une diminution de la consommation cérébrale globale de glucose a été retrouvée chez ces patients, sans différence interhémisphérique. Un deuxième examen TEP était réalisé deux heures après le premier, ceci étant possible grâce à la courte demi-vie du ^{11}C (environ 20 minutes), et cette fois sous stimulation auditive non verbale. Cette stimulation a entraîné, chez les volontaires sains droitiers, une augmentation du métabolisme de l'hémisphère droit, ce qui ne se produisait pas chez les consommateurs excessifs. Avec le même radiotracer, Wik et coll. (1988) confirmèrent peu après une diminution de 20 % à 30 % du métabolisme global chez des patients consommateurs excessifs chroniques.

Plus récemment, Gilman et coll. (1990) ont étudié 14 consommateurs excessifs chroniques, dont 9 présentaient des signes cliniques de dégénérescence cérébelleuse alcoolique. Tous présentaient un hypométabolisme médiofrontal, tandis que seuls les patients ayant une atteinte clinique cérébelleuse montraient une diminution du métabolisme au niveau du vermis cérébelleux

supérieur. L'intensité de l'hypométabolisme de la région médiofrontale et du vermis cérébelleux supérieur était corrélée à la gravité de l'atteinte neurologique. La même équipe montra, un peu plus tard, un hypométabolisme médiofrontal chez 31 patients consommateurs excessifs chroniques, et une corrélation entre cet hypométabolisme cingulaire et les performances au *Wisconsin card sorting test* (WCST) (Adams et coll., 1993). Les auteurs ont alors suggéré que l'ingestion d'alcool entraîne une altération des fonctions du tissu cérébral dans le cortex médiofrontal, responsable des anomalies métaboliques et des troubles neuropsychologiques et comportementaux qui leur sont corrélés.

Une autre équipe trouva des résultats concordants et mit en évidence, en plus de l'hypométabolisme cortical global, un hypométabolisme focal prédominant dans les régions frontale droite et pariétale gauche (Volkow et coll., 1992) ou dans les régions frontales (Wang et coll., 1992). Des corrélations très significatives ont été trouvées entre le métabolisme frontal et les performances à l'échelle de mémoire de Weschler et au *Symbol digit modalities test*, confirmant le rôle de ce cortex dans la planification et l'organisation, ainsi que dans la mémoire à court terme (Wang et coll., 1993).

Une étude récente du métabolisme cérébral régional du glucose chez 17 sujets consommateurs excessifs chroniques sans complication neurologique ni psychiatrique patente a montré des anomalies fonctionnelles focales, localisées dans les cortex médiofrontal et préfrontal dorsolatéral gauche (Dao-Castellana et coll., 1998). L'hypométabolisme médiofrontal était corrélé avec la réduction de la fluence verbale et avec le temps nécessaire pour réaliser l'épreuve d'interférence du test de Stroop, tandis que l'hypométabolisme préfrontal dorsolatéral gauche était corrélé avec le nombre d'erreurs au test de Stroop. Ces résultats indiquent que des dysfonctionnements frontaux circonscrits peuvent apparaître chez les sujets consommateurs excessifs chroniques sans complication neurologique, et peuvent rendre compte des altérations neuropsychologiques liées à l'intoxication alcoolique chronique.

Chez le sujet alcoolique sans signe neurologique, un hypométabolisme médiofrontal est visible, bien que l'atrophie corticale anatomique soit très modérée. Les anomalies fonctionnelles précèdent donc les modifications de l'anatomie et sont présentes avant l'apparition de symptômes neurologiques (figure 1).

L'administration aiguë d'éthanol a également été étudiée. Volkow et coll. (1990) ont examiné 6 sujets normaux et 6 consommateurs excessifs chroniques avant et après administration de 1 g/kg d'éthanol *per os*. L'administration aiguë d'éthanol provoquait une diminution du métabolisme du glucose dans les aires corticales et cérébelleuses, plus importante chez les consommateurs excessifs que chez les contrôles. Une étude portant uniquement sur les effets de l'administration aiguë d'éthanol à des volontaires sains a retrouvé un hypométabolisme prédominant au niveau du cortex frontal (De Wit et coll., 1990).

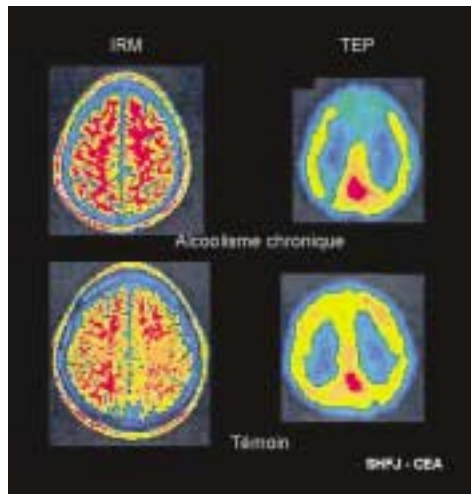


Figure 1 : Coupes IRM anatomiques (à gauche) et images de la consommation de glucose en TEP (à droite) au même niveau obtenues chez un sujet consommateur excessif chronique et un patient sain

Chez le sujet alcoolique sans signe neurologique, un hypométabolisme médiofrontal est visible, bien que l'atrophie corticale anatomique soit très modérée. Les anomalies fonctionnelles précèdent donc les modifications de l'anatomie et sont présentes avant l'apparition de symptômes neurologiques (cliché Inserm, SHFJ, CEA, 1998)

L'arrêt de l'intoxication a clairement des effets bénéfiques. Une étude portant sur la possibilité de restitution du métabolisme cérébral à l'arrêt de l'intoxication alcoolique a mis en évidence une augmentation du métabolisme global, non homogène selon la région considérée (Volkow et coll., 1994). L'augmentation la plus importante était observée dans les régions frontales. Après 1 à 2 mois de sevrage, le métabolisme du cortex global, de toutes les régions corticales, du cervelet, du thalamus et de l'hippocampe avait retrouvé des valeurs similaires à celles des sujets contrôles. Seuls les noyaux gris présentaient un métabolisme encore abaissé.

Étude du système dopaminergique

Des études en TEP ont mis en évidence une modification globale de l'activité neuronale chez les consommateurs excessifs, ainsi que des altérations relativement plus marquées dans certaines régions cérébrales. Il est alors apparu intéressant d'explorer les mécanismes biochimiques impliqués. Il existe des arguments pour penser que la voie dopaminergique pourrait être altérée dans l'alcoolisme chronique. En effet, une réduction de la liaison des récepteurs dopaminergiques D2 à un radioligand spécifique a été montrée en TEP chez 9 patients consommateurs excessifs chroniques (Hietala et coll., 1994).

Une étude en TESP a montré que la densité des transporteurs dopaminergiques striataux était augmentée chez des consommateurs excessifs chroniques

violents, et diminuée chez des consommateurs excessifs chroniques n'ayant pas d'antécédent de comportement violent (Tiihonen et coll., 1995). Des études ultérieures sont bien sûr nécessaires pour conclure avec certitude. Cependant, l'imagerie cérébrale fonctionnelle indique clairement une participation du système dopaminergique dans la consommation excessive chronique. Ce dernier type d'approche pourrait permettre de distinguer des sous-types cliniques de consommation excessive chronique en approchant les variations du fonctionnement biologique au cours de l'alcoolisme.

Jean-Luc Martinot

*Inserm U 334, Service hospitalier Frédéric-Joliot, CEA
Orsay*

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS KM, GILMAN S, KOEPPE RA, KLUIN KJ, BRUNBERG JA et coll. Neuropsychological deficits are correlated with frontal hypometabolism in positron emission tomography studies of older alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : 205-210
- BERGLUND M, BLIDING G, BLIDING A, RISBERG J. Reversibility of cerebral dysfunction in alcoholism during the first seven weeks of abstinence - a regional cerebral blood flow study. *Acta Psychiatr Scand* 1980, **62** : 19-127
- BERGLUND M, HAGSTADIUS S, RISBERG J, JOHANSON TM, BLIDING A, MUBRIN Z. Normalization of regional cerebral blood flow in alcoholism during the first seven weeks of abstinence. *Acta Psychiatr Scand* 1987, **75** : 202-208
- BERGLUND M. Cerebral blood flow in chronic alcoholics. *Alcoholism* 1981, **5** : 295-303
- BERGMAN H. Brain dysfunctions related to alcoholics : some results from the Kartad project. In : *Neuropsychology of alcoholism : implications for diagnostics and treatment*. PARSONS OH, BUTTERS N, NATHAN PL, eds. New York ; Guildford, 1987 : 21-44
- BESSON JA, GLEN AI, FOREMAN EI, MACDONALD A, SMITH FW et coll. NMR observations in alcoholic cerebral disorders and the role of vasopressin. *Lancet* 1981, **2** : 923-924
- CARLEN PL, PENN RD, FORNAZZARI L, BENNETT J, WILKINSON DA et coll. Computerized tomographic scan assessment of alcoholic brain damage and its potential reversibility. *Alcohol Clin Exp Res* 1986, **10** : 226-232
- CHICK JD, SMITH MA, ENGLEMAN HM, KEAN DM, MANDER AJ et coll. Magnetic resonance imaging of the brain in alcoholics : cerebral atrophy, lifetime alcohol consumption, and cognitive deficits. *Alcohol Clin Exp Res* 1989, **13** : 512-518
- DAO-CASTELLANA MH, SAMSON Y, LEGAULT F, MARTINOT JL, HOLLER A et coll. Frontal dysfunction in neurologically normal chronic alcoholic subjects : metabolic and neuropsychological findings. *Psychol Med* 1998, **28** : 1039-1048
- DE WIT H, METZ J, WAGNER N, COOPER M. Behavioral and subjective effects of ethanol : relationship to cerebral metabolism using PET. *Alcohol Clin Exp Res* 1990, **14** : 482-489

- GEBHARDT CA, NAESER MA, BUTTERS N. Computerized measures of CT scans of alcoholics : thalamic region related to memory. *Alcohol* 1984, **1** : 133-140
- GILMAN S, ADAMS K, KOEPPE RA, BERENT S, KLUIN KJ et coll. Cerebellar and frontal hypometabolism in alcoholic cerebellar degeneration studied with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1990, **28** : 775-785
- HAUBECK A, LEE K. Computed tomography in alcoholic cerebellar atrophy. *Neuroradiology* 1979, **18** : 77-79
- HIETALA J, WEST C, SYVALAHTI E, NAGREN K, LEHIKONEN P et coll. Striatal D2 dopamine receptor binding characteristics in vivo in patients with alcohol dependence. *Psychopharmacol* 1994, **116** : 285-290
- INSERM, SHFJ, CEA. *Psychol Med* 1998, **28** : 1939-1948
- ISHIKAWA Y, MEYER JS, TANAHASHI N, HATA T, VELEZ M et coll. Abstinence improves cerebral perfusion and brain volume in alcoholic neurotoxicity without Wernicke-Korsakoff syndrome. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986, **6** : 86-94
- JACOBSON RR, LISHMAN WA. Selective memory loss and global intellectual deficits in alcoholic Korsakoff's syndrome. *Psychol Med* 1987, **17** : 649-655
- JERNIGAN TL, SCHAFER K, BUTTERS N, CERMAK, LS. Magnetic Resonance Imaging of alcoholic Korsakoff patients. *Neuropsychopharmacol* 1991, **4** : 175-186
- JOHANNESON G, BERGLUND M, INGVAR DH. Reduction of blood flow in cerebral white matter in alcoholics related to hepatic function. *Acta Neurol Scand* 1982, **65** : 190-202
- KESSLER RM, PARKER, CLARK, MARTIN, GEORGE, WEINGARTNER. Regional cerebral glucose metabolism in patients with alcoholic Korsakoff syndrome. *Soc Neurosci Abstr* 1984, **10** : 541
- LISHMAN WA, JACOBSON RR, ACKER C. Brain damage in alcoholism : current concepts. *Acta Med Scand* 1987, **717** : 5-17
- LISHMAN WA, RON M, ACKER W. Computed tomography of the brain and psychometric assessment of alcoholic Patients - A British study. In : Pharmacology of alcohol. SANDLER M, ed. Raven Press, New-York ; 1980 : 33-41
- MAIR WG, WARRINGTON EK, WEISKRANTZ L. Memory disorder in Korsakoff's psychosis : a neuropathological and neuropsychological investigation of two cases. *Brain* 1979, **102** : 749-783
- MELGAARD B, HENRIKSEN L, AHLGREN P, DANIELSEN UT, SORENSEN H, PAULSON OB. Regional cerebral blood flow in chronic alcoholics measured by single photon emission computerized tomography. *Acta Neurol Scand* 1990, **82** : 87-93
- MENSING JW, HOOGLAND PH, SLOOFF JL. Computed tomography in the diagnosis of Wernicke's encephalopathy : a radiological-neuropathological correlation. *Ann Neurol* 1984, **16** : 363-365
- MUURONEN A, BERGMAN H, HINDMARSH T, TELAVKIVI T. Influence of improved drinking habits on brain atrophy and cognitive performance in alcoholic patients : a 5-year follow-up study. *Alcohol Clin Exp Res* 1989, **1** : 137-141
- PFEFFERBAUM A, ROSENBLOOM M, CRUSAN K, JERNIGAN TL. Brain CT changes in alcoholics : effects of age and alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 1988, **12** : 81-87

ROGERS RL, MEYER JS, SHAW TG, MORTEL KF. Reductions in regional cerebral blood flow associated with chronic consumption of alcohol. *J Am Geriatr Soc* 1983, **31** : 540-543

SACHS H, RUSSEL JAG, CHRISTMAN DR, COOK B. Alteration in regional cerebral glucose metabolic rate in non-korsakoff chronic alcoholism. *Arch Neurol* 1987, **44** : 1242-1251

SAMSON Y, BARON JC, FELINE A, BORIES J, CROUZEL C. Local cerebral glucose utilisation in chronic alcoholics : a positron tomographic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986, **49** : 1165-1170

SHIMAMURA AP, JERNIGAN TL, SQUIRE LR. Korsakoff's syndrome : radiological (CT) findings and neuropsychological correlates. *J Neurosci* 1988, **8** : 4400-4410

SMITH MA, CHICK JD, ENGLEMAN HM, KEAN DM, MANDER AJ et coll. Brain hydration during alcohol withdrawal in alcoholics measured by magnetic resonance imaging. *Drug Alcohol Depend* 1988, **21** : 25-28

SQUIRE LR, AMARAL DG, PRESS GA. Magnetic resonance imaging of the hippocampal formation and mammillary nuclei distinguish medial temporal lobe and diencephalic amnesia. *J Neurosci* 1990, **10** : 3106-3117

TIIHONEN J, KUIKKA J, BERGSTRÖM K, HAKOLA P, KARHU J et coll. Altered striatal dopamine re-uptake site densities in habitually violent and non-violent alcoholics. *Nature Med* 1995, **1** : 654-657

VOLKOW ND, HITZEMANN R, WOLF AP, LOGAN J, FOWLER JS et coll. Acute effects of ethanol on regional brain glucose metabolism and transport. *Psychiat Res Neuroimaging* 1990, **35** : 39-48

VOLKOW ND, HITZEMANN RJ, WANG GJ, FOWLER JS, BURR G et coll. Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. *Am J Psychiatry* 1992, **149** : 1016-1022

VOLKOW ND, WANG GJ, HITZEMANN RJ, FOWLER JS, OVERALL JE et coll. Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. *Am J Psychiatry* 1994, **15** : 178-183

WANG GJ, VOLKOW ND, HITZEMANN RJ, OSTER ZH, ROQUE CT, CESTARO VL. Brain imaging of an alcoholic with MRI, SPECT and PET. *Am J Physiol Imaging* 1992, **7** : 194-198

WANG GJ, VOLKOW ND, ROQUE CT, CESTARO VL, HITZEMANN RJ et coll. Functional importance of ventricular enlargement and cortical atrophy in healthy subjects and alcoholics as assessed with PET, MRImaging and neuropsychological testing. *Radiology* 1993, **186** : 59-65

WIK G, BORG S, SJÖGREN I, WIESEL FA, BLOMQVIST G et coll. PET determination of regional cerebral metabolism in alcohol-dependent men and healthy controls using ¹¹C-glucose. *Acta Psychiatr Scand* 1988, **78** : 234-241

WILKINSON DA. Neuroradiologic investigations of alcoholism. In : Alcohol and the brain. TARTER RE, VAN THIEL DH, eds. Plenum, New York. 1985, 183-215

ZOLA-MORGAN S, SQUIRE LR, AMARAL DG. Human amnesia and the medial temporal region : enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci* 1986, **6** : 2950-2967