

## **Genética del alcoholismo crónico: Identificación de marcadores biológicos de alta especificidad**

A. HERNANDEZ-COLLADOS

M. SANCHEZ-TURET

Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica. Facultad de Psicología.  
Universidad de Barcelona.

M. J. BARBANOJ

Instituto de Investigación del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Area de Investigación Farmacológica.  
Universidad Autónoma de Barcelona.

### **RESUMEN**

*Dadas las graves consecuencias sociales, económicas y humanas que tiene el alcoholismo crónico en nuestra sociedad actual, su prevención ha adquirido en los últimos años el carácter de objetivo prioritario. La búsqueda de marcadores biológicos ha llevado al uso de datos biológicos aislados o respuestas fisiológicas simples, que se encuentran alteradas en los hijos de los alcohólicos. Aunque lamentablemente, los marcadores biológicos utilizados no son específicos del alcoholismo crónico, por lo que requieren exhaustivos controles experimentales para su uso, cosa que los hace inmanejables desde el punto de vista práctico. Con objeto de localizar marcadores biológicos de alta especificidad, en el presente estudio se propone dirigir la búsqueda de marcadores biológicos entre patrones de respuesta complejos, y en concreto en las relaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas, las cuales pueden considerarse los patrones de respuesta del Sistema Nervioso Central (SCN) más complejos que actualmente se conocen.*

**Palabras Clave:** Alcoholismo crónico. Genética. Marcadores biológicos. Dependencia del alcohol. Historia familiar.

### **CORRESPONDENCIA A:**

Angela Hernández-Collados  
Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica.  
Passeig de la Vall d'Hebron, 171  
08035 Barcelona

## SUMMARY

*Given the serious social, economic and human consequences that the chronic alcoholism has in our society, its prevention has become a priority in the last few years. The search for biological markers has led to the use of isolated biological data or simple physiological responses that may be altered in the children of alcoholics. Unfortunately, the biological markers used are not specific to alcoholism. Exhaustive experimental control is required for their use, which means that, from a practical point of view, these biological markers are unmanageable. In the present study, we propose to direct the search for the biological markers towards the complex patterns of responses, and specifically in the pharmacokinetic-pharmacodynamic relations, which could be considered the most complex patterns of responses of CNS known at present.*

**Key Words:** Chronic alcoholism. Genetics. Biological markers. Alcohol dependence. Family history.

## RÉSUMÉ

*À cause des graves conséquences sociales, économiques et humaines que provoque l'alcoolisme chronique dans notre société actuelle, sa prévention est devenue un objectif prioritaire. La recherche de marqueurs biologiques a conduit à l'usage de données biologiques isolées ou à des réponses physiologiques simples, qui se trouvent altérées chez les enfants d'alcooliques. Malheureusement, les marqueurs biologiques utilisés ne sont pas spécifiques de l'alcoolisme chronique, c'est pour cela qu'il faut faire des contrôles expérimentaux exhaustifs pour leur usage, ce qui explique qu'ils ne puissent pas être utilisés sans difficulté dans la pratique. Afin de localiser des marqueurs biologiques de haute spécificité, cette étude se propose de diriger la recherche sur les marqueurs biologiques parmi des réponses complexes, et concrètement dans les relations pharmacocinétiques-pharmacodynamiques, lesquelles peuvent être considérées les patrons de réponses du SNC les plus complexes connus actuellement.*

**Mots Clé:** Alcoolisme chronique. Génétique. Marqueurs biologiques. Dépendance de l'alcool. Histoire familiale.

## 1. INTRODUCCION

A partir de estudios epidemiológicos llevados a cabo en 1988 en EEUU (Grant, 1992), el grado de morbilidad y de accidentes relacionados con el uso del alcohol según criterios de DSM-IV muestran una prevalencia del 6'00% en la población general. Estadísticas realizadas en EEUU y relativas al período de tiempo que va desde 1979 a 1988 revelan que el 5% de las muertes del país están relacionadas directa o indirectamente con el alcohol aunque se observa una tendencia a decrecer a lo largo de la década (Stinson y Debakey, 1992). Aunque éste no es el caso de las estadísticas españolas, ya que en los últimos años ha

habido un aumento de individuos alcohólicos o con problemas importantes frente al alcohol. Los bebedores con adicción muy grave alcanzan en el caso de los varones el 6'8% de la población general. A estos datos se le suma un 9'7% más correspondiente a hombres con problemas frente al alcohol, según el cuestionario CAGE (Alvarez y del Rio, 1994).

La ingestión crónica de alcohol provoca graves cambios metabólicos. En individuos alcohólicos se ha observado una actividad enzimática ALDH reducida, así como una mayor actividad MEOS, cosa que conlleva a alteraciones en las reacciones de oxidación-reducción, principalmente del hígado pero

con implicaciones en todo el organismo. Además, la reactividad del alcohol o de sus metabolitos, en especial el acetaldehído provoca importantes cambios en la comunicación inter e intracelular (Lieber, 1988; Helander et al., 1993; Helander, 1993; Hart y Faiman, 1994; Madan y Faiman, 1994; Mapoles et al., 1994). Estas y otras alteraciones en la bioquímica celular llevan a numerosas enfermedades, tales como la hepatomegalia por una mayor síntesis de proteínas (Lieber, 1988; Wess et al., 1994), lesiones y úlceras de la mucosa estomacal, que además impiden la adecuada absorción en los alimentos y provocan estados de malnutrición (Lieber, 1991; Rindi et al., 1992; Kaur et al., 1993; Muldoon y McMartin, 1994), alteraciones hematológicas y anemia (Rubin y Rand, 1994; Wickramasinghe, 1994; Salmela, 1994), graves miopatías y trastornos cardiovasculares (Docter 1996; Greenspon y Schaal, 1983; Lieber, 1988; Fuseler, 1993; Thomas et al., 1994; Romero et al., 1994), enfermedades respiratorias (Erskine et al., 1994), anormalidades del sistema inmune (Weisse, 1993; Earnest et al., 1993; Watson et al., 1994), enfermedades cerebrales que se asemejan a las de tipo degenerativo que son observadas en la vejez (Littleton, 1991), tales como una menor actividad eléctrica cerebral (Corominas, 1990), lesiones específicas y pérdida neuronal (Riley y Walker, 1978; Golden et al., 1980; Smith y Milner, 1981; Porjesz y Begleiter, 1983) o bien accidentes vasculares de tipo isquémico (Altura et al., 1983).

Además, no sólo tienen lugar cambios estructurales; el alcoholismo crónico también da lugar a deterioro de las funciones cognitivas superiores, incluso en ausencia detectable de daño físico. Se han observado déficits en capacidades de abstracción, perceptivo-espaciales y de resolución de problemas (Mearns y Lees-Haley, 1993), que por otro lado han sido relacionados con la atrofia cortical presentada por estos pacientes (Porjesz y Begleiter, 1983). Junto con toda esta sintomatología física, frecuentemente aparecen graves alteraciones de la afectividad, que pueden llevar incluso al suicidio (Pohorecky, 1981; Dakić-Koretić et al., 1994).

Además del grave problema humano que representa, el número y la gravedad de consecuencias del alcoholismo crónico tienen importantes implicaciones económicas en el ámbito laboral y hospitalario. Todo ello da lugar a que su prevención y tratamiento sea una necesidad social prioritaria en todos los países del mundo.

## 2. GENETICA DEL ALCOHOLISMO CRONICO

En el campo de la prevención del alcoholismo crónico, se han realizado numerosas investigaciones que indican que existe una importante participación genética en el desarrollo de esta adicción. Datos epidemiológicos muestran que el alcoholismo aparece 'en familias'. Parece ser que los individuos que presentan historia familiar positiva (FH+) para el alcoholismo tienen un mayor riesgo de desarrollar alcoholismo al final de la adolescencia o la adultez que los individuos con historia familiar negativa (FH-) (Cohen et al., 1994). No obstante, existen numerosos factores que van asociados muy frecuentemente con FH+. Recientemente, Hill y colaboradores (1994) llevaron a cabo un trabajo en el que se estudiaron el efecto de influencias como Tipo de historia familiar positiva (Historia familiar positiva de primer o segundo grado y Densidad de aparición del alcoholismo en la historia familiar), Riesgos ambientales múltiples (Nivel socioeconómico y Maltrato por parte de los padres). Los resultados mostraron que los factores ambientales por sí mismos no parecen influir en el posterior desarrollo del alcoholismo pero que unido con FH+ muestran efectos altamente significativos.

Se han detectado numerosas diferencias anatomofisiológicas (Zhou et al., 1994; Li et al., 1994) y electrofisiológicas (Robledo et al., 1994) entre ratas que muestran un comportamiento de preferencia frente al alcohol (ratas P) y ratas que no muestran este comportamiento preferente (ratas NP), cosa que ha sido interpretada como un indicador de la participación genética en la adicción del alcohol. No obstante, a pesar de que la mayor parte de la experimentación relacionada con el comportamiento adictivo se realiza utilizando animales, algunos auto-

res plantean dudas de que los resultados se puedan extrapolar al caso del hombre. Diversos experimentos indican que la susceptibilidad al comportamiento adictivo y la sensibilidad a la aparición de estados de intoxicación son dependientes de la especie, cosa que hace dudar sobre la validez de los modelos animales en el estudio del alcoholismo y el abuso de alcohol (Koob y Bloom, 1988).

En el caso del hombre, en 1987 Cloninger plantea un relevante trabajo que da explicación a los mecanismos neurogenéticos y comportamentales implicados en el alcoholismo crónico y otras drogas, y que a partir de este momento se utiliza como referencia en los estudios sobre la genética del alcoholismo. Según este modelo existen dos tipos de alcohólicos, el Tipo I y el Tipo II, que muestran las siguientes características principales:

1.<sup>a</sup> El tipo I se caracteriza por una pérdida de control frente a la droga, propia de individuos con personalidad pasiva-dependiente o ansiosa. Se trata de personas con alta dependencia frente a la recompensa (emocionalmente dependientes, sentimentales y sensibles), que evitan el daño (cautelosas, aprensivas, pesimistas, tímidas y susceptibles a la fatiga), y que muestran pocos comportamientos de búsqueda de emociones (personas rígidas, reflexivas, legales, ordenados). Por el contrario, el tipo II se caracteriza por un comportamiento de búsqueda de emociones y una incapacidad para abstenerse frente a la droga propio de individuos con personalidad antisocial, con características opuestas a las observadas en los individuos con personalidades pasivo-dependientes, como son una alta búsqueda de emociones (impulsivo, exploratorio, excitable, desordenado y distractible), que no evitan el daño (confiados, relajados, optimistas desinhibidos, inconscientes y energéticos), con poca dependencia de la recompensa (socialmente independientes, emocionalmente fríos, prácticos, tercos y severos). En general, se ha observado que las mujeres se ajustan más al patrón tipo I y los hombres al tipo II. Se ha observado que el alcoholismo de las personas tipo I se inicia frecuentemente después de los 25 años,

mientras que en el caso de las personas tipo II, se observa más a menudo un inicio de la adicción antes de los 25 años.

2.<sup>a</sup> Por otro lado, la distinción entre dos modelos de alcohólicos no sólo incluye rasgos de personalidad, sino que también se han observado diferencias neurofisiológicas y neuroquímicas. Los alcohólicos-abstinentes tipo I son hipervigilantes y aprensivos en la realización de tareas, muestra un EEG en reposo con mínima actividad en el rango de frecuencias de alfa lenta, excesiva actividad beta y poca sincronía. En estos individuos, la respuesta aguda frente al alcohol lleva a patrones de EEG con un marcado incremento en la actividad alfa, e informes subjetivos de sensación de alerta tranquila que los sujetos relacionan con pérdida de tensión.

3.<sup>a</sup> Los alcohólicos-abstinentes tipo II, son hipovigilantes, distractibles, impulsivos y que se aburren fácilmente, al igual que en el caso de otros trastornos del comportamiento impulsivo-agresivo; muestran niveles bajos de serotonina, dopamina y otros metabolitos en el líquido cerebro-espinal, muestran amplitudes incrementadas en potenciales evocados visuales frente a patrones de estímulos de intensidad creciente, en vez de una progresiva reducción de respuesta. En estos casos la ingestión aguda de alcohol puede llevar tanto a una progresiva respuesta incrementada como reducida frente a la estimulación perceptual.

4.<sup>a</sup> Aunque parece ser que existen influencias genéticas en los dos tipos de alcohólicos, estudios con gemelos y con hijos adoptados revelan que en la aparición del alcoholismo tipo I existen influencias ambientales determinantes, por lo que se conoce también como "limitado al medio". Por el contrario, los análisis revelan que en el caso del alcoholismo tipo II existe una significativa dependencia del sexo, por lo que este tipo de alcoholismo ha sido denominado "limitado a los varones".

5.<sup>a</sup> Un análisis de los modelos neurobiológicos de aprendizaje indica que, al igual que ocurre en el caso de otras drogas, la adicción al alcohol se explica utilizando tres sistemas cerebrales principales, que son la activación comportamental o búsqueda de

emociones, que utiliza como principal neuromodulador la dopamina; el comportamiento de inhibición o rechazo del daño, que utiliza como principal neuromodulador la serotonina; y el comportamiento de mantenimiento o dependencia de la recompensa, que utiliza como principal neuromodulador la norepinefrina.

Estudios más recientes señalan la existencia de un tercer tipo de alcoholismo, que aunque tiene una incidencia menor, se caracteriza fundamentalmente por ser de alta predisposición genética, por tener manifestaciones clínicas muy severas, y por manifestarse en ausencia de sociopatía paterna (Hill, 1992).

Entre los individuos con alto riesgo frente al alcoholismo crónico, se ha observado que los hijos de alcohólicos tienen una respuesta distinta respecto a los controles. Los hijos de alcohólicos muestran niveles mayores de acetaldehído, niveles de cortisol menores, menores cantidades de prolactina y hormona corticotropina, mayores cantidades de epinefrina, mayor *Flushing*, EEG alfa mayor, menor amplitud y latencia de  $P_{300}$ , mayor sensibilidad aguda frente al alcohol en la fase de absorción, mayor tolerancia aguda en la fase de eliminación del alcohol, y otras medidas bioquímicas y autonómicas. Por otro lado, la variabilidad de resultados en el campo se explica porque, en general, los hijos de alcohólicos muestran mayores efectos en la fase de absorción del alcohol y los controles muestran mayores efectos en la fase de eliminación (Newlin y Thomson, 1990; Cohen et al., 1993).

A partir de estudios electroencefalográficos y de potenciales evocados, llevados a cabo principalmente con hijos de alcohólicos, se ha propuesto la utilización de la amplitud de la onda  $P_{300}$  como marcador biológico del alcoholismo crónico. La onda  $P_{300}$  es una variación de potencial relativamente grande, situada entre  $10 \mu V$  y  $20 \mu V$ , que aparece aproximadamente con una latencia de unos 300 ms después de someter al sujeto a una tarea de discriminación de estímulos. Registros con electrodos de profundidad, sujetos lobectomizados y pacien-

tes con otros traumatismos neurológicos parecen señalar que esta onda se genera principalmente en el lóbulo temporal medio, en la zona del hipocampo, en áreas relacionadas con el aprendizaje y la memoria, aunque no de forma exclusiva ya que se ha sugerido que en la producción de la  $P_{300}$  intervienen numerosos centros simultáneamente activos. Por desgracia, esta onda varía en función de numerosos factores, como la edad, dificultad y modalidad perceptiva de la tarea, variables de personalidad y otras psicopatologías, lo que hace necesario una rigurosa selección de la muestra que permita garantizar el control de esta diversidad de variables extrañas. La utilización como marcador biológico se basa en que los individuos con FH+ muestran una amplitud de la onda  $P_{300}$  disminuida frente al grupo control (Begleiter et al., 1984; Polich et al., 1994).

Sobre todo después del estudio de Cloninger (1987) en el que se indicaba la existencia de un tipo de alcoholismo que parecía ser hereditario en el caso de los varones (alcoholismo de Tipo II), se han llevado a cabo gran número de investigaciones para profundizar en las diferencias fisiológicas y cognitivas entre los hijos varones de alcohólicos e hijos de no alcohólicos. Los resultados muestran déficits en el rendimiento de las funciones situadas en el cortex prefrontal (Peterson, 1992; Garland, 1993; Abel, 1994; Pihl et al., 1994).

En el campo de la genética molecular, aunque los resultados obtenidos no son del todo concluyentes, corroboran las investigaciones realizadas en otras áreas de estudio. A partir de trabajos con roedores, se han construido mapas cromosómicos, se han identificado cromosomas y se han localizado *loci* concretos relacionados con la responsividad frente al alcohol y otras drogas, cosa que plantea la posibilidad de llegar a la misma situación en el caso del hombre (Crabbe et al., 1994). Y aunque no se han identificado genes específicos, los cromosomas 4, 6 y 11 han sido implicados en el riesgo genético de desarrollar alcoholismo crónico. En el 77% de los alcohólicos se ha encontrado en el cromosoma 11 un alelo relacionado con el receptor de dopamina

D<sub>2</sub>, mientras que su ausencia ha sido probada en el 72% de los alcohólicos. Curiosamente, el cromosoma 11 ha sido relacionado en la genética de la depresión, y también en este cromosoma se encuentra la información correspondiente a la síntesis de catecolaminas, la cual juega un papel importante en los sistemas de refuerzo de alcohol (Blum et al., 1990).

### 3. EL USO DE MARCADORES BIOLÓGICOS

La utilización de marcadores biológicos específicos para el alcoholismo crónico es un requisito imprescindible para poder aplicar tratamientos de prevención en las poblaciones o individuos de alto riesgo. Lamentablemente, aunque existen numerosas diferencias biológicas, no aparecen únicamente asociadas con el alcoholismo crónico, y aunque una cuidadosa y elaborada selección de la muestra experimental permite establecer relaciones causales, como es el caso por ejemplo del uso de la onda P<sub>300</sub> como marcador biológico en hijos de alcohólicos (Begleiter et al., 1984), es precisamente esta necesidad de controlar el elevado número de variables que pueden influir, lo que hace que sean inmanejables desde el punto de vista práctico tanto éste como otros parámetros de similares características.

Dada esta situación, podría tener especial interés la identificación de marcadores biológicos de gran sensibilidad, que funcionaran a modo de 'huella dactilar', y que pudieran asociarse de forma específica, grupal e individualmente. En búsqueda de este objetivo, es realmente difícil encontrar datos biológicos aislados que puedan utilizarse en la identificación del riesgo genético de desarrollar alcoholismo crónico.

La especificidad de un dato biológico como marcador genético quedará multiplicada si se le une otro dato biológico. Y si esto se hace con una serie de datos biológicos, la especificidad aumenta de forma exponencial según las teorías de la probabilidad. Por tanto, los patrones de respuesta que incluyan gran número de datos pueden

aportar mucha más información y más específica. En este sentido, los datos farmacocinéticos observados tras la ingesta de alcohol en individuos con FH+ y FH- representan una interesante aportación en los estudios sobre genética del alcoholismo (Newlin y Thomson, 1990). Por otro lado, las distintas investigaciones que señalan diferencias perceptivo-motoras y cognitivas se suman también a todo el grueso de investigaciones que atribuyen participación genética en el alcoholismo crónico. No obstante, tanto en el caso de los estudios sobre la farmacocinética del alcohol como en el caso de los estudios sobre rendimiento psicomotor y cognitivo, los patrones de respuesta carecen de la especificidad requerida para constituir marcadores genéticos, ya que se continúan identificando factores no controlados, y difícilmente controlables, que pueden actuar como variables de confusión (Rodríguez, 1993; Hill et al., 1994).

Por otro lado, estudios recientes farmacocinético-farmacodinámicos relacionan, mediante una función matemática compleja, series de datos pertenecientes a las variaciones en la concentración en sangre de la droga y series de datos correspondientes a los resultados obtenidos en tareas de ejecución. Esta función matemática tiene un significado fisiológico correspondiente a las vías de comunicación bioquímica que existen desde la información sobre la concentración de droga en sangre, pasando por distintos niveles de procesamiento, hasta llegar al *output* neuronal que dará la respuesta del individuo en la tarea experimental (Barbanoj et al., 1995). En la actualidad, el establecimiento de estas relaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas son los patrones de respuesta más complejos que se conocen en el estudio de los efectos de las drogas, cosa que sugiere la posibilidad de identificar diferencias entre individuos de FH+ y FH- bajo los efectos agudos del alcohol, susceptibles de ser utilizadas como marcadores biológicos, y abrir así nuevas posibilidades en el estudio de la genética, no sólo en el tema del alcoholismo crónico, sino también en otros campos de investigación.

## AGRADECIMIENTOS

La elaboración del presente trabajo se ha realizado durante el disfrute de una beca de "Formació de Personal Investigador del Comissionat per a Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya", año 1995. Los autores agradecen a Laura Leris Bañeres su ayuda en la traducción.

## REFERENCIAS

- Abel, E. L.** (1994). Effects of physostigmine on male offspring sired by alcohol-treated fathers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18, 3, 648-652
- Altura, B. M.; Altura, B. T.; Gebrewold, A.** (1983). Alcohol-induced spasms of cerebral blood vessels: Relation to cerebrovascular accidents and sudden death. *Science*, 220, 331-333.
- Alvarez, F.; del Río, M. C.** (1994). Gender differences in patterns of alcohol consumption in Spain. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18, 6, 1342-1347.
- Barbanoj, M. J.; Azcona, O.; Torrent, J.; Jané, F.** (1995). Measures and methods in combining PK-PD data: Application to CNS active compounds. En: *Human Psychopharmacology*, Hindmarch, I.; Stonier P. D. Eds., Vol. 5, pp. 181-228.
- Begleiter, H.; Porjesz, B.; Bihari, B.; Kissin, B.** (1984). Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science*, 225, 1493-1496.
- Blum, K.; Noble, E. P.; Sheridan, P. J.; Montgomery, A.; Ritchie, T.; Jagadeeswaran, P.; Nogami, H.; Briggs, A. H.; Cohn, J. B.** (1990). *JAMA*, 263, 2055-2060.
- Cloninger, C. R.** (1987). Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science*, 236, 410-416.
- Cohen, H. L.; Porjesz, B.; Begleiter, H.** (1993). The effects of ethanol on EEG activity in males at risk for alcoholism. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology*, 86, 386-376.
- Cohen, H. L.; Wang, W.; Porjesz, B.; Bauer, L.; Kuperman, S.; O'Connor, S. J.; Rohrbaugh, J.; Begleiter, H.** (1994). Visual P<sub>300</sub>: An Interlaboratory consistency study. *Alcohol*, 11, 6, 583-587.
- Corominas Roso, M.** (1990). Diagnóstico neurofisiológico del deterioro cerebral, provocado por el consumo crónico de alcohol, mediante la técnica de potenciales evocados. *Tesis doctoral*. Universidad de Barcelona. Barcelona.
- Crabbe, J. C.** (1994). Tolerance to ethanol hypothermia in HOT and COLD mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18, 1, 42-46.
- Dakić-Koretić, D.; Alae, M.; Solter-Lajko, V.; Ilić-Grubisić, M.; Kmetić, N.; Zdunić, D.** (1994). Biological aspects of depression (with referring to drinking alcohol). *Alcoholism*, 30, 1-2.
- Docter, F. R.; Naitoh, P.; James, C.; Smith, M. A.** (1966). Electroencephalographic changes and vigilance behavior during experimentally induced intoxication with alcoholic subjects. *Psychosomatic Medicine*, XXVII, 4, Part II, 605-615.
- Erskine, R.; Murphy, P.; Langton, J. A.** (1994). The effect of ethyl alcohol on the sensitivity of upper airway reflexes. *Alcohol & Alcoholism*, 29, 4, 425-431.
- Fuseler, J. W.** (1993). Maternal ethanol consumption induces transient compensatory hyperplasia of developing cardiac tissue in neonatal rat. *Alcohol & Alcoholism*, 28, 6, 657-666.
- Garland, M. A.; Parsons, O. A.; Nixon, S. J.** (1993). Visual-spatial learning in nonalcoholic young adults with and without a family history of alcoholism. *Journal of Studies of Alcohol*, 54, 219-224.
- Golden, C. J.; Graber, B.; Blose, I.; Berg, R.; Coffman, J.; Bloch, S.** (1980). Difference in brain densities between chronic alcoholic and normal control patients. *Science*, 211, 508-510.
- Grant, B. F.** (1992). Prevalence of the proposed DSM-IV alcohol use disorders: United states, 1988. *Addiction*, 87, 309-316.
- Hart, B. W.; Faiman, M. D.** (1994). In vivo pharmacodynamic studies of the sulfiram metabolite S-Methyl N,N-Diethylthiocarbamate sulfoxide: Inhibition of Liver Aldehyde Deshydrogenase. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18, 2, 340-345.
- Helander, A.** (1993). Aldehyde deshydrogenasa

- in blood: Distribution, characteristics and possible use as marker of alcohol misuse. Invited Review Esbra Award 1993 Winner. *Alcohol & Alcoholism*, 28, 2, 135-145.
- Helander, A.; Löwenmo, C.; Johansson, M.** (1993). Distribution of acetaldehyde in human blood: effects of ethanol and treatment with disulfiram. *Alcohol & Alcoholism*, 28, 4, 461-468.
- Hill, S. Y.** (1992). Absence of paternal sociopathy in the etiology of severe alcoholism: Is there a type III alcoholism?. *Journal of Studies on Alcohol*, 53, 2, 161-169.
- Hill, E. M.; Blow, F. C.; Young, J. P.; Singer, K. M.** (1994). Family history of alcoholism and childhood adversity: Joint effects on alcohol consumption and dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18, 5, 1083-1090.
- Kaur, J.; Jaswal, V. M. S.; Nagpaul, J. P.; Mahmood, A.** (1993). Effect of chronic ethanol administration on the absorptive functions of the rat small intestine. *Alcohol*, 10, 299-302.
- Koob, G. F.; Bloom, F. E.** (1988). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, 242, 715-723.
- Lieber, C. S.** (1988). Metabolic effects of acetaldehyde. *Biochemical Society Transactions*, 16, 241-247.
- Lieber, C. S.** (1991). Hepatic, metabolic and toxic effects of ethanol: 1991 Update. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 15, 4, 573-592.
- Li, T-K.; Lumeng, L.; McBride, W. J.; Murphy, J. M.** (1994). Genetic and neurobiological basis of alcohol-seeking behavior. *Alcohol & Alcoholism*, 29, 6, 697-700.
- Littleton, J. M.** (1991). Alcohol and the central nervous system. En: T. Norman Palmer (Ed.) *The Molecular Pathology of Alcoholism*, Department of Biochemistry, U. of Western Australia. Oxford University Press, pp. 238-253.
- Madan, A.; Faiman, M. D.** (1994). Diethylthiocarbamate methyl ester sulfoxide, an inhibitor of rat liver mitochondrial low  $K_m$  Aldehyde deshydrogenase and putative metabolite of disulfiram. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18, 4, 1013-1017.
- Mapoles, J. E.; Iwahashi, M.; Lucas, D.; Zimmerman, B. T.; Simon, F. R.** Acetaldehyde exposure causes growth inhibition in a chinese hamster ovary cell line that expresses Alcohol Deshydrogenase. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18, 3 632-639.
- Mearns; Lees-Haley** (1993). Discriminating neuropsychological sequelae of head injury from alcohol-abuse-induced deficits: A review and analysis. *Journal of Clinical Psychology*, 49, 5, 714-720.
- Muldoon, R. T.; McMartin, K. E.** (1994). Ethanol acutely impairs the renal conservation of 5-Methyltetrahydrofolate in the isolated perfused rat kidney. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18, 2, 333-339.
- Newlin, D. B.; Thomson, J. B.** (1990). Alcohol challenge with sons of alcoholics: A critical review and analysis. *Psychological Bulletin*, 108, 3, 383-402.
- Peterson, J. B.; Finn, P. R.; Phil, R. O.** (1992). Cognitive dysfunction and the inherited predisposition to alcoholism. *Journal of Studies on Alcohol*, 53, 154-160.
- Pohorecky, L. A.** (1981). The interaction of alcohol and stress. A review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 5, 209-229.
- Porjesz, B.; Begleiter, H.** (1983). Brain dysfunction and alcohol. En: Kissin, B; Begleiter, H. (Eds.) *The Pathogenesis of Alcoholism. Biological Factors*. Plenum Press, New York, Cap. 11, 415-483.
- Pihl, R. O.; Giancola, P. E.; Peterson, J. B.** (1994). Cardiovascular reactivity as a predictor of alcohol consumption in a taste test situation. *Journal of Clinical Psychology*, 50, 2, 280-286.
- Polich, J.; Pollock, V. E.; Bloom, F. E.** (1994). Meta-Analysis of P<sub>300</sub> amplitude from males at risk for alcoholism. *Psychological Bulletin*, 115, 1, 55-73.
- Riley, J. N.; Walker, D. W.** (1978). Morphological alterations in hippocampus after long-term alcohol consumption in mice. *Science*, 201, 646-648.
- Rindi, G.; Reggiani, C.; Patrini, C.; Gastaldi, G.; Laforenza, U.** (1992). Effect of ethanol on the *in vivo* kinetics of thiamine phosphorylation

and dephosphorylation in different organs of rat-II. Acute effects. *Alcohol & Alcoholism*, 27, 5, 505-522.

**Robledo, P.; Lumeng, L.; Li T-K.; Ehlers, C. L.** (1994). Effects of MK 801 and diazepam on the EEG of P and NP rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18, 2, 363-368.

**Rodríguez, M.** (1993). Cognitive functioning in male polydrug abusers with and without family history of alcoholism. *Perceptual and Motor Skills*, 77, 484-488.

**Romero, J. C.; Santolaria, F.; González-Reimers, E.; Díaz-Flores, L.; Conde, A.; Rodríguez-Moreno, F.; Batista, N.** (1994). Chronic alcoholic myopathy and nutritional status. *Alcohol*, 11, 6, 549-555.

**Rubin, R.; Rand, M. L.** (1994). Alcohol and platelet function. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18, 1, 105-110.

**Salmela, K. S.; Laitinen, K.; Nystrom, M.; Salaspuro, M.** (1994). Carbohydrate-deficient transferrin during 3 weeks' heavy alcohol consumption. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18, 2, 228-230.

**Smith, M. L.; Milner, B.** (1981). The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Neuropsychologia*, 19, 6, 781-793.

**Stinson, F. S.; Debaquey, S. F.** (1992). Alcohol-related mortality in the United States, 1979-1988. *British Journal of Addiction*, 87, 777-783.

**Thomas, A. P.; Rozanski, D. J.; Renard, D. C.; Rubin, E.** (1994). Effects of ethanol on the contractile function of the heart: A review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18, 1, 121-131.

**Watson, R. R.; Borgs, P.; Witte, M.; McCuskey, R. S.; Lantz, C.; Johnson, M. I.; Mufti, S. I.; Earnest, D. L.** (1994). Alcohol, immunomodulation, and disease. *Alcohol & Alcoholism*, 29, 2, 131-139.

**West, T. J.; Wess, L.; Miller, A.** (1994). The *in vitro* binding of acetaldehyde to collagen studied by neutron diffraction. *Alcohol & Alcoholism*, 29, 4, 403-409.

**Wickramasinghe, S. N.; Corridan, B.; Hasan, R.; Marjot, D. H.** (1994). Correlations between acetaldehyde-modified haemoglobin, carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and haematological abnormalities in chronic alcoholism. *Alcohol & Alcoholism*, 29, 4, 415-423.

**Zhou, F. C.; PU, C. F.; Murphy, J.; Lumeng, L.; Li, T-K.** (1994). Serotonergic neurons in the alcohol preferring rats. *Alcohol*, 11, 5, 397-403.