

ORIGINALES

## **Análisis del potencial evocado "Mismatch Negativity" de alcohólicos abstinentes**

Claudio J. Gómez-Perretta de Mateo,  
María Isabel Pérez Díaz, Eva Martínez Villalba  
Unidad Experimental de Adicciones, Centro de Investigación,  
Hospital "La Fe". Valencia (España)

**Resumen:** *Sobre una muestra de 70 alcohólicos abstinentes (AA) varones, se estudió el potencial evocado, en condición de inatención, Mismatch Negativity (MMN) así como, los potenciales: P100, N100 y P200. Sólo se apreció un incremento significativo en el tiempo de latencia del MMN de los AA con respecto de otro grupo control. Dentro de los AA se evidenció que estaban más afectados los mayores de 40 años, siendo sólo entonces cuando se observaba una correlación positiva entre el tiempo de latencia, la cantidad de alcohol consumida, y la edad de los sujetos. Sin embargo, no parecía influir ni el tiempo de abstinencia ni la historia previa positiva o negativa de Delirium Tremens. Finalmente, la historia de alcoholismo familiar sólo determinaba diferencias significativas entre los AA cuando se tenía en cuenta la bilinealidad o la presencia de familiares de segundo grado afectados.*

**Palabras clave:** Alcoholismo, MMN.

**Summary:** *Through a sample of 70 male abstinent alcoholics (AA), we have analysed the evoked potential in a state of inattention Mismatch Negativity (MMN), as well as the potentials P100, N100 and P200. Within the AA, the older than 40 showed to have more troubles; we can then observe a positive correlation between MMN latency, the amount of alcohol consumed and the age of the subject. However, no correlation was found between time of latency and the previous negative or positive case history of delirium tremens. Finally, the record of family alcoholism revealed significant differences between the AA when bilineality or presence of another affected second degree relative was take into account.*

**Key words:** Alcoholism, MMN.

### **CORRESPONDENCIA A:**

Dr. Claudio J. Gómez-Perretta  
Unidad Experimental de Adicciones  
Centro de Investigación Hospital La Fe  
Avda. Campanar, 21  
46009 Valencia (España)

**Résumé:** Sur un échantillon de 70 alcooliques abstinents (AA), hommes, on a étudié le potentiel évoqué en tenant compte de la condition d'inattention, Mismatch Negativity (MMN), de même que les potentiels P100, N100 et P200. Il a été seulement apprécié un accroissement significatif dans le temps de latence du MMN des AA par rapport à un autre groupe de contrôle. En ce qui concerne les AA, il a été évident que les plus de 40 ans étaient les plus affectés; c'est seulement alors qu'on a observé une corrélation positive entre le temps de latence, la quantité d'alcool ingéré, et l'âge des malades. Cependant il paraissait n'y avoir aucune influence ni dans le temps d'abstinence, ni dans l'histoire préalable positive ou négative de delirium tremens. Enfin, l'histoire de l'alcoolisme dans la famille déterminait seulement des différences significatives entre les AA quand on prenait en considération la bilinéarité ou la présence de membres de la famille de second degré affectés eux aussi.

**Mots clé:** Alcoolisme, MMN.

## 1. Introducción

Recientemente, se ha podido evidenciar mediante el estudio con potenciales evocados (EPRs) que la función cognitiva de alcohólicos crónicos estaba alterada, incluso tras un período largo de abstinencia.

En concreto, se ha observado que la amplitud del comportamiento tardío del N100 estaba disminuída en los alcohólicos y además no se incrementaba con la atención del sujeto (Porjesz y Begleiter, 1979; Patterson et al., 1987). Sin embargo, otros autores (Pfefferbaum et al., 1987) encontraron sólo diferencias en los alcohólicos con historia familiar positiva de alcoholismo. También, se han descrito alteraciones en la latencia (Porjesz et al., 1987) y la amplitud (Rohrbaugh et al., 1987) del N200 visual de alcohólicos abstinentes, aunque en otro trabajo (Patterson et al., 1987) no halló diferencias en el N200 de los alcohólicos abstinentes estudiados. El potencial P300 estaba también alterado en los alcohólicos abstinentes aunque los resultados variaban según los autores. Para unos, la amplitud del P300 estaba disminuída o incluso ausente en los alcohólicos abstinentes (Porjesz et al., 1987; Patterson et al., 1987),

mientras que para otros era sólo la latencia la que estaba anormalmente incrementada (Skerchock y Cohen, 1984).

Recientemente se ha estudiado también si los procesos cerebrales automáticos, y en concreto el reflejo de orientación, están alterados por el alcohol o en los alcohólicos abstinentes (Gómez-Perretta et al., 1988; Realmuto et al., 1993; Jaaskelainen et al., 1995a; Grillon et al., 1995; Jaaskelainen et al., 1995b; Kathmann et al., 1995).

Sin embargo, no se conoce aún si los procesos cerebrales automáticos y en concreto el reflejo de orientación, están alterados en los alcohólicos abstinentes.

Estos procesos, se pueden describir a partir del potencial evocado "Mismatch Negativity" (MMN) (Naatanen et al., 1978, 1980) que se produce por un genuino proceso de comparación entre dos estímulos auditivos: el primero standard o frecuente y el segundo raro o infrecuente. Así, aparece una onda cuando el sujeto reconoce automáticamente al estímulo infrecuente como el no representado previamente en el sistema de reconocimiento neuronal. Este

potencial, que aparece a los 100 milisegundos y tiene una duración aproximada de 200 milisegundos se genera en áreas secundarias cerebrales y muestra una distribución fronto-central.

En este trabajo, hemos estudiado el potencial evocado MMN elicitado por alcohólicos abstinentes varones que estaban libres de medicación y el potencial elicitado por sujetos abstemios o que no abusaban del alcohol de similares edades que los alcohólicos y que sirvieron como controles.

En primer lugar, se compararon los valores medios de ambos grupos, alcohólicos y control, electrodo por electrodo y posteriormente se analizó si el MMN en los alcohólicos dependía de diversos parámetros, tales como: la edad en el momento del estudio y al comenzar a beber, y la cantidad aproximada de alcohol ingerido.

Finalmente, se ha estudiado si la historia familiar relacionada con el alcoholismo influía sobre los resultados ya que es suficientemente conocido y admitido a partir de los estudios de adopción (Cadoret et al., 1980; Cloninger et al., 1981; Goodwin et al., 1973) realizados, la influencia genética en el alcoholismo.

## 2. Material y método

### 2.1. Sujetos

Se han estudiado ciento dieciséis sujetos varones comprendidos en dos grupos experimentales que incluían 46 controles y 70 alcohólicos abstinentes (AA). Todos los participantes en el estudio fueron informados de la naturaleza y propósito del experimento y manifestaron su consentimiento por escrito. La edad media de cada grupo era de 37.05 +/- 8.04 años para el grupo control y 35.32 +/- 7.73 para el de AA. Este último gru-

po fue requerido para completar varios datos demográficos que incluyeron: el test de Michigan para el alcoholismo (MAST), la escala de dependencia al alcohol (ADS), el Eckardt, el Helper y la sección de historia familiar de la entrevista diagnóstica de Renard (RDI) ampliada para incluir familiares de segundo grado afectados por el abuso del alcohol (Helzer et al., 1981).

Se eligió para formar parte del grupo control a sujetos varones de igual o parecida edad que los AA y que fueran abstinentes o consumieron alcohol moderadamente en cantidad no superior a 30 gramos, cinco veces por semana (150 gramos por semana). Se excluyeron del estudio aquellos sujetos que hubieran estado tomando cualquier medicación previamente a la realización del estudio.

### 2.2. Procedimiento

Los sujetos permanecieron sentados en un habitáculo insonorizado y fueron instruidos para que estuvieran leyendo una revista mientras se elicitan los potenciales evocados con una estimulación acústica binaural de 300 tonos repartidos cada segundo y medio, de los cuales 60 eran de bajo tono (target) y 240 de alto tono (standard).

Los ERPs se obtuvieron a partir de 21 electrodos colocados según el sistema internacional 10-20 utilizando ambos lóbulos de cada oreja como referencia y la región media frontal como tierra. Además se colocaron sendos electrodos sobre la frente y 2 cm por debajo del ojo izquierdo para monitorizar los movimientos oculares u otros artefactos a fin de que fueran rechazados automáticamente.

El sistema de amplificación fue calibrado con una señal de entrada de 2 Hz y +/- 100 uV, lo que dio lugar a una señal de salida

20.000 veces mayor de +/- 2 voltios. Los filtros analógicos del amplificador se colocaron entre 0.3 y 100 Hz.

Los datos se filtraron digitalmente con un procesador Vax 11/730 con una frecuencia de 30 Hz de margen inferior mientras que los vectores de los potenciales se almacenaron en una cinta de 9 pistas.

Cien milisegundos antes de cada estímulo se tomaban 20 muestras a fin de obtener una línea de base de voltaje en cada uno de los 19 electrodos.

### 2.3. Potenciales Evocados

Por el procedimiento indicado se obtuvieron los siguientes potenciales evocados:

P100, N100, P200 y MMN; midiendo seguidamente semiautomáticamente la amplitud y latencia de cada onda, (electrodo por electrodo y en cada sujeto control y AA) en cada uno de los 21 electrodos.

### 2.4. Análisis Estadístico

Para examinar si había diferencias entre los grupos, se realizó electrodo por electrodo un análisis de varianza (ANOVA) utilizando el método de aproximación multivariable (Vasey y Thayer, 1987) y también la "t" de Student. También se realizaron sendos análisis de correlación para cada una de las variables; edad, edad de comienzo a abusar del alcohol y tiempo de abstinencia. Finalmente se ha realizado la "t" de Student para comparar subgrupos de AA entre sí.

Valores medios del tiempo de latencia del MMN en milisegundos correspondientes a 46 sujetos controles y 70 AA, electrodo por electrodo. el valor representado por encima de la raya corresponde al tiempo de latencia para el grupo de control y el situado por debajo al del grupo de AA				
p>0,0003 ("t" student)				
279+ / -47 FP1----- 361 + / -99		281+ / -45 FP2----- 360 + / -98		
273 + / - 47 F7----- 364 + / - 100	284 + / - 49 F3----- 364 + / - 99	284 + / - 47 Fz----- 361 + / - 94	285 + / - 49 F4----- 361 + / - 103	281 + / - 46 F8----- 358 + / - 107
284 + / - 45 T3----- 372 + / - 113	283 + / - 48 C3----- 367 + / - 97	281 + / - 51 Cz----- 366 + / - 105	288 + / - 49 C4----- 358 + / - 103	283 + / - 45 T4----- 374 + / - 110
274 + / - 51 T5----- 375 + / - 108	277 + / - 48 P3----- 367 + / - 101	272 + / - 45 Pz----- 348 + / - 91	278 + / - 48 P4----- 361 + / - 107	281 + / - 46 T6----- 361 + / - 112
281 + / - 78 O1----- 364 + / - 102		279 + / - 59 O2----- 363 + / - 100		

Tabla 1

<i>Número de alcohólicos abstinentes (N=50)</i>				
	Min	Max	Media	D.S
Edad.....	25	50	36.06	7.17
Años consumiendo alcohol >80 gr/d.....	8	36	18.5	6.96
Tiempo de abstinencia desde el último consumo (días).....	10	90	30.82	17.05
Edad de comienzo de abusar de las bebidas alcohólicas.....	11	27	15.9	3.64
Diagnóstico alcoholismo (MAST)	10	62	39.5	(+/-)9.5
Presencia de pérdida pasajera de memoria.....	-	-	45	-
Presencia de Delirium Tremens.....	-	-	19	-
Presencia de convulsiones.....	-	-	22	-
Sujetos de controles (N=46).....	22	62	37.05	8.04

Tabla 2

### 3. Resultados

#### 3.1. Análisis Estadístico por Electrodo y Grupo (Control y AA)

El análisis de varianza (ANOVA) indicó que sólo la latencia del potencial MMN era significativa entre los grupos, electrodo por electrodo ( $F=13.19$ ,  $dF=1.88$ ,  $p<0.003$ ). En la **Tabla 1** se exponen las latencias medias del potencial MMN y sus desviaciones por electrodo y grupo junto a la significación estadística, según la "t" de Student ( $p<0.005$ ,  $dF=88$ ).

#### 3.2. Estudio de la influencia de varios parámetros sobre el potencial MMN en los AA: Análisis de la relación entre el MMN y varios parámetros de los AA

En la **Tabla 2** se describe al grupo de AA; mientras que todos los sujetos cumplían los criterios definidos en el DSM-III-R para ser diagnosticados como alcohólicos y dependientes en el rango de ciertas variables, tales como: el grado de alcoholismo según el MAST (10-62), y valor medio de 39.5), el número de años consumiendo más de 80 gramos de alcohol al día (8-36 años, 18.5 años), el tiempo de abstinencia (10-90 días, 30.82) y edad de comienzo de abuso del alcohol (11-27 años, 15.9).

Todos tenían signos clínicos relacionados con el abuso de alcohol, tales como: pérdidas pasajeras de memoria e insomnio, mientras que 21 habían tenido alguna convulsión y 19 habían desarrollado cuadros completos de delirium tremens. Además, 55 te-

Análisis del potencial evocado "Mismatch Negativity" de alcohólicos abstinentes

Representación de la variación estadística del tiempo de latencia del MMN en función de la historia familiar, según sea ésta negativa o positiva con uno o más de un familiar afectado por el alcohol.		
HISTORIA FAMILIAR	Valores medios y desviación Standard del tiempo de latencia (MMN)	Significación estadística respecto del grupo FH(-)
Negativa (N=10)	379.89+/-86.29	----
Positiva (N=25) (1 familiar de primer grado)	380.06+/-99.60	NO
Positiva (N=30) (> 1 familiar de primer y segundo grado)	480.00+/-47.64	(p<0.001)

Tabla 3a

Representación de la variación estadística del tiempo de latencia del MMN en función de la historia familiar, según sea ésta: no lineal, unilineal y bilineal.		
HISTORIA FAMILIAR	Valores medios MMN	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA respecto del grupo no lineal
No lineal (N=10)	379.89+/-86.29	----
Unilineal (N=25)	378.40+/-93.40	NO SIGNIFICATIVO
Bilineal (N=20)	485.30+/-50.20	(p<0.001)

Tabla 3b

nián historia familiar de alcoholismo (Tabla 3a), 10 tenían historial familiar negativa hasta la segunda o tercera generación y 5 no fueron clasificados por existir serias dudas sobre la presencia o no de familiares alcohólicos. De los 55 positivos, 25 tenían un solo familiar alcohólico de primer grado, mientras que en los 30 restantes había más de uno, de primer o segundo grado.

Cuando se tenía en cuenta la distribución

familiar según la clasificación de linealidad (Volicer et al., 1984), se observaba que 25 tenían historia familiar del tipo unilineal y 20 bilineal. El análisis estadístico del tiempo de latencia en función de la historia familiar dio como resultado que no había diferencia significativa entre los grupos con historia familiar unilineal o de un solo familiar alcohólico y los sujetos con historia familiar negativa. Sin embargo, sí que se observaba diferencia cuando se tenía en

Representación de los valores medios del tiempo de latencia, grado de significación estadística y coeficientes de correlación de los AA según sus edades			
ALCOHOLICOS ABSTINENTES (AA)	Tiempo de latencia de MMN: valores medios y desviaciones standar	Grado de significación	Coefficiente de correlación
1.- Grupo de AA (N=50) de edades entre 25-50 años.	359+/-94.75	p<0.005	0.29
2.- Subgrupo de AA (N=11) de más de 40 años.	419+/-96.60	p<0.001	0.65
3.- Subgrupo de AA (N=39) de menos de 40 años.	342+/-88.20	p<0.01	0.015

Tabla 4

cuenta la presencia de otro familiar de segundo orden o existía historia familiar bilineal (Tabla 3b).

En la **Tabla 4** se representan los coeficientes de correlación entre el tiempo de latencia y las edades de los AA, y también el grado de significación estadística con respecto al grupo control bajo tres consideraciones:

1. Para el conjunto de los AA:  
 $r = 0.29$ ,  $p < 0.005$
2. Para los sujetos menores de 40 años:  
 $r = 0.015$ ,  $p < 0.01$
3. Para los mayores de 40 años:  
 $r = 0.65$ ,  $p < 0.001$

Cada subgrupo de AA era comparado con el subgrupo control.

En la **Tabla 5** representa la correlación entre los tiempos de latencia del MMN y la cantidad de alcohol consumida ( $r = 0.33$ ), el tiempo de abstinencia ( $r = 0.028$ ) y la edad de comienzo de abuso del alcohol ( $r = 0.11$ ).

En el caso de las dos primeras variables se ha repetido el análisis de correlación, teniendo en cuenta si los AA eran menores o mayores de 40 años. El coeficiente de correlación para la cantidad de alcohol consumida era de 0.28 para los menores de 40 años y de 0.62 para los mayores de esa edad, mientras que para el tiempo de abstinencia era de 0.001 y 0.07 según fueran menores o mayores de 40 años respectivamente.

En la **Tabla 6** se representan los tiempos de latencia de dos subgrupos de AA, con y sin delirium tremens, sin que se aprecie diferencia significativa entre ambos grupos.

#### 4. Discusión

El reflejo de orientación, descrito por el conocido neurofisiólogo ruso Pavlov, se produce automáticamente cada vez que un estímulo llega al cerebro y no es reconocido por el sistema de reconocimiento neuronal (memoria ecóica cuando las señales son

Análisis del potencial evocado "Mismatch Negativity" de alcohólicos abstinentes

Coeficiente de correlación entre el tiempo de latencia del MMN y el tiempo de abuso del alcohol, tiempo de abstinencia y edad de comienzo a abusar del alcohol.	
VARIABLES	MMN (tiempo de latencia)
Cantidad de alcohol consumida (años, igual o más de 80 grs. A/d)	
-Por todos los sujetos AA	0.33
-Por sujetos de más de 40 años	0.02
-Por sujetos de menos de 40 años	0.28
Tiempo de abstinencia (días)	
- Todos los AA	0.028
- AA de más de 39	0.07
- AA de menos de 39	0.001
Edad de comienzo a abusar del alcohol	0.11

Tabla 5

acústicas) entre sus estímulos almacenados. Diversos autores (Naatanen et al., 1978, 1980), observaron mediante el uso de potenciales evocados que el reflejo de orientación se correspondía con una onda de polaridad negativa que aparecía aproximadamente a los 200 milisegundos desde que se producía el estímulo acústico y que denominaron "Mismatch Negativity".

Mediante el análisis de este potencial (MMN) en una muestra de AA frente a otra control, se ha podido conocer que el automatismo cerebral estaba alterado (significativamente) en los primeros, ya que sus ondas aparecían más tarde de lo normal.

Por lo tanto, ya que la elicitación del MMN comprendía no sólo la comparación de cada estímulo nuevo con los estímulos pregrabados sino que también dependía de la capacidad para fijar y almacenar cada estímulo que se producía alrededor del sujeto se

podría deducir que los AA además de necesitar más tiempo para discriminar cada estímulo nuevo tenían disminuída la función de memoria ecóica.

Sin embargo, estos resultados no tenían en cuenta factores individuales tales como la edad, edad de comienzo de abuso del alcohol, tiempo de abstinencia, síntomas clínicos (delirium tremens) y la historia familiar relacionada con el alcoholismo. Respecto de la edad, se conoce que determina en gran manera la gravedad de las lesiones cerebrales en los alcohólicos. La atrofia cerebral es incluso irreversible en los alcohólicos mayores de 40 años (Ron, 1983).

En este estudio, los alcohólicos de más de 40 años eran también los más afectados y mostraban además una correlación positiva entre el tiempo de latencia y los parámetros: edad y cantidad de alcohol consumida.

Representación de variación estadística de los tiempos de latencia del MMN de los AA en función del antecedente del delirium tremens		
ALCOHOLICOS ABSTINENTES	TIEMPO DE LATENCIA DEL MMN	GRADO DE SIGNIFICACIÓN
Sin historia de delirium tremens ((N=31)	375.00+/-110.22	NO
Con historia de delirium tremens ((N=31)	381.56+/-100.79	NO

Tabla 6

Alrededor de los 40 años, se delimitarían dos periodos diferentes de afectación al alcohol. Mientras que los más jóvenes resistían mejor sus efectos neurotóxicos los mayores de 40 años eran más vulnerables y estaban más dañados cuanto más viejos fueran y más alcohol consumieran.

Sin embargo, ni el tiempo de abstinencia, ni la edad de comienzo de abuso del alcohol parecía influir sobre los resultados. Asimismo, las alteraciones observadas en los alcohólicos no estaban relacionadas con la presencia o ausencia de "delirium tremens" en sus historias clínicas.

Finalmente, se ha evidenciado que el nivel de afectación del automatismo cerebral estaba también en relación con el grado de alcoholismo familiar de cada sujeto. Sin embargo, sólo cuando había una incidencia bilineal de alcoholismo familiar o se sobreañadía a los de primer orden familiares de segundo grado con alcoholismo se observaba una prolongación significativa del tiempo de latencia.

En conclusión, se podría decir que el automatismo cerebral estaba alterado en los alcohólicos abstinentes y en mayor grado si estos sobrepasaban los 40 años, siendo sólo entonces cuando la edad y la cantidad

de alcohol consumida se correlacionaban positivamente con el grado de desviación del tiempo de latencia. También influía la presencia de alcoholismo en la historia familiar pero sólo cuando ésta era bilineal o existían familiares de segundo grado con alcoholismo sobreañadido.

Sin embargo, no parecía influir sobre los resultados ni la edad ni la cantidad de alcohol consumida en los AA menores de 40 años y tampoco lo haría la edad de comienzo, el tiempo de abstinencia y la presencia o no de delirium tremens, cuando se evaluaba a toda y una muestra de AA.

## 5. Bibliografía

- Begleiter, H. Bihari, B.; Kissin, B.** (1987) The N2 component of event-related brain potential in abstinent alcoholics. *Electroencephalography, and Clinical Neurophysiology* 66,121-131.
- Cadoret, R.; Cain, C.; Grove, W.** (1980) Development of alcoholism in adoptees raised apart from alcoholic biologic relatives. *Archives of General Psychiatry* 37, 561-563.
- Cloninger, R.; Bohman, M.; Sigvardsson, S.** (1981) Inheritance of alcoholic abuse: Cross-fostering analysis of adopted men. *Archives of General Psychiatry* 38,861-867.

- Gómez-Perretta, C.; Porjesz, B.; Begleiter, H.** (1988) The Mismatch Negativity of the ERP in abstinent alcoholics. RSA Annual Meeting, June 1-5, pág. 22, Wild Dunes, Charleston, South Caroline, USA.
- Goodwin, D.; Schulsinger, F.; Hermansen, L.** (1973) Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents. *Archives of General Psychiatry* 28, 238-243.
- Grillon, C.; Sinha, R.; O'Malley, S.S.** (1995) Effects of ethanol on the processing of low probability stimuli: an ERP study. *Psychopharmacology (Berl)* 119: 4, 455-465.
- Jaaskelainen, I.P.; Lehtokoski, A.; Alho, K.; Kujala, T.; Pekkonen, E.; Sinclair, J.D.; Naatanen, R.; Sillanaukee, P.** (1995a) Low dose of ethanol suppresses Mismatch Negativity of auditory event-related potentials. *Alcohol Clin Exp Res*, 19: 3, 607-610.
- Jaaskelainen, I.P.; Pekkonen, E.; Alho, K.; Sinclair, J.D.; Naatanen, R.; Sillanaukee, P.** (1995b) Dose-related effect of alcohol on Mismatch Negativity and reaction time performance. *Alcohol* 12: 6, 491-495.
- Kathmann, N.; Wagner, M.; Rendtorff, N.; Engel, R.R.** (1995) Delayed peak latency of the mismatch negativity in schizophrenics and alcoholics. *Biol Psychiatry* 37: 10, 754-757, May 15.
- Näätänen, R.; Gaillard, A. W.; Mäntysalo, S.** (1978) Early selective attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica* 42, 313-329.
- Näätänen, R.; Gaillard, A. W.; Mäntysalo, S.** (1980) Brain potential correlates of voluntary and involuntary attention. In Motivation, motor and sensory processes of the Brain: Electrical Potentials, Behaviour and Clinical Use. *Progress in Brain Research*, Vol. 54, Kornhuber, H.H. and Deecke, L. eds, pp.343-348. Elsevier, Amsterdam.
- Patterson, B.W.; Williams, H.L.; Mclean, G.A.; Smith, L.T.; Schaeffer, K.W.** (1987) Alcoholism and family. History of Alcoholism: Effects on visual and auditory event-related potentials. *Alcohol* 4, 265-274.
- Pfefferbaum, A.; Rosenbloom, M.; Ford, J.M.** (1987) Late event-related potential changes in alcoholics. *Alcohol* 4, 275-281.
- Porjesz, B.; Begleiter, H.** (1979) Visual evoked potentials and brain dysfunction in chronic alcoholics. In *Evoked Brain Potentials and Behavior*, Vol.2, Begleiter, H. ed, pp. 277-302. Plenum Press, New York.
- Porjesz, B.; Begleiter, H.; Bihari, B.; Kissin, B.** (1987) Event-related brain potentials to high incentive stimuli in abstinent alcoholics. *Alcohol* 4, 283-284.
- Realmutto, G.; Begleiter, H.; Odencrantz, J.; Porjesz, B.** (1993) Event-related potential evidence of dysfunction in automatic processing in abstinent alcoholics. *Biol Psychiatry* 33: 8-9, 594-601.
- Rohrbaugh, J.W.; Stapleton, J.M.; Parasuraman, R.; Zubovic, E.; Frowein, H.W.; Varner, J.L.; Adinoff, B.; Lane, E.; Eckardt, M.J.; Linnoila, M.** (1987) Dose related effects of ethanol on visual sustained attention and event-related potentials. *Alcohol* 4, 293-300.
- Ron, M.A.** (1983) The alcoholic brain: CT scan and psychological findings. In *Psychological Medicine Monograph*, supplement 3, Cambridge University Press, Cambridge.
- Skerchock, J.A.; Cohen, J.** (1984) *Alcoholism, organicity, and event-related potentials*, vol. 425, pp.623-628. New York Academy of Science, New York.
- Vasey, M.W.; Thayer, J.F.** (1987) The continuing problem of false positives in repeated measures ANOVA in psychophysiology: A multivariate solution. *Psychophysiology* 24, 479-486.
- Volicer, L.; Volicer, B.J.; D'Angelo, N.** (1984) Relationship of Family history of alcoholism to patterns of drinking and physical dependence in male alcoholics. *Drug and Alcohol Dependence* 13, 215-223.

## Nota

Este trabajo ha sido posible gracias a la ayuda económica de la Conselleria de Cultura de la Generalitat Valenciana, Comunidad Valenciana (becas para estancias en Centros de Investigación en el extranjero).