

Alteraciones neuropsicológicas en el alcoholismo crónico

Carme Junqué
M^a Ángeles Jurado
Universitat de Barcelona

El déficit neuropsicológico asociado al alcoholismo abarca diversas funciones: memoria, razonamiento abstracto, solución de problemas y habilidades perceptivo-motoras. Estructuralmente, los cambios cerebrales observados con más frecuencia en la Tomografía Computarizada (TC) son la atrofia cerebral difusa y la dilatación ventricular. La dilatación ventricular es la medida de atrofia cerebral que más correlaciona con el déficit neuropsicológico. Desde el punto de vista funcional, el flujo sanguíneo cerebral regional muestra una reducción, especialmente en los alcohólicos de más edad. El deterioro cerebral y de funciones cognitivas está en relación con varios factores: toxicidad directa del alcohol, déficit de tiamina, y disfunciones hepáticas. Existe además una interacción entre la edad y las alteraciones citadas. Añadir por último que tanto los signos de atrofia en la TC, como la reducción de flujo sanguíneo y los trastornos neuropsicológicos son parcialmente reversibles con la abstinencia.

Palabras clave: Alcoholismo, neuropsicología, tomografía computarizada, flujo sanguíneo cerebral.

Impairment of memory, abstract reasoning, problem-solving and perceptual-motor functioning are the major findings of neuropsychological assessment in alcoholic patients. Structurally, diffuse cortical atrophy and ventricular enlargement are the brain changes more frequently reported in chronic alcoholics by computerized tomography (CT). Ventricular enlargement is the measure of atrophy which correlates strongly with neuropsychological deficits. Regional cerebral blood flow is reduced specially in older alcoholics. Brain changes and cognitive impairment are both related with several factors: direct toxicity of alcohol, thiamine deficiencies and hepatic dysfunctions. There is an interaction between age and degenerative changes of central nervous system. Finally, CT measures of atrophy, cerebral blood flow reduction and neuropsychological deterioration are partially reversible with withdrawal.

Key words: Alcoholism, Neuropsychology, Computed Tomography, Cerebral blood flow.

El estudio de la correlación entre los cambios cerebrales morfológicos y el déficit neuropsicológico es importante para entender la relación entre cerebro y conducta y sus implicaciones prácticas para el diagnóstico y pronóstico del paciente afecto de alcoholismo crónico. Así, el conocimiento del daño cerebral y de sus consecuencias cognitivas tiene un interés especial en la valoración de las posibilidades laborales del paciente. En efecto, el grado y tipo de afectación cognitiva del paciente alcohólico puede limitar severamente su ejercicio profesional e incluso puede suponer un peligro para su integridad física. Tal sería el caso, por ejemplo, del accidente laboral debido a un determinado déficit visuo-perceptivo o de velocidad de respuesta. Por otro lado, son obvias también las repercusiones del alcoholismo en la conducción de vehículos. A este respecto, si bien es conocido el efecto del alcohol en fase aguda sobre las habilidades relacionadas con la conducción de vehículos y se ha legislado en consecuencia, no ocurre lo mismo con los efectos crónicos del abuso del alcohol sobre las distintas funciones cerebrales. La valoración de las capacidades cognitivas del alcohólico crónico para la conducción de vehículos debería ser obligada, aun después de un largo periodo de abstinencia o tras una total deshabitación.

Evidencias de daño cerebral en el alcoholismo crónico

Desde el punto de vista *neuropatológico*, los cambios macroscópicos del cerebro del alcohólico crónico consisten principalmente en *atrofia cerebral difusa y dilatación ventricular*. Microscópicamente, se observa además pérdida neuronal y proliferación glial. Desde el punto de vista causal se barajan, esencialmente, tres candidatos explicativos de esta atrofia cerebral: a) el efecto directo del alcohol; b) la deficiencia de tiamina, y c) los cambios metabólicos relacionados con las afectaciones hepáticas asociadas frecuentemente al alcoholismo.

Los estudios neurorradiológicos con *tomografía computarizada* (TC) muestran unos cambios cerebrales macroscópicos similares a los clásicos hallazgos neuropatológicos, estos estudios suponen además la ventaja de explorar estructuralmente un cerebro in vivo y permiten, en consecuencia, correlacionar el grado de deterioro cerebral con el grado de deterioro cognitivo. La introducción de la TC ha facilitado enormemente el conocimiento de los efectos del alcohol sobre las funciones cerebrales.

Analizando los cambios en la TC, se ha observado que el 64% de los alcohólicos de una muestra de 100 sujetos tienen el tamaño ventricular por encima de dos desviaciones estándar respecto al grupo control apareado por edad. Este incremento ventricular es especialmente relevante en los alcohólicos de mayor edad y correlaciona positivamente con ésta (Pfefferbaum *et al.* 1988).

La evidencia del efecto del alcohol sobre el grado de atrofia cerebral detectada en la TC viene apoyada por diversos estudios con gemelos monozigóticos discordantes respecto a su dependencia del alcohol, demostrándose claras diferencias significativas en el tamaño ventricular y en la densidad de diversas es-

estructuras cerebrales tales como la sustancia blanca frontal, el núcleo caudado y el tálamo (Gurling, *et al.* 1986).

Respecto a la etiología de estos cambios en la TC se han sugerido dos efectos diferenciales: la atrofia de la sustancia gris, que se ha relacionado con el déficit de tiamina; y los cambios en la sustancia blanca, que pueden resultar del efecto directo del alcohol (Ron, 1987).

Los estudios longitudinales de TC han puesto de manifiesto que la atrofia puede ser *reversible*, esto indicaría no tanto una pérdida neuronal sino más bien cambios en el contenido de agua y los electrolitos, también se han sugerido procesos más complejos tales como regeneración de las proteínas o arborización dendrítica. La primera descripción de una mejoría «estructural» reflejada en la TC en alcohólicos crónicos tras un periodo de abstinencia se debe al trabajo de Carlen *et al.* (1978). Cuatro de los ocho pacientes estudiados, aquéllos que se mantuvieron abstemios y mostraban mejoría clínica, presentaban en la segunda TC una reducción de tamaño ventricular y del número e importancia de los surcos corticales visibles. Estos autores proponen que el grado reversible de atrofia es expresión de la plasticidad morfológica del SNC. El abuso crónico del etanol afectaría a la arborización axonal y dendrítica, pero no así a los axones que mantienen los cuerpos celulares, lo cual explicaría la presencia de cambios mayores a nivel cortical que ventricular. Sin embargo, la reversibilidad de los cambios en la TC es en parte dependiente de la edad. En efecto, en un estudio con 122 alcohólicos crónicos (Carlen y Wilkinson, 1980) se obtiene una correlación negativa entre la edad y el grado de reversibilidad de la atrofia tras un periodo de abstinencia. Los más jóvenes tendrían por tanto una mayor plasticidad morfológica cerebral.

La atrofia cerebral en la TC se ha estudiado de forma aún más precisa usando métodos cuantificados de análisis. De este modo se ha cuantificado la amplitud de los surcos como medida de atrofia cortical cerebral y cerebelosa, la amplitud de la cisura interhemisférica, la de la cisura silviana y el índice ventricular (cerebro/ventrículo). Además, se han usado medidas de densidad de la sustancia blanca frontal, del núcleo caudado y del núcleo medial del tálamo. Todas estas medidas han resultado ser significativamente distintas en pacientes y controles (Bergman, 1987).

Los estudios con Resonancia Magnética (RM) son escasos. Se ha propuesto que los cambios que se dan en T1 tras una exposición prolongada al etanol causarían una alteración en el contenido de agua como estado secundario a los cambios de la membrana celular, mientras que no habría cambios en T2 (Besson *et al.* 1987, 1989).

En una muestra de alcohólicos desintoxicados (Chick *et al.* 1989) se halló que el tiempo de relajación (T1) fue mayor en todo el cerebro y en sustancia gris y blanca parietal para los alcohólicos que para sus controles. La duración del consumo étílico y el deterioro en la ejecución de un test de *Category Sorting* correlacionaban con un T1 incrementado en todo el cerebro y en la sustancia blanca independientemente de la atrofia cerebral. Los patrones de consumo de alcohol en los siguientes 6 meses no estaban en relación con los cambios en T1. No se puede asegurar si la elevación del T1 en alcohólicos es o no un marcador de daño neuronal. Podría tratarse de un marcador de un tipo de alcoholismo relacionado con el deterioro cognitivo.

Significación neuropsicológica de los signos de atrofia cerebral

Desde el punto de vista neuropsicológico, el abuso crónico del alcohol se ha relacionado clásicamente con déficit de memoria de fijación y más recientemente con alteraciones del razonamiento abstracto, la solución de problemas, el funcionamiento perceptivo-motor (Butters y Granholm, 1987; Parsons, 1987; Jacobson *et al.*, 1990; Verfaellie *et al.*, 1990) y la capacidad de conceptualización (Tamkin y Dolenz, 1990).

El estudio más relevante sobre las relaciones entre daño cerebral estructural evidenciado en la TC y las disfunciones cognitivas es, probablemente, el llevado a cabo en el hospital Karolinska de Stocolmo con 161 hombres y 35 mujeres distribuidos en edades de 20 a 65 y un grupo control de 200 hombres y 200 mujeres (Bergman, 1987). Los cambios en la TC más comúnmente observados consistían en una marcada atrofia cortical y un considerable aumento del tamaño ventricular. Se halló una diferencia significativa respecto al sexo en la atrofia reflejada por el tamaño del tercer ventrículo (mayor en las mujeres). Las diferencias eran sin embargo aún más acusadas en el rendimiento neuropsicológico. En efecto, la batería Halstead-Reitan evidenciaba un mayor índice de deterioro en las mujeres. El déficit neuropsicológico se detecta en la memoria, el razonamiento abstracto, la capacidad de conceptualización y categorización, las funciones visuo-perceptivas y las pruebas de atención-velocidad. Los tests, que resultaron ser significativamente distintos en pacientes y controles en este estudio, correlacionaban además con las medidas de atrofia cerebral, en particular la *amplitud del tercer ventrículo*, seguida de la amplitud de los ventrículos laterales y, finalmente, de los cambios corticales (amplitud de los surcos). Estos resultados indican que los signos de atrofia cortical tienen menor significación clínica que los cambios centrales (dilatación ventricular). En resumen, remarcamos que los signos de atrofia cortical más llamativos no son los más relevantes por lo que se refiere, como mínimo, al deterioro de funciones cognitivas.

Por otro lado, es de notar el *efecto de la edad*; las correlaciones se hacían particularmente altas a partir de los 45 años, lo cual indicaría una interacción entre edad y cambios degenerativos del sistema nervioso central. La atrofia cortical se observó en el 61% de los casos de hombres y 52% de mujeres. El aumento del tamaño ventricular en el 34% de los hombres y el 19% de las mujeres. En la batería neuropsicológica Halstead-Reitan se observó un índice de afectación en el 51% de los hombres y 63% de las mujeres. La ausencia de correlaciones entre las variables de hábito para la bebida y los signos de lesión cerebral evidenciados en este estudio hace pensar en una diferente vulnerabilidad al consumo excesivo de alcohol entre individuos o en un efecto de dintel (Bergman, 1987).

Wilkinson y Carlen (1980) estudian también la relación entre el rendimiento en pruebas neuropsicológicas y la morfología cerebral en alcohólicos crónicos, dividiendo éstos en dos grupos: los amnésicos y/o Wernicke y los no amnésicos. Los alcohólicos con un déficit definido de memoria y los que no tienen encefalopatía de Wernicke no difieren de los otros alcohólicos de edad similar respecto a su rendimiento en las pruebas del WAIS y la batería Halstead-Reitan (HRB). Sólo la prueba Clave de Números (WAIS) y Memoria del *Tactual Perfor-*

mance Test (HRB) discriminan entre ambos grupos. Los autores sugieren que el primer grupo puede tener un déficit funcional específico solapado con el déficit común al resto de alcohólicos. Las pruebas que mejor discriminaban entre el grupo control y aquéllos que no tenían una alteración específica de memoria eran las que correlacionaban con los resultados morfológicos. Los autores sugieren que esto es debido a que tanto los cambios funcionales como los morfológicos, observados en alcohólicos no amnésicos, son producidos por un proceso similar a la aceleración del envejecimiento cerebral normal. Los alcohólicos con déficit amnésico mostraban unos surcos mayores que el otro grupo, los cuales estaban relacionados con el rendimiento en las pruebas de codificación y recuperación verbal.

Respecto a la *reversibilidad* del déficit neuropsicológico, en un seguimiento de 37 pacientes alcohólicos durante 5 años, se encontró que la abstinencia se asociaba a la regresión de la atrofia cortical y central, pero que ésta no era completa en relación a la muestra control. La regresión de la atrofia central (decremento del diámetro del tercer ventrículo) estaba en relación con la mejoría en tests neuropsicológicos (Muuronen *et al.*, 1989). Cabe destacar que la reversibilidad es parcial en muchos casos y depende de variables personales. Así, el funcionamiento cognitivo en alcohólicos está alterado durante los primeros meses de desintoxicación y el déficit residual puede persistir durante años en algunos pacientes. Los más graves se han observado en capacidades visuo-espaciales, integración perceptual motora, razonamiento abstracto y capacidad para nuevos aprendizajes. Una vez más, la edad avanzada del paciente es un signo de mal pronóstico cara a la reversibilidad del déficit (Fein *et al.*, 1990). Los aspectos cognitivos que mejoran significativamente con la abstinencia son esencialmente los atencionales (Meek *et al.*, 1989); se ha demostrado también que el entrenamiento en habilidades visuo-espaciales mejora el rendimiento en alcohólicos crónicos durante el periodo de abstinencia (Goldman y Goldman, 1988). Estos datos apoyarían la utilidad de la rehabilitación en aquellas personas que abandonan el hábito enólico.

Las alteraciones neuropsicológicas relacionadas con el consumo alcohólico no se limitan a la afectación de bebedores adictos. También los bebedores sociales, a partir de una ingesta de 81 gramos por día, presentan déficit cognitivo en pruebas de memoria espacial, verbal y test de laberintos (Vaugh *et al.*, 1989).

Los alcohólicos con nivel educacional bajo muestran un decremento mayor del rendimiento en tests cognitivos que aquéllos de mayor nivel, en relación a sus respectivos grupos controles (Williams y Skinner, 1990).

Por lo que respecta a la duración del alcoholismo, no existe ninguna relación clara entre años de alcoholismo y afectación neuropsicológica. Sin embargo, otras medidas de abuso, tales como frecuencia y cantidad máxima de alcohol, correlacionan con diversos tests neuropsicológicos. Los resultados parecen indicar que el efecto tóxico repetido de altos niveles de ingesta etílica es lo que ocasiona el déficit neuropsicológico (Parsons, 1987).

El déficit cerebral funcional: estudios de flujo sanguíneo cerebral regional

No existe prácticamente ninguna relación entre patología vascular cerebral

y alcoholismo, sin embargo, los estudios de flujo sanguíneo cerebral muestran un déficit del mismo en relación a los grupos control.

Desde que los primitivos estudios de flujo sanguíneo mediante inyección de Xenon en la arteria carótida fueron reemplazados por técnicas menos invasivas como la inyección intravenosa o la inhalación, los estudios de investigación sobre el flujo sanguíneo cerebral regional han proliferado considerablemente. Últimamente, ha mejorado la resolución espacial incrementándose el número de detectores y se ha posibilitado la imagen tridimensional.

La intoxicación aguda de alcohol produce un aumento de flujo sanguíneo en la sustancia gris excepto en el lóbulo frontal del hemisferio izquierdo. Estos resultados paradójicos parecen mostrar un efecto de interferencia entre el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral. Respecto a pacientes alcohólicos con síndrome de abstinencia, se observa un marcado decremento del flujo, decremento que correlaciona con la severidad del cuadro de abstinencia (en especial los signos de claudicación sensorial). Se han visto además elevaciones del flujo sanguíneo de acuerdo con la presencia y tipo de alucinaciones. Así, en el caso de alucinaciones auditivas, se elevaba el flujo temporal especialmente izquierdo y en las alucinaciones visuales el del lóbulo occipital (Risberg y Berglund, 1987).

La reducción de flujo general puede llegar al 25% y se observan, en especial, decrementos en los lóbulos frontales y parietales. Los efectos de disminución del flujo tienen además una clara relación con la edad. En los grupos jóvenes el flujo puede mantenerse en los límites normales, mientras que en los grupos de edad superior a 50 años se observa una marcada reducción. Estos datos van a favor de un patrón de envejecimiento precoz, que a nivel de flujo indica además una mayor pérdida relativa de la actividad del lóbulo frontal. Es de especial interés el observar que también se ha hallado reducción del flujo de la sustancia blanca, en especial en los pacientes que sufrían además hepatopatías. Johansson, Berglund y Ingrar (1982) encontraron una relación entre la reducción del flujo sanguíneo cerebral en la sustancia blanca y resultados alterados en los tests de funciones hepáticas (niveles de transaminasas). Se sugiere que la reducción del flujo en sustancia blanca y gris sigue mecanismos diferentes. La segunda sería resultado de una combinación del abuso prolongado del alcohol y del envejecimiento, mientras que la reducción en la sustancia blanca no estaría relacionada con la edad sino que representaría un daño específico producido por el alcohol.

Por lo que respecta a los estudios de reversibilidad, Berglund y Risberg (1981) hallan una disminución del flujo sanguíneo regional los dos primeros días de abstinencia. El decremento del flujo se relacionaba con síntomas de abstinencia como alteración del nivel de conciencia, dificultades sensoriales, de la marcha y nistagmo, los cuales serían propios de un trastorno del tronco cerebral que produciría una depresión funcional del córtex. En un estudio posterior (Risberg, Berglund *et al.*, 1987) se ha visto que tras la abstinencia alcohólica de 7 semanas consecutivas se observa un incremento significativo del flujo sanguíneo del 8%, especialmente en los grupos de más edad y que tienen mayor déficit cognitivo. Los grupos de menor edad tardan menos tiempo en normalizar los niveles de flujo sanguíneo cerebral (Berglund, Hagstadius *et al.*, 1987).

Los estudios de flujo sanguíneo han permitido también el estudio de la vul-

nerabilidad del hemisferio derecho que se había sugerido desde una perspectiva de resultados neuropsicológicos (afectación de las funciones visuo-espaciales). Algunos resultados van a favor de un mayor incremento del flujo del hemisferio derecho durante la fase de intoxicación aguda. También se ha visto una mayor asimetría en el decremento de flujo en el lóbulo frontal derecho en alcohólicos crónicos después de 1 a 7 semanas de abstinencia. Asimismo, la recuperación tras abstinencia también es más marcada en el lóbulo frontal derecho que en el izquierdo.

En estudios de flujo sanguíneo, también se ha usado el paradigma de cambios metabólicos en relación a la actividad mental. En este caso se compara el flujo sanguíneo regional en reposo y los cambios sucedidos tras una determinada actividad mental (por ejemplo resolver problemas o contar). Se ha sugerido que los pacientes que tienen un mayor cambio concurrente a la activación mental son los que tendrán mejor pronóstico de recuperación tras la abstinencia (Risberg y Berglund, 1987).

En un estudio del metabolismo de la glucosa (PET) con 9 alcohólicos en periodo de abstinencia, Wik *et al.* (1988) hallan que en 11 de las 19 regiones cerebrales examinadas, los alcohólicos tienen entre un 20% y un 30% de reducción respecto a los controles. La zona más afectada era el lóbulo parietal. Los cambios atróficos observados en el TC no correlacionaban con el metabolismo reducido de los pacientes.

Alcoholismo crónico versus Síndrome de Korsakoff: hipótesis neuropsicológicas

La amnesia anterógrada, que afecta la capacidad para nuevos aprendizajes, es el déficit más conocido en el alcoholismo crónico y en el síndrome de Korsakoff (SK). En éste se halla también una alteración de la memoria remota (incapacidad de evocar nombres de personajes famosos, programas de televisión, reconocimiento de voces, etc.). Ambos componentes, amnesia anterógrada y retrógrada, se atribuyen a lesiones hemorrágicas en el núcleo dorsomedial del tálamo. A su vez, las alteraciones visuo-perceptivas y del razonamiento abstracto han sido atribuidas a lesiones en el córtex asociativo.

En un trabajo de Squire *et al.* (1989) sobre la amnesia retrógrada se estudian 7 pacientes con síndrome alcohólico de Korsakoff y 5 con amnesia por otras causas mediante 6 tests de Memoria Remota. La extensión y severidad de la amnesia anterógrada fue similar para los dos grupos y se hallaba gradada a lo largo de un periodo de 15 años, más allá de los cuales, no era detectable. Testando a los pacientes 3 años después, ambos grupos eran consistentes en sus respuestas de forma similar a los controles. Los pacientes amnésicos respondieron de forma normal a una prueba de información general basada en material posiblemente aprendido muchos años antes. Una amnesia retrógrada extensiva bien gradada aparece no sólo en los pacientes con síndrome de Korsakoff sino también en otras amnesias como aquéllas producidas por lesión en estructuras diencefálicas y tem-

porales mediales. El déficit refleja una pérdida de los conocimientos y no simplemente una dificultad de acceder a la información. La memoria muy remota, al menos para información factual, puede estar intacta en la amnesia.

Se ha establecido un paralelismo entre las afectaciones neuropsicológicas del SK y del alcohólico crónico. De hecho a menudo un paciente con SK tiene una historia previa de abuso de alcohol. El alcohol puede tener un efecto neurotóxico directo sobre el córtex asociativo que no está prevenido por una nutrición normal, en cambio el déficit de tiamina parece ser el necesario para que se dé el síndrome de Wernicke-Korsakoff. En alcohólicos crónicos se ha hallado un déficit de folato en su nutrición (Melgaard *et al.*, 1989). El alcoholismo mantenido puede afectar la región medial diencefálica tal como puede verse por los estudios con TC donde se aprecia una dilatación del tercer ventrículo y por los estudios de correlación entre la densidad de las zonas circundantes al tercer ventrículo y el rendimiento en tareas de memoria. El déficit severo de tiamina es el que provoca las lesiones hemorrágicas en la región medial diencefálica. Además de la clásica región diencefálica se ha sugerido más recientemente que el trastorno de memoria puede ser debido a las lesiones de los núcleos de Meynert, la mayor fuente de neuronas colinérgicas al córtex cerebral e hipocampo. En alcohólicos crónicos se pueden hallar las neuronas colinérgicas intactas, lo que podría dar un patrón de preservación de la memoria (Butters y Granholm, 1987).

En pacientes Korsakoff se ha hallado dilatación de los ventrículos tercero y laterales y cisuras interhemisféricas mayores que en los otros alcohólicos, pero cisuras silvianas y surcos equivalentes. Muchos Korsakoff tienen un daño cerebral importante especialmente pronunciado en regiones frontales. Se destaca la posibilidad de una doble etiología del síndrome, la deficiencia de tiamina y los rasgos propios del alcoholismo asociados a la neurotoxicidad del etanol (Jacobson y Lishman, 1990).

Se estima que de un 10 a un 30% de los alcohólicos desarrollan cirrosis, pero se ha observado que cirróticos no alcohólicos desarrollan el mismo patrón de alteraciones neuropsicológicas que los alcohólicos. Se han hallado fuertes correlaciones de índices de función hepática con pruebas neuropsicológicas. Niveles elevados de GGT (*gamma glutamyl transferase*) están asociados de forma distintiva con alteraciones en el funcionamiento visuo-perceptual y visuo-conceptual en alcohólicos (Irwin *et al.*, 1989). En este sentido se ha propuesto que la afectación hepática podría ser la responsable de la afectación neuropsicológica de los pacientes. La historia de alcoholismo no contribuye substancialmente a la manifestación de alteraciones neuropsicológicas cuando hay una encefalopatía hepática coexistente (Tarter *et al.*, 1988).

En un futuro próximo se podrán estudiar *in vivo* las funciones hepáticas mediante la espectroscopia de Resonancia Magnética como ya se ha llevado a cabo con animales (Jehenson *et al.*, 1989).

REFERENCIAS

- Berglund, M., Hagstadius, S., Risberg, J., Johanson, T.M., Bliding, A., Mubrin, Z. (1987). Normalization

- of regional cerebral blood flow in alcoholics during the first 7 weeks of abstinence. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 75, 202-208.
- Berglund, M., Risberg, J. (1981). Regional cerebral blood flow during alcohol withdrawal. *Archive of General Psychiatry* 38, 351-354.
- Bergman, H. (1987). Brain dysfunction related to alcoholism: some results from KARTAD project. En A. Parsons, N. Butters & P.E. Nathan. *Neuropsychology of alcoholism. Implications for diagnosis and treatment* (pp. 21-45). New York: Guilford Press.
- Besson, J., Glen, E., Glen, I., MacDonall, L., Skinner, F. (1987). Essential fatty acids, mean cell volume and nuclear magnetic resonance brains of ethanol dependent human subjects. *Alcohol Alcohol Supp 1*, 577-581.
- Besson, J.A., Greentree, S.G., Foster, M.A., Rimmington, J.E. (1989). Effects of ethanol on the NMR characteristics of rat brain. Acute administration, dependency, and long-term effects. *British Journal of Psychiatry* 155, 818-821.
- Butters, N., Granholm, E. (1987). The continuity hypothesis: some conclusions and their implications for the etiology and neuropathology of Alcoholic Korsakoff's syndrome. En A. Parsons, N. Butters & P.E. Nathan. *Neuropsychology of alcoholism. Implications for diagnosis and treatment* (pp. 176-207). New York: Guilford Press.
- Carlen, P.L., Holgate, R.C., Wilkinson, D.A., Wortzman, G., Rankin, J.G. (1978). Reversible Cerebral Atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by Computed Tomography Scans. *Science* 200, 1076-1078.
- Carlen, P.L., Wilkinson, D.A. (1980). Alcoholic Brain Damage and Reversible deficits. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 62 (Sup. 286), 103-118.
- Chick, J.D., Smith, M.A., Engleman, H.M., Kean, D.M., Mander, A.J., Douglas, R.H., Best, J.J. (1989). Magnetic Resonance imaging of the brain in alcoholics: cerebral atrophy, lifetime alcohol consumption, and cognitive deficits. *Alcoholism*, 13 (4), 512-518.
- Fein, G., Bachman, L., Fisher, S., Davenport, L. (1990). Cognitive impairment in abstinent alcoholics. *Western Journal of Medicine*, 152 (5), 531-537.
- Goldman, R.S., Goldman, M.S. (1988). Experienced-dependent cognitive recovery in alcoholics: a task component strategy. *Journal of Alcohol*, 49 (2), 142-148.
- Gurling, H.M.D., Murray, R.M., Ron, M.A. (1986). Increased Brain Radiodensity in Alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, 43, 764-767.
- Irvin, M., Smith, T.L., Butters, N., Brown, S., Baird, S., Grant, I., Schuckit, M.A. (1989). Graded neuropsychological impairment and elevated gamma-glutamyl transferase in chronic alcoholic men. *Alcoholism*, 13 (1), 99-103.
- Jacobson, R.R., Acker, C.F., Lishman, W.A. (1990). Patterns of neuropsychological deficit in alcoholic Korsakoff's syndrome. *Psychological Medicine*, 20 (2), 321-334.
- Jacobson, R.R., Lishman, W.A. (1990). Cortical and diencephalic lesions in Korsakoff's syndrome: a clinical and CT scan study. *Psychological Medicine*, 20 (1), 63-75.
- Jehenson, P., Cuenod, C.A., Syrota, A. (1989). Spectroscopie RMN du foie in vivo. *Journal of Radiology*, 70 (4), 253-257.
- Johannesson, G., Berglund, M., Ingrar, D.H. (1982). Reduction of blood flow in cerebral white matter in alcoholics related to hepatic function. *Acta Neurologica Scandinavica*, 65, 190-202.
- Meek, P.S., Clark, H.W., Solana, V.L. (1989). Neurocognitive impairment: the unrecognized component of dual diagnosis in substance abuse treatment. *Journal of Psychoactive Drugs*, 21 (2), 153-160.
- Melgaard, B., Hanel, H.K., Nielsen, K., Ahlgren, P., Andersen, K., Danielsen, U.T., Sorensen, H., Vilstrup, H. (1989). Nervous system damage and nutritional factors in chronic alcoholics. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 91 (2), 129-134.
- Muuronen, A., Bergman, H., Hindmarsh, T., Telakivi, T. (1989). Influence of improved drinking habits on brain atrophy and cognitive performance in alcoholics patients: a 5 year follow-up study. *Alcoholism*, 13 (1), 137-141.
- Parsons, O.A. (1987). Neuropsychological consequences of alcohol abuse: many questions. Some answers. En A. Parsons, N. Butters & P.E. Nathan. *Neuropsychology of alcoholism. Implications for diagnosis and treatment* (pp. 153-176). New York: Guilford Press.
- Pfefferbaum, A., Rosenbloom, M., Crusan, K., Jernigan, T.L. (1988). Brain TC changes in alcoholics: effects of age and alcohol consumption. *Alcoholism*, 12 (1), 81-87.
- Risberg, J., Berglund, M. (1987). Cerebral Blood Flow and Metabolism in Alcoholics. En A. Parsons, N. Butters & P.E. Nathan. *Neuropsychology of alcoholism. Implications for diagnosis and treatment* (pp. 64-76). New York: Guilford Press.
- Ron, M.A. (1987). The Brain of Alcoholics: an overview. En A. Parsons, N. Butters & P.E. Nathan, *Neuropsychology of alcoholism. Implications for diagnosis and treatment* (pp. 11-21). New York: Guilford Press.

- Squire, L.R., Haist, F., Shimamura, A.P. (1989). The neurology of memory: quantitative assessment of retrograde amnesia in two groups of amnesics patients. *Journal of Neuroscience*, 9 (3), 828-839.
- Tamkin, A.S., Dolenz, J.J. (1990). Cognitive impairment in alcoholics. *Perceptual and Motor Skills*, 70, 816-818.
- Tarter, R.E., Van Thiel, D.H., Arria, A.M., Carra, J., Moss, H. (1988). Impact of cirrhosis on the neuropsychological test performance of alcoholics. *Alcoholism*, 12 (5), 619-621.
- Verfaellie, M., Cermak, L.S., Blackford, S.P., Weis, S. (1990). Strategic and automatic priming of semantic memory in alcoholic Korsakoff patients. *Brain and Cognition*, 13 (2), 178-192.
- Waugh, M., Jackson, M., Fox, G.A., Hawke, S.H., Tuck, R.R. (1989). Effect of social drinking on neuropsychological performance. *British Journal of Addiction*, 84 (6), 659-667.
- Wik, G., Borg, S., Sjogren, I., Wielsen, F.A., Blomqvist, G., Borg, J., Greitz, T., Nyback, H., Sedvall, G., Stone-Elander, S. *et al.* (1988). PET determination of regional cerebral glucose metabolism in alcohol-dependent men and healthy controls using 11C-glucose. *Acta Psychiatrica Scandinava*, 78 (2), 234-241.
- Wilkinson, D.A., Carlen, P.L. (1980). Relationship of neuropsychological test performance to brain morphology in amnesic and non-amnesic chronic alcoholics. *Acta Psychiatrica Scandinava*, 62 (Sup. 286), 89-101.
- Williams, C.M., Skinner, A.E. (1990). The cognitive effects of alcohol abuse: a controlled study. *British Journal of Addiction*, 85 (7), 911-917.