

EL ELECTROENCEFALOGRAMA Y LA ONDA P300 EN PSIQUIATRIA: LAS TOXICOMANIAS

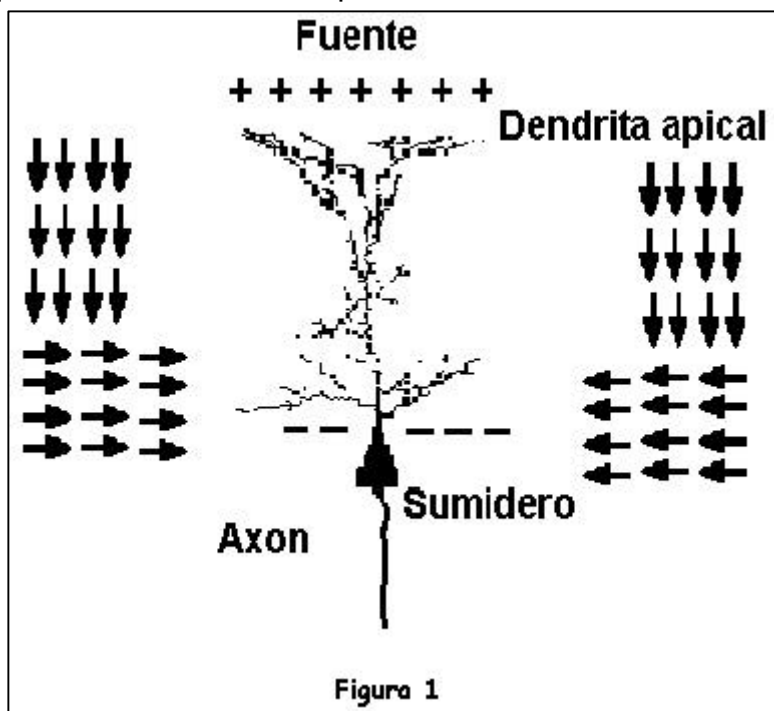
Dres. J Aquino Cías, R Aneiros Riba y L Rojas Zuaznabar.

El electroencefalograma (EEG) no es mas que el registro de la actividad eléctrica cerebral que proviene de las zonas mas próximas a los electrodos de registro aplicados a la piel de la superficie craneal. Las señales eléctricas que se recogen tienen poca energía por lo que deben ser amplificadas para obtener un gráfico aceptable de las mismas. Las ondas ocupan una escala de frecuencia medida en ciclos por segundos o en hertzios (Hz) que va desde 0.5 a 50 Hz. Esta escala ha sido subdividida en cuatro bandas: delta (0.5-3.5 Hz), theta 4-7 Hz, alfa (8-13 Hz) y beta (14 o mas Hz).

El origen de las ondas del EEG proviene fundamentalmente de la corteza cerebral, debido a las oscilaciones del flujo de corriente iónica alrededor de las células piramidales corticales, que están dispuestas perpendicularmente a la superficie de los hemisferios cerebrales (Figura 1). Los potenciales sinápticos excitatorios e inhibitorios que se producen en el soma y dendritas de millares de esas neuronas, originan dipolos entre las zonas mas superficiales y las profundas dando lugar al movimiento de cargas eléctricas y a la generación de un campo eléctrico cuya fuerza resultante se manifiesta en la superficie craneal.

Aparte de los eventos sinápticos, otros factores contribuyen al origen de las ondas cerebrales, tales como las variaciones oscilantes del potencial de membrana de las dendritas apicales y de las células de las capas superficiales

y, en menor grado, los cambios eléctricos de las membranas gliales y los potenciales de acción de las fibras nerviosas aferentes y eferentes de la corteza.



Los métodos y las técnicas empleadas para la obtención del EEG no son invasivas por lo que durante decenas de años, ha sido una prueba de gran utilidad para conocer el estado funcional del cerebro.

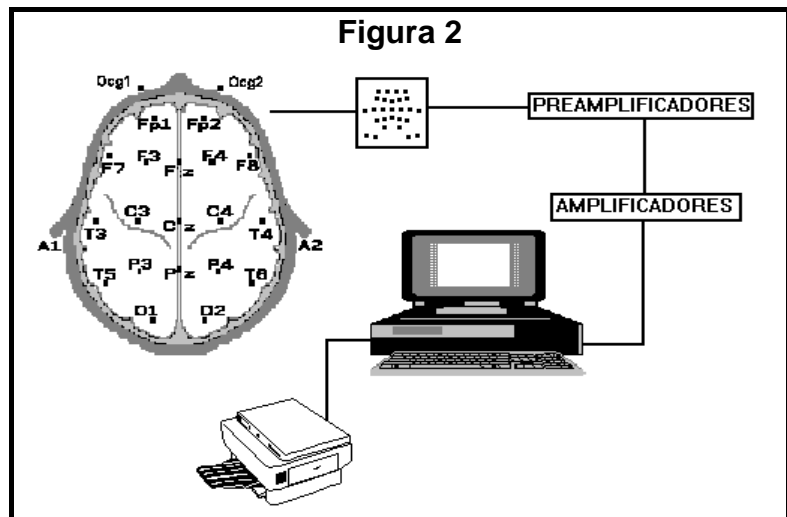
El motivo principal de la solicitud de un estudio electroencefalográfico es la búsqueda de

una causa orgánica en la etiología de las alteraciones mentales, conductuales y somáticas de los pacientes. En el caso particular de la psiquiatría los resultados de este examen resultan importantes en los enfermos en los que se sospecha una demencia, un delirio o una intoxicación por agentes farmacológicos (Hughes 1996). Otro motivo sería el aprovechar los datos del informe para decidir la posible terapéutica a seguir (por ejemplo con la terapia electroconvulsiva y el uso de medicamentos anticonvulsivantes y de aquellos que favorecen o no a los paroxismos).

El resultado de un registro electroencefalográfico, sea normal o anormal, ofrece una información valiosa para la interpretación de las posibles entidades que afectan al paciente psiquiátrico, aunque nuestra experiencia personal indica que siempre será de mayor utilidad que este tipo de examen se realice en más de una ocasión, o sea en forma evolutiva. De esta manera la información que aporta la técnica puede ser mucho mejor aprovechada por el médico de asistencia. El método usual o convencional del examen del trazado inscripto en varias hojas de papel (el electroencefalograma convencional, EEGc) es la inspección visual realizada por un especialista, capaz de reconocer los patrones de la actividad eléctrica cerebral y de decidir la normalidad o anormalidad de un registro de acuerdo a su experiencia.

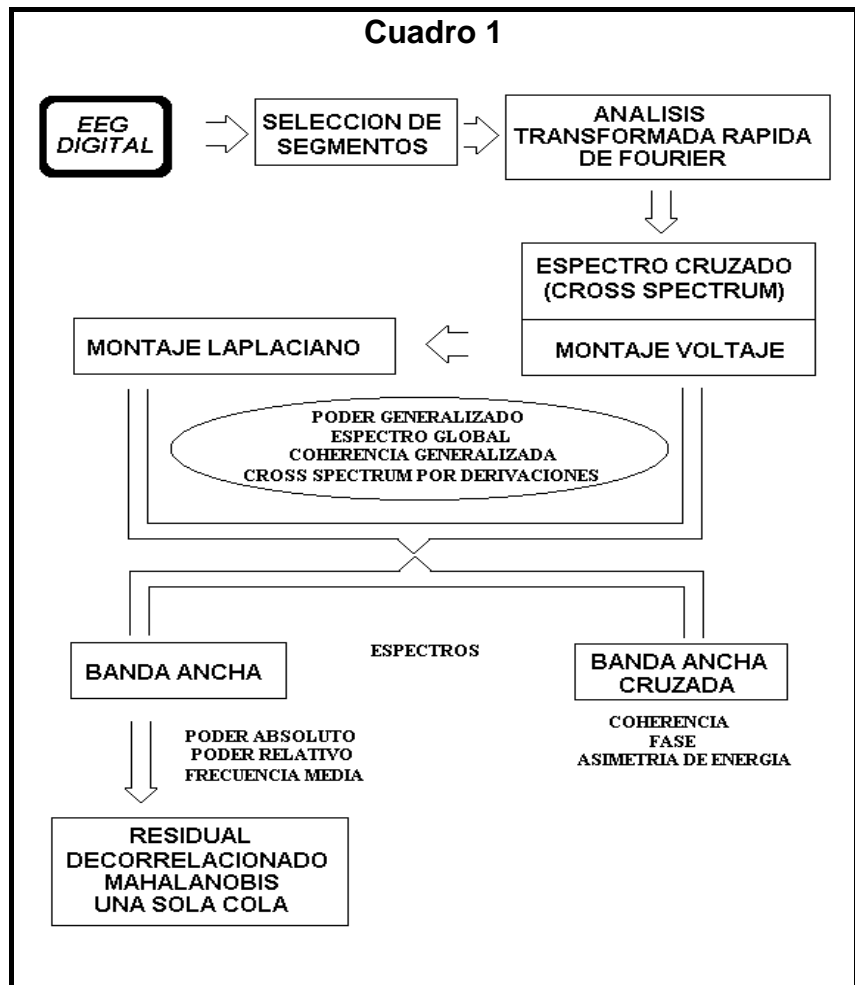
En los últimos años, con el desarrollo de la computación y de la aplicación de diversos métodos matemáticos se han podido digitalizar las señales de la actividad eléctrica cerebral y realizar los registros en las computadoras personales (figura 2) de acuerdo a procedimientos muy ingeniosos que permiten cuantificar la frecuencia y la energía de las diversas ondas eléctricas que componen el registro electroencefalográfico.

Este EEG digitalizado puede ser llevado a imágenes similares al del EEGc en la pantalla de una microcomputadora. Varios segmentos de EEG pertenecientes a diferentes estados del paciente (ojos cerrados, ojos abiertos, hiperventilación) pueden ser matemáticamente procesados obteniéndose los valores cuantificados de los datos de la actividad registrada para cada electrodo ubicado en la superficie craneal. Estos datos se pueden llevar a mapas y gráficos que reflejan las energías y las frecuencias de las bandas alfa, beta, theta y delta del EEG (curva de los espectros de energía en el dominio de la frecuencia y la cartografía cerebral o "brain mapping"). Estos mapas indican los aspectos de la actividad eléctrica del cerebro, son mapas funcionales.



Este tipo de análisis permite ver de forma integral, la distribución de las energías o poderes absolutos (micro voltios al cuadrado/Hz) y relativo (% de energía de cada banda), así como las frecuencias promedios de las diferentes bandas del EEG en las diversas regiones de la corteza cerebral, de aquí su nombre de EEG cuantitativo, (EEGq).

Este método (cuadro 1) también permite comparar los valores de los datos medidos en cada paciente con los de un grupo control o datos normados, lo que facilita reconocer de forma objetiva en cuanto se separan los valores recogidos en el paciente de los de esa norma.



Resulta útil pues, tanto para confirmar lo que el ojo del examinador obtuvo en EEGc como para agregar aspectos que no es posible detectar a través de la simple inspección ocular del trazado. El EEGq es un método de examen de la actividad eléctrica cerebral que complementa al estudio del EEG convencional.

Las sustancias utilizadas por las personas objeto de estudio en este capítulo son agentes psicoactivos (Keltner y Folks1993). Los más conocidos se resumen en el cuadro 2.

En general un por ciento sustancial de pacientes consumen y se hacen adictos a más de un psicoagente (alcohol-marihuana, alcohol-cocaína), por lo que el estudio de estos trastornos es bien complejo.

El paciente que abusa del consumo de sustancias, puede presentar alteraciones electroencefalográficas que deben ser

Cuadro 2

Alcohol	Fenciclidina
Anfetaminas	Alucinógenos
Cafeína	Inhalantes
Cannabis	Nicotina
Cocaína	Opioides
Sedativos-hipnóticos	

evaluadas con cautela, pues se debe estar seguro de que tales registros anormales están realmente relacionados con el efecto de la sustancia utilizada. Por ejemplo, puede que los trastornos de un trazado hayan estado presentes antes de iniciarse la adicción a un agente farmacológico. Otro aspecto a tomar en cuenta es que las alteraciones electrofisiológicas observadas en la mayoría de los enfermos no son específicas para identificar un tipo determinado de adicción.

No obstante lo anterior, el estudio de la actividad eléctrica cerebral de estos pacientes puede ser una herramienta auxiliar para los facultativos que atienden este campo de la salud. El examen electrofisiológico de un adicto puede brindar apoyo en aspectos tales como: el estado actual del paciente, su evolución y respuesta a la terapéutica empleada, la correlación entre los efectos de los fármacos y los estados de conciencia del adicto, la intensidad de sus efectos y el nivel de susceptibilidad a las drogas.

Podemos conocer a través de los resultados de un registro si existen factores relacionados con posibles trastornos orgánicos cerebrales que el paciente posee de base independientemente de los efectos de los fármacos.

Alcoholismo

El efecto del alcohol sobre el sistema nervioso es bien conocido y las alteraciones metabólicas y sinápticas que se producen pueden conducir a severos daños de las células nerviosas, entre otros la dependencia biológica al alcohol.

En los adolescentes el efecto de esta sustancia parece depender de factores individuales y del tiempo que el alcohol haya estado afectando a su organismo. Por regla general no ha debido ser tan prolongado como ocurre en el adicto adulto. Es por ello que los resultados del EEG son muy variados en estos pacientes, desde una probable aparente normalidad hasta alteraciones de la actividad de base, presencia de paroxismos y/o actividad lenta. Lamentablemente ninguna de estas alteraciones es específica, pero si permiten poner en aviso al terapeuta sobre el nivel funcional de la actividad eléctrica cerebral del enfermo.

El trazado del paciente adolescente con intoxicación alcohólica aguda es similar al observado en los adultos. Puede mostrar una disminución de la frecuencia de la banda alfa, así como un aumento de la cantidad de ondas theta y delta. Esta actividad lenta está en relación con la intensidad de la intoxicación. En los registros de sueño se ha reportado un inicio en la fase de sueño rápido (SR) con un aumento de las fases III y IV del sueño lento y disminución de la cantidad del SR (Hughes 1995, 1996 y Hughes y John 1996).

En el alcoholismo crónico en el EEG se observa, al igual que en los estados agudos, una actividad lenta del trazado, con reducción de la frecuencia del ritmo alfa, pero las bandas lentas aparecen con acentuación algo mayor hacia las áreas frontales y temporales bilaterales.

Estas alteraciones en muchas ocasiones no son tan evidentes en los adolescentes, los que muestran estos patrones eléctricos con menor intensidad y frecuencia. Es importante mencionar que estas observaciones varían de individuo a individuo existiendo casos inclusive en que los trastornos del trazado son escasos en la inspección visual del EEG. La actividad rápida beta entre 18 y 25 Hz suele estar presente en un alto porcentaje de los alcohólicos, observándose un aumento en el poder relativo de esta banda hacia las regiones frontal y temporal de ambos hemisferios. La presencia de esta actividad rápida parece estar asociada con factores hereditarios para el alcoholismo.

Durante los primeros días de retirada de ingestión de alcohol, en los sujetos adictos, se produce una disminución del umbral a las convulsiones con aparición de paroxismos bilaterales en los trazados, a ondas agudas, puntas y punta-ondas, ya sean focalizadas o generalizadas. Esta sensibilidad a los paroxismos puede hacerse más manifiesta al aplicar al paciente estímulos fóticos con diferentes frecuencias.

Los estudios de sueño en pacientes adictos (Adamson y Budwiel 1973 y Williams Rundell 1981) que hacen abstinencia al alcohol muestran una recuperación progresiva de las fases del sueño, que puede lograrse entre 3 meses y un año, aunque en algunos casos la normalización de los registros poligráficos puede durar más tiempo. (2 a 4 años).

Abuso de diferentes drogas

El EEG de estos pacientes puede mostrar alteraciones durante el consumo o en el período de abstinencia. Se han descrito las espigas positivas de 6-8 o a 14 ciclos por segundo, complejos de punta ondas, y espigas negativas asociadas con pruebas de resultados positivos en la orina a diversos tipos de drogas que los enfermos ingieren (Small et al 1977).

Recientemente se han reportado efectos convulsivantes de la cocaína por dos ocasiones en un mismo paciente muy bien estudiado por la clínica y por exámenes de laboratorio (Winbery et al 1998) La psilocibina se ha asociado con patrones epileptiformes difusos, aumento de anomalías focales y supresión de la actividad del EEG (Kolavic 1971). La fenciclidina (Phencyclidina, PCP) provoca alteraciones similares con predominio de descargas paroxísticas bilaterales (Fariello y Black 1978). Otros hallazgos en los drogadictos han sido la actividad theta rítmica no reactiva y andanadas rítmicas de ondas deltas.

En otras drogas los hallazgos se relacionan con cambios de la actividad de base. En la marihuana se ha reportado un aumento de la actividad lenta con disminución de las frecuencias de las bandas alfa y beta y aumento de la frecuencia de la banda theta. La amplitud de la banda alfa puede aparecer aumentada en los estados alucinatorios (Koukko y Lehman 1976). La morfina aumenta la frecuencia de la banda beta pero reduce la de la banda alfa, con o sin disminución de su amplitud (Berger 1937, y Gibbs y Maltby 1943). En la retirada de la droga la banda alfa parece ser afectada, en su porcentaje, mostrando aumento o disminución del mismo. Para la heroína se ha reportado un aumento de la fase IV del sueño lento (Zaks et al 1969).

Los EEGq de los pacientes adictos varían de acuerdo a las sustancias utilizadas. En el caso de los alcohólicos se ha reportado un aumento de la energía relativa (poder relativo) de la banda beta. En el caso de la marihuana, tanto en la fase aguda de exposición como en el tratamiento de retirada, se ha observado un aumento de la energía relativa de la banda alfa en regiones anteriores (frontales bilaterales).

En la dependencia a la cocaína (en la forma crack), se ha observado, en la fase de retirada o abstinencia, un aumento de la energía relativa de la banda alfa con disminución de las energías absoluta y relativa de las bandas lentas theta y delta y alteraciones en las relaciones interhemisféricas (Hughes 1995, 1996, Prichep et al 1996, Alpert et al 1998). Las anomalías eran mayores en las regiones anteriores y posteriores. (Prichep et al 1996 y Alpert et al 1998) señalan que la persistencia de las anomalías del EEGq en la retirada del crack-cocaína sugiere una alteración neurobiológica (una alteración persistente en la neurotransmisión) que es provocada por la exposición crónica a este agente.

El EEGq de seis niños de edad escolar que fueron expuestos intraútero a la cocaína mostró diferencias significativas con respecto al de niños no afectados. Estos trastornos eran similares a los descritos en adultos dependientes del crack, ya descrito en el párrafo anterior (Prichep et al 1995). Estos autores plantean que estas similitudes indican efectos no transitorios de la droga en la función sináptica del sistema nervioso, o quizás a otros niveles, tanto en los adultos como en los niños y que este trastorno permanece por periodos prolongados de tiempo.

Los pacientes adultos dependientes de la cocaína, en abstinencia, se han podido agrupar neurofisiológicamente en dos subtipos de enfermos de acuerdo a sus EEGq, empleando un análisis multivariado de agrupamiento (Prichep et al 1999). El grupo 1 (subtipo alfa) está caracterizado por un déficit significativo de la actividad de las bandas lentas (theta y delta), con exceso significativo de la banda alfa y una actividad beta en proporciones normales. El grupo 2 (subtipo beta), presenta una disminución de la banda delta con la banda theta normal y un exceso de la actividad beta y alfa en regiones anteriores.

No hubo datos significativos en la relación de los subtipos con factores de comorbilidad (depresión y ansiedad), ni con el tiempo de exposición a la cocaína y tampoco con factores demográficos. Sin embargo, se encontró una relación significativa en el tiempo de permanencia bajo tratamiento, ya que a los pacientes del subtipo alfa hubo que mantenerlos con la terapéutica, por un periodo de tiempo significativamente mayor que los del subtipo beta.

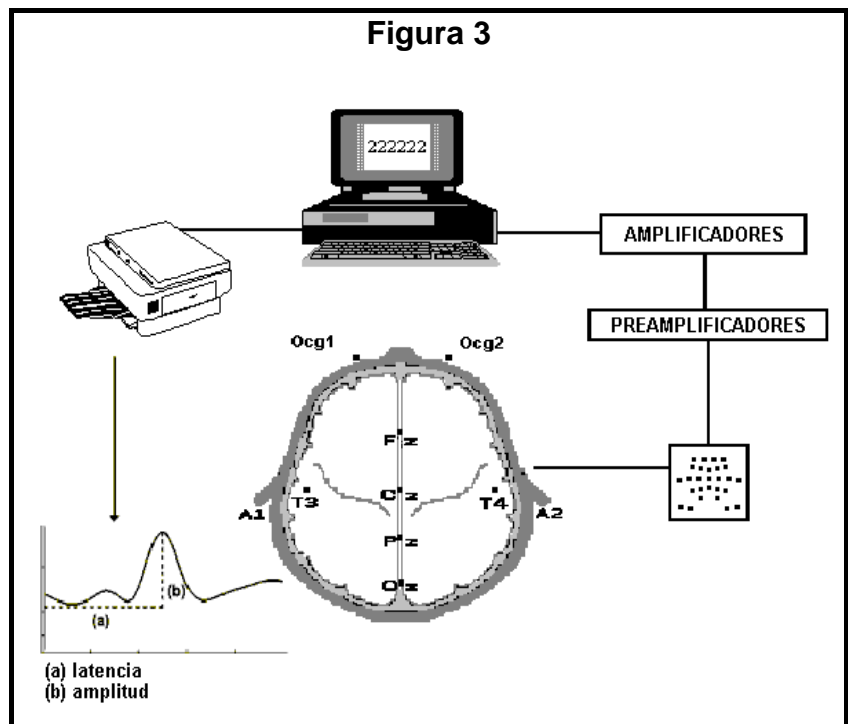
Actualmente numerosos especialistas plantean que tanto el EEGc como el EEGq presentan anomalías en los pacientes que abusan del alcohol y otras sustancias. Los resultados de estos estudios muestran en ocasiones hallazgos diferentes que pueden ser debido a que los exámenes han sido realizados bajo el efecto de diversas sustancias, en estados diferentes (intoxicación aguda, dependencia crónica, abstinencia, sueño y vigilia)

y solo tomando en cuenta a determinadas regiones cerebrales. Sin embargo se mantiene un consenso de que en la dependencia del alcohol existe un aumento del poder relativo de la energía beta, mientras que existe un aumento de la energía relativa de la banda alfa en los adictos a la marihuana y a la cocaína.

Aparte de las drogas antes mencionadas existen numerosas sustancias que afectan al sistema nervioso central que pueden crear adicción y en ocasiones el EEG puede ayudar a conocer si la sustancia está siendo usada por el paciente. No podemos entrar a describir todas ellas por lo extenso que resultaría a los efectos de este capítulo, pero como ejemplo, podemos citar el caso de los derivados de las benzodiazepinas, los que provocan un aumento notable de la actividad rápida del EEG.

Los potenciales evocados

Los potenciales evocados son respuestas eléctricas del sistema nervioso producto de la aplicación de un estímulo sensorial o motor. El potencial que se registra consiste en una secuencia de ondas, ligadas temporalmente al estímulo que las provoca, por lo que cada una de ellas posee una latencia, amplitud y polaridad específica. Los estímulos que se aplican pueden ser, auditivos, visuales, eléctricos o mecánicos a la piel, y a la corteza motora a través de la piel del cráneo (estimulación eléctrica y magnética). Los registros se hacen colocando electrodos en la superficie de las extremidades, en la espalda sobre la región en que se proyecta la médula espinal y en el cuero cabelludo.



Una sola estimulación provoca una respuesta evocada de poca amplitud que queda enmascarada por la actividad cortical eléctrica espontánea de base que no está relacionada al estímulo. Por medio de la suma promediada de varias respuestas evocadas podemos hacer evidente la señal y que el potencial evocado surja claramente de la actividad de base del trazado, la que se elimina prácticamente en esta suma promedio. El término potencial evocado se refiere precisamente al registro obtenido de la promediación de las

respuestas evocadas. El potencial evocado está compuesto por deflexiones u ondas positivas y negativas, que podemos denominar como componentes, algunos aparecen en un periodo breve de tiempo (de corta latencia) o tiempos prolongados (de larga latencia); estos últimos están formados por ondas de frecuencia baja por lo que se les llama también como componentes lentos. El término de potencial relacionado a eventos se refiere a aquellos potenciales vinculados con procesos cognitivos o de iniciativa y decisión. Los parámetros de los potenciales evocados de corta latencia (amplitud y latencia) dependen entre otros factores de aquellos relacionados con las características cualitativas y cuantitativas de los estímulos que sean aplicados, mientras que los potenciales de latencia larga si bien están condicionados por determinados estímulos su generación depende mas bien de la actividad psíquica o mental del sujeto, de aquí su nombre de endógenos. Entre ellos, el más estudiado es la llamada onda P300.

El primer reporte de la existencia de este potencial fue hace más de 30 años (Sutton et al 1965). Desde esa época la explicación de su significado se ha mantenido alrededor de los mecanismos de procesamiento de la información en la distribución de la atención y la memoria inmediata.

Este componente es un potencial cerebral endógeno relacionado a evento que está considerado como un fenómeno neuroeléctrico “cognitivo” porque es generado por pruebas psicológicas, cuando el sujeto o paciente atiende y discrimina a estímulos que se diferencian unos de otros en alguna dimensión o cualidad (Polich y Kok 1995). Tal discriminación produce en diversas áreas corticales una onda de polaridad positiva, de buena amplitud (10-20 microvoltios), y de una latencia alrededor de 250 a 600 milisegundos (figura 3); estos parámetros están influenciados por la edad, zona de registro y la vía que sea estimulada.

Estos dos parámetros son importantes a la hora de evaluar los resultados de un estudio, pues en esencia reflejan la velocidad con que es procesada determinada información por el cerebro (latencia) y la capacidad para distribuir y focalizar la atención en determinadas características de los estímulos usados en la prueba (amplitud). Este componente puede ser registrado desde cualquier zona del cráneo pero es desde los electrodos de la línea media de donde mejor se recoge en sus dos manifestaciones, una anterior, frontocentral (P3a) y otra posterior parieto-occipital (P3b). Cada una refleja procesos diferentes de la actividad cognitiva.

En la situación de ingestión aguda de alcohol se produce una disminución de la amplitud y aumento de la latencia de este componente evocado. Esto es más notable a medida que la dosis ingerida y el tiempo transcurrido sean mayores.

Estos estudios se han realizado en los “bebedores sociales habituales” en estado de sobriedad y no se han podido demostrar alteraciones de los parámetros de la onda P300 con respecto a los grupos controles de no bebedores.

En el paciente alcohólico, se ha reportado una disminución de la amplitud de la P300 con

respecto a personas controles (Chorlian et al 1995, Rodríguez Holguín et al 1999). Esta disminución de la amplitud no se recupera después de largos periodos de abstinencia. Es más, se señala que los sujetos del sexo masculino con alto riesgo (con historia familiar de alcoholismo) suelen tener amplitudes pequeñas de este componente, aún antes de haber sido expuestos al alcohol (Polich et al 1994). Estas observaciones sugieren la posibilidad de usar el estudio de la onda P300 como un medio auxiliar de diagnóstico que permita conocer la posible susceptibilidad de una persona al alcohol.

La latencia de la onda P300 se altera en los pacientes alcohólicos crónicos. Se ha reportado por varios autores un aumento de la latencia de este componente tanto en los que permanecen adictos como en aquellos que están en abstinencia (Pfefferbaum et al 1979, Misulis 1994 Biggins et al 1995). Al parecer la vía sensorial más efectiva a estimular para evidenciar las alteraciones es la visual. Para algunos autores el aumento de la latencia refleja alteraciones de la circulación intracerebral talámica en este tipo de pacientes (Mochizuki et al 1998).

Poco se conoce acerca de los efectos de la cocaína sobre las pruebas cognitivas asociadas a la P300, no obstante se han publicado artículos que indican que dicha droga aumenta la latencia de este componente en las personas adictas (Herning et al 1994) y también provoca disminución de su amplitud (Bauer 1996, Easton y Bauer 1997).

BIBLIOGRAFÍA

1. Adamson J, Budwiel JA. Sleep dry alcoholic. *Arch Gen Psychiat* 1973;28:146-149.
2. Alper KR, Pritchep LS, Kowalik S, Rosenthal MS, John ER. Persistent QEEG abnormality in crack cocaine users at 6 months of drug abstinence. *Neuropsychopharmac* 1998;19(1):1-9
3. Bauer LO. Psychomotor and electroencephalographic sequelae of cocaine dependence. *NIDA Res Monogr* 1996;163:66-93
4. Berger HA. On the electroencephalogram of man. *Arch Psychiat Nervenkr* 1937;106:577-584.
5. Biggins CA, MacKay S, Poole N, Fein G. Delayed P3A in abstinent elderly male chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19(4):1032-1042
6. Chorlian DB, Porjesz B, Cohen HL. Measuring electrical activity of the brain: ERP mapping in alcohol research. *Alcohol Health Res World* 1995;19(4):315-320.
7. Easton CJ, Bauer LO. Beneficial effects of thiamine on recognition memory and P300 in abstinent cocaine-dependent patients. *Psychiatry Res* 1997;70(3):165-174
8. Fariello RG, Black JA. Pseudoperiodic bilateral EEG paroxysms in a case of phencyclidine intoxication. *J Clin Psychiat* 1978, 11.
9. Gibbs FA, Maltby GL. Effects on the electrical activity of the cortex of certain depressant and stimulant drugs-barbiturate, morphine, caffeine, benzedrine and adrenalin. *J Pharmacol Ex Therap* 1943;5:143-147.
10. Herning RI, Glover BJ, Guo X. Effects of cocaine on P3B in cocaine abusers. *Neuropsychobiology* 1994;30(2-3):132-42
11. Hughes JR. The EEG in psychiatry: An Outline with summarized points and references. *Clin Electroenceph* 1995;26(2):92-101.
12. Hughes JR. A review of the usefulness of the standard EEG in psychiatry. *Clin Electroenceph* 1996;27(1):35-39.
13. Hughes JR, John ER, Buchsbaum MS, Crayton JW Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. A report for the Steering Committee of the American Psychiatric Electrophysiological Association. *EEG in Psychiatry*, 1996:1-37
14. Keltner NL, Folks LG. *Psychotropics drugs*. Mosby St Louis, 1993.
15. Kolavik J Different reaction of focal and diffuse epileptic EEG activity to psilocybin. *Activitas Nervosa Superior* 1971, 13:215-216.

16. Koukkou M, Lehman D, Human EEG spectra before and after cannabis hallucination. *Biol Psychiat* 1976, 11:663-677.
17. Misulis KE. Event-related potentials, and magnetic evoked potentials, En: Spehlmann's evoked potential primer. Visual auditory and somatosensory evoked potentials in clinical diagnosis. Butterworth-Heinemann, Boston 1994:215-220
18. Mochizuki Y, Oishi M, Tajiri N, Takasu T. [Correlation between event-related potentials and regional cerebral blood flow in chronic alcoholism]. *No To Shinkei* 1998;50(4):372-4 [Artículo en Japonés]
19. Pfefferbaum A, Horvath TB, Roth WT, Kopell BS. Event-related potential changes in chronic alcoholics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979, 47(6):637-647
20. Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinant of P300: an integrative review. *Biological Psychology* 1995, 41:103-146.
21. Polich J, Pollock VE, Bloom FE. Meta-Analysis of P300 amplitude: From males at risk for alcoholism. *Psychol Bulletin* 1994, 115(1):55-73.
22. Small JG, Milstein V, Golay SJ, Moore JE. EEG studies of covert drug usage in hospitalized psychiatric patients *EEG clin Neurophysiol* 1977, 42:730-731.
23. Prichep LS, Alper KR, Kowalik S, Merkin H, Tom M, John ER, Rosenthal MS. Quantitative electroencephalographic characteristics of crack cocaine dependence. *Biol Psychiatry* 1996 ;40(10):986-993.
24. Prichep LS, Kowalik SC, Alper K, de Jesus C. Quantitative EEG characteristics of children exposed in utero to cocaine. *Clin Electroencephalogr* 1995;26(3):166-72
25. Prichep LS, Alper KR, Kowalik SC, Vaysblat LS, Merkin HA, Tom M, John ER, Rosenthal MS. Prediction of treatment outcome in cocaine dependent males using quantitative. EEG. *Drug Alcohol Depend* 1999;54(1):35-43
26. Rodriguez Holguin S, Porjesz B, Chorlian DB, Polich J, Begleiter H. Visual P3a in male alcoholics and controls. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23(4):582-91.
27. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965, 150:1187-1188.
28. Williams HL, Rundell OH. Altered sleep physiology in chronic alcoholics: Reversal with abstinence alcoholism. *Clin Ex Res* 1981, 5:318-325.
29. Winbery S, Blaho K, Logan B, Geraci S. Multiple cocaine-induced seizures and corresponding cocaine and metabolite concentrations. *Am J Emerg Med* 1998;16(5):529-33.
30. Zaks AM, Bruner A, Fink M, Freedman AM. Intravenous diacetylmorphine (heroin) in studies of opiate dependence. *Dis Nerv Sys* 1969,330:89-92.