

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Psiquiatría



TESIS DOCTORAL

**Paradigmas de la respuesta de sobresalto en los pacientes con
dependencia de alcohol**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Marta Marín Mayor

Directores

**Gabriel Rubio Valladolid
Guillermo Ponce Alfaro**

Madrid, 2017

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA
PROGRAMA DE DOCTORADO: PSIQUIATRÍA



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
TESIS DOCTORAL
PARADIGMAS DE LA RESPUESTA DE SOBRESALTO EN LOS
PACIENTES CON DEPENDENCIA DE ALCOHOL

Presentada por:

MARTA MARÍN MAYOR

Dirigida por:

DR. GABRIEL RUBIO VALLADOLID

DR. GUILLERMO PONCE ALFARO

Madrid, 2015

AGRADECIMIENTOS

Agradecer en primer lugar, y muy especialmente, a mi director de tesis, el Dr. Gabriel Rubio Valladolid, por haber depositado en mí su confianza, por haberme orientado en este largo camino, reconduciéndome en algunos momentos en los que me he podido desviar, por asesorarme y aconsejarme siempre que lo he necesitado, por haberme dado aliento en los momentos difíciles y, sobre todo, por su infinita paciencia (sin ella, no lo habríamos logrado).

A mi codirector de tesis, el Dr. Guillermo Ponce Alfaro, por haber compartido conmigo su vasto conocimiento en el campo de las adicciones, por haberme brindado la oportunidad de ampliar mi rotación con él en la Unidad de Conductas Adictivas del Hospital 12 de Octubre, que al final se convirtió en mi rotación más gratificante y fructífera, además de que me dio la oportunidad de acceder a muchísimos pacientes a los que pude evaluar a lo largo de esos meses, y gracias a lo cual este proyecto ha podido ir tomando forma hasta convertirse en una realidad.

A todo el equipo de la Unidad de Conductas Adictivas (la Dra. Isabel Martínez Gras, Eloísa, Julia, Carmen). A Rosa Jurado, gracias a ella pude entender el complejo mundo la respuesta de sobresalto y me brindó una ayuda inestimable con lo análisis estadísticos. A Alejandra, que no solo ha sido una compañera de investigación, sino una gran amiga. Gracias por las tardes que compartimos, tu presencia hizo la tarea menos ardua. A Carmen, por haberme facilitado el acceso a todo el aparataje. A Pablo, con el que inicié este trabajo.

Al Dr. Miguel Ángel Jiménez Arriero, por haberme dado la oportunidad de continuar formando parte del maravilloso grupo, no solo de profesionales, sino humano, que constituyen el Servicio de Psiquiatría del Hospital 12 de Octubre, y gracias a lo cual he podido dar continuidad al trabajo iniciado desde la residencia.

A los pacientes y familiares que colaboraron en el proyecto. Gracias por vuestra colaboración, vuestra paciencia, vuestra simpatía. Al final, sois vosotros los que nos impulsáis a seguir investigando en esta entramada especialidad que es la Psiquiatría. A todos aquellos a los que “pillé por banda”, para que colaboraran conmigo como controles.

A mis compañeros de residencia, especialmente a Jordi y Mariado. Han sido compañeros, confidentes, consejeros y, sobre todo, amigos. Han estado en los buenos y malos momentos, me han ayudado a levantarme siempre que me he caído. Al resto de compañeros, actuales y pasados, del Hospital 12 de Octubre, con especial mención a Martín.

A mis amigos, los nuevos y los de toda la vida. A mi familia, sobre todo a mis padres, siempre he contado con su apoyo. A Eivis. Gracias a sus ánimos y a su tesón, he sacado las fuerzas para recorrer los últimos metros de esta larga maratón.

Ahora echo la vista atrás, y me siento orgullosa del fruto de mi esfuerzo, y agradecida por haber contado con todos vosotros. ¡GRACIAS!

*Caminante, no hay camino,
se hace camino al andar.
(Antonio Machado)*

INDICE

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	15
SUMMARY.....	25
INTRODUCCIÓN.....	35
1. El alcoholismo.....	35
1.1.Definición.....	36
1.2.Etiología del alcoholismo.....	39
1.2.1. Factores sociales.....	39
1.2.2. Factores psicológicos.....	41
• La personalidad.....	41
• Factores neurocognitivos.....	42
1.2.3. Factores neurobiológicos.....	43
• Circuitos anatómicos de la recompensa.....	43
• Genética del alcoholismo.....	45
• Endofenotipos asociados al alcoholismo.....	47
2. La respuesta de sobresalto(RS).....	51
2.1. Concepto de la RS.....	51
2.2.Correlato neurobiológico de la RS.....	54
2.3.Plasticidad de la RS.....	57
2.3.1. Incremento de la RS.....	58
• Sensibilización.....	59
• Potenciación de la respuesta de sobresalto estímulos aversivos.....	60
2.3.2. Atenuación de la RS.....	61

•	Habitación.....	61
•	Inhibición Prepulso (IPP).....	62
•	Atenuación de la RS por estímulos placenteros.....	66
3.	La respuesta de sobresalto en los Trastornos por Uso de Alcohol.....	66
3.1.	Estudios en animales.....	67
3.1.1.	Estudios animales que evalúan la RS y la IPP en distintos aspectos relacionados con el consumo de alcohol.....	67
3.1.2.	Estudios en los que se ha evaluado la RS y la IPP tras la exposición al alcohol durante el periodo prenatal y postnatal.....	70
3.1.3.	Estudios genéticos en animales.....	71
3.2.	Estudios en humanos.....	74
3.2.1.	Modulación afectiva de la RS.....	74
•	Estudios relacionados con la atenuación de la RS ante señales relacionadas con el alcohol.....	74
•	Estudio relacionados con el efecto del alcohol sobre la potenciación del sobresalto por estímulos aversivos.....	80
3.2.2	Estudios de la RS y la IPP basal.....	85
•	Estudios sobre la modificación de la RS y la IPP en presencia de una dosis de alcohol.....	85
•	Estudios sobre la modificación de la RS y la IPP durante el SAA.....	86
•	Estudios relacionados con la RS y la IPP como marcadores de vulnerabilidad para el desarrollo de alcoholismo.....	87

ANTECEDENTES, OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	91
ESTUDIO 1.....	95
ESTUDIO 2.....	97
ESTUDIO 3.....	99
DISCUSIÓN GENERAL.....	101
CONCLUSIONES.....	111
BIBLIOGRAFÍA.....	113

ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
5-HT1A	Receptor 1A de la serotonina
5HTTLPR	Gen transportador de la serotonina asociado a la región promotora
Ach	Acetilcolina
ADH1B	Alcohol deshidrogenasa 1B
ALH2	Aldehído deshidrogenasa
AMPA	Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
ANOVA	Análisis de la Varianza de un Factor
ATV	Área Tegmental Ventral
ASR	Acoustic Startle Response
AUD	Alcohol Use Disorders
CCA	Corteza cingulada anterior
CHRM2	Gen receptor muscarínico M2
CIWA-Ar	Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale
CPDL	Corteza prefrontal dorsolateral
CPT	Continuous Performance Test
COF	Corteza orbitofrontal
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
DA	Dopamina
DRD2	Gen del receptor D2 de la dopamina
DRLR	Differential Reinforcement for Low-Rate
DT	Desviación típica
EDADES	Encuesta Domiciliaria sobre Uso y Abuso de Drogas en España
EEG	Electroencefalograma

EMG	Electromiograma
GABA	Ácido γ -aminobutírico
GABRA2	Receptor $\alpha 2$ Ácido γ -aminobutírico A
GLU	Glutamato
IL-1	Interleukina 1
IL-10	Interleukina 10
IPP	Inhibición prepulso
MAO-A	Monoamina-oxidasa A
NAC	Núcleo Accumbens
NE	Norepinefrina
NMDA	N-metil-D-aspartato
NRCP	Núcleo reticular caudal de la protuberancia
PEPS	Potencial excitatorio postsináptico
PPI	Prepulse inhibition
RS	Respuesta de sobresalto
SAA	Síndrome de abstinencia alcohólica
SNC	Sistema Nervioso Central
SDA	Síndrome de dependencia de alcohol
SR	Startle Response
SRBP	Sustancia reticular bulbar pontina
STOP	Stop-Signal Task
SUD	Substance use disorders
RO	Reacción de orientación
RSA	Respuesta de sobresalto acústica
TEPT	Trastorno por estrés postraumático

TNF α	Factor de necrosis temporal alfa
TOC	Trastorno Obsesivo Compulsivo
TRSS	Tiempo de reacción a la señal de stop
TUA	Trastorno por Uso de Alcohol

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sistema de recompensa cerebral.....	45
Figura 2. EMG del cierre del ojo producido por estímulos auditivos, visuales y cutáneos.....	51
Figura 3. Aparato empleado para la evaluación de la RS.....	53
Figura 4. Circuito primario de la RS.....	56
Figura 5. Plasticidad de la RS.....	58
Figura 6. Circuito hipotético mediador de la IPP	64
Tabla 1. Estudios de la atenuación de la RS ante las señales relacionadas con el alcohol.....	76
Tabla 2. Estudios relacionados con el efecto de alcohol sobre el sobresalto potenciado por el miedo.....	82
Tabla 3. Estudios de la RS y la IPP en distintos aspectos relacionados con el consumo de alcohol.....	88

RESUMEN

Introducción

Los Trastornos por Uso de Alcohol (TUA) constituyen una de las patologías más relevantes en la Salud Mental, dada su alta prevalencia y los altos costes que acarrear. En la actualidad, se tiende a conceptualizar la etiología de los TUA como multifactorial, existiendo una compleja interacción entre distintos factores ambientales/sociales, psicológicos y biológicos. Dentro de estos últimos, en las últimas décadas, se han estudiado múltiples marcadores de vulnerabilidad, entre los que nos encontramos con el de la Respuesta de Sobresalto (RS). La RS es una respuesta de carácter defensivo, que consiste en una contracción muscular rápida, involuntaria y refleja, que aparece como consecuencia de la exposición a un estímulo repentino e intenso. Aunque puede ser producido por estímulos de distintas modalidades sensoriales, en humanos, lo más común es que se estudie la Respuesta de Sobresalto Acústica (RSA), que se registra a través del electromiograma (EMG) del músculo orbicular. La RS tiene una enorme plasticidad, siendo una de estas formas de plasticidad la Inhibición Prepulso (IPP), que se refiere a la atenuación o supresión de la RS cuando se presenta un estímulo de baja intensidad (prepulso) antes del estímulo de sobresalto (pulso). Mientras que la RS ha sido empleada como una herramienta que ha permitido evaluar la reactividad a estímulos externos, la IPP se ha utilizado como una medida operacional de los mecanismos de filtrado sensoriomotor. Aunque en otras patologías psiquiátricas, principalmente la esquizofrenia, la RS y la IPP han sido ampliamente estudiadas, esto no sucede así en el campo de las adicciones y, más concretamente, en el alcoholismo. La mayor parte de los estudios en el campo de los TUA proceden de los modelos de experimentación animal, siendo los resultados inconclusos. Sin embargo, en población clínica, los estudios son mucho más escasos, habiéndose centrado la mayoría en la

modulación afectiva de la RS. Se han publicado muy pocos estudios hasta la fecha en los que se evalúe la RS basal y la IPP en relación con distintos aspectos del consumo de alcohol, y solo dos se han realizado sobre una muestra de individuos con dependencia de alcohol, que se mantenían abstinentes en el consumo de alcohol en el momento de ser evaluados.

Objetivos e hipótesis

Por dicho motivo, marcamos como objetivos:

- 1) Evaluar la RS y la IPP en una muestra de pacientes abstinentes con dependencia de alcohol y compararlos con un grupo de controles sanos.
- 2) Explorar si las alteraciones de la RS y la IPP podrían relacionarse con un marcador de vulnerabilidad para el desarrollo de alcoholismo bien establecido, como es la impulsividad.
- 3) Estudiar las modificaciones de la IPP desde el inicio del Síndrome de Abstinencia Alcohólica (SAA) hasta la finalización del proceso de desintoxicación, en una muestra de individuos con dependencia de alcohol que estaban consumiendo activamente alcohol, hasta 24 horas antes de la evaluación, y compararlo con un grupo de controles sanos.

Las hipótesis de trabajo planteadas se exponen a continuación:

- Estudio 1: Los pacientes con dependencia de alcohol presentarán una menor magnitud de la RS, una menor IPP y una menor habituación, en comparación con los controles sanos, después mantenerse abstinentes durante un mínimo de un mes.

- Estudio 2: En los pacientes con dependencia de alcohol la magnitud de la RS se correlacionará, o bien positivamente, o bien negativamente, con las medidas de impulsividad. La IPP se correlacionará negativamente con las medidas de impulsividad, de manera que los pacientes con dependencia de alcohol con la IPP más alterada serán los que presentarán niveles más altos de impulsividad. Y, la habituación de la RS se correlacionará de manera positiva con las medidas de impulsividad, de manera que los pacientes que habitúan más rápido son los que presentan más impulsividad.
- Estudio 3: Los pacientes con dependencia de alcohol presentarán un menor porcentaje de IPP durante las 24 primeras horas del SAA en comparación con el grupo control. A los 14 días, después de que el proceso de desintoxicación se haya completado, los pacientes con dependencia de alcohol experimentarán un incremento del porcentaje de IPP, aunque éste seguiría siendo menor en comparación con el grupo control.

Metodología

Características del grupo muestral

- Estudio 1: Este estudio incluyó una muestra de 60 pacientes varones (edad media: 46.37, DT: 8.44), que cumplían criterios diagnósticos DSM-IV de Dependencia de alcohol, y que se mantenían abstinentes durante un mínimo de un mes en el momento de realizar el test del sobresalto y de la IPP.
- Estudio 2: Este estudio incluyó a 40 pacientes varones dependientes de alcohol (edad media: 44.3, DT: 9.8), procedentes del estudio 1, y que fueron evaluados con el test de sobresalto y de la IPP, y con pruebas de laboratorio de impulsividad.

- Estudio 3: Este estudio incluyó a 32 pacientes (28 varones y 4 mujeres, con una edad media: 42.84, DT: 5.23) que cumplían criterios diagnósticos DSM-IV de Dependencia de Alcohol, y que presentaban un consumo activo de alcohol en el momento del reclutamiento. Estos pacientes eran desintoxicados empelando benzodiacepinas, durante un periodo de 10-14 días, y eran evaluados con el test de la IPP durante las 12-24 primeras horas del SAA y 14 días más tarde, después de haber completado el proceso de desintoxicación.

Características del grupo control

En todos los estudios, los pacientes fueron comparados con un grupo de controles sanos (Estudios 1 y 2: n=37, edad media: 40.39, DT: 838. Estudio 3: n= 25, 22 varones, 3 mujeres, edad media: 39.68, DT: 6.65).

Evaluación de la RS

El aparato utilizado para la producción del estímulo de sobresalto fue un sistema de estimulación acústica. Se utilizaron cuatro tipos de estímulos auditivos: ráfagas de ruido blanco de inicio instantáneo a 110 dB (pulso) de 45 ms de duración, y este mismo estímulo precedido de un estímulo prepulso, consistente en ráfagas de ruido blanco de comienzo instantáneo a 80 dB (prepulso + pulso) de 30 ms de duración. El intervalo entre la presentación del prepulso y el comienzo del pulso fue de 30, 60 o 120 ms. El estímulo fue presentado biauricularmente a través de auriculares sobre un ruido blanco de fondo de 65 dB. El reflejo de parpadeo, indicador de la RS, se midió a través del registro de la actividad electromiográfica del músculo orbicular derecho. Previamente al inicio del experimento se realizaron tres bloques de ensayos con los cuatro estímulos auditivos, presentados de forma pseudoaleatorizada, separados por

intervalos interestimulares de 20+/-2 ms, con la finalidad de familiarizar a los participantes con los estímulos y reducir así la reactividad inicial. El experimento constó de tres bloques de ensayos. En el primero, se presentó una serie de 5 pulsos solos. En el segundo, se presentaron 32 series de pulsos y prepulso-pulsos intercalados, estando el pulso precedido del prepulso a 30, 60 o 120 ms. En el tercer bloque, se presentaron nuevamente 5 series de pulsos solos. El experimento constó de un total de 42 ensayos y se llevó a cabo en un tiempo aproximado de 15 minutos.

Particularidades metodológicas del Estudio 2

En este estudio, una vez que los pacientes completaban el Test de Sobresalto, realizaban 3 pruebas neuropsicológicas para medir su impulsividad: el *Continuous Performance Test* (CPT) y el *Stop-Signal Task* (STOP), que se utilizaron para evaluar el paradigma del control inhibitorio, y el *Differential Reinforcement for Low-Rate Responding* (DRLR), que se empleó para estudiar el paradigma de la demora de la recompensa. El CPT es un test que se emplea para el estudio de la atención sostenida (a través del número de omisiones) y la impulsividad (a través del número de comisiones). La versión “AX” del CPT contiene las letras A, B, F, G, H, J, K, N, T, V y X. La prueba tiene una duración de 10 minutos y se realiza a través de tres fases consecutivas en las que se presentan 200 letras por cada serie. Los sujetos reciben la instrucción de pulsar la barra espaciadora del ordenador cuando aparece la secuencia “AX”. Si la barra espaciadora no es pulsada cuando se presenta la secuencia “AX” se considera un “error por omisión”. Si se pulsa la barra espaciadora tras la aparición de cualquier secuencia de letras distinta de la secuencia “AX” se considera un “error por comisión”. La prueba de STOP se basa en la ejecución de una doble tarea: la tarea “go”, que consiste en identificar tan rápido como sea posible las letras “X” u “O”

cuando aparezcan en la pantalla, pulsando dos teclas distintas en el teclado del ordenador, y la tarea “stop”, que consiste en inhibir la ejecución de la tarea y no pulsar a las teclas cuando un círculo verde (la señal de stop) aparezca encima de ellas. Para finalizar, el DRLR evalúa la habilidad del individuo para frenarse en responder prematuramente. El sujeto recibe la instrucción de pulsar a la barra espaciadora del ordenador, “esperar” y volver a pulsar de nuevo. Si el sujeto consigue frenar la respuesta durante al menos 6 segundos obtiene como recompensa un punto.

Particularidades metodológicas del Estudio 3

En este estudio, los pacientes fueron desintoxicados durante un periodo de tiempo de 10-14 días, mediante el empleo de la benzodiazepina Lorazepam. Los síntomas de abstinencia fueron evaluados mediante la *Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for alcohol Scale* (CIWA-Ar) a nivel basal y después del proceso de desintoxicación. El Test de Sobresalto se realizó a las 12-24 horas de iniciado el SAA y a los 14 días, después de completar el proceso de desintoxicación.

Variables y análisis estadísticos

Las variables de la RS consideradas en nuestros estudios fueron: 1) la reactividad o magnitud de la RS; 2) la IPP, valorada a través de la determinación del porcentaje de inhibición prepulso a lo largo de la sesión, y que se define como: $\text{pulso-prepulso/pulso} \times 100$; y 3) la habituación de la RS medida a través de la determinación del decremento en la respuesta de sobresalto a lo largo de la sesión, que se calcula midiendo la diferencia entre la magnitud de la RS entre el primer y el último bloque. Las variables relacionadas con la impulsividad fueron: a) las omisiones AX, y las comisiones A y X

de la CPT; el tiempo de reacción a la señal de stop (TRSS) del STOP; y c) el número de respuestas correctas o recompensas y el ratio de eficiencia de la DRDL.

El análisis estadístico empleó la estadística descriptiva para analizar las variables demográficas. Las variables cualitativas se describen mediante frecuencias absolutas y porcentajes relativos de sus categorías. En las variables cuantitativas se calcula la media y la desviación típica (DT). El análisis de varianza (ANOVA) con medidas repetidas se empleó para estudiar las diferencias entre pacientes y controles, así como las diferencias entre la evaluación basal y a los 14 días, tras el periodo de desintoxicación, y las variables dependientes (RS, IPP y habituación, y medidas de impulsividad). Se utilizó el Coeficiente de Correlación de Pearson para calcular las correlaciones entre las variables de la RS y las variables de impulsividad. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico informático SPSS (versión 15.0).

Resultados

Resultados del Estudio 1

Los porcentajes de IPP en los pacientes con dependencia de alcohol eran menores que en el grupo control, aunque estas diferencias solo alcanzaron significación estadística ($p < 0.05$) cuando el intervalo prepulso-pulso era de 30 ms, encontrándose una tendencia a la significación cuando el intervalo prepulso-pulso era de 120 ms ($p < 0.1$). El ANOVA solo demostró un efecto significativo del grupo x intervalos prepulso-pulso a 30 ms ($F_{(1,83)}=6.146, p=0.015$). Con respecto a la magnitud de la RS, se encontró que la magnitud de la RS era menor en los pacientes con dependencia de alcohol en comparación con el grupo control a lo largo de todas las series, alcanzando la significación estadística durante el segundo bloque ($p < 0.05$) (Ver Figura 2). No se

encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con dependencia de alcohol y los controles en la habituación de la RS.

Resultados del Estudio 2

En este estudio se halló una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre la magnitud de la RS y el TRSS del STOP ($p < 0.05$), y entre la magnitud de la RS y las Comisiones X de la CPT ($p < 0.01$). Además, se encontró una correlación negativa, estadísticamente significativa, entre la magnitud de la RS en todos los bloques del estudio y el número de recompensas de la DRLD ($p < 0.05$). Por otro lado, encontramos una correlación positiva estadísticamente significativa, entre la habituación de la RS, y las Comisiones de la CPT ($p < 0.01$) y el TRSS del STOP ($p < 0.05$). No hallamos correlaciones estadísticamente significativas entre la IPP y las medidas de impulsividad. En el grupo control, no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre las variables de la RS y las variables de impulsividad.

Resultados del Estudio 3

Durante las primeras 12-24 horas del SAA, los pacientes mostraron niveles significativamente más bajos de IPP en comparación con el grupo de controles sanos ($p < 0.001$). A los 14 días, después de haber finalizado el proceso de desintoxicación, los porcentajes de IPP se incrementaron de manera significativa, en todas las series, en los pacientes con dependencia de alcohol ($p < 0.05$). Sin embargo, los porcentajes de IPP continuaron siendo significativamente más bajos en los pacientes con dependencia de alcohol desintoxicados, en comparación con los controles sanos ($p < 0.001$). Durante las primeras 12-24 horas del SAA, se observó una significativa correlación negativa entre PPI y la puntuación de la CIWA-A y el consumo diario de alcohol (g/día). Después de

haberse completado el proceso de desintoxicación, se encontró una correlación positiva significativa entre la IPP y la edad en la que se cumplían los criterios de dependencia de alcohol, y correlaciones negativas significativas entre la IPP y el consumo diario de alcohol (g/día), el número de desintoxicaciones previas y la puntuación de la CIWA-Ar,

Conclusiones

Nuestros estudios han hallado que los pacientes abstinentes con dependencia de alcohol, presentaban una menor magnitud de la RS y una alteración de la IPP cuando eran comparados con sujetos sanos (Estudio 1). Estas alteraciones de la IPP eran aún más marcadas durante las primeras 24 horas del SAA, tendiendo a recuperarse parcialmente una vez que se había completado de manera satisfactoria un tratamiento de desintoxicación, dos semanas más tarde, aunque en ningún caso los pacientes con dependencia de alcohol llegaron a alcanzar los porcentajes de IPP mostrados por el grupo de controles sanos (Estudio 3). Por último, encontramos que la RS, y sus diferentes formas de plasticidad, y algunas medidas de impulsividad, como el control inhibitorio y la demora de la recompensa, se correlacionaron de una manera significativa en los pacientes con dependencia de alcohol, situación que no se observó en el grupo de controles sanos (Estudio 2).

En conjunto, estos resultados permiten extraer las siguientes conclusiones:

- 1) Los pacientes abstinentes con dependencia de alcohol presentaban una atenuación de la magnitud de la RS y menores porcentajes de IPP en comparación con los sujetos sanos.
- 2) Las alteraciones de la IPP eran aún mayores durante los estadios iniciales del SAA, tendiendo a recuperarse parcialmente después de haberse completado el

tratamiento de desintoxicación alcohólica, a pesar de lo cual, los pacientes con dependencia de alcohol continuaban teniendo más alterada la IPP.

- 3) La RS y la habituación de la RS se correlacionaron con dos de las dimensiones de la impulsividad (control inhibitorio y demora de la recompensa) en los sujetos con dependencia de alcohol, pero no entre los controles sanos. Es posible que la interacción de ambas, medie el proceso a través del cual se desarrollan los TUA.

SUMMARY

Introduction

Alcohol Use Disorders (AUD) constitute one of the most relevant disorders in the Mental Health System, due to their high prevalence and the high costs associated to them. At present, the aetiology of AUD is considered to be multifactorial, and a result of a complex interaction between environmental/social, psychological and biological factors. Among the later, several vulnerability markers for the development of alcoholism have been studied during the last decades, one of which is the Startle Response (SR). SR is a defensive response, which consists of a fast, involuntary and reflex muscle contraction, provoked by a sudden intense stimulus. Although SR can be elicited by different sensory modalities, it is easily measured in humans by recording its most consistent and permanent component, the Acoustic Startle Response (ASR), through the electromyographic activity of the orbicularis oculis muscle. SR shows different forms of plasticity including Prepulse Inhibition (PPI), which refers to the ability of innocuous sensory events presented before a startle-eliciting stimulus to inhibit or reduce the SR. Whereas the SR has been used as a measure of behavioural reactivity to external stimuli, PPI has been described as an operational measure of sensorimotor gating. SR and PPI have been widely studied in several psychiatric disorders, especially in schizophrenia, but this does not happen in the case of Substance Use Disorders (SUD) and in AUD. Most of the studies in the field of AUD come from animal models, and results are inconclusive. In humans, studies of the SR and PPI in AUD are scarce and the majority have focused in the affective modulation of the SR. Only very few studies have assessed baseline SR and PPI, and their association with different aspects of drinking, such as alcohol intoxication or alcohol withdrawal

syndrome (AWS) and only two have explored SR and PPI in abstinent alcohol dependent patients.

Objectives and hypothesis

For these reasons our aims were the following:

- 1) Evaluate the SR and PPI in a sample of abstinent alcohol dependent patients, and compare them to SR and PPI of healthy controls.
- 2) Explore if impairments of SR and PPI could be correlated with a well-known vulnerability marker for the development of alcoholism, such as impulsivity.
- 3) Assess modifications of the PPI from early stages of abstinence to completion of the detoxification process in alcohol dependent patients who were actively drinking alcohol at the time of assessment, and compare them to a control group of healthy subjects.

Our hypotheses were the following:

- Study 1: Abstinent alcohol dependent patients would exhibit a lower reactivity of the SR compared to controls. Percentage of the PPI would be reduced among alcoholic patients compared to healthy controls. Abstinent alcohol dependent patients would show a lower startle habituation compared to controls.
- Study 2: Magnitude of the SR could correlate either positively or negatively with measures of impulsivity, depending on the type of impulsivity considered (poor inhibitory control vs delay of reward). PPI would correlate negatively with measures of impulsivity, so that alcohol-dependent patients with lower percentages of PPI would have higher levels of impulsivity. Startle habituation would correlate positively with measures of impulsivity, so that alcohol-

dependent patients with a faster habituation would show higher levels of impulsivity.

- Study 3: During the first 12-24 hours of abstinence, alcohol-dependent patients would show more disrupted PPI than healthy controls. After the detoxification treatment is completed, PPI in the alcohol-dependent patients would improve, but would not reach the levels shown by healthy controls.

Methods

Subjects

- Study 1: It included 60 abstinent alcoholic men (mean age: 46.37; SD: 8.44) who met DSM-IV criteria for alcohol dependence and had been abstinent for more than a month at the time of testing.
- Study 2: It included 40 alcohol-dependent men (mean age: 44.73; SD: 9.8), who proceeded from Study 1, and who were assessed with laboratory impulsivity paradigms after having been tested for SR and PPI.
- Study 3: 32 alcohol-dependent patients (28 men, 4 women, mean age: 42.84, SD: 5.23), who met DSM-IV criteria for alcohol dependence, and who were actively drinking at the time of recruitment. They were detoxified for a period of 10-14 days using benzodiazepines and underwent testing for PPI during the first 12-24 hours of withdrawal following cessation of alcohol consumption, and following the conclusion of detoxification 14 days later.

Controls

In all of our studies patients were compared to a healthy control group (Studies 1 and 2: n= 37, mean age: 40.39; SD: 8.38; Study 3: n=25, 22 men and 3 women, mean age: 39.68, SD: 6.65).

Startle response measurement

The SR was elicited and recorded with a commercial computerized human startle response monitoring system. Acoustic startle stimuli (pulses and prepulses) were presented binaurally through headphones. Four types of startle stimuli were used: a pulse-alone stimulus of 110 dB of white noise presented for 45 ms and three prepulse 25 ms stimuli of 80 dB of white noise presented 30 ms, 60 ms, and 120 ms before the pulse. All the stimuli were presented against a continuous background noise of 65 dB. The interstimulus interval was 20 ms +/- 2. The eye-blink component of the startle response was measured by recording electromyographic (EMG) activity of the orbicularis oculi muscle directly beneath the right eye. Patients were told that brief loud startling sounds would be delivered through the headphones and were asked to keep their eyes open during the test and to avoid moving.

Specific methodology in Study 2

Impulsivity was assessed in abstinent alcohol dependent patients with three different laboratory measures: *Continuous Performance Test (CPT)*, *Stop-Signal Task (SST)* and *Differential Reinforcement for Low-Rate Responding (DRL6)*. The CPT is a test used to study sustained attention, and also, through commission errors it assesses impulsivity. The AX version of the CPT contains the letters A, B, F, G, H, J, K, N, T, V and X. Subjects are asked to press the space bar when the letter "X" appears preceded by the

letter “A”. Failure to press the space bar when the sequence “AX” appears is an “omission error”. Pressing the space bar at any other time is a “commission error”. The SST measures the inhibitory process. It is based on the execution of a double concurrent task: the go task and the stop task. The go task consists in determining as fast as possible if the stimulus presented is the letter “X” or the letter “O” by responding pressing to two different keys on the computer. Sometimes, after “X” and “O” have appeared in the screen, a green spot (the stop signal) is presented on top of these letters. This indicates that the subject must inhibit the execution of the go task and restrain pressing the key of the computer. The DRLR assesses the subject’s ability to refrain from responding prematurely and provides an objective measure of impulse control, through efficiency ratio and total correct responses (or rewards). The subject is instructed to press the space bar of the computer, “wait a while and then press the button again”. If the subject refrains from responding for at least 6 seconds he receives a point reward.

Specific methodology in Study 3

Patients were detoxified for a period of 10-14 days using the benzodiazepine Lorazepam. Withdrawal symptoms were measured using *the Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale* (CIWA-Ar) at baseline and after detoxification.

Statistical analysis

The startle variables considered for our study were a) startle responsivity, defined as the magnitude of the startle response after the presentation of the pulse-alone stimulus; b) PPI, computed as the percentage decrement in startle amplitude in the presence vs the

absence of the prepulse and calculated as the difference of the average SR magnitude in pulse-alone trials minus the magnitude of the average startle response in prepulse trials divided by the magnitude in the pulse-alone trials ($\% \text{ PPI} = [\text{pulse} - \text{prepulse}] / \text{pulse} \times 100$); and c) startle habituation, measured as the decrease in the SR throughout the session and calculated as the difference of the average SR magnitude of pulse-alone trials between the first and last block. Regarding impulsivity variables, for the CPT we considered: a) omissions AX, b) commissions A; and c) commissions X. Omission errors are considered as inattention index and commission errors as an impulsivity index. The variable considered in the SST was: a) Reaction Time to the Stop Signal (RTSS). Finally, dependent variables included from the DRLRL were: a) correct answers or rewards, and b) efficiency ratio.

The statistical analyses were performed using descriptive statistics for the demographic variables. In the descriptive statistics, qualitative variables were described as absolute frequencies and relative percentages for each category, whereas quantitative variables were calculated using means and SD. Repeated measures analyses of variance (ANOVA) were used to explore the differences between controls and patients, as well as the difference between SR during the early stages of abstinence and after the detoxification process had been completed. Pearson's Partial Correlations were performed in order to explore correlations between SR and impulsivity variables. Data were processed with the statistical computer program SPSS (version 15.0).

Results

Results from Study 1

Percentages of PPI exhibited by patients were lower than those exhibited by controls at all trials 30 ms, 60 ms, and 120 ms prepulse-to-pulse interval, but the differences were only statistically significant ($p < 0.05$) at 30 ms, although there was a trend towards significance at 120 ms ($p < 0.1$). The magnitude of the SR in abstinent alcoholic patients compared to controls was reduced throughout the three blocks in both the pulse-alone and prepulse-pulse trials. These parameters reached statistical significance ($p < 0.05$) in the second block. Habituation was reduced in abstinent alcoholic patients compared to controls, but the differences were not significant.

Results from Study 2

Results related to correlation analyses in the patient group are the following: 1) Magnitude of the SR in the first block had a significant positive correlation ($p < 0.05$) with SSRT of the SST and a significant positive correlation ($p < 0.01$) with X Commissions of the CPT; 2) Rewards of DRLR correlated negatively with the magnitude of the SR in the three blocks ($p < 0.05$); X Commissions of the CPT correlated positively with the startle habituation ($p < 0.01$); and 4) SSRT of the SST correlated positively with the startle habituation ($p < 0.05$). No significant correlation was demonstrated between impulsivity measures and PPI. In the control group, in contrast with the patient group, no significant correlations were found between impulsivity measures and parameters of the SR.

Results from Study 3

During the early stages of abstinence, patients exhibited remarkably low levels of PPI in all trials compared to controls ($p < 0.001$). After 14 days of detoxification treatment, percentages of PPI significantly increased in alcohol-dependent patients in all trials ($p < 0.05$). However, PPI percentages continued to be significantly lower ($p < 0.001$) in alcohol-dependent patients compared with controls after the detoxification treatment was completed. During the first 12-24 hours of abstinence, there was a significant negative correlation between the scores in the CIWA-Ar and PPI, and a negative correlation between PPI and the mean of grams/day of alcohol drunk. After the detoxification treatment was completed, there was a significant positive correlation between PPI and age at which alcohol dependence criteria were met, and significant negative correlations between PPI and the mean of grams/day of alcohol drunk, number of prior detoxifications and the scores in the post-treatment CIWA-Ar.

Conclusions

Our studies have found that abstinent alcohol-dependent patients exhibited a reduced magnitude of the SR and impairments on the PPI compared to healthy controls (Study 1). Impairments on the PPI were even more evident during the early stages of AWS, and tended to partially improve after the detoxification process had successfully been completed, although percentages of PPI did not reach the levels of healthy controls (Study 3). Finally, we found that variables of the SR and variables of impulsivity (inhibitory control and delay of reward) were significantly correlated in abstinent alcohol-dependent patients, but not in healthy controls (Study 2).

In this way, it can be concluded that:

- 1) Abstinent alcohol dependent patients exhibited an attenuated magnitude of the SR and lower percentages of the PPI compared to healthy subjects.
- 2) Impairments on the PPI were even more evident during the early stages of the AWS, tending to partially recover after the detoxification process had successfully been completed, although they continued to be worse than those in healthy subjects
- 3) SR and startle habituation were correlated with some dimensions of impulsivity (disinhibitory control and delay of reward) in alcohol-dependent subjects, but not in healthy subjects. It is possible that their interaction could mediate a pathway towards the development of AUD.

INTRODUCCIÓN

1. EL ALCOHOLISMO

A día de hoy, el alcohol continúa siendo la principal droga de abuso en España. La importancia que el consumo de alcohol tiene en nuestra sociedad queda confirmada por el hecho de que, según los resultados de la Encuesta Domiciliaria sobre Uso y Abuso de Drogas en España (EDADES) 2013-2014, la experiencia con el alcohol es casi universal en la sociedad española, el 93.1% de la población de 15 a 64 años lo ha tomado alguna vez, el 78.3% lo ha consumido en el último año, el 64.4% en los últimos treinta días, y el 16.7% lo consume con una frecuencia diaria. El consumo está más extendido entre los hombres que entre las mujeres. La edad media del primer consumo de alcohol, es de 16.7 años. Un 4.5% de la población de entre 15 a 64 años podría ser considerado “bebedor de riesgo” (1.300.000 hombres y 300.000 mujeres) y alrededor del 0.4% de la población entre los 15 y los 64 años presenta una posible dependencia (120.000 personas) (EDADES, 2013-2014).

Los patrones de uso y abuso de alcohol han experimentado cambios importantes en España en los últimos años, de manera que la prevalencia de borracheras en ambos sexos y para todos los grupos de edad se mantiene en niveles elevados, reportando 2 de cada 10 personas encuestadas que se han emborrachado en el último año. Con respecto a los “atracones de alcohol”, su prevalencia se sitúa en el 15.5% en los últimos 30 días. El grupo de edad en el que los “atracones de alcohol” son más frecuente es el de los adultos jóvenes de 15 a 29 años, de ambos sexos, concentrándose también el botellón en el grupo de adultos jóvenes de 15 a 24 años (EDADES, 2013-2014).

Otros datos que hablan de la importancia que el consumo de alcohol tiene en nuestro país, son los relacionados con los elevados costes sociales, económicos y sanitarios que genera anualmente. Los Trastornos por Uso de Alcohol (TUA) aumentan la probabilidad de muerte, de otros trastornos físicos y psíquicos, y de un mayor uso de los servicios sanitarios. Los estudios epidemiológicos encuentran un exceso de mortalidad en los individuos con un TUA, con respecto a la población general de su misma edad y sexo, de 3.4 veces en hombres y 4.6 veces en mujeres (Sarasa-Renedo, 2014).

1.1. **Definición**

Para la CIE-10 (WHO, 1992), el Síndrome de Dependencia de Alcohol (SDA) consiste en un conjunto de manifestaciones fisiológicas, comportamentales y cognoscitivas en el cual el consumo de alcohol adquiere la máxima prioridad para el individuo. El diagnóstico de dependencia solo debe hacerse si durante o en algún momento de los últimos 12 meses previos han estado presentes 3 o más de los siguientes criterios:

- A) Deseo intenso o vivencia de una compulsión a consumir alcohol.
- B) Disminución de la capacidad para controlar el consumo de alcohol, unas veces para controlar el comienzo del consumo y otras para poder terminarlo o para controlar la cantidad consumida.
- C) Síntomas somáticos del síndrome de abstinencia cuando el consumo de alcohol se reduzca o cese; se consume alcohol con la intención de aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.
- D) Tolerancia, de tal manera que se requiere un aumento progresivo de la dosis de alcohol para conseguir los mismos efectos que originalmente producían dosis más bajas.

- E) Abandono progresivo de otras fuentes de placer o diversiones, a causa del consumo del alcohol, aumento del tiempo necesario para obtener o ingerirlo o para recuperarse de sus efectos.
- F) Persistencia en el consumo del alcohol a pesar de sus evidentes consecuencias perjudiciales, tal y como daños hepáticos, estados de ánimo depresivos consecutivos a períodos de consumo elevado, o deterioro cognitivo secundario al consumo del alcohol.

Recientemente se ha publicado la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales (DSM5) (APA, 2013). Debido a las dificultades de las clasificaciones categoriales en la psiquiatría, y especialmente en el campo de las adicciones, en esta edición se han introducido algunos cambios con respecto a las ediciones previas, entre ellos la eliminación de la distinción de “abuso” y “dependencia”, adoptando una única categoría llamada “Trastorno por Uso de Sustancias” (TUS), siendo los criterios diagnósticos del TUA los que se enumeran a continuación:

- A) Patrón problemático de consumo de alcohol que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresado por dos de los siguientes hechos en un plazo de 12 meses:
 1. Se consume alcohol con frecuencia en cantidades superiores o durante un periodo de tiempo más prolongado del previsto.
 2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de alcohol.
 3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir alcohol, consumirlo o recuperarse de sus efectos.

4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir alcohol.
5. Consumo recurrente de alcohol que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.
6. Consumo continuado de alcohol a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por los efectos del alcohol.
7. El consumo de alcohol provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales profesionales o de ocio.
8. Consumo recurrente de alcohol en situaciones en las que provoca un riesgo físico.
9. Se continúa con el consumo de alcohol a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico, persistente o recurrente, probablemente causado o exacerbado por el alcohol.
10. Tolerancia, definida por alguno de los siguientes puntos:
 - Una necesidad de consumir cantidades cada vez mayores de alcohol para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
 - Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de alcohol.
11. Abstinencia, manifestada por alguno de los siguientes hechos:
 - Presencia del síndrome de abstinencia característico para el alcohol que aparece tras el cese (o reducción) de un consumo de alcohol que ha sido muy intenso y prolongado, y que se define por dos o más de los siguientes síntomas desarrollados a las pocas horas o pocos días después de cesar (o reducir) el consumo de alcohol: hiperactividad del sistema nervioso autónomo (por ejemplo, sudoración o más de

100 lpm), incremento del temblor de las manos, insomnio, náuseas o vómitos, alucinaciones o ilusiones transitorias visuales, táctiles o auditivas, agitación psicomotora, ansiedad, convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

- Se consume alcohol (o alguna sustancia muy similar), para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

Se debe especificar si existe remisión inicial o continuada, si tiene lugar en un entorno controlado, y la gravedad actual (leve, moderada, grave).

1.2. **Etiología del alcoholismo**

Como en otras patologías, no se ha podido establecer un único factor etiológico de los TUA, interviniendo factores ambientales/sociales, psicológicos y biológicos.

1.2.1. Factores sociales:

Dentro de este apartado, es importante considerar tanto los factores macroambientales (factores socioeconómicos, clases sociales, empleo), como los microambientales (familia, grupo de referencia), así como la interacción de situaciones personales concretas (edad, sexo). Estos factores actúan por su capacidad de generar alguno de los dos siguientes efectos: aumento de la disponibilidad del alcohol y aumento de la vulnerabilidad del individuo.

Con respecto a las variables sociodemográficas que se han asociado al consumo de alcohol, son importantes el sexo y la edad. Tradicionalmente, las mujeres han estado más protegidas biológica y culturalmente que los varones hacia el consumo de

alcohol, sobre todo en los que se refiere a un patrón de consumo abusivo y perjudicial (Malone et al., 2012). Sin embargo, en los últimos años ha habido un incremento significativo del consumo de alcohol entre las mujeres adolescentes, sobre todo en forma de “atracones de alcohol” (Clark, 2004). La edad también constituye un factor importante. Se ha visto que cuanto más temprana es la edad de inicio del consumo de alcohol, mayor es la probabilidad de que la persona desarrolle una dependencia del alcohol en la vida adulta (Hingson et al., 2010).

La disponibilidad del alcohol en una determinada sociedad es un factor determinante del consumo. Un bajo precio y un fácil acceso a las bebidas alcohólicas, están relacionados con un consumo per cápita de alcohol más elevado (Anderson et al., 2012) y constituyen un factor de riesgo importante en el consumo excesivo de alcohol (Babor et al., 2010). Por el contrario, cuanto más restrictivas son las leyes y normas sobre el consumo de alcohol, menor es su consumo (Anderson et al., 2012).

El factor socioeconómico más estudiado es la clase social, de forma que se acepta una relación indirecta entre la gravedad de los problemas derivados del consumo de alcohol y el estatus socioeconómico (Fazel et al., 2008; Lee et al., 2009; Rehm et al., 2009). La confluencia de factores como el escaso acceso a la salud, la desnutrición y el estado de salud en general entre las poblaciones más pobres parece desempeñar un rol significativo en la determinación de esta relación.

En cuanto a los estudios que evalúan cómo las relaciones familiares influyen en el consumo de alcohol, se ha descrito que el entorno familiar, los amigos y las redes de apoyo social influyen sobre el desarrollo de los patrones de consumo de alcohol. La

familia puede constituir tanto un factor de protección (Wood et al., 2004; Little et al., 2009; Longest et al., 2007; Llorens et al.2011), como un factor de riesgo (Pérez Milena et al., 2007; Mogro-Wilson, 2008), para el desarrollo de patrones de consumos problemáticos de alcohol. Las influencias familiares son importantes en el momento de determinar las expectativas y las normas respecto del consumo de alcohol, y se ha visto que el consumo de alcohol por parte de los padres puede predecir la conducta de consumo que tendrán los jóvenes en su adultez (Barnes y Welte, 1990).

Por último, ha quedado bien establecida la existencia de una relación causa-efecto entre las experiencias infantiles adversas y el inicio precoz del consumo de alcohol (Rothman et al., 2008; Young-Wolf et al., 2012). Se ha visto que el estrés y la exposición a eventos vitales estresantes son importantes factores predictivos del consumo de alcohol (Keyes et al., 2011). También las personas adultas sometidas a experiencias traumáticas repetidas presentan mayores niveles de abuso de alcohol (Watt et al., 2012). La pobreza, el divorcio, perder el trabajo, tener problemas financieros o legales, se relacionan con el incremento del consumo de alcohol (Yoshikawa et al., 2002; Lee et al., 2012).

1.2.2. Factores psicológicos:

Dentro de los factores psicológicos asociados al alcoholismo los más importantes que se han descrito son:

- La personalidad.

Los resultados más consistentes en lo que se refiere a considerar la personalidad como un factor etiológico, son los que relacionan la dependencia del alcohol con

el trastorno de personalidad disocial/antisocial (Rubio et al., 2007). Este grupo se caracterizaría por un inicio más precoz del consumo de alcohol y una más rápida progresión hacia el consumo patológico de alcohol (Hesselbrock y Hesselbrock, 1994). Por otro lado, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) también ha sido relacionado con un mayor riesgo de abuso de sustancias, entre ellas el alcohol (Pardini et al., 2007). Diferentes estudios han intentado identificar los rasgos de personalidad que pudieran incrementar el riesgo para el desarrollo del alcoholismo. Entre ellos se encuentran la impulsividad (von Diemen et al, 2008; Hill et al., 2010), la búsqueda de sensaciones (Hicks et al., 2011), los rasgos depresivos y ansiosos (Niemelä et al., 2006; Englund et al., 2008), los trastornos del comportamiento perturbador (Kumpulainen, 2000; Pitkanen, et al., 2008), la desinhibición conductual (Colman et al., 2009) y la emocionalidad negativa (Hicks et al., 2011). También algunos estudios han encontrado una asociación entre menor coeficiente de inteligencia (CI) y un mayor riesgo de abuso o dependencia del alcohol (Sjölund et al, 2012).

- Factores neurocognitivos

Diferentes autores han intentado discriminar qué procesos cognitivos podrían estar alterados en los hijos de alcohólicos. Los trabajos no son concluyentes. Se han señalado dificultades en los test de vocabulario, en el aprendizaje visoespacial, en la atención y en el manejo de información novedosa (Harden y Pihl, 1995). Además, se han descrito como factores predictivos para el abuso de alcohol, una disminución de la eficiencia cognitiva y un aumento del descontrol

conductual en la infancia, en forma de una toma de decisiones impulsivas y una pobre inhibición de las respuestas inapropiadas (Penick et al., 2010).

1.2.3. Factores neurobiológicos:

Dentro de los factores neurobiológicos, cabe destacar por su importancia, los aspectos neurobiológicos del circuito de recompensa cerebral, los factores genéticos asociados al alcoholismo, y los marcadores de vulnerabilidad y endofenotipos de los TUA.

- Circuitos anatómicos de la recompensa:

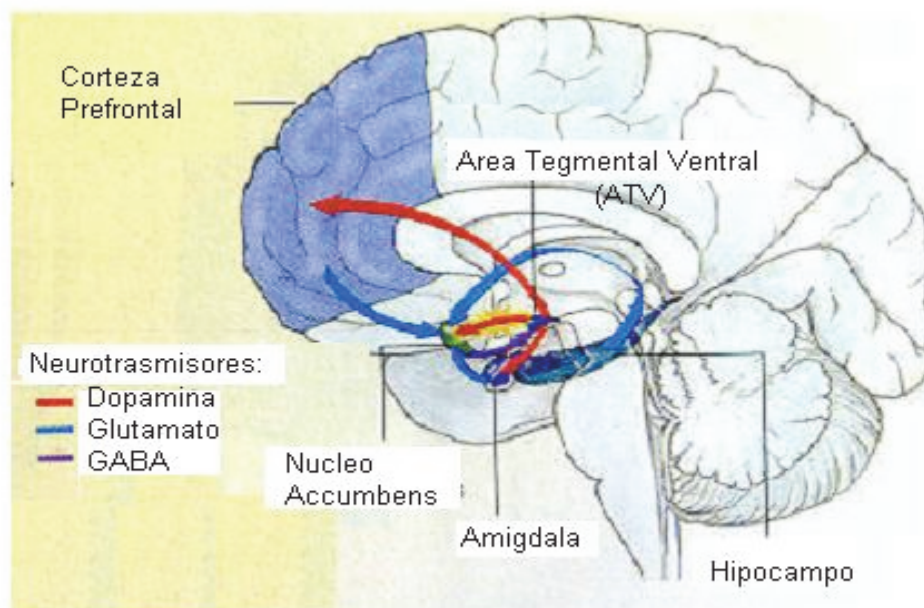
Son muchos los estudios que han permitido el conocimiento de las estructuras del SNC que constituyen los sistemas de recompensa cerebral sobre los que actúan las drogas y que permiten establecer la base neuroanatómica de los efectos reforzadores de las mismas y de los fenómenos que caracterizan el síndrome de dependencia a las drogas, incluido el alcohol. Desde este enfoque, las adicciones constituyen un trastorno recidivante y crónico del cerebro caracterizado por un deseo compulsivo de consumir la droga (craving), por la incapacidad para la abstinencia en mayor o menor grado, y por la pérdida de control sobre el consumo (priming) al que se asocian otros trastornos (tolerancia, abstinencia, sensibilización) (Koob and Volkow, 2010).

El circuito de recompensa cerebral está formado por un complejo entramado de vías nerviosas de características dopaminérgicas entre ellas, el sistema dopaminérgico meso-córtico-límbico, compuesto por el área tegmental ventral (ATV) que está constituida por los cuerpos neuronales de las neuronas dopaminérgicas, y estructuras del cerebro anterior basal [el Núcleo Accumbens

(NAC), el tubérculo olfatorio, el córtex prefrontal y la amígdala], así como la vía de conexión entre ambos, constituida por las fibras ascendentes y descendentes que constituyen el haz prosencefálico medial, y el sistema de la amígdala extendida o ampliada, que constituye una entidad independiente dentro del cerebro anterior basal, que desempeña un papel crucial en los efectos de refuerzo agudo producido por las drogas de abuso, y que incluye varias estructuras del cerebro anterior basal (núcleo del lecho de la estría terminal, amígdala medial central, área terminal y parte medial del NAC) y recibe importantes aferencias desde la corteza límbica, hipocampo, amígdala basolateral, cerebro medio e hipotálamo lateral, partiendo a su vez, de ella, eferencias hacia el globo pálido ventral medio (sublenticular), ATV, tronco cerebral e hipotálamo lateral (Heinz et al., 2009).

La administración aguda de alcohol produce efectos reforzadores positivos mediante la activación de este circuito de recompensa cerebral. De esta manera, produce efectos apetitivos, que pueden “disparar” el deseo de seguir consumiendo alcohol o bien sustituir el consumo de alcohol por otras sustancias con efectos reforzantes más intensos, lo cual suele conducir a una dificultad para controlar el consumo de sustancias. El consumo crónico de alcohol se asocia a cambios neuroadaptativos en diversos sistemas de neurotransmisión y circuitos neuronales, que dan lugar a alteraciones emocionales, motivacionales y de toma de decisiones, de manera que se genera un “estado de necesidad” progresivo que, por un lado adquiere predominancia sobre otros intereses y aficiones y, por otro, va ocasionando un deterioro en la capacidad de autocontrol del individuo (Guardia et al., 2011).

Figura 1. Sistema de recompensa cerebral.



- Genética del alcoholismo:

Resulta incuestionable el peso que la genética representa en el alcoholismo. Actualmente se acepta que los factores genéticos llegan a explicar el 49% de la variancia en el riesgo para la dependencia del alcohol y que pueden influir sobre la velocidad de progresión hacia la dependencia del alcohol (Kendler et al., 2008).

Estos factores han sido confirmados mediante múltiples estudios familiares, de adopción, y gemelares (Dick y Foroud, 2003). Los estudios de gemelos han encontrado una mayor concordancia entre los gemelos idénticos, y los de adopción una mayor prevalencia de alcoholismo entre los hijos adoptados de padres alcohólicos. Son varios los estudios de adopción que han demostrado la importancia de los factores genéticos en el desarrollo del alcoholismo (Cadoret et al., 1995; Kimura y Higuchi, 2011).

Los hijos de alcohólicos, sobre todo los varones, tienen un riesgo superior de presentar alcoholismo que los que no presentan estos antecedentes. Así, la presencia de una historia familiar genética de alcoholismo incrementa el riesgo cinco veces respecto a los que no la tienen y la presencia de una historia familiar genética, más la historia ambiental de alcoholismo, lo incrementa a nueve veces respecto a los que no presentan esos factores de riesgo (Johnson y Pickens 2001). Por otra parte, los antecedentes familiares de alcoholismo son encontrados más frecuentemente en mujeres que en hombres, posiblemente porque la existencia de un determinismo sociocultural más débil en las mujeres exige un determinismo genético más intenso para el desarrollo del alcoholismo (Limosin et al., 1996).

La mayor parte de los estudios realizados hasta el momento, sobre herencia, genética y alcoholismo, coinciden en relacionar los factores genéticos de vulnerabilidad con el sistema dopaminérgico, debido a su implicación en el sistema cerebral de recompensa (Noble, 2000). Es por ello, por lo que los genes del sistema dopaminérgico, principalmente los correspondientes al receptor D2 (*DRD2*) (Dick y Kendler, 2012), y secundariamente la MAOA (Dick y Kendler, 2012), son los que aparecen como más sólidos candidatos para ser tenidos en cuenta en el estudio de las bases genéticas del alcoholismo

Pero además de los estudios relacionados con el sistema dopaminérgico se han estudiado otros posibles genes candidatos asociados con otros sistemas de neurotransmisión. Entre ellos nos encontramos: 1) Sistema serotoninérgico: el alelo corto del gen del transportador de serotonina (*5HTTLPR*) (Dick y Kendler,

2012); 2) Sistema opioide: el polimorfismo 118A>G en el gen del receptor μ (Rommelspacher et al., 2001); 3) Sistema gabaérgico: varios polimorfismos del gen GABRA2 (Borghese y Harris, 2012; Edenberg, 2012); 4) Sistema colinérgico: el gen del receptor muscarínico 2 (CHRM2) (Dick y Kendler, 2012).

Para el estudio genético del alcoholismo se han utilizado principalmente estrategias de “asociación” y de “ligamiento”, que son las habituales en los estudios genéticos. Hasta ahora ha sido difícil detectar genes específicos que contribuyan al riesgo para este trastorno. Una cierta ayuda la puede representar la identificación de endofenotipos más relacionados con la base genética que sustenta dichos endofenotipos, que con el cuadro clínico en el que aparecen (Gottesman y Gould, 2003).

- Endofenotipos asociados al alcoholismo:

A partir de los resultados de los estudios familiares, gemelares, de adopción y genéticos, las investigaciones biológicas se han centrado en la identificación de los marcadores biológicos de vulnerabilidad para el desarrollo de alcoholismo y de endofenotipos neurobiológicos. Los utilizados en la investigación hasta la fecha son:

- Un bajo nivel de respuesta al alcohol.

Los hijos de alcohólicos perciben menos los efectos de la intoxicación etílica una vez que han bebido. Esta valoración subjetiva no parece estar relacionada con niveles más bajos de alcoholemia ni con sus expectativas sobre los efectos (Schuckit y Smith, 1996; Schuckit et al, 2012). El bajo

nivel de respuesta al alcohol se ha asociado con polimorfismos del GABRA2 (Roh et al., 2011).

- Impulsividad:

La impulsividad se refiere a una predisposición para responder ante estímulos de forma rápida y no planificada, sin tener en cuenta las consecuencias negativas de estas respuestas (Potenza, 2007). Su componente hereditario es muy elevado, y se relaciona con las conductas adictivas en general, y el alcoholismo en particular (Rubio et al., 2007, 2008). Se ha relacionado con polimorfismos del sistema gabaérgico (GABRA2) (Villafuerte et al, 2012), colinérgico (CHRM2) (Hendershot et al., 2011), serotoninérgico (HTR2A) (Jabubczyk et al, 2012) y dopaminérgico (Taq1 A en el gen ANKK1, cercano al gen DRD2) (Blum et al, 2011).

- La onda p300:

La onda P300 que aparece a los 300 ms del potencial evocado es de menor amplitud en alcohólicos y en hijos de alcohólicos (Hill et al., 1995), lo que se interpreta como una disminución en los mecanismos cerebrales inhibitorios. Polimorfismos genéticos relacionados con el receptor dopaminérgico DRD2, con los receptores muscarínicos colinérgicos, con receptores glutamatérgicos y con el GABA, han sido relacionados con la onda p300 en sujetos con TUA (Zlojutro et al, 2011).

- Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal:

El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, a través del factor liberador de corticotrofina y los glucocorticoides ejerce una potente influencia en las vías cerebrales implicadas en los procesos adictivos (Uhart y Wand, 2008). Variantes en el gen del receptor de la hormona liberadora de corticotropina, y los genes Per1 y Per2 se asocian con un mayor consumo de alcohol ante la presencia de eventos vitales negativos (Dick y Kendler, 2012).

- Enzimas metabolizadoras del alcohol:

Un sistema de metabolización del alcohol que tiende a acumular acetaldehído produce una respuesta desagradable ante el consumo de alcohol, lo que protege frente a la ingesta abusiva de alcohol. Se han identificado dos polimorfismos protectores frente al abuso y dependencia de alcohol, sobre todo en poblaciones asiáticas [uno se encuentra en el gen ADH1B, codificador de la enzima alcohol deshidrogenasa (Bierut et al, 2012), el otro es una variante del gen ALDH2 (Baik et al, 2011)].

- Alteraciones electroencefalográficas:

En individuos alcohólicos desintoxicados se puede apreciar un exceso de actividad eléctrica de alta frecuencia en el EEG. Este mismo patrón ha sido observado en hijos varones de alcohólicos (Ehlers y Schuckit, 1991).

- Neuroimagen funcional:

Se ha descrito mediante el empleo de la neuroimagen funcional que los estímulos visuales relacionados con el alcohol generan una respuesta más intensa que la generada por los estímulos neutros a nivel de las siguientes estructuras: el NAC, el córtex cingulado anterior (CCA), el córtex prefrontal dorsolateral (CPDL), córtex orbitofrontal (COF, hipocampo e ínsula. En el caso de los estímulos olfativos las estructuras activadas son: el NAC, el CPDL, el estriado dorsal, el córtex occipital y parietal, y la ínsula. Por último, la ingesta de pequeñas cantidades de alcohol se ha asociado a respuestas más intensa a nivel de: el CCA, el CPDL, el COF, la ínsula, el estriado, el cerebelo y el tálamo (Niciu y Mason, 2014).

- Sistema inmune:

Algunos estudios señalan que existe un aumento de la actividad de genes relacionados con el sistema inmune, proinflamatorios, en el cerebro del individuo alcohólico. Entre ellos se han descrito polimorfismos en el gen del sistema inmune NF-KB1, o en genes de los sistemas IL-10, IL1 y el TNF α (Crews, 2012).

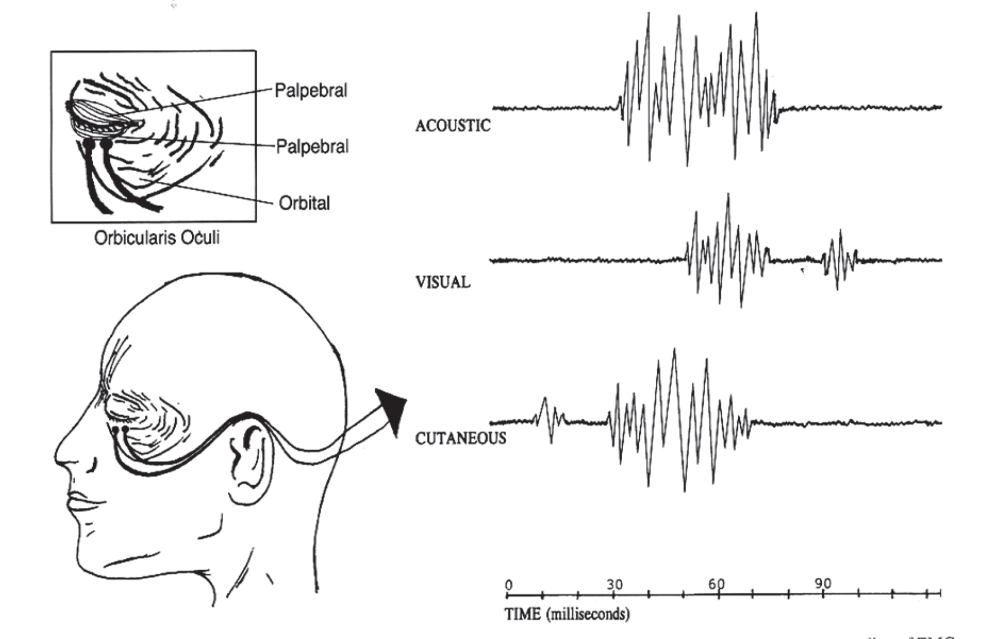
Además de todos estos factores que se han descrito hasta ahora, en los últimos años, se está estudiando si la alteración de la respuesta de sobresalto (RS) y la inhibición prepulso (IPP) de la RS, podrían constituir un marcador de vulnerabilidad/endofenotipo para el desarrollo de alcoholismo.

2. LA RESPUESTA DE SOBRESALTO

2.1. Concepto de la respuesta de sobresalto

La respuesta de sobresalto (RS) es una contracción muscular rápida, involuntaria y refleja de los músculos faciales y de las extremidades, que sigue un patrón de progresión rostro-caudal, y que es provocada por un estímulo repentino e intenso, que puede ser de cualquier modalidad sensorial: acústica, visual, olfatoria, somato-sensorial o vestibular (Landis y Hunt, 1939). El patrón de la RS consiste en el cierre palpebral y la contracción de la musculatura facial, cervical y esquelética, así como en una detención de las conductas ya iniciadas, y una aceleración de la frecuencia cardíaca. La respuesta habitual consiste en una breve flexión, más marcada en la mitad superior del cuerpo (Valls-Solé, 2004).

Figura 2. EMG del cierre del ojo producido por estímulos auditivos, visuales o cutáneos



La RS se produce como consecuencia de la activación involuntaria de distintas estructuras del tronco cerebral que forman parte de la sustancia reticular bulbo-pontina (SRBP) (Thompson, 1992). Se sigue, habitualmente, de un proceso más elaborado de integración central de la información sensorial, que se conoce con el nombre de reacción de orientación (RO) (Valls-Solé, 2004). En esta fase se puede observar un cambio de comportamiento que prepara al individuo para la defensa o el ataque, lo que sugiere una función protectora de la RS frente al posible daño procedente de una amenaza. Pero además, la magnitud de la RS puede ser modulada por una gran variedad de condiciones internas o externas y, en las condiciones experimentales idóneas, puede ser incrementada o atenuada, por lo que también se ha planteado que la RS podría servir como una herramienta útil para evaluar los mecanismos implicados en la plasticidad de la respuesta sensoriomotora. Por último, se ha usado en el campo de la Psicología, sometida a influencias de varios orígenes, como el estado emocional, la atención, o la actividad mental, como un índice de los cambios emocionales tales como el miedo, la aversión, o el placer (Lang et al., 1990; Grillon et al., 1991).

La RS está presente en todos los mamíferos. Además, en los animales filogenéticamente inferiores, tanto vertebrados como invertebrados, se han estudiado respuestas de “huida rápida” que comparten la mayor parte de las características de la RS de los mamíferos. Un ejemplo de este tipo lo constituyen los peces, en los que se ha encontrado una RS de tipo olfatorio (Eaton et al., 1991).

En los seres humanos, la RS se define operacionalmente como el pico de respuesta en el electromiograma (EMG) del músculo orbicular del ojo, provocado por la presentación de estímulos breves e intensos, y que es monitorizado mediante unos pequeños

electrodos que se colocan en la zona cutánea del párpado inferior (Hutchinson, 1997). La RSA aparece con estímulos acústicos de una intensidad superior a los 80 dB y de instauración brusca (Pilz et al., 1988), y presenta una latencia corta de 10 ms (Caeser et al., 1989).

Figura 3. Aparato empleado para la evaluación de la RS



Aunque la RS se puede obtener a través de distintas modalidades sensoriales, la mayoría de la información recogida en mamíferos, especialmente en ratas, ratones, gatos y humanos, acerca de la neurobiología de la RS, proviene de la Respuesta de Sobresalto Acústica (RSA). La RSA adquiere su funcionalidad inmediatamente después del desarrollo del sentido del oído. La magnitud y la latencia de la RSA van a depender de la intensidad del estímulo presentado (Pilz et al., 1988), el intervalo interestímulo

(Davis, 1970) y la conducta motora en ejecución (Plappert et al., 1993). También puede influir sobre ella diferencias genéticas (Paylor y Crawley, 1997), los ritmos circadianos (Chabot y Taylor, 1992), y el ambiente [por ejemplo la presencia de un ruido de fondo (Hoffman y Fleshler, 1963) o una iluminación potente (Walker y Davis, 1997)] y los fármacos (Schächinger et al., 1999). Está también modulada por cambios en el estado perceptivo o emocional del organismo: la magnitud de la RSA puede ser incrementada por estímulos aversivos (Davis et al., 1997), y por la ansiedad y el miedo (Stritzke et al., 1995; Grillon et al., 1991), y puede ser atenuada por la presentación repetida de estímulos de sobresalto (habitación) (Davis y File, 1984), por la presentación previa de un prepulso [esto es lo que se conoce con el nombre de inhibición prepulso (IPP)] (Hoffman and Ison, 1980), o por un afecto positivo (Lang et al., 1990). Se ha estudiado asimismo, el efecto de múltiples fármacos sobre la magnitud de la RSA. En líneas generales, las sustancias ansiogénicas (Fendt et al., 1994; Grillon et al., 1994) incrementan la RSA, mientras que las sustancias que reducen la excitabilidad global del SNC (como el etanol o las benzodiazepinas) (Berg y Davis, 1984; Grillon et al., 1994) atenúan la RSA.

2.2. Correlato neurobiológico de la RS

La mayoría de los estudios realizados en animales de experimentación concluyen que la RS se genera en el tronco del encéfalo. Esto se ha establecido a partir de la observación de que la RS persiste en gatos descerebrados a nivel del colículo superior (Forbes y Sherrington, 1914), y en niños anencefálicos e individuos con lesiones masivas del mesencéfalo. De todo ello se puede inferir que la RS se genera a nivel del tronco del encéfalo por debajo del colículo superior.

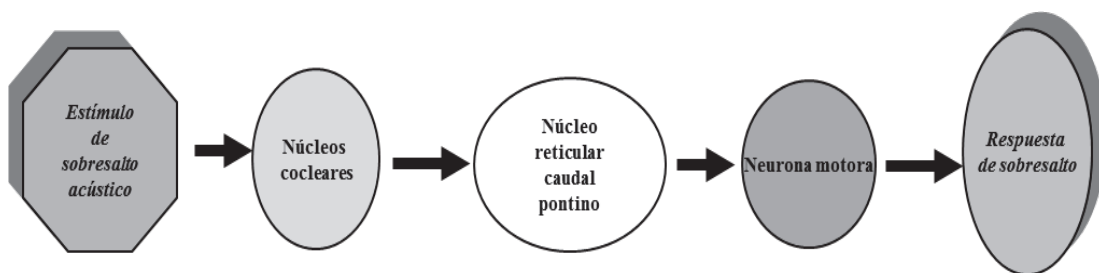
El circuito primario de la RS ha sido objeto de controversia durante muchos años, aunque en la actualidad está aceptada la hipótesis de que la RS se genera a nivel de la SRBP medial, más concretamente en el núcleo reticular caudal de la protuberancia (NRCP) (Leitner et al., 1980; Davis et al, 1982). El circuito regulador de la RSA estaría formado por el nervio estatoacústico, el núcleo coclear ventral, el núcleo dorsal del lemnisco lateral, el NRCP, la interneurona espinal, la motoneurona del asta anterior de la médula espinal, los nervios periféricos y el músculo (Davis et al., 1982).

A través de diversos estudios electrofisiológicos y anatómicos, se ha podido comprobar que es una subpoblación de neuronas gigantes de la SRBP, localizadas en el NRCP, las que juegan un papel preponderante en la modulación de la RS. Estas neuronas no son específicas para una determinada modalidad sensorial (Wu et al., 1988) y responden también a aferencias sensoriales distintas de las auditivas. Reciben estímulos acústicos directos de distintos núcleos de la vía auditiva (del núcleo coclear ventral y dorsal, de la oliva lateral superior, del núcleo coclear profundo y de un ganglio localizado dentro del nervio estatoacústico) (Lingelhöhl y Friauf, 1994; Lee et al., 1996), y proyectan hacia motoneuronas faciales, craneales y espinales (Lingelhöhl y Friauf, 1994), pudiendo ser consideradas como una interfase sensoriomotora entre los componentes facial y somáticos de la RSA. Koch y sus colaboradores han demostrado que la magnitud de la RSA se correlaciona significativamente con el número de neuronas gigantes en el NRCP (Koch et al., 1992). Estas neuronas se caracterizan por un elevado umbral de excitación (75 dB), un potencial excitatorio postsináptico (PEPS) medio de corta duración (2,6 ms) y un corto pico de latencia (44 ms). Las células gigantes del NRCP muestran una relativa baja resistencia de membrana y un prolongado tiempo de

membrana (Wagner y Mack, 1998), lo que indica un breve umbral de disparo y la capacidad de integrar temporalmente varias conexiones sinápticas.

En la actualidad y, de acuerdo a lo expuesto hasta ahora, el modelo más aceptado de circuito primario del RSA es aquél donde el NRCP sería el más importante interconector sensoriomotor, y recibiría sinapsis excitatorias a diferentes latencias de distintas estructuras cerebrales. La conexión del Núcleo Coclear Profundo al NRCP tendría la latencia más corta y excitaría, por tanto, de una manera más rápida a las neuronas gigantes del NRCP (Koch, 1999).

Figura 4. Circuito primario de la Respuesta de Sobresalto



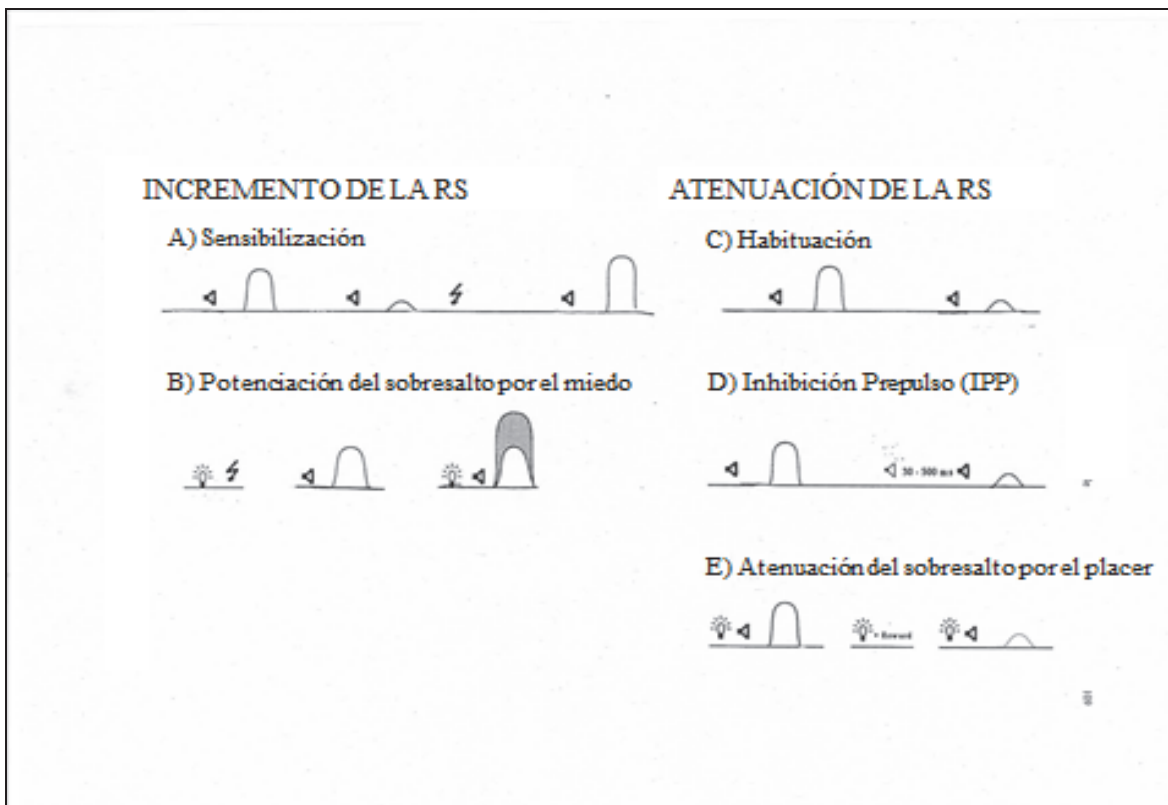
Existen una gran variedad de neurotransmisores implicados en la RS. Entre otros, la norepinefrina (NE) (Davis et al., 1988), la serotonina (5-HT) (Davis et al., 1988 bis; Nanry y Tilson, 1989), la dopamina (DA) (Davis, 1987), el glutamato (GLU) (Ebert y Koch, 1992) y el ácido γ -amino-butírico (GABA) (Kungel et al., 1994; Birnbaum et al., 1997). Con respecto a la DA, se ha visto que los agonistas dopaminérgicos incrementan la amplitud de la RS, mientras que los antagonistas dopaminérgicos, la disminuyen (Hughes, 1984). También la serotonina juega un papel importante en la modulación de la RS; se ha demostrado que la depleción farmacológica de 5-HT o las lesiones electrolíticas de la Núcleos del Rafe medio y dorsal, producen un incremento de la RS

(Davis, 1984, bis). Los estudios neurofarmacológicos han revelado que probablemente sea el GLU el neurotransmisor excitatorio más importante implicado en la regulación de la RS a nivel de la sinapsis entre la vía acústica y las neuronas del NRCP, principalmente a través de los receptores ionotrópicos rápidos del subtipo α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA) (Ebert y Koch, 1992), a pesar de que los receptores N-metil-d-aspartato (NMDA) también contribuyen a la producción de la RSA a nivel del NRCP (Krase et al., 1993; Miserendino y Davis, 1993). Finalmente, en relación al GABA, se ha visto que los potenciales evocados acústicos de las neuronas del NRCP son inhibidos por el GABA (Kungel et al., 1994) y que la RSA puede incrementarse por el bloqueo de receptores GABA a nivel del NRCP (Birnbaum et al., 1997), lo que indica, en líneas generales, que el neurotransmisor GABA ejerce un efecto inhibitorio sobre la RSA.

2.3. Plasticidad de la RS

A pesar de la relativa simplicidad del circuito neuronal que canaliza la RS, ésta posee diversas características que le confieren una notable plasticidad. Cabe destacar, por ser las más relevantes, la habituación, la sensibilización, la modulación por el prepulso, la potenciación del sobresalto por estímulos aversivos y la atenuación por estímulos placenteros (Koch, 1999).

Figura 5. Plasticidad de la RS (Koch, 1999)



2.3.1. Incremento de la RS

La RSA se incrementa en situaciones de amenaza o en la presencia de un evento aversivo. De esta manera, en los estudios de experimentación animal se ha observado que la presencia de señales que predicen eventos aversivos (Davis et al., 1993), la presentación de sonidos de alta intensidad (Schanbacher et al., 1996), la exposición a una iluminación brillante (Walker y Davis, 1997) y la aplicación de choques eléctricos plantares (Davis, 1989), incrementan la RSA. En los seres humanos, la RSA se ve incrementada en los trastornos de ansiedad (Grillon et al., 1994, 1996, 1997), en el Trastorno por estrés postraumático (TEPT) (Morgan et al., 1996), ante la presencia de una ansiedad anticipatoria cuando se prevé que se va administrar algún estímulo

aversivo (Grillon et al., 1991; Curtin et al., 1998), ante la presencia de un olor desagradable (Ehrlichman et al., 1995), o mientras se visualizan imágenes aversivas (Lang et al., 1990; Rubio et al., 2008). La sensibilización y la potenciación del sobresalto por estímulos aversivos son las dos modalidades que se asocian a un incremento de la RS.

- Sensibilización

La sensibilización es el incremento de la RS que refleja una respuesta inmediata a un estímulo aversivo o a un peligro actual, y que se cree que está mediada por un proceso de facilitación heterosináptica (Kandel, 1976).

La amígdala juega un papel importante en el proceso de sensibilización (Fendt et al., 1994; Schanbacher et al., 1996). La sensibilización de la RSA influye sobre el circuito primario del sobresalto a nivel del NRCP (Boulis y Davis, 1989; Davis et al., 1982), probablemente a través de una proyección directa que se extiende desde la parte medial del núcleo central de la amígdala y desciende al NRCP (Koch y Ebert, 1993). Existen también núcleos intermedios entre la amígdala y el NRCP que contribuyen a la sensibilización, como el núcleo gris periacueductal (Fendt et al., 1994, bis), el núcleo tegmental laterodorsal (Krase et al., 1994; Kungel et al., 1994), y el núcleo profundo mesencefálico (Frankland y Yeomans, 1995).

El incremento de la RSA por eventos aversivos podría estar mediado por la liberación de las hormonas de estrés o por neurotransmisores que no afectan directamente al NRCP, pero que facilitan la transmisión neuronal en la vía que regula la RSA. De hecho, se cree que la hormona corticotropina (CRH) (Lee et al., 1994), la

colecistoquinina (Fendt et al., 1995), la sustancia P (Krase et al., 1994; Frankland et al., 1997) y la NE (Fendt et al., 1994) podrían estar implicados en el proceso de sensibilización de la RS.

- Potenciación de la RS por estímulos aversivos:

El paradigma de la potenciación de la RS por estímulos aversivos fue introducido en 1951 (Brown et al., 1951) y fue estudiada a fondo posteriormente por Davis (Davis et al., 1993). A diferencia de la sensibilización de la RSA que refleja una respuesta inmediata a un estímulo aversivo o a un peligro actual, la potenciación de la RS por estímulos aversivos se refiere al incremento de la RS cuando se predice la aparición de un evento aversivo o amenazante (Grillon y Davis, 1997). Para conseguir inducir una potenciación de la RS por estímulos aversivos, los animales son entrenados para asociar estímulos neutros, por ejemplo, una luz o un tono, con un estímulo aversivo, empleándose generalmente un choque eléctrico plantar. Después de asociar ambos estímulos en varias ocasiones, el estímulo condicionado (la luz o el tono) induce un estado de temor que se puede medir mediante la potenciación de la RSA. Es este estado de temor, y no la potenciación de la RSA, el que supone una respuesta condicionada a dicho estímulo condicionado. La potenciación de la RS por estímulos aversivos muestra una marcada especificidad temporal.

La base neuronal de la potenciación de la RS por estímulos aversivos ha sido investigada por varios grupos y se han descrito algunos de los circuitos a través de los cuales el miedo incrementaría la RSA. El circuito más avalado, sería aquél que implica las proyecciones desde el núcleo central de la amígdala al circuito primario de la RS (Davis et al., 1993). La asociación entre los estímulos neutros y aversivos ocurre en la

región lateral/basolateral de la amígdala (McKernan y Shinnick-Gallagher, 1997). Los receptores NMDA de la amígdala se encuentran implicados en la asociación entre los estímulos neutros y los eventos aversivos (Gewirtz y Davis, 1997), mientras que se cree que los neurotransmisores que median la vía amígdalo-reticular podrían ser el GLU y/o el CRH (Fendt et al., 1996,1997). Las proyecciones dopaminérgicas que se extienden desde el Área Tegmental Ventral a la amígdala están también implicadas en la potenciación de la RSA (Borowski y Kokkinidis, 1996; Lamont y Kokkinidis, 1998).

2.3.2. Atenuación de la RS

La habituación de la RS, la inhibición prepulso (IPP) y la atenuación de la RS por el placer son las tres modalidades que se asocian a un incremento de la RS.

- Habitación:

La habituación de la RS se refiere a la reducción exponencial de la magnitud de la RSA después de que un estímulo de sobresalto inicialmente novedoso, es presentado en repetidas ocasiones y a una velocidad lo suficientemente pequeña, como para producir adaptación sensorial o fatiga de los receptores (Christoffersen, 1997). Normalmente, se produce habituación de la RSA después de 2-6 estímulos, cuando el estímulo es presentado cada 20 minutos (Brown, 1976). Existen dos formas de habitación: la habitación a corto plazo o intrasesión, que se refiere al descenso de la magnitud de la RSA que sigue a la presentación repetida de estímulos de sobresalto dentro de una única sesión, y una habitación a largo plazo o intersesión, que se refiere a la reducción de la magnitud de la RSA a través de varias sesiones.

La teoría más influyente sobre la habituación es la *teoría del proceso dual* (Groves y Thompson, 1970), la cual postula la existencia de dos mecanismos independientes, y opuestos, en el SNC (habituación y sensibilización), cuya interacción daría como resultado un descenso en la magnitud de la RS a través de los diferentes ensayos. De acuerdo con esta teoría, se asume que cada estímulo de sobresalto presenta ambas propiedades, sensibilización y habituación (Leaton y Cranney, 1990), y que la RSA es el resultado de la interacción de estos dos procesos.

Dentro de los mecanismos neuronales implicados en la habituación a corto plazo, se cree podrían ser importante las aferencias de las neuronas del núcleo coclear a las neuronas del NRCP (Pilz y Schnitzler, 1996). Los substratos neuronales involucrados en la habituación a largo plazo de la RSA incluyen la formación reticular mesencefálica (Jordan, 1989), el cerebelo medio (Leaton y Supple, 1991), la sustancia gris ventral periacueductal (Borszcz et al., 1989) y diferentes áreas corticales (Groves et al., 1974).

- Inhibición prepulso

El fenómeno de la inhibición prepulso (IPP) se refiere a la reducción de la magnitud de la RSA cuando se presenta un estímulo prepulso de baja intensidad, que puede ser de diversas modalidades sensoriales, como táctil (Pickney, 1976), visual (Campeu y Davis, 1995) o acústica (Hoffman e Ison, 1980), entre 30 y 500 ms antes del estímulo de sobresalto. Mientras que los prepulsos presentados en intervalos cortos (<500 ms) antes del estímulo de sobresalto tienen efectos inhibitorios, los prepulsos presentados en intervalos largos (>1.400 ms) facilitan la RS (Graham, 1975). Existe una IPP intramodal (pulso y prepulso son de la misma modalidad sensorial) y una IPP intermodal (pulso y prepulso son de modalidades sensoriales distintas), y ambas han sido descritas tanto en

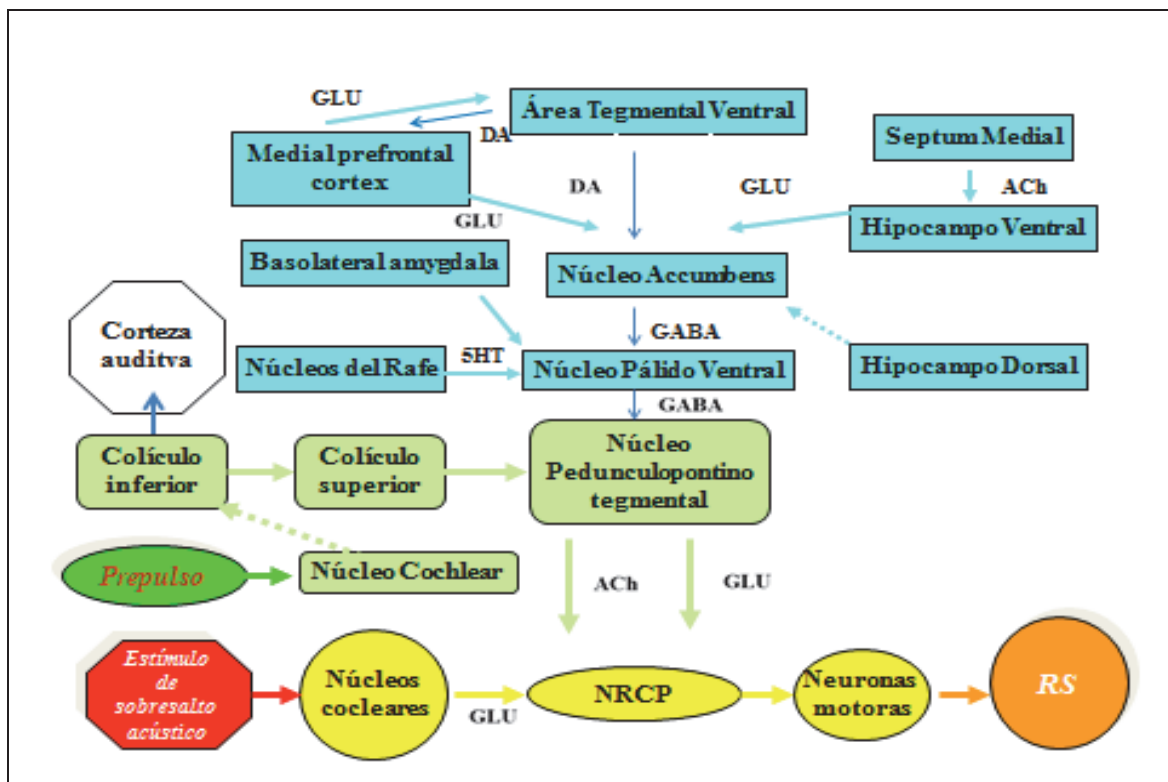
ratas como en humanos (Braff et al., 1992). La IPP se utiliza como una medida operacional de los mecanismos de filtrado sensoriomotor y se cree que puede ser importante en los procesos atencionales (Geyer et al., 1990; Swerdlow et al., 1994).

La IPP no es una forma de condicionamiento. No depende de un aprendizaje o de experiencias previas, y ocurre desde la primera serie prepulso-pulso. El efecto inhibitorio es probablemente consecuencia del desplazamiento atencional requerido para procesar la información vehiculada por el estímulo de prepulso (Graham, 1975; Blumenthal and Flaten, 1994). La reducción de la magnitud de la RSA por un prepulso se acompaña normalmente de una reducción en el pico de latencia de la RSA (Hoffman e Ison, 1980; Swerdlow et al., 1992). La exposición repetida a prepulsos no reduce la capacidad de los siguientes respulsos para inhibir la RSA (Wu et al., 1984; Blumenthal et al., 1997). La IPP se incrementa con el aumento de la intensidad del prepulso y es máxima cuando la duración del prepulso es de 10-20 ms (Reijmers y Peeters, 1994). El intervalo interestímulo óptimo entre el prepulso y el pulso es similar en ratas (100 msec) (Hoffman e Ison, 1980) y en humanos (120 msec) (Graham y Murray, 1977). La IPP se expresa como la diferencia, porcentual o absoluta, entre la magnitud de la RSA en ausencia de prepulso y la magnitud de la RSA en presencia de prepulso (Davis, 1988).

El circuito de la IPP está bien definido bien en los modelos de experimentación animal (Koch y Schnitzler, 1997). Las estructuras neurológicas que estarían implicadas en la IPP son: las partes más bajas del sistema auditivo ascendente (Núcleo Coclear, Complejo de la Oliva Superior y Núcleo del Lemnisco Lateral), el Colículo Inferior, el Colículo Superior, las proyecciones desde el Núcleo Subtalámico y el Núcleo Pálido

Interno al Núcleo Tegmental Pedunculopontino (NTPP), y las neuronas colinérgicas que proyectan desde el NTPP al NRCP. Los neurotransmisores inhibitorios (GABA y glicina) jugarían un papel importante en la modulación de la IPP a nivel del NRCP (Koch y Friauf, 1995).

Figura 6. Circuito hipotético mediador de la IPP (Koch, 1999)



Según Swerdlow y sus colaboradores (1992) el NAC juega un papel crucial en la regulación de la IPP. El NAC recibe una densa inervación dopaminérgica del ATV y una proyección directa desde el hipocampo ventral (Swerdlow et al., 1992). También parece regular la IPP la interacción presináptica DA-GLU a nivel del NAC (Wan y Swerdlow, 1996). Asimismo, las aferencias glutamatérgicas de la corteza prefrontal

medial también juegan un papel importante en la regulación de la liberación de DA a nivel del NAC y en la regulación de la IPP (Hazlett et al., 1998).

Con respecto a la neurotransmisión que regula la IPP, el hallazgo más significativo en los estudios de experimentación animal es, que se produce una interrupción de la IPP bajo la influencia de un sistema mesoaccumbico dopaminérgico sobreactivado (Swerdlow et al., 1994). Sin embargo, los déficits de la IPP también se han visto después del bloqueo de los receptores 5HT2 (Sipes y Geyer, 1994) o el estímulo de los receptores 5HT1 (Rigdon y Weatherspoon, 1992) de la serotonina, después del bloqueo del sistema noradrenérgico (Saitoh et al., 1986), del “knockout” de los receptores α 2-noradrenérgicos (Sallinen et al., 1998), de la estimulación de los receptores α 1-adrenérgicos (Carasso, 1998) y del bloqueo no-competitivo de los receptores NMDA (Kretschmer y Koch, 1998) o del bloqueo de los receptores NMDA en los sitios de unión de la glicina (Furuya y Ogura, 1997).

La IPP está reducida en una gran variedad de trastornos neuropsiquiátricos, caracterizados por una reducción en las habilidades para discriminar información sensorial, motora o cognitiva irrelevante. Ha sido bien establecida la reducción de la IPP en la esquizofrenia (Weike et al., 2000), pero también ha sido descrita en otras patologías neuropsiquiátricas como la enfermedad de Huntington (Muñoz et al., 2003), el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) (Hoening et al., 2005), el Síndrome de la Tourette (Smith y Lee, 1989), el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) (Castellanos et al., 1996), y en los niños con enuresis (Baeyens et al., 2006). Los déficits de la IPP reflejan, a veces, un déficit en el filtrado sensoriomotor, y a veces,

una alteración en la atención (Campeu y Davis, 1995, bis). En los seres humanos, la IPP se incrementa si los sujetos atienden al prepulso (Jennings et al., 1996).

- Atenuación de la RS a través de estímulos placenteros

Lang y sus colaboradores (1990) han encontrado que en los seres humanos la magnitud de la RSA se incrementa en un contexto aversivo, de temor o ansiedad, y se atenúa en contextos emocionales placenteros (Lang et al., 1990). Se ha visto también una atenuación de la RSA en estos contextos placenteros en animales (Schmid, 1995). Este efecto se conoce con el nombre de atenuación de la RS a través de estímulos placenteros y, probablemente, refleja un mecanismo de filtrado de la RSA, dependiente del estado emocional. Se cree que la atenuación de la RS por el placer podría estar mediada por el circuito meso-accumbico-palidal (Koch et al., 1996).

3. LA RSA EN LOS TRASTORNOS POR USO DE ALCOHOL

Hasta la fecha, se han publicado diversos trabajos centrados en la RS y la IPP, tanto con animales [especialmente ratas (Jones et al., 2000; Chester et al., 2003, 2004, 2005) y ratones (Chester et al., 2007), pero también peces cebra (Dlugos y Rabin, 2003; Carvan et al., 2004) y monos rhesus (Schneider et al., 2013)], como en población clínica [individuos con dependencia de alcohol abstinentes en el momento de la evaluación (Schellekens et al., 2012), individuos con dependencia de alcohol con un Síndrome de Abstinencia Alcohólica (SAA) (Keedwell et al., 2001), individuos con un consumo perjudicial de alcohol (Hutchison et al., 2003), individuos sanos con un consumo social de alcohol (Grillon et al., 1994), niños y adolescentes (Grillon et al., 1997) y adultos jóvenes (Grillon et al., 2000) con antecedentes parentales de alcoholismo]. A continuación revisamos todos estos estudios.

3.1. Estudios en modelos animales de experimentación

3.1.1. Estudios animales que evalúan la magnitud de la RS y la IPP en distintos aspectos relacionados con el consumo de alcohol

Varios grupos de investigación han utilizado el paradigma de la RS y la IPP para evaluar distintos aspectos relacionados con el consumo de alcohol. En líneas generales se ha considerado que el test de la RS podría ser utilizado como un correlato conductual de los efectos del alcohol a nivel central y que podría constituir una medida sensible para evaluar los cambios en el SNC durante el SAA.

- Estudios en los que se evalúan los efectos de la administración aguda y crónica de alcohol sobre la RS y la IPP

Diversos autores se han centrado en explorar los efectos de la exposición aguda de alcohol sobre la RS y la IPP. Aunque en líneas generales se ha tendido a describir que la exposición aguda al alcohol produce una atenuación de la RS en los modelos de experimentación animal (Pohorecky et al., 1976, 1986; Pohorecky and Roberts, 1991, 1992; Wecker e Ison, 1984; Rassnick et al., 1992; Popova e Ivanova, 2002; Owens et al., 2003; Brunell y Spear, 2006; Pian et al., 2008), lo que se ha tendido a explicar cómo el efecto neurotóxico del alcohol en el SNC, también se han descrito los resultados contrarios (Stanley-Cary et al., 2002; Lewis y Gould, 2003). Esta discrepancia se debería al efecto bifásico del alcohol, de manera que a dosis bajas, tendría un efecto desinhibitorio e incrementaría la magnitud de la RS, mientras que a dosis más altas produciría inhibición a nivel central y suprimiría la RS (Stanley-Cary et al., 2002; Lewis y Gould, 2003). Además, se han descrito diferencias de la RS durante la exposición al alcohol, en función del sexo, con una mayor magnitud de la RS entre los machos, y una

disminución de la RS entre las hembras (Reilly et al., 2009). En los estudios en los que se ha evaluado la exposición crónica al alcohol, no se han visto modificaciones significativas de la RS con respecto a la exposición aguda (Pohorecky et al., 1976, 1986; Pohorecky and Roberts, 1992). En los peces cebra también se ha descrito una atenuación de la RS tras la exposición al alcohol (Dlugos y Rabin, 2003; Carvan et al., 2004).

Los resultados relacionados con la IPP han sido inconclusos. Aunque la mayoría tienden a señalar que la IPP no se vería afectada en los animales expuestos al alcohol (Rassnick et al., 1992; Sandback et al., 2000; Brunell y Spear, 2006), se han reportado incrementos (Pian et al., 2008) y reducciones (Ehlers et al., 2013) de la IPP tras la exposición al alcohol.

- Estudios en los que se evalúan los efectos del SAA tras la administración aguda o crónica de alcohol, sobre la RS y la IPP

No se pueden extraer conclusiones fiables con respecto a los efectos del SAA sobre la magnitud de la RS durante el SAA, puesto que se han descrito resultados opuestos, con algunos estudios en los que se describe un incremento (Pohorecky et al., 1976; Pohorecky and Roberts, 1991, 1992; Rassnick et al., 1992; Macey et al., 1996; Vandergriff et al., 2000; van Erp et al, 2001), y otros en los que se encuentra una disminución (Gilliam y Collins, 1986; Sandback et al., 2000; Brassler y Spear, 2002; Slawecki y Ehlers, 2005; Slawecki et al, 2006) de la magnitud de la RS durante el SAA. Aun así, en líneas generales se tiende a señalar que el incremento de la magnitud de la RS durante el SAA reflejaría el estado de hiperexcitabilidad del SNC que se produce durante el SAA, y las diferencias encontradas en los estudios podrían estar

condicionadas por el patrón temporal o la duración a la exposición de alcohol (Mejia-Toiber et al., 2014). Se han detectado diferencias en función del sexo con respecto a la magnitud de la RS durante el SAA, siendo los machos los que responderían con mayores incrementos de la RS (Reilly et al., 2009).

También se han descrito resultados contrapuestos con respecto a la afectación de la IPP durante el SAA, con estudios en los que no se encontraron modificaciones significativas (Sandback et al., 2000; Cabral et al., 2006), y otros en los que se observaron una disminución (Rassnick et al., 1992), o un incremento (Slawecki y Ehlers, 2005, Slawecki et al., 2006) de la IPP durante el SAA, si bien se ha descrito que la IPP basal podría determinar los cambios conductuales y neuroquímicos asociados al SAA (Kayir et al., 2010).

Por último, durante el SAA también parece existir una alteración de la potenciación del sobresalto por estímulos aversivos (Stephens et al., 2005; Silva y Nobre, 2014).

- Estudios en los que se evalúa la magnitud de la RS y la IPP basal como factor predictivo de un incremento en el consumo de alcohol

Dos estudios concluyen que la magnitud de la RS y la IPP basal en ratas “naive” para el alcohol podrían constituir un importante predictor del consumo voluntario y preferencia por el alcohol (Sandbak et al., 2000; Rasmussen y Kincaid, 2015).

3.1.2. Estudios en los que se ha evaluado la RS y la IPP tras la exposición a alcohol durante el periodo prenatal y postnatal

Otro punto en el que se ha centrado la investigación sobre el paradigma de la RS y la IPP es en el de los efectos de la exposición al alcohol en la etapa prenatal y postnatal temprana.

- Estudios de la RS y la IPP tras la exposición prenatal a alcohol

La mayoría de los estudios coinciden en señalar que la exposición prenatal al alcohol se asociaría con una demora en la adquisición (Hård et al., 1985) y un incremento en la magnitud de la RS (Potter y Bernston, 1987; Schneider et al., 2013). Estos resultados no se han podido confirmar en otro estudio, en el que no se encontró una interacción entre la exposición materna a metanol y la amplitud de la RS (Stanton et al., 1995). En relación con la IPP, se ha descrito que la exposición prenatal al alcohol produciría una disminución de la IPP (Schneider et al., 2013), si bien otros estudios no han encontrado afectación de la IPP durante la exposición prenatal al alcohol (Potter y Bernston, 1987).

- Estudios de la RS y la IPP tras la exposición postnatal temprana a alcohol

Asimismo, en varios estudios en los que se ha realizado la exposición a alcohol en la etapa postnatal temprana, tampoco se han encontrado alteraciones en la magnitud de la RS y en la IPP (Woolfrey et al., 2005 Röska y Koch, 2009).

- Estudios en los que se ha evaluado cómo la exposición prenatal a un estrés podría condicionar una futura sensibilidad a los efectos del alcohol medido a través de la RS

Se ha reportado que entre los animales expuestos a un estrés prenatal existiría una mayor sensibilidad a los efectos del alcohol, medido a través de una disminución significativa de la magnitud de la RS (DeTurck y Pohorecky, 1987).

3.1.3. Estudios genéticos en animales

Muchos de los estudios de experimentación animal en los que se ha evaluado la afectación de la RS y la IPP por el alcohol son los que emplean animales con una alta o una baja preferencia por el alcohol.

- Estudios en los que se comparan las diferencias de la RS y la IPP basal entre los animales con una alta, o una baja/nula preferencia por el alcohol

Algunos estudios se han centrado en la investigación de las diferencias en la magnitud de la RS y la IPP basal entre los animales con una alta o una baja preferencia por el alcohol. A partir de estos estudios se puede concluir que aunque existen diferencias en la RS basal entre los animales con una alta preferencia por el alcohol y los animales con una baja preferencia por el alcohol, la naturaleza de estas diferencias es incierta, puesto que se han descrito mayores (Jones et al., 2000; McKinzie et al., 2000; Chester et al., 2003, 2004; Chester y Barrenha, 2007; Acewicz et al., 2012; Powers y Chester, 2014), menores (Chester et al., 2003, 2004) o no diferencias (McKinzie et al., 2000; Chester et al., 2003) de la magnitud de la RS en los animales con una alta preferencia por el alcohol en comparación con los animales con una baja preferencia. Lo mismo sucede en el caso de la IPP basal, donde algunos estudios no encuentran diferencias (Jones et al.

2000; Acewicz et al., 2012) y otros encuentran mayores porcentajes de IPP (Chester y Barrenha, 2007) en los animales con una alta preferencia por el alcohol, en comparación con los animales con una baja preferencia.

- Estudios en los que se evalúan los efectos del alcohol sobre la RS y la IPP en función de una alta o una baja preferencia por el alcohol

Otros estudios han puesto el foco de atención en cómo el alcohol modularía la magnitud de la RS y la IPP en los animales con una alta o una baja preferencia por el alcohol. De ellos, se puede concluir que los animales con una alta preferencia por el alcohol responden de manera distinta a los animales con una baja preferencia por el alcohol, cuando son expuestos al alcohol, siendo esta respuesta dependiente de la dosis de alcohol administrada (Jones et al., 2000). Sin embargo, con relación a la IPP, aunque ha quedado establecida la existencia de una asociación genética entre la afectación de la IPP durante la exposición al alcohol y la preferencia innata por el alcohol, la naturaleza de esta afectación es incierta, ya que se han publicado resultados contrapuestos (Jones et al., 2000; Powers y Chester, 2014).

- Estudios en los que se evalúan los efectos del SAA sobre la RS y la IPP en función de una alta o una baja preferencia por el alcohol

Diversos estudios han investigado las modificaciones que experimentarían la RS y la IPP durante el SAA, tanto después de una exposición aguda (Chester et al, 2003, 2004; Chester y Barrenha, 2007), como después de una exposición crónica (Chester et al., 2005) al alcohol, en función de la preferencia por el alcohol (alta vs baja) de distintas especies de animales. Aunque la mayoría coinciden en señalar que existe una asociación genética entre la magnitud de la RS y el SAA tras la exposición aguda al alcohol, y la

preferencia innata hacia el alcohol, la naturaleza de esta interacción es incierta (Chester et al., 2003, 2004; Chester y Barrenha, 2007). Sin embargo, no se ha podido establecer la existencia de una asociación genética entre la propensión innata hacia el consumo de alcohol y la sensibilidad al SAA después de una exposición crónica al alcohol, medida a través de la RS (Chester et al., 2005). Tampoco ha podido ser establecida esta asociación genética, entre la IPP y la preferencia innata por el alcohol (Chester y Barrenha, 2007). Por último, se ha descrito que los animales con una alta susceptibilidad para desarrollar convulsiones presentan una menor reactividad a la RS (Ponomarev y Crabbe, 1999).

- Estudios en los que se evalúan las diferencias en el sobresalto potenciado por estímulos aversivos y la respuesta al estrés entre animales con una alta o una baja preferencia por el alcohol

Diversos estudios se han centrado en investigar cómo el hecho de que un animal con una alta o una baja preferencia por el alcohol, esté expuesto a una situación estresante modificaría la RS basal. Otros, focalizan su atención en las diferencias en el sobresalto potenciado por estímulos aversivos entre los animales con una alta o una baja preferencia por el alcohol. La magnitud de la RS como respuesta a la presentación de estímulos acústicos aislados en el contexto de una situación estresante se ha asociado con niveles altos de ansiedad basal, mientras que el sobresalto potenciado por el miedo envuelve un condicionamiento aversivo más específico. De todos estos estudios se puede concluir que los animales con una alta preferencia por el alcohol exhiben un mayor sobresalto potenciado por estímulos aversivos (McKinzie et al., 2000; Barrenha y Chester, 2007; Chester et al., 2014) y son más sensibles a los efectos ansiolíticos del alcohol (Barrenha et al., 2011), lo que les podría colocar en una situación de riesgo para

presentar consumos más elevados de alcohol, en comparación con los animales con una baja preferencia por el alcohol. En estos animales, el sobresalto potenciado por estímulos aversivos parece estar mediado por el NPY (Gilpin et al., 2011) y el sistema endocannabinoide (Powers et al., 2010), pero no por la corticosterona (Chester et al., 2014). Sin embargo, no se ha podido concluir de manera fehaciente que los animales con una alta preferencia por el alcohol respondan más intensamente al estrés, medido a través de la RS, ya que los resultados han sido inconclusos en este campo (Chester et al., 2006, 2008).

3.2. Estudios en seres humanos

En población clínica, los estudios se han centrado en la modulación afectiva de la RS, y en el estudio de la RS y la IPP basal en diversas circunstancias relacionadas con el consumo de alcohol (bajo los efectos del consumo de alcohol, durante el SAA aguda y demorada, y en sujetos con antecedentes parentales de alcoholismo).

3.2.1. Modulación afectiva de la RS

- Estudios de la atenuación de la RS ante señales relacionadas con el alcohol

La mayor parte de los estudios en seres humanos se han centrado en el paradigma de la modulación afectiva de la RS. Según este paradigma, la RS se ve aumentada en el contexto de afectos displacenteros y/o aversivos, mientras que se ve reducida o inhibida en el contexto de afectos placenteros y/o apetitivos (Lang et al., 1990).

Casi todos estos estudios coinciden en señalar que los individuos con dependencia de alcohol presentan una atenuación de la RS cuando visualizan imágenes o perciben estímulos relacionados con el alcohol, lo que significa que los perciben como apetitivos

(Mucha et al., 2000; Grüsser et al., 2002; Rubio et al., 2013). Han demostrado ser especialmente apetitivas las imágenes relacionadas con ambientes sociales y de bares, y las que muestran vasos y/o botellas llenas (Nees et al., 2011). Existen diversas variables clínicas que modulan la RS en presencia de imágenes relacionadas con el alcohol: 1) el tiempo de abstinencia (Saladin et al., 2002; Leménager et al., 2014); 2) el craving por el alcohol (Heinz et al., 2003); 3) las expectativas relacionadas con el consumo de alcohol (Drobes et al., 2009); 4) los antecedentes familiares de alcoholismo (Miranda et al., 2002; Rubio et al., 2013); 5) la comorbilidad con un Trastorno Antisocial de la Personalidad (Miranda et al., 2003) y el obtener puntuaciones bajas en las escalas de sensibilidad al castigo, y altas en las escalas de sensibilidad a la recompensa (Rubio et al., 2013); y 6) la historia de consumo de alcohol (Rubio et al., 2013). Además, se ha encontrado que la atenuación de la RS durante la visualización de imágenes relacionadas con el alcohol constituye un factor predictivo significativo para la recaída en el consumo de alcohol (Loeber et al., 2007; Jurado-Barba et al., 2015), y también podría predecir la respuesta a diversas estrategias farmacológicas empleadas en los TUA (Leménager et al., 2014). Se ha observado que la atenuación de la RS durante la visualización de imágenes relacionadas con el alcohol no se modifica de manera significativa a lo largo del tiempo, de manera que se ha concluido que la modulación afectiva de la RS podría constituir un proceso más duradero y persistente con respecto a la respuesta emocional ante las señales relacionadas con el alcohol (Loeber et al., 2007; Jurado-Barba et al., 2015).

Tabla 1. Estudios de la atenuación de la RS ante señales relacionadas con el alcohol

Autor; N° Pacientes	Metodología	Variables a estudio	Resultados
Mucha et al. (2000) N= 26	Alcohólicos abstinentes (n=26) MARS con imágenes relacionadas	La RS durante la visualización de imágenes aversivas, neutras, placenteras, o relacionadas con el alcohol Arousal y craving	Las imágenes relacionadas con el alcohol se procesaron de manera distinta, en comparación con las imágenes neutras y aversivas, y similar a las imágenes neutras, de acuerdo de la MARS. No se encontraron diferencias entre el tipo de imagen, en relación con el arousal y el craving de alcohol
Grüsser et al. (2002) N=29	Varones con dependencia de alcohol desintoxicados (n=11) vs varones bebedores sociales (n=10) vs controles abstemios (n=8) MARS con imágenes relacionadas con el alcohol	La RS durante la visualización de imágenes aversivas, neutras, placenteras, o relacionadas con el alcohol Craving subjetivo, arousal y Valencia emocional	Los varones con dependencia de alcohol presentaban menores magnitudes de la RS durante la visualización de imágenes relacionadas con el alcohol ($p<0.05$), a pesar de que estos sujetos percibieron las imágenes relacionadas con el alcohol como significativamente más aversivas ($p<0.05$), en comparación con los bebedores sociales y sujetos abstemios
Miranda et al. (2002) N=60	Adultos jóvenes (n=15) con o sin (n=15) una historia familiar de alcoholismo MARS sin imágenes relacionadas con el alcohol	La RS durante la visualización de imágenes aversivas, neutras, placenteras Medidas de personalidad (CPI-So, TPQ-Ns; PPI) Psicopatología y estrés psicológico (GSI, CL-90)	Los adultos jóvenes con una historia familiar de alcoholismo no mostraron la clásica potenciación del EMG durante la visualización de las imágenes aversivas, cosa que si hicieron los adultos jóvenes sin antecedentes familiares de alcoholismo La afectividad negativa autoevaluada podría explicar parcialmente esta falta de potenciación de la RS
Saladin et al., (2002) N=70	Sujetos con dependencia de alcohol, en abstinencia temprana (n=36) vs tardía (n=34) MARS después de la exposición al olfateo de alcohol vs agua	Test de la RS después de la exposición a señales relacionadas con el alcohol o agua Salivación, urgencia para beber y puntuaciones en afectividad	Los sujetos con dependencia de alcohol en abstinencia temprana exhibieron una RS aumentada durante la exposición a señales relacionadas con el alcohol, en comparación con las señales relacionadas con el agua, y a los sujetos con dependencia de alcohol en abstinencia tardía.
Heinz et al. (2003) N=38	Alcohólicos desintoxicados (n=38) MARS con imágenes relacionadas con el alcohol	La RS durante la visualización de imágenes aversivas, neutras, placenteras, o relacionadas con el alcohol Craving (OCDS) Situaciones positivas y negativas en el consumo de alcohol (IDS)	La RS durante la visualización de imágenes relacionadas con el alcohol estaba significativamente atenuada en comparación con las imágenes no placenteras, sin hallarse diferencias significativas con respecto a las imágenes neutras y placenteras Una menor magnitud de la RS ante la visualización de las

		Síntomas de abstinencia (CIWA-Ar)	imágenes relacionadas con el alcohol se correlacionó positivamente con el hecho de beber en situaciones positivas y contribuyó de manera significativa al craving Los síntomas de abstinencia se correlacionó de manera significativa tanto en las situaciones de consumo de alcohol positivas, como negativas
Miranda et al. (2003) N=62	Adultos jóvenes con DA (n=24) vs DA-TASP (n=17) vs adultos jóvenes sin DA ni TASP (n=21) MARS sin imágenes relacionadas con el alcohol	La RS durante la visualización de imágenes aversivas, neutras, placenteras Medidas de personalidad (PPI) Historia familiar de alcoholismo	Los adultos jóvenes con DA-TASP no mostraron diferencias significativas entre la magnitud de la RS durante la visualización de imágenes placenteras y no placenteras, mientras que los sujetos con DA y controles mostraron el incremento lineal normal de la magnitud de la RS desde las imágenes placenteras a no placenteras Tanto la edad de inicio del consumo regular de alcohol, como la edad del diagnóstico de TASP contribuyeron de manera significativa para predecir la RS a estímulo no placenteros
Zimmerman et al. (2004) N=60	Hijos de alcohólicos (n=30) vs sujetos sin antecedentes parentales de alcoholismo (n=30) MARS sin imágenes relacionadas con el alcohol Dos sesiones, una durante la exposición (0.6 g/kg) y otras durante la exposición a PLA	La RS durante la visualización de imágenes aversivas, neutras, y placenteras, con o sin la exposición al alcohol	Las imágenes placenteras disminuyeron la magnitud de la RS y las imágenes aversivas la incrementaron, respectivamente, pero este efecto no estaba influido ni por los antecedentes familiares de alcoholismo ni por la exposición al alcohol
Loeber et al.(2007) N=43	Pacientes con DA hospitalizados (n=43) Programa de desintoxicación de 3 semanas + 6-12 semanas de TCC	La RS durante la visualización de imágenes aversivas, neutras, placenteras y relacionadas con al alcohol Conductancia cutánea Craving de alcohol Consumo de alcohol 6 meses después del alta	La atenuación de la RS durante la visualización de imágenes relacionadas con el alcohol se mantuvo estable a lo largo del tiempo La atenuación de la RS durante la visualización de las imágenes relacionadas con el alcohol fue un predictor significativo para la recaída en el consumo de alcohol
Drobes et al. (2009) N=55	55 sujetos, la mitad con un consumo perjudicial de alcohol y la otra mitad como bebedores sociales MARS con imágenes relacionadas con el alcohol	La RS durante la visualización de imágenes aversivas, neutras, placenteras y relacionadas con al alcohol Frecuencia cardiaca y	Los participantes que notificaron expectativas más positivas relacionadas con el consume de alcohol, mostraban una mayor y más temprana RS durante la visualización de imágenes aversivas

		conductancia cutánea Puntuaciones subjetivas de Valencia emocional, arousal y dominancia dominance)	
Nees et al. (2011) N=42	Sujetos abstinentes con DA (n=21) vs controles sanos (n=21) MARS con imágenes relacionadas con el alcohol	La RS durante la visualización de las imágenes relacionadas con el alcohol que mostraban contestos físicos y sociales asociados al consumo de alcohol, e imágenes con distintos momentos del consumo de alcohol Craving, valencia emocional y arousal de estas imágenes Conductancia cutánea	Se observó una atenuación de la RS durante la visualización de imágenes relacionadas con contextos sociales relacionados con el consumo de alcohol y con botellas o vasos llenos, en los sujetos con DA en comparación con los controles sanos
Rubio et al. (2013) N=196	Pacientes desintoxicados con DA (n=98) vs controles sanos (n=98) MARS con imágenes relacionadas con el alcohol	La RS durante la visualización de imágenes aversivas, neutras, placenteras y relacionadas con el alcohol Severidad de la DA (SADQ) Craving (ACQ) SAA (CIWA-Ar) Rasgos de personalidad (SPSQR) Historia familiar de alcoholismo	En los pacientes desintoxicados con DA se observó una atenuación de la RS durante la visualización de imágenes relacionadas con el alcohol, en comparación con los controles sanos Una menor RS durante la visualización de la RS estaba influenciada por la historia de consumo de alcohol y una historia familiar positiva de alcoholismo
Leménager et al. (2014) N=74	Pacientes desintoxicados con DA (n=74) quienes fueron tratados con ACAM (n=27) vs NAL (n=35) vs PLA (n=12) MARS con imágenes relacionadas con el alcohol	La RS durante la visualización de imágenes aversivas, neutras, placenteras y relacionadas con el alcohol Craving de alcohol (OCDS) Recaída (tiempo transcurrido hasta el primer día de consumo perjudicial de alcohol y abstinencia a los 90 días de inicio del estudio)	La amplitud de la RS fue significativamente menor en respuesta a las señales relacionadas con el alcohol, en comparación con las imágenes negativas, neutras, o positivas. No se observe una correlación significativa entre la RS durante la visualización de señales relacionadas con el alcohol y el craving a alcohol Los pacientes con un menor % de días de abstinencia fueron los que mostraron una mayor atenuación de la RS durante la visualización de imágenes relacionadas con el alcohol Una mayor magnitud de la RS durante la visualización de la RS se asoció con menores tasas de recaída en tratamiento con ACAM, mientras que aquellos

			pacientes con una menor magnitud de la RS durante la visualización de la RS se asoció con una menor probabilidad de recaída en tratamiento con NAL
Jurado-Barba et al. (2015) N=172	Pacientes con DA (n=98) vs controles sanos (n=72) Asistencia a un programa de desintoxicación durante 2-3 semanas + 12 semanas de TCC MARS con imágenes relacionadas con el alcohol	La RS durante la visualización de imágenes aversivas, neutras, placenteras y relacionadas con el alcohol Severidad de la DA (SADQ) Craving (CAQ) Síntomas de abstinencia (CIWA-Ar) Consumo de alcohol a las 12 semanas de seguimiento	Los pacientes con DA mostraron una menor magnitud de la RS, basalmente y a las 12 semanas de seguimiento, durante la visualización de las imágenes relacionadas con el alcohol Una menor magnitud de la RS durante la visualización de las imágenes relacionadas con el alcohol y las imágenes aversivas predecían la recaída

ACAM= Acamprosato; ACQ= Alcohol Craving Questionnaire; CBT= Cognitive Behavioural Therapy; CIWA-Ar= Clinical Institute Assessment for Alcohol Drinking; CPI-So= California Personality Inventory Socialization Scale; DA= Dependencia de alcohol; EMG= Electromyogram; IDS= Inventory of Drinking Situations; MARS= Modulación afectiva de la RS; NAL= Naltrexone; OCDS= Obsessive Compulsive Drinking Scale; PLA= Placebo; PPI= Psychopathic Personality Inventory; RS= Respuesta de sobresalto; SADQ= Severity of Alcohol Dependence Questionnaire; SPSRQ= Sensitivity to Punishment and Sensitivity to reward Questionnaire; TASP= Trastorno Antisocial de la Personalidad; TPQ-Ns= Tridimensional Personality Questionnaire Novelty seeking scale.

- Estudios relacionados con el efecto del alcohol sobre el sobresalto potenciado por estímulos aversivos

El paradigma de la modulación afectiva de la RS también ha sido empleado para evaluar el efecto que tiene el alcohol sobre la disminución de la respuesta al estrés, mecanismo que se ha postulado implicado en el desarrollo de la dependencia de alcohol. De acuerdo a esta idea la intoxicación etílica reduciría la respuesta emocional a los estímulos aversivos mediante la supresión de la reactividad autonómica que se produce en respuesta a un estrés, lo que podría contribuir a potenciar los efectos reforzantes del alcohol, particularmente cuando el individuo bebe en contextos potencialmente estresantes (Sher y Levenson, 1982). Además de esta teoría, se ha desarrollado una alternativa, que aduce que la intoxicación etílica reduciría la capacidad atencional del individuo, distribuyendo aquellos mecanismos atencionales restantes en base a la “saliencia” del estímulo que compite por captar la atención del individuo que se encuentra bajo los efectos del alcohol. De esta manera, cuando se consume alcohol bajo circunstancias estresantes, pero en presencia de estímulos “distractores” y presumiblemente benignos, la limitada capacidad atencional que presenta el individuo intoxicado acarrearía una desviación de la atención desde el estímulo estresor hacia el estímulo distractor, reduciéndose de esta manera la respuesta al estrés. Por el contrario, si el alcohol es consumido en ausencia de estímulos competitivos, esta disminución de la respuesta al estrés no se observaría, e incluso podría verse aumentada, dado que el foco de la atención permanecería centrado en el estímulo estresante (Steele y Josephs, 1990; Joseph y Steele, 1990). Dado que el paradigma de la modulación afectiva de la RS constituye una valiosa herramienta para evaluar la respuesta emocional a un estímulo, numerosos autores se han centrado en el estudio del papel que desempeñaría el alcohol en la regulación del sobresalto potenciado por estímulos aversivos.

A partir de estos estudios, a día de hoy ha quedado establecido que el consumo de alcohol produce una atenuación del sobresalto potenciado por estímulos aversivos, lo que se traduce en que el consumo de alcohol se asocia a una reducción de la respuesta al estrés, si bien esta atenuación solo sería evidente cuando el consumo de alcohol se hace en presencia de estímulos “distractores” (Stritzke et al., 1995; Curtin et al., 1998, 2001), y cuando el estrés implica una amenaza impredecible, estando esta imprevisibilidad relacionada con distintos aspectos: la probabilidad de que se cumpla la amenaza (Moberg y Curtin et al., 2009), y la inminencia (Hefner et al., 2009; Hefner and Curtin, 2012), la precisión temporal (Hachiya et al., 2010; Hefner et al., 2013), la intensidad (Moberg et al., 2011; Bradford et al., 2013), y el curso temporal (fásica vs sostenida) (Moberg and Curtin, 2009) de la misma. Esta atenuación es más acusada a dosis más elevadas de alcohol (Donohue et al., 2007; Moberg et al., 2011), y está modulada por una serie de variables individuales tales como el tener un consumo perjudicial de alcohol o un patrón de consumo en forma de atracones de alcohol (Moberg et al., 2011; Hefner y Curtin, 2012; Hefner et al., 2013), el tener niveles altos de emocionalidad negativa (Hefner and Curtin, 2012; Hefner et al., 2013), hallarse en las fases iniciales de la abstinencia una vez que se ha desarrollado una dependencia de alcohol (Moberg et al., 2012), y tener un trastorno de ansiedad comórbido (Gorka et al., 2013). La atenuación del sobresalto potenciado por estímulos aversivos bajo los efectos del alcohol podría constituir un factor de riesgo para el desarrollo de una dependencia de alcohol y desempeñar un papel importante en las recaídas en el consumo, entre aquellos individuos que presentan una hiperreactividad cuando están expuestos a situaciones altamente estresantes, lo que les llevaría a consumir alcohol con el objetivo de aliviar esta hiperreactividad.

Tabla 2. Estudios relacionados con el efecto del alcohol sobre el sobresalto potenciado por el miedo

Autores; N° pacientes	Metodología	Variables a estudio	Resultados
Stritzke et al (1995) N=36	Bebedores sociales (n=36) MARS sin imágenes relacionadas con el alcohol Exposición al alcohol (0.75 ml/kg) en la mitad de la muestra	La RS durante la visualización de imágenes aversivas, neutras y placenteras, con o sin exposición al alcohol Valencia emocional Conductancia cutánea	La exposición al alcohol produjo una supresión significativa de la RS, pero no tuvo efecto sobre la MARS apareciendo una atenuación de la RS durante la visualización de las imágenes placenteras y un incremento de la RS durante la visualización de imágenes aversivas en los grupos con y sin exposición al alcohol
Curtin et al (1995) N=48	Bebedores sociales (n=48) SPM (shocks) + imágenes placenteras en la mitad de las series Exposición al alcohol (CAS= 0.075 g/100 ml) en la mitad de la muestra	RS + SPEA con o sin exposición al alcohol	El alcohol atenuó la RS a nivel global El SPEA no difirió entre los dos grupos cuando se presentaron los shocks aislados Solamente la combinación de la exposición al alcohol y la visualización de imágenes placenteras en las series en las que se administraba el shock atenuaban el SPEA
Curtin et al. (1998) N=48	Bebedores sociales (n=48) SPEA (shocks) ± tarea de atención dividida Exposición al alcohol (CAS= 0.08 g/100 ml) en la mitad de la muestra	RS + SPEA con o sin exposición al alcohol	El SPEA no difirió entre los dos grupos cuando se presentaron los shocks aislados Solamente la combinación de la exposición al alcohol y la tarea de atención dividida en las series en las que se administraba el shock atenuaban el SPEA
Zimmermann et al. (2004) N=60	Hijos de alcohólicos (n=30) vs participantes sin una historia parental de alcoholismo (n=30) SPEA (shocks) Dos sesiones, una con exposición al alcohol (0.6 g/kg) y la otra con PLA	RS + SPEA con o sin exposición al alcohol	La amenaza de un shock incremento de manera significativa el SPM en ambos grupos El SPEA fue significativamente atenuado solo cuando el alcohol se dio en la segunda sesión, pero no cuando se dio en la primera, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos
Moberg et al. (2009) N=64	Bebedores sociales (n=64) SPEA (shocks predecibles vs impredecibles) Exposición al alcohol (CAS= 0.08 g/100 ml) en la mitad de la muestra	RS + SPEA, durante la exposición al shocks predecibles vs impredecibles, con o sin exposición al alcohol	El alcohol redujo selectivamente el SPEA solo durante la administración de shocks impredecibles, pero no predecibles El efecto del alcohol sobre el SPM estuvo mediado por la vigilancia

Donohue et al. (2009) N=121	Bebedores sociales (n=121) MARS sin imágenes relacionadas con el alcohol, con o sin exposición al alcohol Exposición a diferentes dosis de alcohol (CAS= 0.04, 0.075 and 0.1 g/100 ml) o a bebidas no alcohólicas	La RS durante la visualización de imágenes aversivas, neutras o placenteras, con o sin exposición al alcohol	Se observe una atenuación normal de la RS durante la exposición a las imágenes placenteras, manteniéndose intacta a través de todas las dosis de alcohol. La potenciación de la RS durante la visualización de imágenes aversivas solo fue evidente durante la exposición del grupo no expuesto al alcohol y en el grupo de que fue expuesto a una dosis baja de alcohol, en comparación con las dosis intermedias y altas, en los que estaba significativamente reducido
Moberg et al (2011) N=96	Bebedores sociales (n=96) SPEA (shocks de intensidad baja, moderada o alta) Exposición a diferentes dosis de alcohol (CAS= 0.04, 0.07 and 0.1%) o a una bebida no alcohólica	RS + SPEA durante shocks de distintas intensidades, con o sin exposición a diferentes dosis de alcohol Emocionalidad positiva y negativa (MPQ) Problemas relacionados con el alcohol (YAAPST)	Los shocks de alta intensidad incrementaban el SPEA en comparación con los shocks de intensidad moderada o baja El SPEA disminuyó en la medida en que se incrementaba la CAS La intensidad del shock modulaba la CAS, de manera que los mayores efectos de la CAS se vieron durante la administración de los shocks de mayor intensidad Se observó que había un efecto reducido de la CAS sobre el SPEA entre los sujetos con un consumo más problemático de alcohol
Hefner et al (2009) (2012) N=120	Bebedores sociales (n=120) SPEA (20, 60 and 100% de probabilidad de administrar el shock) Exposición al alcohol (CAS= 0.08%) o a una bebida no alcohólica	RS + SPEA durante la presentación de shocks con distinto % de probabilidad, con o sin exposición al alcohol Emocionalidad positiva y negativa (MPQ) Problemas relacionados con el alcohol (YAAPST)	La atenuación del SPEA por el alcohol fue significativamente mayor durante la presentación de shocks con una probabilidad del 20% y el 60%, en comparación con la presentación de shocks con un 100% de probabilidad La atenuación del SPEA por el alcohol estuvo mediada por la emocionalidad negativa y el consume más problemático de alcohol
Hefner et al (2013) Hachiya et al. (2010) N=72	Bebedores sociales (n=72) SPEA (shocks ciertos en cuanto a la duración de 5 s de duración vs shocks incierto en cuanto a la duración de 5, 20, 50, o 80 s) Exposición al alcohol (CAS= 0.08%) o a una bebida no alcohólica	RS + SPEA durante la presentación de shocks con distinto grado de certeza en cuanto a su intensidad, con o sin exposición al alcohol	El alcohol produjo una significativa reducción del SPEA durante la presentación de shocks de duración incierta La atenuación del SPEA por el alcohol estuvo mediada por la emocionalidad negativa y el consume más problemático de alcohol
Bradford et al (2013)	Bebedores sociales (n=89) SPEA (shocks ciertos o	RS + SPEA durante la presentación de	Las CAS más altas se asociaban con mayores

N=89	inciertos en cuanto a la intensidad del mismo) Exposición a un amplio rango de dosis de alcohol (CAS= 0-.00-0.12%)	shocks con distinto grado de certeza en cuanto a la intensidad del mismo	descensos del SPEA La atenuación del SPEA por el alcohol fue mayor cuando la intensidad del shock era de naturaleza incierta, independientemente de la intensidad del shock empleado
Gorka et al.(2013) N=87	Sujetos con TA y DA (n=19), vs TA (n=39) vs controles (n=29) SPEA (shocks predecibles vs impredecibles)	RS y SPEA durante la presentación de shocks predecibles vs impredecibles Puntuación en emocionalidad	Los sujetos con un TA y DA presentaron un mayor SPEA durante la presentación de shocks impredecibles, en comparación con los sujetos con TA y controles sanos

CAS= Concentración de alcohol en sangre; DA= Dependencia de alcohol; MPQ-brief Form= Brief Multidimensional Personality Questionnaire; PD= Panic Disorder, PLA= Placebo; RS= Respuesta de sobresalto; SPEA= Sobresalto potenciado por estímulos aversivos; YAAPST= Young Adult Alcohol Problems Screening Test

3.2.2. Estudios de la respuesta de sobresalto basal y la inhibición prepulso

- Estudios en los que se evalúa la modificación de la RS y la IPP en presencia de una dosis de alcohol

Diversos estudios se han centrado en ver cómo la administración de una dosis de alcohol afecta a la RS y la IPP, tanto en individuos sanos (Grillon et al., 1994; Hutchison et al., 1997), como en individuos con un consumo perjudicial de alcohol (Hutchison et al., 2003). En líneas generales estos estudios han encontrado una supresión o disminución de la RS tras la administración de alcohol, tanto en individuos sanos (Grillon et al., 1994; Hutchison et al., 1997), como en sujetos con un consumo perjudicial de alcohol (Hutchison et al., 2003), solo o en combinación con nicotina (Braun et al., 2012). Esto apuntaría a que el consumo de alcohol presenta efectos neurotóxicos a nivel del SNC, especialmente en los aspectos relacionados con el filtrado sensoriomotor, si bien algunos autores defienden que la atenuación de la RS asociado al consumo, podría ser índice del afecto ansiolítico del alcohol (Braun et al., 2012). Además, en los sujetos con consumo perjudicial de alcohol, se ha visto que existe una asociación entre la magnitud de la RS tras el consumo de alcohol y la frecuencia del consumo de alcohol, siendo aquellos individuos que bebían alcohol con más frecuencia los que presentaba una mayor magnitud de la RS (Hutchinson et al., 2003). En relación con la IPP, los resultados han sido dispares, con autores que no observaron cambios significativos en el porcentaje y probabilidad de la IPP bajo los efectos del alcohol en sujetos sanos (Grillon et al., 1994), y otros que hallaron una atenuación de la IPP en aquellos individuos que tenían una IPP basal atenuada, y un incremento de la IPP en aquellos individuos que tenían una IPP basal aumentada (Hutchison et al., 1997). En los sujetos con un consumo perjudicial de alcohol se ha descrito una reducción de la IPP, sin que exista una asociación de la IPP y la frecuencia

del consumo (Hutchison et al., 2003). Por último, se ha descrito que el hecho de atender activamente a los pulsos aislados se asociaba con un incremento de la magnitud de la RS, y atender activamente a los prepulsos se asociaba a un incremento en el porcentaje de la IPP. (Hutchison et al., 2003).

- Estudios sobre las modificaciones de la RS y la IPP durante el SAA

Se han realizado diversos estudios en los que se han investigado las modificaciones de la RS y la IPP durante el SAA. Se puede concluir a partir de estos estudios que, tanto al SAA agudo (Keedwell et al., 2001), como el demorado (Krystal et al., 1997; Schellekens et al., 2012), se han asociado con modificaciones de la RS y la IPP. La mayoría de los estudios coinciden en señalar que el SAA en individuos con dependencia de alcohol se asociaría a un incremento de la RS (Krystal et al., 1997; Schellekens et al., 2012), lo que reflejaría un estado de hiperexcitabilidad del SNC durante el SAA. Este incremento de la magnitud de la RS durante el SAA podría estar modulado por el número de desintoxicaciones previas (Krystal et al., 1997) o la edad de inicio de la dependencia de alcohol (Krystal et al., 1997; Schellekens et al., 2012). En relación a la IPP, se han descrito menores porcentajes de la IPP durante el SAA agudo (Keedwell et al., 2001), que serían más acentuados durante el primer y el tercer día de abstinencia, y entre aquellos individuos con antecedentes de delirium tremens (Keedwell et al., 2001). Sin embargo, no se han podido demostrar alteraciones de la IPP durante el SSA demorado (Schellekens et al., 2012).

- Estudios relacionaos con la respuesta de sobresalto y la inhibición prepulso como marcadores de vulnerabilidad para el desarrollo de alcoholismo

Los estudios en este campo han sido realizados con niños y adolescentes (Grillon et al., 1997), adultos jóvenes (Grillon et al., 2000), y adultos (Zimmermann et al., 2004), con antecedentes parentales de alcoholismo. A partir de ellos se ha visto que los individuos con antecedentes parentales de alcoholismo presentarían déficits en la IPP (Grillon et al., 1997, 2000), alteraciones en la habituación de la RS (Grillon et al., 1997), RS basales menores (Zimmermann et al., 2004) y un menor grado de reducción de la magnitud de la RS tras la exposición al alcohol (Grillon et al., 2000), lo que apoyaría la hipótesis de que los hijos de alcohólicos tendrían una mayor tolerancia a los efectos de alcohol. Otros estudios no han encontrado que la IPP se asociara con una historia personal o familiar de alcoholismo (Ehlers et al., 2011) y que el alcohol produjera una menor atenuación de la RS tras la exposición al alcohol (Zimmermann et al., 2004). En su conjunto, estos estudios apoyarían la idea de que tanto la RS como la IPP podrían constituir marcadores de vulnerabilidad para el desarrollo de alcoholismo (Grillon et al., 1997, 2000; Zimmermann et al., 2004).

Tabla 3. Estudios de la RS basal y la IPP en distintos aspectos relacionados con el consumo de alcohol

Autores; N° Pacientes	Metodología	Variables a estudio	Resultados
ESTUDIOS EN LOS QUE SE EVALÚA EL EFECTO DEL ALCOHOL SOBRE LA RS Y LA IPP			
Grillon et al. (1994) N=12	Sujetos sanos (n=12) Test de la RS y la IPP Exposición al alcohol (0.085 g/kg) o a una bebida no alcohólica en un intervalo de tiempo de una semana	RS + IPP después de la exposición al alcohol o a una bebida no alcohólica	La administración aguda de alcohol se asoció a una disminución de la amplitud y probabilidad de la RS, pero no alteró la IPP
Hutchison et al. (1997) N=18	Sujetos sanos (n=18) Test de la RS y la IPP Exposición al alcohol (0.025 g/kg) o a una bebida no alcohólica en un intervalo de tiempo de una semana	RS + IPP después de la exposición al alcohol o a una bebida no alcohólica	El alcohol produjo una supresión significativa de la magnitud de la RS. El alcohol produjo una atenuación de la RS en los sujetos con una baja IPP basal, y un incremento de la IPP en los sujetos con una alta IPP basal
Hutchison et al. (2003) N=74	Sujetos con consumo perjudicial de alcohol (n=74) Test de la RS y la IPP Los sujetos eran instruidos para prestar atención o ignorar cada estímulo de sobresalto Exposición al alcohol (0.06 g/kg) o a una bebida no alcohólica en un intervalo de tiempo de una semana	RS + IPP atendiendo o ignorando el estímulo de sobresalto, y después de la exposición a una bebida alcohólica o no alcohólica	El alcohol disminuyó de manera robusta la RS El alcohol produjo una disminución de la IPP, tanto en las series en las que se atendía como en las series en las que se ignoraba el estímulo de sobresalto Prestar atención al estímulo de sobresalto se asoció a incrementos en la IPP y la RS No se encontraron interacciones significativas entre la atención y el alcohol Se observó una interacción significativa entre la magnitud de la RS y la frecuencia de consumo de alcohol
Braun et al. (2012) N=147	Bebedores sociales + dependientes de nicotina (n=147) Test de la RS bajo 4 condiciones: Alcohol/Cigarros bajos en nicotina (n=38) vs PLA/Cigarros con concentraciones altas de nicotina (n=41) vs Alcohol/Cigarros con concentraciones altas de nicotina (n=33) vs PLA/Cigarros bajos en nicotina (n=25) Test de la RS	La RS valorando los efectos aislados o combinados de alcohol o nicotina Ansiedad (STAI) Expectativas relacionadas con el consumo de tabaco (SCQ) Expectativas relacionadas con el consumo de alcohol (AOEQ)	El consumo de alcohol se asoció con una significativa reducción de la RS, sola o en combinación con nicotina
ESTUDIOS EN LOS QUE SE EVALÚA LA RS Y LA IPP DURANTE EL SAA			
Krystal et al. (1997)	Pacientes con DA (n=23) vs controles sanos (n=12)	La RS durante los estadios iniciales de	Los varones con DA recientemente desintoxicados

N=35	Test de la RS durante el SAA (12-26 días) Efecto de la YOH, mCPP o PLA	la abstinencia (12-26 días) Nº desintoxicaciones previas	con un inicio temprano de la DA presentaban incrementos de la magnitud de la RS durante el SAA subagudo El Nº previos de desintoxicaciones modulo la magnitud de la RS
Keedwell et al. (2001) N=8	Pacientes con DA (n=8) Test de la IPP durante el SAA (1, 3 and 7 días después del cese del consume de alcohol)	La IPP durante el el SAA (1, 3 y 7 días después del cese del consume de alcohol) Síntomas de abstinencia (CIWA-Ar)	El SAA se asoció con una marcada reducción del % de IPP, especialmente durante los días 1 y 3, tendiendo a normalizarse a partir del día 7 Los individuos con antecedentes de delirium tremens presentaron mayor afectación de la IPP
Schellekens et al. (2012) N=169	Pacientes desintoxicados con DA (n=83) vs controles sanos (n=86) DAIP (n=61) vs DAIT (n=22) Test de la RS y la IPP durante la abstinencia demorada (1 mes abstinencia)	RS + IPP después de un mes de abstinencia controlada Edad de inicio de la DA Nº desintoxicaciones previo	No se encontró una asociación significativa entre la magnitud de la RS y el Nº previos de desintoxicaciones Los pacientes con DAIT presentaban mayores magnitudes de la RS en comparación con los pacientes con una DAIT y los controles sanos
ESTUDIOS EN LOS QUE SE EVALÚAN LA RS Y LA IPP COMO MARCADORES DE VULNERABILIDAD PARA EL DESARROLLO DE ALCOHOLISMO			
Grillon et al. (1997) N=66	Descendientes (10-17años) de padres con ansiedad (n=20) vs alcoholismo (n=20) vs ansiedad y alcoholismo (n=5) vs sin patologías psiquiátricas (n=21) Test de la RS y la IPP	RS, IPP y HRS	La RS estaba aumentada en los niños con antecedentes parentales de ansiedad La IPP y la HRS estaban alteradas en los niños con antecedentes parentales de alcoholismo
Grillon et al. (2000) N=51	Adultos jóvenes no alcohólicos (21-31 años), descendientes de padres con ansiedad (n=13) vs alcoholismo (n=9) vs ansiedad y alcoholismo (n=16) vs sin patologías psiquiátricas (n=13) Test de la RS y la IPP 2 sesiones en los que los sujetos eran expuestos al alcohol (0.85 g/kg) y PLA en dos días separados	RS e IPP, con o sin exposición al alcohol	La magnitud de la RS se redujo por el alcohol en todos los grupos, siendo menor el grado de reducción entre los adultos jóvenes con antecedentes parentales de alcoholismo Se observaron reducciones de la IPP entre los adultos jóvenes con antecedentes parentales de alcoholismo en comparación con el grupo de sujetos sin antecedentes parentales de patología psiquiátrica
Zimmermann et al. (2004) N=60	Hijos de alcohólicos (n=30) vs sujetos sin antecedentes alcoholismo (n=30) Test de la RS 2 sesiones, una con exposición al alcohol (0.6 g/kg), la otra a PLA	RS con o sin exposición al alcohol	La RS basal era menor entre los individuos con DA en comparación con los sujetos sin antecedentes parentales de alcoholismo El alcohol redujo la magnitud de la RS al mismo nivel en ambos grupos
Ehlers et al.	Adultos jóvenes (18-30)	PE	La disminución de la RS y la

(2011) N=340	años), varones (n=135) vs mujeres (n=205) PE + Test de la RS y la IPP	RS + IPP Diagnóstico psiquiátrico (SSAGA) Historia personal de TUS o DA Historia familiar de DA (FHAM)	IP no se asociaban a la historia personal o familiar de alcoholismo
-----------------	---	---	---

AOEQ= Alcohol Outcome Expectancies Questionnaires; CIWA-Ar= Clinical Institute Assessment for Alcohol Drinking; DA= Dependencia de alcohol; DAIP= Dependencia de alcohol de inicio precoz; DAIT= Dependencia de alcohol de inicio tardío; FHAM= Family History Assessment Module; HRS= Habitación de la RS; IPP= Inhibición prepulso; mCPP= m-clorofenilpiperacina; PLA= Placebo; RS= Respuesta de sobresalto; SAA= Síndrome de abstinencia alcohólica; SCQ= Smoking Consequences Questionnaire- Adult; SSAGA= Semi-structured Assessment for the Genetics of Alcoholism; STAI= State-Trait Anxiety Inventory; TUS= Trastorno por uso de sustancias; YOH= Yohimbina.

Como resumen, podemos concluir que los estudios de la RS y la IPP, tanto en animales como en humanos, se han realizado fundamentalmente con dos objetivos en mente: 1) valorar si la exposición al alcohol podría tener efectos neurotóxicos a nivel del SNC, en distintas etapas de la vida, ya sea como consecuencia de los efectos directos del alcohol, ya sea a través del SAA; y 2) explorar si las alteraciones de la RS y la IPP podrían constituir un marcador de vulnerabilidad para el desarrollo de alcoholismo.

ANTECEDENTES, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Como se ha señalado en el apartado anterior, la investigación en el campo de los TUA ha sido muy extensa, probablemente debido al peso que tiene en nuestra sociedad, tanto en lo que respecta a sus altas tasas de prevalencia (EDADES, 2013-2014), como en lo referente a los altísimos costes que los propios TUA, y sus complicaciones, acarrear (Rehm et al., 2012). En la actualidad, se tiende a conceptualizar la etiología de los TUA como multifactorial, existiendo una compleja interacción entre distintos factores ambientales/sociales, psicológicos y biológicos. Dentro de estos últimos, en las últimas décadas, se han estudiado múltiples marcadores de vulnerabilidad y se han investigado diversos endofenotipos, que podrían situar al individuo en una situación de riesgo para el desarrollo de alcoholismo (Ehlers y Schuckit, 1991; Hill et al., 1995; Uhart y Wand, 2008; Blum et al., 2011; Schuckit et al., 2012). Desde los años 70, otra de las pruebas neurofisiológicas que se han explorado como candidatas a constituir un marcador de vulnerabilidad en el desarrollo de los TUA es el de la RS. La RS es una respuesta de carácter defensivo, que consiste en una contracción muscular rápida, involuntaria y refleja, que aparece como consecuencia de la exposición a un estímulo repentino e intenso (Landis y Hunt, 1939). Aunque puede ser producido por estímulos de distintas modalidades sensoriales, en humanos, lo más común es que se estudie la RSA, que se registra a través del EMG del músculo orbicular (Koch, 1999). La RS tiene una enorme plasticidad, siendo una de estas formas de plasticidad la IPP, que se refiere a la atenuación o supresión de la RS cuando se presenta un estímulo de baja intensidad (prepulso) antes del estímulo de sobresalto (pulso) (Braff et al., 1992). Mientras que la RS ha sido empleada como una herramienta que ha permitido evaluar la reactividad a estímulos externos (Krystal et al., 1997), la IPP se ha utilizado como una medida

operacional de los mecanismos de filtrado sensoriomotor, que parece tener un papel importante en los procesos atencionales (Braff et al., 1992). Aunque en otras patologías psiquiátricas, principalmente la esquizofrenia, la RS y la IPP han sido ampliamente estudiadas, y ha quedado constatado la existencia de deficiencias de las mismas (Waite et al., 2000), esto no sucede así en el campo de las adicciones y, más concretamente en el alcoholismo. La mayor parte de los estudios en el campo de los TUA proceden de los modelos de experimentación animal, donde si bien los resultados son inconclusos, en líneas generales se tiende a sugerir la existencia de alteraciones de la RS y la IPP en varios aspectos relacionados con el consumo de alcohol (intoxicación y SAA), y en los animales con una predisposición genética hacia una preferencia innata por el alcohol (Pohorecky et al., 1976; Jones et al., 2000; Chester et al., 2003). Sin embargo, en población clínica, los estudios son mucho más escasos, habiéndose centrado la mayoría en la modulación afectiva de la RS a través de la presentación de estímulos relacionados con el alcohol (Mucha et al., 2000; Rubio et al., 2013; Jurado-Barba et al., 2015) y la atenuación del sobresalto potenciado por estímulos aversivos en el contexto del consumo de alcohol (Stritzke et al., 1995; Curtin et al., 1998). Muy pocos estudios se han publicado hasta la fecha en los que se evalúe la RS basal y la IPP en relación con distintos aspectos del consumo de alcohol (Grillon et al., 1994, 1997, 2000; Hutchison et al., 1997, 2003; Krystal et al., 1997; Keedwell et al., 2001; Schellekens et al., 2012) y solo dos se han realizado sobre una muestra de individuos con dependencia de alcohol, que se mantenían abstinentes en el consumo de alcohol en el momento de ser evaluados (Krystal et al., 1997; Schellekens et al., 2012).

Por dicho motivo, marcamos como objetivos:

- 4) Evaluar la RS y la IPP en una muestra de pacientes abstinentes con dependencia de alcohol y compararlos con un grupo de controles sanos
- 5) Explorar si las alteraciones de la RS y la IPP podrían relacionarse con un marcador de vulnerabilidad para el desarrollo de alcoholismo bien establecido, como es la impulsividad.
- 6) Estudiar las modificaciones de la IPP desde el inicio del SAA hasta la finalización del proceso de desintoxicación, en una muestra de individuos con dependencia de alcohol que estaban consumiendo activamente alcohol, hasta 24 horas antes de la evaluación, y compararlo con un grupo de controles sanos.

Las hipótesis de trabajo planteadas se exponen a continuación:

- Estudio 1: Los pacientes con dependencia de alcohol presentarán una menor magnitud de la RS, una menor IPP y una menor habituación, en comparación con los controles después de mantenerse abstinentes durante un mínimo de un mes.
- Estudio 2: En los pacientes con dependencia de alcohol, la magnitud de la RS se correlacionará, o bien positivamente, o bien negativamente, con las medidas de impulsividad. La IPP se correlacionará negativamente con las medidas de impulsividad, de manera que los pacientes con dependencia de alcohol con la IPP más alterada serán los que presentarán niveles más altos de impulsividad. Y, la habituación de la RS se correlacionará de manera positiva con las medidas de impulsividad, de manera que los pacientes que habitúan más rápido son los que presentan más impulsividad.

- Estudio 3: Los pacientes con dependencia de alcohol presentarán un menor porcentaje de IPP durante las 24 primeras horas del SAA en comparación con el grupo control. A los 14 días, después de que el proceso de desintoxicación se haya completado, los pacientes con dependencia de alcohol experimentarán un incremento del porcentaje de IPP, aunque éste seguiría siendo menor en comparación con el grupo control.

ESTUDIO 1

Impairments of prepulse inhibition of the startle response in abstinent alcoholic male patients.

En este estudio se evaluó con el test del sobresalto y la IPP a una muestra de 60 pacientes con dependencia de alcohol, que se mantenían abstinentes en el consumo durante un mínimo de un mes, siendo comparados con un grupo de controles sanos.

Publicado en Alcohol & Alcoholism con un factor de impacto de 2.889

NEUROPHYSIOLOGICAL ASPECTS

Impairments of Prepulse Inhibition of the Startle Response in Abstinent Alcoholic Male Patients

Marta Marín^{1,*}, Guillermo Ponce¹, Isabel Martínez-Gras¹, Alejandra Koenke¹, Pablo Curivil¹, Miguel Angel Jiménez-Arriero¹ and Gabriel Rubio^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Alcohol Programme, Hospital 12 de Octubre, Avda, Cordoba s/n, 28041 Madrid, Spain and ²Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain

*Corresponding author: E-mail: martukam81@hotmail.com

(Received 21 March 2011; first review notified 8 April 2011; in revised form 12 April 2012; accepted 12 April 2012)

Abstract — **Aims:** Prepulse inhibition (PPI) of the startle reflex, which refers to the ability of innocuous sensory events to reduce the startle reflex, has been described as an operational measure of sensorimotor gating that is reduced in several neuropsychiatric disorders, such as schizophrenia, but experience is lacking in addictions and alcoholism. The aim of this study was to examine the existence of impairments in the startle response and PPI in abstinent alcoholic men. **Methods:** Testing for PPI was conducted on 60 abstinent alcoholic men aged 18–65 years (mean 46.37) who met DSM-IV criteria for alcohol dependence and had been abstinent for more than a month at the time of testing. The comparison group were compared with 37 sex- age- and education-matched controls without alcohol dependence. **Results:** Magnitudes of the startle reflex were lower in patients than in controls. The differences were statistically significant ($P < 0.05$) in trials with prepulses presented 30 and 120 ms before the onset of the startle stimulus. There was also a statistically significant ($P < 0.05$) reduced percentage of PPI when the prepulse was presented 30 ms before the startle stimulus. **Conclusions:** These data suggest that sensory information processing mechanisms could be damaged in abstinent alcoholic patients. The fact that these findings are common to other psychiatric disorders could indicate the existence of a common vulnerability marker and explain the high degree of comorbidity between alcoholism and other mental illnesses.

INTRODUCTION

In recent years, the addictive processes associated with alcohol dependence have been studied using different approaches (Grillon *et al.*, 2000). There is a growing interest in neuropsychological and neurophysiological paradigms in the field of addictions, and more specifically in alcoholism (Grillon *et al.*, 1997, 2000; Keedwell *et al.*, 2001). In fact, several vulnerability markers for the development of alcoholism, such as reduced P300 amplitude (Begleiter *et al.*, 1984; Hill *et al.*, 1995) and impairments of the startle reflex (Grillon *et al.*, 1997) have been already described.

Modulation of the startle reflex, which essentially measures the amplitude of the eye-blink, is a well-replicated phenomenon that has received considerable experimental scrutiny (Donohue *et al.*, 2007). Startle reflex is a defensive response to a sudden burst of white noise. It can also be elicited by tactile and visual intense stimuli. The acoustic startle response (ASR) is mediated by a relatively simple neuronal circuit located in the low brainstem (Koch, 1999). It is easily measured in humans by recording its most consistent and persistent component, the amplitude of the eye blink (Landis and Hunt, 1939). The ASR has been used as a measure of behavioural reactivity to external stimuli (Morgan *et al.*, 1993). It shows different forms of plasticity including prepulse inhibition (PPI) and habituation. The PPI of the startle reflex refers to the ability of innocuous sensory events presented at an appropriate time (<250 ms) before a startle-eliciting stimulus to inhibit or reduce the startle reflex (Braff *et al.*, 1992). It has been described as an operational measure of sensorimotor gating that is reduced in several neuropsychiatric disorders such as schizophrenia (Swerdlow *et al.*, 2006) and depression or anxiety disorders (Grillon *et al.*, 1997; Mneime *et al.*, 2008), but studies are lacking in the area of addictions and alcoholism.

The majority of studies in which PPI has been assessed in the field of alcoholism are experimental animal models and can be grouped into three categories. The first category is prenatal (Potter and Berntson, 1987) and early postnatal (Woolfey *et al.*, 2005) alcohol exposure, in which it has been seen that alcohol administration does not affect PPI in rats. The second category is acute or chronic exposure to alcohol, in which different studies have evaluated the magnitude of the startle reflex and PPI as measures of alcohol withdrawal following acute (Wecker and Ison, 1984) and chronic (Pohorecky *et al.*, 1976; Gilliam and Collins, 1986; Pahorecky and Roberts, 1991; Rassnick *et al.*, 1992; Macey *et al.*, 1996; Vandergriff *et al.*, 2000; Slawecki and Ehlers, 2005; Slawecki *et al.*, 2006) alcohol treatment. Most of the studies in this area have demonstrated that both acute (Brunell and Spear, 2006; Pahorecky *et al.*, 1976; Owens *et al.*, 2003) and chronic (Rassnick *et al.*, 1992) exposure to alcohol reduces the magnitude of the startle response. PPI impairments due to chronic alcohol exposure have also been observed in rats (Rassnick *et al.*, 1992), although a recent study did not confirm these results (Slawecki *et al.*, 2006). The third category includes studies with rodents selectively bred for alcohol preference and non-preference. These have shown an increase in the magnitude of the startle response (Jones *et al.*, 2000; Chester *et al.*, 2003, 2004, 2005; Chester and Barrenha, 2007) in alcohol-preferring rodents compared with non-preferring lines. The results for PPI, however, were inconclusive. The study by Jones *et al.* (2000) showed that alcohol-preferring rats exhibited a significant disruption in PPI levels after a low dose of alcohol, but other studies have found no significant differences between alcohol preferring and non-preferring animals in this respect (Sandbak *et al.*, 1999; Chester and Barrenha, 2007).

Although the majority of studies in humans have been performed using other startle methodologies such as the affective modulation of the startle response, we focus on studies

involving the PPI paradigm of the startle reflex. Studies assessing startle response and PPI in humans can be grouped in several categories. The first category includes studies that assess how alcohol affects baseline startle and PPI in healthy subjects. These studies demonstrated a global suppression of the startle response (Grillon *et al.*, 1994; Hutchison *et al.*, 1997). However, regarding PPI, results are inconclusive, with one study showing no significant changes in PPI after alcohol intake in healthy subjects (Grillon *et al.*, 1994), and the other concluding that exposure to a low dose of alcohol reduces PPI levels in patients with low baseline PPI and increases PPI levels in patients with high baseline PPI (Hutchison *et al.*, 1997). In a recent study, Hutchinson *et al.* have demonstrated that alcohol decreases both the magnitude of the startle response and PPI in a sample of heavy drinkers. Moreover, they found that actively attending to a prepulse stimulus increases PPI and that actively attending to a startle stimulus increases startle magnitude in this sample, without a significant interaction between alcohol and attention (Hutchison *et al.*, 2003). The second category includes studies that investigate modifications of the startle response and PPI during alcohol withdrawal.

In a study of the modulation of yohimbine and m-chlorophenylpiperazine in recently detoxified alcohol-dependent individuals (Krystal *et al.*, 1997), a relationship between startle amplitude and the number of previous detoxifications was observed. Furthermore, studies of patients experiencing the alcohol withdrawal syndrome have detected an increase in the startle response (Howard and Ford, 1992) and significantly decreased PPI (Keedwell *et al.*, 2001). In the study by Keedwell *et al.*, PPI levels reached their lowest point on the first and third day of abstinence and increased progressively after the first week. These changes were most apparent in patients with a history of delirium tremens.

The last category includes studies of startle response and PPI as vulnerability markers for the development of alcoholism and focus on the offspring of alcoholics. In an initial study, Grillon *et al.* (1997) demonstrated impaired PPI and habituation in children with a family history of alcoholism. In a later study of the effect of alcohol drinking on the startle reflex in non-abusing young male offspring of alcoholics, Grillon *et al.* (2000) found that the startle magnitude was reduced to a lesser degree in the offspring of alcoholics and that PPI was reduced in the offspring of alcohol-dependent individuals compared with a control group of offspring with no parental history of psychiatric disorders. These findings suggest that the startle reactivity and PPI impairments could constitute a vulnerability marker for alcoholism (Grillon *et al.*, 1997, 2000).

While a wide variety of studies have assessed the startle response and PPI in alcoholism, to our knowledge no studies have yet examined whether abstinent alcoholic patients exhibit impairments in PPI compared with healthy controls. Because it has been hypothesized that such impairments may serve as endophenotypes in other psychiatric disorders such as schizophrenia, we believed it would be interesting to assess whether these deficits were present in alcohol-dependent patients.

The aim of the present study was to verify whether abstinent alcoholic patients exhibited a reduced startle response and impairments in PPI compared with healthy controls. Our hypotheses were the following: (1) alcohol-dependent

patients will exhibit a lower reactivity of the startle response compared with controls; (2) percentage of the PPI will be reduced among alcoholic patients compared with healthy controls and (3) abstinent alcoholics will show a lower startle habituation compared with controls.

METHODS

Patients

Patients were consecutively recruited from the Outpatient Alcohol Programme of the teaching hospital 'Hospital 12 de Octubre' in Madrid, Spain from January 2008 to September 2009. Altogether, 97 men aged between 26 and 65 years (mean 45.44, SD 8.04), were included.

Inclusion criteria were the following: men, aged between 18 and 65 years, who had met DSM-IV criteria for alcohol dependence (APA, 2000), and who were abstinent for alcohol for at least one month. Females were not included because gender differences in the performance of the startle test could constitute a confounding variable. Indeed, it has already been found that women exhibit less startle response compared with men (Kofler *et al.*, 2001), they show less PPI and there are also variations according to the menstrual cycle (Aasen *et al.*, 2005; Kumari *et al.*, 2008).

Patients were excluded if they were under 18 or over 65 years of age, had a systemic or neurological disease which could interfere with coping strategies, an associated neuropsychological deficit, an IQ of under 70, or met criteria for a current major psychiatric disorder such as schizophrenia and other psychotic disorders, affective disorders, obsessive compulsive disorder and anxiety disorders, a hearing or visual impairment which might interfere with the conduct of the experiment, or a score of 15 on the Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale (Zigmond and Snaith, 1983) as this indicates a greater likelihood of stress responses. Participants were also excluded if they had consumed alcohol in the last month. Due to the difficulties in recruiting patients with just alcohol dependence, a history of substance use disorders and occasional intake of cannabis were not considered an exclusion criterion. However, patients with a chronic consumption of cannabis or any current consumption of drugs such as cocaine or heroin were excluded, as these drugs have been associated with modifications of the startle response and PPI (Scholes and Martin-Iverson, 2009; Corcoran *et al.*, 2011; Walter *et al.*, 2011). Because most of our patients were undergoing pharmacological treatment at the moment they were tested, specifically with benzodiazepines, anticonvulsant agents, antidepressant, naltrexone or disulfiram, psychopharmacological agents were not considered as an exclusion criterion, with the exception of antipsychotics, as it has been widely described that these agents influence startle responses and PPI (Martinez-Gras *et al.*, 2009; Kishi *et al.*, 2010).

Four patients (4.12%) were excluded because they fulfilled DSM-IV criteria for other psychiatric disorders, three patients (3.09%) were excluded because of cocaine abuse or dependence, five patients (5.15%) were excluded because they had been abstinent for alcohol for <1 month, two patients (2.06%) were excluded because they met DSM-IV criteria for alcohol abuse but not alcohol dependence, and three patients (3.09%) were excluded because they had a positive breath alcohol test before the experiment. In addition, 22

patients (22.68%) were excluded due to artefacts registered during the psychophysiological recordings.

The final sample comprised 60 men fulfilling current DSM-IV criteria for alcohol dependence (American Psychiatric Association, 2000). All the patients had been abstinent for alcohol for at least 1 month. The mean length of education was 15.68 years (SD 2.62); 55% of the sample were married and 10% were unemployed. The clinical and demographic characteristics of the patients are summarized in Table 1.

The final sample ($n=60$) was compared with a control group ($n=37$) matched for sex, age and years of education. The study was approved by the local ethics committee and all the patients signed an informed consent form.

Controls

The patients were compared with 37 volunteer healthy male controls (mean age 40.39, SD 8.38), mainly recruited from among health-care professionals working at the hospital. The exclusion criteria for the control group were a systemic, neurological or psychiatric disorder, an IQ of under 70, a hearing or visual impairment which could interfere with the conduct of the test, meeting criteria for a major psychiatric disorder such as schizophrenia and other psychotic disorders, affective disorders, obsessive compulsive disorder and anxiety disorders, a history of psychiatric disease in first-degree relatives (because impairments have been found in the startle response and PPI in subjects with a positive family history of a psychiatric disease, even though they have not developed the disorder themselves (Grillon *et al.*, 1997, 2000; Zimmermann *et al.*, 2004), current use of psychotropic medication, and a drug abuse/dependence disorder. Twelve of the 49 controls initially assessed could not complete the test because of artefacts registered during physiological recordings.

Procedure

All the patients were screened with a portable audiometer (AudioScope 3. Welch Allyn WA[®]) for hearing disabilities which could interfere with the conduct of the experiment.

Questionnaires completed on initiation of the alcoholism treatment programme at our unit were available for all the patients. After the collection of demographic, social and clinical variables, the patients completed the Structured Clinical Interview for DSM-IV and the Patient Questionnaire (SCID PQ) for the Structured Clinical Interview for DSM-IV

Personality Disorders (SCID-P and SCID-II; Firsts *et al.*, 1995, 1997) with a psychiatrist. They were also administered the HAD scale to detect severe anxiety and depressive states which could interfere with the results of the study. To assess IQ, the second and third scale of the Cattell Test were used (Cattell and Cattell, 1994).

Subjects were tested with the ASR paradigm in a room run by the Psychiatry Department of our hospital that is specially prepared for this test and is protected against interference from external factors such as environmental noise or non-neutral visual stimulation.

To prevent interference from nicotine consumption-abstinence, smokers were told to smoke during the morning on which the test was to be conducted (to prevent nicotine withdrawal) but to smoke the last cigarette no later than one hour before the test (to prevent acute effects of nicotine on neuropsychological capacities) (Domier *et al.*, 2007; Potter and Newhouse, 2008). They were also instructed to abstain from all food and liquids other than water for four hours prior to the experimental session. A breath alcohol test was used to verify alcohol abstinence and a urine drug test was used to check for drug consumption.

Startle response measurement

The startle reflex was elicited and recorded with a commercial computerized human startle response monitoring system (CIBERTEC S.A). Acoustic startle stimuli (pulses and prepulses) were presented binaurally through headphones. Four types of startle stimuli were used: a pulse-alone stimulus of 100 dB white noise presented for 40 ms and three prepulse 30 ms stimuli of 30 dB white noise presented 30, 60, and 120 ms before the pulse. All the stimuli were presented against a continuous background noise of 65 dB. The inter-stimulus interval was $20 \text{ ms} \pm 2$. Previous studies have demonstrated that a 60 dB prepulse preceding a 95 dB pulse reduces the startle response magnitude by 50% (Blumenthal *et al.*, 1996).

The eye-blink component of the startle response was measured by recording the electromyographic (EMG) activity of the orbicularis oculi muscle directly beneath the right eye using two miniature silver/silver chloride disk electrodes. The ground electrode was placed on the forehead. Impedance level was kept below 5 kohm. The startle system recorded EMG activity for 250 ms from the onset of the startle stimulus. EMG activity was band-pass filtered (low- and high-pass filters of 5 kHz and 1 Hz, respectively), with a 50-Hz notch

Table 1. Demographic and clinical variables of patients and controls

Variables	Patients ($n=60$)		Controls ($n=37$)		t (97)	P -value
	Mean	SD	Mean	SD		
Age (years)	46.37	8.44	40.39	8.38	-3.28	0.01
Age of alcohol use initiation (years)	13.90	3.67	18.89	2.81	7.09	<0.001
Age at which dependence criteria were met	31.62	8.63	0	0	-22.23	<0.001
Time of abstinence (months)	25.65	43.83	0	0	-3.55	<0.001
Previous detoxifications (n)	1.89	2.46	0	0	-4.64	<0.001
Alcohol intake (grams/day)	194.08	100.32	12.43	9.76	-10.96	<0.001
	(n)	%	(n)	%	Chi	P -value
Nicotine dependence	35	(58.3%)	11	(29.7%)	13.39	<0.01
Cannabis dependence	1	(1.7%)	0	(0%)	3.94	NS

filter used to eliminate 50 Hz interference. We used a sampling rate of 1000 Hz and a temporal window for startle measurement of 1 s after the startle. EMG data were stored off-line in the analytical program of the response monitoring system.

Patients were told that brief loud startling sounds would be delivered through the headphones and were asked to keep their eyes open during the test and to avoid moving.

The methodology used in the startle session was consistent with previous studies (Braff *et al.*, 1992; Martínez-Gras *et al.*, 2009). The session began with a 5-min acclimatization period to reduce initial reactivity and familiarize the participants with the test. The four kinds of startle stimuli previously described were presented in a pseudo-random order such that patients would be unable to anticipate the next trial. The experiment consisted of three blocks: (a) 5 pulse-alone trials; (b) 32 pulse-alone and prepulse-pulse trials with a 30, 60 and 120 ms prepulse-to-pulse interval and (c) 5 pulse-alone trials. A total of 42 trials were conducted in each experiment, and the inter-trial interval averaged 15 s (range: 10–25 s). It lasted over 15 min.

Startle variables

The startle variables considered for our study were: (a) startle responsivity, defined as the amplitude of the startle response to pulse-alone trials (in digital units); (b) PPI, computed as the percentage decrement in startle amplitude in the presence vs the absence of the prepulse and calculated as the difference of the average startle response magnitude in pulse-alone trials minus the magnitude of the average startle response in prepulse trials divided by the magnitude in the pulse-alone trials [% PPI = (pulse – prepulse)/pulse × 100] and (c) startle habituation, measured as the decrease in the amplitude of the startle response throughout the session and calculated as the difference of the average startle response magnitude of pulse-alone trials between the first and last block.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed using descriptive statistics for demographic variables and the independent-samples *t*-test for analysing the startle response paradigms. In the descriptive statistics, qualitative variables were described as absolute frequencies and relative percentages for each category, whereas quantitative variables were calculated using means and SDs. To analyse startle response paradigms, the independent variable was the group to which the participants belonged (abstinent alcoholics or controls) and the dependent variables were the startle response magnitude in pulse-alone and prepulse-pulse trials, PPI and startle habituation. We also used Pearson's correlation coefficient to assess correlation between baseline startle and PPI (30, 60 and 120 prepulse trials). Repeated measures analysis of variance (ANOVA) were used to explore the differences in PPI functioning between controls and patients with prepulse types (30, 60, 120 prepulse trials) as the within-subject variable, and the two different groups (patients and controls) as the between-subjects factor. We used the variable of age as covariable, in order to control the potential effect of this parameter on PPI functioning. Data were processed with the statistical computer program SPSS (version 11.5).

RESULTS

Prepulse inhibition

Percentages of PPI exhibited by patients were lower than those exhibited by controls at 30, 60 and 120 ms but the differences were only statistically significant ($P < 0.05$) at 30 ms, although there was a trend towards significance at 120 ms ($P < 0.1$) (Fig. 1). We did not find a statistically significant correlation between PPI and previous number of detoxifications (PPI 30 ms: $R = 0.19$; PPI 60 ms: $R = 0.07$; PPI 120 ms: $R = 0.8$), length of abstinence (PPI 30 ms: $R = -0.11$; PPI 60 ms: $R = -0.1$; PPI 120 ms: $R = -0.31$) or lifetime duration of alcohol use (PPI 30 ms: $R = 0.11$; PPI 60 ms: $R = 0.14$; PPI 120 ms: $R = 0.19$). Regarding PPI, ANOVA only demonstrated a significant effect of group × intervals interactions at 30 ms ($F_{(1,83)} = 6.146$, $P = 0.015$). Bonferroni *post hoc* analysis determined that at 30 ms, controls showed higher percentages of inhibition than patients ($P = 0.015$). However, we did not find statistically significant differences within the other PPI measures (Table 2).

Magnitude of the startle response

The magnitude of the startle response in abstinent alcoholic patients compared with controls was reduced throughout the three blocks in both the pulse-alone and prepulse-pulse trials. These parameters showed a trend towards significance ($P < 0.1$) or reached statistical significance ($P < 0.05$) in the second block. On analysing the sample according to the

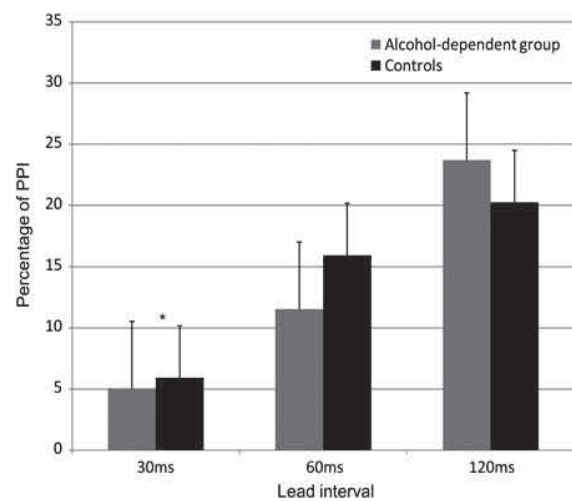


Fig. 1. Percentage of PPI for the 30, 60 and 120 ms prepulse-pulse stimuli in patients compared with controls.

Table 2. Mean (SD) PPI percentage to the 30, 60 and 120 prepulse-to-pulse trials

Prepulse-to-pulse interval	Subjects		Controls	
	Mean	SD	Mean	SD
30 ms	11.21	0.54	19.66	17.03
60 ms	17.63	24.76	20.54	25.36
120 ms	15.59	33.04	26.56	32.82

Table 3. Mean magnitude of the startle response

	Patients (<i>n</i> = 60)		Controls (<i>n</i> = 37)		<i>t</i> (97)	<i>P</i> -value
	Mean	SD	Mean	SD		
Block 1						
Pulse-alone	0.36	0.45	0.44	0.54	0.80	NS
Block 2						
Pulse-alone	0.24	0.25	0.39	0.57	1.75	NS
30 ms prepulse-pulse	0.19	0.21	0.35	0.56	1.95	<0.05
60 ms prepulse-pulse	0.18	0.22	0.32	0.56	1.67	NS
120 ms prepulse-pulse	0.16	0.19	0.32	0.56	2.08	<0.05
Block 3						
Pulse-alone	0.22	0.31	0.35	0.57	1.39	NS

presence of a history of major depression (*n* = 24) or not (*n* = 46), we found that those with a history of depression had a milder startle response, although the differences were not significant (*P* = 0.14) (Table 3).

Habituation

Habituation was reduced in abstinent alcoholic patients (mean 0.14, SD 0.29) compared with controls (mean 0.09, SD 0.19), but the differences were not significant (*P* = 0.43).

Correlations

PPI scores did not correlate with baseline startle (PPI 30 ms: *R* = 0.04; PPI 60 ms: *R* = 0.13; PPI 120 ms: *R* = 0.22).

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study to assess PPI variables in abstinent alcohol-dependent men. The most relevant findings were that these patients exhibited a reduction in PPI and startle response magnitude compared with controls.

Our results for PPI percentages are in agreement with those reported by studies conducted in the offspring of alcoholics (Grillon *et al.*, 1997, 2000) and heavy drinkers (Hutchison *et al.*, 2003), and suggest that impairments in PPI might constitute a vulnerability marker for the development of alcoholism. However, caution should be exercised when interpreting these results as they could be due to the toxic effect of alcohol on the central nervous system (CNS) (Hutchison *et al.*, 1997, 2003).

PPI has been described as an operational measure of sensorimotor gating (Braff *et al.*, 1992), which reduces the impact of irrelevant sensorial stimuli. It is also considered an index of a centrally mediated inhibitory mechanism that regulates not only sensory but also motor and cognitive operations (Swerdlow *et al.*, 1992). Consequently, these data suggest that sensory information processing mechanisms could be impaired in abstinent alcoholic patients, who, as a result, would possibly have greater difficulty in suppressing or gating irrelevant information. In such a case, these patients would also have greater difficulty in restraining behavioural automatisms involved in relapse as well as higher stress levels, which would mean a greater tendency to drink to relieve symptoms.

The fact that the PPI impairments detected appeared in 30-ms interval prepulse-to-pulse trials could be related to the existence of impaired pre-attentive mechanisms, as it has been reported that prepulses presented at 30 ms before a pulse are implicated in pre-attentive processes, whereas those presented at 120 ms are related to attentive operational measures (Braff *et al.*, 1992).

We also found a decrease in the magnitude of the startle response in abstinent alcoholic patients. Previous studies have reported highly heterogeneous results in this respect for both animal models and humans. Whereas some studies have reported a decrease in ASR during alcohol withdrawal in animal models (Gilliam and Collins, 1986; Chester *et al.*, 2005; Slawecki and Ehlers, 2005; Slawecki *et al.*, 2006; Chester and Barrenha, 2007), others have reported the contrary (Pahorecky *et al.*, 1976; Pahorecky and Roberts, 1991; Macey *et al.*, 1992; Rassnick *et al.*, 1992; Vandergriff *et al.*, 2000). In studies of humans, Grillon *et al.* (1997) found no differences between the offspring of alcoholic patients and controls with respect to the magnitude of the startle response. However, Hutchison *et al.* (2003) demonstrated that alcohol decreased the magnitude of the startle response in a sample of heavy drinkers (Hutchison *et al.*, 2003).

The fact that, unlike authors who have studied the offspring of alcoholic patients, but according to authors who have studied heavy drinkers, we found a decrease in the magnitude of the startle response could be because our patients already had impaired measures and a high risk of developing alcohol dependence (they were all alcohol dependent) or because they developed impairments due to repeated alcohol consumption.

A reduced magnitude of the startle response could be, in this way, due to a characteristic of alcohol-dependent patients or because of anhedonia and depressive symptoms that alcoholic patients often exhibit. Alcohol-dependent patients frequently state that their daily affective life is not very stimulating. A recent study of affective ratings and startle modulation reported low baseline startle in individuals with depressive symptoms and anhedonia (Mneime *et al.*, 2008). This association has been reported to be highly heritable (Anokhin *et al.*, 2003, 2007), suggesting that baseline startle may be a good candidate as an endophenotypic marker of vulnerability to psychiatric disorders.

In our study, individuals with a psychiatric history of depression exhibited lower startle reactivity than those without such a history, although the differences did not reach statistical significance.

Finally, we found reduced habituation in abstinent alcoholic patients compared with controls, although the differences were not significant. These results are in line with findings by Grillon *et al.* (1997), who reported that children with a family history of alcoholism exhibited a reduced startle habituation compared with controls. This lower habituation shown by our patients could reflect impaired inhibitory mechanisms, as discussed above.

In summary, the aim of this study was to investigate the existence of impairments in PPI and ASR amplitude in abstinent alcoholic patients to explore in subsequent studies whether or not such impairments might constitute a vulnerability marker for the development of alcoholism, as has previously been described. We have found that alcohol-dependent individuals are characterized by a poor inhibitory control, as reflected by

a reduced PPI, and a poor response to threaten stimulus, as reflected by a lower magnitude of the startle response. Our results should be interpreted cautiously because reduced PPI has also been reported in several psychiatric disorders. Indeed, the fact that reduced PPI levels are found in other psychiatric disorders could indicate the existence of a common vulnerability marker and possibly explain the high degree of comorbidity between alcoholism and other mental illnesses.

Several limitations of this study should be noted. Firstly, as already mentioned, it is difficult to determine whether the impairments in PPI and ASR amplitude found in abstinent alcoholic patients preceded alcohol consumption, which would support a vulnerability marker for the development of alcoholism as previously reported (Grillon *et al.*, 1997, 2000), or were indeed due to chronic alcohol intake, which would exert a toxic effect on the CNS. Secondly, this was an exploratory study involving just a small sample. The exclusion criteria used were also very broad, leading to considerable heterogeneity in parameters such as age, abstinence length, time since onset of alcohol dependence or history of grams of alcohol intake. Finally, several confounding variables, such as nicotine dependence and a history of other substance use disorders, might have interfered with the results reported.

Further studies are necessary in this area to shed light on the use of these paradigms as specific vulnerability markers for the development of alcoholism or as an endophenotype shared with other psychiatric disorders. It would be also useful to study in depth whether these paradigms could be used as markers of the severity of alcohol dependence or of chronic alcohol-related cognitive deficits. To that effect, we intend to conduct new studies with larger and more homogeneous samples and to take into account variables such as age, concomitant intake of drugs, medicaments, abstinence length, time since onset of alcohol dependence and history of alcohol consumption.

REFERENCES

- Aasen I, Kolli L, Kumari V. (2005) Sex effects in prepulse inhibition and facilitation of the acoustic startle response: implications for pharmacological and treatment studies. *J Psychopharmacol* **19**:39–45.
- American Psychiatric Association. (2000) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn. (Text rev.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Anokhin AP, Heath AC, Myers E. *et al.* (2003) Genetic influences on prepulse inhibition of startle reflex in humans. *Neuroscience* **353**:45–8.
- Anokhin AP, Golosheykin S, Heath AC. (2007) Genetic and environmental influences on emotion-modulated startle reflex: a twin study. *Psychophysiology* **44**:106–12.
- Begleiter H, Porjesz B, Bihari B *et al.* (1984) Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism. *Science* **225**:1493–6.
- Blumenthal TD, Schicatanò EJ, Chapman JG *et al.* (1996) Prepulse effects on magnitude estimation of startle-eliciting stimuli and startle responses. *Percept Psychophys* **58**:73–80.
- Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA. (1992) Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Clin Neurosci* **95**:131–9.
- Brunell SC, Spear LP. (2006) Effects of acute ethanol or amphetamine administration on the acoustic startle response and prepulse inhibition in adolescent and adult rats. *Psychopharmacology* **186**:579–86.
- Cattell RB, Cattell AKS. (1994) *Measuring Intelligence with Culture Fair Test. Manual for Scales 2 and 3*. Champaign 111: IPAT. Adaptación española: Test de factor 'g'. Escalas 2 y 3. (7ª Edición). Madrid: TEA. 1994.
- Chester JA, Barrenha GD. (2007) Acoustic startle at baseline and during acute alcohol withdrawal in replicate mouse lines selectively bred for high and low alcohol preference. *Alcohol Clin Exp Res* **3**:1633–44.
- Chester JA, Blose AM, Froehlich JC. (2003) Further evidence of an inverse genetic relationship between innate differences in alcohol preference and alcohol withdrawal magnitude in multiple selectively bred rat lines. *Alcohol Clin Exp Res* **27**:377–87.
- Chester JA, Blose AM, Froehlich JC. (2004) Acoustic startle reactivity during acute alcohol withdrawal in rats that differ in genetic predisposition toward alcohol drinking: effect of stimulus characteristics. *Alcohol Clin Exp Res* **28**:677–87.
- Chester JA, Blose AM, Froehlich JC. (2005) Effects of chronic alcohol treatment on acoustic startle reactivity during withdrawal and subsequent alcohol intake in high and low alcohol drinking rats. *Alcohol Alcohol* **40**:379–87.
- Corcoran S, Norrholm SD, Cuthbert B *et al.* (2011) Acoustic startle reduction in cocaine dependence persists for 1 year of abstinence. *Psychopharmacology* **215**:93–103.
- Domier CP, Monterosso JR, Brody AL *et al.* (2007) Effects of cigarette smoking and abstinence on Stroop task performance. *Psychopharmacology* **195**:1–9.
- Donohue KF, Curtin JJ, Patrick CJ *et al.* (2007) Intoxication level and emotional response. *Emotion* **7**:103–12.
- Firsts MB, Spitzer RL, Gibbon M. (1995) *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders Patients Edition (SCID-IP, Version 2.0)*. New York: Biometric Research Institute, New York state Psychiatric Institute.
- Firsts MB, Gibbon M, Spitzer RL *et al.* (1997) *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II)*. New York: Biometric Research Institute, New York state Psychiatric Institute.
- Gilliam DM, Collins AC. (1986) Quantification of physiological and behavioral measures of alcohol withdrawal in long-sleep and short-sleep mice. *Alcohol Clin Exp Res* **10**:672–78.
- Grillon C, Sinha R, O'Alley SS. (1994) Effects of ethanol on the acoustic startle reflex in humans. *Psychopharmacology* **114**:167–71.
- Grillon C, Dierker L, Merikangas KR. (1997) Startle modulation in children at risk for anxiety disorders and/or alcoholism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **36**:925–32.
- Grillon C, Sinha R, Ameli R *et al.* (2000) Effects of alcohol on baseline startle and prepulse inhibition in young men at risk for alcoholism and/or anxiety disorders. *Psychopharmacology* **114**:167–71.
- Hill SY, Steinhauer S, Lowers L *et al.* (1995) Eight-year longitudinal follow-up of P300 and clinical outcome in children from high-risk for alcoholism families. *Biol Psychiatry* **37**:823–7.
- Howard R, Ford R. (1992) From the jumping Frenchmen of Maine to post-traumatic stress disorder: the startle response in neuropsychiatry. *Psychol Med* **22**:695–707.
- Hutchison KE, Rohsenow D, Monti P *et al.* (1997) Prepulse inhibition of the startle reflex: preliminary study of the effects of a low dose of alcohol in humans. *Alcohol Clin Exp Res* **21**:1312–9.
- Hutchison KE, McGeary J, Wooden A *et al.* (2003) Startle magnitude and prepulse inhibition: effects of alcohol and attention. *Psychopharmacology* **167**:235–41.
- Jones AE, McBride WJ, Murphy JM *et al.* (2000) Effects of ethanol on startle responding in alcohol-preferring and non-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav* **67**:313–8.
- Keedwell PA, Kumari V, Poon L *et al.* (2001) Information processing deficits in withdrawal alcoholics. *Addict Biol* **6**:239–45.
- Kishi T, Moriwaki M, Kitajima T *et al.* (2010) Effect of aripiprazole, risperidone, and olanzapine on the acoustic startle response in Japanese chronic schizophrenia. *Psychopharmacology* **209**:185–90.
- Koch M. (1999) The neurobiology of startle. *Prog Neurobiol* **59**:107–28.
- Kofler M, Müller J, Reggiani L *et al.* (2001) Influence of gender on auditory startle responses. *Brain Res* **921**:206–10.

- Krystal JH, Webb E, Grillon C *et al.* (1997) Evidence of acoustic startle hyperreflexia in recently detoxified early onset male alcoholics: modulation by yohimbine and m-chlorophenylpiperazine (mCPP). *Psychopharmacology* **131**:207–15.
- Kumari V, Aasen I, Papadopoulos A *et al.* (2008) A comparison of prepulse inhibition in pre- and postmenopausal women and age-matched men. *Neuropsychopharmacology* **33**:2610–8.
- Landis C, Hunt WA. (1939) *The Startle Pattern*. New York: Farrar and Rinehart.
- Macey DJ, Schulteis G, Heinrichs SC *et al.* (1996) Time-dependent quantifiable withdrawal from ethanol in the rat: effect of method of dependence induction. *Alcohol* **13**:163–70.
- Martinez-Gras I, Rubio G, del Manzano BA *et al.* (2009) The relationship between prepulse inhibition and general psychopathology in patients with schizophrenia treated with long-acting risperidone. *Schizophr Res* **115**:215–21.
- Mneime M, McDermunt W, Powers AS. (2008) Affective ratings and Startle modulation in people with nonclinical depression. *Emotion* **8**:552–9.
- Morgan CA, Southwick SM, Grillon C *et al.* (1993) Yohimbine-facilitated acoustic startle reflex in humans. *Psychopharmacology* **110**:342–6.
- Owens JC, Balogh SA, McClure-Begley TD *et al.* (2003) α 4/B2 Nicotinic acetylcholine receptors modulate the effects of ethanol and nicotine on the acoustic startle response. *Alcohol Clin Exp Res* **27**:1867–75.
- Pahorecky LA, Cagan M, Brick J *et al.* (1976) The startle response in rats: effect of ethanol. *Pharmacol Biochem Behav* **4**:311–6.
- Potter BM, Berntson GG. (1987) Prenatal alcohol exposure: effects on the acoustic startle and prepulse inhibition. *Neurotoxicol Teratol* **9**:17–21.
- Potter AS, Newhouse PA. (2008) Acute nicotine improves cognitive deficits in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav* **88**:407–17.
- Rassnick S, Koob GF, Geyer MA. (1992) Responding to acoustic startle during chronic ethanol intoxication and withdrawal. *Psychopharmacology* **106**:351–8.
- Sandbak T, Rimol LM, Jellestad FK *et al.* (1999) Relating acoustic reactivity and plasticity to alcohol consumption in male Wistar rats. *Physiol Behav* **68**:723–33.
- Scholes KE, Martin-Iverson MT. (2009) Alterations to pre-pulse inhibition (PPI) in chronic cannabis users are secondary to sustained attention deficits. *Psychopharmacology* **207**:469–84.
- Slawecki CJ, Ehlers CL. (2005) Enhanced prepulse inhibition following adolescent ethanol exposure in Sprague-Dawley rats. *Alcohol Clin Exp Res* **29**:1829–36.
- Slawecki CJ, Roth J, Gilder A. (2006) Neurobehavioral profiles during the acute phase ethanol exposure in Sprague-Dawley rats. *Behav Brain Res* **170**:41–51.
- Swerdlow NR, Caine SB, Braff DL *et al.* (1992) The neural substrates of sensorimotor gating of the startle reflex: a review of recent findings and their implications. *J Psychopharmacol* **6**:176–90.
- Swerdlow NR, Light GA, Cadenhead KC *et al.* (2006) Startle gating deficits in a large cohort of patients with schizophrenia: relationship to medications, symptoms, neurocognition and level of function. *Arch Gen Psychiatry* **63**:1325–35.
- Vandergriff J, Kallman MJ, Rasmussen K. (2000) Moxonidine, a selective imidazoline-1 receptor agonist, suppresses the effects of ethanol withdrawal on the acoustic startle response in rats. *Biol Psychiatry* **47**:874–9.
- Walter M, Wiesbeck GA, Degen B *et al.* (2011) Heroin reduces startle and cortisol response in opioid-maintained heroin-dependent patients. *Addict Biol* **16**:145–51.
- Wecker JR, Ison JR. (1984) Acute exposure to methyl or ethyl alcohol alters auditory function in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* **74**:258–66.
- Woolfey KM, Mussica NJ, Hunt PS *et al.* (2005) Early postnatal ethanol administration does not affect prepulse inhibition in rats. *Physiol Behav* **84**:747–52.
- Zigmond AS, Snaith RP. (1983) The Hospital Anxiety and Depression scale. *Acta Psychiatr Scand* **67**:361–70.
- Zimmermann U, Spring K, Wittchen HU *et al.* (2004) Effects of ethanol administration and induction of anxiety-related affective states on the acoustic startle reflex in sons of alcohol-dependent fathers. *Alcohol Clin Exp Res* **28**:424–32.

ESTUDIO 2

Startle-response based tasks and laboratory measures of impulsivity in abstinent alcoholic patients.

En este estudio se evaluó la correlación entre la RS, la habituación de la RS y la IPP, y dos dimensiones de la impulsividad (control inhibitorio y demora de la recompensa), en una muestra de 40 pacientes con dependencia de alcohol, que permanecían abstinentes en el consumo durante un mínimo de un mes. Fueron comparados con un grupo de controles sanos.

Publicado en Alcohol & Alcoholism con un factor de impacto de 2.889

Article

Startle-Response Based Tasks and Laboratory Measures of Impulsivity in Abstinent Alcoholic Patients

Marta Marin^{1,*}, Rosa Jurado^{2,3,4}, Guillermo Ponce^{1,5}, Alejandra Koeneke¹, Isabel Martinez-Gras^{1,5}, Miguel Ángel Jiménez-Arriero^{1,2}, and Gabriel Rubio^{1,5,6}

¹Department of Psychiatry, Alcohol Programme, Hospital 12 de Octubre, Avda. Córdoba s/n, Madrid 28041, Spain, ²Biomedical Research Center Network for Mental Health (CIBERSAM), Madrid, Spain, ³Faculty of Psychology, Complutense University, Madrid, Spain, ⁴Faculty of Psychology, University Camilo José Cela, Madrid, Spain, ⁵Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS-Trastornos Adictivos), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, and ⁶Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain

*Corresponding author: Department of Psychiatry, Alcohol Programme, Hospital 12 de Octubre, Avda. Córdoba s/n, Madrid 28041, Spain. E-mail: martukam81@hotmail.com

Received 20 February 2014; Revised 25 October 2014; Accepted 1 February 2015

Abstract

Aims: It is well known that impulsivity is a risk factor for the development of Addictive Disorders, and more specifically Alcohol Use Disorders (AUD). Recently, the Startle-Response Based Tasks (SRBT) and its different forms of plasticity have been found to be impaired in the alcoholic population. This is the first study to explore the correlation between impulsivity laboratory tasks and the SRBT test, in order to determine whether impulsivity and startle response (SR) could be related and in turn, explain their association with Alcohol Dependence (AD).

Methods: Subjects: 40 men, who met DSM-IV criteria for AD and had been abstinent for at least one month. Impulsivity was assessed using three laboratory tests: Continuous Performance Test (CPT), Stop-Signal Task (SST) and Differential Reinforcement for Low-Rate Responding (DRL6). Patients also underwent the SR test. They were compared to 40 matched controls.

Results: Impulsivity laboratory measures tasks (SST and commissions of the CPT) correlated positively with the magnitude of SR ($P < 0.05$) and with habituation ($P < 0.05$). Scores on DRL6 correlated negatively with the magnitude of SR ($P < 0.05$). This was not found in the control group.

Conclusions: The fact that impulsivity laboratory measures and the SR are correlated in patients but not in controls, could imply the existence of a common link for these two measures in alcoholic patients. Our findings support the hypothesis of the existence of two different vulnerability pathways for the development of AUD: anxiety and disinhibitory behaviour.

INTRODUCTION

A risk factor associated with the development of alcohol use disorders (AUD) is impulsivity. Recently, other neurophysiological paradigms, such as the Startle-Response Based Tasks (SRBT) and its different forms of plasticity, have been proposed as vulnerability markers for

the development of alcoholism (Grillon *et al.*, 1997; Marin *et al.*, 2012).

Impulsivity can be defined as a predisposition toward rapid, unplanned reactions to internal or external stimuli regardless of the negative consequences of these reactions for the impulsive subject or for

others (Dickman, 1993; Potenza, 2007). Two laboratory paradigms have been described associated with impulsivity (Avila and Parcet, 2001). The first relates behavioural inhibition and refers to the ability of a subject to appropriately inhibit thoughts or actions. The second considers the degree to which immediate rewarding consequences have more control over an individual's behaviour than consequences that are delayed. Different operant behavioural tasks have been used to measure these two main dimensions of impulsivity. On one hand, the Continuous Performance Test (CPT; Conners, 1995) and Go/No-Go tasks, such as the Stop-Signal Task (SST; Logan, 1994) and the Information Sampling Task (Clark *et al.*, 2006) assess the behavioural disinhibition dimension of impulsivity. On the other hand, the Card-Playing Task (Siegel, 1978), the Risk-Taking Task (Lane and Chereck, 2000) and the Differential Reinforcement for Low-Rate Responding (DRLR; McClure and Gordon, 1984) have been used to measure the delay reward dimension of impulsivity.

There is extensive literature linking impulsivity to AUD (Congdon and Canli, 2005; Rubio *et al.*, 2007, 2008; Verdejo-García *et al.*, 2008). It has also been reported that heavy alcohol use can trigger impulsive behaviours (Jentsch and Taylor, 1999; Goldstein and Volkow, 2002). Early-onset alcoholism has been described as being more frequently associated with higher levels of impulsivity, sensation seeking traits, aggressiveness and inability to delay reward (Dom *et al.*, 2006a,b,c). If we consider each dimension of impulsivity separately, it has been found that: (a) the behavioural inhibition dimension of impulsivity is related to an increased risk of alcohol dependence (AD) at follow-up (Rubio *et al.*, 2008), lower drinking refusal self-efficacy (Gullo *et al.*, 2010) and a greater association with a family history of alcoholism (Lovallo *et al.*, 2006; Saunders *et al.*, 2008); whereas (b) the delay of the reward dimension of impulsivity is associated with the risk of heavy drinking and early onset of alcohol consumption (Rubio *et al.*, 2008), higher positive alcohol expectancies (Gullo *et al.*, 2010), stronger physiological responses to alcohol, greater craving and stronger conditioning and approach motivation in response to alcohol cues (Glautier *et al.*, 2000; Franken, 2002; Brunelle *et al.*, 2004).

In summary, where laboratory measures of impulsivity have been used, alcohol-dependent subjects and heavy drinkers exhibit: (a) a significant impairment in performance in the CPT (Bjork *et al.*, 2004; Rubio *et al.*, 2007, 2008); (b) impairments in the SST (Duka *et al.*, 2003; Bjork *et al.*, 2004; Mitchell *et al.*, 2005; Goudriaan *et al.*, 2006; Rubio *et al.*, 2007, 2008; Rose and Duka, 2008; Glass *et al.*, 2009; Lawrence *et al.*, 2009); (c) increased rates of risky responses in a Risk-Taking Task (Bjork *et al.*, 2004); and (d) preference for small-immediate rewards in reward delay tasks (Richards *et al.*, 1999; Duka *et al.*, 2003; Bjork *et al.*, 2004; Mitchell *et al.*, 2005; Dom *et al.*, 2006a,b,c; Rubio *et al.*, 2007, 2008).

On the other hand, modulation of the startle reflex, which essentially measures the amplitude of the eye blink, is a well-replicated phenomenon that is recently gaining importance in addiction research (Donohue *et al.*, 2007). Startle reflex is a defensive response to a sudden burst of white noise. It can also be elicited by tactile and visual intense stimuli. The acoustic startle response (SR) is mediated by a relatively simple neuronal circuit located in the lower brainstem (Koch, 1999). It is easily measured in humans by recording its most consistent and persistent component, the amplitude of the eye blink (Landis and Hunt, 1939). The SR has been used as a measure of behavioural reactivity to external stimuli (Morgan *et al.*, 1993). There are different SRBT showing different forms of plasticity: pre-pulse inhibition (PPI), startle habituation (SH), fear conditioning and pleasure-attenuation. All these SRBT forms and the magnitude of the SR have been found to be affected by alcohol consumption

and in AUD (Grillon *et al.*, 1997; Hutchison *et al.*, 1997; Keedwell *et al.*, 2001).

In alcoholic populations, the majority of studies that have been carried out with SRBT have used the affective modulation of the SR (Lang *et al.*, 1990). According to the affective modulation of the SR, the magnitude of the SR increases during states of negative affectivity or anxiety (Davis, 1986), whereas it attenuates in a pleasant emotional context (Lang *et al.*, 1990). It has been found that alcohol-dependent subjects exhibit an attenuation of the SR during the presentation of alcohol-associated stimuli, compared with emotionally negative and neutral stimuli, suggesting that alcohol-related stimuli may retain their appetitive qualities during alcohol abstinence (Mucha *et al.*, 2000; Grüsser *et al.*, 2002). The affective modulation of the SR has been correlated with different clinical parameters such as craving (Heinz *et al.*, 2003; Rubio *et al.*, 2006; Koeneke *et al.*, 2008), risk to relapse (Loeber *et al.*, 2007), early abstinence (Saladin *et al.*, 2002), family history of alcoholism (Miranda *et al.*, 2002) or Antisocial Personality Disorder (Miranda *et al.*, 2003).

However, recently research has focussed on the SR test itself. Regarding the magnitude of the SR, research related to AUD has provided varied results, with some studies demonstrating a reduction in the magnitude of the SR in heavy drinkers (Hutchison *et al.*, 2003), in abstinent alcohol-dependent men (Marin *et al.*, 2012) and after alcohol intake in healthy subjects (Grillon *et al.*, 1994; Hutchison *et al.*, 1997); and others showing an increase of the magnitude of the SR during Alcohol Withdrawal Syndrome (AWS) (Howard and Ford, 1992; Krystal *et al.*, 1997; Schellekens *et al.*, 2012), especially after 2 or more detoxifications (Krystal *et al.*, 1997), in early-onset alcohol-dependent patients (Schellekens *et al.*, 2012), and a decrease to a lesser degree compared to other clinical populations after exposure to alcohol in young men who have a parental history of alcoholism (Grillon *et al.*, 2000). Studies based on PPI—which refers to the ability of innocuous sensory events presented before a startle-eliciting stimulus to inhibit or reduce the startle reflex (Braff *et al.*, 1992) and which has been described as an operational measure of sensorimotor gating (Swerdlow *et al.*, 2006)—show that it is impaired in heavy drinkers (Hutchison *et al.*, 2003), in alcohol-dependent abstinent men (Marin *et al.*, 2012), during AWS (Keedwell *et al.*, 2001), in children and young adults with a family history of alcoholism (Grillon *et al.*, 1997, 2000) and with exposure to alcohol in healthy subjects (Hutchison *et al.*, 1997). When habituation has been studied, it has been shown that there is a decrease in children with a family history of alcoholism (Grillon *et al.*, 1997).

To our knowledge, there has been little research exploring the correlation between SRBT, the SR and its different forms of plasticity and laboratory measures of impulsivity. Two studies have found evidence that extrovert individuals, characterized by sensation seeking and impulsivity, show reduced startle reactivity (Blumenthal *et al.*, 1995, 2001). In addition, LaRowe *et al.* (2006) have found, by using personality questionnaires (Eysenck Personality Questionnaire, Tellegen's Multidimensional Personality Questionnaire) and scales (Sensation Seeking Scale) in healthy volunteers, that faster habituation may be associated with a tendency toward impulsivity and behavioural disinhibition.

The aim of the present study was to explore the correlation between laboratory measures of impulsivity and the startle-response paradigms in the alcoholic population, in order to shed light on a possible common origin of both as risk factors for the development of AUD. Our hypotheses were the following: (a) According to the results of our previous study (Marin *et al.*, 2012), alcohol-dependent patients will exhibit a lower magnitude of the SR, a lesser percentage of the PPI

and a lower habituation compared to healthy controls; (b) Magnitude of the SR could correlate either positively or negatively with measures of impulsivity, depending on the type of impulsivity considered (poor inhibitory control vs delay of reward); (c) PPI will correlate negatively with measures of impulsivity, so that alcohol-dependent patients with lower percentages of PPI will have higher levels of impulsivity; and (d) SH will correlate positively with measures of impulsivity, so that alcohol-dependent patients with a faster habituation will show higher levels of impulsivity, as previous studies have demonstrated.

METHODS

Patients

Patients were consecutively recruited from the Outpatient Alcohol Programme of the teaching hospital 'Hospital 12 de Octubre' in Madrid, Spain, from January 2008 to September 2009. The final sample comprised 40 abstinent alcoholic men, who proceeded from the sample of our previous study (Marin *et al.*, 2012).

Inclusion criteria were the following: men, aged between 18 and 65 years who had met DSM-IV criteria for AD (APA, 2000) and who were abstinent from alcohol for at least one month. Females were not included because gender differences in the performance of the startle test could constitute a confounding variable. In fact, it has already been found that women exhibit less SR compared with men and show less PPI (Kofler *et al.*, 2001) and there are also variations according to the menstrual cycle (Aasen *et al.*, 2005; Kumari *et al.*, 2008). Moreover, several studies have also reported differences between males and females in impulsivity levels, and in how impulsivity modulates the use of substances and the development of a Substance Use Disorder (SUD) (Winhusen and Lewis, 2012; Kong *et al.*, 2013; Perry *et al.*, 2013).

Patients were excluded if they were under 18 or over 65 years of age, had a systemic or neurological disease (including epilepsy) that could interfere with coping strategies, a hearing or visual impairment which could interfere with the performance of the experiment, an associated neuropsychological deficit, an IQ of under 70, met criteria for any of the major psychiatric disorders such as schizophrenia and other psychotic disorders, affective disorders, obsessive compulsive disorder and anxiety disorders, or a score higher than 15 in the Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale (Zigmond and Snaith, 1983) as this indicates a greater likelihood of stress responses. Participants were also excluded if they had consumed alcohol in the last month. In addition, patients with a past history of withdrawal seizures or delirium tremens were excluded. Due to the difficulties in recruiting patients with just AD, a history of SUDs and occasional intake of cannabis were not considered as exclusion criteria. However, patients with chronic cannabis consumption or any current consumption of drugs such as cocaine or heroin were excluded, as these drugs have been associated with modifications of the SR and PPI (Scholes and Martin-Iverson, 2009; Corcoran *et al.*, 2011; Walter *et al.*, 2011), and they worsen the performance of executive functioning, and more specifically inhibition control (Solowij and Pesa, 2010; van Holst and Schilt, 2011; Madoz-Gúrpide *et al.*, 2011). Because most of our patients were undergoing pharmacological treatment at the time when they were tested—with benzodiazepines, anticonvulsant agents, antidepressants, naltrexone and/or disulfiram—such therapies were not considered a reason for exclusion. However, these agents tended to be prescribed in low doses, usually with a tapering schedule until discontinuation. Only patients prescribed antipsychotic were excluded, because these agents are known to influence SRs and PPI (Martinez-Gras *et al.*, 2009; Kishi *et al.*, 2010).

Of the 60 patients that were included in our first study, only 40 completed the impulsivity laboratory tasks and were included in the final sample of our current study: 5 patients (12%) refused continuing assessment, 5 patients (12%) were excluded because they were unable to complete impulsivity tasks and 10 patients (24%) were excluded due to problems in the recording of the scores of the test.

The final sample comprised 40 men fulfilling current DSM-IV criteria for AD (APA, 2000) who had been abstinent from alcohol for at least 1 month.

Controls

The controls, 37 volunteer healthy males (mean age 40.39, SD 8.38) matched for sex, age and years of education, had been used in our previous study (Marin *et al.*, 2012). They underwent the startle test and laboratory impulsivity tasks. Exclusion criteria for the control group were: a systemic, neurological or psychiatric disorder, an IQ of under 70, a hearing or visual impairment that could interfere with the conduct of the test, meeting criteria for a major psychiatric disorder such as schizophrenia and other psychotic disorders, affective disorders, obsessive compulsive disorder and anxiety disorders, a history of psychiatric disease in first-degree relatives [because impairments in the SR and PPI have been found in subjects with a positive family history of a psychiatric disease, even though they themselves have not developed the disorder (Grillon *et al.*, 1997, 2000; Zimmermann *et al.*, 2004)], current use of psychotropic medication, and a drug abuse/dependence disorder.

The clinical and demographic characteristics of patients and controls are summarized in Table 1.

Procedure

All participants were screened with a portable audiometer (AudioScope 3, Welch Allyn WA®) for hearing disabilities that could interfere with the conduct of the startle-response experiment and an eye examination was performed to identify visual impairments that could interfere with the laboratory measurement of impulsivity.

Questionnaires completed on initiation of the alcoholism treatment programme at our unit were available for all the patients. After the collection of demographic, social and clinical variables, the patients completed the Structured Clinical Interview for DSM-IV and the Patient Questionnaire (SCID PQ) for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Personality Disorders (SCID-P and SCID-II; First *et al.*, 1995, 1997) with a psychiatrist. The HAD scale was also used to detect severe anxiety and depressive states that could interfere with the results of the study. To assess IQ the second and third scale of the Cattell Test were used (Cattell and Cattell, 1994).

To prevent interference from nicotine consumption-abstinence, smokers were told to smoke during the morning on which the test was to be conducted (to prevent nicotine withdrawal) but to smoke the last cigarette no later than 1 h before the test (to prevent acute effects of nicotine on neuropsychological capacities) (Dawkins *et al.*, 2007; Domier *et al.*, 2007; Potter and Newhouse, 2008). They were also instructed to abstain from all food and liquids other than water for 4 h prior to the experimental session. A breath alcohol test was used to verify alcohol abstinence and a urine drug test to check for illicit drug consumption.

Patients were firstly tested with the ASR paradigm in a room run by the Psychiatry Department of our hospital that is specially prepared for this test and is protected against interference from external factors such as environmental noise or non-neutral visual stimulation. After a period of time that lasted between 30 min and 1 h, patients completed

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients and controls

Variables	Patients (<i>n</i> = 40)		Controls (<i>n</i> = 37)		<i>t</i> (77)	<i>P</i> -value
	Mean	SD	Mean	SD		
Age (years)	44.73	9.8	40.39	8.38	-2.03	< 0.05
Age of alcohol use initiation (years)	13.18	3.41	18.89	2.81	7.99	<0.001
Age at which AD criteria were met (years)	33.54	8.30	0	0	-24.49	<0.001
Previous detoxifications (<i>n</i>)	2.08	4.11	0	0	-3.07	<0.001
Time of abstinence (months)	37.08	51.21	0	0	-4.3	<0.001
Alcohol intake (grams/day)	220.00	201.22	12.43	9.76	-6.26	<0.001
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	Chi	<i>P</i> -value
Nicotine dependence (%)	22	62.5%	11	29.7%	13.2	<0.05
Cannabis abuse (%)	1	2.5%	0	0%	6.01	<0.05

the impulsivity tasks. The study was approved by the local ethics committee and all the patients and controls signed an informed consent form.

Startle-response assessment

The startle reflex was elicited and recorded with a commercial computerized human startle-response monitoring system (CIBERTEC S.A). Acoustic startle stimuli (pulses and prepulses) were presented binaurally through headphones. Four types of startle stimuli were used: a pulse-alone stimulus of 110 dB white noise presented for 45 ms and three prepulse 25 ms stimuli of 80 dB white noise presented 30 ms, 60 ms and 120 ms before the pulse. Stimuli were presented against a continuous background noise of 65 dB. The inter-stimulus interval was 20 ms ± 2. Patients were told that brief loud startling sounds would be delivered through the headphones and were asked to keep their eyes open during the test and to avoid moving.

The eye blink component of the SR was measured by recording electromyographic (EMG) activity of the orbicularis oculi muscle directly beneath the right eye using two miniature silver/silver chloride disk electrodes. The ground electrode was placed on the forehead. Impedance level was kept below 5 kOhms. The startle system recorded EMG activity for 250 ms from the onset of the startle stimulus. EMG activity was band-pass filtered (low- and high-pass filters of 5 kHz and 1 Hz, respectively), with a 50-Hz notch filter used to eliminate 50-Hz interference. We used a sampling rate of 1000 Hz and a temporal window for startle measurement of 1 s after the startle. Electromyographic data were stored off-line in the analytical programme of the response monitoring system.

The methodology used in the startle session was consistent with previous studies (Braff *et al.*, 1992; Martinez-Gras *et al.*, 2009). The session began with a 5-min acclimatization period to reduce initial reactivity and familiarize participants with the test. The four kinds of startle stimuli previously described were presented in a pseudo-random order such that patients would be unable to anticipate the next trial. The experiment consisted of three blocks: (a) 5 pulse-alone trials; (b) 32 pulse-alone and prepulse-pulse trials with a 30 ms, 60 ms and 120 ms prepulse-to-pulse interval; and (c) 5 pulse-alone trials. A total of 42 trials were conducted in each experiment and the inter-trial interval averaged 15 s (range: 10–25 s). It lasted 15 min.

Neuropsychological assessment

Impulsivity was assessed with three different laboratory measures: the CPT and the SST were used to test inhibitory control, and the

Differential Reinforcement for Low-Rate Responding (DRL6) was used to test the delay of reward.

Continuous performance test

The CPT was firstly developed by Rosvold *et al.* (1956) to assess sustained attention and vigilance in brain damaged patients. Also, failure in this test has been explained as the result of impulsivity, recklessness and anxiety problems (Halperin *et al.*, 1991; Ballard, 1996). In the last few years several computerized versions of the CPT have been developed to assess attention and impulsivity (Klee and Garfinkel, 1983). The AX version of the CPT (Conners, 1995) contains the letters A, B, F, G, H, J, K, N, T, V and X. The letters are white on a black background and are displayed on the screen for 200 ms with a fixed inter-stimulus interval of 1000 ms.

The task lasts 10 min and it is made up of three consecutive phases of 200 letters each. Subjects are asked to press the space bar when the letter 'X' appears preceded by the letter 'A'. This occurs with a frequency of 10%. Also the letter 'X' not preceded by a letter 'A' is shown with a frequency of 10% and the letter 'A' appears with a frequency of 20%. Before the test starts subjects carry out two initial practice blocks lasting 1 min each, to guarantee that the task has been understood. Failure to press the space bar when the sequence 'AX' appears is an 'omission error'. Pressing the space bar at any other time is a 'commission error'. 'Commission errors' can be classified as: commissions A, X, A-other and other. Reaction time is the latency between the onset of the sequence 'AX' and the subject's response.

The stop-signal task

The SST is a valid and reliable measure of the inhibition processes (Logan, 1994). It is based on the execution of a double concurrent task: the go task and the stop task. The go task consists of determining as fast as possible whether the stimulus presented is the letter 'X' or the letter 'O' by responding pressing two different keys on the computer. It has 280 trials presented in 5 consecutive blocks. In some trials, after 'X' and 'O' have appeared on the screen, a green spot with a diameter of 2.5 cm (the stop signal) is presented above these letters for 150 msec. This indicates that the subject must inhibit the execution of the go task and refrain from pressing the key on the computer.

In the present study 'X' and 'O' were presented in the centre of the screen for 1,000 ms. These letters were preceded by a 500 ms fixation point, also presented in the centre of the screen. The stop signal was presented initially 250 ms after the main stimulus (Logan *et al.*, 1997), and the subsequent adjustment depends on the execution of the task: if the subject inhibits the response, the stop signal will be

presented 50 ms later, if not, it will be shown 50 ms before. The main parameter considered in this task is the Time Reaction to the Stop signal (RTSS), which refers to the time needed to inhibit Go-responses in 50% of the cases. Long RTSS intervals suggest a poor inhibition (Logan, 1994).

The differential reinforcement for low-rate responding

Differential reinforcement for low-rate responding assesses the subject's ability to refrain from responding prematurely and provides an objective measure of impulse control (McClure and Gordon, 1984; Gordon and Mettelman, 1988). The subject is instructed to press the space bar of the computer, 'wait a while' and then press the key again. If the subject refrains from responding for at least 6 s he receives a reward point. If the subject responds before the interval has elapsed, the timer resets and no reward point is given. The subject does not know the time established by the machine to win a reward point. Both the number of correct responses and the total number of responses are recorded. Impulse control is measured through an efficiency ratio, which is the number of correct responses divided by the total number of responses. However, the number of correct responses (or rewards) can also be used to assess impulse control.

Startle variables

The startle variables considered for our study were (a) startle reactivity, defined as the magnitude of the SR after the presentation of the pulse-alone stimulus; (b) PPI, computed as the percentage decrement in startle amplitude in the presence vs the absence of the prepulse and calculated as the difference of the average SR magnitude in pulse-alone trials minus the magnitude of the average SR in prepulse trials divided by the magnitude in the pulse-alone trials (% PPI = [pulse – prepulse]/pulse × 100); and (c) SH, measured as the decrease in the SR throughout the session and calculated as the difference of the average SR magnitude of pulse-alone trials between the first and last block.

Neuropsychological variables

Dependent variables selected in the CPT were: (a) omissions AX, (b) commissions A; and (c) commissions X. Omission errors are considered as an inattention index and commission errors as an impulsivity index. The variable considered in the SST was: (a) Reaction Time to the Stop Signal (RTSS). Finally, dependent variables included from the DRLR-6 were: (a) correct answers or rewards, and (b) efficiency ratio.

Statistical analysis

The statistical analyses were performed using descriptive statistics for the demographic variables. In the descriptive statistics, qualitative variables were described as absolute frequencies and relative percentages for each category, whereas quantitative variables were calculated using means and SDs. Repeated measures analyses of variance (ANOVA) were used to explore the differences between controls and patients in the dependent variables (SR and impulsivity parameters), with the magnitude of the SR, PPI and habituation, on one hand, and omissions and commissions of the CPT, stop signal reaction time (SSRT) of the SST and rewards and efficiency of the DRL.6, on the other hand, as the within-subject factors, and the two different groups (patients and controls) as the between-subjects factor. We used the variable of age as covariable, in order to control the potential effect of this parameter on the performance of the impulsivity tasks and the SR test. We have also run Pearson's Partial Correlations, using age as a covariate, to assess the correlation between variables

from the SR test and laboratory measures of impulsivity. Data were processed with the statistical computer programme SPSS (version 15.0).

RESULTS

Comparison between patients and controls in the SR test and impulsivity tasks

Means for impulsivity and startle measures are shown in Table 2.

Regarding SR variables, ANOVA revealed a significant global effect for the group condition ($F_{(6,70)} = 15,28, P = 0.001$). Bonferroni post-hoc analysis determined that patients, compared to controls, showed lower magnitudes of the SR in the second block ($P = 0.042$). There was a trend towards significance in the third block ($P = 0.065$).

Regarding impulsivity variables, ANOVA revealed a significant global effect for the group condition ($F_{(6,70)} = 32,34, P = 0.001$). Bonferroni post-hoc analysis demonstrated that patients, compared to controls, made more omission errors in the CPT task ($P = 0.009$), had longer SSRT in the SST ($P = 0.004$) and obtained less rewards ($P = 0.04$) and a lower efficiency in the DRL-6 task ($P = 0.000$).

Differences between means of post-hoc analysis are included in Table 2.

Correlations between SR and impulsivity measures in the patient group

Results related to correlation analyses in the patient group are summarized in Table 3.

Correlation between the inhibitory control paradigm of impulsivity and magnitude of the SR

Magnitude of the SR in the first block had a significant positive correlation ($P < 0.05$) with SSRT of the SST and a significant positive correlation ($P < 0.01$) with X Commissions of the CPT ($P < 0.01$). No significant differences were found between the magnitude of the SR and the RTSS of the SST.

Correlation between the delay reward paradigm of impulsivity and magnitude of the SR

Rewards of DRLR correlated negatively with the magnitude of the SR in the three blocks ($P < 0.05$).

Correlation between inhibitory control paradigm of impulsivity and SH

We found that X Commissions of the CPT correlated positively with the habituation of the SR ($P < 0.01$). We also found a significant positive correlation between the SSRT of the SST and SH ($P < 0.05$). No significant differences were found between the SH and the RTSS of the SST.

Correlation between impulsivity measures and PPI

No significant correlation was demonstrated between impulsivity measures and PPI.

Correlations between SR and impulsivity measures in the control group

In the control group, in contrast with the patient group, no significant correlations were found between impulsivity measures and parameters of the SR (Commissions X of the CPT and magnitude of the SR in the

Table 2. Measures of startle-response variables and laboratory paradigms of impulsivity

Startle variables	Cases		Controls		F	P value	Difference between means	P value
	Mean	SD	Mean	SD				
PA (1–5)	0.29	0.22	0.44	0.54	$F(70.6) = 2.78$	$P = 0.041$	0.15	$P = 0.10$
PA (6–37)	0.19	0.16	0.39	0.57				
PA (38–42)	0.17	0.13	0.35	0.57				
PPI 30	5.04	31.55	22.35	18.1			17.31	$P = 0.005^*$
PPI 60	11.53	32.15	23.6	27.64			12.07	$P = 0.082$
PPI 120	23.71	33.64	26.62	36.48			2.91	$P = 0.17$
Habituation	0.12	0.18	0.09	0.19			0.03	$P = 0.49$
Impulsivity variables								
Omissions AX	1.87	3.52	0.27	0.56	$F(70.6) = 6.14$	$P = 0.0001$	1.6	$P = 0.09^*$
Commissions A	0.18	0.55	0.11	0.31			0.07	$P = 0.47$
Commissions X	0.85	3.99	0.16	0.37			0.76	$P = 0.29$
SSRT	215.41	90.77	170.03	57.05			50.31	$P = 0.04^*$
Rewards	49.42	9.36	60.12	8.47			10.7	$P = 0.04^*$
Efficiency	67.56	19.71	90.25	9.76			22.69	$P < 0.001^*$

PA (1–5) = magnitude of the SR in Block 1; PA (6–37) = magnitude of the SR in Block 2; PA (38–42) = magnitude of the SR in Block 3; PPI 30 = PPI when the prepulse-to-pulse interval is 30 ms; PPI 60 = PPI when the prepulse-to-pulse interval is 60 ms; PPI 120 = PPI when the prepulse-to-pulse interval is 120 ms.

SSRT, Stop Signal reaction Time.

* $P < 0.05$.

Table 3. Correlation of SR parameters and impulsivity task parameters

	PA (1–5)	PA (6–37)	PA (38–42)	%PPI 30	%PPI 60	%PPI 120	Hab	CPT omi	CPT comA	CPT comX	Stop SSRT	DRL6 rec	DRL6 efi
PA (1–5)		0.71**	0.56**	0.41*	0.33*	0.5**	0.68**	-0.1	0.07	0.45**	-0.25	-0.37*	0.02
PA (6–37)			0.28	0.39*	0.44*	0.03**	0.05	-0.13	0.10	-0.06	-0.34	-0.09*	-0.11
PA (38–42)				0.28	0.26	0.26	-0.2	-0.11	0.02	0.03	-0.06	-0.39*	-0.09
%PPI30					0.59**	0.61**	0.24	-0.1	-0.02	0.11	-0.05	-0.02	-0.09
%PPI60						0.86	0.15	-0.09	-0.07	0.16	-0.02	-0.02	-0.20
%PPI120							0.33*	-0.01	-0.01	0.10	-0.08	-0.13	-0.20
Hab								-0.03	0.07	0.51**	-0.26	-0.08	0.16
CPTo										-0.02**	-0.01	-0.10	-0.01
CPTcomA										0.27	0.13	-0.29	-0.01
CPTcomX											-0.23	-0.04	0.10
StopTRSS												0.12	-0.05
DRL6rec													0.40*
DRL6efi													

PA (1–5) = Magnitude of the SR in the first block; PA (6–38) = Magnitude of the SR in the second block; PA (38–42) = Magnitude of the SR in the third block; %PPI30 = Percentage of PPI when prepulse is presented 30 ms before the pulse; %PPI60 = Percentage of PPI when prepulse is presented 60 ms before the pulse; %PPI120 = Percentage of PPI when prepulse is presented 120 ms before the pulse.

Hab, Habituation of the SR; CPTomi, CPT omissions; CPTcomA, CPT A Commissions; CPTcomX, CPT X Commissions; StopTRSS, Stop Reaction Time to the Stop signal; DRL6rec, DRL& rewards; DRL6efic, DRL6 efficiency.

* $P < 0.05$.

** $P < 0.01$.

first block: $R = 0.17$; Commissions X of the CPT and habituation of the SR: $R = -0.03$; SSRT of the SST and magnitude of the SR: $R = 0.18$; SSRT of the SST and habituation of the SR: $R = 0.09$; Rewards of the DRL and magnitude of the SR in the first, second and third block: $R = -0.18, -0.15, -0.13$ respectively).

Correlations between impulsivity measures and clinical variables

We found a significant negative correlation between the age of alcohol use initiation and the X Commissions of the CPT ($R = -0.42, P < 0.01$). In addition, we have also found a significant positive correlation between alcohol consumptions (grams/day) before the period of

abstinence and the Omissions of the CPT ($R = 0.44, P < 0.01$) and A Commissions of the CPT ($R = 0.44, P < 0.01$). No significant correlations were found with the SST and the DRLR. No significant correlations were found between number of previous detoxifications and measures of impulsivity.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study in which impulsivity and SRBT startle-response paradigms have been shown to be correlated in the alcoholic population. The most relevant findings were that in abstinent alcoholic men, the magnitude of the SR correlated

significantly with measures of both dimensions of impulsivity: inhibitory control and delay of reward; whereas SH had a significant correlation with the inhibitory control dimension of impulsivity.

Alcohol-dependent patients showed a lower magnitude of the SR compared to healthy controls. This finding has been described in detail elsewhere (Marin *et al.*, 2012). The fact that alcohol-dependent patients exhibit a reduced magnitude of the SR could be due to the effect of the repeated exposure of the brain to alcohol. Several studies have demonstrated that in healthy subjects (Grillon *et al.*, 1994; Hutchison *et al.*, 1997) and in heavy drinkers (Hutchison *et al.*, 2003) alcohol reduces or suppresses the magnitude of the SR. In addition, it could also be due to a characteristic of alcohol-dependent patients or because of anhedonia and depressive symptoms that alcoholic patients often exhibit, as low baseline startle has been found in individuals with depressive symptoms and anhedonia (Mneime *et al.*, 2008).

However, the magnitude of the SR correlated positively with commissions of the CPT in alcohol-dependent patients, but not in controls and with the SSRT. On one hand, Commissions of the CPT have been considered as an index of impulsivity, as they denote an individual's inability to refrain from pressing the keyboard when the critical signal of the task has not yet appeared (Epstein *et al.*, 2001). The fact that the magnitude of the SR correlated with the Commissions of the CPT, but not with the RTSS of the SST, which was the other task we used to assess behavioural inhibition, could be due to the fact that these two tasks evaluate different aspects of behavioural inhibition. Whereas in the CPT the subject has to suppress an action that has been already initiated, in the SST the subject has to demonstrate the ability to refrain the beginning of an action when a stop signal is presented (Verbruggen and Logan, 2008). The SSRT refers to the time needed to inhibit Go-responses in 50% of the cases and constitutes the main parameter of the SST. Long SSRT intervals suggest a poor inhibition (Logan, 1994). On the other hand, we also found that in alcohol-dependent patients the magnitude of the SR correlated negatively with the rewards of the DRLR task, which is a laboratory measure of the delay of reward dimension of impulsivity. The number of rewards indicates the ability of a subject to delay reward. The less rewards a subject obtains, the more impulsive he is (Ferster and Skinner, 1957).

This means that overall, among alcohol-dependent patients, those with a higher reactivity of the SR exhibit higher levels of impulsivity, defined as both poor inhibitory control and an inability to delay reward. This contrasts with previous research in which extroverts, characterized by sociability, impulsiveness, liveliness and excitability (Eysenck, 1967), showed a low reactivity of the SR (Blumenthal *et al.*, 1995, 2001). There are several factors that should be taken into account when explaining the discrepancy between our results and previous findings. First, the Blumenthal studies were not performed using an alcoholic sample. Additionally, those studies used self-report measures of impulsivity, which assess impulsivity as a trait and we have used behavioural tasks, which assess impulsivity as a state. It has been found that self-reported measures of impulsivity do not correlate strongly with behavioural tasks assessing impulsive behaviour (Reynolds *et al.*, 2006).

It is also important to point out that in alcoholism, the magnitude of the SR has shown the most inconclusive results among the paradigms of the startle reflex, in both human (Marin *et al.*, 2012; Schellekens *et al.*, 2012) and animal studies (Rassnick *et al.*, 1992; Slawecki *et al.*, 2006). Some studies have shown a reduction of the SR (Grillon *et al.*, 1994; Hutchison *et al.* 1997; Marin *et al.*, 2012), whereas others show an increase (Howard and Ford, 1992; Krystal *et al.*, 1997; Schellekens *et al.*, 2012).

A possible explanation for our findings is that this increase in the magnitude of the SR is a phasic state-related change, a fear-potentiated startle, which reflects an anxiogenic response induced by the anticipation of aversive startling stimuli and/or by the experimental context itself (Grillon *et al.*, 1997). Those alcohol-dependent patients who exhibit a more anxious state under the experimental condition, reflected by an increase in the magnitude of the SR, could perform worst in impulsivity tasks. There is a form of alcoholism etiologically linked to anxiety, which is explained through a 'self-medication' hypothesis. This hypothesis states that individuals consume alcohol to relieve anxiety symptoms (Merikangas *et al.*, 1996; Morris *et al.*, 2005). A greater magnitude of the SR has been described in patients with anxiety disorders (Morgan *et al.*, 1995; Grillon *et al.*, 1997) and alcohol has been found to produce a decrease in the SR (Grillon *et al.*, 1994; Hutchison *et al.*, 1997). It could be possible that a group of alcoholic patients initiated their alcohol consumption in order to relieve their anxiety symptoms, reflected by a higher reactivity of the SR, in an impulsive way, and after being exposed chronically to alcohol, their magnitude of the SR is reduced as a consequence of alcohol consumption shown by a decrease in the magnitude of the SR after drinking.

Additionally, in animal models, alcohol-preferring lines of rats have been shown to express a greater fear-potentiated startle (McKinzie *et al.*, 2000; Barrenha and Chester, 2007), and alcohol has been shown to decrease the fear-potentiated startle to a greater degree in mice selectively bred for high alcohol preference (Barrenha *et al.*, 2011). This could reflect that, on one hand, exposure to stress may interact with underlying anxiety states to produce a high reactive disposition that may lead to a propensity for heavy alcohol drinking behaviour (McKinzie *et al.*, 2000) and on the other hand, that organisms with a genetic propensity for alcohol consumption are more sensitive to the anxiolytic effects of alcohol (Barrenha *et al.*, 2011).

Another alternative to this first explanation would be that in alcoholic patients, previous detoxifications have neurotoxic effects which lead to the nervous system, reflected by an increase in the magnitude of the SR. As alcohol consumption produces a decrease in the magnitude of the SR (Grillon *et al.*, 1994; Hutchison *et al.*, 1997), it could be theorized that alcohol-dependent patients drink impulsively in order to dampen this hyperexcitability (Krystal *et al.*, 1997). However, in our study we did not find a significant correlation between the number of previous detoxifications and the SRBT and impulsivity measures.

Recently, it has been described that detoxified early-onset alcohol-dependent patients exhibit a greater SR compared with late-onset alcohol-dependent patients (Schellekens *et al.*, 2012). We have found that early initiation of alcohol intake is correlated with higher levels of impulsivity and poor inhibitory control. In this way, early onset of AUD could be mediating both startle reactivity and impulsivity, and early-onset of alcohol consumption is mediated by a delay of reward impulsivity (Rubio *et al.*, 2008), whereas its maintenance is mediated by a poor inhibitory control (Rubio *et al.*, 2008).

In our study, alcohol-dependent patients, but not controls, had a correlation between a higher reactivity of the SR and impulsivity. This means in turn, that when coping with stressful situations, such as the aversive startling stimuli and/or the experiment itself, alcohol-dependent patients develop an anxiety state and in this context, they behave in an impulsive way, which leads them to engage in compulsive drinking behaviour, probably trying to relieve anxiety symptoms. This, in the long term, would make these patients more sensitive to the reinforcement effects of alcohol and to the development of an AUD.

Our other important finding was that habituation (SH) correlated positively with commissions of the CPT and the SSRT of the SST. This

means that, in alcoholic patients, a faster SH is associated with impulsivity, in the form of disinhibitory behaviour. We have extended results from LaRowe's study, where it was found that tendencies towards impulsivity and behavioural disinhibition were associated with faster habituation in healthy volunteers (LaRowe *et al.*, 2006). However, LaRowe's study only used questionnaires and scales to assess impulsivity, and our study used laboratory measures. Rapid SH has been hypothesized to serve as a biological indicator of externalizing psychopathology, impulsivity and a disinhibited personality type (LaRowe *et al.*, 2006). This neurobehavioural disinhibition has been widely described to be an important component of the propensity to develop AUD (Dom *et al.*, 2006a,b,c; Rubio *et al.*, 2007, 2008).

According to our findings, AUD could be developed through two different pathways. On one hand, some alcoholics would have high arousal or higher levels of anxiety when coping with stressful situations, which in turn would lead them to increase their alcohol consumption in order to alleviate anxiety symptoms. On the other hand, alcoholics would also have impulsive and disinhibitory personality traits and start drinking alcohol for sensation and novelty, which are features that define this personality type. In our study, the modulation of the SR is related with both pathways.

The fact that we did not find any correlation between impulsivity and PPI could be due to the concept of PPI itself. PPI is used as a measure of sensorimotor gating (Swerdlow *et al.*, 2006), which refers to the ability to filter out irrelevant stimuli and in this way, it is more associated with attentional mechanisms than with hyperarousal. Impulsivity and attention impairments are mediated by different neurological pathways, which are not necessarily correlated. However, we did not find significant correlations between PPI and omissions in the CPT, which is considered as an index of attention and vigilance. This is probably due to the fact that, whereas PPI is a measure of an unconscious preattention, omissions in the CPT are an index of sustained attention (Braff *et al.*, 1992; Conners, 1995).

Several limitations of this study should be noted. First, the study only included a clinical population, so that the results may not be extended to a nonclinical population. In addition, we included only alcohol-dependent men and results cannot be generalized to females. The reason for not including females, as explained above, is the existence of gender differences in the performance of the startle test (Kofler *et al.*, 2001; Aasen *et al.*, 2005; Kumari *et al.*, 2008) and in impulsivity levels (Winhusen and Lewis, 2012; Kong *et al.*, 2013; Perry *et al.*, 2013), which could constitute a confounding variable.

Second, this was an exploratory study involving a small sample. The exclusion criteria were also very broad, leading to considerable heterogeneity in parameters such as age, period of abstinence, time since onset of AD or history of grams of alcohol intake. Because of these broad exclusion criteria confounding variables such as nicotine dependence and a history of other SUDs might have interfered with the results reported.

We used a cross-sectional design and both parameters assessed: impulsivity and paradigms of the SR, have a bidirectional relationship with alcohol. On one hand, impulsivity has been shown to predict the development of AUD (Dom *et al.*, 2006a,b,c) and vice versa, it is well known that heavy alcohol use can trigger impulsive behaviours (Jentsch and Taylor, 1999; Goldstein and Volkow, 2002). On the other hand, exposure to a dose of alcohol is associated with a global suppression of the SR (Grillon *et al.*, 1994; Hutchison *et al.*, 1997) and vice versa, impairments in the SR have been described in offspring of alcohol-dependent patients even before having been exposed to alcohol (Grillon *et al.*, 1997). Altogether, this means that we cannot explain whether the association found between impulsivity and SR

could constitute a risk factor for the development of AUD, or whether it appears as a consequence of toxicity of alcohol in the Central Nervous System.

Finally, the present study only used laboratory measures of impulsivity, and we did not provide questionnaires and scales assessing self-report impulsivity. This is because the objective of the study was to assess the association between SR parameters (that are considered state tasks, and not trait tasks) and state impulsivity, but not trait impulsivity. Personality traits refer to stable characteristic individual differences in ways of perceiving the world and responding to it. In contrast, laboratory tasks typically refer to relatively specific cognitive processes. Thus, it is not clear that measures of the two types of processes should necessarily relate strongly and in fact, as pointed out above, it has been described that self-report measures of impulsivity do not correlate strongly with behavioural tasks assessing aspects of impulsive behaviour (Reynolds *et al.*, 2006).

In summary, the aim of this study was to investigate the existence of an association between two widely known vulnerability markers for the development of AUD, such as impulsivity and SRBT SR paradigms and explore whether they could constitute a common endophenotype for the development of these disorders. We have found that impulsivity and paradigms of the SR are correlated in the alcoholic population, but not in non-alcoholic subjects. It can be theorized that this interaction could mediate a pathway towards the development of AUD. However, further studies are needed to assess whether both parameters could share a common genetic origin and constitute endophenotypes for the development of AUD.

FUNDING

This study has been funded by "Instituto de Investigación 12 de Octubre 02/2010".

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None declared.

REFERENCES

- Aasen I, Kolli L, Kumari V. (2005) Sex effects in prepulse inhibition and facilitation of the acoustic startle response: implications for pharmacological and treatment studies. *J Psychopharmacol* 19:39–45.
- American Psychiatric Association. (2000) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edn. Text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Avila C, Parcet MA. (2001) Personality and inhibitory deficits in the stop-signal-task: the mediating role of Gray's anxiety and impulsivity. *Person Indiv Diff* 29:975–86.
- Ballard JC. (1996) Computerized assessment of sustained attention: interactive effects of task demand, noise, and anxiety. *J Clin Exp Neuropsychol* 18:864–82.
- Barrenha GD, Chester JA. (2007) Genetic correlation between innate alcohol preference and fear-potentiated startle in selected mouse lines. *Alcohol Clin Exp Res* 31:1081–8.
- Barrenha GD, Coon LE, Chester JA. (2011) Effects of alcohol on the acquisition and expression of fear-potentiated startle in mouse lines selectively bred for high and low alcohol preference. *Psychopharmacology (Berl)*. 218:191–201.
- Bjork JM, Hommer DW, Grant SJ, *et al.* (2004) Impulsivity in abstinent alcohol-dependent patients: relation to control subjects and type 1-/type 2-like traits. *Alcohol* 34:133–50.
- Blumenthal TD. (2001) Extraversion, attention, and startle response reactivity. *Pers Individ Dif*. 31:495–503.
- Blumenthal TD, Chapman JG, Muse KB. (1995) Effects of social anxiety, attention and extraversion on the acoustic startle eyeblink response. *Pers Individ Dif* 19:797–807.

- Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA. (1992) Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Clin Neurosci* 95:131–9.
- Brunelle C, Assaad JM, Barrett SP, et al. (2004) Heightened heart rate response to alcohol intoxication is associated with a reward-seeking personality profile. *Alcohol Clin Exp Res* 28:394–401.
- Cattell RB, Cattell AKS. (1994) *Measuring Intelligence with Culture Fair Test. Manual for Scales 2 and 3*. 1973. Champaign I11: IPAT. Adaptación española: Test de factor 'g'. Escalas 2 y 3. (7ª Edición). Madrid: TEA.
- Clark L, Robbins TW, Ersche KD, et al. (2006) Reflection impulsivity in current and former substance users. *Biol Psychiatry* 60:515–22.
- Congdon E, Canli T. (2005) The endophenotype of impulsivity: reaching concision through behavioral, genetic and neuroimaging approaches. *Behav Cogn Neurosci Rev* 4:262–81.
- Conners CK. (1995) *Conner's Continuous Performance Test Computer Program 3.0: User's Manual*. Toronto, Ontario, Canada: Multi-Health Systems Inc.
- Corcoran S, Norrholm SD, Cuthbert B, et al. (2011) Acoustic startle reduction in cocaine dependence persists for 1 year of abstinence. *Psychopharmacology (Berl)* 215:93–103.
- Davis M. (1986) Pharmacological and anatomical analysis of fear conditioning using the fear-potentiated startle paradigm. *Behav Neurosci* 100:814–24.
- Dawkins L, Powell JH, West R, et al. (2007) A double-blind placebo-controlled experimental study of nicotine: II—Effects on response inhibition and executive functioning. *Psychopharmacology (Berl)* 190:457–67.
- Dickman SJ. (1993) Impulsivity and Information Processing. In *The Impulsive Client: Theory, Research and Treatment*. In McCown WG, Johnson JL, Shure MB (eds). Washington, DC: American Psychological Association, 151–84.
- Dom G, De Wilde B, Hulstijn W, et al. (2006a) Behavioural aspects of impulsivity in alcoholics with and without a cluster-B personality disorder. *Alcohol Alcohol* 41:412–20.
- Dom G, D'haene P, Hulstijn W, et al. (2006b) Impulsivity in abstinent early- and late-onset alcoholics: differences in self-report measures and a discounting task. *Addiction* 101:50–9.
- Dom G, Hulstijn W, Sabbe B. (2006c) Differences in impulsivity and sensation seeking between early- and late-onset alcoholics. *Addict Behav* 31:298–308.
- Domier CP, Monterosso JR, Brody AL, et al. (2007) Effects of cigarette smoking and abstinence on Stroop task performance. *Psychopharmacology (Berl)* 195:1–9.
- Donohue KF, Curtin JJ, Patrick CJ, et al. (2007) Intoxication level and emotional response. *Emotion* 7:103–12.
- Duka T, Townshend JM, Collier K, et al. (2003) Impairment in cognitive functions after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. *Alcohol Clin Exp Res* 27:1563–72.
- Epstein JN, Johnson DE, Varia IM, et al. (2001) Neuropsychological assessment of response inhibition in adults with ADHD. *J Clin Exp Neuropsychol* 23:362–71.
- Eysenck HJ. (1967) *The Neurobiological Basis of Personality*. Springfield IL: Thomas.
- Ferster CB, Skinner BF. (1957) *Schedules of Reinforcement*. New York: Appleton-Century-Crofts, Inc.
- Firsts MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. (1995) *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders Patients Edition (SCID-IP, Version 2.0)*. New York: Biometric Research Institute, New York state Psychiatric Institute.
- Firsts MB, Gibbon M, Spitzer RL, et al. (1997) *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II)*. New York: Biometric Research Institute, New York State Psychiatric Institute.
- Franken IHA. (2002) Behavioural approach system (BAS) sensitivity predicts alcohol craving. *Pers Indiv Dif* 2:349–55.
- Glass JM, Buu A, Adams KM, et al. (2009) Effects of alcoholism severity and smoking on executive neurocognitive function. *Addiction* 104:38–48.
- Glautier S, Bankart J, Williams A. (2000) Flavour conditioning and alcohol: a multilevel model of individual differences. *Biol Psychol* 52:17–36.
- Goldstein RZ, Volkow ND. (2002) Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry* 159:1642–52.
- Gordon M, Mettelman BB. (1988) The assessment of attention: I. Standardization and reliability of a behavior-based measure. *J Clin Psychol* 44:682–90.
- Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, et al. (2006) Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction* 101:534–47.
- Grillon C, Sinha R, O'À Malley SS. (1994) Effects of ethanol on the acoustic startle reflex in humans. *Psychopharmacology* 114:167–71.
- Grillon C, Dierker L, Merikangas KR. (1997) Startle modulation in children at risk for anxiety disorders and/or alcoholism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36:925–32.
- Grillon C, Sinha R, Ameli R, et al. (2000) Effects of alcohol on baseline startle and prepulse inhibition in young men at risk for alcoholism and/or anxiety disorders. *Psychopharmacology* 114:167–71.
- Grüsser SM, Heinz A, Raabe A, et al. (2000) Stimulus-induced craving and startle potentiation in abstinent alcoholics and controls. *Eur Psychiatry* 17:188–93.
- Gullo MJ, Dawe S, Kambouropoulos N, et al. (2010) Alcohol expectancies and drinking refusal self-efficacy mediate the association of impulsivity with alcohol misuse. *Alcohol Clin Exp Res* 34:1386–99.
- Halperin JM, Sharma V, Greenblatt E, et al. (1991) Assessment of the continuous performance test: reliability and validity in a non referred sample. *Psychol Assess* 3:603–8.
- Heinz A, Loeber S, Georgi A, et al. (2003) Reward craving and withdrawal relief craving: assessment of different motivational pathways to alcohol intake. *Alcohol Alcohol* 38:35–9.
- Howard R, Ford R. (1992) From the jumping Frenchmen of Maine to post-traumatic stress disorder: the startle response in neuropsychiatry. *Psychol Med* 22:695–707.
- Hutchison KE, Rohsenow D, Monti P, et al. (1997) Prepulse inhibition of the startle reflex: preliminary study of the effects of a low dose of alcohol in humans. *Alcohol Clin Exp Res* 21:1312–9.
- Hutchison KE, McGeary J, Wooden A, et al. (2003) Startle magnitude and prepulse inhibition: effects of alcohol and attention. *Psychopharmacology (Berl)* 167:235–41.
- Jentsch JD, Taylor JR. (1999) Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology* 146:373–90.
- Keedwell PA, Kumari V, Poon L, et al. (2001) Information processing deficits in withdrawn alcoholics. *Addict Biol* 6:239–45.
- Kishi T, Moriwaki M, Kitajima T, et al. (2010) Effect of aripiprazole, risperidone, and olanzapine on the acoustic startle response in Japanese chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 209:185–90.
- Klee SH, Garfinkel BD. (1983) The computerized continuous performance task: A new measure of inattention. *J Abnorm Child Psychol* 11:487–96.
- Koch M. (1999) The neurobiology of startle. *Prog Neurobiol* 59:107–28.
- Koenke A, Jimenez-Gimenez M, Borrell J, et al. (2008) Differences in the modulation of the startle reflex in abstainers and relapsed alcoholics. *Eur Psychiatry* 23(suppl 2):S318.
- Kofler M, Müller J, Reggiani L, et al. (2001) Influence of gender on auditory startle responses. *Brain Res* 921:206–10.
- Kong G, Smith AE, McMahon TJ, et al. (2013) Pubertal status, sensation-seeking, impulsivity, and substance use in high school-aged boys and girls. *J Addict Med* 7:116–21.
- Krystal JH, Webb E, Grillon C, et al. (1997) Evidence of acoustic startle hyperreflexia in recently detoxified early onset male alcoholics: modulation by yohimbine and m-chlorophenylpiperazine (mCPP). *Psychopharmacology (Berl)* 131:207–15.
- Kumari V, Aasen I, Papadopoulos A, et al. (2008) A comparison of prepulse inhibition in pre- and postmenopausal women and age-matched men. *Neuropsychopharmacology* 33:2610–8.
- Landis C, Hunt WA. (1939) *The Startle Pattern*. New York: Farrar and Rinehart.
- Lane SD, Chereck DR. (2000) Analysis of risk taking in adults with a history of high risk behaviour. *Drug Alcohol Depend* 60:179–87.
- Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. (1990) Emotion, attention and the startle reflex. *Psychol Rev* 97:377–95.
- LaRowe SD, Patrick CJ, Curtin JJ, et al. (2006) Personality correlates of startle habituation. *Biol Psychol* 72:257–64.

- Lawrence AJ, Luty J, Bogdan NA, *et al.* (2009) Impulsivity and response inhibition in alcohol dependence and problem gambling. *Psychopharmacology (Berl)* 207:163–72.
- Loeber S, Croissant B, Nakoyics H, *et al.* (2007) The startle reflex in alcohol-dependent patients: changes after cognitive-behavioral and predictive validity for drinking behavior. A pilot study. *Psychother Psychosom* 76:385–90.
- Logan GD. (1994) On the ability to inhibit thoughts and action: a user's guide to the stop signal paradigm. In Dagenbach D, Carr TH (eds). *Inhibitory Processes in Attention, Memory and Language*. San Diego: Academic Press.
- Logan GD, Schachar RJ, Tannock R. (1997) Impulsivity and inhibitory control. *Psychol Sci* 8:60–4.
- Lovallo WR, Yechiam E, Sorocco KH, *et al.* (2006) Working memory and decision-making biases in young adults with a family history of alcoholism: studies from the Oklahoma family health patterns project. *Alcohol Clin Exp Res* 30:763–73.
- Madoz-Gúrpide A, Blasco-Fontecilla H, Baca-García E, *et al.* (2011) Executive dysfunction in chronic cocaine users: an exploratory study. *Drug Alcohol Depend* 117:55–8.
- Marin M, Ponce G, Martínez-Gras I, *et al.* (2012) Impairments of prepulse inhibition of the startle response in abstinent alcoholic male patients. *Alcohol* 47:545–51.
- Martínez-Gras I, Rubio G, del Manzano BA, *et al.* (2009) The relationship between prepulse inhibition and general psychopathology in patients with schizophrenia treated with long-acting risperidone. *Schizophr Res* 115:215–21.
- McClure FD, Gordon M. (1984) Performance of disturbed hyperactive and nonhyperactive children on an objective measure of hyperactivity. *J Abnorm Child Psychol* 12:561–71.
- Mckinzie DL, Sajdyk TJ, McBride WJ, *et al.* (2000) Acoustic startle and fear-potentiated startle in alcohol-preferring (P) and nonpreferring (NP) lines of rats. *Pharmacol Biochem Behav* 65:691–6.
- Merikangas KR, Risch NJ, Weissman MM. (1996) Comorbidity of alcoholism and anxiety disorders: the role of family studies. *Alcohol Health Res World* 20:100–6.
- Miranda R Jr, Meyerson LA, Buchanan TW, *et al.* (2002) Altered emotion-modulated startle in young adults with a family history of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 26:441–8.
- Miranda R Jr, Meyerson LA, Myers RR, *et al.* (2003) Altered affective modulation of the startle reflex in alcoholics with antisocial personality disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 27:1909–11.
- Mitchell JM, Fields HL, D'Esposito M, *et al.* (2005) Impulsive responding in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 29:2158–69.
- Mneime M, McDermunt W, Powers AS. (2008) Affective ratings and Startle modulation in people with nonclinical depression. *Emotion* 8:552–9.
- Morgan CA III, Southwick SM, Grillon C, *et al.* (1993) Yohimbine-facilitated acoustic startle reflex in humans. *Psychopharmacology* 110:342–6.
- Morgan CA 3rd, Grillon C, Southwick SM, *et al.* (1995) Fear-potentiated startle in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 38:378–85.
- Morris EP, Stewart SH, Ham LS. (2005) The relationship between social anxiety disorder and alcohol use disorders: a critical review. *Clin Psychol Rev* 25:734–60.
- Mucha RF, Geier A, Stuhlinger M, *et al.* (2000) Appetitive effects of drug cues modelled by pictures of the intake ritual: generality of cue-modulated startle examined with inpatient alcoholics. *Psychopharmacol* 151:428–32.
- Perry RI, Krmpotich T, Thompson LL, *et al.* (2013) Sex modulates approach systems and impulsivity in substance dependence. *Drug Alcohol Depend* 133:222–7.
- Potenza MN. (2007) To do or not to do? The complexities of addiction, motivation, self-control, and impulsivity. *Am J Psychiatry* 164:4–6.
- Potter AS, Newhouse PA. (2008) Acute nicotine improves cognitive deficits in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav* 88:407–17.
- Rassnick S, Koob GF, Geyer MA. (1992) Responding to acoustic startle during chronic ethanol intoxication and withdrawal. *Psychopharmacology* 106:351–8.
- Reynolds B, Ortengren A, Richards JB, *et al.* (2006) Dimensions of impulsive behavior: personality and behavioural measures. *Pers Individ Dif* 40:305–15.
- Richards JB, Zhang L, Mitchell SH, *et al.* (1999) Delay or probability discounting in a model of impulsive behavior: effect of alcohol. *J Exp Anal Behav* 71:121–43.
- Rose AK, Duka T. (2008) Effects of alcohol on inhibitory processes. *Behav Pharmacol* 19:284–91.
- Rosvold HE, Mirsky AF, Sarason I, *et al.* (1956) A continuous performance test of brain damage. *J Consult Psychol* 20:343–50.
- Rubio G, Jiménez M, Borrell J, *et al.* (2006) The startle reflex and the alcohol craving questionnaire based on three factors (ACQ-3F): two complementary instruments for craving assessing. *Eur Psychiatr* 21:141S.
- Rubio G, Jiménez M, Rodríguez-Jiménez R, *et al.* (2007) Varieties of impulsivity in males with alcohol dependence: the role of Cluster-B personality disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 31:1826–32.
- Rubio G, Jiménez M, Rodríguez-Jiménez R, *et al.* (2008) The role of behavioral impulsivity in the development of alcohol dependence: a 4-year follow-up study. *Alcohol Clin Exp Res* 32:1681–7.
- Saladin ME, Drobos DJ, Coffey SF, *et al.* (2002) The human startle reflex and alcohol cue reactivity: effects of early versus late abstinence. *Psychol Addict Behav* 74:79–87.
- Saunders B, Farag N, Vincent AS, *et al.* (2008) Impulsive errors on a Go-NoGo reaction time task: disinhibitory traits in relation to a family history of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 32:888–94.
- Schellekens AF, Mulders PC, Ellenbroek B, *et al.* (2012) Early-onset alcohol dependence increases the acoustic startle reflex. *Alcohol Clin Exp Res* 36:1075–83.
- Scholes KE, Martin-Iverson MT. (2009) Alterations to pre-pulse inhibition (PPI) in chronic cannabis users are secondary to sustained attention deficits. *Psychopharmacology (Berl)* 207:469–84.
- Siegel RA. (1978) Probability of punishment and suppression of behavior in psychopathic offenders. *J Abnorm Psychol* 87:514–22.
- Slaweki CJ, Roth J, Gilder A. (2006) Neurobehavioral profiles during the acute phase ethanol exposure in Sprague-Dawley rats. *Behav Brain Res* 170:41–51.
- Solowij N, Pesa N. (2010) Cognitive abnormalities and cannabis use. *Rev Bras Psiquiatr* 32(Suppl 1):S31–40.
- Swerdlow NR, Light GA, Cadenhead KC, *et al.* (2006) Startle gating deficits in a large cohort of patients with schizophrenia: relationship to medications, symptoms, neurocognition and level of function. *Arch Gen Psychiatry* 63:1325–35.
- van Holst RJ, Schilt T. (2011) Drug-related decrease in neuropsychological functions of abstinent drug users. *Curr Drug Abuse Rev* 4:42–56.
- Verbruggen F, Logan GD. (2008) Automatic and controlled response inhibition; associative learning in the go/no-go and stop-signal paradigms. *J Exp Psychol Gen* 137:649–72.
- Verdejo-García A, Lawrence AJ, Clark L. (2008) Impulsivity as a vulnerability marker for substance use disorders: review from findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev* 32:777–810.
- Walter M, Wiesbeck GA, Degen B, *et al.* (2011) Heroin reduces startle and cortisol response in opioid-maintained heroin-dependent patients. *Addict Biol* 16:145–51.
- Winhusen T, Lewis D. (2013) Sex differences in disinhibition and its relationship to physical abuse in a sample of stimulant-dependent patients. *Drug Alcohol Depend* 129:158–62.
- Zigmond AS, Snaith RP. (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67:361–70.
- Zimmermann U, Spring K, Wittchen HU, *et al.* (2004) Effects of ethanol administration and induction of anxiety-related affective states on the acoustic startle reflex in sons of alcohol-dependent fathers. *Alcohol Clin Exp Res* 28:424–32.

ESTUDIO 3

Impairment of prepulse inhibition of the startle response in recently detoxified alcohol-dependent patients

En este estudio evaluamos la IPP en una muestra de 32 pacientes con dependencia de alcohol, durante las 12-24 primeras horas del SAA, y 14 días más tarde, una vez finalizado el proceso de desintoxicación. Fueron comparados con un grupo de controles sanos.

Enviado a Alcohol con un factor de impacto de 2.006

IMPAIRMENT OF PREPULSE INHIBITION OF THE STARTLE RESPONSE IN RECENTLY DETOXIFIED ALCOHOL-DEPENDENT PATIENTS

Marta Marín (1), Rosa Jurado (4,5,6), Pablo Curivil (1), Isabel Martinez-Gras (1,3), Guillermo Ponce (1,3), Miguel Ángel Jiménez-Arriero (1,4), Gabriel Rubio (1,2,3)

(1) Department of Psychiatry. Alcohol Programme. Hospital 12 de Octubre. Madrid. Spain.

(2) Department of Psychiatry. Faculty of Medicine. Complutense University. Madrid. Spain.

(3) Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS-Trastornos Adictivos), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

(4) Biomedical Research Centre Network for Mental Health (CIBERSAM)

(5) Faculty of Psychology. Complutense University. Madrid. Spain.

(6) Faculty of Psychology. University Camilo José Cela. Madrid. Spain.

Corresponding author: Marta Marin. Department of Psychiatry. Alcohol Programme. Hospital 12 de Octubre. Avda. Córdoba s/n, 28041 Madrid. Spain.
martukam81@hotmail.com

ABSTRACT

Aims:

Prepulse inhibition (PPI) of the startle reflex refers to the ability of innocuous sensory events to reduce the startle reflex and it has been described as an operational measure of sensorimotor gating. It has been reported that alcohol withdrawal patients show significantly decreased PPI, which reaches its lowest point on the first and third days of abstinence and increases progressively after the first week. The aim of this study was to explore modifications in PPI levels in alcohol withdrawal syndrome and detoxification treatment in alcohol-dependent patients.

Methods:

32 alcohol-dependent patients, aged 18 to 55 years, who met DSM-IV criteria for alcohol dependence, and who were actively drinking at the time of recruitment were detoxified for a period of 10-14 days using benzodiazepines and underwent testing for PPI during the first 12-24 hours of withdrawal following cessation of alcohol consumption and following the conclusion of detoxification 14 days later. Comparisons were made at baseline and at the end of the detoxification process with 25 healthy controls.

Results:

During the early stages of abstinence, patients exhibited remarkably low levels of PPI in all trials compared to controls ($p < 0.001$). After 14 days of detoxification treatment, percentages of PPI significantly increased in alcohol-dependent patients in all trials ($p < 0.05$). However, PPI percentages continued to be significantly lower ($p < 0.001$) in alcohol-dependent patients compared with controls after the detoxification treatment was completed.

Conclusions:

These data suggest that sensory information processing could be damaged in alcohol dependent patients who are in withdrawal, probably due to the neurotoxic effects of alcohol withdrawal on the CNS. However, it is possible that other factors such as the toxic effects of alcohol on the CNS and/or a genetic predisposition towards impaired PPI in alcohol dependent subjects could have influenced our findings. Further studies are needed to shed light on these aspects.

INTRODUCTION

The Acoustic Startle Reflex (ASR), which essentially measures the amplitude of the eye-blink response to a sudden burst of white noise, has been widely used in animal and human studies to measure behavioural reactivity to exteroceptive stimuli (Morgan et al., 1993). It is mediated by a relatively simple neuronal circuit located in the low brainstem (Koch *et al.*, 1993) and it shows different forms of plasticity including prepulse inhibition (PPI) and habituation. PPI of the startle reflex refers to the ability of innocuous sensory events presented at an appropriate time (less than 250 ms) before a startle-eliciting stimulus to inhibit or reduce the startle reflex (Braff and Geyer, 1992). It has been described as an operational measure of sensorimotor gating and has been considered a sensitive measure of pre-attentive processing (Keedwell et al., 2001).

Alcohol Withdrawal Syndrome (AWS) is a physiological response that occurs in moderately to severely alcohol-dependent patients after abrupt cessation of alcohol consumption. AWS consists of signs and symptoms that range from mild to severe. Variability in the characteristics and magnitude of AWS is influenced by many factors including the amount, type, pattern, and duration of alcohol consumption (Chapman, 1970; Pawan, 1973), personality traits (Earlywine, 1993), and genetic factors (Schmidt and Sander, 2000). AWS is characterised by a hyperexcitable state that includes tremors, anxiety, muscle rigidity and an increased susceptibility to seizures. In more heavily dependent drinkers AWS can be associated with withdrawal seizures, hallucinosis or delirium tremens.

AWS involves an overactivation of the Central Nervous System (CNS) when alcohol is withdrawn and it is generally accepted that ASR is a good measure of both inhibitory and excitatory changes in Central Nervous System (CNS) excitability (Davis et al., 1984). This is the reason why many research groups have focused on the study of the ASR as a useful measure for quantifying changes in reactivity to external stimuli during alcohol withdrawal. In addition, during alcohol withdrawal it is well known that alcohol-dependent patients can experience perceptual distortions such as clouding of consciousness and

acute disorders of cognition (Keedwell et al., 2001). For this reason, another important research branch in this field has been the study of modifications of PPI during AWS.

In experimental animal models, most of the studies have focused on measuring the magnitude of the startle response and have concluded that AWS is associated with an increase in such response. The first to report on this fact were Pohorecky et al. (1976), who described that in male rats, which were given a 3-week ethanol-containing diet, startle response increased during alcohol withdrawal, reaching a peak about 9 to 12 hours after discontinuation of alcohol, following which the response diminished, reaching a level comparable to rats on a diet that did not contain alcohol in approximately four days (Pohorecky et al., 1976). Rassnick et al. (1992) further extended these results when they found that after inducing alcohol dependence in rats by the administration of an ethanol-rich diet for 17 days and the withdrawing the ethanol for 8 hours, withdrawn rats, compared to rats fed on an ethanol-free diet, were more reactive to startle stimuli regardless of stimuli intensity (Rassnick et al., 1992). In addition, Macey et al. (1996) carried out two experiments in which alcohol dependence was induced in male rats either by liquid diet administration for 3-4 weeks, or vapor inhalation for 13-15 days, after which alcohol withdrawal was induced and trials were conducted over 72 hours post-withdrawal. They concluded that rats from which alcohol had been withdrawn exhibited heightened startle responsivity compared to controls, reaching peak amplitudes between 48 and 72 hours post-withdrawal, regardless of the acoustic stimulus strength (105 dB or 120 dB) or the method used to induce alcohol dependence (liquid alcohol administration or ethanol inhalation) (Macey et al., 1996). More recently, an increase in the startle response at 8 and 56 hours has been described, with acoustic stimuli of varying intensities (105 dB and 115dB), after the discontinuation of daily alcohol access provided to male rats that were exposed to alcohol in two different ways (free alcohol access or reinforced alcohol delivery). Rats in the alcohol-reinforced responding group had much higher startle response baseline values and the startle response did not further increase after discontinuation of alcohol access (van Erp et al., 2001). However, some authors (Gilliam and Collins, 198; Slawecki et al., 2005, 2006) have reported contrary results. Gilliam and Collins found that in mice, startle response was reduced during withdrawal from chronic alcohol exposure (Gilliam and Collins, 1986). In addition, Slawecki et al. have found that the ASR was significantly reduced in rats that were exposed to a 14-day regimen of

ethanol vapour (Slawecki et al., 2005, 2006). Whereas several studies have concluded that changes in ASR during AWS are independent of age (Slawecki et al., 2005, 2006), sex differences have been reported in the ASR during AWS. During AWS male withdrawn rats show a consistent increase in the startle reactivity, whereas females show small to no changes in ASR (Reilly et al., 2009).

Regarding PPI, few results have been published. Rassnick et al. (1992) found that PPI was significantly decreased 4-12 hours following ethanol exposure in withdrawn rats after the administration of an ethanol-rich diet for 17 days (Rassnick et al., 1992). Contrary to Rassnick's findings, Slawecki et al. reported a significant enhancement in PPI during alcohol withdrawal in rats that have been exposed to ethanol vapour for 14 days (Slawecki et al., 2005, 2006). Recently, Kayir et al. (2010) have demonstrated that baseline PPI levels are related to the behavioural and neurochemical consequences of AWS in rats, so that a low baseline PPI is associated with more intense AWS signs such as stereotyped behaviours, wet-dog shakes and tremor. Only agitation was more intense in rats with a high baseline PPI, whereas no significant differences between groups were observed with regard to audiogenic seizures. In addition, low baseline PPI was associated with an increase in dopamine levels in the cortex and a decrease of serotonin levels in the striatum, whereas high baseline PPI was associated with an increase in the dopamine levels in the striatum (Kayir et al., 2010).

Another important body of research in the field of the ASR is that related to genetic studies in animal models. Most of these studies agree with the premise that there is a genetic association between the ASR and the AWS, and an innate preference towards alcohol. However, the nature of this association is still controversial. Chester et al. (2003) initially reported that there was an inverse genetic relationship between innate differences in alcohol preference and alcohol withdrawal magnitude. This group found that using the ASR to a tone stimulus to index alcohol withdrawal magnitude during alcohol withdrawal following acute exposure to alcohol in alcohol-naïve rats, startle probability and magnitude were suppressed in rats selectively bred for high alcohol drinking and increased in rats selectively bred for low alcohol intake (Chester et al., 2003). However, in a further study, contrary to their previous findings, the same authors found that alcohol-naïve rats

selectively bred for high alcohol intake showed an enhanced startle magnitude, whereas rats selectively bred for low alcohol intake exhibited no changes in the startle response magnitude during alcohol withdrawal after acute exposure to alcohol. These contradictory results have been explained by the quality of the startle stimulus. Whereas in the first study a tone stimulus was used, in the latter, it was a noise stimulus (Chester et al., 2004). Furthermore, in a later study this group found, after acute exposure to alcohol, good evidence for the existence of a positive genetic correlation between baseline startle response and PPI and high alcohol preference, but only modest support for a genetic correlation between alcohol preference and a reduced startle response after 4 hours of alcohol withdrawal, and no association between alcohol preference and PPI during acute alcohol withdrawal (Chester et al., 2007). A genetic association between alcohol withdrawal severity and ASR was also demonstrated in replicated lines of mice selected for high and low susceptibility to handling-induced convulsions after chronic exposure to alcohol. Seizure-prone mice were less sensitive and more habituated to acoustic stimulation than seizure-resistant mice (Ponomarev and Cabbe, 1999). However, Chester et al. did not find a genetic correlation between alcohol preference and startle response following chronic alcohol exposure, as both lines of rats, those selectively bred for high alcohol intake and those selectively bred for low alcohol intake experienced a suppression of the startle magnitude during alcohol withdrawal. Authors concluded that in rats selectively bred for high alcohol intake, forced alcohol exposure could robustly retard the expression of a genetic predisposition toward alcohol consumption (Chester et al., 2005).

Regarding human studies, the first to report on the effect of alcohol withdrawal on the ASR were Krystal et al. (1997). They evaluated the effect of intravenous infusion of the α 2-adrenergic antagonist, yohimbine, the serotonin partial agonist m-chlorophenylpiperazine and placebo in 22 male patients who met DSM-III criteria for alcohol dependence and compared them to 13 healthy control subjects. Alcohol-dependent patients were sober for 12-26 days prior to testing. They found that the number of previous alcohol detoxifications significantly correlated with the magnitude of the startle amplitudes, and considered the number of episodes of alcohol withdrawal as an important factor influencing subsequent neurobiological responsivity in chronic alcohol-dependent patients (Krystal et al., 1997). More recently, contrary to Krystal's findings, a Dutch group failed to find any significant correlation between the number of prior detoxifications or the duration of alcohol

dependence and parameters of the startle response (magnitude of the SR and PPI), in a sample of 83 male alcohol-dependent patients who had been abstinent for one month and had spent at least one week without taking benzodiazepines before being tested. The variable that this group found to be correlated with the startle response magnitude was the age of onset of alcohol dependence so that early onset of dependence was associated a greater startle response magnitude (Schellekens et al., 2012). In studies of the affective modulation of the startle response, startle response magnitudes were elevated to alcohol cues, but only in the early stages of abstinence (between 1 and 22 days) compared to subjects in the later stages of abstinence (between 23 and 120 days) (Saladin et al., 2002). However, to our knowledge, until now only one study has explored the effect of acute alcohol withdrawal on the PPI. This study included data from 8 patients meeting DSM-IV criteria for alcohol dependence, who were actively consuming alcohol up to the day of admission and who initiated the detoxification process with benzodiazepine treatment. The authors found that the mean PPI scores at both 60 and 120 ms prepulse-to-pulse interval trials were remarkably low on days 1 and 3, with a trend towards normalization of PPI on day 7 in the 60 ms prepulse-to-pulse interval trials. In addition, it was described that PPI was more disrupted in patients with a history of delirium tremens (Keedwell et al., 2001).

The aim of this study was to explore modifications of PPI levels from early AWS to successful detoxification treatment in a sample of alcohol-dependent patients who underwent alcohol detoxification treatment. PPI was assessed during the first 12-24 hours of abstinence from alcohol and after 10-14 days when the detoxification process was completed, and this was compared with results from healthy controls. Our hypotheses were the following: a) during the first 12-24 hours of abstinence, alcohol-dependent patients would show more disrupted PPI than healthy controls; b) after the detoxification treatment was completed, PPI in the alcohol-dependent patients would improve, but would not reach the levels shown by healthy controls.

METHODS

Patients

Patients were consecutively recruited from the Outpatient Alcohol Programme of the teaching hospital “Hospital 12 de Octubre” in Madrid, Spain from January 2008 to September 2009. Altogether, 51 patients (45 males and 6 women), aged between 18 and 65 years (mean 44.63, SD 5.74), were included.

Inclusion criteria were the following: men or women, aged between 18 and 65 years, who had met DSM-IV criteria for alcohol dependence (APA, 2000), had been actively drinking alcohol at the time of assessment, before initiating the alcohol detoxification treatment, and had mild to moderate AWS according to the score in the Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale Revised (CIWA-Ar) (Sullivan et al., 1989). Subjects were excluded if they were 1) under 18 and over 65 years, 2) scored over 15 in the CIWA-Ar, 3) had a history of withdrawal seizures and/or delirium tremens, as these symptoms indicate severe AWS, 4) had a had a systemic or neurological disease which could interfere with coping strategies, 5) had an associated neuropsychological deficit, 6) had an IQ under 70, met criteria for a current major psychiatric disorder such as schizophrenia or other psychotic disorder, affective disorders, Obsessive Compulsive Disorder or anxiety disorders, 8) had a hearing impairment that might interfere with the conduct of the experiment and 9) a score of 15 on the Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale (Zigmond and Snaith, 1983) as this indicates a greater likelihood of stress responses. Due to the difficulties in recruiting patients with alcohol dependence only, a history of substance use disorders and occasional intake of cannabis were not considered exclusion criteria. However, patients with chronic consumption of cannabis or any current consumption of drugs such as cocaine or heroin were excluded, as these drugs have been associated with modifications of the startle response and PPI (Scholes et al., 2009; Walter et al., 2011; Corcoran et al., 2011).

Four patients (7.8%) were excluded due to artefacts registered during the psychophysiological recordings. In addition, six patients (11.8%) were excluded because at baseline, their CIWA-Ar score was over 15, four patients (7.8%) were excluded because

they had a history of withdrawal seizures and one patient (1.9%) was excluded because he had a history of delirium tremens. Two patients (3.9%) were excluded because of drug dependence (excluding nicotine dependence). Finally, two patients (3.9%) were excluded because of alcohol relapse at the time of testing during detoxification follow-up. The final sample comprised 32 patients, 28 males and 4 females, aged 18 to 65 years (mean age 42.84, SD 5.23), who met DSM-IV criteria for Alcohol Dependence, were actively drinking alcohol at the time of baseline assessment and had a mild to moderate AWS.

Controls

The patients were compared with 25 volunteer healthy controls (22 men, 3 women; mean age 39.68, SD 6.65), mainly recruited from among health-care professionals working at the hospital. The exclusion criteria for the control group were 1) a systemic, neurological or psychiatric disorder, 2) an IQ of under 70, 3) a hearing or visual impairment which could interfere with the conduct of the test, 4) meeting criteria for a major psychiatric disorder such as schizophrenia and other psychotic disorders, affective disorders, obsessive compulsive disorder and anxiety disorders, 5) a history of psychiatric disease in first-degree relatives, as impairments have been found in the startle response and PPI in subjects with a positive family history of a psychiatric disease, even though they have not developed the disorder themselves (Grillon et al., 1997, 2000; Zimmermann et al., 2004), 6) current use of psychotropic medication, and 7) a drug abuse/dependence disorder. Seven of the 32 controls initially assessed could not complete the test because of artefacts registered during physiological recordings.

Procedure

Patients completed several questionnaires on the day of admission. After the collection of demographic, social and clinical variables, the patients completed the Structured Clinical Interview for DSM-IV and the Patient Questionnaire (SCID PQ) for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Personality Disorders (SCID-P and SCID-II; First et al., 1995, 1997) with a psychiatrist. The HAD scale was also administered to them (Zigmond and Snaith, 1983) to detect severe anxiety and depressive states that could interfere with the results of the study. To assess IQ, the second and third scales of the Cattell Test were used (Cattell

RB and Cattell AKS, 1994). All the patients were screened with a portable audiometer (AudioScope 3. Welch Allyn WA ®) to detect hearing disabilities that could interfere with the conduct of the experiment.

AWS was measured using the Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar) (Sullivan et al., 1989). This is a 10-item (nausea and vomiting, tremor, paroxysmal sweats, anxiety, agitation, tactile disturbances, auditory disturbances, visual disturbances, headache, orientation and clouded sensorium) alcohol withdrawal monitoring scale that has good reliability and validity. Each sign and symptom item in the CIWA-Ar is evaluated on a 0–7 point Likert scale except for one item “orientation and clouding of sensorium”, which is scored on a 0–4 point Likert scale. The possible scoring range is 0–67. A score of 8 points or less indicates mild withdrawal. A score of 9 to 15 points indicates moderate withdrawal. A score greater than 15 points indicates severe withdrawal. The CIWA-Ar was administered immediately before detoxification treatment was initiated and after 14 days from the date when such treatment was completed.

Patients were detoxified using Lorazepam. This treatment was tapered until suppression was achieved during a period of 10-14 days. The patients were tested with the acoustic startle response paradigm, on day 1, between the first 12-24 hours of alcohol withdrawal, and on day 14, after detoxification treatment was completed, in a room run by the Psychiatry Department of our hospital that is specially prepared for this test and is protected against interference from external factors such as environmental noise or non-neutral visual stimulation.

To prevent interference from nicotine consumption abstinence, smokers were told to smoke during the morning on which the test was to be conducted (to prevent nicotine withdrawal) but to smoke the last cigarette no later than one hour before the test (to prevent acute effects of nicotine on neuropsychological capacities) (Potter and Newhouse, 2008). They were also instructed to abstain from all food and liquids other than water for four hours prior to the experimental session. A breath alcohol test was used to verify alcohol abstinence and a urine drug test to check for drug consumption

Startle response assessment

The startle reflex was elicited and recorded with a commercial computerised human startle response monitoring system (CIBERTEC S.A). Acoustic startle stimuli (pulses and prepulses) were presented binaurally through headphones. Four types of startle stimuli were used: a pulse-alone stimulus of 110 dB white noise presented for 45 ms and three prepulse 30 ms stimuli of 80 dB white noise presented 30 ms, 60 ms, and 120 ms before the pulse. All the stimuli were presented against a continuous background noise of 65 dB. The interstimulus interval was 20 ms +/- 2. Patients were told that brief loud startling sounds would be delivered through the headphones and were asked to keep their eyes open during the test and to avoid moving.

The eye blink component of the startle response was measured by recording electromyographic (EMG) activity of the orbicularis oculi muscle directly beneath the right eye using two miniature silver/silver chloride disk electrodes. The ground electrode was placed on the forehead. Impedance level was kept below 5 kOhms. The startle system recorded EMG activity uninterruptedly, analyzing from 20 ms before the onset of the startle stimulus until 1000 ms after the startle stimulus was presented. To obtain the startle measurement we used a temporal window of 250 ms from the onset of the startle stimulus, with a baseline of 20 ms before the onset of the stimulus. EMG activity was band-pass filtered (low- and high-pass filters of 5 kHz and 1 Hz, respectively), with a 50-Hz notch filter used to eliminate 50 Hz interference. We used a sampling rate of 1000 Hz. EMG data were stored off-line in the analytical programme the response monitoring system.

The methodology used in the startle session was consistent with previous studies (Braff et al., 1992; Martínez-Gras et al., 2009). The session began with a 5-min acclimatisation period to reduce initial reactivity and familiarise participants with the test. The four kinds of startle stimuli previously described were presented in a pseudo-random order such that patients would be unable to anticipate the next trial. The experiment consisted of three blocks: i) 5 pulse-alone trials; ii) 32 pulse-alone and prepulse-pulse trials with a 30 ms, 60 ms and 120 ms prepulse-to-pulse interval; and iii) 5 pulse-alone trials. A total of 42 trials

were conducted in each experiment and the inter-trial interval averaged 15 s (range: 10-25 s). This lasted 15 minutes.

Startle variables

The startle variables considered for our study were a) PPI, computed as the percentage decrement in startle amplitude in the presence vs the absence of the prepulse and calculated as the difference of the average SR magnitude in pulse-alone trials minus the magnitude of the average startle response in prepulse trials divided by the magnitude in the pulse-alone trials ($\% \text{ PPI} = [\text{pulse} - \text{prepulse}] / \text{pulse} \times 100$); and b) startle habituation, measured as the decrease in the SR throughout the session and calculated as the difference of the average SR magnitude of pulse-alone trials between the first and last block.

Statistical analysis

The statistical analyses were performed using descriptive statistics for the demographic and clinical variables. In the descriptive statistics, qualitative variables were described as absolute frequencies and relative percentages for each category, whereas quantitative variables were calculated using means and SDs. Pearson's Correlation Coefficient was used to assess correlations between clinical and startle response variables. Repeated Analyses of Covariance Measures (ANCOVA) were used to explore the differences in parameters of the SR between groups (patients and controls) and over time (baseline and after detoxification treatment), with the PPI and habituation on one hand and time on the other, as the within-subject factors, and the two different groups (patients and controls) as the between-subject factor. We used age as a co-variable, in order to control the potential effect of this parameter on the performance of the startle response test, as a small but significant difference was found between patients and controls regarding age ($t(1.95)$; $p=0.049$). Sex was not considered as a co-variable for the final analyses because no significant differences were found between patients and controls in this variable ($\chi^2(0.003)$; $p=0.95$). Data were processed with the statistical computer program SPSS (version 23.0).

Results

Clinical and demographic characteristics

The clinical and demographic characteristics of the patients are summarised in Table 1. Regarding detoxification treatment all patients received treatment with Lorazepam (range of dose between 5-15 mg/day, mean 10.38 mg/day, SD 3.94). The period of treatment ranged from 10 to 14 days (mean 12.5 days, SD 1.52).

Inset Table 1.

Prepulse inhibition

Results are summarised in Table 2 and Figure 1. ANCOVA revealed a significant global effect for the group x time x PPI interaction ($F_{[2,53]}=3.83$; $p=0.028$) and for the group x time interaction ($F_{[1,54]}=9.25$, $p=0.004$). Bonferroni post-hoc analysis determined that there were significant differences in PPI percentages between patients and controls at both day 1 and day 14 in all trials ($p<0.001$ for all trials with the exception of PPI 120 ms at day 14 in which $p=0.01$), so that patients exhibited a lower PPI percentages compared to controls. In addition, there were significant differences in PPI percentages among patients from day 1 to day 14 in all trials (PPI 30 ms: $p=0.001$; PPI 60 ms: $p=0.026$; PPI 120 ms: $p<0.001$), so that at day 1 patients exhibited lower PPI than on day 14. However, no significant differences in PPI percentages were found in the control group from day 1 to day 14 (PPI 30 ms: $p=0.66$; PPI 60 ms: $p=0.38$; PPI 120 ms: $p=1$).

Insert Table 2 and Figure 1

Habituation

Regarding habituation, ANCOVA showed no significant group x time effect ($F_{[1,54]}=1.38$, $p=0.251$).

Correlations

On day 1, during the first 12-24 hours of abstinence, there was a significant negative correlation between the scores in the CIWA-Ar and PPI in all the trials (PPI 30 ms: $R=-0.34$, $p=0.053$; PPI 60 ms: $R=-0.34$, $p=0.054$; PPI 120 ms: $R=-0.45$, $p=0.01$). In addition, there was a negative correlation between PPI and the mean of grams/day of alcohol drunk (PPI 60 ms: $R=-0.39$, $p=0.025$; PPI 120 ms: $R=-0.35$, $p=0.049$). No significant correlations were found with regard to age at which alcohol dependence criteria were met and number of prior detoxifications. No significant correlations were found between clinical variables and habituation.

On day 14, after the detoxification treatment was completed, there was a significant positive correlation between PPI and age at which alcohol dependence criteria were met (PPI 60 ms: $R=0.35$, $p=0.049$), and significant negative correlations between PPI and the mean of grams/day of alcohol drunk (PPI 60 ms: $R=-0.44$, $p=0.01$), number of prior detoxifications (PPI 120 ms: $R=-0.39$, $p=0.024$) and the scores in the post-treatment CIWA-Ar (PPI 120 ms: $R=-0.37$, $p=0.037$). No significant correlations were found between clinical variables and habituation.

DISCUSSION

To the best of our knowledge this is the first study to report on the effect of recent detoxification treatment on PPI of the startle response in a sample of alcohol-dependent patients. The most relevant findings were the following: 1) During early abstinence, after 12-24 hours of cessation of alcohol drinking, patients exhibited significantly lower PPI percentages when compared to controls in all trials, 30, 60 and 120 ms prepulse-to-pulse intervals ($p < 0.001$); 2) after the detoxification treatment was completed 14 days later, patients continued to show significantly lower PPI percentages compared to controls in all trials, 30, 60 and 120 ms prepulse-to-pulse intervals ($p < 0.001$); and 3) after detoxification was completed, the PPI percentage of PPI significantly increased in alcohol-dependent patients from day 1 to 14 in all trials (these differences were not observed in the control group). In addition, during early abstinence, we found a significant negative correlation between PPI percentages and scores in the CIWA-Ar and amount of alcohol drunk in grams/day, so that patients with more severe AWS and who drank larger quantities per day exhibited more impaired PPI. Moreover, on day 14, after the detoxification treatment was completed, PPI significantly correlated, positively, with age at which criteria for alcohol dependence were met, and negatively, with the amount of alcohol consumed per day, the number of prior detoxifications and scores in the CIWA-Ar post-treatment. Therefore criteria for alcohol dependence being met at an later age, higher amounts of alcohol consumption per day, a higher number of previous detoxifications and more severe residual symptoms of withdrawal resulted in a lesser degree of recovery of PPI after the detoxification treatment was completed.

PPI has been described as an operational measure of sensorimotor gating (Braff and Geyer, 1992) which reduces the impact of irrelevant sensorial stimuli. It is also considered an index for a centrally mediated inhibitory mechanism that regulates not only sensory but also motor and cognitive operations (Swerdlow *et al.*, 1992). Consequently, these data suggest that sensory information processing mechanisms could be impaired in alcohol dependent patients who, as a result, would possibly have greater difficulty in suppressing or gating irrelevant information.

The fact that during early abstinence (12-24 hours after the cessation of alcohol consumption) patients exhibited lower PPI percentages compared to those shown at the completion of the detoxification treatment (14 days later) supports the hypothesis that impairments of PPI could be associated with the withdrawal process itself. In addition, this idea is reinforced by our finding of a significant negative correlation between PPI percentages and scores in the CIWA-Ar; severity of AWS correlates with impairment of the PPI. Moreover, we have found an inverse correlation between levels of PPI and number of prior detoxifications, indicating that repeated episodes of withdrawal could lead to an increase in the impairment of PPI. Our findings are in line with other authors who have described in both, animal (Rassnick et al., 1992) and human (Keedwell et al., 2001) studies, a decrease in PPI during acute alcohol withdrawal. We have further confirmed the results found by Keedwell et al, who reported that in withdrawn alcohol-dependent patients, PPI scores were remarkably low, especially on days 1 and 3 of the AWS, with a trend towards normalization of PPI on day 7, PPI being even more disrupted in patients with a history of delirium tremens. To our knowledge, at present this is the only study published regarding PPI during acute AWS in the alcohol-dependent population. Compared to Keedwell's study, our sample was larger; it comprised alcohol-dependent patients with a mild-moderate AWS; and they were compared with a group of healthy subjects.

However, these results should be interpreted with caution because there are other possible explanations for our findings. Firstly, we have demonstrated that impairments of the PPI and severity of AWS are correlated; however, we do not know the nature of this correlation. It could be that baseline impairment of PPI determined the severity of the AWS. In fact, Kayir et al. (2010) found in rats, that low baseline PPI was associated with more intense AWS signs (Kayir et al., 2010). In addition, it could be plausible that in alcohol-dependent patients PPI levels were impaired because of the neurotoxic effects of alcohol on the Central Nervous System (CNS). This idea is supported by our findings of an inverse relationship between PPI, and the daily consumption of alcohol and age at which alcohol dependence criteria were met, so that early onset of alcohol dependence and consumption of high daily amounts of alcohol would imply more severe impairment of PPI. Our data are consistent with previous studies in which it was found that exposure to a low dose of alcohol reduced PPI levels in non-alcohol dependent and non-abstaining subjects

with low baseline PPI (Hutchison *et al.*, 1997). It has also been reported that alcohol consumption reduced PPI in a sample of heavy drinkers (Hutchison *et al.*, 2003).

The finding that after completing alcohol detoxification treatment alcohol-dependent patients continued to show lower levels of PPI compared to controls supports the hypothesis that impairment of PPI could exist even before initiation of alcohol consumption, reflecting a vulnerability marker for the development of alcoholism. In accordance with this idea our group has previously described reduced PPI in male alcohol-dependent patients who had been abstinent from alcohol for at least one month compared to healthy controls (Marin *et al.*, 2012). Moreover, Grillon *et al.* also point out that impairments of PPI could constitute a vulnerability marker for the development of alcohol dependence. In their initial work they demonstrated impaired PPI and habituation in children with a family history of alcoholism (Grillon *et al.*, 2000). In a later study which evaluated the effect of alcohol on the startle response in non-abusing young male offspring of alcoholics, they found that PPI was considerably reduced in the offspring of alcohol-dependent individuals compared with a control group of subjects with no parental history of psychiatric disorders (Grillon *et al.*, 2000).

Several limitations of this study should be noted. Firstly, including female subjects could have constituted a confounding variable, because the existence of gender differences in the performance of the startle test has been widely reported (Kofler *et al.*, 2001; Aasen *et al.*, 2005; Kumari *et al.*, 2008). Nevertheless, statistical analysis ruled out this possibility. Secondly, this was an exploratory study involving just a small sample. The exclusion criteria were also very broad, leading to considerable heterogeneity in parameters such as age, time since onset of alcohol dependence, or daily amount of alcohol intake. In addition, our sample comprised alcohol-dependent patients with no past history of withdrawal seizures and/or delirium tremens, so our results cannot be extended to more severe alcohol-dependent patients. Moreover, contrary to previous studies, we did not test PPI throughout the withdrawal process, especially during the third day of abstinence which is known to be the most critical period during AWS (Keedwell *et al.*, 2001); however, it was not the aim of our study to explore modifications of PPI during AWS but to assess PPI modifications from early abstinence to completion of detoxification. Finally, the fact that we

used pharmacological agents (Lorazepam) for the detoxification treatment could also have interfered with PPI levels. This possibility is unlikely though, because most studies conclude that benzodiazepines do not affect PPI or in fact improve it both in animal models (Khalifa, 1999; Abduljawad et al., 2001) and humans (Abduljawad et al., 1997, 2001). Only one study reports the contrary (Schäginer et al., 1999).

To summarize, our study has found that alcohol-dependent patients exhibit deficits in PPI compared to healthy controls, deficits that are more prominent during early abstinence. The reason for these deficits remains unclear and, in fact, three different mechanisms could justify our findings, so PPI deficits could be due to the neurotoxic effects of alcohol withdrawal itself on the CNS, the toxic effects of alcohol over the CNS and/or a genetic predisposition towards impaired PPI in alcohol-dependent patients as a vulnerability marker for the development of alcoholism. Because alcohol dependent patients exhibited an improvement from the early stages of alcohol withdrawal to the point of achieving abstinence, it could be the case that PPI plays an important role in the prognosis of alcohol dependence. To that end, we intend to conduct new studies in order to shed light on the origin of PPI impairments in alcohol dependence and to explore the role of PPI in alcohol relapse.

BIBLIOGRAPHY

AasenIKolli L, Kumari V (2005) Sex effects in prepulse inhibition and facilitation of the acoustic startle response: implications for pharmacological and treatment studies. *J Psychopharmacol.* Jan; 19(1):39-45.

Abduljawad KA, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E (1997) Effects of clonidine and diazepam on the acoustic startle response and on its inhibition by 'prepulses' in man. *J Psychopharmacol.*; 11(1):29-34.

Abduljawad KA, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E. (2001) Effects of clonidine and diazepam on prepulse inhibition of the acoustic startle response and the N1/P2 auditory evoked potential in man. *J Psychopharmacol.* Dec;15(4):237-42.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed. Text rev.) (2000). Washington, DC: American Psychiatric Association.

Braff, D. L., Swerdlow, N. R. and Geyer, M. A. (1992) Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Clin Neurosci.* 95: 131-39.

Cattell R.B. and Cattell A.K.S. (1994) *Measuring intelligence with culture fair test. Manual for scales 2 and 3.* 1973. Champaign I11: IPAT. Adaptación española: Test de factor "g". Escalas 2 y 3. (7^a Edición). Madrid: TEA.

Chapman LF. Experimental induction of hangover. (1970) *O J Stud Alcohol. Suppl 5.* 5: 67-86.

Chester, J. A., Blose, A. M., Froehlich, J. C. (2003) Further evidence of an inverse genetic relationship between innate differences in alcohol preference and alcohol withdrawal magnitude in multiple selectively bred rat lines. *Alcohol Clin Exp Res*; 27: 377-87.

Chester, J. A., Blose, A. M., Froehlich, J. C. (2004) Acoustic startle reactivity during acute alcohol withdrawal in rats that differ in genetic predisposition toward alcohol drinking: effect of stimulus characteristics. *Alcohol Clin Exp Res*; 28: 677-87.

Chester, J. A., Blose, A. M., Froehlich, J. C. (2005) Effects of chronic alcohol treatment on acoustic startle reactivity during withdrawal and subsequent alcohol intake in high and low alcohol drinking rats. *Alcohol Alcohol*; 40: 379-87.

Chester, J. A., Barrenha, G. D. (2007) Acoustic startle at baseline and during acute alcohol withdrawal in replicate mouse lines selectively bred for high and low alcohol preference. *Alcohol Clin Exp Res.* Oct; 3 (10): 1633-44.

Corcoran S, Norrholm SD, Cuthbert B, Sternberg M, Hollis J, Duncan E. (2011) Acoustic startle reduction in cocaine dependence persists for 1 year of abstinence. *Psychopharmacology (Berl)*. May; 215(1):93-103.

Davis M, Astrachan DI, Kehne JH, Commissaris RL, Gallager DW. (1984). Catecholamine modulation of sensorimotor reactivity measured with acoustic startle. In: Usdin E et al. (eds) *Catecholamines: neuropharmacology and central nervous system- theoretical aspects*. AR Liss, New York, 245-258.

Earleywine M. (1993) Personality risk for alcoholism covaries with hangover symptoms. *Addict Behav.* 18: 415-420.

Firsts MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. (1995) *Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders patients edition (SCID-IP, Version 2.0)*. New York: Biometric Research Institute, New York state Psychiatric Institute.

Firsts MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JB, Benjamin L (1997) *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID-II)*. New York: Biometric Research Institute, New York state Psychiatric Institute.

Gilliam DM, Collins AC. (1996) Quantification of physiological and behavioral measures of alcohol withdrawal in long-sleep and short-sleep mice. *Alcohol*. Mar-Apr;13(2):163-70.

Grillon, C., Dierker, L., Merikangas, K. R. (1997) Startle modulation in children at risk for anxiety disorders and/or alcoholism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 36 (7): 925-32.

Grillon, C., Sinha, R., Ameli, R., O'Malley, S. (2000) Effects of alcohol on baseline startle and prepulse inhibition in young men at risk for alcoholism and/or anxiety disorders. *Psychopharmacology.* 114: 167-71.

Hutchison, K. E., Rohsenow, D., Monti, P., Palfai, T., Swift, R. (1997) Prepulse inhibition of the startle reflex: preliminary study of the effects of a low dose of alcohol in humans. *Alcohol Clin Exp Res.* 21: 1312-19.

Hutchison KE, McGeary J, Wooden A, Blumenthal T, Ito T. (2003) Startle magnitude and prepulse inhibition: effects of alcohol and attention. *Psychopharmacology (Berl)*. May; 167(3):235-41.

Kayir H, Yavuz O, Goktalay G, Yildirim M, Uzbay T. (2010) The relationship between baseline prepulse inhibition levels and ethanol withdrawal severity in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Dec 1;34(8):1507-14.

Keedwell, P. A., Kumari, V., Poon, L., Marshall, E. J., Checkley, S. A. (2001) Information processing deficits in withdrawal alcoholics. *Addict Biol*. Jul; 6 (3): 239-45.

Khalifa AE. (2005) Effect of cefepime on startle amplitude and prepulse inhibition of startle reflex in rats: manipulation of GABAA receptor function with midazolam. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. Nov;27(9):639-44.

Koch, M. The neurobiology of startle. (1999) *Progress in Neurobiology*. 59. 107-28.

Kofler M, Müller J, Reggiani L, Valls-Solé J. (2001) Influence of gender on auditory startle responses. *Brain Res*. Dec 7; 921(1-2):206-10.

Krystal JH, Webb E, Grillon C, Cooney N, Casal L, Morgan CA 3rd, Southwick SM, Davis M, Charney DS. (1997) Evidence of acoustic startle hyperreflexia in recently detoxified early onset male alcoholics: modulation by yohimbine and m-chlorophenylpiperazine (mCPP). *Psychopharmacology (Berl)*. 131 (3): 207-15.

Kumari V, Aasen I, Papadopoulos A, Bojang F, Poon L, Halari R, Cleare AJ. (2008) A comparison of prepulse inhibition in pre- and postmenopausal women and age-matched men. *Neuropsychopharmacology*. Oct; 33(11):2610-8.

Macey DJ, Schulteis G, Heinrichs SC, Koob GF. (1996) Time-dependent quantifiable withdrawal from ethanol in the rat: effect of method of dependence induction. *Alcohol*. Mar-Apr;13(2):163-70.

Marín M, Ponce G, Martínez-Gras I, Koenke A, Curivil P, Jiménez-Arriero MA, Rubio G. (2012) Impairments of prepulse inhibition of the startle response in abstinent alcoholic male patients. *Alcohol Alcohol*. Sep-Oct;47(5):545-51.

Martinez-Gras I, Rubio G, del Manzano BA, Rodriguez-Jimenez R, Garcia-Sanchez F, Bagney A, Leza JC, Borrell J. (2009) The relationship between prepulse inhibition and

general psychopathology in patients with schizophrenia treated with long-acting risperidone. *Schizophr Res. Dec*; 115(2-3):215-21.

Morgan, C. A., III, Southwick, S. M., Grillon, C., Davis, M., Krystal, J. H. and Charney, D. S. (1993) Yohimbine-facilitated acoustic startle reflex in humans. *Psychopharmacology*. 110, 342-346.

Pawan GL. (1973) Alcoholic drinks and hangover effects. *Proc Nutr Soc*. 32: 15A.

Pohorecky LA, Cagan M, Brick J, Jaffe SL. (1986) The startle response in rats: effect of ethanol. *Pharmacol Biochem Behav*. 1976 Mar;4(3):311-6. *Alcohol Clin Exp Res. Dec*;10(6):672-8.

Ponomarev I, Crabbe JC. (1999) Genetic association between chronic ethanol withdrawal severity and acoustic startle parameters WSP and WSR mice. *Alcohol Clin Exp Res. Nov*;23(11):1730-5.

Potter, A.S. and Newhouse, P.A. (2008) Acute nicotine improves cognitive deficits in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav*. 88, 4, 407-17.

Rassnick, S., Koob, G. F., Geyer, M. A. (1992) Responding to acoustic startle during chronic ethanol intoxication and withdrawal. *Psychopharmacology*. 106: 351-58.

Reilly W, Koirala B, Devaud LL. (2009) Sex differences in acoustic startle responses and seizure thresholds between ethanol-withdrawn male and female rats. *Alcohol Alcohol. Nov-Dec*; 44(6):561-6.

Saladin ME, Drobos DJ, Coffey SF, Libet JM. (2002) The human startle reflex and alcohol cue reactivity: effects of early versus late abstinence. *Psychol Addict Behav. Jun*; 16(2):98-105.

Schächinger H, Müller BU, Strobel W, Langewitz W, Ritz R. (1999) Midazolam effects on prepulse inhibition of the acoustic blink reflex. *Br J Clin Pharmacol. Apr*;47(4):421-6.

Schellekens AF, Mulders PC, Ellenbroek B, de Jong CA, Buitelaar JK, Cools A, Verkes RJ (2012) Early-onset alcohol dependence increases the acoustic startle reflex. *Alcohol Clin Exp Res. Jun*; 36(6):1075-83.

Schmidt LG, Sander T. (2000) Genetics of alcohol withdrawal. *Eur Psychiatry*. 15: 135-139.

Scholes KE, Martin-Iverson MT. (2009) Alterations to pre-pulse inhibition (PPI) in chronic cannabis users are secondary to sustained attention deficits. *Psychopharmacology (Berl)*. Dec; 207(3):469-84.

Slawecki CJ, Ehlers CL. (2005) Enhanced prepulse inhibition following adolescent ethanol exposure in Sprague-Dawley rats. *Alcohol Clin Exp Res*. Oct;29(10):1829-36.

Slawecki CJ, Roth J, Gilder A. (2006) Neurobehavioral profiles during the acute phase of ethanol withdrawal in adolescent and adult Sprague-Dawley rats. *Behav Brain Res*. Jun 3;170(1):41-51.

Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, Naranjo CA, Sellers EM. (1989) Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *Br J Addict*. Nov;84(11):1353-7.

Swerdlow, N. R., Caine, S. B., Braff, D. L. and Geyer, M. A. (1992) The neural substrates of sensorimotor gating of the startle reflex: a review of recent findings and their implications. *J. Psychopharmac*. 6, 176-190.

van Erp AM, Miczek KA. (2001) Persistent suppression of ethanol self-administration by brief social stress in rats and increased startle response as index of withdrawal. *Physiol Behav*. Jun;73(3):301-11.

Walter M, Wiesbeck GA, Degen B, Albrich J, Opiel M, Schulz A, Schächinger H, Dürsteler-MacFarland KM. (2011) Heroin reduces startle and cortisol response in opioid-maintained heroin-dependent patients. *Addict Biol*. 2011 Jan; 16(1):145-51.

Zigmond AS, Snaith RP (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 67:361-370.

Zimmermann U, Spring K, Wittchen HU, Holsboer F. (2004) Effects of ethanol administration and induction of anxiety-related affective states on the acoustic startle reflex in sons of alcohol-dependent fathers. *Alcohol Clin Exp Res*. Mar; 28(3):424-32.

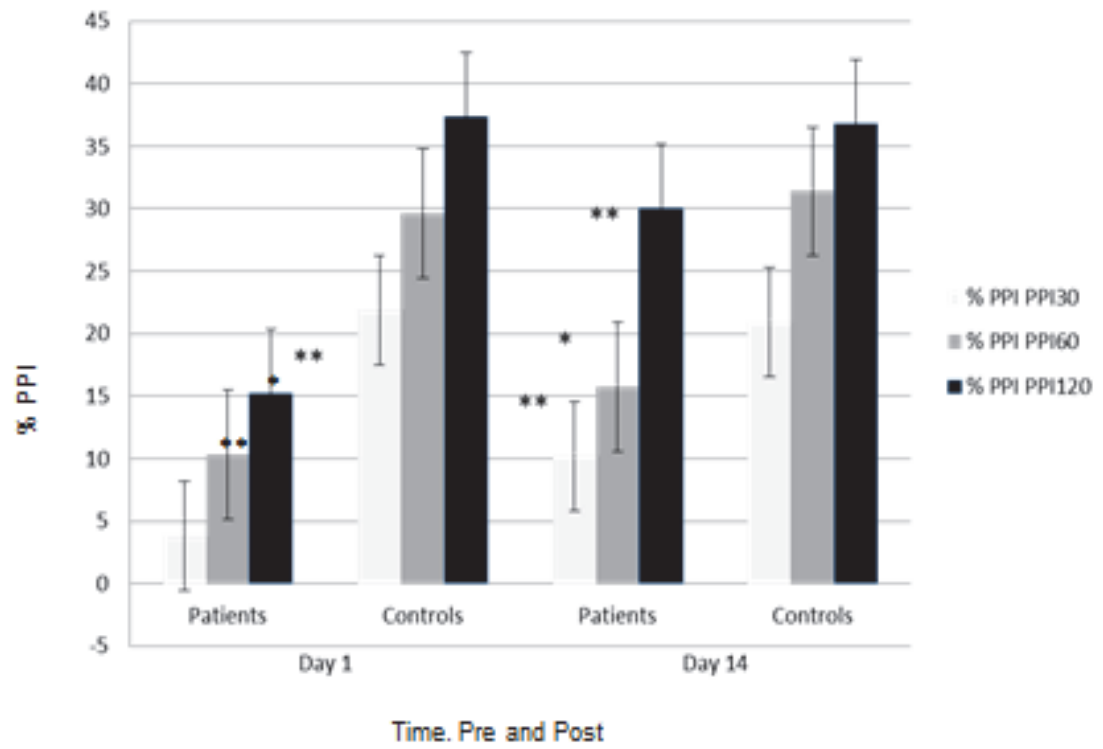
Table 1. Clinical and demographic characteristics of alcohol-dependent patients

Variables	Mean (SD)
Age (years)	42.84 (5.23)
Age of alcohol use initiation (years)	17.38 (3.22)
Age at which dependence criteria were met	30.06 (3.57)
Previous detoxifications (n)	1.18 (1.06)
Alcohol intake (grams/day)	156.12 (58.63)
CIWA score at baseline	9.12 (2.52)
CIWA score after detoxification	0.46 (0.62)
Variables	N (%)
Nicotine Dependence	20 (62.5%)
Cannabis Abuse	4 (12.5%)

Table 2. PPI percentages for alcohol-dependent patients and controls at day 1 and day 14.

Prepulse-to-pulse interval	PPI 30 ms		PPI 60 ms		PPI 120 ms	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Patients						
Day 1	3.81	14.62	10.29	15.70	15.18	18.95
Day 14	10.19	5.24	15.78	6.54	30.05	11.46
$F_{(1,54)}$	11.38		5.21		20.71	
P value	0.001		0.026		< 0.001	
Controls						
Day 1	21.9	6.16	29.59	10.63	37.34	11.81
Day 14	20.92	4.05	31.38	10.98	36.75	8.56
$F_{(1,54)}$	0.19		0.77		0	
P value	0.66		0.38		1	

Figure 1. Percentages of PPI for alcohol dependent patients and controls, at day 1 and day 14.



* $p < 0.05$; ** $p \leq 0.001$

DISCUSIÓN GENERAL

Como se ha ido exponiendo a lo largo de este trabajo, la mayor parte de los estudios de la RS y la IPP, tanto en animales como en humanos, se han realizado fundamentalmente con un doble objetivo:

- 1) Valorar si la exposición al alcohol podría tener efectos neurotóxicos a nivel del SNC, ya sea como consecuencia de los efectos directos del alcohol, ya sea a través del SAA.
- 2) Explorar si las alteraciones de la RS y la IPP podrían constituir un marcador de vulnerabilidad para el desarrollo de alcoholismo.

El objetivo de nuestra investigación ha sido precisamente arrojar luz sobre estos dos aspectos. Para ello, diseñamos un estudio inicial que nos permitiera evaluar si, efectivamente, los pacientes con dependencia de alcohol presentaban alteraciones en la RS y en la IPP en comparación con los sujetos sanos no alcohólicos (Estudio 1). A continuación, con el objetivo de ver si estas alteraciones podrían constituir un marcador de vulnerabilidad para el desarrollo de alcoholismo, investigamos la asociación de la RS y la IPP con otro marcador de vulnerabilidad bien establecido, como es la impulsividad (Estudio 2). Por último, intentamos explorar si la IPP podría ser una medida sensible a los efectos neurotóxicos del alcohol sobre el SNC, tanto en el contexto de la intoxicación, como en el de abstinencia (Estudio 3).

En conjunto, nuestros estudios han hallado que los pacientes con dependencia de alcohol, que se mantuvieron abstinentes en el consumo del mismo durante un mínimo de un mes, presentaban una menor magnitud de la RS y una alteración de la IPP cuando

eran comparados con sujetos sanos no alcohólicos (Estudio 1). Estas alteraciones de la IPP eran aún más marcadas durante las primeras 24 horas del SAA, después del cese de un consumo activo de alcohol, tendiendo a recuperarse parcialmente una vez que se había completado de manera satisfactoria un tratamiento de desintoxicación, dos semanas más tarde, aunque en ningún caso los pacientes con dependencia de alcohol llegaban a alcanzar los porcentajes de IPP mostrados por el grupo de controles sanos. En las fases iniciales de la abstinencia, los porcentajes de IPP se correlacionaron negativamente con el consumo diario de alcohol (g/día) y la puntuación de las escalas que evaluaban la gravedad del SAA, de manera que los pacientes con mayores consumos de alcohol y con un SAA más grave, eran los que exhibían una mayor alteración de la IPP durante las fases iniciales del SAA. Además, una vez completado el proceso de desintoxicación, la IPP se correlacionó positivamente con la edad de inicio del consumo de alcohol, y negativamente con el consumo diario de alcohol (g/día), el número de desintoxicaciones previas y la puntuación de las escalas que evaluaban la gravedad del SAA. Esto indica que el diagnóstico tardío de una dependencia de alcohol, el consumo de mayores cantidades de alcohol, un mayor número de desintoxicaciones previas y la presencia de síntomas residuales de abstinencia, implicarían una menor recuperación de la IPP una vez completado el tratamiento de desintoxicación (Estudio 3). Por último, hemos encontrado que la RS, y sus diferentes formas de plasticidad, y algunas medidas de impulsividad, como son el control inhibitorio y la demora de la recompensa, se correlacionaron de una manera significativa en los pacientes con dependencia de alcohol, situación que no se observó en el grupo de controles sanos. Esto nos llevaría a plantearnos la posibilidad de que la RS y la impulsividad compartan un origen común, o que la interacción de ambos pueda contribuir al desarrollo de un TUA (Estudio 2).

Con respecto a las alteraciones en la IPP, los resultados que hemos obtenido están en consonancia con muchos de los estudios previos, tanto en modelos de experimentación animal de animal (Rassnick et al., 1992), como en población clínica (Grillon et al., 1997, 2000; Keedwell et al., 2001). La IPP ha sido descrita como una medida operacional del filtrado sensorio-motor que reduce el impacto de estímulos sensoriales irrelevantes (Braff y Geyer, 1992), y se considera índice de un mecanismo inhibitorio mediado a nivel central que regula no solamente las operaciones sensoriales, sino también las operaciones motoras y cognitivas (Swerdlow et al., 1992). Por tanto, nuestros resultados sugieren que los mecanismos encargados del procesamiento de la información sensorial estarían alterados en los pacientes con dependencia de alcohol quiénes, como consecuencia de ello, podrían presentar más dificultades a la hora de suprimir o filtrar información sensorial irrelevante. De esta manera, estos pacientes con dependencia de alcohol tendrían más dificultades a la hora de frenar los automatismos comportamentales implicados en la recaída, y presentarían niveles más altos de estrés, lo que implicaría que podrían desarrollar una mayor tendencia a beber alcohol para aliviar estos síntomas y el malestar derivado de los mismos. En nuestro estudio hemos detectado que las mayores alteraciones de la IPP se daban cuando los prepulsos eran presentados 30 ms antes del pulso. Esto apoyaría la idea de una mayor afectación de los mecanismos pre-atencionales, puesto que se ha reportado que los prepulsos presentados 30 ms antes de la presentación del pulso están implicados en los procesos preatentivos, mientras que los prepulsos presentados 120 ms antes de la presentación del pulso se relacionan con mecanismos atencionales (Braff et al., 1992).

El hecho de que los pacientes que se encuentran en los estadios iniciales del SAA, después de haber interrumpido un consumo activo de alcohol, presenten una mayor afectación de la IPP, reflejado como un menor porcentaje en la IPP, en comparación con el porcentaje de IPP hallado después de haber completado el proceso de desintoxicación alcohólica, dos semanas más tarde, apoyaría la hipótesis de que el SAA se asocia a neurotoxicidad a nivel central. Refuerza esta idea el hecho de que hemos encontrado que son los pacientes con SAA más severos los que presentan una mayor disrupción de la IPP. Nuestros resultados están en consonancia con lo descrito por Keedwell y sus colaboradores, que hasta la fecha, es el único grupo que ha publicado datos relacionados con las alteraciones de la IPP durante el SAA agudo. Según estos autores existiría una mayor alteración de la IPP durante los primeros días de desintoxicación, que tendería a normalizarse a partir de la primera semana de abstinencia, y que estaría asociada a la gravedad del SAA (medido a través de la presencia de antecedentes de delirium tremens), de manera que a mayor gravedad del SAA mayor afectación de la IPP (Keedwell et al., 2001).

Sin embargo, no podemos descartar que las alteraciones encontradas en la IPP puedan ser debidas al efecto neurotóxico a nivel central de alcohol, hecho que ya ha sido señalado en varios estudios previos (Grillon et al., 1994; Hutchinson et al., 1997, Grillon et al., 2000). Por otro lado, el hecho de que una vez superado el periodo de desintoxicación y lograda la abstinencia en el consumo de alcohol, los porcentajes de la IPP mejoren, pero que no logren igualarse a los porcentajes de IPP de los sujetos sanos, podría apoyar la idea de que la IPP podría estar alterada en estos sujetos antes de ser expuestos al alcohol, de manera que podría constituir un marcador de vulnerabilidad

para el desarrollo de un TUA, como ya se ha señalado en varias investigaciones previas (Grillon et al., 1997, 2000).

Asimismo, hemos visto que los sujetos con dependencia de alcohol presentan una menor magnitud de la RS en comparación con los sujetos sanos. Esto podría ser debido al propio efecto del alcohol a nivel central, ya que se ha descrito con anterioridad que la administración de alcohol en sujetos sanos (Grillon et al., 1994; Hutchinson et al., 1997) y en individuos con un consumo perjudicial de alcohol (Hutchinson et al., 2003) suprime o reduce la magnitud de la RS. También podría ser debido a las características de los propios pacientes con dependencia de alcohol, que con frecuencia presentan síntomas depresivos y anhedonia, lo que se ha asociado a una baja reactividad de la RS (Mneimne et al., 2008).

Por último, hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre diversas variables de la RS (magnitud de la RS y habituación), y algunas variables de impulsividad (control inhibitorio y demora de la recompensa), la cual ha sido ampliamente estudiada en los TUA, habiéndose demostrado que constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de los TUA (Rubio et al., 2007).

Nuestro estudio apunta a que una mayor magnitud de la RS se correlacionaría con ambos paradigmas de la impulsividad (control inhibitorio y demora de la recompensa) en los pacientes con dependencia de alcohol, pero no en el grupo de controles sanos. De esta manera, entre los pacientes con dependencia de alcohol, aquellos con una mayor reactividad de la RS son los que exhiben mayores niveles de impulsividad, definida tanto por un pobre control inhibitorio como por una escasa capacidad para demorar la

gratificación y la recompensa. Es posible que un subgrupo de pacientes con dependencia de alcohol, aquéllos que exhiben mayores niveles de ansiedad, cuando son expuestos a situaciones estresantes (como lo es la propia ejecución del experimento) (Grillon et al., 1997), reflejado como una mayor magnitud de la RS, reaccionen con niveles más elevados de impulsividad. Esto les podría conducir a, que a la hora de enfrentarse con un estrés, podrían desarrollar estados de ansiedad, dando lugar a una conducta impulsiva que les llevaría a beber alcohol compulsivamente, probablemente en un intento de aliviar los síntomas de ansiedad ya que, como hemos señalado previamente, el consumo de alcohol reduce la reactividad de la RS (Grillon et al., 1994; Hutchinson et al., 1997), lo que refleja su efecto ansiolítico (Braun et al., 2012).

Además, hemos encontrado que en los individuos con dependencia de alcohol, pero no en los controles sanos, la habituación se correlaciona con la impulsividad. En concreto, hemos hallado que una rápida habituación se asociaría a un pobre control inhibitorio. Una rápida habituación ha sido empleada en estudios previos como un indicador de conductas externalizadoras, impulsividad y un estilo de personalidad desinhibida, que han sido ampliamente descritos como factores que favorecerían el desarrollo de TUA (Rubio et al., 2008). Nuestros resultados están en consonancia con lo que LaRowe y sus colaboradores han descrito en sujetos sanos, a los que evaluaron con distintas escalas y cuestionarios de impulsividad, observando que puntuaciones más altas en impulsividad y desinhibición conductual, se correlacionaban con habituaciones más rápidas de la RS (LaRowe et al., 2006).

A diferencia de lo que inicialmente habíamos planteado, no encontramos correlaciones significativas entre la IPP y las variables de impulsividad. Esto podría haber sido debido

a que atención e impulsividad están reguladas por vías neuroanatómicas distintas (Geisser y Lesch, 2011).

De acuerdo con nuestros resultados, se podría llegar a desarrollar un TUA a través de dos vías: 1) uno sucedería en el contexto de niveles altos de arousal o de ansiedad a la hora de enfrentarse a situaciones estresantes, que llevaría a consumir alcohol con el objetivo de aliviar los síntomas de ansiedad; 2) el otro estaría relacionado con un estilo de personalidad desinhibido e impulsivo, que conduciría al consumo de alcohol en el contexto de una búsqueda de sensaciones y novedades. La RS y sus paradigmas estarían implicados en ambos.

Nuestra investigación presenta una serie de puntos fuertes que exponemos a continuación: 1) son muy escasos los estudios de la RS y la IPP basal en pacientes con dependencia de alcohol, que han conseguido mantenerse abstinentes durante un mínimo de un mes, con lo que con nuestra investigación hemos podido ampliar lo descrito hasta la fecha a este respecto; 2) hasta ahora, no ha sido publicado ningún estudio en el que se evalúe como se modifica la IPP desde los estadios iniciales de la abstinencia, hasta la finalización del proceso de desintoxicación de alcohol, y comparar estos cambios con un grupo de sujetos sanos sin dependencia de alcohol; y 3) también somos pioneros a la hora de estudiar la correlación de la RS y sus diferentes formas de plasticidad, y diversos aspectos de la impulsividad, en pacientes con dependencia de alcohol.

Hay que ser cautos a la hora de interpretar nuestros resultados, pues presentan varias limitaciones. En primer lugar, no podemos saber si nuestros hallazgos eran previos al inicio del consumo de alcohol, o si por si el contrario, se han producido como

consecuencia de la evolución crónica del consumo de alcohol en estos individuos. En segundo lugar, el tamaño muestral fue pequeño, y los criterios de exclusión utilizados muy laxos, con lo que la muestra es heterogénea en cuanto a parámetros relacionados con la historia de bebida (edad de inicio de la dependencia de alcohol, consumo diario de alcohol, tiempo medio de abstinencia, etc.). Por último, existen algunas variables de confusión que podrían estar interfiriendo con los resultados de nuestros estudios, y entre las que se encuentran el consumo de nicotina y el consumo concomitante de otras drogas (aunque quedaron excluidos los pacientes que cumplían criterios de abuso/dependencia de sustancias distintas de nicotina y alcohol, incluyendo solamente a unos pocos pacientes con consumo esporádico de cannabis), o el empleo de tratamientos psicofarmacológicos (aunque ningún paciente se encontraba en tratamiento con antipsicóticos, que son psicofármacos en los que ha quedado bien establecido que modulan la RS y la IPP).

Con todo lo dicho, aún quedan por resolver algunas cuestiones. Sería interesante evaluar si la RS y la IPP podrían constituir herramientas útiles para evaluar la severidad de la dependencia de alcohol, o bien podrían utilizarse como marcadores de los déficits cognitivos asociados al consumo crónico de alcohol. Asimismo, dado que los pacientes con dependencia de alcohol experimentan una mejoría en los porcentajes de la IPP desde los estadios iniciales del SAA hasta la finalización del tratamiento de desintoxicación, podría darse el caso de que la IPP jugase un papel importante en el pronóstico de la dependencia de alcohol. Este es otro aspecto que merecería la pena explorar. Por último, también resulta de interés la investigación de la RS y la IPP como marcadores de vulnerabilidad para el desarrollo de los TUA, evaluando si podrían constituir endofenotipos que compartieran un origen genético común con otros

trastornos psiquiátricos, lo que podría explicar en parte, la elevada comorbilidad de los TUA con otras enfermedades mentales. Por lo hallado en nuestros estudios, los cuadros afectivos y las patologías que cursan con niveles altos de impulsividad podrían ser buenas candidatas a futuras investigaciones. Con tal fin, nuestro grupo pretende diseñar nuevos estudios que permitan ir progresivamente dilucidando todos estos puntos.

CONCLUSIONES

Se pueden extraer las siguientes conclusiones a partir de los resultados obtenidos:

- 1) Los pacientes abstinentes con dependencia de alcohol presentaban una atenuación de la magnitud de la RS y menores porcentajes de IPP, en comparación con los sujetos sanos.
- 2) Las alteraciones de la IPP fueron aún mayores durante los estadios iniciales del SAA, tendiendo a recuperarse parcialmente después de haberse completado el tratamiento de desintoxicación alcohólica, a pesar de lo cual, los pacientes con dependencia de alcohol continuaban teniendo más alterada la IPP.
- 3) La RS y la habituación de la RS se correlacionaron con dos de las dimensiones de la impulsividad (control inhibitorio y demora de la recompensa) en los sujetos con dependencia de alcohol, pero no entre los controles sanos. Es posible que la interacción de ambas, medie el proceso a través del cual se desarrollan los TUA.

BIBLIOGRAFÍA

Acewicz A, Mierzejewski P, Jastrzebska A, Kolaczowski M, Wesolowska A, Korkosz I, Samochowiec J, Bienkowski P. Acoustic startle responses and prepulse inhibition of acoustic startle responses in Warsaw alcohol high-preferring (WHP) and Warsaw alcohol low-preferring (WLP) rats. *Alcohol Alcohol*. 2012 Jul-Aug; 47(4):386-9.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC. 2013.

Anderson, Braddick F, Reynolds J, Gual A. *Alcohol policy in Europe: Evidence from AMPHORA*. E-Book. Amphora Project. 2012

Babor T, Caetano R, Casswell S, Edwards G, Giesbrecht N, Graham K, Rossow I. *Alcohol: No ordinary commodity. Research and publicpolicy* (2nd ed.): Oxford University Press. 2010.

Baeyens D, Roeyers H, Hoebeke P, Antrop I, Mael R, Walle JV. The impact of attention deficit hyperactivity disorders on brainstem dysfunction in nocturnal enuresis. *J Urol*. 2006 Aug; 176(2):744-8.

Baik I, Cho NH, Kim SH, Han B, Shin Ch. Genome-wide association studies identify genetic loci related to alcohol consumption in Korean men. *Am J Clin Nutr*; 2011. 93:809–16.

Barnes, G. M., & Welte, J. W. Prediction of adults' drinking patterns from the drinking of their parents. *Journal of Studies on Alcohol*. 1990. 51, 523–527.

Barrenha GD, Chester JA. Genetic correlation between innate alcohol preference and fear-potentiated startle in selected mouse lines. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Jul; 31(7):1081-8.

Barrenha GD, Coon LE, Chester JA. Effects of alcohol on the acquisition and expression of fear-potentiated startle in mouse lines selectively bred for high and low alcohol preference. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Nov;218(1):191-201.

Berg, W. K. and Davis, M. Diazepam blocks fear-enhanced startle elicited electrically from the brainstem. *Physiol. Behav*. 1984. 32, 333-336.

Bierut LJ, Goate AM, Breslau N, Johnson EO, Bertelsen S, Fox L, Agrawal A, Bucholz KK, Grucza R, Hesselbrock V, Kramer J, Kuperman S, Nurnberger J, Porjesz B, Saccone NL, Schuckit M, Tischfield J, Wang JC, Foroud T, Rice JP, Edenberg HJ. ADH1B is associated with alcohol dependence and alcohol consumption in populations of European and African ancestry. *Mol Psychiatry*; 2012. 17(4):445-50.

Birnbaum, S. G., Meloni, E. G. and Davis, M. Effects of bicuculline infused into the nucleus reticularis pontis caudalis on baseline acoustic startle amplitude and prepulse inhibition. *Soc. Neurosci. Abstr*. 1997. 23, 1040.

Blum K, Chen AL, Oscar-Berman M, Chen TJ, Lubar J, White N, Lubar J, Bowirrat A, Braverman E, Schoolfield J, Waite RL, Downs BW, Madigan M, Comings DE, Davis C, Kerner MM, Knopf J, Palomo T, Giordano JJ, Morse SA, Fornari F, Barh D, Femino J, Bailey JA. Generational association studies of dopaminergic genes in reward deficiency syndrome (RDS) subjects: selecting appropriate phenotypes for reward dependence behaviors. *Int J Environ Res Public Health.*; 2011. 8(12):4425-59.

Blumenthal, T. D. and Flaten, M. A. Selective effects of attentional direction on the startle reflex at different stages of processing. *Psychobiology* 1994. 22, 338-346.

Blumenthal, T. D. Prepulse inhibition decreases as startle reactivity habituates. *Psychophysiology* 1997. 34, 446-450.

Borghese CM, Harris RA. Alcohol Dependence and Genes Encoding $\alpha 2$ and $\gamma 1$ GABAA Receptor Subunits: Insights from Humans and Mice. *Alcohol Res*; 34(3):345-53. Claus ED, Ewing SW, Filbey FM, Sabbineni A, Hutchison KE. (2011) Identifying neurobiological phenotypes associated with alcohol use disorder severity. *Neuropsychopharmacology*. 2012. 36(10):2086-96

Borowski TB, Kokkinidis L. Contribution of ventral tegmental area dopamine neurons to expression of conditional fear: effects of electrical stimulation, excitotoxin lesions, and quinpirole infusion on potentiated startle in rats. *Behav Neurosci*. 1996 Dec;110(6):1349-64.

Borszcz, G. S., Cranney, J. and Leaton, R. N. (1989) Influence of long-term sensitization on long-term habituation of the acoustic startle response in rats: central gray lesions, preexposure, and extinction. *J. exp. Psychol. Anim. Behav. Proc.* 15, 54-64.

Boulis, N. M. and Davis, M. Footshock-induced sensitization of electrically elicited startle reflexes. *Behav. Neurosci.* 1989.103, 504-508.

Bradford DE, Shapiro BL, Curtin JJ. How bad could it be? Alcohol dampens stress responses to threat of uncertain intensity. *Psychol Sci.* 2013 Dec; 24(12):2541-9.

Braff, D. L., Swerdlow, N. R. and Geyer, M. A. (1992) Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Clin Neurosci.* 95: 131-39.

Brasser SM, Spear NE. Physiological and behavioral effects of acute ethanol hangover in juvenile, adolescent, and adult rats. *Behav Neurosci.* 2002 Apr; 116(2):305-20.

Braun AR, Heinz AJ, Veilleux JC, Conrad M, Weber S, Wardle M, Greenstein J, Evatt D, Drobos D, Kassel JD. The separate and combined effects of alcohol and nicotine on anticipatory anxiety: a multidimensional analysis. *Addict Behav.* 2012 Apr;37(4):485-91.

Brown, J. S., Kalish, H. I. and Farber, I. E. Conditioned fear as revealed by magnitude of startle response to an auditory stimulus. *J. exp. Psychol.* 1951. 41, 317-328.

Brown CP. Two types of habituation in chicks: differential dependence on cholinergic activity. *Pharmacol Biochem Behav.* 1976

Brunell SC, Spear LP. Effects of acute ethanol or amphetamine administration on the acoustic startle response and prepulse inhibition in adolescent and adult rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2006 Jul; 186(4):579-86.

Cabral A, Isoardi N, Salum C, Macedo CE, Nobre MJ, Molina VA, Brandão ML. Fear state induced by ethanol withdrawal may be due to the sensitization of the neural substrates of aversion in the dPAG. *Exp Neurol.* 2006 Jul;200(1):200-8.

Cadore R, Yates WR, Troughton E, Woodworth G, Stewart MA. Adoption study demonstrating two genetic pathways to drug abuse. *Arch Gen Psychiatry.* 1995 Jan; 52(1):42-52.

Caeser, M., Ostwald, J. and Pilz, P. K. D. Startle response measured in muscles innervated by facial and trigeminal nerves show common modulation. *Behav. Neurosci.* 1989. 103, 1075-1081.

Campeau, S. and Davis, M. Prepulse inhibition of the acoustic startle reflex using visual and auditory prepulses: disruption by apomorphine. *Psychopharmacology* 1995. 117, 267-274.

Campeau S, Davis M. Prepulse inhibition of the acoustic startle reflex using visual and auditory prepulses: disruption by apomorphine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995 Feb; 117(3):267-74.

Carasso BS, Bakshi VP, Geyer MA. Disruption in prepulse inhibition after alpha-1 adrenoceptor stimulation in rats. *Neuropharmacology*.1998; 37(3):401-4.

Carvan MJ 3rd, Loucks E, Weber DN, Williams FE. Ethanol effects on the developing zebrafish: neurobehavior and skeletal morphogenesis. *Neurotoxicol Teratol*.2004 Nov-Dec; 26(6):757-68.

Castellanos FX, Fine EJ, Kaysen D, Marsh WL, Rapoport JL, Hallett M. Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: preliminary results. *Biol Psychiatry*.1996 Jan 1; 39(1):33-41.

Chabot, C. C. and Taylor, D. H. Daily rhythmicity of the rat acoustic startle response. *Physiol. Behav*. 1992. 51, 88-889.

Chester JA, Blose AM, Froehlich JC. Further evidence of an inverse genetic relationship between innate differences in alcohol preference and alcohol withdrawal magnitude in multiple selectively bred rat lines. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003 Mar; 27(3):377-87.

Chester JA, Blose AM, Froehlich JC. Acoustic startle reactivity during acute alcohol withdrawal in rats that differ in genetic predisposition toward alcohol drinking: effect of stimulus characteristics. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004 May; 28(5):677-87.

Chester JA, Blose AM, Froehlich JC. Effects of chronic alcohol treatment on acoustic startle reactivity during withdrawal and subsequent alcohol intake in high and low alcohol drinking rats. *Alcohol Alcohol.* 2005 Sep-Oct; 40(5):379-87.

Chester JA, de Paula Barrenha G, DeMaria A, Finegan A. Different effects of stress on alcohol drinking behaviour in male and female mice selectively bred for high alcohol preference. *Alcohol Alcohol.* 2006 Jan-Feb; 41(1):44-53.

Chester JA, Barrenha GD. Acoustic startle at baseline and during acute alcohol withdrawal in replicate mouse lines selectively bred for high or low alcohol preference. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007 Oct; 31(10):1633-44.

Chester JA, Barrenha GD, Hughes ML, Keuneke KJ. Age- and sex-dependent effects of footshock stress on subsequent alcohol drinking and acoustic startle behavior in mice selectively bred for high-alcohol preference. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008 Oct; 32(10):1782-94.

Chester JA, Kirchoff AM, Barrenha GD. Relation between corticosterone and fear-related behavior in mice selectively bred for high or low alcohol preference. *Addict Biol.* 2014 Jul;19(4):663-75.

Christoffersen, G. R. J. Habituation: events in the history of its characterization and linkage to synaptic depression. A new proposed kinetic criterion for its identification. *Prog. Neurobiol.* 1997. 53, 45-66.

Clark, R.B. The natural history of adolescent alcohol use disorders. *Addiction*, 2004, 99 (Supl. 2), 5-22.

Colman, I., Murray, J., Abbott, R. A., Maughan, B., Kuh, D., Croudace, T. J. y Jones, P. B. Outcomes of conduct problems in adolescence: 40 years follow-up of national cohort. *British Medical Journal*, 2009, 338, 208-211.

Crews FT. Immune function genes, genetics, and the neurobiology of addiction. *Alcohol Res*; 2012. 34(3):355-61.

Curtin JJ, Lang AR, Patrick CJ, Stritzke WG. Alcohol and fear-potentiated startle: the role of competing cognitive demands in the stress-reducing effects of intoxication. *J Abnorm Psychol.* 1998 Nov; 107(4):547-57.

Curtin JJ, Patrick CJ, Lang AR, Cacioppo JT, Birbaume N. Alcohol affects emotion through cognition. *Psychol Sci.* 2001 Nov;12(6):527-31.

Davis, M. Effects of interstimulus-interval-length and variability on startle-response habituation in the rat. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1970. 72, 177-192.

Davis, M., Parisi, T., Gendelman, D. S., Tischler, M. and Kehne, J. H. Habituation and sensitization of startle reflex elicited electrically from the brainstem. *Science*. 1982. 218, 688-690.

Davis, M. The mammalian startle response. In *Neural Mechanisms of Startle Behavior*. 1984. 287-342- Plenum Press, New York.

Davis, M. and File, S. E. Intrinsic and extrinsic mechanisms of habituation and sensitization: Implications for the design and analysis of experiments. In *Habituation, Sensitization, and Behavior*, 1984. pp. 287-323. Eds. H. V. S. Peeke and L. Petrinovich. Academic Press, New York.

Davis M. Differential effects of dopamine D1 and D2 agonists (SKF 38393 and quinpirole—LY 171555) and antagonists (SCH 23390 and sulpiride) on the acoustic startle reflex: interactions with apomorphine and cocaine. *Soc Neurosci*. 1987. 13:614.

Davis, M. Apomorphine, D-amphetamine, strychnine and yohimbine do not alter prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. *Psychopharmacology*. 1988. 95, 151-156.

Davis, M., Kehne, J. H., Casella, J. V., Commissaris, R. L. α 1- and α 2-adrenergic modulation of sensorimotor reactivity measured with the acoustic startle reflex. In: Stolk JM, U'Pritchard DC, Fuxe K, editors. *Epinephrine in the Central Nervous System*. New York: Oxford University Press, 1988. pp. 270–81.

Davis, M. The role of the amygdala in fear-potentiated startle: implications for animal models of anxiety. *Trends Pharmac. Sci.* 1992. 13, 35-41.

Davis, M., Falls, W. A., Campeau, S. and Kim, M. Fear-potentiated startle: a neural and pharmacological analysis. *Behav. Brain Res.* 1993. 58, 175-198.

Davis, M., Walker, D. L. and Lee, Y. Amygdala and bed nucleus of the stria terminalis: differential roles in fear and anxiety measured with the acoustic startle reflex. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 1997. 352, 1675-1687.

DeTurck KH, Pohorecky LA. Ethanol sensitivity in rats: effect of prenatal stress. *Life Sci.* 1987 May 11;40(19):1897-901.

Dick DM, Foroud T. Candidate genes for alcohol dependence: a review of genetic evidence from human studies. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003 May; 27(5):868-79.

Dick DM, Kendler KS. The impact of gene-environment interaction on alcohol use disorders. *Alcohol Res.* 2012. 34(3):318-24.

Dlugos CA, Rabin RA. Ethanol effects on three strains of zebrafish: model system for genetic investigations. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003 Jan; 74(2):471-80.

Donohue KF, Curtin JJ, Patrick CJ, Lang AR. Intoxication level and emotional response. *Emotion.* 2007 Feb; 7(1):103-12.

Drobes DJ, Carter AC, Goldman MS. Alcohol expectancies and reactivity to alcohol-related and affective cues. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2009 Feb; 17(1):1-9.

Eaton, R. C., DiDomenico, R., Nissanov, J. Role of the Mauthner cell in sensorimotor integration by the brain stem escape network. *Brain Behav Evol*; 1991. 37 (5): 272-85.

Ebert, U. and Koch, M. Glutamate receptors mediate acoustic input to the reticular brain stem. *NeuroReport*. 1992. 3, 429-432.

EDADES (Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y otras Drogas) 2013-2014. Plan Nacional sobre Drogas (2015).

Edenberg HJ. Genes contributing to the development of alcoholism: an overview. *Alcohol Res*. 2012. 34(3):336-8.

Ehlers CL, Schuckit MA. Evaluation of EEG alpha activity in sons of alcoholics. *Neuropsychopharmacology*. 1991 May;4(3):199-205.

Ehlers CL, Phillips E, Criado JR, Gilder DA. N4 component responses to pre-pulse startle stimuli in young adults: relationship to alcohol dependence. *Psychiatry Res*. 2011 Jul 30;188(2):237-44.

Ehlers CL, Oguz I, Budin F, Wills DN, Crews FT. Peri-adolescent ethanol vapor exposure produces reductions in hippocampal volume that are correlated with deficits in prepulse inhibition of the startle. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013 Sep;37(9):1466-75.

Ehrlichman, H., Brown, S., Zhu, J. and Warrenburg, S. Startle reflex modulation during exposure to pleasant and unpleasant odors. *Psychophysiology*. 1995. 32, 150-154.

Englund, M. M., Egeland, B., Oliva, E. M. y Collins, W. A. Childhood and adolescent predictors of heavy drinking and alcohol use disorders in early adulthood: A longitudinal developmental study. *Addiction*, 2008, 103 (Supl.1), 23-35.

Fazel, S., Khosla, V., Doll, H., & Geddes, J. The prevalence of mental disorders among the homeless in Western countries: Systematic review and meta-regression analysis. *PLoS Medicine*. 2008. 5, 1670–1681.

Fendt, M., Koch, M. and Schnitzler, H. U. Amygdaloid noradrenaline is involved in the sensitization of the acoustic startle reflex. *Pharmac. Biochem. Behav.* 1994. 48, 307-314.

Fendt, M., Koch, M. and Schnitzler, H.-U. Lesions of the central gray block the sensitization of the acoustic startle response in rats. *Brain Res.* 1994. 661, 163-173.

Fendt, M., Koch, M., Kungel, M. and Schnitzler, H.-U. Cholecystokinin enhances the acoustic startle response in rats. *NeuroReport*. 1995. 6, 2081-2084.

Fendt, M., Koch, M. and Schnitzler, H.-U. Somatostatin in the pontine reticular formation modulates fear-potentiation of the acoustic startle response: an anatomical, electrophysiological and behavioral study. *J. Neurosci.* 1996. 16, 3097-3103.

Fendt, M., Koch, M. and Schnitzler, H.-U. Corticotropin-releasing factor in the caudal pontine reticular nucleus mediates the expression of fear-potentiated startle in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 1997. 9, 299-305.

Forbes , A. Sherrington , C. S. *Acoustic Reflexes in the Decerebrate Cat. Amer. J. of Physiol.*, 1914, 35, 367-376.

Frankland, P. W. and Yeomans, J. S. Fear-potentiated startle and electrically evoked startle mediated by synapses in rostralateral midbrain. *Behav. Neurosci.* 1995. 109, 669-680.

Frankland, P. W., Josselyn, S. A., Bradwejn, J., Vaccarino, F. J. and Yeomans, J. S. Activation of amygdale cholecystokinin B receptors potentiates the acoustic startle reponse in the rat. *J. Neurosci.* 1997. 17, 1838-1847.

Furuya Y, Ogura H. Competitive NMDA and strychnine-insensitive glycine-site antagonists disrupt prepulse inhibition. *Pharmacol Biochem Behav.*1997 Aug; 57(4):909-13.

Geissler J, Lesch KP. A lifetime of attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic challenges, treatment and neurobiological mechanisms. *Expert Rev Neurother.* 2011 Oct;11(10):1467-84.

Gewirtz, J. C. and Davis, M. Second-order fear conditioning prevented by blocking NMDA receptors in amygdala. *Nature*.1997. 388, 471-474.

Geyer, M. A., Swerdlow, N. R., Mansbach, R. S. and Braff, D. L. Startle response models of sensorimotor gating and habituation deficits in schizophrenia. *Brain Res. Bull.* 1990. 25, 485-498.

Gilliam DM, Collins AC. Quantification of physiological and behavioral measures of alcohol withdrawal in long-sleep and short-sleep mice. *Alcohol Clin Exp Res.*1986 Dec; 10(6):672-8.

Gilpin NW, Henderson AN, Badia-Elder NE, Stewart RB. Effects of neuropeptide Y and ethanol on arousal and anxiety-like behavior in alcohol-preferring rats. *Alcohol.*2011 Mar;45(2):137-45.

Gorka SM, Nelson BD, Shankman SA. Startle response to unpredictable threat in comorbid panic disorder and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2013 Sep 1; 132(1-2):216-22.

Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003 Apr; 160(4):636-45.

Graham, F. K. The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology* 1975. 12, 238-248.

Graham, F. K. and Murray, G. M. Discordant effects of weak prestimulation on magnitude and latency of the blink reflex. *Physiol. Psychol.* 1977. 5, 108-114.

Grillon, C., Ameli, R., Woods, S. W., Merikangas, K. and Davis, M. Fear-potentiated startle in humans: effects of anticipatory anxiety on the acoustic blink reflex. *Psychophysiology.* 1991. 28, 588-595.

Grillon C, Sinha R, O'Malley SS. Effects of ethanol on the acoustic startle reflex in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994 Feb; 114(1):167-71.

Grillon C, Morgan CA, Southwick SM, Davis M, Charney DS. Baseline startle amplitude and prepulse inhibition in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res.* 1996 Oct 16; 64(3):169-78.

Grillon C, Davis M. Fear-potentiated startle conditioning in humans: explicit and contextual cue conditioning following paired versus unpaired training. *Psychophysiology.* 1997 Jul;34(4):451-8.

Grillon, C., Dierker, L., Merikangas, K. R. Startle modulation in children at risk for anxiety disorders and/or alcoholism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997; 36 (7): 925-32.

Grillon C, Sinha R, Ameli R, O'Malley SS. Effects of alcohol on baseline startle and prepulse inhibition in young men at risk for alcoholism and/or anxiety disorders. *J Stud Alcohol.* 2000 Jan;61(1):46-54.

Groves PM, Thompson RF. Habituation: a dual-process theory. *Psychol Rev.* 1970 Sep; 77(5):419-50.

Groves, P. M., Wilson, C. J. and Boyle, R. D. Brain stem pathways, cortical modulation, and habituation of the acoustic startle response. *Behav. Biol.* 1974. 10, 391-418.

Grüsser SM, Heinz A, Raabe A, Wessa M, Podschus J, Flor H. Stimulus-induced craving and startle potentiation in abstinent alcoholics and controls. *Eur Psychiatry.* 2002 Jul;17(4):188-93.

Guardia J, Surkov S, Cardús M. Bases neurobiológicas de la adicción. En: Bobes J, Casas M, Gutiérrez M, editores. *Manual de Trastornos Adictivos. 2ª Edición.* ADAMED. Valladolid: Enfoque editorial; 2011: 25-33.

Hachiya LY, Moberg CA, Curtin JJ. Alcohol effects on affective response during variable and fixed duration threat. *Alcohol Clin Exp Res.* 2010; 34 (s2): 117 A.

Hård E, Engel J, Larsson K, Liljequist S, Musi B. Effects of maternal ethanol consumption on the offspring sensory-motor development, ultrasonic vocalization, audiogenic immobility reaction and brain monoamine synthesis. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1985 May;56(5):354-63.

Harden PW, Pihl RO. Cognitive function, cardiovascular reactivity, and behavior in boys at high risk for alcoholism. *J Abnorm Psychol.* 1995 Feb; 104(1):94-103.

Hazlett EA, Buchsbaum MS, Haznedar MM, Singer MB, Germans MK, Schnur DB, Jimenez EA, Buchsbaum BR, Troyer BT. Prefrontal cortex glucose metabolism and startle eyeblink modification abnormalities in unmedicated schizophrenia patients. *Psychophysiology.* 1998 Mar; 35(2):186-98.

Hefner KR, Jaber JN, Grant AM, Curtin JJ. Alcohol intoxication: Selective reduction of anxiety in the face of uncertain threat. *Psychophysiology.* 2009; 46 (s1): s64.

Hefner KR, Curtin JJ. Alcohol stress response dampening: selective reduction of anxiety in the face of uncertain threat. *J Psychopharmacol.* 2012 Feb; 26(2):232-44.

Hefner KR, Moberg CA, Hachiya LY, Curtin JJ. Alcohol stress response dampening during imminent versus distal, uncertain threat. *J Abnorm Psychol.* 2013 Aug; 122(3):756-69.

Heinz A, Löber S, Georgi A, Wrase J, Hermann D, Rey ER, Wellek S, Mann K. Reward craving and withdrawal relief craving: assessment of different motivational pathways to alcohol intake. *Alcohol Alcohol.* 2003 Jan-Feb; 38(1):35-9.

Heinz A, Beck A, Grüsser SM, Grace AA, Wrase J. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol.* 2009 Jan; 14(1):108-18.

Hendershot CS, Bryan AD, Ewing SW, Claus ED, Hutchison KE. Preliminary evidence for associations of CHRM2 with substance use and disinhibition in adolescence. *J Abnorm Child Psychol*. 2011 Jul;39(5):671-81.

Hesselbrock VM, Hesselbrock MN. Alcoholism and subtypes of antisocial personality disorder. *Alcohol Alcohol Suppl*. 1994;2:479-84.

Hicks, B. M., Durbin, C. E., Blonigen, D. M., Iacono, W. G. y McGue, M. Relationship between personality change and the honest and course of alcohol dependence in young adulthood. *Addiction*, 2011, 107, 540-548.

Hill SY, Steinhauer S, Lowers L, Locke J. Eight-year longitudinal follow-up of P300 and clinical outcome in children from high-risk for alcoholism families. *Biol Psychiatry*. 1995 Jun 1;37(11):823-7

Hill, K. G., Hawkins, J. D., Bailey, J. A., Catalano, R. F., Abbott, R. D. y Shapiro, V. B. Person–environment interaction in the prediction of alcohol abuse and alcohol dependence in adulthood. *Drug and Alcohol Dependence*, 2010, 110, 62-69.

Hingson, R. W., Heeren, T. y Winter, M. R. Age at drinking onset and alcohol use disorders: Alcohol dependence and abuse. En Scheier LM. (Ed.). *Handbook of drug use etiology. Theory, methods and empirical findings* (pp. 269-286). 2010. Washington, D.C.: American Pshychological Association.

Hoenig K, Hochrein A, Quednow BB, Maier W, Wagner M. Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 May 15; 57(10):1153-8.

Hoffman, H. S. and Fleshler, M. Startle reaction: modification by background acoustic stimulation. *Science*. 1963. 141, 928-930.

Hoffman, H. S. and Ison, J. R. Reflex modification in the domain of startle: I. Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychol. Rev.* 1980. 87, 175-189.

Hughes RN. Cholinergic and monoaminergic substrates of startle habituation. *Life Sci* 1984. 34:2101-5.

Hutchison KE, Rohsenow D, Monti P, Palfai T, Swift R. Prepulse inhibition of the startle reflex: preliminary study of the effects of a low dose of alcohol in humans. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997 Oct; 21(7):1312-9.

Hutchison KE, McGeary J, Wooden A, Blumenthal T, Ito T. Startle magnitude and prepulse inhibition: effects of alcohol and attention. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003 May;167(3):235-41.

Jakubczyk A, Wrzosek M, Lukaszewicz J, Sadowska-Mazuryk J, Matsumoto H, Sliwerska E, Glass J, Burmeister M, Brower KJ, Wojnar M. The CC genotype in

HTR2A T102C polymorphism is associated with behavioral impulsivity in alcohol-dependent patients. *J Psychiatr Res.* 2012. 46(1):44-9.

Jennings PD, Schell AM, Filion DL, Dawson ME. Tracking early and late stages of information processing: contributions of startle eyeblink reflex modification. *Psychophysiology.* 1996 Mar; 33(2):148-55.

Johnson EO, Pickens RW. Familial transmission of alcoholism among nonalcoholics and mild, severe, and dyssocial subtypes of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001 May;25(5):661-6.

Jones AE, McBride WJ, Murphy JM, Lumeng L, Li T, Shekhar A, McKinzie DL. Effects of ethanol on startle responding in alcohol-preferring and -non-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000 Oct;67(2):313-8.

Jordan, W. P. Mesencephalic reticular formation lesions made after habituation training abolish long-term habituation of the acoustic startle response in rats. *Behav. Neurosci.* 1989. 103, 805-815.

Josephs RA, Steele CM. The two faces of alcohol myopia: attentional mediation of psychological stress. *J Abnorm Psychol.* 1990 May;99(2):115-26.

Jurado-Barba R, Morales-Muñoz I, Del Manzano BÁ, Fernández-Guinea S, Caballero M, Martínez-Gras I, Rubio-Valladolid G. Relationship between measures of inhibitory

processes in patients with schizophrenia: role of substance abuse disorders. *Psychiatry Res.* 2011 Dec 30;190(2-3):187-92.

Kandel, E. R. *The Cellular Basis of Behavior.* 1976. Freeman, San Francisco.

Kayir H, Yavuz O, Goktalay G, Yildirim M, Uzbay T. The relationship between baseline prepulse inhibition levels and ethanol withdrawal severity in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010 Dec 1; 34(8):1507-14.

Keedwell PA, Kumari V, Poon L, Marshall EJ, Checkley SA. Information processing deficits in withdrawing alcoholics. *Addict Biol.* 2001 Jul;6(3):239-245.

Kendler KS, Schmitt E, Aggen SH, Prescott CA. Genetic and environmental influences on alcohol, caffeine, cannabis, and nicotine use from early adolescence to middle adulthood. *Arch Gen Psychiatry.* 2008. 65: 674-682

Keyes, K., Hatzenbuehler, M. L. y Hasin, D. S. Stressful life experiences, alcohol consumption, and alcohol use disorders: The epidemiologic evidence for four main types of stressors. *Psychopharmacology*, 2011, 218, 1-17.

Kimura M, Higuchi S. Genetics of alcohol dependence. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011 Apr; 65(3):213-25.

Koch, M., Lingenhöhl, K. and Pilz, P. K. D. Loss of the acoustic startle response following lesions of the caudal pontine reticular formation: possible role of giant neurons. *Neuroscience*. 1992. 49, 617-625.

Koch M, Ebert U. Enhancement of the acoustic startle response by stimulation of an excitatory pathway from the central amygdala/basal nucleus of Meynert to the pontine reticular formation. *Exp Brain Res*. 1993;93(2):231-41.

Koch M, Friauf E. Glycine receptors in the caudal pontine reticular formation: are they important for the inhibition of the acoustic startle response? *Brain Res*. 1995 Feb 6; 671(1):63-72.

Koch M, Schmid A, Schnitzler HU. Pleasure-attenuation of startle is disrupted by lesions of the nucleus accumbens. *Neuroreport*. 1996 May 31; 7(8):1442-6.

Koch M, Schnitzler HU. The acoustic startle response in rats--circuits mediating evocation, inhibition and potentiation. *Behav Brain Res*. 1997 Dec; 89(1-2):35-49.

Koch, M. The neurobiology of startle. *Progress in Neurobiology*. 1999. 59. 107-28.

Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacol* 2010; 35:217.

Krase, W., Koch, M. and Schnitzler, H.-U. Glutamate antagonists in the reticular formation reduce the acoustic startle response. *NeuroReport*. 1993. 4, 13-16.

Krase, W., Koch, M. and Schnitzler, H.U. Substance P is involved in the sensitization of the acoustic startle response by footshocks in rats. *Behav. Brain Res.* 1994. 63, 81-88.

Kretschmer BD, Koch M. The ventral pallidum mediates disruption of prepulse inhibition of the acoustic startle response induced by dopamine agonists, but not by NMDA antagonists. *Brain Res.* 1998 Jul 6;798(1-2):204-10.

Krystal JH, Webb E, Grillon C, Cooney N, Casal L, Morgan CA 3rd, Southwick SM, Davis M, Charney DS. Evidence of acoustic startle hyperreflexia in recently detoxified early onset male alcoholics: modulation by yohimbine and m-chlorophenylpiperazine (mCPP). *Psychopharmacology (Berl)*. 1997 Jun; 131(3):207-15.

Kumpulainen, K. Psychiatric symptoms of deviance in early adolescence predict heavy alcohol use 3 years later. *Addiction*, 2000, 95, 1847-1857.

Kungel, M., Ebert, U., Herbert, H. and Ostwald, J. Substance P and other putative transmitters modulate the activity of reticular pontine neurons: an electrophysiological and immunohistochemical study. *Brain Res.* 1994. 643, 29-39.

Lamont, E. W. and Kokkinidis, L. Infusion of the dopamine D1 receptor antagonist SCH 23390 into the amygdale blocks fear expression in a potentiated startle paradigm. *Brain Res.* 1998. 795, 128-136.

Landis C., Hunt WA., Strauss H. The startle pattern. New York, Farrar & Rinehart, Inc 1939.

Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychol Rev.* 1990 Jul; 97(3):377-95.

LaRowe SD, Patrick CJ, Curtin JJ, Kline JP. Personality correlates of startle habituation. *Biol Psychol.* 2006 Jun; 72(3):257-64.

Leaton, R. N. and Cranney, J. Potentiation of the acoustic startle response by a conditioned stimulus paired with acoustic startle stimulus in rats. *J. exp. Psychol.* 1990. 16, 169-180.

Leaton, R. N. and Supple, W. F. Medial cerebellum and long-term habituation of acoustic startle in rats. *Behav. Neurosci.* 1991. 105, 804-816.

Lee, Y., Schulkin, J. and Davis, M. Effect of corticosterone on the enhancement of the acoustic startle reflex by corticotropin releasing factor (CRF). *Brain Res.* 1994. 666, 93-98.

Lee Y, López DE, Meloni EG, Davis M. A primary acoustic startle pathway: obligatory role of cochlear root neurons and the nucleus reticularis pontis caudalis. *J Neurosci.* 1996 Jun 1;16(11):3775-89.

Lee, J. S., Sudore, R. L., Williams, B. A., Lindquist, K., Chen, H. L., & Covinsky, K. E. Functional limitations, socioeconomic status, and all-cause mortality in moderate alcohol drinkers. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009. 57, 108.

Lee, L. O., Young, K. C., Kendler, K. S. y Prescott, C. A. The effects of age at drinking onset and stressful life events on alcohol use in adulthood: A replication and extension using a population-based twin sample. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2012, 36,696-704.

Leitner, D. S., Powers, A. S. and Hoffman, H. S. The neural substrate of the startle response. *Physiol. Behav.* 1980. 25, 291-297.

Leménager T, Hill H, Reinhard I, Hoffmann S, Zimmermann US, Hermann D, Smolka MN, Kiefer F, Vollstädt-Klein S, Heinz A, Mann K. Association between alcohol-cue modulated startle reactions and drinking behaviour in alcohol dependent patients - results of the PREDICT study. *Int J Psychophysiol.* 2014 Dec; 94(3):263-71.

Lewis MC, Gould TJ. Nicotine and ethanol enhancements of acoustic startle reflex are mediated in part by dopamine in C57BL/6J mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003 Aug;76(1):179-86.

Limosin F, Gorwood P, Adès J. Alcoholism: value of a search for familial antecedents *Presse Med.* 1996 Oct 26; 25(32):1550-4.

Lingenhöhl, K. and Friauf, E. Giant neurons in the rat reticular formation: a sensorimotor interface in the elementary acoustic startle circuit? *J. Neurosci.* 1994. 14, 1176-1194.

Little, M., Handley, E., Leuthe, E., & Chassin, L. The impact of parenthood on alcohol consumption trajectories. *Development and Psychopathology*, 2009, 21, 661–682.

Llorens, N., Barrio, G., Sánchez, A., Suelves, J. M. y ESTUDES Working Group. Effects of socialization and family factors on adolescent excessive drinking in Spain. *Prevention Science*, 2011, 12, 150-161.

Loeber S, Croissant B, Nakovics H, Zimmer A, Georgi A, Klein S, Diener C, Heinz A, Mann K, Flor H. The startle reflex in alcohol-dependent patients: changes after cognitive-behavioral therapy and predictive validity for drinking behavior. A pilot study. *Psychother Psychosom.* 2007; 76(6):385-90.

Longest, K. C., & Shanahan, M. J. Adolescent work intensity and substance use: The mediational and moderational roles of parenting. *Journal of Marriage and Family.* 2007, 69, 703–720.

Macey DJ, Schulteis G, Heinrichs SC, Koob GF. Time-dependent quantifiable withdrawal from ethanol in the rat: effect of method of dependence induction. *Alcohol.* 1996 Mar-Apr; 13(2):163-70.

Malone, P. S., Northrup, T. F., Mayn, K. E., Lamis, D. A. y Lamont, A. E. Initiation and persistence of alcohol use in United States black, Hispanic, and white male and female youth. *Addictive Behaviors*, 2012. 37, 299-305.

McKernan MG, Shinnick-Gallagher P. Fear conditioning induces a lasting potentiation of synaptic currents in vitro. *Nature*. 1997 Dec 11; 390(6660):607-11.

Mckinzie DL, Sajdyk TJ, Mcbride WJ, Murphy JM, Lumeng L, Li TK, Shekhar A. Acoustic startle and fear-potentiated startle in alcohol-preferring (P) and -nonpreferring (NP) lines of rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2000 Apr; 65(4):691-6.

Mejia-Toiber J, Boutros N, Markou A, Semenova S. Impulsive choice and anxiety-like behavior in adult rats exposed to chronic intermittent ethanol during adolescence and adulthood. *Behav Brain Res*. 2014 Jun 1; 266:19-28.

Miranda R Jr, Meyerson LA, Buchanan TW, Lovallo WR. Altered emotion-modulated startle in young adults with a family history of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002 Apr; 26(4):441-8.

Miranda R Jr, Meyerson LA, Myers RR, Lovallo WR. Altered affective modulation of the startle reflex in alcoholics with antisocial personality disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003 Dec; 27(12):1901-11.

Miserendino, M. J. D. and Davis, M. NMDA and non-NMDA antagonists infused into the nucleus reticularis pontis caudalis depress the acoustic startle reflex. *Brain Res.* 1993. 623, 215-222.

Mneime M, McDermunt W, Powers AS. Affective ratings and Startle modulation in people with nonclinical depression. *Emotion.* 2008, 8:552.559.

Moberg CA, Curtin JJ. Alcohol selectively reduces anxiety but not fear: startle response during unpredictable versus predictable threat. *J Abnorm Psychol.* 2009 May; 118(2):335-47.

Moberg CA, Weber SM, Curtin JJ. Alcohol dose effects on stress response to cued threat vary by threat intensity. *Psychopharmacology (Berl).* 2011 Nov; 218(1):217-27.

Moberg CA, Curtin JJ. Stressing the importance of anxiety in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012; 36 (s1): 60A.

Mogro-Wilson, C. The influence of parental warmth and control on Latino adolescent alcohol use. *Hispanic Journal of Behavioral Sciences.* 2008. 30, 89–105.

Morgan CA 3rd, Grillon C, Southwick SM, Davis M, Charney DS. Exaggerated acoustic startle reflex in Gulf War veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry.* 1996 Jan;153(1):64-8.

Mucha RF, Geier A, Stuhlinger M, Mundle G. Appetitive effects of drug cues modelled by pictures of the intake ritual: generality of cue-modulated startle examined with inpatient alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000 Sep; 151(4):428-32.

Muñoz E, Cervera A, Valls-Solé J. Neurophysiological study of facial chorea in patients with Huntington's disease. *Clin Neurophysiol*. 2003 Jul; 114(7):1246-52.

Nanry KP, Tilson HA. The role of 5HT1A receptors in the modulation of the acoustic startle reflex in rats. *Psychopharmacology Berl*; 1989. 97:507–13.

Nees F, Diener C, Smolka MN, Flor H. The role of context in the processing of alcohol-relevant cues. *Addict Biol*. 2012 Mar; 17(2):441-51.

Niciu MJ, Mason GF. Neuroimaging in Alcohol and Drug Dependence. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2014 Mar 1;1(1):45-54.

Niemelä, S., Sourander, A., Poikolainen, K., Helenius, H., Sillanmärke, L., Parkkola, K., Moilanen, I. Childhood predictors of drunkenness in late adolescence among males: a 10-year population-based follow-up study. *Addiction*, 2006, 101, 512-521.

Noble EP. The DRD2 gene in psychiatric and neurological disorders and its phenotypes. *Pharmacogenomics*. 2000 Aug;1(3):309-33.

Owens JC, Balogh SA, McClure-Begley TD, Butt CM, Labarca C, Lester HA, Picciotto MR, Wehner JM, Collins AC. Alpha 4 beta 2* nicotinic acetylcholine receptors

modulate the effects of ethanol and nicotine on the acoustic startle response. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003 Dec;27(12):1867-75.

Pardini, D., Raskin, H. y Stouthamer-Loeber, M. Early adolescent psychopathology as a predictor of alcohol use disorders by young adolescents. *Drug and Alcohol Dependence*, 2007. 88 (Supl.1), S38-S49.

Paylor, R. and Crawley, J. N. Inbred strain differences in prepulse inhibition of the mouse startle response. *Psychopharmacology*. 1997. 132, 169-180.

Penick EC, Knop J, Nickel EJ, Jensen P, Manzardo AM, Lykke-Mortensen E, Gabrielli WF. Do premorbid predictors of alcohol dependence also predict the failure to recover from alcoholism? *J Stud Alcohol Drugs*. 2010. 71:685-694.

Pérez Milena, A. Pérez Milena, R., Martínez Fernández, M. L., Leal Helmling, F. J., Mesa Gallardo, I., & Jiménez Pulido, I. Family structure and function during adolescence: Relationship with social support, tobacco, alcohol and drugs consumption, and psychic discomfort. *Atencion Primaria*. 2007. 39, 61–65; discussion, 66–67.

Pian JP, Criado JR, Walker BM, Ehlers CL. Differential effects of acute alcohol on EEG and sedative responses in adolescent and adult Wistar rats. *Brain Res*. 2008 Feb 15;1194:28-36.

Pickney, L. A. Inhibition of the startle reflex in the rat by prior tactile stimulation. *Anim. Learn. Behav*. 1976. 4, 467-472.

Pilz, P. K. D., Caeser, M. and Ostwald, J. (1988) Comparative threshold studies of the acoustic pinna, jaw and startle reflex in the rat. *Physiol. Behav.* 43, 41-415.

Pilz PK, Schnitzler HU. Habituation and sensitization of the acoustic startle response in rats: amplitude, threshold, and latency measures. *Neurobiol Learn Mem.* 1996 Jul;66(1):67-79.

Pitkänen, T., Kokko, K., Lyyra, A. L. y Pulkkinen. A developmental approach to alcohol drinking behaviour in adulthood: a follow-up study from age 8 to age 42. *Addiction.* 2008. 103 (Suppl.1), 48-68.

Plappert, C. F., Pilz, P. K. D. and Schnitzler, H.-U. Acoustic startle response and habituation in freezing and non-freezing rats. *Behav. Neurosci.* 1993. 107, 98-987.

Pohorecky LA, Cagan M, Brick J, Jaffe SL. The startle response in rats: effect of ethanol. *Pharmacol Biochem Behav.* 1976 Mar; 4(3):311-6.

Pohorecky LA, Brick J, Carpenter JA. Assessment of the development of tolerance to ethanol using multiple measures. *Alcohol Clin Exp Res.* 1986 Dec;10(6):616-22.

Pohorecky L.A., Roberts P. Development of tolerance to and physical dependence on ethanol: Daily versus repeated cycles treatment with ethanol. *Alc Clin Exp Res.* 1991. Sept/Oct; 15 (5): 824-832.

Pohorecky LA, Roberts P. Daily dose of ethanol and the development and decay of acute and chronic tolerance and physical dependence in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1992 Aug; 42(4):831-42

Ponomarev I, Crabbe JC. Genetic association between chronic ethanol withdrawal severity and acoustic startle parameters WSP and WSR mice. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999 Nov;23(11):1730-5.

Popova NK, Ivanova EA. 5-HT(1A) receptor antagonist p-MPPI attenuates acute ethanol effects in mice and rats. *Neurosci Lett.* 2002 Mar 29;322(1):1-4.

Potenza MN. Impulsivity and compulsivity in pathological gambling and obsessive-compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007 Jun;29(2):105-6.

Potter BM, Berntson GG. Prenatal alcohol exposure: effects on acoustic startle and prepulse inhibition. *Neurotoxicol Teratol.* 1987 Jan-Feb;9(1):17-21.

Powers MS, Barrenha GD, Mlinac NS, Barker EL, Chester JA. Effects of the novel endocannabinoid uptake inhibitor, LY2183240, on fear-potentiated startle and alcohol-seeking behaviors in mice selectively bred for high alcohol preference. *Psychopharmacology (Berl).* 2010 Dec;212(4):571-83.

Powers MS, Chester JA. Effects of stress, acute alcohol treatment, or both on pre-pulse inhibition in high- and low-alcohol preferring mice. *Alcohol.* 2014 Mar;48(2):113-22.

Rasmussen DD, Kincaid CL. Acoustic startle in alcohol-naïve male rats predicts subsequent voluntary alcohol intake and alcohol preference. *Alcohol Alcohol*. 2015 Jan;50(1):56-61.

Rassnick S, Koob GF, Geyer MA. Responding to acoustic startle during chronic ethanol intoxication and withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)*. 1992;106(3):351-8.

Rehm, J., Mathers, C., Popova, S., Thavorncharoensap, M., Teerawattananon, Y., & Patra, J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *The Lancet*. 2009. 373, 2223–2233.

Reijmers, L. G. J. E. and Peeters, B. W. M. M. Effects of acoustic prepulses on the startle reflex in rats: a parametric analysis. *Brain Res*. 1994. 661, 174-180.

Reilly W, Koirala B, Devaud LL. Sex differences in acoustic startle responses and seizure thresholds between ethanol-withdrawn male and female rats. *Alcohol Alcohol*. 2009 Nov-Dec; 44(6):561-6.

Rigdon GC, Weatherspoon JK. 5-Hydroxytryptamine 1a receptor agonists block prepulse inhibition of acoustic startle reflex. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992 Nov; 263(2):486-93.

Roh S, Matsushita S, Hara S, Maesato H, Matsui T, Suzuki G, Miyakawa T, Ramchandani VA, Li TK, Higuchi S. Role of GABRA2 in moderating subjective responses to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011 Mar;35(3):400-7.

Rommelspacher H, Smolka M, Schmidt LG, Samochowiec J, Hoehe MR. Genetic analysis of the mu-opioidreceptor in alcohol-dependent individuals. *Alcohol*. 2001 Jun;24(2):129-35.

Röskam S, Koch M. Effects of neonatal and peripubertal ethanol treatment on various aspects of adult rat behavior and brain anatomy. *Int J Dev Neurosci*. 2009 May;27(3):249-56.

Rothman EF, Edwards EM, Heeren T, Hingson RW. Adverse childhood experiences predict earlier age of drinking onset: results from a representative US sample of current or former drinkers. *Pediatrics* 2008. 122:e298-e304.

Rubio G, Jiménez M, Rodríguez-Jiménez R, Martínez I, Iribarren MM, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Avila C. Varieties of impulsivity in males with alcohol dependence: the role of Cluster-B personality disorder. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Nov; 31(11):1826-32.

Rubio G, Jiménez M, Rodríguez-Jiménez R, Martínez I, Avila C, Ferre F, Jiménez-Arriero MA, Ponce G, Palomo T. The role of behavioral impulsivity in the development of alcohol dependence: a 4-year follow-up study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008 Sep; 32(9):1681-7.

Rubio G, Borrell J, Jiménez M, Jurado R, Grüsser SM, Heinz A. Variables involved in the cue modulation of the startle reflex in alcohol-dependent patients. *Addict Biol.* 2013 Jan; 18(1):170-80.

Saitoh K, Shaw S, Tilson HA. Noradrenergic influence on the prepulse inhibition of acoustic startle. *Toxicol Lett.* 1986 Dec; 34(2-3):209-16.

Saladin ME, Drobos DJ, Coffey SF, Libet JM. The human startle reflex and alcohol cue reactivity: effects of early versus late abstinence. *Psychol Addict Behav.* 2002 Jun; 16(2):98-105.

Sallinen J, Haapalinna A, Viitamaa T, Kobilka BK, Scheinin M. Adrenergic alpha2C-receptors modulate the acoustic startle reflex, prepulse inhibition, and aggression in mice. *J Neurosci.* 1998 Apr 15; 18(8):3035-42.

Sandbak T, Rimol LM, Jellestad FK, Murison R. Relating acoustic startle reactivity and plasticity to alcohol consumption in male Wistar rats. *Physiol Behav.* 2000 Mar; 68(5):723-33.

Sarasa-Renedo A, Sordo del Castillo L, Molist G, Hoyos Miller J, Guitart-García A, Barrio G. Principales daños sanitarios y sociales relacionados con el consumo de alcohol. *Rev Esp Salud Pública* 2014; 2014; 88 (4): 469-491.

Schächinger H, Müller BU, Strobel W, Langewitz W, Ritz R. Midazolam effects on prepulse inhibition of the acoustic blink reflex. *Br J Clin Pharmacol.* 1999. Apr;47(4):421-6.

Schanbacher, A., Koch, M., Pilz, P. K. D. and Schnitzler, H.U. Lesions of the amygdala do not affect the enhancement of the acoustic startle response by background noise. *Physiol. Behav.* 1996. 60, 1341-1346.

Schellekens AF, Mulders PC, Ellenbroek B, de Jong CA, Buitelaar JK, Cools A, Verkes RJ. Early-onset alcohol dependence increases the acoustic startle reflex. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012 Jun; 36(6):1075-83.

Schmid A, Koch M, Schnitzler HU. Conditioned pleasure attenuates the startle response in rats. *Neurobiol Learn Mem.* 1995 Jul; 64(1):1-3.

Schneider ML, Larson JA, Rypstat CW, Resch LM, Roberts A, Moore CF. Moderate-level prenatal alcohol exposure enhances acoustic startle magnitude and disrupts prepulse inhibition in adult rhesus monkeys. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013 Oct; 37(10):1729-36.

Sher KJ, Levenson RW. Risk for alcoholism and individual differences in the stress-response-dampening effect of alcohol. *J Abnorm Psychol.* 1982 Oct; 91(5):350-67.

Schuckit MA, Smith TL. An 8-year follow-up of 450 sons of alcoholic and control subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 1996 Mar;53(3):202-10.

Schuckit MA, Smith TL, Kalmijn J, Trim RS, Cesario E, Saunders G, Sanchez C, Campbell N. Comparison across two generations of prospective models of how the low level of response to alcohol affects alcohol outcomes. *J Stud Alcohol Drugs*. 2012;73(2):195-204.

Silva LB, Nobre MJ. Impaired fear inhibitory properties of GABAA and μ opioid receptors of the dorsal periaqueductal grey in alcohol-withdrawn rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2014;74(1):54-66.

Sipes TA, Geyer MA. Multiple serotonin receptor subtypes modulate prepulse inhibition of the startle response in rats. *Neuropharmacology*. 1994 Mar-Apr;33(3-4):441-8.

Sjölund, S., Allebeck, P. y Hemmingsson, T.. Intelligence quotient (IQ) in adolescence and later risk of alcohol-related hospital admission and death -37 year follow-up of Swedish conscripts. *Addiction*. 2012. 107, 89-97.

Slawecki CJ, Ehlers CL. Enhanced prepulse inhibition following adolescent ethanol exposure in Sprague-Dawley rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005 Oct; 29(10):1829-36.

Slawecki CJ, Roth J, Gilder A. Neurobehavioral profiles during the acute phase of ethanol withdrawal in adolescent and adult Sprague-Dawley rats. *Behav Brain Res*. 2006 Jun 3; 170(1):41-51.

Smith SJ, Lees AJ. Abnormalities of the blink reflex in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989 Jul;52(7):895-8.

Stanley-Cary CC, Harris C, Martin-Iverson MT. Differing effects of the cannabinoid agonist, CP 55,940, in an alcohol or Tween 80 solvent, on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex in the rat. *Behav Pharmacol*. 2002 Feb; 13(1):15-28.

Stanton ME, Crofton KM, Gray LE, Gordon CJ, Boyes WK, Mole ML, Peele DB, Bushnell PJ. Assessment of offspring development and behavior following gestational exposure to inhaled methanol in the rat. *Fundam Appl Toxicol*. 1995 Nov; 28(1):100-10.

Steele CM, Josephs RA. Alcohol myopia. Its prized and dangerous effects. *Am Psychol*. 1990 Aug; 45(8):921-33.

Stephens DN, Ripley TL, Borlikova G, Schubert M, Albrecht D, Hogarth L, Duka T. Repeated ethanol exposure and withdrawal impairs human fear conditioning and depresses long-term potentiation in rat amygdala and hippocampus. *Biol Psychiatry*. 2005 Sep 1; 58(5):392-400.

Stritzke WG, Patrick CJ, Lang AR. Alcohol and human emotion: a multidimensional analysis incorporating startle-probe methodology. *J Abnorm Psychol*. 1995 Feb; 104(1):114-22.

Swerdlow, N. R., Caine, S. B., Braff, D. L. and Geyer, M. A. The neural substrates of sensorimotor gating of the startle reflex: a review of recent findings and their implications. *J. Psychopharmac.* 1992. 6, 176-190.

Swerdlow, N. R., Braff, D. L., Taaid, N. and Geyer, M. A. Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1994. 51, 139-154.

Thompson P. D., Colebatch J. G., Brown P., Rothwell J. C., Day B. L., Obeso J. A., Marsden C. D. Voluntary stimulus-sensitive jerks and jumps mimicking myoclonus or pathological startle syndromes. *Mov Disord*; 1992. 7 (3): 257-62.

Uhart M, Wand GS. Stress, alcohol and drug interaction: an update of human research. *Addiction Biology.* 2008. 14, 43-64.

Valls-Solé, J. Funciones y disfunciones de la reacción de sobresalto en el ser humano. *Rev Neurol.* 2004. 39 (10): 946-955.

Vandergriff J, Kallman MJ, Rasmussen K. Moxonidine, a selective imidazoline-1 receptor agonist, suppresses the effects of ethanol withdrawal on the acoustic startle response in rats. *Biol Psychiatry.* 2000 May 15; 47(10):874-9.

van Erp AM, Miczek KA. Persistent suppression of ethanol self-administration by brief social stress in rats and increased startle response as index of withdrawal. *Physiol Behav.* 2001 Jun; 73(3):301-11.

Villafuerte S, Heitzeg MM, Foley S, Yau WY, Majczenko K, Zubieta JK, Zucker RA, Burmeister M. Impulsiveness and insula activation during reward anticipation are associated with genetic variants in GABRA2 in a family sample enriched for alcoholism. *Mol Psychiatry*. 2012. 17(5):511-9.

von Diemen, L., García, D., Costa, S., Maciel, C. y Pechansky, F. Impulsivity, age of first alcohol use and substance use disorders among male adolescents: A population based case-control study. *Addiction*. 2008. 103, 1198-1205.

Wagner T, Mack A. Membrane properties of giant neurons in the caudal pontine reticular formation in vitro. *Neuroreport*. 1998 Apr 20;9(6):1211-5.

Walker, D. L. and Davis, M. Anxiogenic effects of high illumination levels assessed with the acoustic startle response in rats. *Biol. Psychiat*. 1997. 42, 461-471.

Wan FJ, Swerdlow NR. Sensorimotor gating in rats is regulated by different dopamine-glutamate interactions in the nucleus accumbens core and shell subregions. *Brain Res*. 1996 May 25;722(1-2):168-76.

Watt MH, Ranby KW, Meade CS, Skkema KJ, MacFarlane JC, Skinner D, Pieterse D, Kalichman SC. Posttraumatic stress disorder symptoms mediate the relationship between traumatic experiences and drinking behavior among women attending alcohol-sewing venues in a South African township. *J Stud Alcohol Drugs*. 2012. 73:549-558.

Weike AI, Bauer U, Hamm AO. Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*.2000 Jan 1; 47(1):61-70.

Wecker JR, Ison JR. Acute exposure to methyl or ethyl alcohol alters auditory function in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*.1984 Jun 30; 74(2):258-66.

Wood, M. D., Read, J. P., Mitchell, R. E., Brand, N. H. Do parents still matter? Parent and peer influences on alcohol involvement among recent high school graduates. *Psychology of Addictive Behaviors*. 2004. 18, 19–30.

Woolfrey KM, Musisca NJ, Hunt PS, Burk JA. Early postnatal ethanol administration does not affect prepulse inhibition in rats. *Physiol Behav*. 2005 Apr 13;84(5):747-52.

World Health Organisation. ICD-10 Classifications of Mental and Behavioural Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva. 1992. World Health Organisation.

Wu, M.-F., Krueger, J., Ison, J. R. and Gerrard, R. L. Startle reflex inhibition in the rat: its persistence after extended repetition of the inhibitory stimulus. *J. exp. Psychol. Anim. Behav. Proc*. 1984. 10, 221-228.

Wu, M.-F., Suzuki, S. S. and Siegel, J. M. Anatomical distribution and response patterns of reticular neurons active in relation to acoustic startle. *Brain Res*. 1988. 457, 399-406.

Yoshikawa, H., Aber, J. L. y Beardslee, W. R. The effects of poverty on the mental, emotional, and behavioral health of children and youth: Implications for prevention. *American Psychologist*, 2012; 67,272-284.

Young-Wolff KC, Kendler KS, Prescott CA. Interactive effects of childhood maltreatment and recent stressful life events on alcohol consumption in adulthood. *J Stud Alcohol Drugs* 2012; 73(4):559-569.

Zimmermann U, Spring K, Wittchen HU, Holsboer F. Effects of ethanol administration and induction of anxiety-related affective states on the acoustic startle reflex in sons of alcohol-dependent fathers. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 Mar; 28(3):424-32.

Zlojutro M, Manz N, Rangaswamy M, Xuei X, Flury-Wetherill L, Koller D, Bierut LJ, Goate A, Hesselbrock V, Kuperman S, Nurnberger J Jr, Rice JP, Schuckit MA, Foroud T, Edenberg HJ, Porjesz B, Almasy L. Genome-wide association study of theta band event-related oscillations identifies serotonin receptor gene HTR7 influencing risk of alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*; 2011. (1):44-58.