

2.6.2 Documentazione degli effetti dell'uso di alcol sul cervello in adolescenza

Diana Candio¹, Elisa Bellamoli², Franco Alessandrini³, Giada Zoccatelli³, Giovanni Serpelloni⁴

¹ European Institute for Health Promotion, Verona

² Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona

³ Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

⁴ Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

Introduzione

L'adolescenza è una tappa dello sviluppo umano caratterizzata da cambiamenti dinamici del cervello che si verificano nel contesto di importanti transizioni fisiologiche, psicologiche e sociali. La crescita della corteccia prefrontale, delle strutture del sistema limbico e delle fibre di associazione della materia bianca, durante questo periodo, sono collegate allo sviluppo di sofisticate funzioni cognitive ed emotive utili per destreggiarsi in un ambiente psicosociale complesso. Nonostante questi progressi, l'adolescenza si caratterizza anche per un aumento dei comportamenti a rischio e una maggiore vulnerabilità psicopatologica (Spear L., 2010).

La propensione degli adolescenti verso comportamenti e decisioni a rischio sarebbe correlata a caratteristiche neurali uniche, che aumenterebbero la loro sensibilità verso stimoli gratificanti. Ad oggi, sussistono due ipotesi accreditate che spiegherebbero tali meccanismi e che fanno riferimento a diverse funzioni nel corpo striato. La prima postula che l'ipoattivazione del sistema striatale porti l'adolescente alla ricerca di gratificazioni come risposta di compensazione. L'altra suggerisce, invece, che l'iperattività del corpo striato spinga ad una maggiore ricerca di gratificazioni (Bava S. et al., 2010). I più recenti studi di risonanza magnetica funzionale sosterrrebbero quest'ultima ipotesi dimostrando che, in previsione di una ricompensa e nel momento in cui si riceve tale ricompensa, si osserva negli adolescenti una maggiore attivazione dello striato ventrale rispetto agli adulti e ai bambini (Galvan A. 2010, Geier C et al., 2010, Van Leijenhorst L. et al., 2010).

La propensione per l'assunzione di rischi e la ricerca di sensazioni gratificanti in adolescenza è associata ad un rischio di uso di sostanze e a potenziali problemi di salute a lungo termine (Nixon K. et al., 2010). L'alcol è la sostanza psicoattiva più utilizzata dagli adolescenti e i tassi di utilizzo aumentano drasticamente durante l'adolescenza, un momento critico per lo sviluppo di disturbi alcol correlati (Johnston L. et al., 2012). In particolare, tra gli adolescenti è molto diffusa la pratica del binge drinking, ossia l'assunzione di grandi quantità di alcol (5 o più unità alcoliche) in un breve periodo di tempo (circa 2 ore), con lo scopo di raggiungere l'ebbrezza alcolica (NIAAA 2004).

In primo luogo, infatti, gli adolescenti sono più sensibili agli effetti piacevoli derivanti dall'alcol, che agiscono rinforzando i comportamenti di assunzione eccessiva (Spear L. et al. 2005). Tuttavia, il cervello degli adolescenti è più sensibile rispetto agli adulti agli effetti neurodegenerativi dell'alcol, che riducono la capacità di controllo del comportamento e portano alla dipendenza (White A. et al., 2004). La differente risposta all'alcol di un adolescente rispetto ad un adulto ha componenti farmacodinamiche e farmacocinetiche che modificano l'assorbimento e il metabolismo dell'etanolo in base all'età e al genere (Walker B. et al., 2009). Gli studi di neuroimmagine hanno permesso di approfondire le conoscenze sul neurosviluppo dell'adolescente e di individuare i deficit a carico del sistema cerebrale



causati dall'uso di sostanze. Di seguito vengono presentati alcuni tra i più recenti studi condotti sugli adolescenti utilizzatori di alcol e sugli effetti del binge drinking in adolescenza. Sono stati inoltre proposti alcuni studi che utilizzano i potenziali evento-correlati per valutare i processi nervosi sensoriali, motori e cognitivi correlati all'uso di alcol durante l'adolescenza.

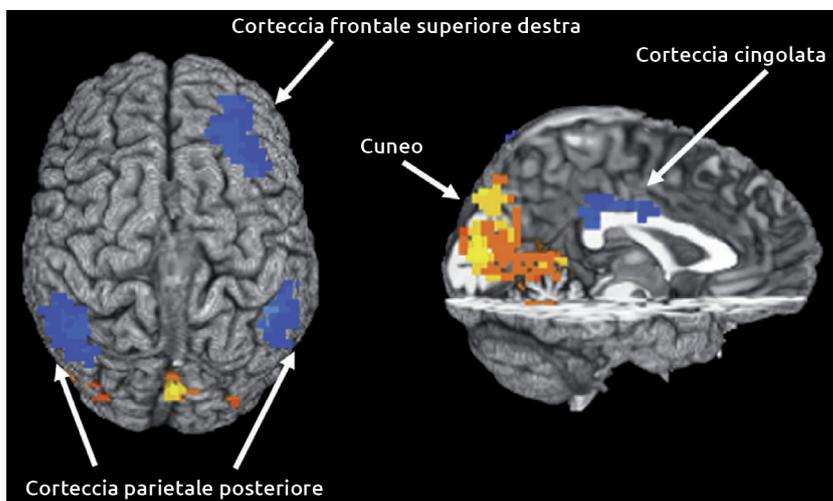
Compromissione
dei processi di
apprendimento e
memorizzazione

La pratica del binge drinking è comune tra gli adolescenti, il 22% degli studenti americani di 17 anni riferisce infatti di essersi ubriacato almeno una volta nelle ultime due settimane (Johnston L. et al., 2012). Il consumo eccessivo e cronico di alcol è associato a deficit dell'apprendimento verbale e della memoria sia negli adulti che negli adolescenti. Recenti studi di neuroimaging strutturale hanno evidenziato volumi ridotti dell'ippocampo e della corteccia prefrontale associati all'uso di alcol, aree cerebrali cruciali nei processi di apprendimento e memorizzazione (Medina K. et al., 2008). In questo studio, Schweinsburg e colleghi (2010) hanno analizzato i livelli di ossigeno nel sangue dipendenti dal segnale cerebrale (BOLD) durante lo svolgimento di un compito di codifica verbale, per caratterizzare i substrati neurali di apprendimento e memoria negli adolescenti binge drinker.

Lo studio ha coinvolto studenti delle scuole superiori di San Diego (California) di età compresa tra i 16-18 anni, classificati in binge drinker (n=12) e astemi (n=12). I partecipanti erano tutti non fumatori, e gli adolescenti binge drinker non consumavano alcol in media da 33 giorni al momento della scansione. Agli studenti è stato proposto un compito di codifica verbale in cui dovevano memorizzare una lista di 16 coppie di parole. La ripetizione delle coppie veniva proposta sino a quando i giovani erano in grado di ricordare correttamente almeno 10 coppie di parole. Durante la scansione, gli studenti venivano sottoposti a due diversi compiti: ripetere le coppie di parole già memorizzate, codificare ed acquisire nuove coppie di parole. Al termine della scansione veniva valutato il recupero delle coppie di parole vecchie e nuove.

Durante la scansione, il gruppo di controllo è riuscito a ricordare l'85 ± 9% delle parole rispetto al 78 ± 11% dei binge drinker. Rispetto ai non bevitori, i binge drinker hanno mostrato una risposta BOLD maggiore nella corteccia frontale superiore destra e in quella parietale posteriore bilaterale (lobulo parietale inferiore destro, lobulo parietale inferiore e superiore sinistro, giro frontale medio e superiore, cingolato) durante la codifica di nuove coppie di parole. Hanno invece mostrato una risposta BOLD significativamente minore rispetto al gruppo di controllo nella corteccia occipitale (cuneo bilaterale, giro linguale, giro paraippocampale e precuneo mediale destro). I controlli, infine, hanno mostrato una significativa attivazione nell'ippocampo sinistro durante la codifica di nuovi stimoli (Figura 1).

Figura 1 - Differenze tra adolescenti bevitori e non bevitori nei livelli di BOLD durante la codifica di nuove coppie di parole. Le regioni bianche indicano le aree dove i non bevitori mostrano una maggiore risposta rispetto ai bevitori, e le regioni blu quelle dove i bevitori mostrano una maggiore risposta rispetto ai non bevitori (cluster > 1.512 μ L, $P < 0,05$). Fonte: Schweinsburg A. et al., 2010.



Nonostante l'uso temporale relativamente breve di alcol, gli adolescenti binge drinker mostrano modelli di funzionamento cerebrale differenti e prestazioni di codifica verbale minori rispetto ai coetanei astemi. Gli adolescenti binge drinker hanno ricordato il 7% in meno di coppie e circa la metà non è riuscito nella prima sessione a ricordare il numero minimo di coppie di parole (10 su 16), mentre un solo adolescente astemio ha avuto il medesimo insuccesso. Le performance più scarse potrebbero, quindi, indicare una compromissione dei processi di elaborazione di nuove informazioni verbali e un apprendimento più lento nei giovani bevitori.

Il modello specifico di consumo di alcol osservato nel binge drinking, ossia l'alternanza di forti intossicazioni a periodi di astinenza, è particolarmente dannoso per il cervello. I pochi studi che si sono concentrati sui correlati cerebrali del binge drinking, negli ultimi 2 anni, hanno restituito dati preliminari significativi che confermano la compromissione cerebrale causata da questa pratica. Maurage e colleghi (2012) hanno condotto uno studio sulla popolazione studentesca con l'obiettivo di individuare la fase cognitiva in cui appaiono i deficit funzionali, e il ruolo dell'uso di alcol e del binge drinking nel determinare tali deficit. Dopo uno screening iniziale su circa 600 studenti (età media 21 anni), sono stati selezionati 80 partecipanti che rispondevano a specifici criteri di inclusione (assenza di storie di alcolismo familiare, esclusione dell'uso di sostanze come tabacco, medicinali o droghe, assenza di disturbi del sistema nervoso o di depressione e ansia). Gli studenti sono stati divisi in quattro gruppi sulla base del consumo di alcol: gruppo di controllo, bevitori quotidiani, binge drinker moderati e binge drinker spinti.

A tutti i partecipanti è stato chiesto di astenersi dall'alcol per almeno 5 giorni prima dell'esperimento, che consisteva in un compito di rilevamento di volti (paradigma di oddball visivo) durante il quale sono stati registrati i potenziali evento-relati (ERP), ossia l'attività cerebrale associata ai processi cognitivi. I partecipanti dovevano segnalare la presenza di uno stimolo raro all'interno di una sequenza di stimoli visivi frequenti. In questo caso, un volto di persona nuovo, presentato casualmente all'interno di una sequenza di volti maschili e femminili, con caratteristiche che si ripetevano.

Studi sui potenziali evento relati (ERP)

Alterazione dei processi di percezione, attenzione e decisione

Il paradigma di oddball visivo è uno strumento utile per individuare alterazioni cerebrali in popolazioni psicopatologiche (Campanella S. et al., 2006), che permette di esaminare: (1) la compromissione dei compiti cognitivi di base, (2) la tempistica con cui si manifesta ed evolve questa alterazione, (3) il ruolo svolto dalla comorbidità, (4) il ruolo svolto dall'alcol e dalla modalità di assunzione del binge-drinking. Dall'analisi dei risultati è emerso che i giovani binge drinker presentavano compromissioni elettrofisiologiche precoci e complessive, che influenzavano sia gli stadi cognitivi di basso livello (percezione e attenzione) che quelli di alto livello (prendere decisioni). Il binge drinking, infatti, è stato associato ad una significativa compromissione degli ERP, a partire dal livello percettivo (P100/N100 e N170/P2) sino a quello attenzionale (N2b/P3a) e decisionale (P3b). Inoltre, i ricercatori hanno dimostrato che il binge drinking è dannoso per il cervello non solo a causa dell'alcol, ma anche per la modalità di assunzione (grandi quantità in poco tempo). Ciò suggerisce che le conseguenze del binge drinking per il cervello siano precoci e marcate, classificando il binge-drinking come una modalità di consumo particolarmente dannosa (Maurage P. et al. 2012).

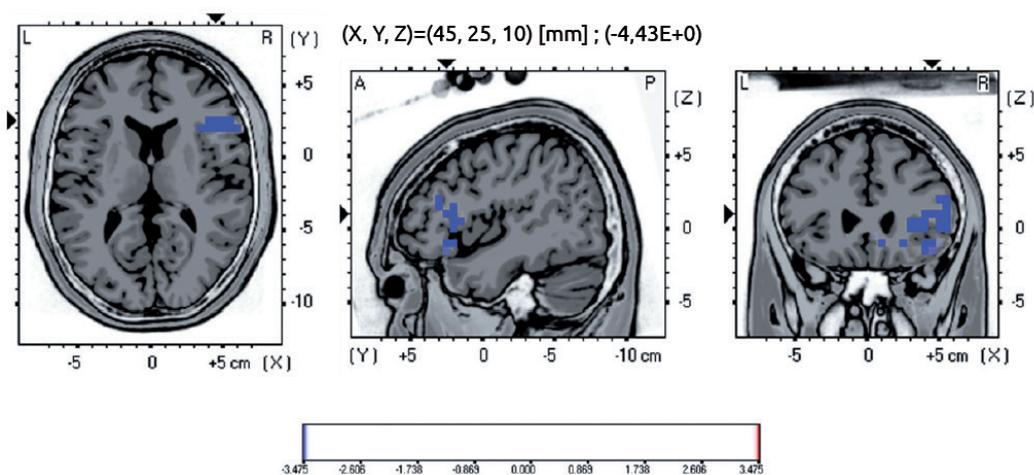
ERP ed alterazioni del controllo inibitorio

López-Caneda e colleghi (2012) si sono proposti di esaminare gli effetti del binge drinking sulle capacità di controllo inibitorio, focalizzando l'attenzione sulle funzioni cerebrali prefrontali. A tale scopo, sono stati registrati i potenziali evento-relati (ERP) durante lo svolgimento di un compito Go/NoGo, per identificare possibili anomalie neurofunzionali in giovani binge drinkers. Al momento questo è il primo studio che analizza la relazione tra binge drinking e controllo inibitorio, e il paradigma Go/NoGo risulta particolarmente efficace nel misurare l'attività nella corteccia prefrontale e le funzioni di esecuzione ed inibizione allo stimolo (Chambers C et al., 2009; Aron A et al., 2005).

Il compito Go/NoGo prevede che i partecipanti rispondano, premendo un bottone, agli stimoli Go (cerchi verdi e quadrati blu), e si astengano dal rispondere agli stimoli NoGo (cerchi blu e quadrati verdi). Hanno partecipato allo studio 48 studenti, 25 soggetti di controllo (14 femmine) e 23 binge drinker (10 femmine), senza storia personale o familiare di alcolismo o disturbi psicopatologici. Gli studenti sono stati valutati due volte, all'età di 18-19 anni e di 20-21 anni, chiedendo loro di astenersi dall'uso di alcol nelle 12 ore precedenti all'esperimento e da tè, caffè e sigarette nelle 3 ore prima.

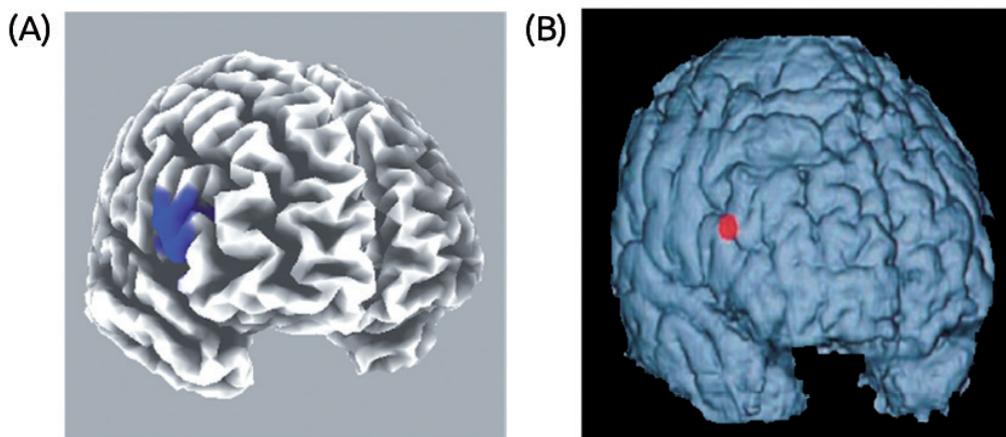
I ricercatori hanno utilizzato la tomografia elettromagnetica a bassa risoluzione (eLORETA) per stimare la componente P3 elicitata dagli ERP e le sue fonti neurali durante lo svolgimento del compito, al fine di comprendere gli effetti del binge drinking sul controllo inibitorio. Inoltre, è stato valutato il cambiamento (aumento, diminuzione, mantenimento) delle anomalie correlate al binge drinking nel corso dei due anni.

Figura 2 - Mappature basate su statistiche non parametriche (SnPM) con eLORETA, che mettono a confronto i valori esatti di densità tra i soggetti di controllo e i binge drinker durante l'inibizione della risposta (NoGo-P3). La maggiore attivazione ($P < 0,05$) osservata nei binge drinker rispetto ai controlli è indicata in blu. L: sinistra; R: destra; A: anteriore; P: posteriore. Fonte: López-Caneda E. et al., 2012.



I binge drinkers hanno mostrato una maggiore ampiezza della componente Go-P3 rispetto ai soggetti di controllo sia nella prima che nella seconda valutazione ($P = 0.019$). I giovani binge drinkers sembrano, quindi, mostrare un'attività cerebrale anomala durante l'esecuzione e l'inibizione delle risposte allo stimolo, nonostante i livelli di prestazione siano simili a quelli del gruppo di controllo (Figura 2). Le anomalie elettrofisiologiche, manifestate durante l'inibizione della risposta, potrebbero rappresentare una difficoltà nel controllo degli impulsi.

Figura 3 - A) Immagine tridimensionale (eLORETA) che mostra l'attivazione significativamente maggiore della corteccia frontale inferiore destra (rIFC) durante l'inibizione della risposta (componente NoGo-P3) nei binge drinker rispetto ai controlli. (B) Attività cerebrale registrata nello studio di fMRI di Konishi durante l'inibizione della risposta ad uno stimolo. Si noti che le regioni colorate sono simili in entrambi i casi. Fonte: López-Caneda E. et al., 2012.



Nella seconda valutazione, a distanza di 2 anni dalla prima, i binge drinkers hanno mostrato una maggiore ampiezza della componente NoGo-P3 ($P = 0.002$), e un'attivazione significativamente maggiore della corteccia frontale inferiore destra, in corrispondenza dell'inibi-

zione (corretta) della risposta (Figura 3). Ciò dimostra che, se la pratica del binge drinking persiste, alcune anomalie persistono (aumento dell'ampiezza della componente Go-P3), mentre altre possono emergere (aumento dell'ampiezza della componente NoGo-P3). L'iper-attivazione della corteccia frontale inferiore destra può riflettere un meccanismo neurale compensatorio delle alterazioni funzionali emergenti nelle regioni coinvolte nel controllo inibitorio (López-Caneda E. et al., 2012).

ERP e reattività agli stimoli alcol correlati

Petit e colleghi (2012) hanno condotto uno studio per esaminare l'attivazione cerebrale di studenti binge drinker, con una storia di esposizione all'alcol relativamente breve in termini temporali rispetto all'età anagrafica e senza diagnosi di disturbi da uso problematico di alcol, in risposta a stimoli legati all'alcol. In particolare, gli autori hanno analizzato l'eventuale presenza di differenze nella reattività cerebrale di studenti binge drinker e soggetti di controllo esposti a stimoli legati all'alcol. L'ipotesi era che i binge drinker avrebbero mostrato una maggiore reattività agli stimoli legati all'alcol rispetto agli stimoli di controllo.

Per verificare tale ipotesi sono stati registrati i potenziali evento-relati (ERP) durante lo svolgimento di un compito basato sul paradigma di oddball visivo, in cui i partecipanti dovevano segnalare rapidamente la presenza di stimoli devianti rispetto ad una serie di stimoli standard frequenti. Al termine del compito, ai partecipanti veniva chiesto di valutare le immagini che avevano visto in relazione alla specificità all'alcol e alla reazione emotiva soggettiva.

Sono stati selezionati 36 studenti universitari della Facoltà di Psicologia di Brussels, rispondenti ai criteri di selezione (assenza di disturbi al Sistema Nervoso Centrale, assenza di storie familiari di alcolismo, esclusione dell'uso di altre sostanze oltre all'alcol) e classificati in base alle abitudini di consumo di alcol in binge drinker e gruppo di controllo.

La registrazione degli ERP cerebrali durante il compito ha permesso di monitorare i processi di elaborazione delle informazioni durante l'intero flusso informazione-elaborazione, dai processi sensoriali ai processi cognitivi superiori. Ciò ha permesso di distinguere tra il primo processamento sensoriale automatico e inconscio (P100) e meccanismi più coscienti di orientamento dell'attenzione (N2b), fino alle componenti cognitive decisionali (P300). Sebbene non siano emerse differenze comportamentali tra i due gruppi dopo la rilevazione degli stimoli, i valori degli ERP hanno dimostrato che l'elaborazione degli stimoli legati all'alcol era modulata dal binge drinking. Infatti, nei binge drinker l'ampiezza della componente P100 elicitata dalle immagini alcol correlate era significativamente maggiore rispetto a quelle elicitate dalle immagini di controllo, mentre non sono emerse differenze significative nell'ampiezza della componente P100 rispetto ai diversi stimoli nel gruppo di controllo.

Questo studio ha dimostrato l'amplificazione dei processi di elaborazione visiva degli stimoli alcol correlati nei giovani binge drinker, indicando che la reattività agli stimoli legati all'alcol non è un fenomeno esclusivo degli alcolisti adulti. Sebbene la reattività alcol-relata degli adolescenti binge drinker possa essere minore rispetto a quella degli alcolisti, mantenere tali abitudini di consumo a rischio potrebbe generare modulazioni neurobiologiche permanenti e lo sviluppo di una dipendenza cronica (Petit G. et al., 2012).

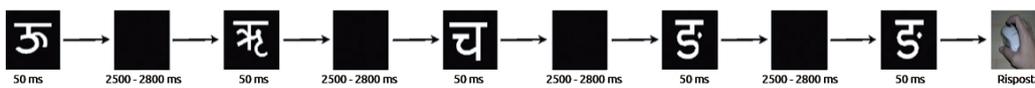
ERP e alterazioni funzionali della corteccia prefrontale

La memoria di lavoro è una delle principali funzioni cognitive che viene alterata dal consumo cronico di alcol, probabilmente a causa degli effetti dell'alcol sull'ippocampo e sulla corteccia prefrontale. Gli studi sugli animali e sull'uomo hanno dimostrato che il cervello degli adolescenti è più sensibile agli effetti neurotossici dell'alcol, rispetto al cervello adulto, proprio in queste aree cerebrali che maturano più tardi (Crews F. et al., 2006).

Un team di neuroscienziati guidato dal professor Crego (2010) si è proposto di valutare la funzionalità della memoria visiva di lavoro e i suoi correlati neurali in giovani studenti universitari che praticavano il binge drinking. Obiettivi dello studio erano stabilire eventuali differenze nella memoria di lavoro tra studenti universitari binge drinker e un gruppo di controllo, ed esaminare le potenziali differenze correlate all'uso di alcol nell'attivazione neurale.

Nel presente studio i ricercatori hanno registrato i potenziali evento-relati (ERP) al fine di esplorare i correlati neurali della memoria di lavoro visiva durante lo svolgimento di un compito del tipo IP-CPT. I partecipanti dovevano segnalare agli sperimentatori la ripetizione consecutiva di due elementi identici, in una sequenza di stimoli visivi mostrati ad intervalli regolari (Figura 4).

Figura 4 - Descrizione del compito: esempio di sequenza di stimoli e tempi di visualizzazione (ms). Fonte: Crego A. et al. 2010.

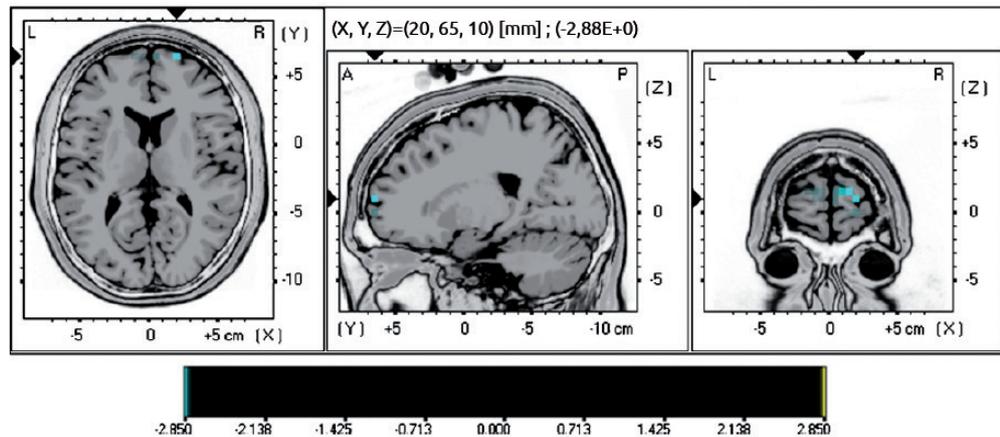


Ai partecipanti, 42 binge drinker e 53 soggetti di controllo, è stato chiesto di astenersi dal consumo di alcol e droghe almeno 12 ore prima dell'esperimento. I ricercatori, durante lo svolgimento del compito IP-CPT, hanno sottoposto i partecipanti ad elettroencefalogramma per registrare gli ERP. Il compito IP-CPT è in grado di suscitare una componente, denominata complesso positivo tardivo (LPC), che è strettamente legata ai processi della memoria di lavoro e alla attivazione della corteccia prefrontale, e che indica la durata e il livello di elaborazione dell'informazione. Le specifiche aree di attivazione corticale durante il compito sono state modellizzate ed analizzate attraverso la tomografia elettromagnetica a bassa risoluzione (eLORETA).

I risultati hanno rivelato negli studenti binge drinker una riduzione del complesso positivo tardivo (LPC), associato all'ipoattivazione della corteccia prefrontale anteriore, rispetto al gruppo di controllo, sebbene non fossero emerse differenze comportamentali tra i due gruppi (Figura 5).

Correlazioni
cognitivo-
comportamentali e
spessore corticale
nei soggetti
con esposizione
prenatale cronica
all'alcol: uno studio
di RM strutturale

Figura 5 - Mappature basate su statistiche non parametriche (SnPM) con eLORETA che mettono a confronto i valori esatti di densità tra i binge drinker e i soggetti di controllo rispetto al complesso positivo tardivo (LPC). Una significativa riduzione dell'attivazione ($P < 0,05$) nei binge drinker bevitori viene evidenziata in blu. L: sinistra, R: destra, A: anteriore, P: posteriore. Fonte: Crego A. et al., 2010.



Precedenti studi hanno rivelato che i giovani binge drinker mostrano anomalie elettrofisiologiche nell'elaborazione di stimoli emotivi, e i risultati del presente studio suggeriscono che tali anomalie si presentano anche durante i processi di memoria di lavoro. I giovani binge drinker - senza comorbidità psicopatologiche, dipendenza da alcol o da altre droghe illegali, o storia familiare di alcolismo - manifestano anomalie nelle risposte elettrofisiologiche durante l'elaborazione di informazioni, anche in assenza di una compromissione comportamentale. In altre parole, la pratica del binge drinking provoca un'alterazione funzionale nei processi di identificazione della memoria di lavoro e una compromissione della corteccia prefrontale che può verificarsi in età precoce (Crego A. et al., 2010).

Studi di genere

Squeglia e colleghi (2011 a) hanno condotto un'indagine per esaminare lo spessore corticale in adolescenti maschi e femmine, con e senza storia di binge drinking. I ricercatori ipotizzano che, data la relativa immaturità dei sistemi frontali e la maggiore vulnerabilità ai danni alcol-correlati, gli adolescenti binge drinker mostrino segni di un maggiore spessore corticale nelle regioni frontali. Inoltre, l'ispessimento corticale frontale sarebbe più pronunciato nelle femmine, a causa della loro maggiore suscettibilità ai danni neurocognitivi causati dall'alcol.

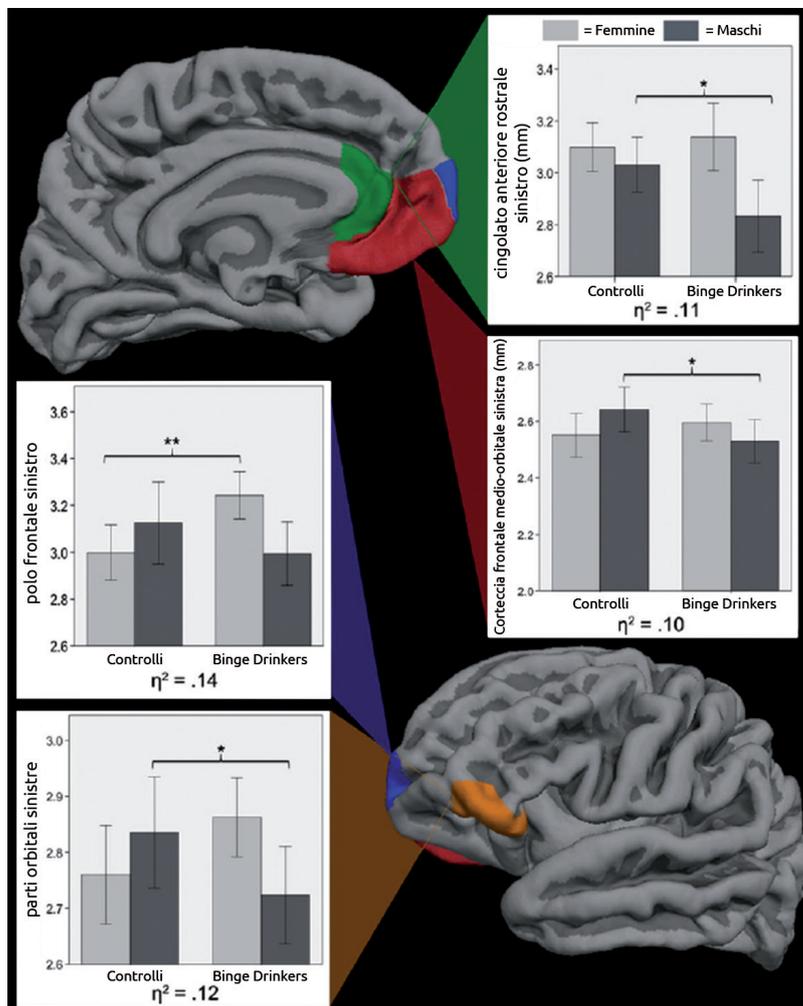
Lo studio ha coinvolto 59 studenti (30 maschi, 29 femmine) di età compresa tra i 16-19 anni frequentanti scuole pubbliche di San Diego (California). Sono stati classificati come binge drinker gli studenti che hanno riferito negli ultimi 3 mesi più di un episodio di binge drinking (più di 4 drink per le femmine, più di 5 drink per i maschi, in un'unica occasione). I due gruppi (29 binge drinker, 30 controlli) sono stati appaiati per età, genere, sviluppo puberale e familiarità per alcolismo. I partecipanti sono stati sottoposti a una batteria di test neuropsicologici e ad una scansione di risonanza magnetica.

Confronto dello spessore corticale in adolescenti binge drinker e astemi

Dall'analisi dei dati raccolti emergono significative interazioni tra il comportamento di binge drinking e il genere, evidenziate dallo spessore corticale in 4 regioni frontali sinistre: polo frontale, parte orbitale, frontale medio-orbitale, e cingolato anteriore rostrale. Ciascuna interazione presentava le medesime caratteristiche: le femmine binge drinker avevano la corteccia più spessa rispetto alle femmine di controllo, mentre i maschi binge drinker

avevano la corteccia più sottile rispetto ai maschi di controllo (Figura 6). L'ispessimento della corteccia frontale sinistra, nei soggetti binge drinker, corrispondeva a prestazioni visuo-spaziali, attentive e di inibizione ridotte nelle femmine ($r=-0.69$ to 0.50 , $p<0.05$), e a peggiori performance di attenzione nei maschi ($r=-0.69$, $p=0.005$). Le ragazze con recenti episodi di binge drinking avevano la corteccia più spessa di circa l'8% nelle aree frontali di sinistra rispetto alle coetanee non-bevitrice. Invece, i maschi con binge drinking hanno mostrato una corteccia più sottile di circa il 7% rispetto ai coetanei non bevitori. Tali anomalie sono associate a ridotte prestazioni visuo-spaziali, attentive e di inibizione.

Figura 6 - Parcellizzazione delle aree del lobo frontale dell'emisfero sinistro e interazioni significative tra comportamento di binge drinking e genere (N=59; femmine bevitrice=14, femmine controlli=15, maschi bevitori=15, maschi controlli=15). Ciascuna interazione presenta le medesime caratteristiche: le femmine binge drinker hanno la corteccia più spessa rispetto alle femmine di controllo; i maschi binge drinker hanno la corteccia più sottile rispetto ai maschi di controllo. I grafici a barre rappresentano i dati grezzi. * $p<0.05$, ** $p<0.005$ Fonte: Squeglia L. et al., 2011 a.



In conclusione, la pratica del binge drinking durante l'adolescenza è associata a differenze specifiche di genere nello spessore corticale frontale, e le femmine adolescenti risultano più suscettibili agli effetti negativi dell'alcol sul neurosviluppo. Questi dati trasversali suggeriscono diversi fattori di rischio, sia per i maschi che per le femmine, per lo sviluppo di modelli di consumo problematico di alcol o di disturbi alcol correlati (Squeglia L. et al., 2011 a).

Correlati neurocomportamentali e mappaggio dell'integrità della sostanza bianca cerebrale nei disordini fetali da esposizione all'alcol

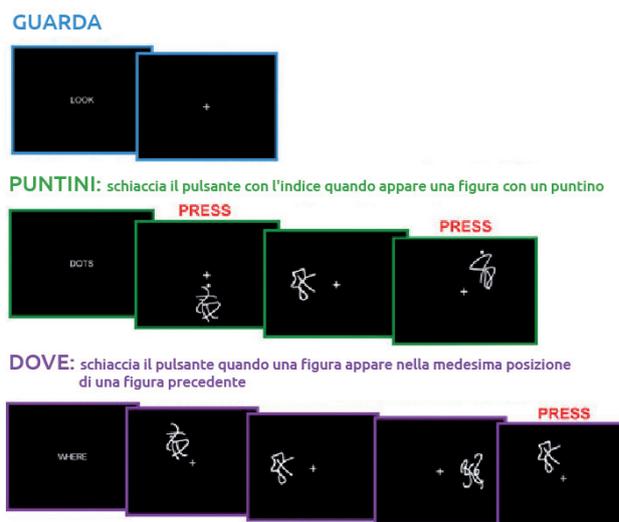
Analisi dell'anatomia cerebellare mediante tecnica biometrica: ipoplasia del cervelletto nel feto come conseguenza dell'esposizione prenatale all'alcol

Alterazione della
memoria di lavoro
in adolescenti
maschi e femmine

Le traiettorie di sviluppo neurologico mostrano modelli specifici secondo il genere, differenziando la vulnerabilità individuale di maschi e femmine adolescenti agli effetti dell'alcol e di altre sostanze psicoattive. La letteratura esistente suggerisce che la memoria di lavoro coinvolga una rete neurale frontoparietale che si sviluppa precocemente nelle femmine. Queste regioni sono particolarmente sensibili ai danni alcol correlati e le femmine risulterebbero, quindi, più suscettibili agli effetti negativi rispetto ai maschi. Per caratterizzare meglio l'influenza del genere e del consumo di alcol sul funzionamento frontoparietale, Squeglia e colleghi (2011 b) hanno condotto un'indagine di fMRI su un campione di adolescenti, durante lo svolgimento di un compito di memoria di lavoro spaziale. Secondo i ricercatori sarebbero emerse delle differenze tra adolescenti binge drinker e adolescenti astemi nell'attivazione di specifiche aree cerebrali, misurata attraverso i livelli di ossigeno nel sangue dipendenti dal segnale cerebrale (BOLD). Inoltre, queste differenze sarebbero state più pronunciate nelle femmine che nei maschi bevitori.

L'indagine ha coinvolto adolescenti di età compresa tra i 16-19 anni frequentanti scuole pubbliche di San Diego (California), suddivisi in binge drinker (n=40) e gruppo di controllo (n=55). I partecipanti sono stati sottoposti a test neuropsicologici ed a interviste riguardanti l'uso di sostanze. Il compito di memoria di lavoro spaziale consisteva in una serie di stimoli visivi presentati in blocchi alternati (condizione sperimentale, condizione di vigilanza, condizione di riposo). Nella condizione sperimentale, i partecipanti dovevano segnalare quando uno stimolo veniva riproposto nella stessa posizione spaziale di uno stimolo precedente. Nella condizione di vigilanza, invece, i partecipanti dovevano segnalare la comparsa di un punto accanto allo stimolo (Figura 7). La condizione di vigilanza permetteva un controllo di base sui processi motori e di attenzione visiva che sarebbero stati coinvolti nella condizione sperimentale.

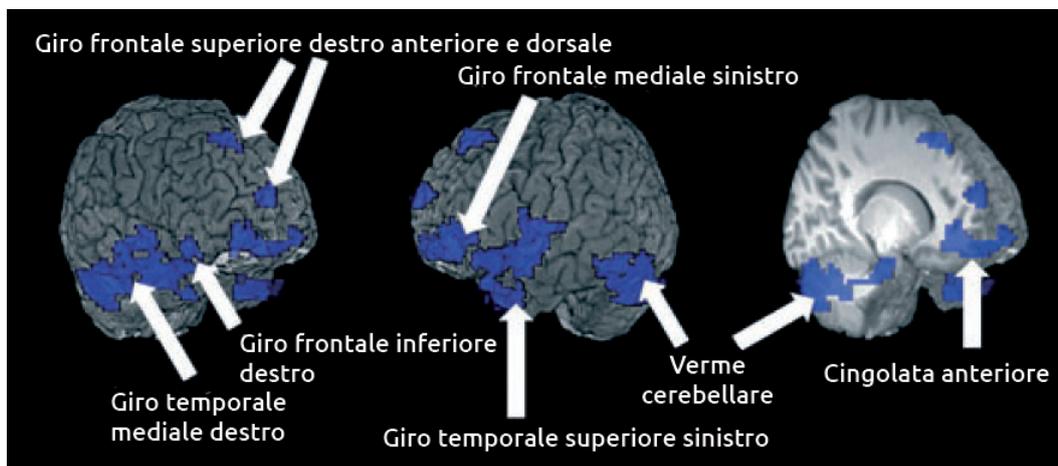
Figura 7 - Compito di memoria di lavoro spaziale. "DOTS" è la condizione di vigilanza, "WHERE" rappresenta la condizione sperimentale per la memoria di lavoro spaziale. Fonte: Squeglia L. et al., 2011 b.



Sebbene i gruppi abbiano ottenuto prestazioni simili nel compito, sono stati osservati pattern diversi di risposta BOLD. Infatti, i ragazzi che avevano avuto almeno un episodio di binge drinking negli ultimi 3 mesi prima della risonanza hanno mostrato una minore attivazione nel giro frontale superiore ed inferiore rispetto al gruppo di controllo. L'analisi delle

regioni di interesse e dell'intero cervello hanno rivelato un'attivazione divergente, nei maschi e nelle femmine, in numerose aree frontali, nella corteccia temporale e nel cervelletto. Durante lo svolgimento del compito, le femmine binge drinker hanno infatti mostrato una minore attivazione in queste aree cerebrali rispetto alle coetanee del gruppo di controllo. La minore attivazione osservata corrisponderebbe a performance di vigilanza e di memoria di lavoro più scarse ($p < 0.025$). I maschi binge drinker, invece, hanno mostrato una maggior attivazione rispetto ai coetanei del gruppo di controllo (Figura 8).

Figura 8 - I cluster delle regioni di interesse e l'analisi dell'intero cervello mostrano significative interazioni tra le variabili "binge drinking" e "genere" ($p < 0.05$; $N = 95$). Le aree in blu indicano dove le femmine binge drinker hanno minori livelli di ossigeno nel sangue (BOLD) durante il compito nella condizione sperimentale rispetto alla condizione di vigilanza. I maschi binge drinker hanno invece una maggiore attivazione BOLD. Fonte: Squeglia L. et al., 2011 b.



Il binge drinking durante l'adolescenza influisce sulla qualità delle performance cognitive, con differenze specifiche secondo il genere, e agendo su specifiche aree cerebrali coinvolte nei processi di memoria spaziale. Durante l'adolescenza, le femmine possono essere più vulnerabili agli effetti neurotossici dell'alcol, mentre i maschi possono essere più resilienti agli effetti dannosi del binge drinking. L'attivazione cerebrale della memoria di lavoro potrebbe essere utilizzata come un marcatore neurocognitivo precoce dell'impatto dell'alcol sul cervello e su comportamenti come i risultati scolastici, le prestazioni neuropsicologiche, la sicurezza alla guida (Squeglia L. et al., 2011 b).

Medina e colleghi (2008) sono stati i primi ricercatori a condurre uno studio sul volume della corteccia prefrontale, confrontando adolescenti con disturbi da uso di alcol (AUD). I ricercatori hanno escluso la presenza di disturbi psichiatrici quali il disturbo dell'umore, dell'attenzione o d'ansia nei soggetti esaminati, poiché la comorbidità psichiatrica e altri fattori di rischio, come una storia familiare di uso di sostanze, sono connessi ad anomalie neurocognitive che avrebbero potuto alterare i risultati dell'indagine (Medina K. et al., 2008, Kamarajan et al., 2006; Kim et al., 2001; Kruesi et al., 2004; Meyerhoff et al., 2004; Tapert 2000). Lo studio, inoltre, ha esaminato se il genere (maschile/femminile) moderava la relazione tra uso di alcol e morfometria della corteccia prefrontale.

L'indagine ha coinvolto adolescenti di 15-17 anni che soddisfacevano i criteri di diagnosi di AUD ($n=14$), e un gruppo di controllo ($n=17$) con caratteristiche demografiche simili. Il campione è stato statisticamente aggiustato per disturbo della condotta, che ha un'alta

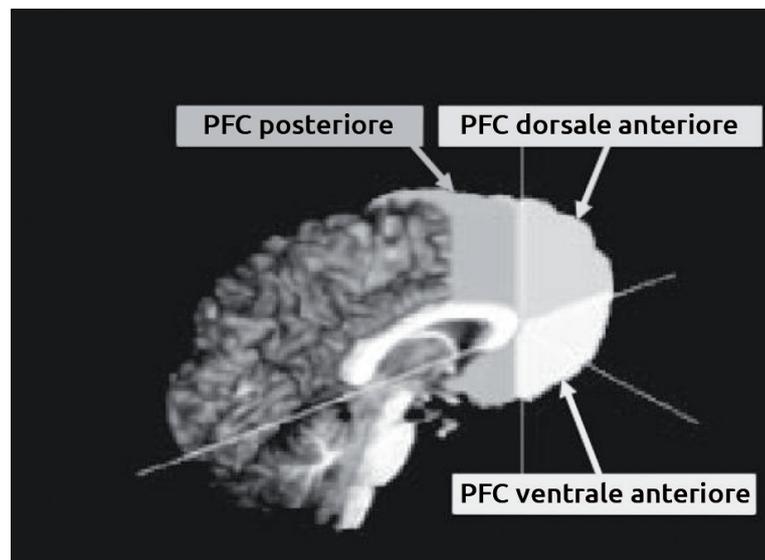
Volumi della
corteccia
prefrontale in
adolescenti maschi
e femmine

prevalenza tra gli adolescenti con AUD, e storia familiare di uso di sostanze. I soggetti sono stati sottoposti a risonanza magnetica strutturale dopo almeno 5 giorni di astinenza da alcol o droghe.

Il gruppo di adolescenti con AUD, rispetto al gruppo di controllo, ha riferito un uso di alcol più recente e un maggior uso nel corso della vita, oltre a maggiori sintomi di dipendenza, maggior uso di marijuana nel corso della vita e un maggior numero di sigarette fumate al giorno ($p < 0,05$). I due gruppi non differivano, invece, rispetto all'uso di altre droghe nel corso della vita ed all'uso recente di marijuana.

Negli adolescenti con AUD sono stati riscontrati volumi della corteccia prefrontale anteriore-ventrale relativamente minori rispetto agli adolescenti di controllo, specialmente nella materia bianca anteriore al ginocchio del corpo calloso. Nonostante modelli simili di abuso di alcol, i maschi e le femmine adolescenti con AUD mostravano modelli morfometrici opposti nella corteccia prefrontale: le femmine mostravano volumi minori, mentre i maschi mostravano volumi maggiori rispetto ai controlli dello stesso genere.

Figura 9 - Ricostruzione tridimensionale della corteccia prefrontale in sezione sagittale. Fonte: Medina K. et al., 2008.



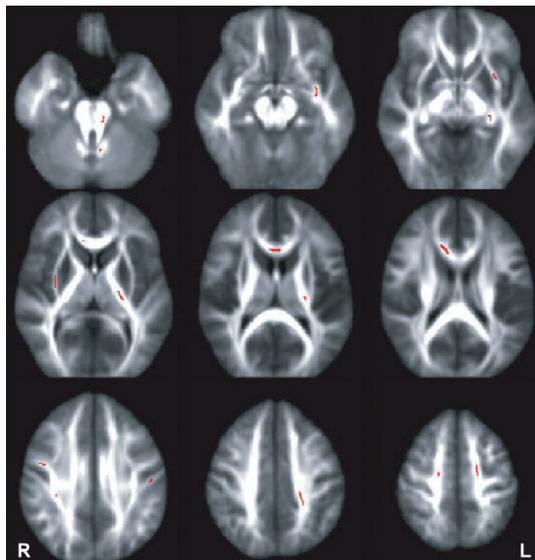
L'analisi della relazione tra uso di alcol e volumi della corteccia prefrontale ha evidenziato modelli morfometrici specifici in base al genere negli adolescenti con AUD. Tali evidenze dimostrano che il genere, maschile o femminile, influenza l'impatto dell'alcol sul neurosviluppo durante l'adolescenza. Le differenze di genere relative agli effetti dell'alcol sul cervello possono essere spiegate da una diversa tempistica nello sviluppo della corteccia prefrontale, da una differente espressione genica legata alla maggiore neurotossicità dell'alcol nelle femmine, da una maggiore concentrazione di alcol nel sangue nelle femmine a parità di unità alcoliche assunte, dai livelli di alcol deidrogenasi. Anche i disturbi di comorbidità che colpiscono maschi e femmine in modo diverso, possono interagire con l'uso di alcol e il neurosviluppo. Infatti, i maschi con AUD avevano una maggiore probabilità di manifestare un disturbo della condotta, mentre le femmine con AUD fumavano più sigarette. Per tali ragioni, le traiettorie del neurosviluppo nei maschi e nelle femmine adolescenti che praticano il binge drinking dovrebbero essere valutate separatamente in studi longitudinali (Medina K. et al., 2008).

L'uso cronico di alcol provoca una compromissione dell'integrità della materia bianca, ma non è chiaro quando tale anomalia si manifesti nel corso dell'esposizione all'alcol. Dato che la maturazione della materia bianca continua in tarda adolescenza, capire gli effetti del consumo episodico ed eccessivo di alcol sui processi di sviluppo neurologico è di grande rilevanza. McQueeney e colleghi (2009) hanno condotto un'analisi esplorativa sull'integrità dei fasci di fibre della materia bianca in un gruppo di binge drinker (senza disturbi psichiatrici), confrontati con coetanei senza episodi di binge drinking. I partecipanti, 28 adolescenti di età compresa tra i 16-19 anni classificati in binge drinker (n=14) e gruppo di controllo, sono stati reclutati da un ampio studio sulle funzioni cerebrali di giovani consumatori di sostanze (Tapert S. et al., 2007).

I ricercatori hanno impiegato tecniche di imaging con tensore di diffusione (DTI) per esaminare l'anisotropia frazionaria (FA), una misura di coerenza direzionale dei fasci di fibre della materia bianca. Subito prima della scansione tutti i partecipanti sono stati sottoposti a test tossicologico su urine e alcolimetro per escludere un'intossicazione da sostanze, ripetuti a distanza di 28 giorni per documentare eventuali assunzioni recenti. Al fine di distinguere l'impatto sulla FA del binge drinking, i ricercatori hanno condotto un'analisi bivariata utilizzando dati relativi ai picchi di BAC (concentrazione alcolica nel sangue), ai periodi di astinenza dall'alcol, alla durata dell'uso di alcol.

I risultati dell'indagine hanno evidenziato negli adolescenti binge drinker, rispetto al gruppo di controllo, una minore FA in 18 aree della materia bianca compreso il corpo calloso, il fascicolo longitudinale superiore, la corona radiata, le capsule interne ed esterne, le fibre di proiezione corticali, commissurali, limbiche e tronco encefaliche (Figura 10).

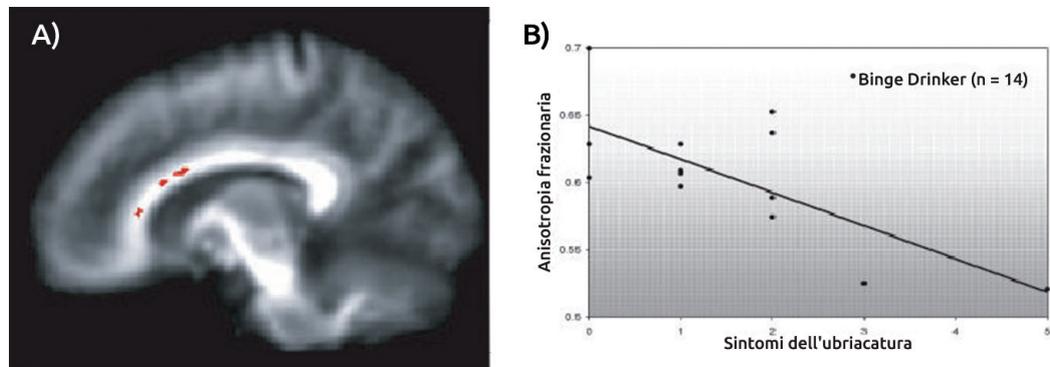
Figura 10 - I cluster (aree scure) indicano le aree dove gli adolescenti binge drinker hanno una ridotta anisotropia frazionaria (FA) rispetto agli adolescenti di controllo (cluster ≥ 27 voxel contigui, ciascuno a $p < 0,01$). In nessun cluster i binge drinker hanno una FA maggiore rispetto ai controlli. Fonte: McQueeney T. et al., 2009.



Le anomalie della materia bianca risultano correlate all'uso di alcol in modo dose-dipendente. Infatti, la stima di alti tassi alcolemici corrispondeva ad una qualità ridotta dei fasci di fibre nel corpo calloso, nella capsula interna sinistra ed esterna destra, nella corona radiata posteriore sinistra. Inoltre, gli adolescenti che riferivano ripetuti sintomi post ubriacatura mostravano una maggiore compromissione della materia bianca nel corpo e nel ginocchio

del corpo calloso (Figura 11), nelle fibre di proiezione del lobo frontale (corona radiata anteriore) e nei tratti cerebellari (peduncolo inferiore).

Figura 11 - (A) I cluster (aree scure lungo le fibre del corpo calloso) e (B) il diagramma di dispersione indicano le aree dove l'anisotropia frazionaria è significativamente correlata ai sintomi post ubriacatura nel corpo e nel ginocchio del corpo calloso. Fonte: McQuenny T. et al., 2009.



L'indagine ha evidenziato, quindi, diffuse riduzioni della FA negli adolescenti binge drinker, suggerendo una compromissione dell'integrità della materia bianca nei principali fasci di connessione nelle regioni frontali, cerebellari, temporali e parietali, causata dalla modalità di assunzione di alcol specifica del binge drinking (McQuenny T. et al., 2009).

Conclusioni

Gli studi di neuroimaging hanno contribuito significativamente alla identificazione delle aree cerebrali che vengono coinvolte e alterate dall'uso di alcol in adolescenza, permettendo una maggiore comprensione degli effetti sul cervello di questa sostanza. La maggior parte degli studi si è concentrata sulla pratica del binge drinking, caratterizzata dall'alternanza tra intossicazioni da alcol e periodi di astensione dall'uso. Questa modalità di assunzione, particolarmente diffusa tra i giovani, provocherebbe danni maggiori a livello cerebrale negli adolescenti rispetto agli adulti, così come dimostrato da studi animali condotti su ratti (Crews F. et al., 2006). L'uso precoce di alcol e la pratica del binge drinking espongono gli adolescenti al rischio di modulazioni neurobiologiche permanenti e al potenziale sviluppo di una alcoldipendenza. Dagli studi esaminati, infatti, è emerso che la pratica del binge drinking provochi danni precoci e marcati al cervello adolescente, alterando le capacità di attenzione, di decisione, di controllo del comportamento, della memoria di lavoro, e sviluppando una maggiore reattività agli stimoli legati all'alcol. Inoltre, l'impatto dell'alcol sul neurosviluppo durante l'adolescenza si differenzia anche in base al genere maschile e femminile, richiedendo una valutazione specifica e differenziata.

Bibliografia

1. Spear LP. (2010) *The behavioral neuroscience of adolescence*. New York: WW Norton & Company.
2. Bava S, Tapert SF (2010), Adolescent Brain Development and the Risk for Alcohol and Other Drug Problems, *Neuropsychol Rev* 20:398–413.
3. Galvan A (2010). Adolescent development of the reward system. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 6.
4. Geier CF, Terwilliger R, Teslovich T et al. (2010). Immaturities in reward processing and its influence on inhibitory control in adolescence. *Cerebral Cortex*, 20(7):1613–1629.
5. Van Leijenhorst L, Moor BG, Op de Macks ZA et al. (2010). Adolescent risky decision-making: neurocognitive development of reward and control regions. *Neuroimage*, 51(1):345–355.
6. Nixon K, McClain JA (2010), Adolescence as a critical window for developing an alcohol use disorder: Current findings in neuroscience, *Curr Opin Psychiatry* 23(3): 227–232.
7. Johnston, LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE (2012). *Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975-2011. Volume I: Secondary school students*. Ann Arbor: Institute for Social Research, The University of Michigan, 751 pp.
8. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), 2004. National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism Council approves definition of binge drinking. NIAAA, Newsletter, 3 (12 giugno 2012) http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/Newsletter/winter2004/Newsletter_Number3.pdf
9. Spear LP, Varlinskaya EI (2005) Adolescence. Alcohol sensitivity, tolerance, and intake. *Recent Dev Alcohol*. 17:143–159.
10. White AM, Swartzwelder HS (2004), Hippocampal function during adolescence: a unique target of ethanol effects. *Ann N Y Acad Sci*. 1021:206-220.
11. Walker BM, Ehlers CL, Age-related differences in the blood alcohol levels of Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009; 91:560–565.
12. Medina KL, McQueeny T, Bonnie J et al. (2008), Prefrontal cortex volumes in adolescents with alcohol use disorders: unique gender effects, *Alcohol Clin Exp Res*, 32(3):386-394.
13. Schweinsburg AD, McQueeny T, Nagel BJ et al. (2010), A preliminary study of functional magnetic resonance imaging response during verbal encoding among adolescent binge drinkers, *Alcohol*. 44(1):111–117.
14. Maurage P, Joassin F, Speth A et al. (2012), Cerebral effects of binge drinking: respective influences of global alcohol intake and consumption pattern, *Clin Neurophysiol* 123(5):892-901.
15. Campanella S, Philippot P. (2006). Insights from ERPs into emotional disorders: An affective neuroscience perspective. *Psychol Belg*;46:37–53.
16. López-Caneda E, Cadaveira F, Crego A et al. (2012), Hyperactivation of right inferior frontal cortex in young binge drinkers during response inhibition: a follow-up study. *Addiction*.
17. Chambers CD, Garavan H, Bellgrove MA (2009), Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*; 33:631–46.
18. Aron AR, Poldrack RA (2005), The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*; 57: 1285–92.
19. Konishi S, Nakajima K, Uchida I et al. (1998), No-go dominant brain activity in human inferior prefrontal cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *Eur J Neurosci*; 10: 1209–13.
20. Petit G, Kornreich C, Maurage P et al. (2012), Early attentional modulation by alcohol-related cues in young binge drinkers: an event-related potentials study, *Clin Neurophysiol*. 123(5):925-36.
21. Crews FT, Mdzinarishvili A, Kim D et al. (2006), Neurogenesis in adolescent brain is potently inhibited by ethanol. *Neuroscience* 137:437–445.
22. Crego A, Rodriguez-Holguin S, Parada M et al. (2010), Reduced anterior prefrontal cortex activation in young binge drinkers during a visual working memory task, *Drug and Alcohol Dependence*, 109:45–56.
23. Squeglia LM, Sorg SF, Schweinsburg AD et al. (2011 a), Binge drinking differentially affects adolescent male and female brain morphometry, *Psychopharmacology (Berl)*. 220(3):529-39.
24. Squeglia LM, Schweinsburg AD, Pulido C, Tapert SF (2011 b), Adolescent Binge Drinking Linked to Abnormal Spatial Working Memory Brain Activation: Differential Gender Effects, *Alcohol Clin Exp Res*, 35(10):1–11.
25. Kamarajan C, Porjesz B, Jones K et al. (2006), Event-related oscillations in offspring of alcoholics: neurocognitive disinhibition as a risk for alcoholism. *Biol Psychiatry*;59:625–634.
26. Kim MS, Kim JJ, Kwon JS (2001). Frontal P300 decrement and executive dysfunction in adolescents with conduct problems. *Child Psychiatry Hum Dev*;32:93–106.
27. Kruesi MJ, Casanova MF, Mannheim G, Johnson-Bilder A (2004). Reduced temporal lobe volume in early onset conduct disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*;132:1–11.
28. Meyerhoff DJ, Blumenfeld R, Truran D et al. (2004). Effects of heavy drinking, binge drinking, and family history of alcoholism on regional brain metabolites. *Alcohol Clin Exp Res*;28:650–661.
29. Tapert SF, Brown SA (2000). Substance dependence, family history of alcohol dependence, and neuropsychological functioning in adolescence. *Addiction*;95:1043–1053.
30. McQueeny T, Schweinsburg BC, Schweinsburg AD et al. (2009), Altered White Matter Integrity in Adolescent Binge Drinkers, *Alcohol Clin Exp Res* 33(7):1278–1285.
31. Tapert SF, Schweinsburg AD, Drummond SP et al. (2007) Functional MRI of inhibitory processing in abstinent adolescent marijuana users. *Psychopharmacology*;194:173–183.

