

2.6.3 Consumo di alcol negli adulti: le evidenze scientifiche dalle neuroimmagini sui danni cerebrali

Giuseppe Cuoghi¹, Franco Alessandrini², Giada Zoccatelli²

¹ Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona

² Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

I primi studi che hanno indagato i danni provocati dall'alcol al cervello umano, utilizzando le neuroimmagini, risalgono alla fine degli anni '70. Le ricerche di quegli anni utilizzavano principalmente la tecnica della Tomografia Computerizzata (TC) effettuata al cranio di soggetti dipendenti da alcol. Già a partire da quegli anni sono state prodotte evidenze di un volume cerebrale marcatamente ridotto nei pazienti alcolisti (Carlen PL et al., 1978), differenze nel volume cerebellare rispetto ai soggetti sani (Haubek A & Lee K, 1979), assottigliamento del corpo calloso (Oishi M et al., 1999), allargamento dei ventricoli (Ishii T, 1983; Mutzell S, 1992), un aumentato volume del fluido cerebrospinale (CFS) in varie zone del cervello (Jernigan TZ et al., 1982). In particolare, l'ampiezza del terzo ventricolo (Kato A et al., 1991) ed una pronunciata atrofia prefrontale (Maes M et al., 2000) caratterizzano i pazienti alcolisti. Questa tecnica è ormai stata completamente sostituita dalle più moderne tecniche di neuroimmagine.

Le ricerche effettuate con la tecnica di risonanza magnetica strutturale hanno sostanzialmente confermato fin dall'inizio la riduzione di sostanza bianca e grigia negli alcolisti, l'allargamento ventricolare e un'ipertensione endocranica subaracnoidea. Altre aree del cervello che vengono particolarmente colpite nei soggetti con dipendenza da alcol sono i lobi frontali, che sono coinvolti nel ragionamento, nella presa di decisioni e nel problem solving. La sostanza grigia delle regioni frontali risulta inoltre particolarmente compromessa nei pazienti alcolodipendenti più anziani rispetto ai soggetti di controllo di pari età, segno questo di una maggiore vulnerabilità del cervello più vecchio agli effetti dell'alcol. Alterazioni strutturali appaiono anche in altre regioni coinvolte nei processi di memoria, quali l'ippocampo, i corpi mammillari, il talamo e la corteccia cerebellare (Pfefferbaum A et al., 1997).

Charnaud e colleghi hanno investigato, in uno studio con tecnica di risonanza magnetica "voxel-based morphometry", la relazione esistente tra le alterazioni regionali causate dall'alcol, le prestazioni a test per le funzioni esecutive e la storia individuale di uso di alcol in un gruppo di pazienti alcolisti in trattamento per disintossicazione ed in un gruppo di controlli sani. Il gruppo di pazienti alcolodipendenti secondo il DSM IV era formato da 31 soggetti ed erano astinenti almeno da 3 settimane, il gruppo di controlli sani era composto da 28 soggetti di età confrontabile. A tutti i soggetti è stata somministrata una batteria di test neuropsicologici sensibili alle disfunzioni frontali prima dell'analisi volumetrica alla risonanza magnetica (RM). Nei soggetti alcolisti sono state rilevate significative perdite bilaterali di sostanza grigia nella corteccia frontale dorsolaterale (fino al 20% in meno) e, anche se in grado minore, nella corteccia temporale, nell'insula, nel talamo e nel cervelletto.

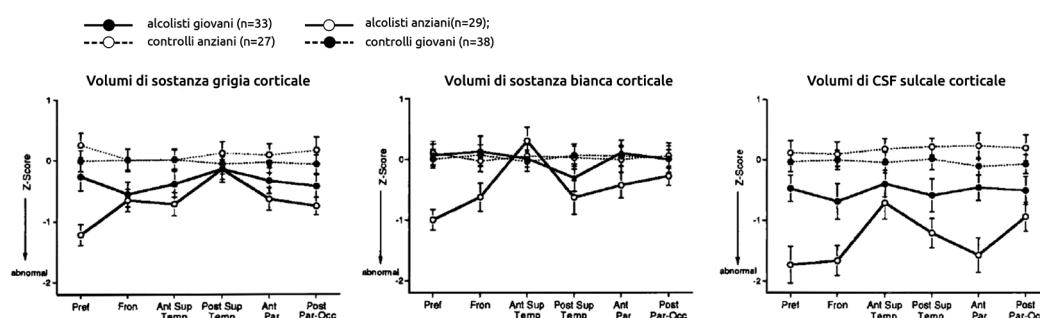
Introduzione

RM strutturale: le regioni cerebrali maggiormente colpite nell'alcolismo

Le alterazioni riscontrate nei volumi cerebrali di soggetti alcolisti presentano una significativa correlazione con la compromissione delle funzioni esecutive e con l'età d'inizio

La riduzione di volume nella sostanza bianca è risultata assai diffusa, con un picco del 10% nel corpo calloso. Le minori prestazioni ai test per le funzioni frontali correlavano con la perdita di volume di sostanza grigia nel lobo frontale, nell'insula, nell'ippocampo, nel talamo e nel cervelletto con la compromissione della sostanza bianca nel tronco dell'encefalo.

Figura 1 - Profilo volumetrico ottenuto con risonanza magnetica volumetrica della sostanza grigia corticale (sinistra), sostanza bianca corticale (centro) e liquor cerebrospinale sulcale (CSF) in un gruppo di controlli sani ed in un gruppo di pazienti alcolisti divisi in due fasce di età. Punteggi più bassi indicano maggiore alterazione. Soltanto i pazienti alcolisti più anziani presentavano compromissione della sostanza grigia prefrontale. Tutto il gruppo dei pazienti con dipendenza da alcol presenta deficit nella sostanza bianca prefrontale, frontale, temporale posteriore superiore e allargamento dei solchi soprattutto nelle regioni frontali. Fonte: Pfefferbaum A et al., 1997.



Un'età di inizio più precoce è risultata essere associata ad una maggiore diminuzione di sostanza grigia nel cervelletto, nel ponte e nelle regioni frontali. Le alterazioni riscontrate nei volumi cerebrali hanno mostrato un'associazione significativa con la compromissione delle funzioni esecutive (Charnaud S et al., 2007).

Figura 2 - (a) Il volume regionale di sostanza grigia nei soggetti alcol-dipendenti risulta inferiore ai controlli (b) Valori individuali e normalizzati tra i volume dei soggetti alcol-dipendenti (sinistra) e dei soggetti di controllo (destra) Fonte: Charnaud S et al., 2007.

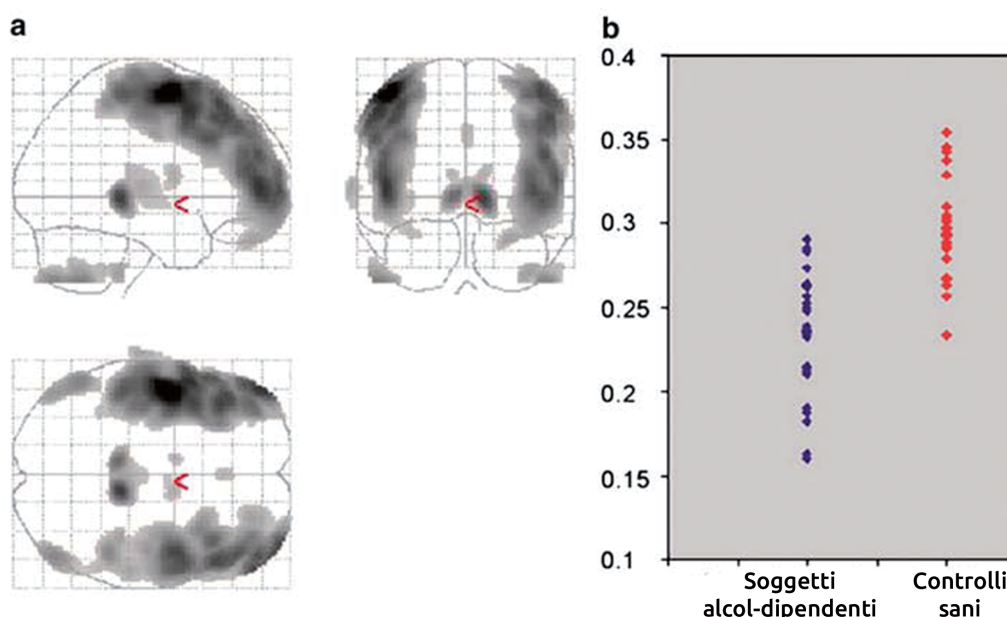
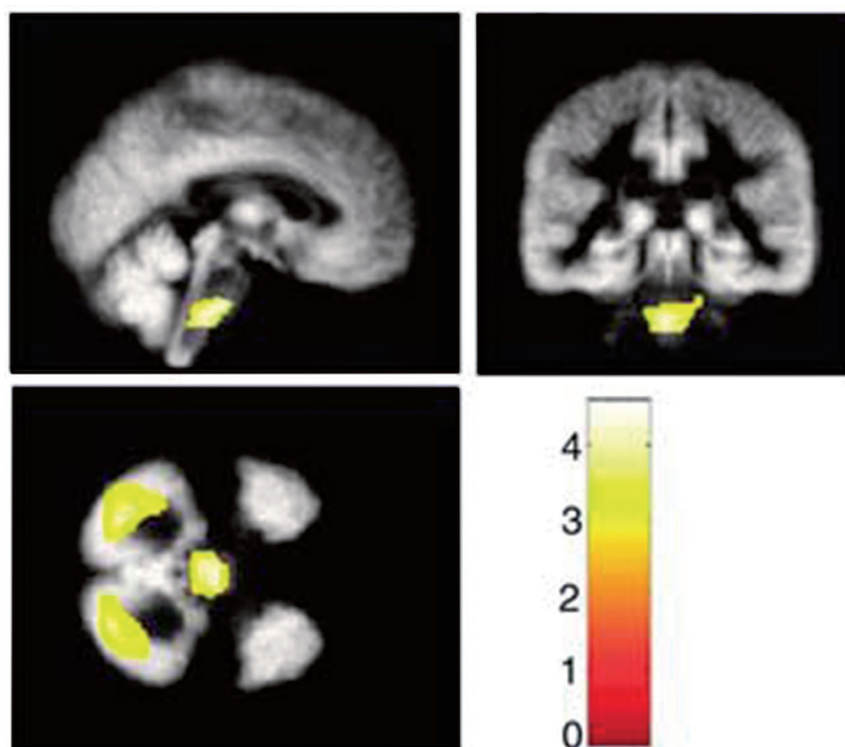


Figura 3 - Regioni cerebrali in cui è stata rilevata una correlazione positiva tra il volume della sostanza grigia e l'età d'inizio di assunzione di alcol nei pazienti alcolodipendenti. Fonte: Charnaud S et al., 2007.

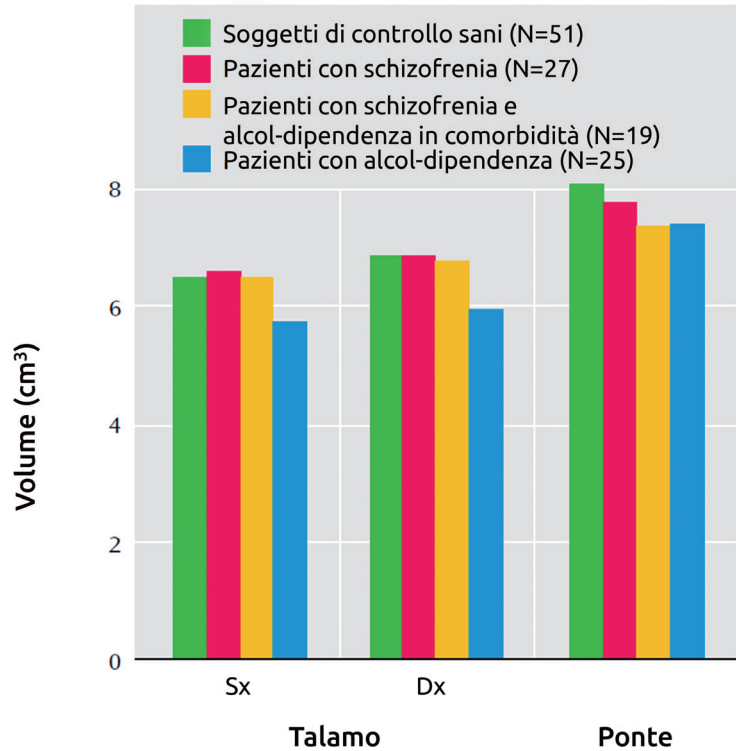


In uno studio di Sullivan e colleghi (Sullivan EV et al., 2003) con risonanza magnetica (RM) strutturale, è stata fatta l'analisi volumetrica delle regioni del talamo e del ponte in un gruppo di 25 soggetti maschi alcol-dipendenti (età $49,4 \pm 10,9$). Vi erano due gruppi di controllo: il primo composto da 51 soggetti sani di pari età, il secondo era composto da 27 pazienti schizofrenici che non consumavano alcol e da 19 pazienti con schizofrenia e dipendenza alcolica in comorbidità. In molti studi post mortem e in vivo sono state infatti rilevate anomalie in queste regioni nei pazienti schizofrenici. Il ponte è una struttura del tronco dell'encefalo formata principalmente da fasci di sostanza bianca, che rappresenta un nodo critico per molti circuiti che collegano il cervelletto alle regioni corticali del cervello implicate nel processamento motorio e sensoriale, mentre il talamo è il punto centrale d'integrazione degli stimoli sensoriali e motori.

I pazienti alcolisti hanno mostrato i deficit più significativi al ponte ed al talamo rispetto a tutti gli altri soggetti, mostrando una riduzione delle strutture pontine e talamiche maggiore dei pazienti schizofrenici.

Nei soggetti alcolodipendenti vengono colpite le stesse regioni che sono compromesse nella schizofrenia ma in misura maggiore

Figura 4 - (Sinistra) Le regioni d'interesse (ROI): il talamo (rosso) ed il ponte (giallo) sono evidenziati in un soggetto alcol dipendente di 46 anni. (Destra) Misure volumetriche del ponte e del talamo in soggetti sani di controllo (verde), in pazienti con schizofrenia (rosso), in soggetti con schizofrenia e dipendenza alcolica (arancio) ed in pazienti con alcol dipendenza (blu) Fonte: Sullivan EV et al., 2003.



Danni strutturali
causati dalle
patologie
neurologiche
alcol-correlate

L'assunzione cronica di alcol può indurre alcune patologie neurologiche che possono essere ben visualizzate attraverso le sequenze di risonanza magnetica (es. malattia di Marchiafava-Bignami e mielinolisi pontina centrale). L'alcol (etanolo) favorisce i processi infiammatori, aumenta la probabilità di danno al DNA e produce stress ossidativo. Inoltre, causa uno scompenso nei livelli di tiamina che può portare all'encefalopatia di Wernicke. Le alterazioni indotte all'osmolarità plasmatica possono causare demielinizzazione acuta nei neuroni (Zuccoli G et al., 2010).

Figura 5 - Immagini di Risonanza Magnetica di uomo alcol dipendente di 61 anni con encefalopatia di Wernicke in fase acuta. A, Immagine assiale di RM pesata in T2 mostra edema asimmetrico dei corpi mammillari (freccie). B, Immagine multiplanare che mostra un'emorragia nel corpo mammillare sinistro (freccia). C, Coinvolgimento simmetrico del talamo mediale (freccie), da un'immagine pesata in T2. D, Aumento di segnale di contrasto (segno di lesione) nei corpi mammillari (freccie) in un'immagine pesata in T1. Fonte: Zuccoli G et al., 2010.

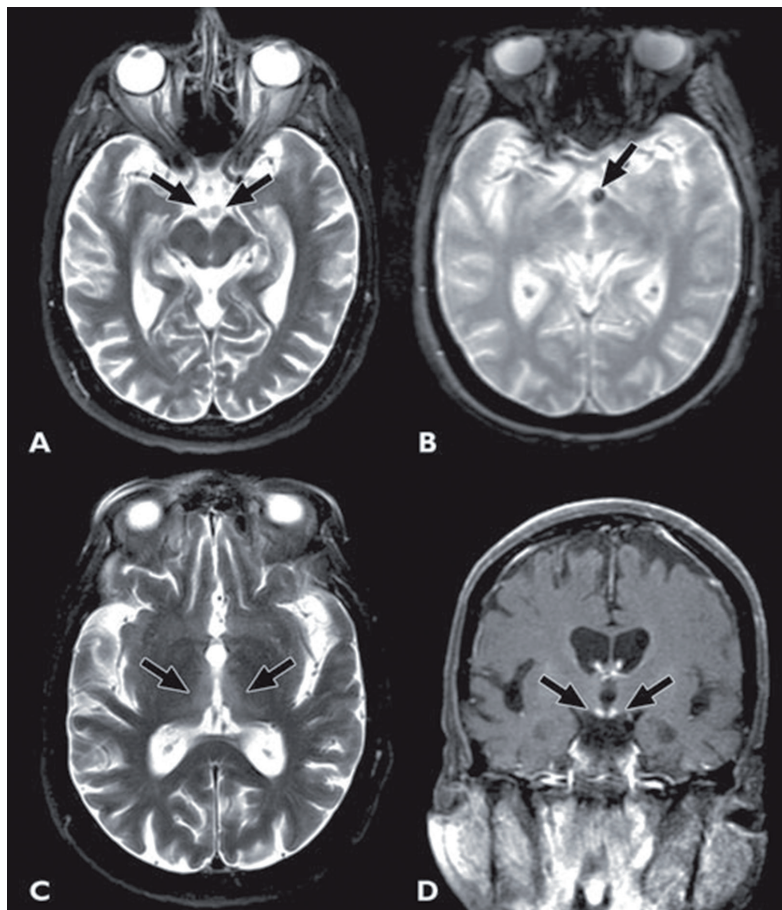


Figura 6 - Immagini di Risonanza Magnetica di donna alcol dipendente di 53 anni con la malattia di Marchiafava-Bignami in fase subacuta. A, Immagine sagittale FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) mostra alterazioni nell'intensità di segnale che coinvolge il corpo calloso (freccie). B, Immagine assiale FLAIR che mostra due zone curvilinee di iperintensità nello splenio del corpo calloso (freccia). Fonte: Zuccoli G et al., 2010.

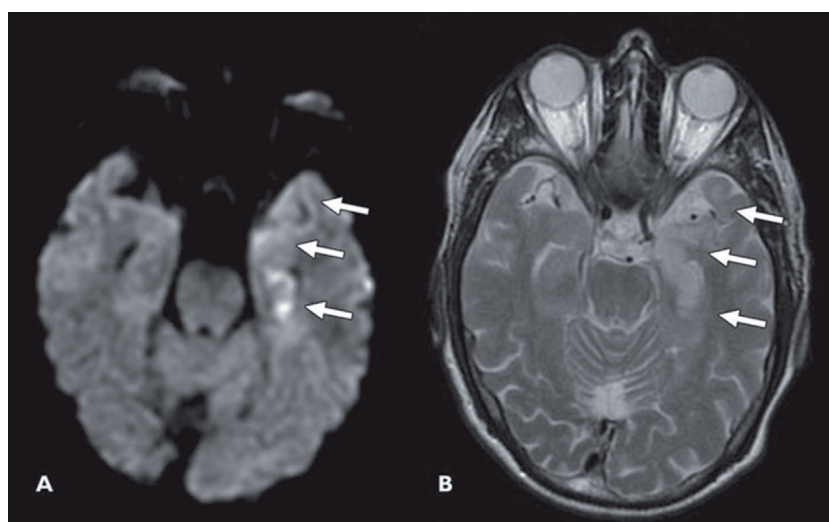
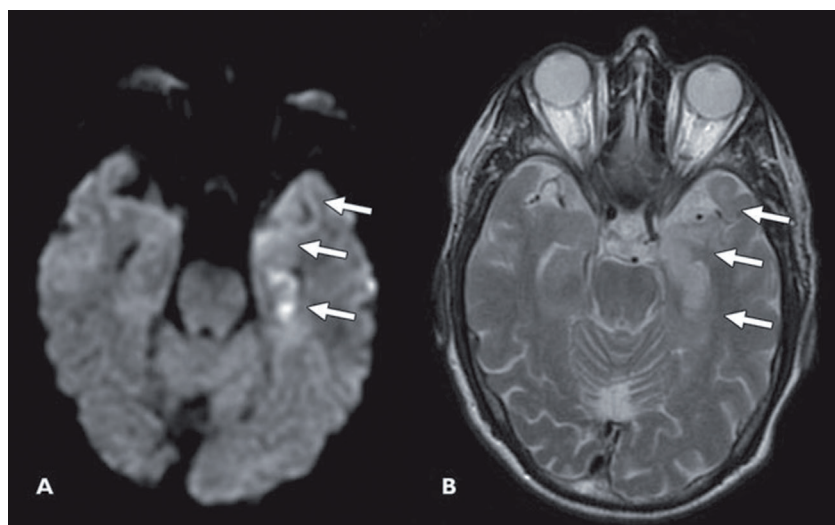


Figura 7 - Immagini di Risonanza Magnetica di uomo alcol dipendente di 38 anni con delirium tremens e relative lesioni cerebrali. Fonte: Zuccoli G et al., 2010.



Evidenziato
l'ingrossamento
dei ventricoli
cerebrali in un
gruppo di donne
alcol dipendenti

Una ricerca di Rohlfing T. e colleghi si è concentrata sull'indagine morfometrica del cervello di 7 donne alcoliste (età media 47.8 ± 8.3 anni). Dal momento che, secondo gli autori l'assunzione cronica di alcol deforma, nel corso del tempo, alcune strutture cerebrali, sarebbe importante effettuare in tutti gli studi un confronto longitudinale tra le immagini di risonanza appartenenti allo stesso individuo effettuate in tempi diversi, in aggiunta al confronto morfologico con i soggetti di controllo. In questo caso il gruppo di controllo era costituito da 16 donne di età media 51,2 anni ($\pm 7,5$). Ad ogni soggetto sono state effettuate due scansioni di risonanza magnetica strutturale a distanza di circa due anni l'una dall'altra e sono state effettuate le analisi morfometriche inter-soggetto e intra-soggetto. I due tipi di analisi su dati sezionali (orizzontali) e su dati temporali (verticali) hanno fornito risultati a volte contrastanti: mentre le immagini intra-soggetto hanno mostrato un veloce aumento del volume ventricolare nelle donne alcoliste (+11% l'anno) rispetto ai controlli (+2% l'anno), l'analisi inter-soggetto ha indicato, in media, un minore volume ventricolare nei soggetti alcol dipendenti rispetto ai controlli (-33%). Altri risultati significativi sono stati la diminuzione della sostanza bianca (compreso il corpo calloso) e l'aumento del liquor cerebro-spinale (CSF) nelle donne alcoliste, in linea con i dati degli studi precedenti. Gli autori concludono sottolineando l'importanza dell'indagine morfometrica intra-soggetto, effettuata nello stesso individuo in periodi diversi, per poter apprezzare le alterazioni dinamiche causate dall'assunzione di alcol, prima di procedere al confronto con controlli sani (Rohlfing T et al., 2006).

Figura 8 - Confronto inter-gruppi tra le dimensioni dei ventricoli cerebrali di soggetti femmine di cui alcune non sono rimaste astinenti (a, n=3), alcune sono rimaste astinenti (b, n=4), altre hanno continuato a bere (c, n=7), e controlli sani (d, n=16). Le regioni in cui la media delle dimensioni ventricolari sono maggiori di una deviazione standard per il gruppo di alcolisti rispetto al gruppo di controllo sono evidenziate con il colore rosso, le regioni in cui la media per il gruppo di alcolisti è minore di una deviazione standard rispetto al gruppo di controllo sono evidenziate in blue. Fonte: Rohlfing T et al., 2006.

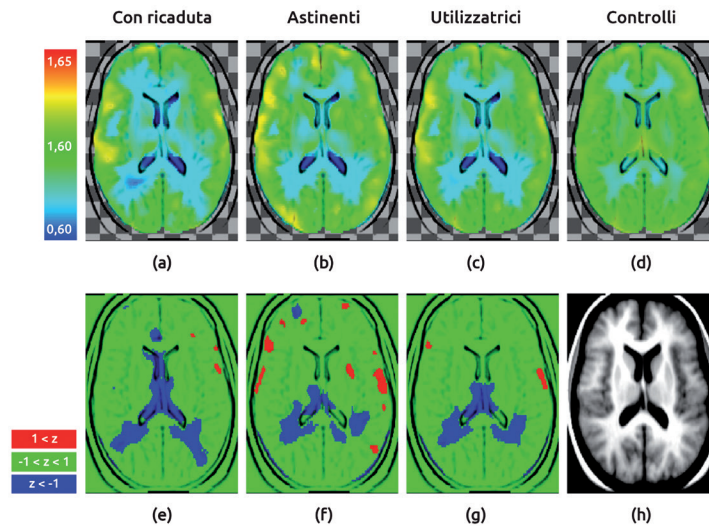
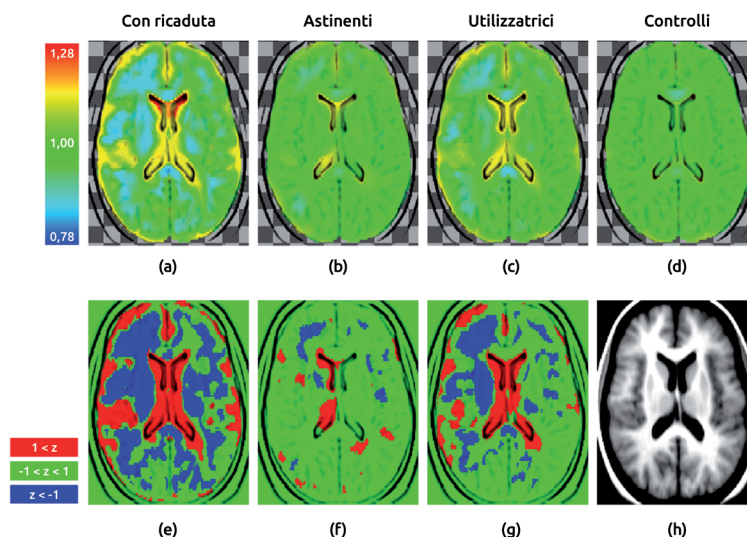


Figura 9 - Lo stesso confronto intra-gruppi. Le regioni in cui la media delle dimensioni ventricolari sono maggiori di una deviazione standard per il gruppo di alcolisti rispetto al gruppo di controllo sono evidenziate con il colore rosso, le regioni in cui la media per il gruppo di alcolisti è minore di una deviazione standard rispetto al gruppo di controllo sono evidenziate in blue. Fonte: Rohlfing T et al., 2006.



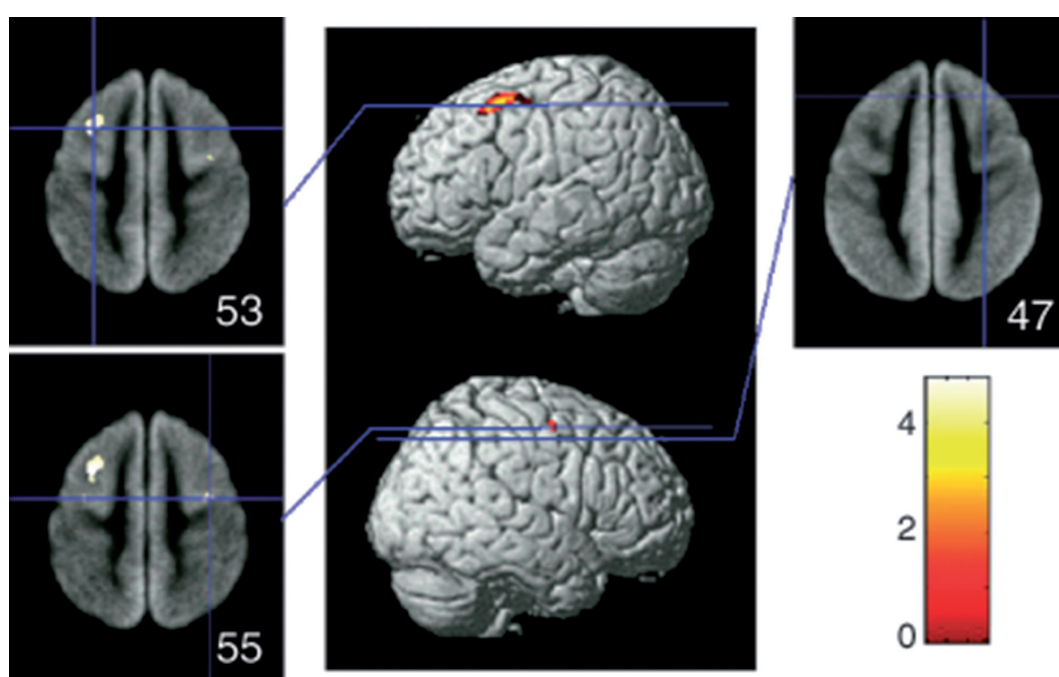
I pazienti alcol dipendenti mostrano una marcata atrofia cerebrale, come risulta da molti studi (Maes et al., 2000). Ma anche nei soggetti che non soddisfano le caratteristiche di dipendenza da alcol, pur essendo forti bevitori, viene evidenziata una significativa riduzione del volume della sostanza grigia. Sono questi i risultati di una ricerca effettuata in Giappone (Taki Y et al., 2006) su 405 soggetti maschi, forti assuntori di alcol, che però non soddisfacevano i criteri psichiatrici di alcol-dipendenza (DSM IV). A tutti i soggetti è stata

Alterazioni cerebrali anche nei soggetti che bevono alcol pur non essendo alcol dipendenti

effettuata una risonanza magnetica ad alto campo su cui è stata fatta l'analisi voxel-based morphometry (VBM) sui volumi di sostanza grigia intracranica. Attraverso l'analisi statistica a regressione multipla gli autori hanno messo in relazione i volumi di sostanza grigia con l'età e la quantità di alcol assunto nel corso della vita (lifetime), valutata attraverso un questionario auto-somministrato e un'intervista psichiatrica.

Sia il volume totale che il volume della sostanza grigia nel giro frontale bilaterale hanno mostrato una significativa correlazione negativa con la quantità di alcol assunto lifetime, sottolineando i danni che possono derivare dall'assunzione di alcol anche in dosi non eccessive.

Figura 10 - La figura mostra le regioni cerebrali che hanno evidenziato una correlazione negativa significativa con la quantità di alcol assunto nel corso della vita. Le regioni in cui è stata trovata maggiore correlazione sono i volumi di sostanza grigia del giro frontale mediale bilaterale. Fonte: Taki Y et al., 2006.

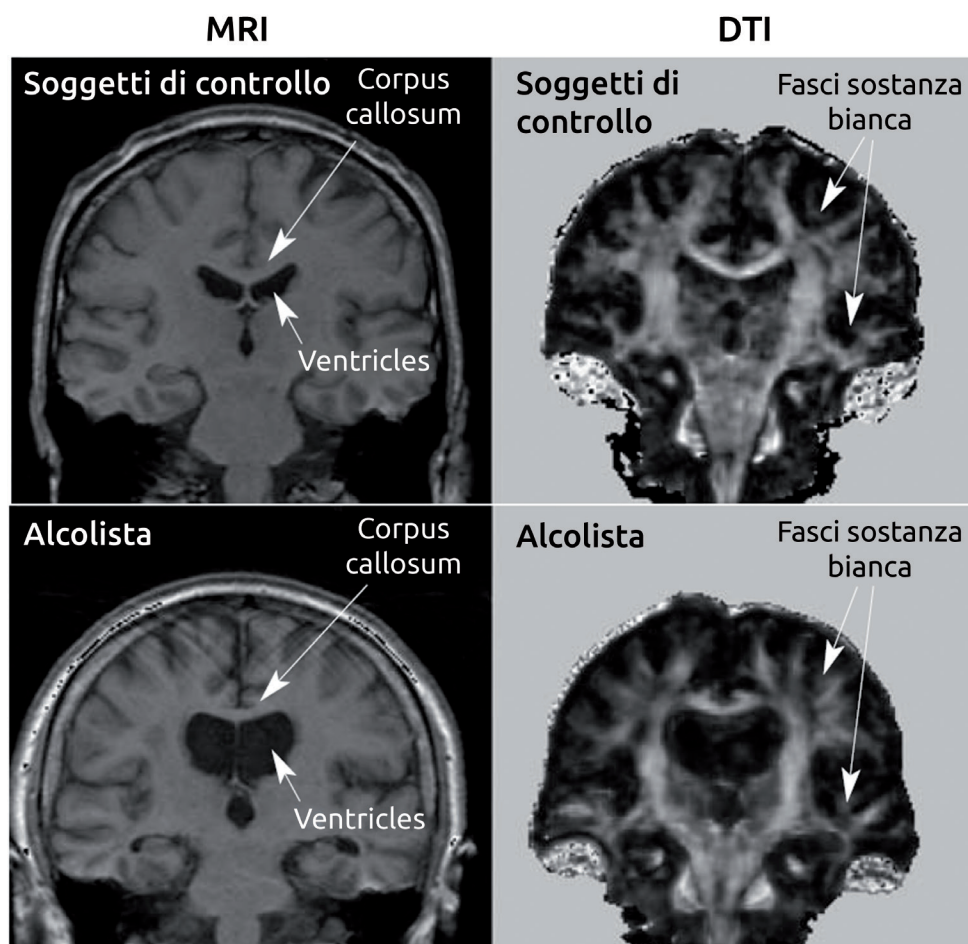


1. Imaging con tensore di diffusione (DTI)

L'imaging a tensore di diffusione (DTI) pur essendo una tecnica già ampiamente utilizzata per rilevare le anomalie nella sostanza bianca in molte condizioni neuropsichiatriche, ha iniziato solo di recente ad essere applicata per esaminare l'integrità microstrutturale nell'alcolismo. Reperti clinici e neuropatologici hanno ben evidenziato degenerazioni selettive associate all'assunzione di alcol (es. Harper and Kril, 1990). La tecnica DTI si sta rivelando uno strumento importante e non invasivo per tracciare le condizioni della microstruttura della sostanza bianca cerebrale nel decorso dell'alcolismo.

Negli studi effettuati è emersa una consistente generale degradazione dei tratti di fibra di sostanza bianca nei soggetti alcolisti, maggiormente pronunciata nei soggetti più anziani (Rosenbloom M et al., 2003).

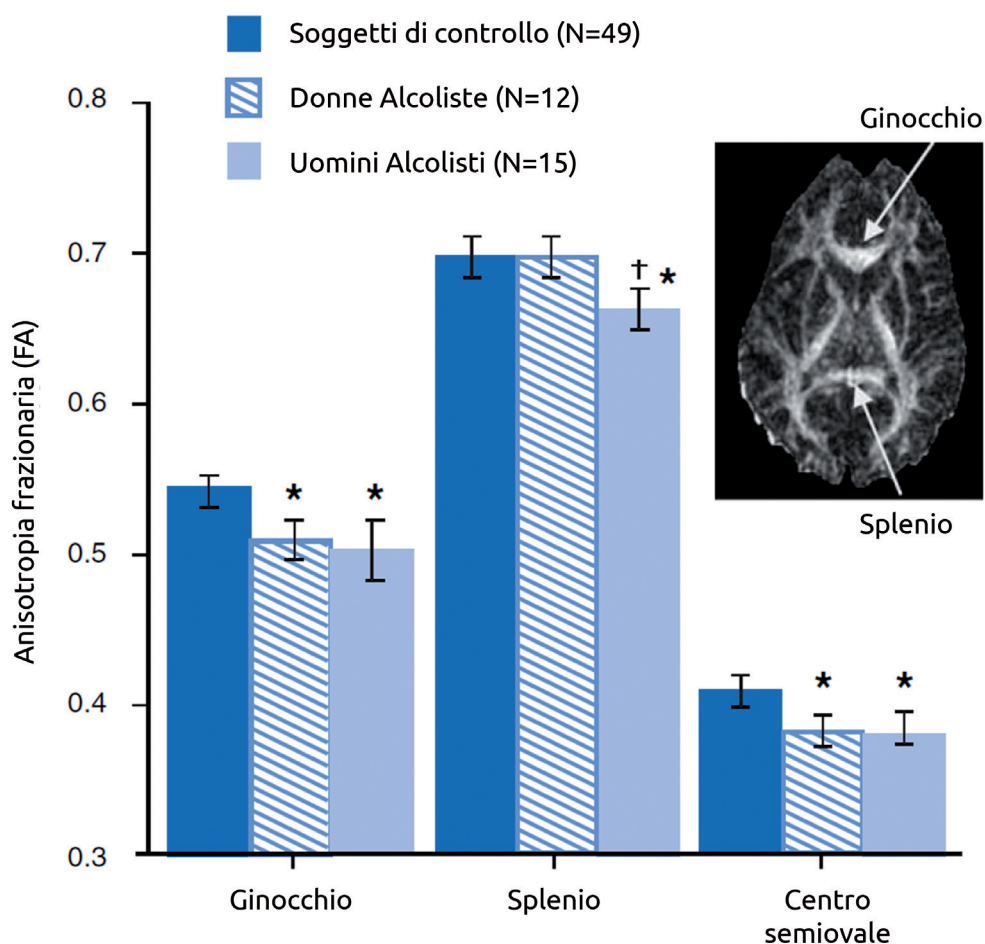
Figura 11 - Queste immagini mostrano la sezione coronale del cervello di un uomo sano di 61 anni (sopra) e di un soggetto alcolista di 60 anni (sotto). Le immagini a sinistra sono di Risonanza magnetica strutturale ed evidenziano l'assottigliamento del corpo calloso e l'allargamento dei ventricoli nell'uomo alcolodipendente. Le immagini a destra sono di DTI e mostrano fasci di sostanza bianca molto meno ben delineati nell'uomo alcolista rispetto al soggetto di controllo. Fonte: Rosenbloom M et al., 2003.



In uno studio di Pfefferbaum A. e colleghi è stata utilizzata la tecnica DTI per valutare l'integrità delle fibre di sostanza bianca, attraverso l'indice di Anisotropia Frazionaria (AF), in un campione di 15 pazienti alcolisti uomini ($55,4 \pm 9,6$ anni) in disintossicazione, 12 pazienti alcoliste donne in disintossicazione e 49 soggetti di controllo non alcolisti ($54,4 \pm 12,3$ anni) (Pfefferbaum et al., 2000). La sessione di risonanza magnetica è stata effettuata dopo che tutti i soggetti avevano sostenuto dei task neuropsicologici per indagare le funzioni di attenzione e di memoria di lavoro. Dai risultati è emerso che i pazienti alcolisti presentavano una minore Anisotropia Frazionaria, indice di danno alle fibre di sostanza bianca, nei tratti del ginocchio e dello splenio del corpo calloso e nei centri semiovali, e che la compromissione in queste regioni correlavano positivamente con le minori prestazioni ai compiti di memoria e di attenzione.

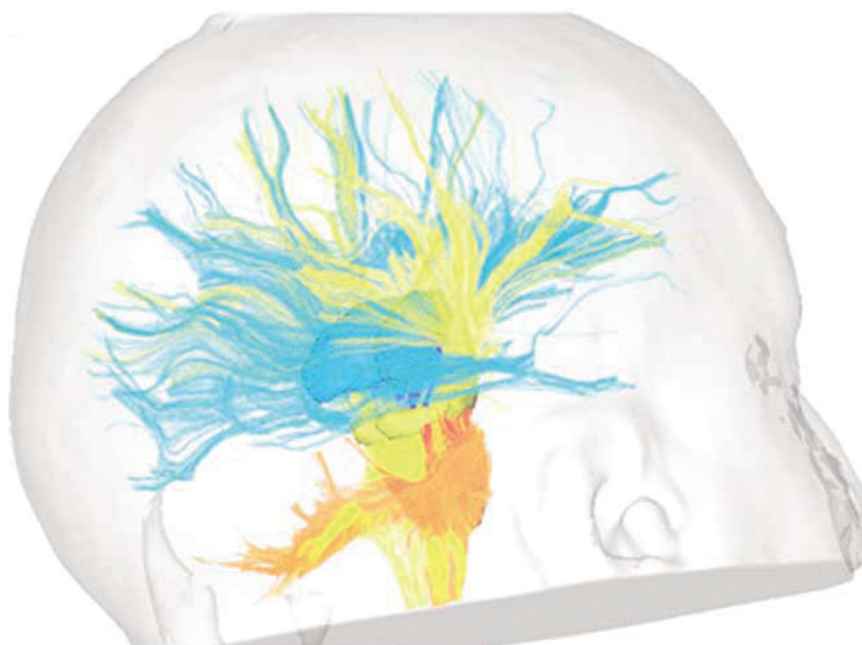
Alterazioni nei fasci di sostanza bianca correlano con peggiori prestazioni neuropsicologiche

Figura 12 - Le barre colorate rappresentano le medie di anisotropia frazionale (FA) di 3 regioni di sostanza bianca (ginocchio del corpo calloso, splenio del corpo calloso e centro semiovale) in 15 uomini alcolisti, 12 donne alcoliste, e 49 controlli sani. Come si vede dagli asterischi sia gli uomini che le donne alcol-dipendenti presentavano un abbassamento nell'indice di FA nel ginocchio del corpo calloso e nel centro semiovale (la massa di sostanza bianca che costituisce la parte interna degli emisferi cerebrali). Solo gli uomini hanno mostrato minore FA nello splenio rispetto ai controlli. Fonte: Pfefferbaum A et al., 2000.



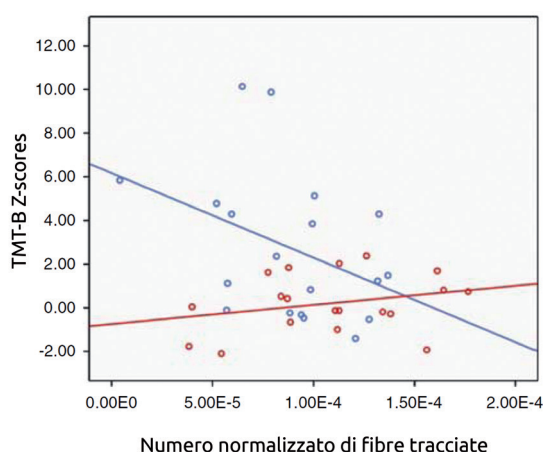
Uno studio DTI svolto in Francia ha mostrato che nei soggetti alcol-dipendenti c'è compromissione anche dei fasci di sostanza bianca che collegano il mesencefalo con il ponte. Chanraud e colleghi hanno effettuato risonanza magnetica strutturale (MRI) e tensore di diffusione (DTI) su 20 soggetti ex-alcol-dipendenti (criteri DSM IV) disintossicati, dai 25 ai 65 anni di età (49 ± 7) e su 25 soggetti di controllo di pari età. A tutti i partecipanti è stato inoltre effettuato un test di flessibilità cognitiva, Il Trail Making Test (TMT A+B), in cui i soggetti alcol-dipendenti hanno normalmente prestazioni mediamente peggiori rispetto ai soggetti sani. Gli autori hanno compreso inoltre che le prestazioni in compiti di flessibilità cognitiva correlano con il volume di sostanza bianca proprio nelle regioni mesencefaliche (Chanraud S et al., 2009). I fasci di fibra nelle zone d'interesse sono stati analizzati con un approccio di trattografia quantitativa (Figura 13).

Figura 13 - Immagine in 3D di trattografia su un soggetto sano. (Arancione): Ponte e ricostruzione dei fasci di fibre che connettono il ponte al cervelletto. (Giallo): Mesencefalo e ricostruzione dei fasci di fibre che lo attraversano. (Blu chiaro): Talamo e ricostruzione dei fasci di fibre che lo attraversano. (Blu scuro): ricostruzione dei fasci di fibre che collegano il mesencefalo al talamo. (Rosso): Ricostruzione dei fasci di fibre che collegano il mesencefalo al ponte. Fonte: Chanraud S et al., 2009.



Nei soggetti alcol dipendenti è stato rilevato il 18% di fibre di sostanza bianca in meno per unità di volume, rispetto ai soggetti di controllo, nel tratto che va dal ponte al mesencefalo. Inoltre, il minor numero di queste fibre correlava positivamente con la peggiore performance al Trail Making Test rispetto ai controlli. Gli autori sottolineano che, nonostante questi soggetti fossero già disintossicati e neurologicamente apparentemente indenni, il loro precedente eccessivo uso di alcol sembra essere associato con una microstruttura alterata a livello della sostanza bianca mesencefalica, che potrebbe contribuire alla compromissione della loro flessibilità cognitiva.

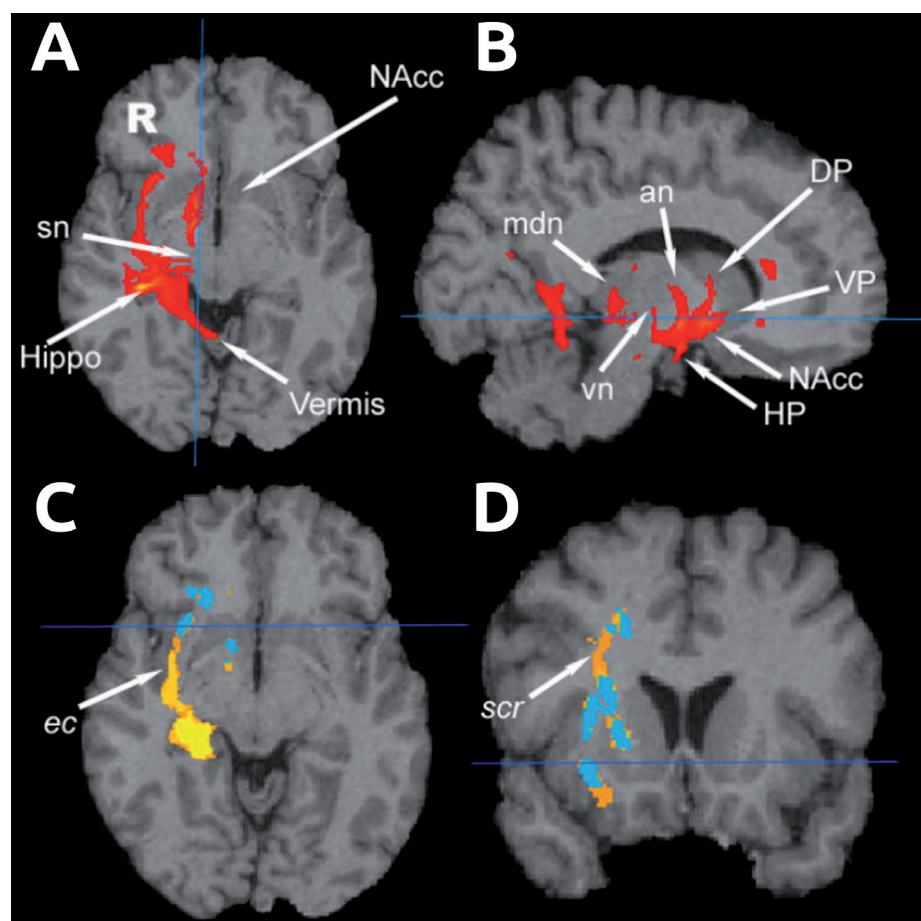
Figura 14 - Correlazione tra il numero normalizzato di fibre tracciate con trattografia nella zona compresa tra il ponte ed il mesencefalo e i punteggi ottenuti al Trail-Making Test parte B (in punteggi z) dai soggetti alcol-dipendenti (in blu) e dai controlli (in rosso). Fonte: Chanraud S et al., 2009.



Le regioni cerebrali preposte ai processi motivazionali vengono compromesse nella dipendenza alcolica

In uno studio di Yeh e colleghi (Yeh PH et al., 2009) sono state inoltre trovate alterazioni nei fasci di sostanza bianca frontale e limbica in soggetti alcolisti. Gli autori hanno utilizzato l'imaging con tensore di diffusione, la trattografia probabilistica e la tract-based spacial statistics (TBSS - che determina sostanzialmente una mappa dello scheletro dell'Anisotropia Frazionaria). Un gruppo di 11 alcolisti (criteri DSM-IV) ricoverati nella loro prima settimana di disintossicazione dall'alcol è stato confrontato con 10 controlli sani. A tutti i partecipanti allo studio è stato inoltre somministrato un test di memoria visuospatiale (Brief Visuospatial Memory Test-Revised; BVM-T-R) (Benedict, 2005). Le regioni in cui è stato riscontrato il più basso indice di Anisotropia Frazionaria e alte medie di diffusività delle molecole d'acqua comprendono le fibre cortico-striatali e quelle dei circuiti frontali e limbici. I dati più importanti di compromissione dei fasci di sostanza bianca, evidenziati da un basso indice di AF, sono stati rilevati nelle fibre frontali e limbiche, regioni principalmente coinvolte nei processi di motivazione, e correlavano con le basse performance di memoria visuospatiale. Questi risultati apportano importanti evidenze sulla compromissione dell'integrità del circuito motivazionale nella dipendenza alcolica, che potrebbe essere parzialmente responsabile delle scarse prestazioni nei compiti esecutivi, nella regolazione del comportamento e nel controllo degli impulsi che caratterizzano i soggetti alcolisti.

Figura 15 - (A e B) I fasci di fibre di un partecipante ottenuti con la tract-based spacial statistics (TBSS) attraverso la trattografia probabilistica. Il trattogramma è sovrapposto all'immagine di risonanza magnetica pesata in T1. An = gruppo di nuclei talamici anteriori, DP = pallido dorsale, HP = ipotalamo, Hippo = ippocampo, mdn = nuclei medio-dorsali del talamo, sn = sub stantia nigra, vn = gruppo nucleare talamico ventrale, NAcc = nucleo accumbens, VP = pallido ventrale. (C e D) Le fibre assionali "target" rilevate nel gruppo degli alcolisti (blu) e nei controlli (giallo-arancione). I fasci della capsula estrema (ec) e della regione superiore della corona radiata (scr), sono presenti solo nel gruppo di controllo ma non nel gruppo di soggetti alcol dipendenti. Fonte: Yeh PH et al., 2009.



2. Imaging funzionale

L'alcol non colpisce soltanto la struttura del cervello ma anche la sua funzionalità. Gli studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) si sono focalizzati sugli effetti prodotti da stimoli salienti associati all'alcol utilizzando il paradigma di reattività allo stimolo (cue-reactivity paradigm). In questi paradigmi l'attivazione cerebrale è misurata mentre vengono presentati al soggetto sia stimoli droga-correlati che stimoli neutri di controllo.

Un bell'esempio di questo paradigma nello studio dell'alcol-dipendenza viene dallo studio di Grüsser e colleghi (Grüsser SM et al., 2004). I ricercatori hanno reclutato 10 pazienti alcolisti in astinenza da almeno una settimana (5 maschi e 5 femmine di età media 36 ± 11 anni) e 10 controlli sani confrontabili per età (41 ± 8). A tutti i soggetti sono state mostrate 15 immagini legate all'alcol che, da studi effettuati in precedenza, elicitarono craving nei soggetti alcolisti, intervallate a 30 stimoli neutri. Come stimoli neutri sono state mostrate 15 immagini scelte da un database internazionale di immagini apposite (international affective picture system), e 15 immagini ricavate modificando le immagini alcol-correlate fino a ricavarne immagini astratte con gli stessi colori e con la complessità dell'originale.

Attivazione cerebrale alterata in risposta a stimoli alcol-correlati in soggetti alcolisti

Figura 16 - Il paradigma sperimentale Fonte: Grüsser SM et al., 2004.

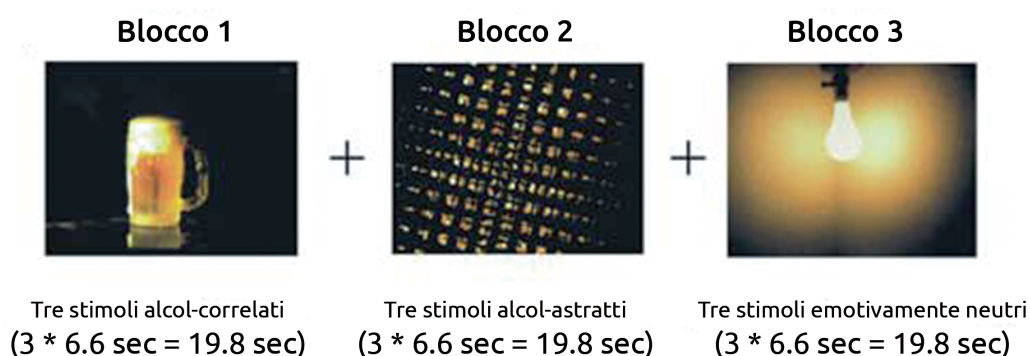
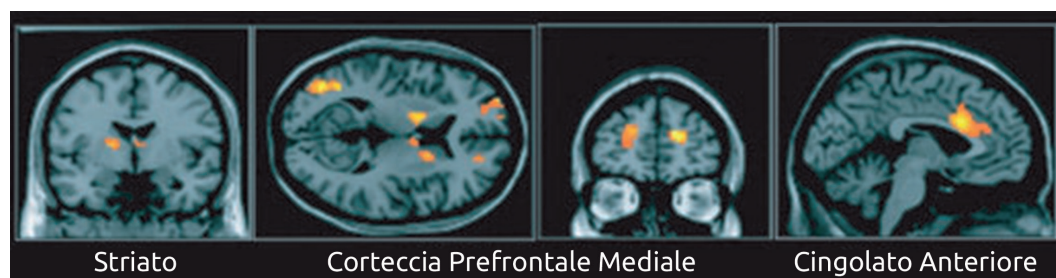


Figura 17 - Attivazione delle strutture mesocorticolimbiche elicitata dagli stimoli. Sono evidenziate le aree cerebrali che risultano significativamente più attivate nei pazienti alcol-dipendenti che nei controlli in risposta a stimoli alcol correlati rispetto a stimoli neutri. Fonte: Grüsser SM et al., 2004.

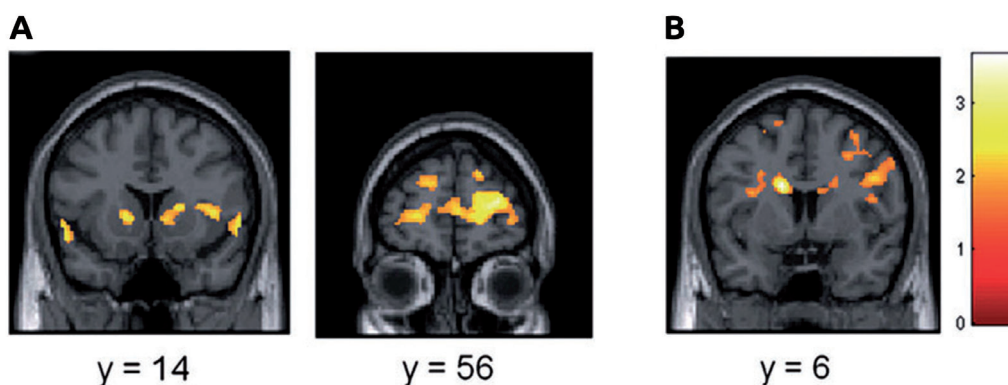


Questo paradigma assume che, durante lo sviluppo di una tossicodipendenza, gli stimoli neutri associati con l'assunzione di droga, diventino man mano stimoli condizionati, che possiedono la capacità di elicitare le stesse reazioni provocate dalle droghe. Questi studi indicano ad esempio che, in risposta a stimoli correlati all'alcol, i pazienti alcolodipendenti mostrano un aumento di attività nel sistema dopaminergico mesolimbico (area tegmentale ventrale e gangli della base, incluso lo striato e la corteccia prefrontale mediale e orbitofrontale), nel circuito attenzionale visuospatiale (regioni fronto-occipito-parietali) e nel lobo temporale.

Il ruolo dello striato ventrale e dorsale nel consumo di alcol: si rileva un'alta attivazione durante il craving

In uno studio recente Vollstädt-Klein e colleghi hanno voluto indagare i diversi pattern di attivazione tra forti bevitori e bevitori moderati. I ricercatori hanno presentato stimoli alcol-correlati e stimoli neutri a 21 soggetti che assumevano grandi quantità di alcol (5,0 unità alcoliche di media al giorno), 13 dei quali erano stati diagnosticati come alcol-dipendenti secondo i criteri del DSM IV, e a 10 bevitori moderati (0,4 unità alcoliche in media al giorno). Durante la presentazione, ai soggetti veniva effettuato uno scanning di risonanza magnetica funzionale atta a verificare le regioni cerebrali di maggiore attivazione durante il craving. Il risultato è stato che i forti bevitori hanno mostrato una maggiore attivazione nello striato dorsale, mentre l'attivazione dei bevitori moderati era significativamente maggiore nello striato ventrale e nelle regioni prefrontali. Gli autori suggeriscono che lo striato ventrale rappresenti il substrato anatomico della volizione ("voglio" la sostanza), mentre lo striato dorsale rappresenterebbe la base neurale del "devo" fare. Inoltre, nei bevitori moderati si è evidenziata una maggiore attivazione della corteccia prefrontale, il che starebbe ad indicare un maggiore controllo cognitivo in risposta a stimoli alcol-correlati, e questo potrebbe essere il motivo che ha impedito loro di sviluppare una dipendenza (Vollstädt-Klein S et al., 2011).

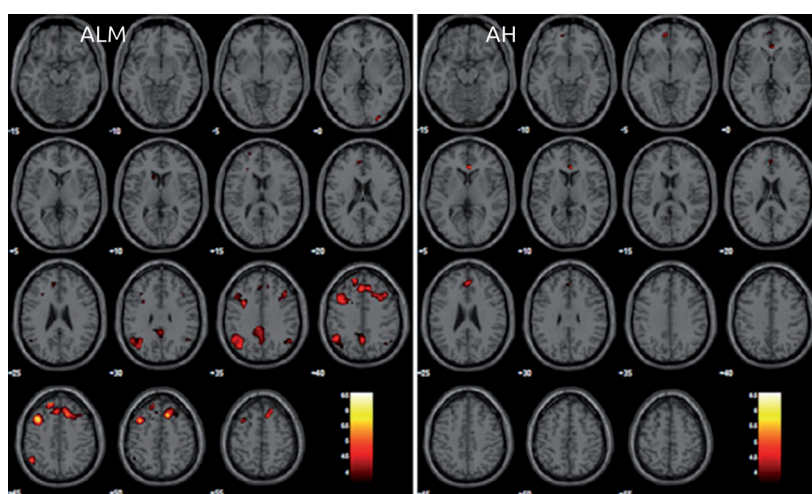
Figura 18 - Attivazione cerebrale elicitata da stimoli alcol-correlati in bevitori moderati (n = 10) confrontati con forti bevitori (n = 21) (a) maggiore attivazione nello striato ventrale e nella corteccia prefrontale dei bevitori moderati. (b) I forti bevitori hanno mostrato aumentata attivazione nello striato dorsale
Fonte: Vollstädt-Klein S et al., 2011.



Anche nei soggetti adulti che non soddisfano i criteri di dipendenza pur bevendo forti quantità di alcol, sono state rilevate anomalie funzionali nel cervello. In uno studio sui processi neurali di risk-taking, Bednarski e colleghi (Bednarski SR et al., 2012) hanno confrontato le risposte fMRI di un gruppo di 20 forti bevitori con quelle di 21 bevitori moderati, durante un compito di risk-taking (stop signal task). I forti bevitori avevano un'età media di

23,8 anni ($\pm 3,7$) e bevevano smoderatamente quasi tutti i giorni, i bevitori moderati avevano un'età di $25 \pm 3,8$ anni con una media di poco più di 4 drink mensili. Alla risonanza magnetica i forti bevitori hanno mostrato una attivazione minore rispetto agli altri soggetti nel giro frontale superiore destro e nel nucleo caudato sinistro quando cercavano di contrastare le risposte impulsive. Secondo gli autori questo è interessante dal momento che mostra come sia sufficiente bere forti quantità di alcol, pur senza arrivare alla dipendenza, per mostrare attivazioni alterate a livello della corteccia frontale superiore e del nucleo caudato, e non avere più il pieno controllo cognitivo sulle capacità inibitorie.

Figura 19 - Attivazione cerebrale regionale durante il compito di risk taking nello stop signal task. (A) Ad una soglia di significatività statistica $p < 0,001$, i soggetti risk-seeking mostravano alta attivazione nel giro frontale mediale, nella corteccia parietale inferiore, nella corteccia cingolata posteriore, nel giro temporale mediale, nella corteccia cingolata anteriore rostrale, nella testa del caudato nel gruppo di bevitori moderati. **(B)** Nel gruppo di forti bevitori chi si assumeva maggior rischio mostrava alta attivazione nella corteccia anteriore rostrale. I contrasti BOLD (Blood oxygen level-dependent) sono sovrapposti su un'immagine di risonanza strutturale pesata in T1, in sezioni assiali. Fonte: Bednarski SR et al., 2012.

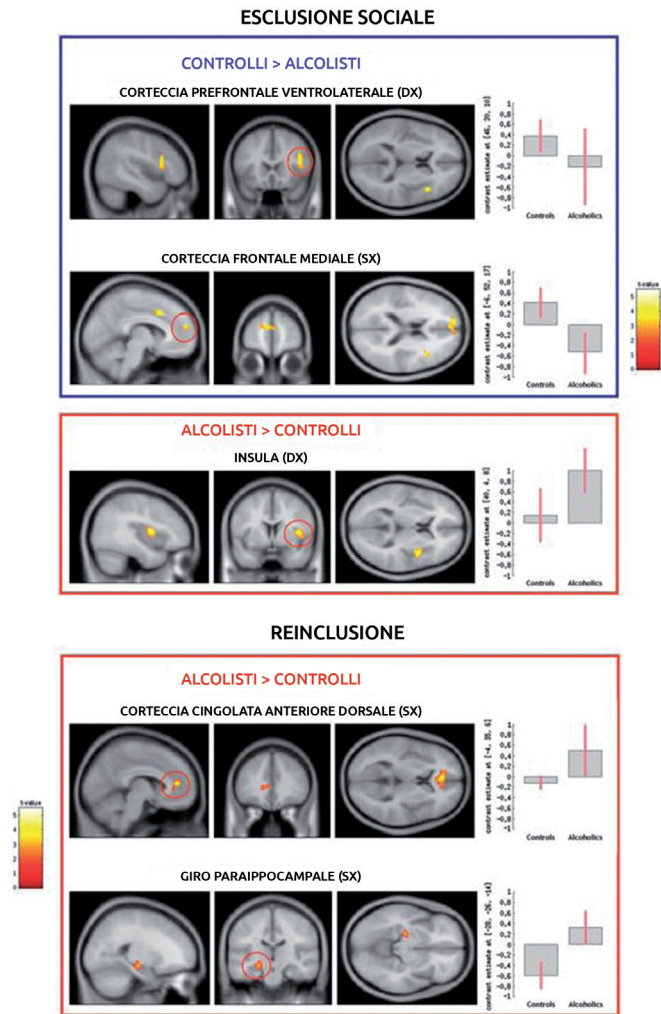


L'alcol-dipendenza è associata ad alterazioni cognitive e biologiche, ma anche a compromissione delle relazioni interpersonali. In un recente studio (Maurage P et al., 2012) gli autori hanno voluto indagare le alterazioni cerebrali funzionalmente coinvolte nei sentimenti di esclusione sociale. In questo esperimento i ricercatori hanno effettuato uno scanning di risonanza magnetica funzionale a 22 pazienti maschi con diagnosi di dipendenza da alcol (DSM IV), che partecipavano ad un trattamento di disintossicazione ed erano astinenti da almeno 14 giorni e a 22 controlli sani con le stesse caratteristiche di età e scolarità. Durante la risonanza magnetica i pazienti dovevano effettuare un gioco online in cui interagivano con altri due giocatori passando loro una palla virtuale. Attraverso questo paradigma è stato possibile escludere in vari modi i soggetti sperimentali dal gioco, inizialmente attraverso un'esclusione sociale implicita in cui veniva riferito al soggetto che la connessione intranet aveva dei problemi quindi lui poteva temporaneamente soltanto vedere il gioco degli altri due giocatori. In seguito il soggetto veniva escluso in modo esplicito: senza dirgli nulla gli altri giocatori smettevano di passargli la palla e giocavano tra di loro. I risultati hanno mostrato che, mentre in entrambi i gruppi si verifica un'attivazione della corteccia cingolata anteriore dorsale (dACC) durante l'esclusione sociale, solo nei soggetti alcolisti avviene un aumento dell'attivazione nell'insula ed una diminuzione nella corteccia prefrontale ventrolaterale. L'alcol-dipendenza sembra quindi associata ad una maggiore attivazione in zone

Alterazioni cerebrali nei processi sociali in soggetti alcolodipendenti

che elicitano sentimenti di esclusione sociale (dACC-insula), e ad una incapacità ad inibire questi sentimenti (indicata dalla ridotta attivazione frontale). Gli autori suggeriscono che l'alterata regolazione frontale sia implicata nei problemi di interazione sociale spesso evidenti negli alcolisti, aggravata dalla compromissione della connettività fronto-cingolata.

Figura 20 - Confronto di attivazione tra gruppi durante l'esclusione sociale (esplicita - implicita, a sinistra) e nella re-inclusione (prima - seconda re-inclusione, a destra), che mostra le aree cerebrali che presentano una significativa riduzione (blu) o innalzamento (rosso) dell'attivazione nel gruppo di alcolisti (n = 22), in confronto al gruppo di controllo (n = 22). Fonte: Maurage P et al., 2012.



3. Spettroscopia di risonanza magnetica

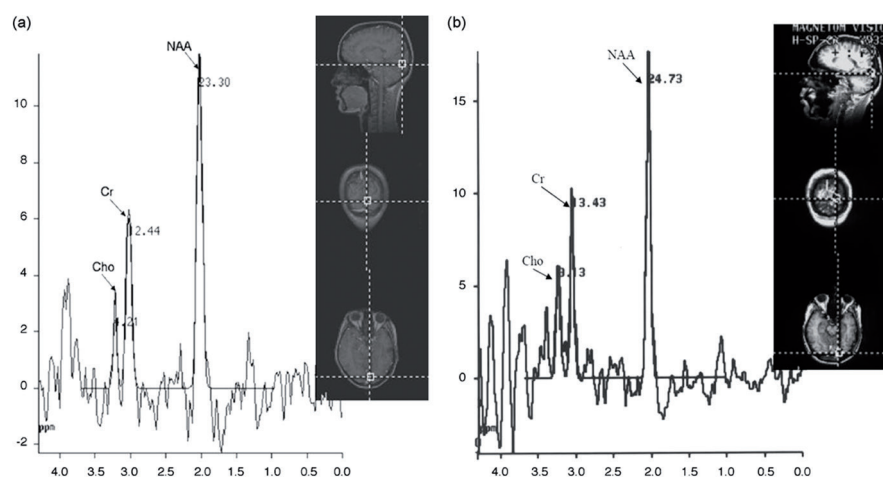
Alterazione delle informazioni sensoriali di base in soggetti alcol-dipendenti

Gli studi di spettroscopia di risonanza magnetica sui soggetti alcolisti hanno evidenziato alterazioni metaboliche in svariate strutture corticali e subcorticali (Fein G et al., 1994; Seitz HK et al., 2007).

Il danno indotto al cervello dall'alcol si manifesta in deficit cognitivi nell'attenzione, nella memoria a breve termine, nel ragionamento non-verbale, nella memoria di lavoro visiva, nella percezione motoria, nell'attenzione visiva condivisa e nel processamento d'informazioni spaziali.

La dipendenza da alcol è caratterizzata, oltre che da deficit nelle funzioni cognitive superiori, anche da compromissioni nella capacità di processare le informazioni sensoriali di base. Modi e colleghi hanno effettuato recentemente uno studio in cui hanno indagato le variazioni metaboliche associate ai deficit nella funzione visiva, effettuando uno studio di spettroscopia di risonanza magnetica specificatamente sul lobo occipitale di pazienti alcolisti. Essi hanno rilevato la quantità di metaboliti in un gruppo di 9 soggetti maschi alcol-dipendenti secondo i criteri del DSM IV-TR, di età media $41,33 \pm 8,44$ anni, ed in un gruppo di 13 soggetti di controllo sani di pari caratteristiche. Gli autori hanno trovato un aumento significativo nel rapporto tra colina/creatina (Cho/Cr) nel lobo occipitale dei soggetti alcolisti e suggeriscono che questo può significare un alterato metabolismo della membrana cellulare, che potrebbe essere associato alla compromissione delle funzioni visive (Modi S et al., 2011).

Figura 21 - Immagini spettrali (picchi dei metaboliti) con spettroscopia di risonanza magnetica del protone nei controlli (a) e nei soggetti alcol dipendenti (b). Fonte: Modi S et al., 2011.

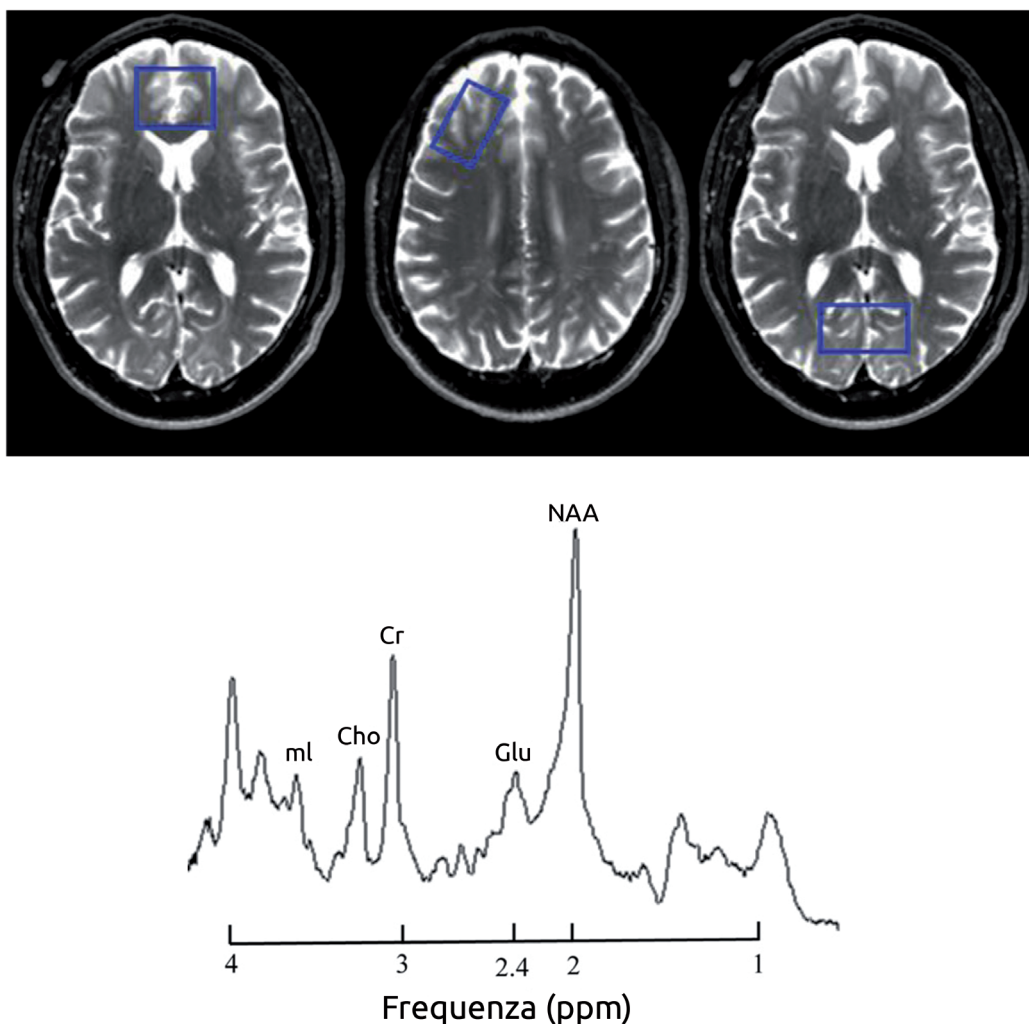


Altri studi meno recenti si erano concentrati nell'indagine di diversi metaboliti, trovando bassi rapporti di N-acetilaspato (NAA) e colina (Cho) rispetto al livello di creatina totale (Cr) nel lobo frontale, nel lobo temporale mediale, nel cervelletto e nel talamo (Bendszus M et al., 2001; Jagannathan NR et al., 1996). Questi rapporti più bassi rispetto ai controlli corrispondono ad una minore concentrazione di NAA e di Cho e suggeriscono una maggiore perdita neuronale e alterazioni nelle membrane lipidiche nei soggetti alcol-dipendenti.

Uno studio recentissimo (Mon A et al., 2012) ha indagato le concentrazioni di glutammato (Glu) e di acido gamma-amminobutirrico (GABA) nella corteccia cingolata anteriore (ACC), nella corteccia prefrontale-dorsolaterale (DLPFC) ed in quella occipito-parietale in 20 soggetti alcolisti (criteri DSM IV-TR) in astinenza da una settimana ed in 16 controlli sani. A tutti i partecipanti è stata effettuata una risonanza magnetica protonica a 4 Tesla per ricavare le concentrazioni assolute dei metaboliti. Gli alcolisti hanno mostrato una minore concentrazione di metaboliti contenenti Glu, NAA, Cho e Cr nella corteccia cingolata anteriore e livelli nella norma di GABA e mio-inositolo (mI), suggerendo, dopo una settimana di astinenza, una compromissione del metabolismo regionale causata dall'alcol.

Le alterazioni nei metaboliti cerebrali correlate all'alcol-dipendenza

Figura 22 - (sopra) Immagini pesate in T2 che mostrano le regioni d'interesse (ROI). Corteccia cingolata anteriore (ACC – sinistra), corteccia prefrontale dorsolaterale destra (al centro) e corteccia occipito-parietale (destra) (sotto) Sequenza spettrale STEAM (TR/TE/TM = 2000/12/20 ms) con i picchi di risonanza per NAA, Glu, Cr, Cho e ml. Fonte: Mon A et al., 2012.



4. Tomografia ad Emissione di Positroni

Le alterazioni nei
neurotrasmettitori
indotte dall'alcol

Attraverso le tecniche di Tomografia ad Emissione di Positroni (PET), è stato possibile indagare il funzionamento del sistema neurotrasmettitoriale cerebrale, comprese le proprietà di legame recettoriale ed il funzionamento dei trasportatori dei neuromediatrici.

In uno studio di Szabo e colleghi (Szabo Z et al., 2004) si è voluta esaminare l'integrità dei trasportatori per la serotonina (SERT) in 17 soggetti alcolisti (DSM IV), prevalentemente maschi, utilizzando la PET ed un radioligando specifico (C-11 McN5652). Il gruppo di controllo era formato da 15 soggetti non alcolisti con le stesse caratteristiche di età e status sociale. I ricercatori hanno esaminato le proprietà di legame dei trasportatori in 11 aree del cervello, trovando differenze sostanziali tra i 2 gruppi. Nei soggetti alcol-dipendenti la densità di distribuzione del radioligando per unità di volume (DV) è risultata minore in tutte le regioni di interesse, risultando significativamente minore nel mesencefalo, nel talamo, nell'amigdala, nel ponte, nel giro del cingolo, nella corteccia frontale e nel cervelletto.

Figura 23 - Immagini PET (sinistra) e di risonanza magnetica (destra) che mostrano alcuni dei volumi d'interesse (VOI) utilizzati per l'analisi dei dati. L'immagine coronale (in alto) evidenzia i VOI della corteccia frontale dorsolaterale e della corteccia orbitofrontale. La prospettiva sagittale (centro) mostra i VOI del giro cingolato anteriore e posteriore. L'immagine in basso mostra invece i VOI dell'amigdala e del mesencefalo. Fonte: Szabo Z et al., 2004.

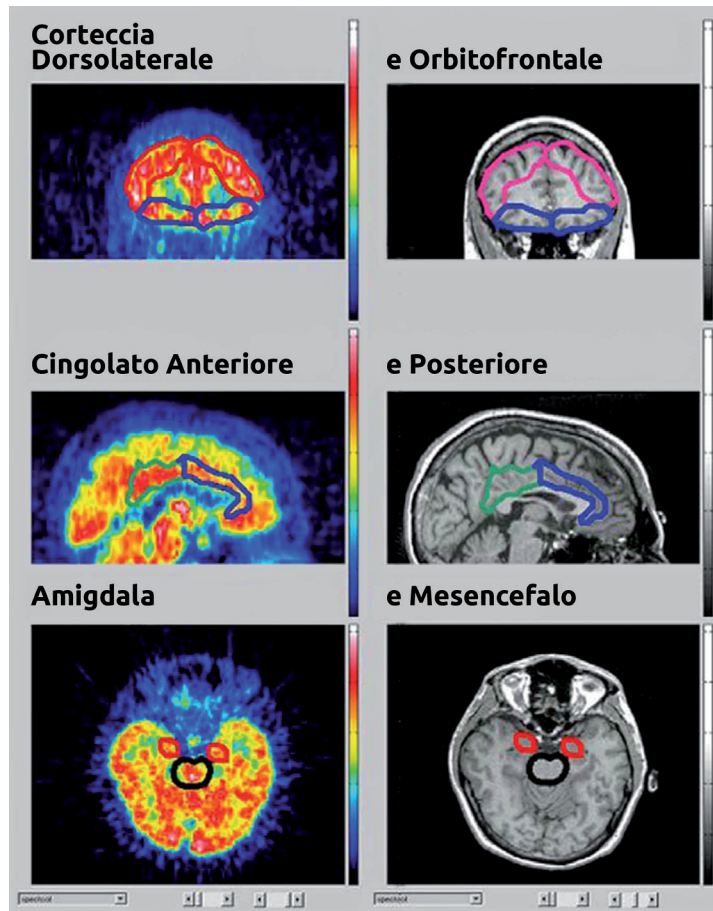
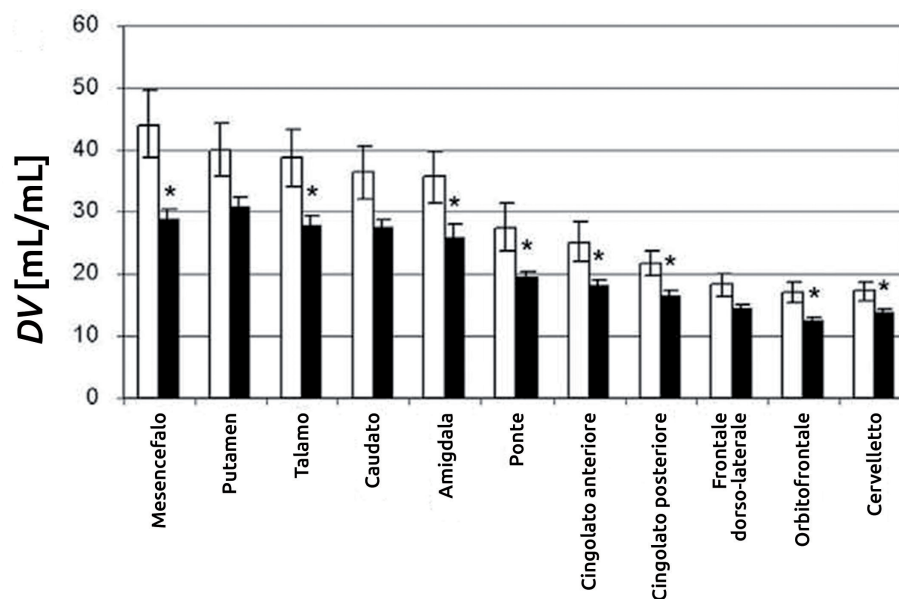


Figura 24 - Parametri di legame dei radioligandi su tutta la distribuzione di volume. L'asterisco (*) indica differenze significative al test t di Student. Le colonne bianche rappresentano i soggetti di controllo, quelle nere i soggetti alcolisti in trattamento. Fonte: Szabo Z et al., 2004.



Il sistema oppioide endogeno nell'alcol dipendenza

Anche il sistema oppioide endogeno appare molto importante nell'instaurarsi dell'alcol-dipendenza. In uno studio del 2011 Weerts e colleghi (Weerts EM et al., 2011) hanno investigato la disponibilità di recettori μ (MOR) e di recettori δ (DOR) oppioidi in 25 soggetti alcol-dipendenti tra i 21 ed i 60 anni di età, che soddisfacevano i criteri del DSM IV per la dipendenza da alcol, ed in 30 soggetti di controllo corrispondenti per età. I pazienti dipendenti da alcol hanno effettuato la tomografia dopo 5 giorni di astinenza. L'analisi dei risultati e della mappatura parametrica statistica hanno indicato che i soggetti alcol-dipendenti presentavano un potenziale di legame recettoriale al radiolegando specifico per i recettori μ oppioidi ($[^{11}\text{C}]\text{CFN}$) significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo in molte regioni cerebrali, incluso lo striato ventrale. Questo risultato può avere, secondo gli autori, una duplice lettura: da un lato la maggior disponibilità di legame nei soggetti alcol-dipendenti può risultare da una sovra-regolazione dei recettori μ oppioidi e da una riduzione degli oppioidi endogeni causati dal consumo cronico di alcol. In alternativa si potrebbe trattare di una caratteristica genetica pre-esistente all'instaurarsi della dipendenza e predisponente alla stessa.

Figura 25 - Proprietà di legame del radioligando $[^{11}\text{C}]\text{CFN}$ in soggetti alcol dipendenti (AD) rispetto ai soggetti sani (HC). Le barre rappresentano le medie per il giro del gingolo (Cg), l'amigdala (Am), l'insula (In), lo striato ventrale (vS), il putamen (Pu), il nucleo caudato (CN), il globo pallido (GP), il talamo (Th). Gli asterischi (*) rappresentano le differenze significative tra i due gruppi. Fonte: Weerts EM et al., 2011.

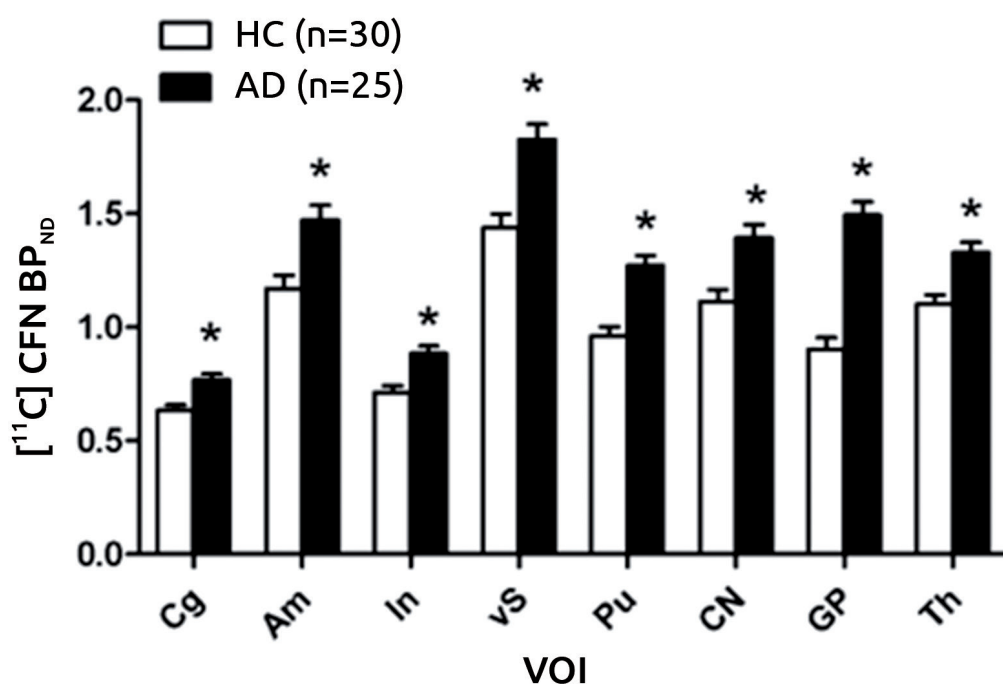
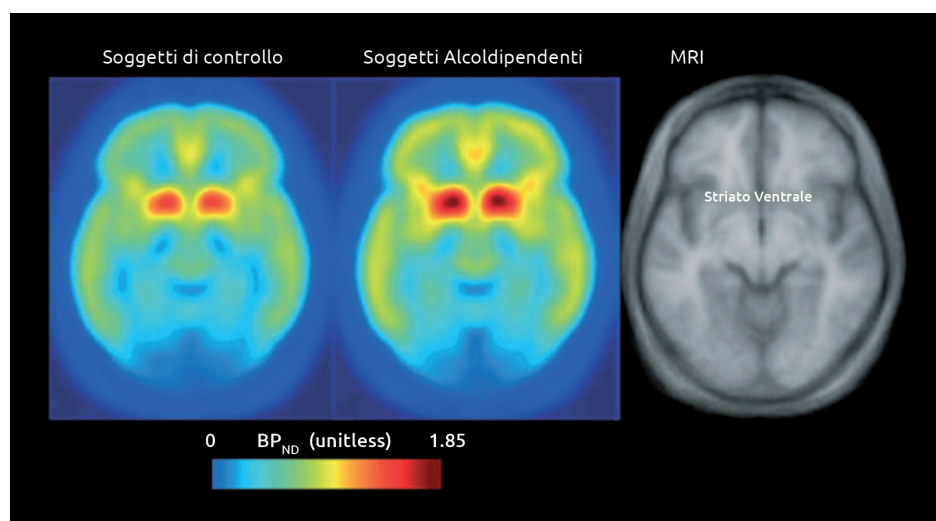


Figura 26 - Rappresentazione dei valori medi delle proprietà di legame del $[^{11}\text{C}]\text{CFN}$ nei controlli (sx) e nei soggetti alcol-dipendenti (centro). Il potenziale di legame va da zero (blu) a 1,85 (rosso). A destra l'immagine di risonanza magnetica media di tutti i soggetti. Le immagini sono prese a livello dello striato ventrale. Fonte: Weerts EM et al., 2011.

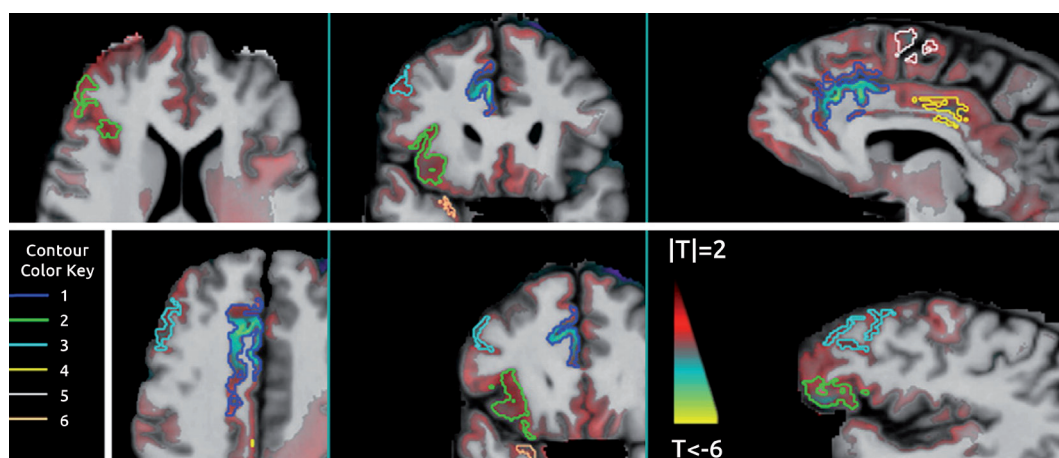


5. Studi sul recupero dopo astinenza

Le alterazioni cerebrali nei pazienti alcolisti sembrano parzialmente reversibili se i soggetti mantengono l'astinenza. L'abilità del cervello di recuperare dopo astinenza prolungata sembra interessare i meccanismi generali coinvolti nella maturazione e nella plasticità cerebrale quali la neurogenesi (Crews FT e Nixon K, 2009) ed è stata confermata negli anni da parecchi studi (Carlen PL et al. 1978, Artmann H et al., 1981; Mann K et al., 1989; Muuronen A et al., 1989; Schroth G et al., 1985).

In uno studio longitudinale, Cardenas e colleghi (Cardenas VA et al., 2007) hanno effettuato 2 scansioni con Risonanza Magnetica Strutturale (RMI) su 47 soggetti alcolodipendenti in trattamento per disintossicazione (età media 45 ± 8) e su 18 soggetti di controllo di età media $49 \text{ anni} \pm 14$. La prima risonanza è stata fatta sui pazienti alcolisti dopo una settimana di trattamento ed il follow-up a distanza di 8 mesi; nei soggetti di controllo le due scansioni sono state effettuate a 1 anno di distanza. Nella baseline i soggetti alcolodipendenti hanno mostrato una marcata atrofia nei lobi frontale e temporale. Dopo 8 mesi di astinenza gli autori hanno assistito ad un significativo recupero di tessuto cerebrale nelle regioni più compromesse e questo li ha portati a concludere che l'astinenza prolungata può indurre un recupero nel circuito fronto-ponto-cerebellare, che risulta particolarmente danneggiato dall'alcol.

Figura 27 - Mappa statistica che mostra la relazione tra i cambiamenti nel tessuto cerebrale in 25 alcol-dipendenti in trattamento ed il volume di sostanza grigia ad una settimana di astinenza. Il colori rosso/giallo indicano i voxel dove i volumi di sostanza grigia hanno recuperato più velocemente. Fonte: Cardenas VA et al., 2007.



In un'interessante ricerca pubblicata nel 2007 Bartsch AJ e colleghi hanno utilizzato sia la risonanza magnetica strutturale che la spettroscopica (^1H -MRS) su 15 pazienti (età 41 ± 8 , 10 maschi e 5 femmine) dipendenti da alcol secondo i criteri del DSM IV e dell'ICD 10, sottoponendosi alla prima indagine al loro ingresso nella struttura di recupero e la seconda dopo 6-7 settimane dalla loro dimissione. Il gruppo di controllo era costituito da 10 soggetti sani confrontabili per età e genere. Dopo qualche settimana di astinenza nei soggetti in disintossicazione sono stati rilevati significativi aumenti nei livelli di colina (Cho) a livello cerebellare e di N-acetilaspargato (NAA) nelle regioni frontomesiali (che è risultata correlare con le migliori performance ai test delle funzioni attentive). Inoltre, è stato misurato un aumento del volume cerebrale totale che ammontava in media a quasi il 2% rispetto alla prima misurazione. Nessuna variazione si è invece riscontrata nei soggetti di controllo. Gli autori suggeriscono che questi risultati enfatizzino le distinte capacità cerebrali di parziale recupero sia metabolico che morfologico, dagli insulti dell'alcolismo cronico (Bartsch AJ et al., 2007).

Figura 28 - Significativo aumento morfometrico nei bordi del cervello che indica una prima rigenerazione nel volume cerebrale dopo astinenza prolungata da alcol. Fonte: Bartsch AJ et al., 2007.

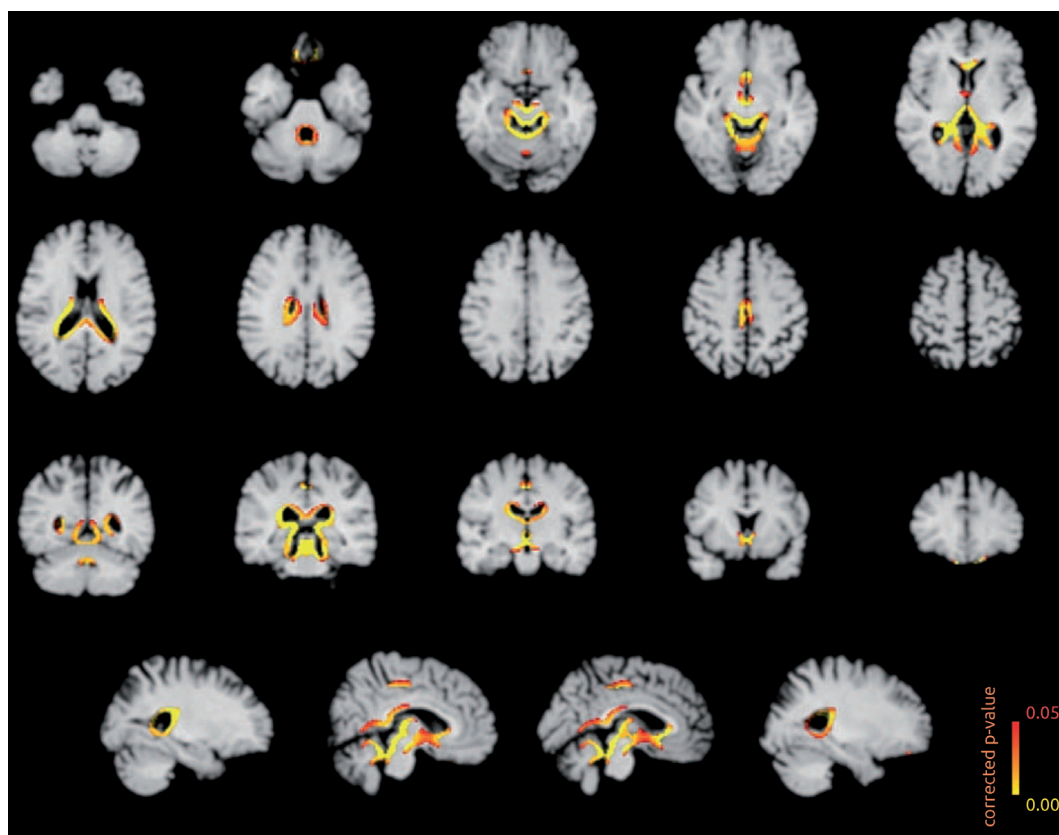
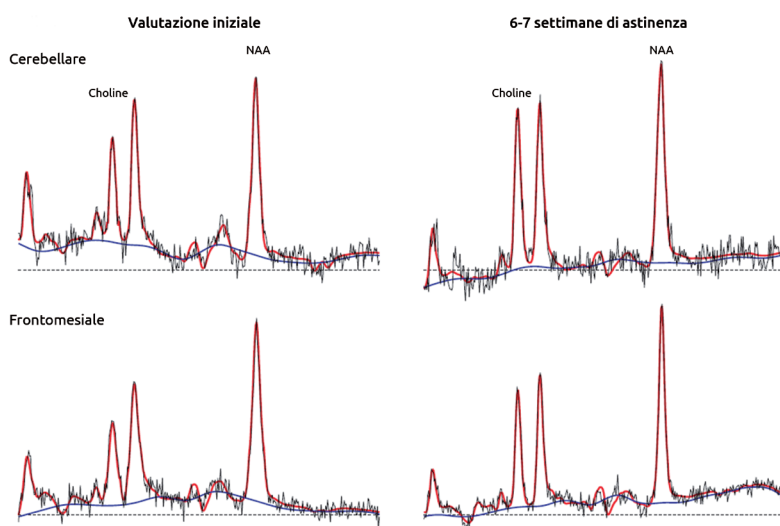


Figura 29 - Spettroscopia cerebellare e frontomesiale (TR = 1500 ms/TE = 135 ms, PRESS) di un paziente del gruppo sperimentale in cui si vede un recupero dei metaboliti dopo 6/7 settimane di astinenza, rispetto all'ingresso in trattamento. Fonte: Bartsch AJ et al., 2007.

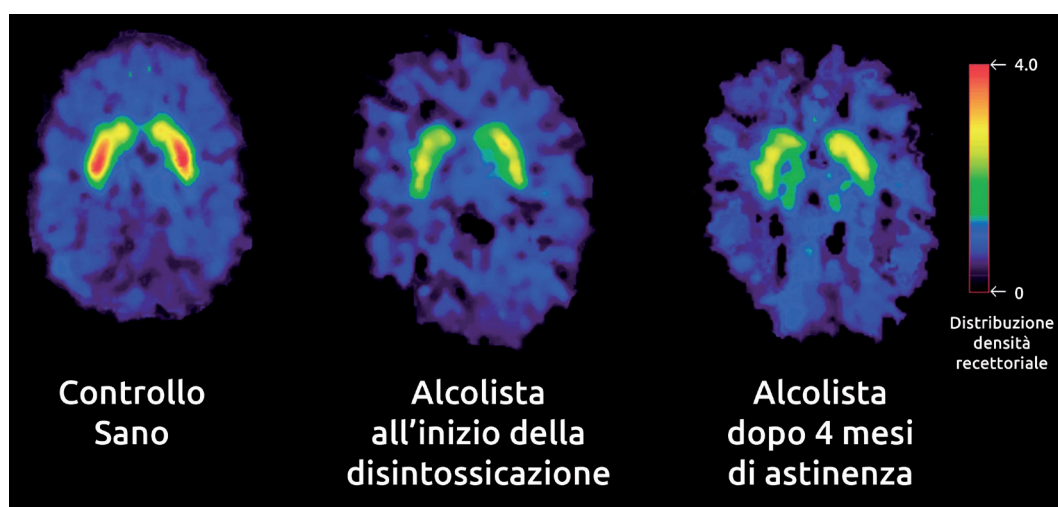


Vi sono però anche importanti studi che ottengono risultati in contrasto con quanto appena affermato. Gli studi su pazienti alcolisti rivelano una forte riduzione nella disponibilità di recettori per la dopamina (DA)D2 in molte regioni cerebrali rispetto ai controlli. Volkow e colleghi in uno studio PET hanno voluto indagare l'effetto dell'astinenza sulla densità cerebrale di questi recettori su 14 pazienti diagnosticati alcol-dipendenti secondo i criteri

Alcuni studi non mostrano un recupero dopo astinenza da alcol nei recettori per la dopamina

del DSM IV testati entro 6 settimane dalla disintossicazione e poi nuovamente dopo 4 mesi di astinenza (Volkow ND et al., 2002). Il gruppo di controllo comprendeva 11 soggetti sani confrontabili per età. Il confronto tra i risultati alle due scansioni non mostra variazioni significative nella densità striatale di recettori per la dopamina (DA)D2, che resta inferiore a quella dei controlli nel caudato e nel putamen anche dopo svariati mesi dalla disintossicazione. Questo potrebbe essere anche letto come un fattore di rischio genetico pre-esistente alla dipendenza alcolica.

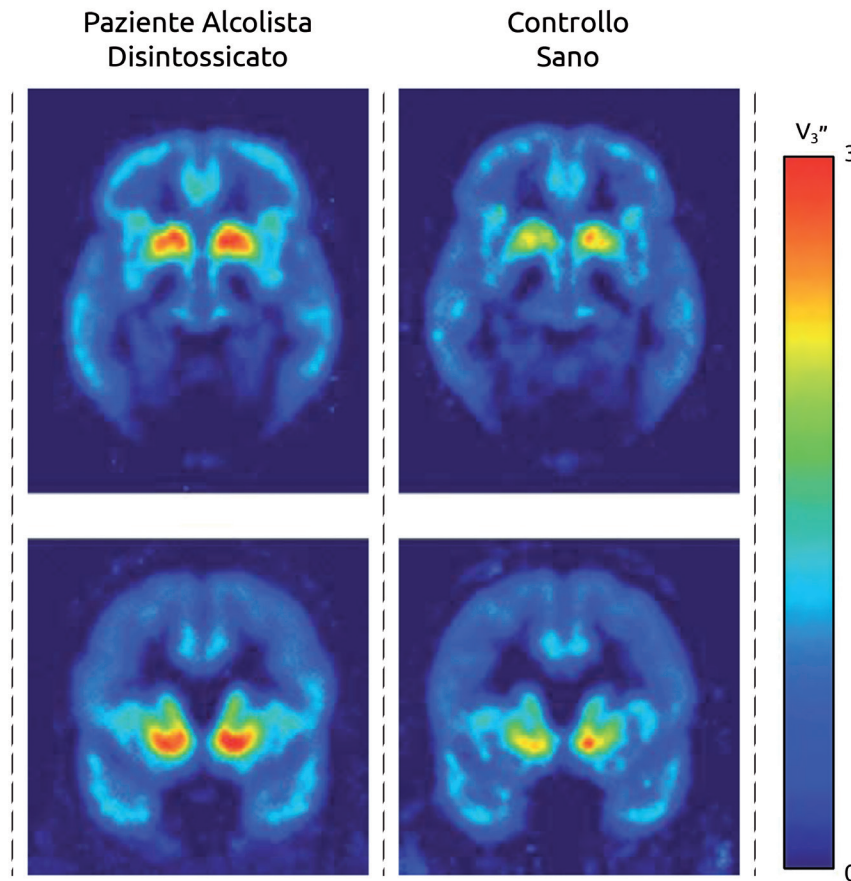
Figura 30 - Immagine PET in cui viene mostrata la densità dei recettori per la dopamina a livello dello striato in un soggetto di controllo (sinistra), in un soggetto alcol-dipendente testato all'inizio del trattamento per la disintossicazione e dopo 4 mesi di astinenza. Nel soggetto in disintossicazione non si assiste ad un recupero significativo di densità recettoriale. Fonte: Volkow ND et al., 2002.



Mancato recupero
nei recettori
oppioidi endogeni
dopo 5 settimane
di astinenza

Anche Heinz e colleghi (Heinz A et al., 2005) hanno sottoposto a PET ripetuta 12 soggetti alcolodipendenti in trattamento per la disintossicazione, con l'intento d'indagare la disponibilità di recettori endogeni μ -oppioidi dopo il mantenimento dell'astinenza, che risultano significativamente più alti nei soggetti alcolisti. I 12 soggetti dipendenti da alcol secondo i criteri del DSM IV, avevano un'età media di 41,5 anni $\pm 6,9$, mentre il gruppo di controllo era costituito da 10 soggetti sani di età media 42,5 $\pm 12,7$. I pazienti hanno effettuato la prima tomografia appena finito il percorso di disintossicazione e di nuovo dopo 5 settimane. La densità di recettori μ nei pazienti alla prima indagine è risultata significativamente più alta rispetto ai controlli nello striato ventrale, incluso il nucleo accumbens. Nemmeno dopo le 5 settimane di astinenza è stata trovata una diminuzione, e quindi un recupero, in queste regioni del cervello. Anche in quest'ultimo caso il risultato potrebbe essere letto come un correlato neurale genetico e predisponente alla dipendenza alcolica.

Figura 31 - Immagini PET che mostra la disponibilità centrale dei recettori μ oppioidi. (Sinistra) Immagini voxelwise della densità recettoriale media nei pazienti disintossicati da 1 a 3 settimane confrontate con quelle di soggetti sani (Destra). Le differenze più significative di disponibilità recettoriale sono state rilevate a livello dello striato ventrale e dell'adiacente putamen. Fonte: Heinz A et al., 2005.



Bibliografia

1. Artmann H, Gall MV, Hacker H, Herrlich J (1981) Reversible enlargement of cerebral spinal fluid spaces in chronic alcoholics. *AJNR Am J Neuroradiol* 2:23–27.
2. Bartsch AJ, Homola G, Biller A, Smith SM, Weijers HG, Wiesbeck GA, Jenkinson M, De Stefano N, Solymosi L, Bendszus M (2007) Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain* 130:36–47.
3. Bednarski S. R., Erdman E., Luo X., Zhang S., Hu S., Li C. S. R. (2012). Neural processes of an indirect analogue of risk taking in young non-dependent adult alcohol drinkers: an fMRI study of the stop signal task. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*
4. Bendszus M, Weijers HG, Wiesbeck G, Warmuth-Metz M, Bartsch AJ, Engels S et al (2001). Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism: correlation with clinical and neuropsychological data. *Am J Neuroradiol* 22: 1926–1932.
5. Cardenas VA, Studholme C, Gazdzinski S, Durazzo TC, Meyerhoff DJ (2007) Deformation-based morphometry of brain changes in alcohol dependence and abstinence. *Neuroimage* 34:879–887.
6. Carlen PL, Wortzman G, Holgate RC, Wilkinson DA, Rankin JG (1978) Reversible cerebral atrophy in recently abstinent chronic alcoholics measured by computed tomographic scans. *Science* 200:1076–1078.
7. Chanraud S, Reynaud M, Wessa M, Penttilä J, Kostogianni N, Cachia A, Artiges E, Delain F, Perrin M, Aubin HJ, Cointepas Y, Martelli C, Martinot JL (2009) Diffusion tensor tractography in mesencephalic bundles: relation to mental flexibility in detoxified alcohol-Dependent subjects. *Neuropsychopharmacology* 34:1223–1232.
8. Crews FT, Nixon K. Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol Alcohol.* 2009 Mar-Apr;44(2):115-27.
9. Fein G, Meyerhoff D, DiSclafani V, Ezekiel F, Poole N, MacKay S, Dillon W, Constans J, Weiner M (1994) 1H magnetic resonance spectroscopic imaging separates neuronal from glial changes in alcohol related brain atrophy, in *NIAAA Research Monograph 27: Alcohol and Glial Cells* (Lancaster F ed) pp 227–242, NIH Pub. No 94-3742, Bethesda, MD.
10. Grusser SM, Wrase J, Klein S, Hermann D, Smolka MN, Ruf M, Weber-Fahr W, Flor H, Mann K, Braus DF, Heinz A (2004) Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent

- relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology* (Berl) 175:296–302.
11. Harper, C. G., & Kril, J. J. (1990). Neuropathology of alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 25, 207–216.
 12. Haubek A, Lee K (1979) Computed tomography in alcoholic cerebellar atrophy. *Neuroradiology* 18:77–79.
 13. Heinz A, Reimold M, Wrase J, Hermann D, Croissant B, Mundle G, Dohmen BM, Braus DF, Schumann G, Machulla HJ, Bares R, Mann K (2005). Correlation of stable elevations in striatal mu-opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving: a positron emission tomography study using carbon 11-labeled carfentanil. *Arch Gen Psychiatry* 62:57–64.
 14. Ishii T (1983) A comparison of cerebral atrophy in CT scan findings among alcoholic groups. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 309:1–30.
 15. Jagannathan NR, Desai NG, Raghunathan P (1996). Brain metabolite changes in alcoholism: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) study. *Magn Reson Imaging* 14: 553–557.
 16. Jernigan TL, Zatz LM, Ahumada AJ Jr, Pfefferbaum A, Tinklenberg JR, Moses JA Jr (1982) CT measures of cerebrospinal fluid volume in alcoholics and normal volunteers. *Psychiatry Res* 7:9–17.
 17. Kato A, Tsuji M, Nakamura M, Nakajima T (1991) Computerized tomographic study on the brain of patients with alcohol dependence. *Jpn J Psychiatry Neurol* 45:27–35.
 18. Maes M, Vandoolaeghe E, Degroote J, Altamura C, Roels C, Hermans P (2000) Linear CT-scan measurements in alcohol-dependent patients with and without delirium tremens. *Alcohol* 20:117–123.
 19. Mann K, Opitz H, Petersen D, Schroth G, Heimann H (1989) Intracranial CSF volumetry in alcoholics: studies with MRI and CT. *Psychiatry Res* 29:277–279.
 20. Maurice P. et al. (2012) Disrupted Regulation of Social Exclusion in Alcohol-Dependence: An fMRI Study. *Neuropsychopharmacology* (2012), 1–9.
 21. Modi S. et al. (2011). Brain metabolite changes in alcoholism: Localized proton magnetic resonance spectroscopy study of the occipital lobe. *European Journal of Radiology* 79 (2011) 96–100.
 22. Mon A. et al., Glutamate, GABA, and other cortical metabolite concentrations during early abstinence from alcohol and their associations with neurocognitive changes. *Drug Alcohol Depend.* 2012.
 23. Mutzell S (1992) Computed tomography of the brain, hepatotoxic drugs and high alcohol consumption in male alcoholic patients and a random sample from the general male population. *Ups J Med Sci* 97:183–194.
 24. Muuronen A, Bergman H, Hindmarsh T, Telakivi T (1989) Influence of improved drinking habits on brain atrophy and cognitive performance in alcoholic patients: a 5-year follow-up study. *Alcohol Clin Exp Res* 13:137–141.
 25. Oishi M, Mochizuki Y, Shikata E (1999) Corpus callosum atrophy and cerebral blood flow in chronic alcoholics. *J Neurol Sci* 162:51–55.
 26. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M, Adalsteinsson E, Lim KO, Moseley M (2000) In vivo detection and functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 24:1214–1221.
 27. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Lim KO (1997) Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 21:521–529.
 28. regional gray matter volume negatively correlate with lifetime alcohol intake in non-alcohol-dependent Japanese men: a volumetric analysis and a voxel-based morphometry. *Alcohol Clin Exp Res* 30:1045–1050.
 29. Rohlfing T, Sullivan EV, Pfefferbaum A (2006) Deformation-based brain morphometry to track the course of alcoholism: differences between intrasubject and inter-subject analysis. *Psychiatry Res* 146:157–170.
 30. Rosenbloom M, Sullivan EV, Pfefferbaum A (2003) Using magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging to assess brain damage in alcoholics. *Alcohol Res Health* 27:146–152.
 31. Schroth G, Remmes U, Schupmann A (1985) Computed tomographic followup of brain volume fluctuations before and after alcohol withdrawal treatment. *Rofo* 142:363–369
 32. Seitz HK, Becker P (2007) Alcohol metabolism and risk of cancer. *Alcohol Res & Health* (Nat'l Inst on Alcoholism and Alcohol Abuse, NIAAA) 30: 38–41, 44–47.
 33. Sullivan EV, Marsh L (2003) Hippocampal volume deficits in alcoholic Korsakoff's syndrome. *Neurology* 61:1716–1719.
 34. Szabo, Z., Owonikoko, T., Peyrot, M. et al. (2004) Positron emission tomography imaging of the serotonin transporter in subjects with a history of alcoholism. *Biological Psychiatry* 55 (7), 766–771.
 35. Taki Y, Kinomura S, Sato K, Goto R, Inoue K, Okada K, Ono S, Kawashima R, Fukuda H. Both global gray matter volume and regional gray matter volume negatively correlate with lifetime alcohol intake in non-alcohol-dependent Japanese men: a volumetric analysis and a voxel-based morphometry. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006 Jun;30(6):1045–50.
 36. Volkow ND, Wang GJ, Maynard L, Fowler JS, Jayne B, Telang F, Logan J, Ding YS, Gatley SJ, Hitzemann R, Wong C, Pappas N (2002) Effects of alcohol detoxification on dopamine D2 receptors in alcoholics: a preliminary study. *Psychiatry Res* 116:163–172.
 37. Vollstädt-Klein S, Löber S, Kirsch M, Bach P, Richter A, Bühler M, von der Goltz C, Herman D, Mann K, Kiefer F (2011) Effects of cue-exposure treatment on neural cue reactivity in alcohol dependence: a randomized trial. *Biol Psychiatry* Epub ahead of print.
 38. Yeh PH, Simpson K, Durazzo TC, Gazdzinski S, Meyerhoff DJ (2009) Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) of diffusion tensor imaging data in alcohol dependence: abnormalities of the motivational neurocircuitry. *Psychiatry Res* 173:22–30.
 39. Weerts, E.M., Wand, G.S., Kuwabara, H., Munro, C.A., Dannals, R.F., Hilton, J., Frost, J.J., McCaul, M.E.; Positron emission tomography imaging of mu- and delta-opioid receptor binding in alcohol-dependent and healthy control subjects. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* (2011).
 40. Zuccoli et al., Neuroimaging findings in alcohol-related encephalopathies. (2010).