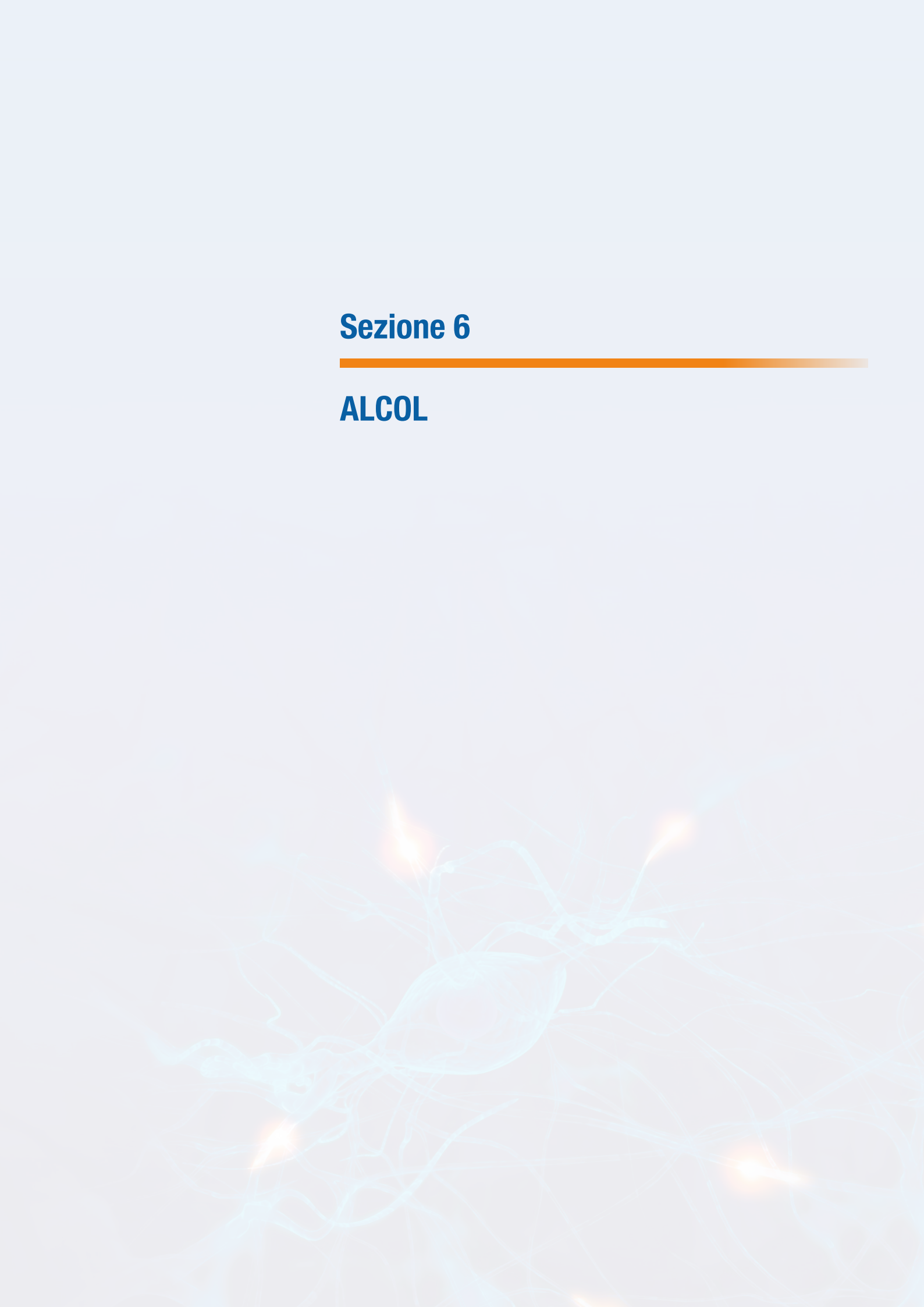


## Sezione 6

### ALCOL





## 2.6.1 Esposizione prenatale all'alcol e compromissioni cerebrali

Franco Alessandrini<sup>1</sup>, Giada Zoccatelli<sup>1</sup>, Giovanni Serpelloni<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

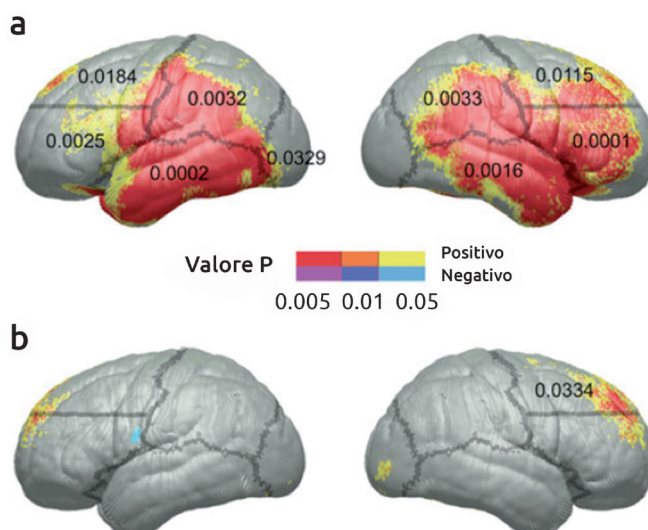
<sup>2</sup> Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

Effetto teratogeno  
dell'alcol sul  
feto durante la  
gestazione

L'esposizione prenatale all'alcol può causare numerosi e selettivi danni al cervello, in particolar modo se l'esposizione avviene su un cervello in via di sviluppo. La ricerca scientifica ha investigato con diverse metodologie i cambiamenti dei segnali neurofisiologici associati alle diverse funzioni cerebrali in soggetti esposti all'alcol durante la gestazione. Le tecniche più utilizzate sono l'elettroencefalogramma (EEG), la tomografia ad emissioni di positroni (PET), la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT) e la risonanza magnetica funzionale (fMRI). È possibile diagnosticare in questi individui una vera e propria sindrome da esposizione prenatale all'alcol, dall'inglese "fetal alcohol syndrome" (FAS) o altri disordini da esposizione prenatale all'alcol, "fetal exposed spectrum disorders" (FASD). Una revisione scientifica sul tema dell'esposizione prenatale all'alcol è stata da poco pubblicata da alcuni ricercatori dell'università della California (Lebel C., 2011) al fine di dimostrare quali anomalie cerebrali manifestassero i soggetti che sono stati esposti all'alcol prima della nascita. Le ricerche considerate dagli studiosi hanno tutte utilizzato l'imaging di risonanza magnetica (MRI) per analizzare la struttura di diverse aree cerebrali. In particolare, sono emerse delle anomalie o malformazioni strutturali che includono una riduzione del volume totale del corpo calloso (CC). Il corpo calloso è una struttura cerebrale mediana, costituita da una lamina di sostanza bianca che connette tra loro i due emisferi cerebrali, ossia un canale attraverso il quale le informazioni vengono trasmesse da un emisfero all'altro. Il CC ha un ruolo importante nella coordinazione di varie funzioni, come quelle motorie bimanuali, l'attenzione sostenuta, la visione, e la memoria di lavoro visuo-spaziale (Devinsky O., 2004). Nell'esposizione alcolica prenatale un incompleto o ridotto sviluppo del CC (ipoplasia) è stato osservato con una certa frequenza (Autti-Ramo I., 2002; Sowell ER, 2001; Riley EP, 1995). Una ricerca condotta a San Diego ha riscontrato che le porzioni anteriore e posteriore del CC risultano significativamente ridotte nel gruppo con storia di esposizione prenatale all'alcol (Riley EP, 1995). Bookstein FL. (2002), utilizzando la tecnica analitica basata sulla morfologia è riuscito a classificare correttamente 100 individui esposti su 117 (85%) (Bookstein FL., 2003). L'analisi morfometrica del corpo calloso può dunque offrire un valido contributo all'identificazione dei soggetti con esposizione alcolica prenatale. Diverse ricerche hanno mostrato mediante tecniche avanzate di RM le modifiche di forma, spessore e dislocamenti di molte regioni cerebrali in soggetti esposti all'alcol. Uno studio di Sowell ER. (2008) ha mostrato la presenza di dismorfismi cerebrali in soggetti FASD, specificatamente localizzati a livello della corteccia parietale e temporale posteriore. L'analisi dello spessore corticale nei soggetti esaminati, ha fatto rilevare un aumentato spessore della corteccia nelle regioni frontali destre. Questo dato risulta correlato con le anomalie riscontrate negli stessi soggetti con FASD alle prove di abilità verbale, evidenziando così una relazione tra l'alterazione cerebrale frontale e le performance cognitivo-

comportamentali (Figura 1). Gli effetti teratogenici dell'alcol sembrano influenzare diverse zone del cervello, in modo ampio e distribuito all'intera superficie encefalica. Le uniche regioni che sembrano essere risparmiate dall'effetto neurotossico della sostanza sembrano essere i lobi occipitali. Recenti studi (Coles CD., 2011) hanno esaminato il collegamento tra deficit cognitivi e anomalie cerebrali in soggetti esposti all'alcol durante la gestazione riportando dati importanti sulla relazione tra la severità del danno cerebrale e la presenza di dismorfismi facciali in base all'entità dell'esposizione prenatale. Sono necessari studi in futuro in grado di esplorare le relazioni tra struttura cerebrale, misure cognitive, dismorfismo, età e altre variabili che possono essere considerate per meglio comprendere i vasti effetti dell'esposizione prenatale all'alcol, in una politica della prevenzione il cui obiettivo finale sia arrivare a interventi sempre più precoci ed efficaci.

**Figura 1 - Mappe di spessore corticale in soggetti esposti all'alcol durante la gestazione, confrontati con soggetti sani di controllo. a) Localizzazione delle aree di diverso spessore corticale tra i 2 gruppi di studio. b) Mappe di correlazione tra spessore corticale e performance comportamentale al test CVLT-C, un compito di apprendimento verbale. Le aree di significativa correlazione sono localizzate nel lobo frontale destro dei soggetti con esposizione prenatale all'alcol. Fonte: Sowell ER et al., 2008.**



Nella sindrome da esposizione alcolica, la fMRI e la PET dimostrano un globale decremento dell'attività neurale necessaria al corretto funzionamento cognitivo

La risonanza magnetica funzionale (fMRI) offre l'opportunità di esaminare e quindi di capire gli effetti dell'esposizione prenatale all'alcol sul funzionamento cerebrale. Poiché esiste una correlazione tra attivazione neurale e risposta comportamentale, negli individui con esposizione prenatale all'alcol sono stati descritti deficit e anomalie del comportamento proprio in funzione degli effetti dell'alcol sulla struttura cerebrale. Questi studi hanno dimostrato che è possibile studiare in modo continuo e non invasivo individui con storia di esposizione prenatale all'alcol, identificando gli eventuali deficit o alterazioni del sistema nervoso centrale associati alla sostanza; tuttavia attualmente la ricerca in questo ambito è ancora limitata e poco sistematica. I primi risultati pubblicati sugli effetti dell'esposizione prenatale all'alcol risalgono solo al 2005 (Pfefferbaum A, 2005; Ma X., 2005), dimostrando come questo ambito di studio sia recente e ancora poco sviluppato. Questi primi studi suggeriscono comunque che l'esposizione prenatale all'alcol, o una diagnosi di FAS, possano portare ad una restrizione dell'efficienza delle cellule nervose o ad un globale decremento delle risorse cerebrali necessarie all'elaborazione delle informazioni. Si ritiene che questo insieme di anomalie sia strettamente correlato a diversi deficit funzionali tipici dei

soggetti con FASD, come per esempio i disturbi della memoria spaziale, la perseverazione (Mattson SN, 1996). Inoltre, la PET (Tomografia a Emissione di Positroni) ha evidenziato nei soggetti con FAS un ipometabolismo nei gangli della base, e specificamente nei talami e nuclei caudati e nel putamen destro. Tali nuclei sono situati nelle profondità del cervello, abbondantemente connessi alle aree motorie corticali e sottocorticali, e quindi legati al movimento e all'apprendimento procedurale. Essi sono inoltre coinvolti in diverse funzioni cognitive, affettive e motivazionali (Devinsky O, D'Esposito M., 2004). Poiché dal talamo passano le vie motorie corticali e sottocorticali, le sue anomalie possono portare a deficit della coordinazione motoria (Mattson SN, 1998). Alcuni ricercatori vi associano anche la disinibizione comportamentale e le ridotte abilità di giudizio sociale molto spesso presenti negli individui con FASD (Mattson SN, 1996).

Recentemente, alcuni studi di neuroimmagine hanno identificato quali deficit cerebrali si manifestano in soggetti con esposizione prenatale all'alcol (PAE) e in quali specifiche zone del cervello essi avvengono (Pfefferbaum A., 2005; Lee KT, 2004). La localizzazione di tali specifici effetti della PAE rappresenta un importante passo avanti per la comprensione del meccanismo teratogeno dell'alcol sul cervello dell'uomo. Queste conoscenze possono permettere la differenziazione degli effetti della PAE da altri disordini. Chen (2011) ha voluto studiare con risonanza magnetica strutturale alcuni giovani soggetti con diagnosi di PAE. Le immagini di RM dei partecipanti sottoposti a scansione cerebrale sono state esaminate da un punto di vista esclusivamente morfologico; mediante algoritmi di segmentazione automatica sono state definite alcune regioni di interesse (ROIs) corrispondenti a zone corticali e sottocorticali. Sono state successivamente utilizzate delle analisi di gruppo per evidenziare le differenze volumetriche delle strutture considerate tra il gruppo di soggetti con PAE e un gruppo di controllo. L'analisi di gruppo ha evidenziato delle differenze nei soggetti con PAE in diverse regioni occipitali e temporali. Questi risultati sono inconsistenti con quelli di studi precedenti con gruppi di bambini. Tuttavia, è plausibile ipotizzare una differenza di genere come effetto della PAE. I risultati della ricerca suggeriscono che il tipo di campionamento e il genere possono essere importanti fattori per interpretare gli specifici effetti dell'esposizione prenatale all'alcol sul cervello dell'uomo. Mediante un approccio di tipo parametrico, la ricerca ha inoltre dimostrato che alti livelli di PAE sono associati a un minor volume cerebrale totale e a un minor quoziente intellettivo. Diverse regioni corticali e sottocorticali hanno inoltre mostrato una correlazione negativa tra PAE e dimensione volumetrica. Questi dati dimostrano come l'esposizione prenatale all'alcol, a livello cerebrale, possa avere un effetto in generale sulla crescita fisica fino all'età adulta. Questo studio fornisce quindi nuove prove sugli effetti specifici della PAE sul cervello dell'uomo e suggerisce importanti implicazioni per studi futuri in questo campo.

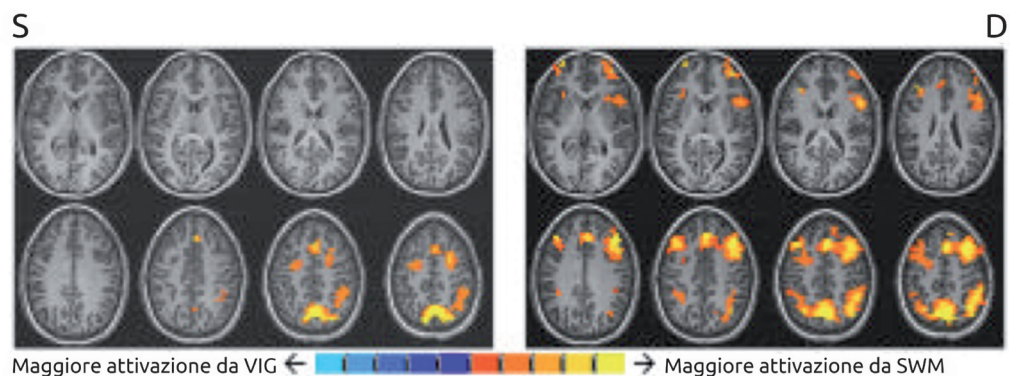
Negli individui con storia di esposizione prenatale all'alcol è stato consistentemente trovato un collegamento tra deficit neurocognitivi e anomalie strutturali cerebrali dovuti agli effetti neurotossici della sostanza. Nello specifico sono state osservate anomalie cerebrali strutturali in regioni coinvolte nella capacità di memorizzazione spaziale (spatial working memory). Nei soggetti con diagnosi di disordine da esposizione prenatale all'alcol (FASDs - Foetal Alcohol Spectrum Disorders) sono stati infatti osservati deficit del funzionamento visuo-spaziale. Un ricercatore italiano dell'Università della California, Spadoni AD (2009) ha utilizzato la risonanza magnetica funzionale (fMRI) per investigare le variazioni dei livelli di ossigenazione del sangue (effetto BOLD) in soggetti esposti all'alcol durante l'esecuzione di un compito di memoria di lavoro spaziale (SWM task). Sono stati coinvolti nello studio

Dagli studi morfometrici è possibile identificare i danni cerebrali conseguenti all'esposizione alcolica nei giovani adulti

L'alcol induce un'anomala risposta neurale nelle aree cerebrali deputate alla capacità mnemonica

22 giovani (età 10-18 anni), di questi 10 con una documentata storia di cronica esposizione prenatale all'alcol (ALC,  $n = 10$ ), e 12 soggetti di controllo sani confrontabili per età (CON,  $n = 12$ ). Tutti i partecipanti allo studio hanno eseguito il compito di memoria spaziale richiesto durante la scansione di fMRI. Le analisi dei dati RM non hanno dimostrato differenze tra i gruppi, nell'accuratezza e nei tempi di reazione durante il compito SWM, sebbene i soggetti di controllo avessero tempi di risposta più veloci durante la condizione di vigilanza. Le immagini funzionali mostrano un simile pattern di attivazione cerebrale tra due gruppi, che comprende i lobi prefrontali dorso laterali bilateralmente e le aree parietali. L'analisi del segnale BOLD fa tuttavia rilevare una risposta maggiore nel gruppo di soggetti ALC durante l'esecuzione del compito nella condizione di vigilanza nelle regioni frontali, insulari, temporali medio e superiore, occipitali e sottocorticali. Nelle stesse aree i soggetti di controllo mostrano una minor attivazione cerebrale. Tali differenze nella variazione del segnale neurale rimangono significative anche includendo come covariata i punteggi alla scala di valutazione del quoziente intellettivo. Nonostante sia evidente una equivalenza tra i gruppi nell'esecuzione del compito di memoria spaziale, la differente risposta neurale, in particolare l'aumentato segnale BOLD nei soggetti con esposizione prenatale all'alcol, potrebbe indicare una diminuita efficienza delle reti neurali in tali soggetti, o rappresentare un meccanismo compensatorio per aumentare i livelli di performance neurale e/o cognitivi. Nei soggetti con esposizione prenatale all'alcol o FASDs, l'aumentata attivazione prefrontale in risposta a compiti di memoria di lavoro verbale e di inibizione della risposta, può rappresentare una prova che le strutture frontali, in tali soggetti, siano coinvolte in maggior misura, con un maggior dispendio di risorse cognitive, al fine di eseguire in modo corretto il compito richiesto.

Figura 2 - Mappe di analisi statistica del segnale BOLD (within group t-tests,  $\alpha=0.05$ ) che mostrano il pattern di attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale al compito SWM rispetto alla condizione di vigilanza, in entrambi i gruppi di studio. Sulla destra viene riportata la mappa di attivazione nel gruppo ALC; e risulta evidente la maggiore estensione e ampiezza delle aree attive, sia corticali che sottocorticali, nel gruppo ALC rispetto al gruppo CON (immagine a sinistra). Fonte: Spadoni AD., 2009.



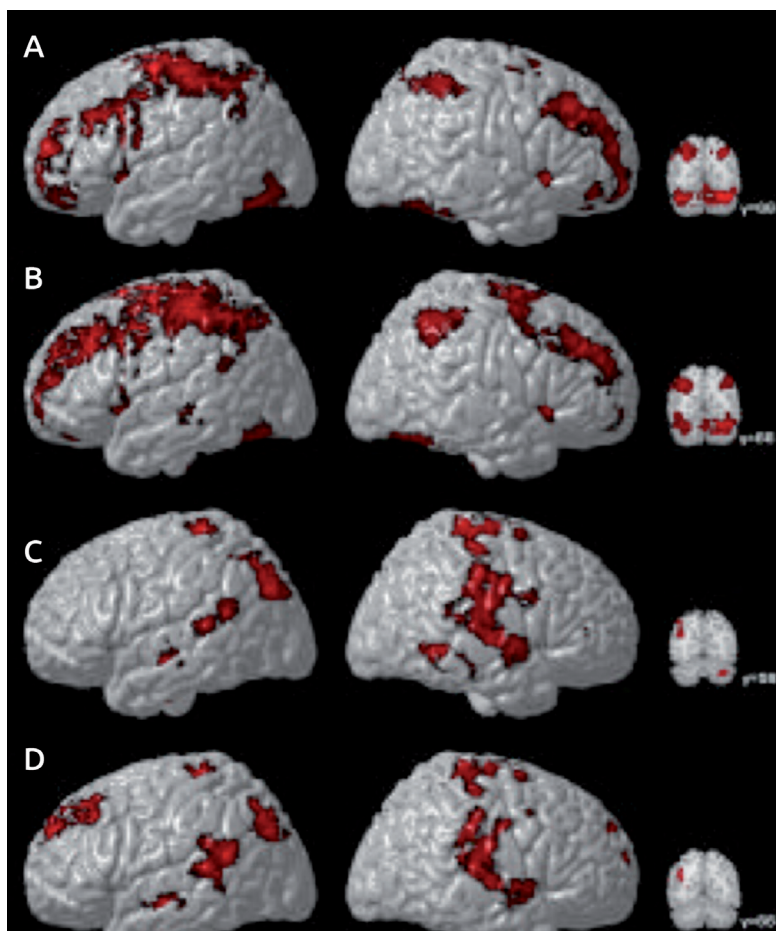
I deficit di memoria conseguenti all'esposizione prenatale di alcol dipendono da un'alterato funzionamento del circuito fronto-parietale

In uno studio di O'Hare (2009) è stato dimostrato che i bambini e gli adolescenti con una cronica esposizione prenatale all'alcol presentano anomalie del funzionamento delle aree cerebrali fronto parietali, che si manifestano con problematiche nella capacità di memorizzare le informazioni. La ricerca ha valutato le basi neurali della memoria di lavoro verbale (WM) in un gruppo di 20 bambini e adolescenti con diagnosi di disordine da esposizione prenatale all'alcol (FASDs) confrontati con 20 soggetti di controllo di pari età mediante



utilizzo di una risonanza magnetica funzionale (fMRI). L'analisi dei dati ha mostrato che entrambi i gruppi a livello cerebrale presentano una estesa attivazione del sistema di aree che comprende il circuito fronto-parieto-cerebellare noto per essere coinvolto nella memoria di lavoro verbale. Tutti i partecipanti hanno eseguito un compito di memoria verbale (WM) contemporaneamente alla scansione con fMRI. Le analisi del segnale funzionale hanno mostrato una equivalente performance comportamentale, sebbene i soggetti con esposizione all'alcol presentassero un'aumentata attivazione della corteccia frontale dorsale sinistra, della corteccia parietale inferiore sinistra e delle regioni temporali posteriori bilaterali. Queste differenze nell'attivazione neurale tra i gruppi sono state statisticamente confermate anche quando nell'analisi dei dati è stato considerato il quoziente intellettivo. Questo pattern di aumentata attivazione neurale nei soggetti con FASD, nonostante l'equivalente abilità comportamentale con il gruppo di controllo, suggerisce che l'esposizione prenatale all'alcol altera il cervello portando ad una maggiore richiesta energetica delle regioni cerebrali coinvolte nella memoria di lavoro verbale. Questi risultati suggeriscono che il processamento fronto-parietale durante l'elaborazione di compiti di memoria verbale sia meno efficiente nei soggetti esposti all'alcol durante la gestazione.

Figura 3 - Ricostruzione tridimensionale della superficie cerebrale lateralmente (immagine a sinistra e centrale) e coronale (immagine a destra) con sovrapposizione delle mappe di attivazione in base all'analisi di gruppo. A) attivazione cerebrale nei soggetti di controllo con esposizione prenatale all'alcol; B) attivazione cerebrale nei soggetti con esposizione prenatale all'alcol; C) differenze di attivazione cerebrale nel confronto tra i gruppi; D) differenze di attivazione cerebrale tra i gruppi e correlazione con i valori di quoziente intellettivo in relazione alla sostanza bianca. Vengono visualizzate le aree con attivazione significativa ( $Z > 1.7$  e soglia di significatività del cluster di  $p = 0.05$  (corrected)). Le aree evidenziate in C e D rappresentano le zone di maggiore attivazione nei soggetti con esposizione all'alcol rispetto ai soggetti di controllo. Fonte: O'Hare ED., 2009.

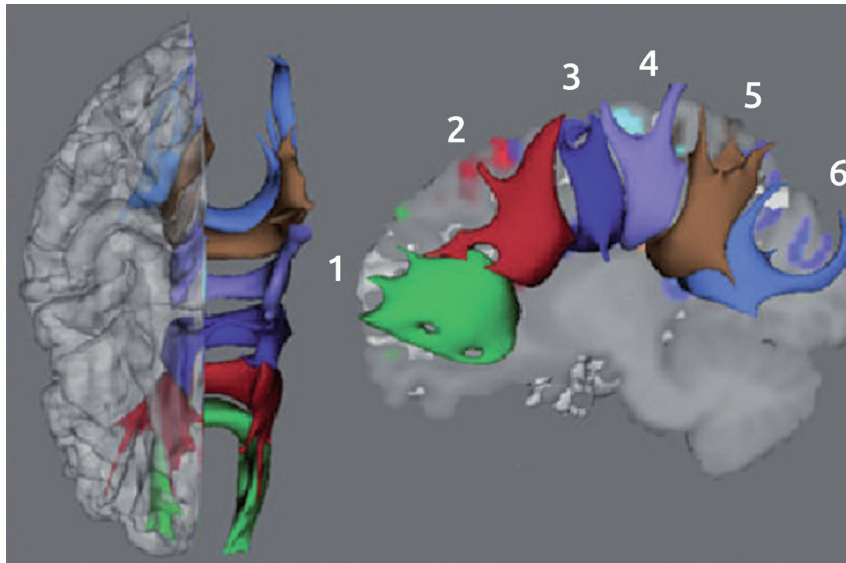


L'esposizione all'alcol durante la gestazione provoca nel feto delle alterazioni microstrutturali nello splenio del corpo calloso

Per misurare l'integrità della sostanza bianca nel corpo calloso degli individui esposti ad alcol è stata utilizzata la tecnica DTI (*Diffusion Tensor Imaging*, imaging del tensore di diffusione) (Ma X., 2005). La DTI misura la coerenza della diffusione delle molecole di acqua mediante l'anisotropia frazionaria (FA, *Fractional Anisotropy*) e la circolazione a livello intra ed extra-cellulare o coefficiente di diffusione apparente (ADC, *Apparent Diffusion Coefficient*), due misure quantitative dell'integrità microstrutturale. Solitamente queste due misure sono inversamente correlate: una maggiore FA denota una struttura delle fibre efficiente mentre un maggiore ADC indica un'aumentata circolazione intra- o extra-cellulare (Pfefferbaum A, 2005). Un basso valore di FA indica la presenza di anomalie nella microstruttura della sostanza bianca e una formazione di fibre meno coerente. I bambini nati da madri che hanno assunto alcol durante la gravidanza mostrano delle anomalie strutturali della sostanza bianca cerebrale, in particolare a livello del corpo calloso. In una ricerca con tensore di diffusione (DTI) è stato possibile identificare delle alterazioni presenti a livello cerebrale in soggetti con esposizione prenatale all'alcol (Wozniak JR, 2009). Questi dati suggeriscono che in particolare le regioni posteriori del corpo calloso potrebbero essere colpite dagli effetti neurotossici dell'alcol in un organismo in via di sviluppo. Questa ricerca rappresenta un lavoro molto importante di integrazione di studi precedenti poiché utilizza un metodo avanzato di tracciografia e un ampio campione di studio. Sono stati infatti reclutati 33 bambini con diagnosi di disturbo da esposizione prenatale all'alcol (FASD), di questi 8 con sindrome fetale alcolica (FAS), 23 con una FAS parziale e 2 con encefalopatia statica. Il gruppo di controllo era costituito da 19 soggetti non esposti all'alcol con età da 10 a 17 anni. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a scansione DTI e test di intelligenza. I gruppi (FASD vs controllo) sono stati confrontati in base a due indici di diffusività, l'anisotropia frazionaria (FA) e la diffusività media (MD), in sei tratti che proiettano attraverso il corpo calloso. Le analisi sono anche state condotte esaminando le relazioni tra le misure di diffusione (DTI) a livello del corpo calloso e le misure di funzionamento intellettuale e la dismorfologia facciale. Rispetto al gruppo di controllo, i soggetti FASD mostrano un significativo più basso valore di FA in tre tratti posteriori del corpo calloso: il corpo medio posteriore, l'istmo e lo splenio. Il valore di FA è risultato inoltre tendenzialmente significativo anche a livello del ginocchio del corpo calloso. Le misure di integrità della sostanza bianca e le misure cognitive risultano correlate e suggeriscono una specificità di organizzazione regionale, ossia solo le regioni posteriori del corpo calloso sono associate con le abilità visuo-percettive. Le correlazioni tra le misure di dismorfologia facciale e le regioni posteriori del corpo calloso non sono invece risultate significative. Tali risultati, consistenti con quelli ottenuti da precedenti studi con tecnica DTI, suggeriscono che bambini esposti all'alcol durante la gestazione presentano anomalie microstrutturali nelle zone posteriori del corpo calloso e deficit cognitivi. Queste anomalie sono clinicamente rilevanti proprio perché associate alle difficoltà cognitive riscontrate nei bambini, come risultato diretto dell'esposizione alcolica indipendentemente dalle caratteristiche dismorfiche. Come tali, esse forniscono importanti informazioni prognostiche e diagnostiche prima ancora delle tradizionali caratteristiche morfologiche facciali.



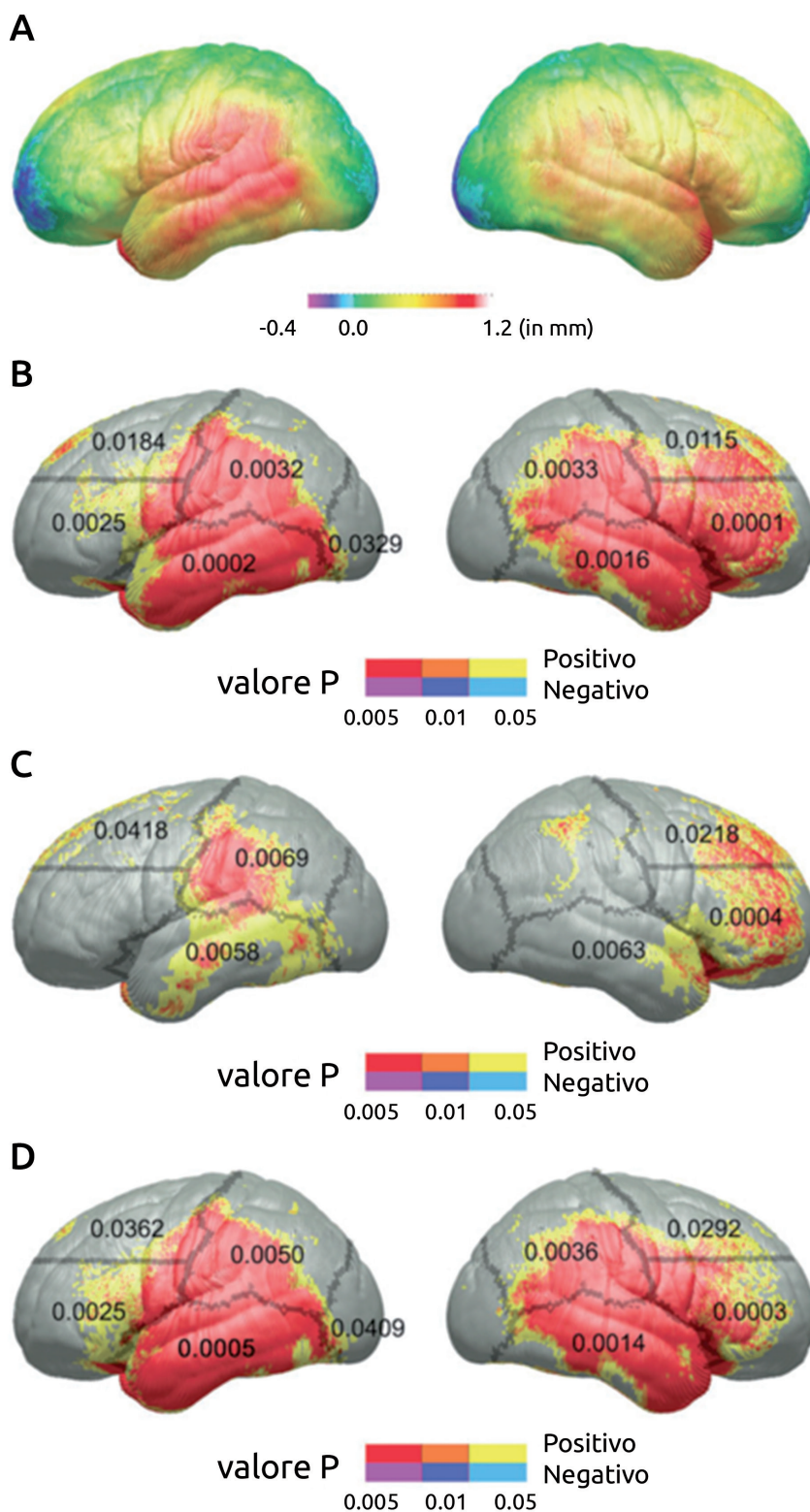
Figura 4 - Distribuzione dei 6 principali fasci di connettività interemisferica del corpo calloso, mediante tecnica di trattografia (orientamento antero-posteriore): 1. genu; 2. parte rostrale; 3. parte medio-anteriore; 4. parte medio-posteriore; 5. istmo; 6. splenio. Fonte: Wozniak JR., 2009.



Le persone esposte all'alcol durante la gestazione possono presentare dei disordini associati a tale condizione (FASDs, una combinazione tra l'esposizione prenatale all'alcol - PEA e una sindrome alcolica fetale - FAS), con alterazioni evidenti nella struttura morfologica dell'encefalo, in particolare delle anomalie nello spessore corticale, un indice di atrofia o perdita neuronale, e associate anomalie comportamentali a livello cerebrale. Le persone con diagnosi di FASDs mostrano in particolare un'anomala organizzazione morfologica della corteccia temporale posteriore e parietale. Lo studio di Sowell E.R. (2008) ha per la prima volta misurato lo spessore corticale dell'intera superficie cerebrale di soggetti con storia di esposizione prenatale all'alcol. Prima di allora non era stata esaminata la relazione esistente tra disfunzionalità cognitiva e spessore corticale. Attraverso l'uso di sofisticati algoritmi di ricostruzione e tecniche per la misurazione dello spessore corticale in millimetri, nello studio di Sowell sono stati analizzati mediante risonanza magnetica strutturale (MRI) gli encefali di 21 soggetti con FASD (età dagli 8 ai 22 anni, età media 12,6 anni) confrontati con un gruppo di controllo costituito da 21 soggetti sani (età dagli 8 ai 25 anni, età media 13,5 anni). Le misure di spessore corticale sono state correlate con le variabili cognitive di memoria verbale e funzionamento visuo-spaziale. Le analisi di gruppo mostrano nei soggetti con FASD un aumento dello spessore corticale (superiore di circa 1,2 mm) in vaste zone della corteccia temporale bilaterale, parietale inferiore bilaterale e frontale destra. Esiste inoltre una significativa correlazione tra le misure morfologiche e i punteggi di memoria verbale nella corteccia fronto-dorsale destra e nelle regioni occipitali sinistre per le misure visuo-spaziali. I risultati di questa ricerca confermano e supportano i dati già conosciuti da precedenti studi, tuttavia per la prima volta, è stato dimostrato un aumento dello spessore corticale nelle regioni fronto-laterali destre in bambini con esposizione prenatale all'alcol. Le funzionalità cognitive influenzano le risposte e le abilità comportamentali degli individui; nelle persone esposte all'alcol durante la gestazione tali funzionalità risultano alterate come diretta conseguenza dell'esposizione alla sostanza.

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

Figura 5 - (A) Mappe delle differenze nello spessore corticale (in millimetri e secondo un codice colorimetrico) tra il gruppo di persone esposte all'alcol durante la gestazione (FASD) e il gruppo di controllo. (B) Mappe delle differenze nello spessore corticale con statistica di P non corretta. Le correlazioni positive (FASD > controlli) sono mostrate nello spettro dei colori caldi (es. rosso e arancione), mentre le correlazioni negative con colori freddi (es. blu e celeste). Nei soggetti FASD non sono state trovate aree di ridotto spessore corticale rispetto ai controlli. Le aree in rosso sono significative con un valore di P non corretto pari 0.005 o meno; in arancione le aree con valore di P tra 0.01 e 0.005; e in giallo le aree con valore di P tra 0.05 e 0.01. (C) Mappe di attivazione con valore statistico di P non corretto nei soggetti PEA rispetto ai controlli. (D) Mappe di attivazione con valore statistico di P non corretto nei soggetti FAS rispetto ai controlli. Fonte: Sowell E.R. et al., 2008.



In un altro studio, Sowell E.R. (2008 b) ha voluto investigare la presenza di anomalie microstrutturali della sostanza bianca cerebrale nei bambini con disordini legati all'alcol. Scopo della ricerca è stato capire se le alterazioni nell'integrità della sostanza bianca siano collegate ai deficit funzionali e morfologici riscontrati in soggetti con FASD. Gli autori hanno combinato le informazioni ottenute dalle immagini della risonanza magnetica strutturale e le misure di diffusività mediante tensore di diffusione (DTI) per esaminare la microstruttura cerebrale di bambini con deficit cognitivi esposti all'alcol. Il gruppo di studio era composto da 17 bambini e adolescenti con FASDs e 19 soggetti di controllo di pari età. L'anisotropia frazionaria (FA) è risultata ridotta nel lobo temporale laterale bilateralmente e nello splenio del corpo calloso dell'emisfero destro nei bambini con FASD. Anche la densità delle fibre è risultata ridotta in molte zone, ma non in tutte quelle in cui anche la FA era più bassa. È stato ipotizzato che la riduzione di FA nei bambini con FASDs dipenda da un fenomeno di demielinizzazione o da una disorganizzazione delle fibre associato all'effetto dell'alcol. Il gruppo con FASD ha inoltre mostrato delle correlazioni significative tra la performance al compito d'integrazione visuo-motoria e il valore di FA nello splenio, ma non nelle regioni temporali. Tali correlazioni non si sono invece verificate nel gruppo di controllo, e non c'è stata alcuna significatività con le misure di abilità nella lettura. Questi risultati suggeriscono che le regioni posteriori del corpo calloso siano particolarmente sensibili all'effetto neurotossico dell'alcol e vengano per prime danneggiate in caso di esposizione cronica alla sostanza. Il consumo di alcol in gravidanza provoca quindi nel feto delle anomalie di sviluppo morfologico e microstrutturale della parte posteriore del corpo calloso (splenio), che causa difficoltà delle abilità d'integrazione visuo-spaziale nel nascituro.

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

Il cervelletto è associato a funzioni motorie importanti come l'equilibrio, la postura e la coordinazione. Si ritiene inoltre che sia coinvolto in diversi aspetti della cognizione, tra cui i processi attentivi (Devinsky O, 2004). Alcune ricerche hanno dimostrato che possa trattarsi di un'altra area cerebrale particolarmente sensibile agli effetti dell'alcol, poichè durante l'esposizione alcolica prenatale è stata osservata una riduzione della superficie (Autti-Ramo I, 2002) e del volume (Archibald SL, 2001) del cervelletto. I dati pubblicati da Archibald SL (2001) dimostrano come il cervelletto debba essere considerato particolarmente vulnerabile alle caratteristiche temporali dell'esposizione all'alcol.

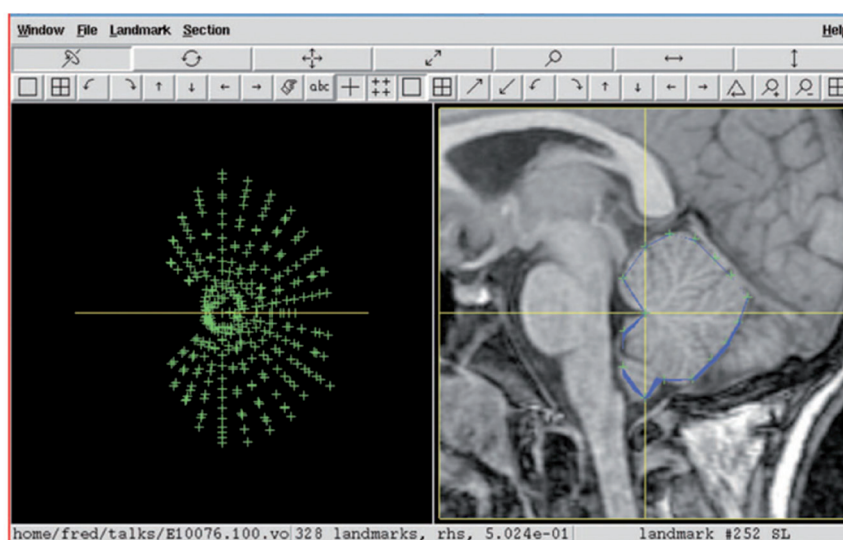
Analisi  
dell'anatomia  
cerebellare  
mediante tecnica  
biometrica:  
ipoplasia del  
cervelletto nel feto  
come conseguenza  
dell'esposizione  
prenatale all'alcol

I soggetti con FASD hanno mostrato, rispetto ai soggetti di controllo, una riduzione del volume cerebellare e delle sostanze bianche e grigie del cervelletto stesso (Archibald SL, 2001). Tutti i partecipanti erano stati esposti all'alcol nel primo trimestre di gravidanza, il che suggerisce che in questa fase di crescita cerebrale rapida l'alcol eserciti effetti particolarmente dannosi sulle strutture in via di sviluppo. Oltre al ridotto volume generale, sono stati osservati anche danni localizzati in specifiche regioni del cervelletto (Autti-Ramo I, 2002), in particolare è risultato significativamente ridotto il volume del verme cerebellare anteriore (lobuli I-V), una parte del cervelletto che si sviluppa precocemente, e le regioni superiore e anteriore del verme anteriore. E' probabile che le anomalie strutturali cerebellari contribuiscano a determinare nei pazienti FASD i deficit funzionali che vengono comunemente osservati nell'equilibrio posturale, nella coordinazione bimanuale (Roebuck-Spencer TM, 2004) e nell'attenzione (Lee KT, 2004).

Esiste una notevole varietà di queste anomalie, sia per la zona cerebrale colpita che per le misure di riferimento. Bookstein FL (2006) ha cercato di classificare le alterazioni cerebellari riscontrate in bambini e adolescenti con FASDs attraverso una ricerca della letteratura esistente ed individuando circa 180 studi di risonanza magnetica. Di queste 180 immagini, metà riguardano cervelli di adolescenti, metà di adulti; metà sono di individui maschi e

metà di femmine; un terzo presenta diagnosi di FASDs, un terzo mostra segni di esposizione alcolica e l'altro terzo non è mai stato esposto all'alcol. L'analisi morfologica del cervelletto è stata effettuata mediante utilizzo di sofisticati algoritmi di ricostruzione tridimensionale. Tramite questo sistema di analisi è possibile discriminare con un'accuratezza del 75% le eventuali alterazioni cerebellari in soggetti con FASDs. Del campione studiato, circa  $\frac{3}{4}$  dei soggetti con FASDs mostra anomalie strutturali del cervelletto. Questi risultati corrispondono ai dati di ipoplasia cerebellare già riscontrati negli animali esposti all'alcol durante la gestazione. L'analisi morfometrica del cervelletto può quindi essere considerata un importante indice di discriminazione epidemiologica in caso di esposizione prenatale all'alcol. Sembra dunque che i danni del cervelletto possano avere un ruolo importante nell'ambito del tipico pattern di deficit neurocognitivi specifici della FAS.

**Figura 6 - Riferimento anatomico utilizzato per la visualizzazione della superficie cerebellare. Sinistra: sistema di coordinate meridiane cerebellari all'altezza del maggior asse del quarto ventricolo. Destra: visione del piano sagittale (linea gialla). Un singolo punto di riferimento, Tip4V, si trova all'intersezione degli assi. L'asse verticale è allineato con il bordo posteriore del tronco encefalico lungo il piano di riferimento. Sotto al punto Tip4V, il verme del cervelletto è stato localizzato da 2 punti corrispondenti a dove la superficie taglia l'asse verticale e altri 13 punti.**



I dati MRI suggeriscono che anche il corpo calloso può essere, come il cervelletto, una struttura particolarmente vulnerabile all'esposizione prenatale all'alcol.

Diversi studi sembrano attestare l'esistenza di una relazione tra dismorfismi del corpo calloso e deficit funzionali, in particolare della coordinazione bimanuale (Roebuck TM., 1998), dell'attenzione (Coles CD, 1997, 2002), del funzionamento esecutivo (Mattson SN, 1996; Kodituwakku PW, 2001) e delle abilità di apprendimento verbale (Bookstein FL, 2002). Sembra anche che alcune anomalie specifiche siano associate a specifici deficit cognitivi. Esistono inoltre delle correlazioni tra caratteristiche cognitivo-comportamentali e alterazioni dello spessore corticale nei soggetti con esposizione prenatale cronica all'alcol, rilevate mediante lo studio della morfologia cerebrale, che identificano disordini nel corretto sviluppo corticale in tali soggetti. L'alcol ha un effetto teratogeno anche sul cervelletto e sui nuclei profondi del cervello. Nel loro complesso, quindi, i risultati derivati dalle neuroimmagini suggeriscono che nei soggetti prenatalmente esposti all'alcol aumenta la va-



riabilità morfologica, la dislocazione e la riduzione di alcune importanti aree cerebrali che possano essere associate a prestazioni peggiori in una vasta gamma di compiti funzionali e cognitivi.

## Bibliografia

1. May PA, Gossage JP. Estimating the prevalence of fetal alcohol syndrome: A summary. *Alcohol Res Health* 2001;25:159-67.
2. Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973;2:999-1001.
3. Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, Streissguth AP. Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1973;1:1267-71.
4. Mattson SN, Schoenfeld AM, Riley EP. Teratogenic effects of alcohol on brain and behavior. *Alcohol Res Health* 2001;25:185-91.
5. Harwood H, The Lewin Group. Updating estimates of the economic costs of alcohol abuse in the United States: Estimates, update methods, and data. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism; 2000.
6. Wisneski K, Damska M, Sher JH, Qasi Q. A clinical neuropathological study of the fetal alcohol syndrome. *Neuropediatrics* 1983;14:197-201.
7. Clarren SK, Alvord Jr. EC, Sumi SM, Streissguth AP, Smith DW. Brain malformations related to prenatal exposure to alcohol. *J Pediatrics* 1978;92:64-7.
8. Peiffer J, Majewski F, Fishbach H, Bierich JR, Volk B. Alcohol embryo-and fetopathy. *J Neurol Sci* 1979;41:125-37.
9. Mattson SN, Riley EP. A review of the neurobehavioral deficits in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:279-94.
10. Archibald SL, Fennema-Notestine C, Gamst A, Riley EP, Mattson SN, Jernigan TL. Brain dysmorphology in individuals with severe prenatal alcohol exposure. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:148-54.
11. Autti-Ramo I, Autti T, Korkman M, Kettunen S, Salonen O, Valanne L. MRI findings in children with school problems who had been exposed prenatally to alcohol. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:98-106.
12. Sowell ER, Thompson PM, Mattson SN, Tessner KD, Jernigan TL, Riley EP. Voxel-based morphometric analyses of the brain in children and adolescents prenatally exposed to alcohol. *Neuroreport* 2001;12:515-23.
13. Sowell ER, Thompson PM, Mattson SN, Tessner KD, Jernigan TL, Riley EP. Regional brain shape abnormalities persist into adolescence after heavy prenatal alcohol exposure. *Cereb Cortex* 2002;12:856-65.
14. Sowell ER, Mattson SN, Thompson PM, Jernigan TL, Riley EP, Toga AW. Mapping callosal morphology and cognitive correlates: effects of heavy prenatal alcohol exposure. *Neurology* 2001;57:235-44.
15. Mattson SN, Riley EP, Sowell ER, Jernigan TL, Sobel DF, Jones KL. A decrease in the size of the basal ganglia in children with fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:1088-93.
16. Kodituwakku PW, Kalberg W, May PA. The effects of prenatal alcohol exposure on executive functioning. *Alcohol Res Health* 2001;25:192-8.
17. Goodlett CR, Marcussen BL, West JR. A single day of alcohol exposure during the brain growth spurt induces brain weight restriction and cerebellar purkinje cell loss. *Alcohol* 1990;7:107-14.
18. Roebuck-Spencer TM, Mattson SN, Marion SD, Brown WS, Riley EP. Bimanual coordination in alcohol-exposed children: Role of the corpus callosum. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:536-48.
19. Cortese, B.M.; Moore, G.J.; Bailey, B.A. Magnetic resonance and spectroscopic imaging in prenatal alcohol-exposed children: Preliminary findings in the caudate nucleus. *Neurotoxicology and Teratology* 28(5):597-606, 2006.
20. Lee KT, Mattson SN, Riley EP. Classifying children with heavy prenatal alcohol exposure using measures of attention. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:271-77.
21. Riley EP, Mattson SN, Sowell ER, Jernigan TL, Sobel DF, Jones KL. Abnormalities of the corpus callosum in children prenatally exposed to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:1198-202.
22. Bookstein FL, Sampson PD, Streissguth AP, Connor PD. Geometric morphometrics of corpus callosum and subcortical structures in the fetal-alcohol-affected brain. *Teratol.* 2001;64:4-32.
23. Bookstein FL, Sampson PD, Connor PD, Streissguth AP. Midline corpus callosum is a neuroanatomical focus of fetal alcohol damage. *Anat Rec* 2002;269:162-74.
24. Ma X, Coles CD, Lynch ME, LaConte SM, Zurkiya DW, Hu X. Evaluation of corpus callosum anisotropy in young adults with fetal alcohol syndrome using diffusion tensor imaging. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:14-22.
25. Pfefferbaum A, Sullivan EV. Disruption of brain white matter microstructure by excessive intracellular and extracellular fluid in alcoholism: evidence from diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharm* 2005;30:423-32.
26. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M, Adalsteinsson E, Lim KO, Moseley M. In vivo detection and functional correlates of white matter microstructural disruption in chronic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1214-21.
27. Bhatara VS, Lovrein F, Kirkeby J, Swayze II V, Unruh E, Johnson V. Brain function in fetal alcohol syndrome assessed by single photon emission computed tomography. *S D J Med* 2002;55:59-62.
28. Roebuck TM, Mattson SN, Riley EP. A review of the neuroanatomical findings in children with fetal alcohol syndrome or prenatal exposure to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:339-44.
29. Coles CD, Platzman KA, Raskind-Hood CL, Brown RT, Falek A, Smith IE. A comparison of children affected by prenatal alcohol exposure and attention deficit, hyperactivity disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:150-61.
30. Coles CD, Platzman KA, Lynch ME, Freides D. Auditory and visual sustained attention in adolescents prenatally exposed to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:263-71.



31. Mattson SN, Riley EP, Jernigan TL, Ehlers CL, Delis DC, Jones KL. Fetal alcohol syndrome: a case report of neuropsychological, MRI and EEG assessment of two children. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16(5):1001-3.
32. Riikonen R, Salonen I, Partanen K, Verho S. Brain perfusion SPECT and MRI in foetal alcohol syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:652-9.
33. Johnson TB, Goodlet CR. Selective and enduring deficits in spatial learning after limited neonatal binge alcohol exposure in male rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:83-93.
34. Hamilton DA, Kodituwakku P, Sutherland RJ, Savage DD. Children with fetal alcohol syndrome impaired at place learning but not cued-navigation in virtual Morris water task. *Behav Brain Res* 2003;143:85-94.
35. Adalsteinsson E, Sullivan EV, Pfefferbaum A. Biochemical, functional and microstructural magnetic resonance imaging (MRI). In: Liu Y, Lovinger DM (Ed.). *Methods in alcohol-related neuroscience research*. Boca Raton: CRC Press; 2002. p. 345-71. Bookstein, F.L.; Streissguth, A.P.; Sampson, P.D. Corpus callosum shape and neuropsychological deficits in adult males with heavy fetal alcohol exposure. *NeuroImage* 15(1):233-251, 2002b.
36. Lebel C, Roussotte F, Sowell ER. Imaging the Impact of Prenatal Alcohol Exposure on the Structure of the Developing Human Brain. *Neuropsychol Rev*. 2011 June; 21(2): 102-118.
37. Coles CD, Li Z. Functional Neuroimaging in the Examination of Effects of Prenatal Alcohol Exposure. *Neuropsychol Rev*. 2011 Jun;21(2):119-32 (2011)
38. Chen X, Coles CD, Lynch ME, Hu X. Understanding specific effects of prenatal alcohol exposure on brain structure in young adults. *Hum Brain Mapp*. 2012 Jul;33(7):1663-76.
39. Spadoni AD, Bazinet AD, Fryer SL, Tapert SF, Mattson SN, Riley EP. BOLD Response During Spatial Working Memory in Youth With Heavy Prenatal Alcohol Exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Dec;33(12):2067-76.
40. Nuñez S.C., Roussotte F., Sowell E.R. Structural and Functional Brain Abnormalities in Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Alcohol Research & Health*, Volume 34, Issue Number 1, 2008
41. Sowell, E.R.; Jernigan, T.L.; Mattson, S.N.. Abnormal development of the cerebellar vermis in children prenatally exposed to alcohol: Size reduction in lobules I-V. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 20(1):31-34, 1996.
42. Sowell, E.R.; Mattson, S.N.; Kan, E. Abnormal cortical thickness and brain-behavior correlation patterns in individuals with heavy prenatal alcohol exposure. *Cerebral Cortex* 18(1):136-144, 2008b
43. Toga, A.W.; Thompson, P.M.; Sowell, E.R. Mapping brain maturation. *Trends in Neurosciences* 29(3):148-159, 2006.
44. Warren, K.R., Li, T.K. Genetic polymorphisms: Impact on the risk of fetal alcohol spectrum disorders. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology* 73(4):195-203, 2005.
45. Wozniak, J.R.; Mueller, B.A.; Chang, P.N. Diffusion tensor imaging in children with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 30(10):1799-1806, 2006.