



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dottorato in Biomedicina e Neuroscienze – indirizzo Neuroscienze e Disturbi del comportamento  
Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche  
Settore Scientifico Disciplinare BIO/14 (Farmacologia)

## POSSIBILI MECCANISMI GENETICI IMPLICATI NEL DETERIORAMENTO CEREBRALE IN RELAZIONE ALL'ABUSO DI ALCOL

IL DOTTORE

**Dott.ssa Cecilia Margherita Smeraldi**

IL COORDINATORE

Prof. ssa Carla Cannizzaro

IL TUTOR

Prof.ssa Carla Cannizzaro

CICLO XXV  
ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2015



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

## INDICE

1. I DISORDINI COGNITIVI ALCOL-CORRELATI	Pag. 2
➤ Alcol e deficit cognitivi	Pag. 2
➤ Le alterazioni cerebrali alcol correlate	Pag. 8
➤ Alcol e demenza	Pag. 10
➤ I predittori del danno	Pag. 12
2. ASSETTO GENETICO E PREDISPOSIZIONE AL DECADIMENTO COGNITIVO	Pag. 14
➤ Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (SERTPR)	Pag.15
➤ Serotonin Receptor 1A (HTR1A)	Pag.15
➤ Catecol-O-metiltransferasi (COMT)	Pag. 17
➤ Glicogeno sintetasi chinasi - 3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )	Pag. 18
➤ Saitoina (STH)	Pag. 19
3. MATERIALI E METODI	Pag. 20
4. ANALISI	Pag. 30
5. DISCUSSIONE	Pag. 44
6. BIBLIOGRAFIA	Pag. 47



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

## CAPITOLO 1: I DISORDINI COGNITIVI ALCOL-CORRELATI

L'esatta natura dei disordini cognitivi alcol-correlati è ancora dibattuta e rimangono da chiarire numerosi aspetti quali l'eventuale predisposizione genetica, l'identificazione di specifici pattern nelle condotte di abuso, gli aspetti cognitivi coinvolti nella patologia e la differenza degli effetti riscontrata in individui diversi. (Gordis 2001) Le autopsie condotte su pazienti con diagnosi di alcolismo mostrano una compromissione cerebrale la cui entità varia a seconda del caso. (Goldstein e Shelly 1980) L'assunzione incongrua di alcol è infatti associata a cambiamenti strutturali e funzionali a livello del SNC, con modificazioni adattive della struttura e delle connessioni neurali che contribuiscono ai fenomeni della tolleranza e dell'astinenza. (Tomberg 2010) Tuttavia tali modificazioni non si presentano in modo omogeneo per tipo, gravità e eziopatogenesi; infatti la dipendenza da alcol è un disturbo estremamente eterogeneo con numerosi fattori che possono concorrere all'eventuale sviluppo di un deficit cognitivo (Oslin 2011) la cui gravità spazia dall'assenza di deficit riscontrabili allo sviluppo di patologie neurologiche conclamate (Corral-Varela 2002). Anche il ruolo dell'alcol nello sviluppo di un deficit cognitivo non è univoco ma imputabile a diversi fattori intervenienti quali tossicità dell'etanolo, la presenza di deficit cognitivi pregressi che predispongono alla condotta di abuso, la presenza di comorbidità per disturbi psichiatrici e l'abuso di altre sostanze psicotrope (Glass et al. 2009).

### 1.1 ALCOL E DEFICIT COGNITIVI

È stato stimato che una parte delle persone con diagnosi di AUD (Alcohol Use Disorder)- tra il 50% e il 70%- sviluppa un deficit neuro cognitivo. (Fein et al 1990; Martin et al 1986)

Sebbene la maggior parte delle persone mostrino un impairment transitorio o di interesse subclinico (Bates e Convit 1999; Rourke e Loberg 1996), alcuni pazienti sviluppano deficit più gravi e duraturi, paragonabili a quelli riscontrati in casi di trauma cranico (Bates 1997; Donovan et al. 2001). È stato inoltre stimato che circa il 29% dei quadri clinici di demenza possono essere ricondotti a abuso pregresso di alcol (Saxton et al. 2000)

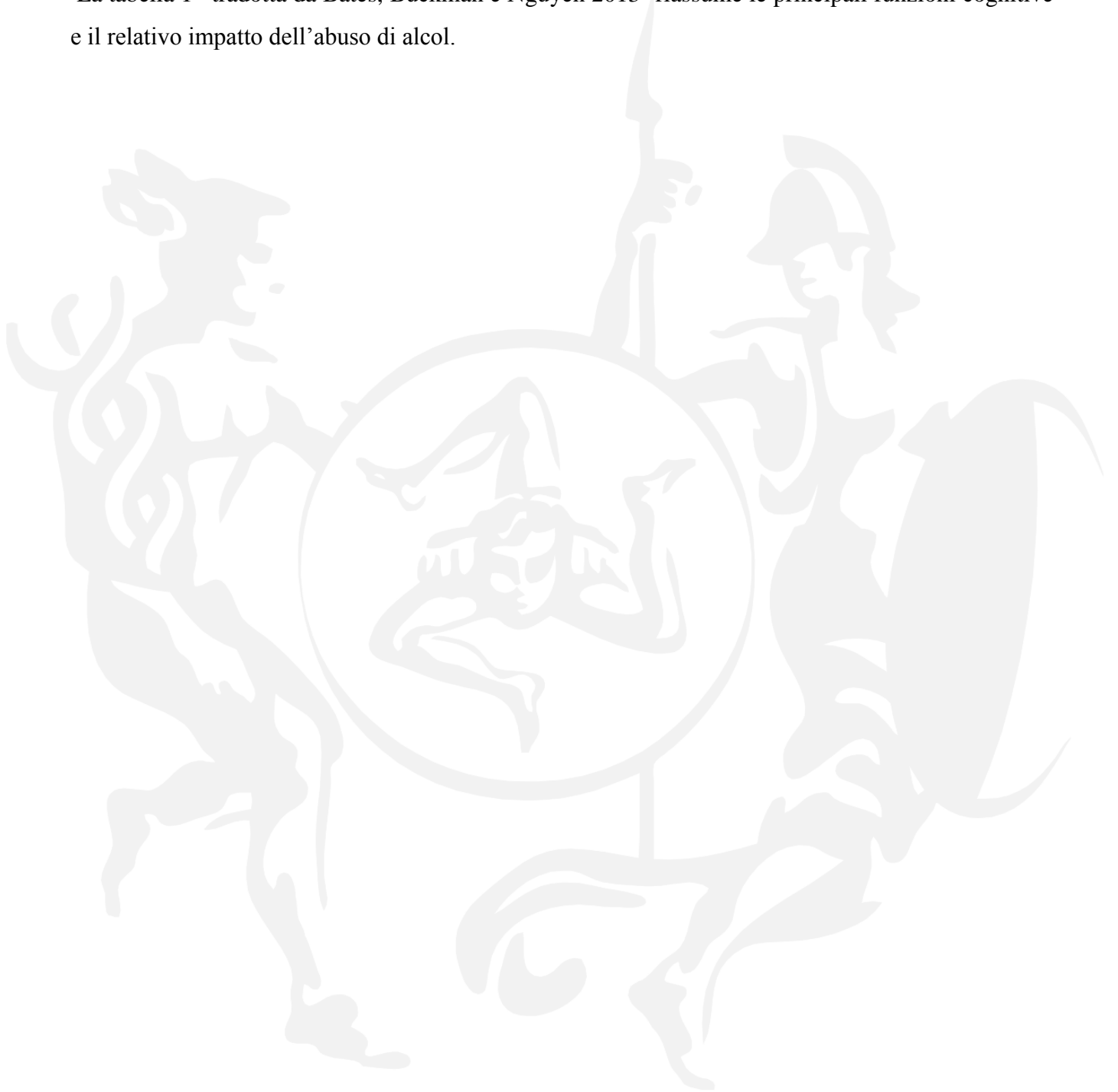
La maggiore compromissione delle funzioni cognitive viene universalmente riscontrata durante la prima fase di astinenza (Eckardt e Martin 1986; Oscar-Berman e Marinković 2007; Parsons 1998) e tende generalmente a ridursi nel tempo, qualora non si verificano ulteriori assunzioni di alcol (Dawson e Grant 2000; Fein et al 1990; Loeber et al 2009; Mann et al 1999; Reed et al 1992;



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Rourke e Grant 1999). I tempi di recupero variano a seconda della funzione considerate, con un range temporale che richiede da pochi giorni a 11 mesi (Fabian e Parsons 1983; Pitel et al 2009).

La tabella 1 –tradotta da Bates, Buckman e Nguyen 2013- riassume le principali funzioni cognitive e il relativo impatto dell’abuso di alcol.





## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

TABELLA 1- Esempi di funzioni neuro cognitive e abilità classificate come resistenti o vulnerabili al deterioramento in soggetti con dipendenza da alcol.

Funzione	Vulnerabile	Resistente
a- Working Memory	x	
a-Flessibilità cognitiva	x	
a-Self-monitoring	x	
a-Inibizione risposta	x	
b-Formazione concetti	x	
b- Pianificazione	x	
b- Astrazione	x	
b- Abilità visuospatiali	x	
b- Problem solving	x	
c- Apprendimento nuove informazioni	x	
c- Memoria Autobiografica	x	
c- Memoria anterograda	x	
c- Memoria episodica	x	
c- Memoria automatica/implicita		x
c- Memoria procedurale		x
d- Capacità propriocettiva	x	
d- Stabilità nel camminare	x	
e- Intelligenza generale		x
e- Vocabolario		x
e- Abilità motorie superiori		x
e- Conoscenze generali		x
f- Processazione automatica informazioni		x
g- Velocità processazione informazioni	x	



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

CLASSIFICAZIONE FUNZIONI: a) funzioni esecutive; b) abilità fluide; c) memoria e capacità apprendimento; d) abilità psicomotorie; e) abilità cristallizzate; f) pro cessazione informazioni; g) velocità pro cessazione informazione

Una cronica ed incongrua assunzione di alcol danneggia numerose funzioni cognitive, sia volontarie che automatiche (Bates et al 2008; Oscar-Berman e Marinkovic 2007; Lyu e Lee 2012;)

Diversi studi sottolineano una maggiore resistenza delle abilità acquisite in modo stabile (es. abilità procedurali) rispetto alle abilità fluide (es. astrazione e problem solving) (Nixon 1995; Parsons 1998; Parsons e Farr 1981; Rourke e Loberg 1996; Weinstein e Shaffer 1993; Rupp et al 2006)

In particolare le funzioni esecutive (es. working memory e l'inibizione di risposta) risultano particolarmente vulnerabili (Noel et al 2012; Lawrence et al 2009; Loeber et al 2009; Kopera et al 2012; Ambrose 2001; Pitel et al 2007b)

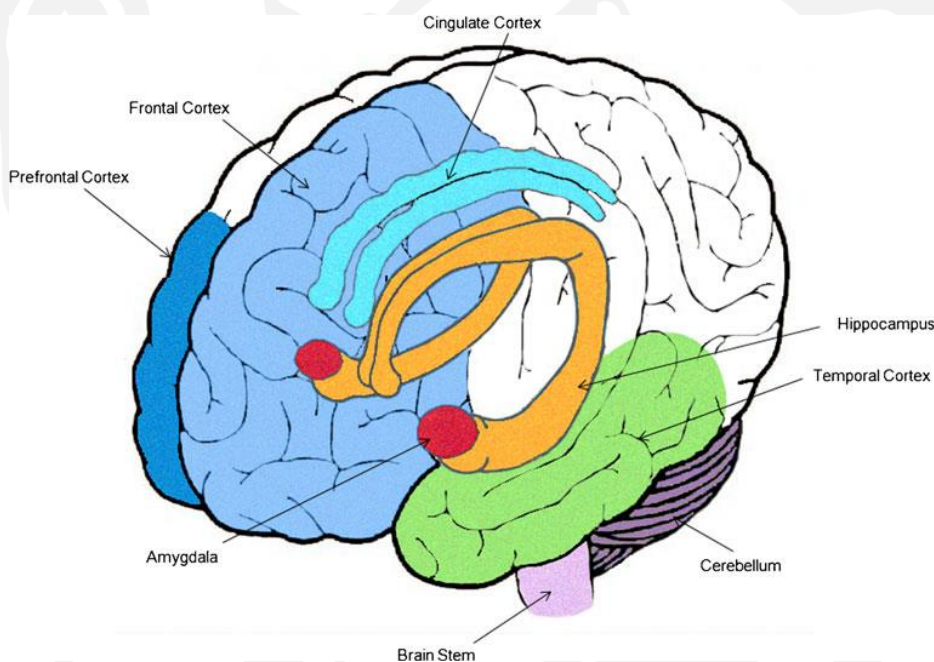


Fig. 1 Cambiamenti cerebrali associate a abuso cronico di alcol. Numerosi studi evidenziano una riduzione del volume cerebrale e un allargamento dei ventricoli e dei solchi cerebrali; tali cambiamenti non risultano uniformi. Le strutture limbiche (amigdala, ippocampo, giro temporale, corteccia cingolata), la corteccia frontale e prefrontale e il cervelletto sono particolarmente vulnerabili.



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Numerosi studi hanno riscontrato deficit cognitivi in pazienti alcolisti; in particolare sono risultate deficitarie le seguenti funzioni: attenzione, working memory, velocità di processazione informazioni, funzioni esecutive, controllo impulsività, abilità visuospaziali, funzioni esecutive, apprendimento, memoria e fluenza verbale (Beatty et al. 2000; Davies et al. 2005; Noël et al. 2007b; Pitel et al. 2009)

Gli studi presenti in letteratura sui deficit cognitivi alcol correlati sono raggruppabili secondo tre ipotesi principali:

- ipotesi del lobo frontale
- ipotesi della lateralizzazione
- ipotesi di deficit diffuso

### IPOTESI DEL LOBO FRONTALE

Gli studi presenti in letteratura identificano le funzioni cognitive correlate al lobo frontale come funzioni esecutive. Tali funzioni includono svariate abilità quali flessibilità cognitiva, velocità di focalizzare l'attenzione, capacità di spostare l'attenzione, velocità di processazione delle informazioni, inibizione della perseverazione, capacità di astrazione, pianificazione e soppressione delle informazioni irrilevanti. (Shallice, 1982; Shallice, 1988; Baddeley 1986). Numerosi studi condotti su campioni di alcolisti sembrano supportare tale ipotesi, rilevando la presenza di deficit di problem solving, astrazione, working memory, attenzione e inibizione della risposta in campioni di soggetti alcolisti (Ratti et al., 1999; Moriyama et al., 2002; Ratti et al., 2002; Uekermann et al., 2003; Oscar- Berman et al., 2004; Loeber et al., 2009).

Tuttavia, altri studi non rilevano una disfunzione frontale o non ne riscontrano una specificità (Beatty et al., 1996; Fama, Pfefferbaum & Sullivan 2004; Harris et al., 2008) Tale ipotesi rimane quindi controversa.





# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

## IPOTESI DELLA LATERALIZZAZIONE

L'ipotesi della lateralizzazione sostiene che le funzioni correlate all'emisfero destro siano maggiormente compromesse in seguito all'abuso di alcol; in particolare risultano deficitarie le capacità di memoria visiva, l'apprendimento visivo, le capacità visuospatiali e visuocostruttive. (Beatty et al 1996; Beatty et al 2000; Dawson & Grant 2000; Fama et al 2004).

Queste funzioni appaiono recuperabili con maggiore difficoltà anche in seguito a un prolungato periodo di astinenza, supportando l'ipotesi di una maggiore vulnerabilità dell'emisfero destro rispetto all'azione neurotossica dell'alcol (Di Sclafani et al 1995; Fein et al 1990; Fein et al 2006; Shelton et al 1984).

Gli studi di neuroimaging mostrano significative alterazioni della sostanza bianca nell'emisfero destro, che correlano con impairment funzionale rilevato dai test neuropsicologici. (Harris et al 2008; Chanraud et al 2006; Duka et al 2003; Oscar-Berman et al 1997).

## IPOTESI DEL DEFICIT DIFFUSO

Numerosi studi hanno riscontrato, in soggetti alcolisti, un impairment cognitivo in diverse funzioni quali funzioni esecutive, attenzione, velocità di processazione, apprendimento visivo e verbale, memoria visiva e verbale e funzioni visuospatiali; tali risultati sono compatibili con ipotesi di danno cerebrale diffuso (Beatty et al 2000; Davies et al 2005; Harper & Matsumoto 2005; Noël et al 2007; Pitel et al 2009). A livello strutturale sono riscontrati danni in diverse regioni cerebrali quali diencefalo, sistema limbico, corteccia cerebrale e cervelletto (Harper & Matsumoto 2005; Oscar-Berman et al 1997).

Tuttavia gli studi sull'impairment neuropsicologico mostrano un grado di compromissione differente a seconda della funzione esaminata; i risultati presenti in letteratura rimangono a tal proposito discordanti, sostenendo in alcuni casi una suscettibilità selettiva all'azione dell'alcol (Fein et al 2006; Shelton et al 1984; Uekermann et al 2003) e in altri una alterazione diffusa (Beatty et al 1995; Davies et al 2005; Ratti et al 1999; Yohman et al 1985)





# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

## 1.2 LE ALTERAZIONI CEREBRALI ALCOLCORRELATE

La dipendenza da alcol comporta, come visto, una disfunzione neuropsicologica con diversi livelli di gravità che viene generalmente classificabile in un range da media a severa (Parsons e Nixon 1998).

Nei soggetti alcol dipendenti, gli studi di brain imaging condotti con risonanza magnetica (MRI) e tomografia assiale computerizzata (TAC) hanno mostrato una consistente riduzione sia della sostanza grigia che della sostanza bianca. Tale riduzione è stata riscontrata maggiormente nei lobi frontali, nel lobo temporale mediale, nella corteccia parietale, nelle strutture sottocorticali (talamo, caudato e nucleo lenticolare) e nella corteccia cerebellare (Brewer e Perrett, 1971; Jernogan et al, 1991; Pfefferbaum et al 1992; Shear et al 1996; Sullivan 2003a; Sullivan et al. 2003b; Chanraud et al 2007) Sono state inoltre riscontrate una riduzione del corpo calloso (Pfefferbaum et al. 1996); un minor volume del ponte (Sullivan et al. 2003b) e del verme cerebellare.(Sullivan et al. 2000)

Tali alterazioni non vengono riscontrate dopo un periodo di astinenza (Agartz et al., 2003; Bartsch et al., 2007; Cardenas et al., 2007; Pfefferbaum et al., 1995; Wobrock et al., 2009), in seguito a cui si registra anche un recupero delle performance neuropsicologiche

Diversi studi tuttavia evidenziano un tasso di ricaduta, nei primi sei mesi dall'interruzione dell'abuso, pari al 60%. Gli studi morfometrici permettono di ridefinire la relazione tra l'integrità delle strutture cerebrali all'inizio del trattamento e i tassi di ricaduta riscontrati (Ashburner, 2007; Ashburner and Friston,2000; Ashburner et al., 1999; Studholme et al., 2001)

Cardenas e colleghi (Cardenas et al. 2007; Cardenas et al. 2011) hanno studiato le alterazioni strutturali all'inizio del trattamento confrontando pazienti successivamente classificati come astinenti o ricaduti.

I pazienti astinenti mostravano una riduzione del volume cerebrale nell'amigdala sinistra e nell'ippocampo, nella corteccia entorinale e nel talamo al momento dell'ammissione al trattamento, mentre nei pazienti ricaduti sono state riscontrate alterazioni a livello della regione temporo-mediale destra, nella regione occipitale e nella corteccia frontale superiore.

Questi risultati supportano l'ipotesi che il rischio di ricaduta sia collegato all'alterazione di zone cerebrali specifiche (Durazzo et al., 2008).

Cardenas e colleghi hanno inoltre dimostrato che, considerando i primi otto mesi di trattamento, nei pazienti astinenti è possibile osservare un più veloce recupero del volume di specifiche zone cerebrali,( in particolare lobi temporali, talamo, cervelletto, corpo calloso, insula,e strutture sottocorticali) se confrontati con pazienti ricaduti.(Cardenas et al. 2007)ù



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Altri studi mostrano un recupero della sostanza bianca ai confini delle regioni frontali e del verme cerebellare in un arco di tempo compreso tra 6 e 9 settimane (Agartz et al., 2003; Alhassoon et al., 2012; Bartsch et al., 2007)





# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

## 1.3 ALCOL E DEMENZA

Nei casi più gravi, i pazienti arrivano a presentare quadri clinici caratterizzati da declino delle funzioni cognitive, confusione mentale, confabulazione, amnesia anterograda e retrograda che risultano compatibili con diagnosi di sindrome di Korsakoff, encefalopatia di Wernicke e demenza alcol-correlata. (Krabbendam et al. 2000; Saxton et al. 2000)

### IL PROBLEMA DIAGNOSTICO

La demenza alcol-correlata è difficilmente riconoscibile a livello clinico a causa della mancanza di un preciso profilo pato-fisiologico. (Bowden 2010; Moriyama et al. 2006)

Tra le questioni tuttora controverse per il riconoscimento di un quadro clinico univoco, l'eziopatogenesi ha sicuramente un ruolo centrale. Le ipotesi proposte a tale riguardo sono principalmente tre:

- è possibile identificare una demenza alcol-correlata primaria, i cui sintomi sono diretta conseguenza dell'effetto neurotossico dell'etanolo
- i quadri clinici di demenza riscontrati sono riconducibili a una patologia sottostante imputabile all'abuso di alcol (es. deficit di tiamina)
- i quadri clinici di demenza riscontrati sono riconducibili all'interazione di più fattori (ad esempio: neurotossicità dell'etanolo e deficit nutrizionali)

Inoltre nei campioni di soggetti alcolisti sono spesso stati registrati numerosi fattori intervenienti quali traumi cranici, comorbilità per abuso sostanze o disturbi psichiatrici e aumentati fattori di rischio per disturbi cardiovascolari che rendono maggiormente complicato stabilire una relazione certa tra abuso alcolico e danno cerebrale. (Ridley et al. 2013; Gupta et al. 2008)

### PATOFISIOLOGIA DELLA DEMENZA ALCOLCORRELATA

Courville ha descritto (Courville, 1995) una serie di modificazioni della corteccia cerebrale attribuite agli effetti tossici dell'alcol e sottostanti allo stato di deterioramento alcolico. In particolare sono stati riscontrati i seguenti sintomi:

- atrofia progressiva della corteccia dei lobi frontali (associata a opacità e ispessimento delle meningi sovrastanti e a ingrossamento dei ventricoli laterali)



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

- rigonfiamento, picnosi e atrofia pigmentaria delle cellule nervose
- perdita irregolare delle piccole cellule piramidali delle lamine superficiali e intermedie
- degenerazione secondaria e perdita delle fibre nervose.

Tuttavia tali lesioni risultano piuttosto aspecifiche e possono talvolta rappresentare un effetto dell'invecchiamento cerebrale fisiologico o artefatti di analisi. Inoltre nella maggior parte dei casi con diagnosi di demenza alcolica all'autopsia si riscontrano lesioni tipiche di altri processi morbosi (Adams, 1992) quali:

- sindrome di Wernicke-Korsakoff;
- lesioni traumatiche di diversi livelli di gravità;
- encefalopatia anossica epatica;
- idrocefalo comunicante;
- malattia di Alzheimer;
- necrosi ischemica.

### CLINICA DELLA DEMENZA ALCOLCORRELATA

Nell'esperienza clinica sono stati identificati diversi sintomi tipici a livello cognitivo (disturbi dell'attenzione, della concentrazione, della percezione, della memoria, dei movimenti fini e dell'apprendimento verbale), al livello comportamentale (gelosia e diffidenza, scadimento del rigore morale, comparsa di disturbi della personalità e del comportamento, deterioramento delle prestazioni lavorative, della cura personale e delle abitudini di vita, disorientamento) e a livello fisico (dilatazione dei capillari della cute e della faccia, aspetto edematoso, afflosciamento dei muscoli, gastrite cronica, tremiti e attacchi convulsivi ricorrenti). Sono stati identificati fondamentalmente due markers diagnostici:

- Tests Neuropsicologici: performances ridotte in percentuale variabile dal 50 al 70%;
- TAC/RMN alterazioni evidenziabili: ingrandimento degli spazi liquorali esterni a livello frontoparietale, delle cisterne e degli spazi liquorali; (Kunze, 1996).

Studi neuroradiologici (RMN) mostrano una parziale reversibilità dell'atrofia cerebrale con l'astinenza (Kurze, 1998). L'astinenza risulta l'unico trattamento terapeutico possibile (Vizioli, 1992).



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

## 1.4 I PREDITTORI DEL DANNO

Il deficit neuro cognitivo alcol correlato, così come la sua parziale reversibilità, è stato dunque dimostrato in numerosi studi (Reed et al., 1992; Rourke and Loberg, 1996; Rourke and Grant, 1999; Oscar-Berman, 2000; Sullivan et al., 2000a; Sullivan et al., 2000b).

Data la complessità dei pattern di abuso e l'estrema eterogeneità dei campioni esaminati in letteratura, rimangono tuttora da chiarire i fattori premorbosi, di comorbidità e intrasoggettivi che possano spiegare i diversi profili neuropsicologici riscontrati in pazienti alcol dipendenti durante le fasi di disintossicazione e di astinenza. (Parsons and Nixon, 1993; Rourke and Loberg, 1996; Oscar-Berman, 2000; Sher et al., 2005).

Tra le comorbidità più frequentemente riscontrate si evidenzia tabagismo (York and Hirsch, 1995; Daepfen et al., 2000; John et al., 2003; Room, 2004; Friend and Pagano, 2005), codiagnosi mediche quali ipertensione (Klatsky, 1996; daLuz and Coimbra, 2001; Parekh and Klag, 2001), disturbi delle arterie coronarie (Hennekens, 1996; Tegos et al., 2001; Stinson et al., 2005), epatite C (Stein, 1999; Mertens et al., 2003), cirrosi epatica (Mertens et al., 2003; Stinson et al., 2005) e diabete di tipo 2 (Mansell et al., 2006).

Particolare attenzione è stata posta alla presenza di codiagnosi psichiatriche, in particolare sono state riscontrate codiagnosi con disturbi d'ansia (Kranzler and Rosenthal, 2003; Hasin et al., 2007), disturbi dell'umore (Raimo and Schuckit, 1998; Gilman and Abraham, 2001; Hasin and Grant, 2002; Lukassen and Beaudet, 2005; Hasin et al., 2007), disturbo di personalità borderline o antisociale (Kranzler and Rosenthal, 2003; Sher et al., 2005; Hasin et al., 2007). Viene spesso riscontrato un abuso di ulteriori sostanze illecite in particolare cannabis, cocaina, meta anfetamine e oppioidi (Wagner and Anthony, 2002; Degenhardt and Hall, 2003; Stinson et al., 2005).

Gli studi condotti su pazienti non alcol dipendenti hanno dimostrato impatto negativo sulla neuro cognizione della presenza di disturbi medici (Hazell and Butterworth, 1999; Gispén and Biessels, 2000; Hilsabeck et al., 2002; Forton et al., 2003; Manolio et al., 2003), psichiatrici (Veiel, 1997; Kramer-Ginsberg et al., 1999; Benes, 2000; Costa et al., 2000; Kanner, 2004; Campbell and MacQueen, 2006; Yildiz-Yesiloglu and Ankerst, 2006; Glahn et al., 2007) e dell'uso di sostanze (Davis et al., 2002; Nordahl et al., 2003; Hester and Garavan, 2004; Lundqvist, 2005; Nordahl et al., 2005). Per controllare l'impatto di possibili fattori confondenti, i pazienti alcol dipendenti con comorbidità vengono spesso esclusi dalle indagini sui deficit alcol correlati (Glenn et al., 1993; Oscar-Berman, 2000; Rosenbloom et al., 2005); tuttavia gli studi epidemiologici hanno dimostrato come tali fattori siano in realtà ineludibili, data alta prevalenza (Mertens et al., 2003; Mertens et al.,



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

2005; Stinson et al., 2005; Hasin et al., 2007). La possibilità di includere soggetti alcol dipendenti con comorbilità aumenta la rilevanza clinica e la generalizzabilità dei dati (Grant et al., 1984; Ham and Parsons, 2000; Rosenbloom et al., 2005).

Tra I fattori predittivi per lo sviluppo di un deficit neuropsicologico sono stati posti in particolare rilevanza età, scolarità, trauma cranico e sintomi depressivi (Grant et al., 1984; Schafer et al., 1991). Parson e colleghi hanno riportate che disturbi della condotta in età evolutiva, sintomi depressivi e comportamenti antisociali possono predire la performance neuropsicologica valutata a 3 e a 6 settimane di astinenza (Glenn et al., 1993; Ham and Parsons, 2000).





# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

## CAPITOLO 2 : ASSETTO GENETICO E PREDISPOSIZIONE AL DECADIMENTO COGNITIVO

Le demenze, in particolare la demenza di Alzheimer e la demenza frontotemporale, sono definite come disturbi neurodegenerativi caratterizzati da deterioramento cognitivo associato ad alterazioni psicologiche e comportamentali. Gli studi comparativi mostrano quadri clinici distinti, con differenti pattern di alterazione a livello cerebrale e diversi quadri di deficit neuropsicologico. (Lorenzi et al 2010) Tuttavia, un crescente numero di studi sottolinea la sovrapposibilità delle alterazioni biochimiche riscontrate nei due disturbi, imputabile ad un comune assetto genetico. (Deutsh et al 2006) Pertanto lo studio dei sistemi genetici che sottostanno alla trasmissione catecolaminergica, in particolare dopaminergica e serotoninergica, risulta essere un campo di indagine prioritario al fine di incrementare le conoscenze sui pathway biologici implicati nel deterioramento cognitivo, sui quali l'abuso di alcol sembra svolgere una notevole azione ingravescente.

Nel presente studio ci si è focalizzati sui seguenti polimorfismi come fattori predisponenti ad un maggiore deterioramento cognitivo, in interazione con l'abuso di alcol:

- 1- Gene codificante per il trasportatore della serotonina (SERT)- Polimorfismo SERTPR
- 2- Gene codificante per il recettore serotoninergico 5HT1A - Polimorfismo rs6295
- 3- Gene codificante per le cateto- O- metiltrasferasi (COMT)- Polimorfismo rs4680
- 4- Gene codificante per la glicogeno sintetasi chinasi - 3 $\beta$  (GSK3BETA) -Polimorfismo rs334558
- 5- Gene codificante per la saitoina - Polimorfismo rs62063857





## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

### 1) Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (SERTPR) - (Heils et al. 1996)

Uno studio condotto da Ramamoorthy e colleghi (1993) ha permesso di identificare e clonare il gene codificante per il trasportatore della serotonina, localizzato sul cromosoma 17q11.1-q12. Il gene è composto da 14 esoni e misura 31 kb (kb= 1000 paia di basi = 1000 nucleotidi) (Lesch et al., 1994). In uno studio successivo Heils (1996) isola il polimorfismo nella regione deputata al controllo della trascrizione, SERTPR, dimostrando che la regione polimorfica si colloca a 1kb dal sito di inizio della trascrizione ed è composto da 6 elementi ripetitivi che consistono nella inserzione o delezione di 44 basi azotate con elementi ripetuti (da 6 a 8). Lesch et al (1996) hanno denominato tale regione 5-HTTLPR o SERTPR e nello studio condotto è emerso che l'attività basale della variante lunga di tale gene era superiore rispetto a quello della variante corta (più del doppio). Serretti e colleghi (2005) hanno sottolineato come tale polimorfismo, in combinazione con altri fattori genetici e ambientali, sia coinvolto nella risposta alle terapie antidepressive. Questo polimorfismo è stato candidato come potenziale fattore di rischio per la demenza, poichè numerose evidenze ricavate da biopsie e studi post-mortem in pazienti con deficit di trasmissione serotoninergica sono risultate paragonabili ai quadri riscontrati in pazienti con demenza di Alzheimer.

### 2) HTR1A Polimorfismo rs6295 (Erdmann et al., 1995)

Il recettore HTR1A (hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1A) è coinvolto nel controllo dell'attività dei neuroni serotoninergici ed è composto da 422 aminoacidi, per un peso molecolare di 46107 Dalton. Il gene HTR1A non ha introni ed è localizzato sul cromosoma 5q11.2-q13. Il polimorfismo rs6295 è stato riscontrato per la prima volta in soggetti affetti da depressione maggiore, disturbo di panico e disturbi nevrotici (Lemondetal.,2003; Le Francois et al.,2008). Appare coinvolto in una ridotta risposta a trattamenti antidepressivi e antipsicotici (Le Francois et al.,2008) e modula il comportamento esplorativo e le risposte collegate alla paura connessa ad uno stimolo. Numerosi studi mettono in relazione le demenze con alterazioni della trasmissione serotoninergica. Sebbene non esista un legame univoco tra alterazione a livello serotoninergico e un determinato cluster comportamentale, si può affermare con relativa certezza che tale alterazione contribuisca ai sintomi non cognitivi riscontrati nelle demenze; in particolare è stato ipotizzato tale legame con riferimento a comportamenti aggressivi e sintomi psicotici.



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Nella tabella 1 –da Lanctôt, Herrmann, Mazzotta 2001 – vengono riassunti i legami tra alterazioni della trasmissione serotonergica e i sintomi comportamentali e psicologici riscontrati nella demenza.

**TABLE 1. Potential role for serotonin (5-HT) receptor subtypes in behavioral and psychological symptoms of dementia**

Receptor	Associated Symptom	Changes in Alzheimer's Disease
5-HT <sub>1</sub>		↓ frontal, temporal, hippocampus, amygdala <sup>15,23,25,30</sup>
1A	Aggression Anxiety Depression Sexual behavior	↓ frontal <sup>31</sup>
1D, 1E, 1F	None known	Unknown
5-HT <sub>2</sub>		
2A	Anxiety	↓ frontal, temporal, cingulate, hippocampus, amygdala <sup>23,30,35,36,48,230</sup>
2B	Depression Hallucinations Sleep disturbance	Unknown
2C	Anxiety Depression Learning deficit Psychosis	Unknown
5-HT <sub>3</sub>	Anxiety Psychosis	↔ amygdala and hippocampus <sup>40</sup>
5-HT <sub>4</sub>	Anxiety Cognition Emotion Learning deficit Sleep disturbance	Unknown
5-HT <sub>5,6,7</sub>	None known	Unknown



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

### 3) GENE COMT Polimorfismo rs4680 (Lachman et al. 1996)

Il polimorfismo rs4680 del gene catecol-O-metiltransferasi (COMT), responsabile della degradazione metabolica della dopamina e noradrenalina, è caratterizzato da una sostituzione di valina (Val) con metionina (Met) nella posizione 108 (COMT solubile)/158 (COMT transmembrana) della catena aminoacidica, ed è noto influenzare l'attività dell'enzima COMT secondo un pattern trimodale: alta attività enzimatica negli individui omozigoti Val/Val, attività intermedia negli eterozigoti Val/Met e bassa attività enzimatica negli omozigoti Met/Met. Il ruolo di questo polimorfismo è stato indagato in relazione alla risposta alla terapia in soggetti affetti da schizofrenia, con particolare riferimento all'andamento delle funzioni cognitive (Bosia et al. 2007). I risultati ottenuti mostrano un'interazione significativa tra il polimorfismo COMT e il trattamento farmacologico nel determinare il miglioramento delle funzioni cognitive in seguito a riabilitazione tramite cognitive remediation therapy (CRT).

Diverse evidenze supportano l'ipotesi di tale interazione:

- i farmaci antipsicotici hanno azione diretta sulla trasmissione dopaminergica, coinvolta nella modulazione della performance cognitiva (seppur non con modalità lineari) e a sua volta modulata dal genotipo COMT;
- è noto che i farmaci antipsicotici hanno differenti effetti sull'attività della corteccia prefrontale; cambiamenti di tale attività sono stati riscontrati sia in pazienti sottoposti a cognitive remediation therapy che in pazienti con diverse varianti del genotipo COMT.
- È stato riscontrato uno specifico effetto della terapia farmacologica su fattori neurotrofici, influenzati anche dall'espressione del genotipo COMT probabilmente attraverso meccanismi epigenetici (Witte et al., 2012).
- I pazienti con genotipo COMT Val/Val migliorano con la cognitive remediation therapy solo se associata a trattamento farmacologico con clozapina (potenziamento dell'azione dopaminergica)
- I pazienti che presentano allele Val mostrano performance cognitive peggiori (Goldberg et al., 2003), probabilmente riconducibili alla ridotta disponibilità dei recettori D1 nella corteccia prefrontale, causa di disregolazione nell'attività dopaminergica e conseguentemente di alterazioni nelle funzioni prefrontali (Slifstein et al., 2008).



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

4) Glicogeno sintetasi chinasi - 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) : Polimorfismo rs334558 (Russ et al.,2001)

La glicogeno sintetasi chinasi - 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) è coinvolta nella fosforilazione di diverse proteine nucleari e citoplasmatiche, incluse tau e beta-catenina. Depositi anomali di proteina tau iperfosforilata sono considerati marker di diverse demenze incluso AD; inoltre circa il 10% delle demenze frontotemporali con aggregazione familiare sembrano collegate a mutazioni del gene tau. Gli studi condotti su modelli animali hanno individuato nella tau-chinasi un possibile fattore di suscettibilità per i disturbi neurodegenerativi e le demenze negli umani, in particolare in assenza di una mutazione del gene tau. (28) In particolare, gli studi condotti in popolazioni differenti e utilizzando sia studi familiari che studi caso-controllo sembrano indicare che il polimorfismo risulta associato alla demenza di Alzheimer e alla demenza frontotemporale.

Il polimorfismo rs334558, composto da 18 basi azotate sull'esone 1 del gene, sembra avere un effetto funzionale poiché risulta essere coinvolto nell'espressione e/o nello splicing del gene.

Diversi studi dimostrano l'importanza di questi polimorfismi a livello clinico.

- Il polimorfismo rs334558 influenza il volume di sostanza grigia a livello dei lobi temporali in pazienti affetti da schizofrenia; in particolare, i soggetti portatori dell'allele C mostrano un maggior volume dell'area 21 di Brodmann. (4)
- Le mutazioni nei loci rs334558 del gene sono coinvolti nelle alterazioni funzionali riscontrate nel deterioramento cognitivo lieve. Attivazioni disfunzionali nel giro frontale superiore destro sono maggiormente comuni nei soggetti portatori dell'allele T. Un deficit cognitivo e mnesico rappresenta un fattore di rischio per la demenza di Alzheimer, rischio che risulta- aumentato per i portatori dell'allele T. [5].



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

### 5) GENE SAITAINA (Q7R SNP) : Polimorfismo rs62063857

Conrad e colleghi hanno identificato il gene polimorfico della saitoina (STH), la cui proteina è composta da 128 aminoacidi e localizzato sull'introne 9 del gene MAPT. Il gene MAPT codifica la proteina tau, maggior costituente dei microtuboli che collassano e formano i fasci neuro fibrillari tipicamente riscontrati nella demenza di Alzheimer. Il polimorfismo rs62063857 risulta da una sostituzione (A x G) nel locus 224. Una aumentata presenza del polimorfismo è stata riscontrata in esordi tardivi di AD, ma tali risultati non sono facilmente replicabili. (11-12-13-14) Il coinvolgimento della saitoina nel deterioramento cerebrale tuttavia rimane dubbio; diversi studi infatti non hanno riscontrato un'associazione tra la presenza del gene e un aumentato rischio per la demenza di Alzheimer (Cook et. al 2002). Inoltre il coinvolgimento del gene nella variabilità dei sintomi della demenza rimane inesplorato. La distribuzione dell'mRNA della Saitoina nei tessuti umani è sovrapponibile a quella del gene MAPT, con un'elevata concentrazione nei muscoli, nella placenta e nei tessuti cerebrali fetali ed adulti (in particolare lobo temporale, ipotalamo, midollo e cordone spinale) [11] . Si potrebbe quindi pensare a ruoli indipendenti o complementari dei due geni nella fisiologia – e conseguentemente nel fenotipo- della demenza di Alzheimer.



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

## CAPITOLO 3: MATERIALI E METODI

### METODOLOGIA DI ANALISI GENETICA

Il DNA dei soggetti è stato estratto manualmente da sangue intero utilizzando il kit “ Illustra blood genomicPrep Midi Flow” (GE Healthcare, Milano, Italia). Ogni polimorfismo selezionato è stato analizzato mediante la Reazione a Catena della Polimerasi (PCR). Una parte del prodotto della PCR è stato analizzato utilizzando l'elettroforesi su gel di agarosio, dove il DNA sarà visibile grazie alla colorazione con Etidio Bromuro. Il prodotto di PCR è stato analizzato con un metodo scelto in base al tipo di polimorfismo oggetto di studio (Variable number of tandem repeats, VNTR o Restriction fragment Length Polymorphism, RFLP oppure analisi al sequenziatore).

### **Gene HTR1A - Polimorfismo rs6295**

La PCR è stata effettuata con in seguenti primers:

5-CCC AGA GTG GCA ATA GGA GA-3 and 5-CCG TTT TGT TGT TGT TGT CG- 3.

La PCR è stata effettuata su 10 µl contenenti 150 ng di DNA genomico , 5 Pmol di ciascun primer, 10 nmol di dNTPs, 10× HotMaster Taq Buffer e 0.5 U di HotMaster Taq DNA Polymerase (Eppendorf, Milan, Italy)

La polimerasi è stata effettuata con ABI 9700 PCR thermal-cycler (Applied Biosystems, APPLERA)

Con le seguenti modalità, ripetute per 35 cicli:

- step a 94°C per 5 minuti,
- step a 94°C per 35 secondi
- step a 62°C per 35 secondi
- step a 70°C per 45 secondi
- step a 70°C per 10 minuti

Il frammento di DNA espanso è stato purificato con il Multi-Screen Colum Loader (MILLIPORE), riempito con Sephadex G-50 (Sigma-Aldrich's) per rimuovere i residui dei reagenti PCR.



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Una parte del prodotto purificato è stato usato per la sequenziatura, avvenuta con the DYEnamic ET Dye Terminator Cycle Sequencing Kit (GE Healthcare, Milan, Italy).

Dopo la purificazione il prodotto è stato sequenziato, in condizioni standardizzate, con MegaBace 500 genetic analyzer (GE Healthcare, Milan, Italy)

### **Gene GSK3BETA -Polimorfismo rs334558**

Per identificare questo polimorfismo è stata effettuata una PCR con i seguenti primers

5' GACGTCCGTGATTGGCTC 3' e 5' AGCCCAGAG CCCTGTCAG 3'.

La reazione è stata effettuata su 10 µl contenenti 150 ng di DNA genomico , 5 pM di ciascun primer, 200 µM di dNTP, 10 × HotMaster Taq Buffer, 5 U of HotMaster Taq DNA Polymeras, e 0.5 µl di soluzione di Dimethyl Sulfoxide (DMSO) (Sigma-Aldrich, Milan, Italy) con la seguente modalità, ripetute per 35 cicli :

- step a 94 °C per 2 minuti
- step a 94 °C per 20 secondi
- step a 60°C per 10 secondi
- step a 70 °C per 25 secondi
- step a 70°C per 10 minuti

Una parte del prodotto della PCR è stato digerito con Alu I (New England Biolabs, England, UK); i frammenti sono stati separati in gel di agarosio.

### **Gene COMT – Polimorfismo rs4680**

La PCR è stata effettuata con I seguenti primers:

5'-ACT GTG GCT ACT CAG CTG TG-3', 5'-CCT TTT TCC AGG TCT GAC AA-3'.

La reazione è stata effettuata su 10 µl contenenti 150 ng di DNA genomico, 5 pM di ciascun primer, 10 nmol di dNTPs' mix, 10 × HotMaster Taq Buffer e 0.5 U di HotMaster Taq DNA Polymerase





## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

(Eppendorf, Milan, Italy). Il segmento amplificato è stato purificato con Multi-Screen Colum Loader (MILLIPORE), utilizzando Sephadex G-50 (Sigma-Aldrich's) per rimuovere i residui dei reagenti per la PCR.

Una parte del prodotto PCR purificato è stato utilizzato per la reazione usando DYEnamic ET Dye Terminator Cycle Sequencing Kit (GE Healthcare, Milan, Italy) Il frammento ottenuto è stato poi sequenziato in condizioni standardizzate con MegaBACE 500 genetic analyzer (GE Healthcare, Milan, Italy)

### Gene SERT-PR

Per identificare questo polimorfismo è stata effettuata una PCR con i seguenti primers:

50-GGC GTT GCC GCT CTG AAT GC-30 and 50-GAGGGACTG AGCTGG ACAACC AC-30.

La reazione è stata eseguita dal ABI 9700 PCR thermalcycler (Applied Biosystems, APPLERA) con le seguenti modalità, ripetute per 35 cicli :

- step a 94 °C per 2 minuti
- step a 94 °C per 35 secondi
- step a 61°C per 30 secondi
- step a 70 °C per 65 secondi
- step a 70°C per 8 minuti

Il prodotto della PCR è stato digerito con Alu I (New England Biolabs, England, UK); i frammenti sono stati separati in gel di agarosio 3.5%( Seakem agarose gel with ethidium bromide) . I frammenti sono stati analizzati con luce ultravioletta. L'allele lungo risulta composto da 528 basi azotate; l'allele corto da 484.



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

### Gene SAITAINA

Per identificare questo polimorfismo è stata effettuata una PCR con i seguenti primers:

50-CCC TGT AAA CTC TGA CCA CAC-30 e 50-ACA GGG AAG CTA CTT CCC ATG-30.

La reazione è stata eseguita dal ABI 9700 PCR thermalcycler (Applied Biosystems, APPLERA) con le seguenti modalità, ripetute per 35 cicli :

- step a 94 °C per 3 minuti
- step a 94 °C per 30 secondi
- step a 60°C per 30 secondi
- step a 70 °C per 30 secondi
- step a 70°C per 6 minuti

Il prodotto della PCR è stato digerito con *HinfI* (New England Biolabs, England, UK) a 37°C; i frammenti sono stati separati in gel di agarosio 3 %

A seconda della presenza di uno o due siti di restrizione *HinfI*, sono stati prodotti due (allele A o allele Q) o tre frammenti (allele G o allele R).



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

## ASSESSMENT CLINICO E BATTERIA TESTALE

### RACCOLTA DATI ANAMNESTICI

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione psichiatrica per raccogliere seguenti informazioni:

- nome
- età
- sesso
- scolarità
- presenza codiagnosi psichiatriche
- presenza di codiagnosi neurologiche
- valutazione presenza/assenza abuso alcol attuale o pregresso
- valutazione presenza/assenza abuso attuale o pregresso di altre sostanze
- terapie assunte
- familiarità psichiatrica
- familiarità per condotte di abuso

I pazienti sono stati esclusi dallo studio in presenza delle seguenti condizioni:

- Codiagnosi psichiatrica (differente dall'abuso di altre sostanze)
- Codiagnosi neurologiche (es. trauma cranico)
- Lingua madre diversa dall'italiano
- Presenza di deficit sensoriali che non permettessero svolgimento del test
- Rifiuto al consenso informato



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

I pazienti inclusi sono stati sottoposti a valutazione neuropsicologica

## LA BATTERIA TESTALE

### Milan Overall Dementia Assessment (MODA)

Il MODA è stato concepito e modellato sul quadro cognitivo dei deficit neuropsicologici della malattia di Alzheimer, con lo scopo di completare, in termini quantitativi, la descrizione neuropsicologica di un paziente che viene esaminato per un sospetto di demenza.

Il MODA è strutturato come una rating scale ed è composto da tre sezioni: una sezione “orientamenti”, una sezione “autonomia” ed una testistica.

#### I Sezione: orientamenti

Test di Orientamento Temporale

Test di Orientamento Spaziale

Test di Orientamento Personale

Test di Orientamento Familiare

#### II Sezione: autonomia nel quotidiano

Scala di Autonomia

#### III Sezione: test neuropsicologici

Apprendimento Reversal

Test Attenzionale

Intelligenza Verbale

Raccontino

Test di Produzione di Parole

Test dei Gettoni

Agnosia Digitale

Agnosia Costruttiva

Street's Completion Test



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Sulla base del punteggio ottenuto è possibile:

- Affermare la normalità o il rischio di non normalità cognitiva;
- Fornire una misura, nel caso di un punteggio che si colloca sotto il limite della normalità, del deterioramento cognitivo del paziente.

Non è possibile trarre conclusioni sullo stato cognitivo del paziente esaminato confrontando tra loro i punteggi nelle tre sezioni o i punteggi dei singoli subtest della terza sezione. Le stime di queste misure, infatti, sono state ottenute su un numero troppo esiguo di elementi e le differenze di scala e difficoltà tra le varie prove non le rendono tra loro confrontabili.

I limiti di tolleranza unidirezionali per il 5% inferiore della popolazione, calcolati sui punteggi aggiustati con protezione del 95% sono:

limite esterno =  $<85.5$  (giudizio di non normalità)

zona incerta = da 85.5 a 89.0 (borderline)

limite interno =  $>89.0$  (giudizio di normalità)



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

## Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)

La BACS è una batteria, strutturata per valutare le funzioni tipicamente compromesse nei disturbi processuali e composta da 6 differenti sub test :

1) Richiamo di lista di parole Questo subtest valuta la capacità di memoria e apprendimento verbale. Al paziente vengono presentate 15 parole ed è richiesto di ripeterne quante più possibile, in qualsiasi ordine. Questa procedura è ripetuta 5 volte. Viene misurato il numero di parole rievocate in ciascun trial. Tempo richiesto: 7 minuti

2) Riordinamento di sequenze di cifre - Questo subtest valuta la capacità di working memory .Al paziente vengono letti gruppi di numeri (per esempio: 9, 3, 6) di lunghezza crescente, al ritmo di una cifra al secondo. Successivamente gli viene chiesto di ripetere allo sperimentatore i numeri in ordine crescente. Il test si compone di 28 gruppi di numeri, che vanno da un minimo di due a un massimo di 8 cifre. Viene misurato il numero di risposte corrette. Tempo richiesto: 5 minuti

3) Compito motorio dei gettoni - Questo subtest valuta la capacità di coordinazione e velocità psicomotoria Si posizionano davanti al paziente 100 gettoni di plastica disposti in modo tale che non ve ne siano di sovrapposti e gli viene chiesto di riporne in un contenitore il maggior numero possibile in 60 secondi, afferrandone uno solo con ogni mano e facendo attenzione a non farli scivolare sul bordo del tavolo. Viene misurato il numero di gettoni posti nel contenitore durante i primi 30 secondi e gli ultimi 30 secondi. Tempo richiesto: 3 minuti

4) Associazione simboli a numeri - Questo subtest valuta la velocità di processazione: delle informazioni. Il paziente riceve una legenda che spiega che ad alcuni simboli unici corrispondono individualmente i numeri da 1 a 9. Gli viene chiesto di inserire il numero corrispondente al di sotto di una serie di simboli il più velocemente possibile. C'è un limite di 90 secondi. Viene misurato il numero di item corretti. Tempo richiesto: 3 minuti



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

5) Produzione di parole - Questo subtest valuta la capacità di fluency verbale. Il sub test permette di indagare separatamente diverse componenti della funzione. Fluency semantica (2 minuti): al paziente vengono dati 60 secondi per nominare quante più parole possibile all'interno di una categoria data (nella versione A "oggetti al supermercato", nella versione B "animali"). Fluency letterale (3 minuti): in due trial separati, al paziente vengono dati 60 secondi per nominare quante più parole possibili che cominciano con una determinata lettera (F e R nella versione A, T e M nella versione B). Viene misurato il numero di parole generate. Tempo richiesto: 5 minuti

6) Torre di Londra - Questo subtest valuta la capacità di pianificazione, vista come componente delle funzioni esecutive. Il paziente guarda due figure contemporaneamente. Ogni figura mostra 3 palline di colori diversi infilate da tre asticelle verticali in modo variabile, in combinazione di posizione diversa per ogni colore in ciascuna figura. Il paziente deve dire qual è il minor numero possibile di spostamenti necessari per posizionare le palline della figura A in modo uguale a quelle della figura B, senza poter segnare i passaggi con le dita, in un tempo massimo di 20 secondi per ogni figura. Ogni versione del test è composta da 20 figure più 2 supplementari da somministrare solo nel caso in cui il paziente risponda correttamente a tutte le domande precedenti. Viene misurato il numero di risposte corrette. Tempo richiesto: 7 minuti

I dati normativi si riferiscono a un campione di 204 soggetti italiani sani stratificati per sesso, età e scolarità. Tali dati sono stati calcolati usando il metodo statistico dei Punteggi Equivalenti, utilizzato anche nelle tarature italiane di precedenti test neuropsicologici (Stroop Task, WCST, Trail Making Test ecc.). Il vantaggio di questo metodo consiste nella possibilità di usare dei punteggi standardizzati su 5 livelli (i Punteggi Equivalenti, cioè 0 = patologico, 1 = borderline, 2, 3, 4 = normale). In questo modo è possibile successivamente confrontare direttamente tra di loro test diversi al netto dell'effetto di età, sesso ed educazione.





# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

## Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Il Wisconsin Card Sorting Test (WCST) è volto a misurare le funzioni esecutive, in particolare la flessibilità cognitiva. Per la sperimentazione è stata somministrata una versione computerizzata. Ai soggetti è stato richiesto di associare le carte a uno dei quattro modelli possibili trovando il criterio corretto (criteri possibili: forma, colore, numero) impostato dal programma e automaticamente modificato dopo 10 risposte corrette. Il WCST rappresenta un indice della capacità soggettiva di formulare categorie logiche e dell'abilità di passare da una categoria all'altra in base allo stimolo ricevuto (feedback positivo o negativo del programma alla risposta scelta) Tale funzione è correlata al funzionamento della corteccia frontale (Milner, 1963; Robinson et al., 1980.), in particolare dei circuiti dorso laterale prefrontale e dei gangli basali (Goldberg and Weinberger, 1988; Berman and Weinberger, 1990.) Il punteggio è stato ottenuto dal numero di errori perseverativi registrato dal programma.

## Continuous Performance Test (CPT)

Il Continuous Performance Test (CPT) è volto a misurare la capacità di attenzione sostenuta. La versione utilizzata -AX- è stata modificata da Stratta (BIBLIO); le lettere compaiono in modo continuo sul display e i soggetti ricevono l'istruzione di rispondere schiacciando il tasto chiave (zero) solo quando la lettera X compare subito dopo la lettera A. Ogni lettera appare per 200 ms e i soggetti hanno 1 secondo a disposizione per la risposta. Vengono presentati 150 stimoli in un arco temporale di 10 minuti. Il computer fornisce un feedback sonoro per le risposte sbagliate. Il punteggio è stato ottenuto dal numero di stimoli missed registrato dal programma.



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

## CAPITOLO 4: ANALISI

Il campione di popolazione in oggetto è composto da 143 soggetti, 93 maschi e 50 femmine (Tab.1).

L'età media del campione è di  $47,90 \pm 10,83$  e la media della scolarità è di  $12,98 \pm 8,24$ .

Tabella 1

Sesso ( $\chi^2 = ns$ )	n	%
M	93	65
F	50	35

Tabella 1: Composizione del campione

Dalle indagini svolte sul campione è emerso che il 40% dei soggetti (N: 58) presenta un poliabuso attuale di alcool e farmaci e che il 30% (N:44) abusa di farmaci attualmente. Si evidenzia inoltre per il 18% dei soggetti (N:27) un uso attuale di sostanze illecite. (Tabella 2 )

Dallo stesso si evidenzia che il 41% (N: 57) dei soggetti ha avuto comportamenti di poliabuso in passato e che il 30% (N:43) dei pazienti ha abusato di farmaci, per quanto riguarda l'uso di sostanze illecite il 44% (N: 64) riferisce un uso nel passato. (Tabella 3)

Tabella 2

Poliabuso attuale	n		Abuso farmaci attuale		n		Uso sostanze illecite attuale		n	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	77	53	0	91	63	0	108	75		
1	58	40	1	44	30	1	27	18		
Missing data	8	7	Missing data	8	7	Missing data	8	7		

Tabella 2: Composizione del poliabuso attuale



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Tabella 3

Poliabuso passato	n		Abuso farmaci passato		n		Uso sostanze illecite passato	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0	35	24	0	89	62	0	69	48
1	57	41	1	43	30	1	64	44
Missing data	51	35	Missing data	11	8	Missing data	10	8

Tabella 3: Composizione del poliabuso passato

Dalle analisi del campione si evince come l'onset per l'uso di alcool (99 soggetti), in media, sia di 30,78 anni con una deviazione standard di 13,49; per l'uso di farmaci (36 soggetti) sia di 36,11 con deviazione standard di 15,82. Per quanto riguarda le sostanze illecite l'onset, in media, è di 20,90 con una deviazione standard di 13,58 (42 soggetti). (Tabella 4)

Tabella 4

	Media	s.d.	n
Onset alcool	30,78	13,49	99
Onset abuso farmaci	36,11	15,82	36
Onset uso sostanze illecite	20,90	13,58	42

Tabella 4 : età di esordio dell'abuso

La variabile poliabuso è stata ulteriormente indagata.

Dall'indagine svolta emerge come 40 soggetti abusino in di alcool e farmaci, 27 soggetti assumono attualmente alcool e sostanze illecite e 12 soggetti utilizzano in concomitanza alcool, farmaci e sostanze illegali.



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Sono stati indagati aspetti relativi alla familiarità dei soggetti, da cui emerge per quanto riguarda l'uso di alcool, che il 20% dei pazienti presenta una familiarità (Alcool) con parenti di 1° grado e il 30% rispetto a famigliari di 2°.

È stata misurata la familiarità anche in relazione all'uso di sostanze dove si è riscontrato che il 6% dei pazienti aveva una familiarità rispetto all'uso di sostanze in parenti di 1° e del 4% nei parenti di 2°.

È stata valutata inoltre la familiarità psichiatrica generica di 1° e 2° da cui è emerso che il 22% dei soggetti aveva una predisposizione genetica di primo grado e l'11% rispetto ai famigliari di secondo grado.

Tabella 5

Familiarità alcool 1°	n	%	Familiarità alcool 2°	n	%	Familiarità sostanze 1°	n	%	Familiarità sostanze 2°	n	%
0	97	67	0	94		0	116	81	0	119	83
1	28	20	1	30		1	9	6	1	6	4
Missing data	17	13	Missing data	17	13	Missing data	17	13	Missing data	17	13

Tabella 5 : analisi descrittiva della familiarità per uso di sostanze

Tabella 6

Metadoxil ( $\chi^2 = ns$ )	n	%
0	88	62
1	42	30
missing	13	8

Tabella 6 : analisi descrittiva dell'uso del metadoxil



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

È stato inoltre investigato l'uso di Metadoxil nel campione di pazienti, ed è emerso un uso da parte del 30% dei soggetti. (Tabella 6)

Valutazione gravità condizione clinica e psicosociale dei pazienti.

Tabella 7

ASI (n = 91) Cronbach $\alpha$ = 0,99 Average inter-item correlation = 0,99		
	Media	s.d.
medica	1,38	10,56
Lavoro	1,57	10,54
alcool	1,77	10,51
sostanze	1,21	10,57
legale	1,13	10,58
familiarità	1,38	10,56
psichiatrica	1,27	10,57
Totale *	9,74	73,90
*punteggio $\geq 8$ indice gravità di malattia (Consoli, 2012)		

Sono state indagate le seguenti variabili psicometriche tramite l'intervista semi-strutturata ASI (Addiction Severity Index) su 91 soggetti, con  $\alpha$  di Cronbach = 0,99 e Average inter-item correlation di 0,99 (Tabella 7)

Medica: media 1,38, s.d 10,56; Lavoro: media 1,57, s.d 10,54; Alcool: 1,77, s.d. 10,51; Sostanze: media 1,21, s.d 10,57; Legale: media 1,13, s.d. 10,58; Familiarità: 1,38, s.d. 10,56; Psichiatrica: media 1,27, s.d. 10,57. La media totale delle variabili è di 9,74 con deviazione standard di 73,90.

Secondo Consoli (2012) un punteggio  $\geq 8$  è indice gravità della malattia.



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Funzioni cognitive

Tabella 8

		T0		T1			
		Media	s.d.	Media	s.d.	t	p
MODA totale		90,68	4,39	-	-	-	-
BACS	Memoria verbale	3,20	8,34	6,38	17,60		0,12
	Sequenza Numerica	2,84	8,38	5,96	17,68		0,13
	Gettoni	2,51	8,43	5,54	17,75		0,15
	Fluenza	2,72	8,38	5,83	17,71		0,14
	Associazione Simboli numeri	2,10	8,44	5,51	17,77		0,10
	Torre di Londra	3,70	8,32	5,96	17,69		0,28
WCST errori perseverativi		10,82	11,47	7,55	18,87		0,21
CPT numero errori miss		13,22	16,09	7,20	18,57		0,07

Tabella 8: analisi descrittiva dei risultati testali.

Sono state infine calcolate medie e deviazioni standard del campione nei seguenti test neurocognitivi: MODA, BACS, WCST, CPT al Tempo 0 e al Tempo 1 (Tabella 8).

La media totale del test Milan Overall Dementia Assessment (MODA) al tempo 1 è di 90,68 e s.d. uguale a 4,39. Nel Wisconsin card sorting test (WCST) gli errori perseverativi hanno una media di 10,82 con deviazione standard di 11,47 al tempo 0 e media 7,55 con s.d. pari a 18,87 al tempo 1 (p-value=0,21) In ultimo, la media degli errori missed del test attenzionale CPT è di 13,22 al tempo 0 con deviazione standard di 16,09, al tempo 1 la media degli errori risulta essere di 7,20 con s.d di 18,57, (p-value=0,07).

La Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) contiene i seguenti subtest:

Memoria verbale con media 3,20 e s.d. di 8,34 al tempo 0 e con media di 6,38 e s.d. di 17,60 al tempo 1 (p-value = 0,12); Sequenza numerica con media 2,84 e s.d. 8,38 al T0 e M=5,96 e s.d. 17,68 al T1 (p-value = 0,13); Gettoni M=2,51 e s.d. 8,43 al tempo 0 e M=5,54 e s.d. 17,75 al tempo



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

1 (p-value = 0,15); Fluenza M=2,72 e s.d. 8,38 a T0 e M=5,83 e s.d. 17,71 a T1 (p-value = 0,14);  
Associazione simboli-numeri M=2,10 e s.d. 8,44 a T0 e M=5,51 e s.d. 17,77 a T1 (p-value = 0,10);  
Torre di Londra M=3,70 e s.d. 8,32 al T0 e M=5,96 e s.d. 17,69 a T1 (p-value =0,28).







# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

## ANALISI DELLE VARIABILI CLINICHE E DEI RISULTATI TESTALI IN RELAZIONE ALL'ASSETTO GENETICO

### INTRODUZIONE

È stato possibile effettuare un'analisi genetica su 53 pazienti.

Nell'analisi condotta il chi - square test ( $\chi^2$ ) ha permesso di valutare la differenza del genotipo o del singolo allele nel confrontare sia i risultati delle performance neuropsicologiche (classificate in modo binario: deficitario vs non deficitario) che le variabili cliniche prescelte (classificate in modo binario: presente vs assente). La familiarità, raccolta attraverso l'intervista anamnestica, è stata classificata come variabile binaria ed è stata considerata come

- di primo grado
- di secondo grado
- generale (presenza o assenza di familiarità senza distinzione di primo o secondo grado)

La performance dei test neuropsicologici è stata classificata come 0 ( non deficitario - punteggio equivalente tra 2 e 4) o 1 (deficitaria – punteggio equivalente 0 o 1).

Il livello di significatività è stato fissato a 0.05.

Data la ridotta numerosità della frequenza dei singoli alleli, nei casi in cui il  $\chi^2$  è risultato significativo, è stata applicata la correzione di Yates per testarne la validità.

La correzione di Yates riduce il valore del  $\chi^2$  calcolato. La correzione si applica quando il numero di osservazioni è inferiore a 50 (comunque maggiori di 30) oppure se almeno una delle frequenze attese è inferiore a 5.

Il procedimento di calcolo comporta la sottrazione di 0,5 alla differenza fra valori osservati e valori attesi:

$$\chi^2 = \sum \frac{(\text{numero osservato} - \text{numero atteso} - 0,5)^2}{\text{numero atteso}}$$



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

## VARIABILI CLINICHE E ASSETTO GENETICO

- Familiarità per abuso di sostanze

Nell'analisi della relazione tra familiarità per abuso di sostanze e geni candidati non emerge una relazione significativa con HTT / STH / 5HT1a.

È stato necessario approfondire la possibile relazione tra genotipo GSK3 $\beta$ -50 e la variabile indicata.

Tabella 9: frequenze osservate

familiarità sostanze di 1° grado	GSK3 $\beta$ -50 T C	GSK3 $\beta$ -50 T T	GSK3 $\beta$ -50 CC
0 - assente	17	17	4
1 - presente	0	0	2
Totali	17	17	6

Per poter applicare la correzione di Yates è stato necessario accorpate i genotipi (per ottenere tabella 2x2).

Sono stati effettuati i seguenti confronti :

- TC+TT vs CC
- TC+CC vs TT (accorpamento teorico più corretto data rarità del genotipo CC)



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Nel primo caso  $\chi^2$  di Yates è risultato pari a 5,944 con p-value di 0,014. Rimane quindi significativo. Nel secondo caso invece non risulta più significativo ( $\chi^2$  di Yates è risultato pari a 0,638 con p-value di 0,4244)

La relazione tra il genotipo GSK3 $\beta$ -50 e la familiarità per abuso di sostanze richiede quindi ulteriori approfondimenti.

È stata effettuata un'analisi considerando la frequenza dei singoli alleli (Tabella 10)

Tabella 10

familiarità sostanze di 1° grado	GSK3 $\beta$ -50 T	GSK3 $\beta$ -50 C	Totali
0 - assente	51	25	76
1 - presente	0	4	4
Totali	51	29	80

Il  $\chi^2$  di Yates è risultato pari a 4,785 con p-value di 0,029. Rimane quindi significativo.

Il secondo genotipo da approfondire in relazione alla variabile indicata è COMT.

Valutando la presenza di abusatori di sostanze (diverse dall'alcol) senza distinguere tra primo e secondo grado di familiarità, emergono ulteriori dati da considerare con attenzione.

Tabella 11

familiarità	COMT	COMT	COMT
-------------	------	------	------



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

sostanze	AA	GA	GG
0 - assente	2	29	12
1 - presente	0	0	4
Totali	2	29	16

- Per poter applicare la correzione di Yates, i genotipi sono stati applicati in base alla frequenza : AA + GA vs GG.

Il  $\chi^2$  di Yates è risultato pari a 5,564 con p-value di 0,0183. Rimane quindi significativo.

### - Familiarità psichiatrica

È opportuno segnalare che dai dati anamnestici raccolti, i disturbi maggiormente riportati come dati di familiarità rientrano principalmente in due categorie: disturbi dell'umore e disturbi d'ansia.

Nell'analisi della relazione tra familiarità per disturbi psichiatrici e geni candidati non emerge una relazione significativa con HTT, STH, GSK3 $\beta$ -50 e COMT.

È necessario discutere la possibile relazione tra il genotipo 5HT1a e dati raccolti sulla familiarità per disturbi psichiatrici.

Tabella 12

familiarità psichiatrica	5HT1 G	5HT1 C
0 - assente	26	40
1 - presente	14	6
Totali	40	46

Il  $\chi^2$  di Pearson è risultato pari a 5,779 con p-value di 0,0162. Risulta quindi significativo.



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

- Familiarità per abuso di alcol

Nell'analisi della relazione tra familiarità per abuso di alcol e geni candidati non emergono relazioni significative.

### RISULTATI TESTALI E ASSETTO GENETICO

Non emergono relazioni significative tra i geni candidati e le performance riscontrate nel CPT e nei seguenti sub test della BACS:

- Memoria verbale
- Fluenza verbale
- Associazione di simboli a numeri

### SEQUENZA DI NUMERI

La prima relazione da approfondire è la significatività tra il genotipo HTT e il sub test "Sequenza di numeri".

Tabella 13

Sequenza numeri	HTT - SS	HTT - LS	HTT - LL
0 - non deficitario	6	21	4
1 - deficitario	8	6	7
Totali	14	27	11

Il  $\chi^2$  di Pearson è pari a 7,803 con  $p = 0,02$  e 2 gradi di libertà.

Il risultato risulta significativo, ma le celle sono poco numerose. Per testare la validità della relazione i genotipi sono stati accorpati in base alla frequenza ed è stata poi applicata la correzione di Yates.



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Accorpendo i genotipi in base alla frequenza : SS + LS vs LL Il  $\chi^2$  di Yates è risultato pari a 2,028 con p-value di 0,1544 ed è quindi non significativo.

Accorpendo i genotipi in base alla frequenza : LL + LS vs SS, il  $\chi^2$  di Yates è risultato pari a 6,206 con p-value di 0,0127 e rimane significativo.

Il sub test considerato non mostra relazioni significative con gli altri genotipi candidati.

### COMPITO MOTORIO DEI GETTONI

I risultati del sub test di coordinazione psicomotoria mostrano una relazione significativa con il genotipo STH.

Tabella 14

Compito gettoni	STH	STH
PE	AG	AA
0 – non deficitario	15	8
1 - deficitario	8	17
Totali	23	25

Il  $\chi^2$  di Pearson è pari a con  $p = 5,2963$  e 1 grado di libertà. Il  $\chi^2$  di Yates è risultato pari a 4,049 con p-value di 0,044 e risulta significativo.

È stata effettuata un'analisi considerando la frequenza dei singoli alleli

Tabella 15

Compito gettoni	STH	STH
-----------------	-----	-----



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

PE	A	G
0 – non deficitario	31	15
1 - deficitario	42	8
Totali	73	23

Il  $\chi^2$  di Yates è risultato pari a 2,773 con p-value di 0,095 e risulta al limite della significatività.

Il sub test considerato non mostra relazioni significative con gli altri genotipi candidati.

### TORRE DI LONDRA

Il  $\chi^2$  di Pearson è pari a con  $p = 10,1090$  e 2 gradi di libertà.

Il risultato risulta significativo, ma le celle sono poco numerose. Per testare la validità della relazione i genotipi sono stati accorpati in base alla frequenza ed è stata poi applicata la correzione di Yates.

Tabella 16

Torre di Londra	HTT	HTT	HTT
PE	-	-	-
	SS	LS	LL
0 – non deficitario	10	25	5
1 - deficitario	4	2	6
Totali	14	27	11

Il  $\chi^2$  di Yates è risultato pari a 4,049 con p-value di 0,044 e risulta significativo.

Accorpendo i genotipi in base alla frequenza : SS + LS vs LL Il  $\chi^2$  di Yates è risultato pari a 5,697 con p-value di 0,01 e risulta significativo.



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Accorpendo i genotipi in base alla frequenza : LL + LS vs SS Il  $\chi^2$  di Yates è risultato pari a 0,04 con p-value di 0,841 e risulta significativo.

Il sub test considerato non mostra relazioni significative con gli altri genotipi candidati.

WISC

Tabella 17

WISC	GSK3 $\beta$ -50	
	T	C
0 - non deficitario	34	10
1 - deficitario	23	23
Totali	57	33

Il  $\chi^2$  di Pearson è pari a 7,203 con  $p = 0,007$  e 1 grado di libertà.

Risulta significativo e non è necessario applicare correzioni.

Tabella 18

WISC	5HT1a	
	G	C
0 - non deficitario	27	17
1 - deficitario	20	32
Totali	47	49





## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Il  $\chi^2$  di Pearson è pari a 5,002 con  $p = 0,025$  e 1 grado di libertà.

Risulta significativo e non è necessario applicare correzioni.

Il sub test considerato non mostra relazioni significative con gli altri genotipi candidati.

### CAPITOLO 5 : DISCUSSIONE

La relazione esistente tra abuso alcolico e invecchiamento precoce è un dato presente in letteratura; ad oggi, tuttavia, non sono stati ancora chiaramente dipanati i meccanismi patogenetici coinvolti in un deterioramento cognitivo anticipato.

Una delle azioni attribuite all'alcol è provocata indirettamente dai suoi metaboliti e in particolare dall'acetaldeide che, qualora si accumuli nel sangue, è in grado di agire sulle strutture subcellulari.

L'acetaldeide è in grado di interagire con le amine endogene ( dopamina, serotonina, adrenalina e noradrenalina) dando origine per condensazione ad alcaloidi di neosintesi a cui è riconosciuta un'intensa attività biologica.

Negli animali, ad esempio, tali molecole sembrano avere molteplici meccanismi di intervento sul deterioramento cerebrale, accumulandosi nei granuli contenenti neurotrasmettitori del sistema adrenergico, competendo così con i meccanismi di reuptake delle catecolamine e comportandosi talora come falsi neurotrasmettitori.

Pertanto lo studio dei sistemi genetici che sottostanno alla trasmissione catecolaminergica, in particolare dopaminergica e serotoninergica, risulta essere un campo di indagine prioritario al fine di incrementare le conoscenze sui pathway biologici implicati nel deterioramento cognitivo, sui quali l'abuso di alcol sembra svolgere una notevole azione ingravescente.

Inoltre un consumo eccessivo di alcol sembra avere un impatto su tutti quei sistemi biologici primariamente implicati nell'eziopatogenesi del deterioramento cognitivo, tra i quali la proteina Tau (MAPT) , coinvolta nei processi di neurosviluppo e neurodegenerazione. Tra questi sistemi si annoverano anche i fattori implicati nella regolazione della fosforilazione della proteina Tau (MAPT), quali ad esempio la glicogeno sintetasi-chinasi 3 beta (GSK3-beta), poiché l'iperfosforilazione della MAPT rappresenta un noto riscontro patologico nelle demenze.

Non da ultimo, degno di nota è il gene codificante per la Saithoina (STH), un gene all'interno di MAPT, che molti studi recenti indicano come interessante candidata nel deterioramento cognitivo.



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Nel presente studio sono stati evidenziati i diversi effetti dei geni candidati sulla performance neuropsicologica dei pazienti esaminati.

In particolare sono state discusse le seguenti relazioni, risultate significative:

1. Genotipo HTT e il sub test “Sequenza di numeri” – memoria di lavoro
2. Genotipo HTT e il sub test “Torre di Londra” – pianificazione
3. Genotipo STH e il sub test “Compito dei gettoni” – coordinazione psicomotoria
4. Genotipo GSK3 $\beta$ -50 e WISC – funzioni esecutive
5. Genotipo 5HT1a e WISC – funzioni esecutive

Si può quindi notare che la proteina Tau potrebbe avere un ruolo nel decadimento cognitivo alcol correlato, sia attraverso un fattore di regolazione (GSK3 $\beta$ -50) che attraverso la codificazione della Saitoina (STH).

Tale risultato è in contrasto con i dati attualmente presente in letteratura.

Morikawa e colleghi (1999) hanno infatti riscontrato un livello di proteina tau nel liquido cerebrospinali di pazienti alcolisti (dementi e non) comparabile a quello riscontrato nei controlli sani e significativamente inferiore a quello riscontrato in pazienti con demenza di Alzheimer.

Nel presente studio viene inoltre evidenziato il possibile ruolo di alterazioni nella trasmissione serotoninergica nel peggioramento della performance testale. In particolare viene evidenziato un impatto a livello delle funzioni cognitive superiori.

Tale osservazione si allinea con i dati presenti in letteratura; infatti numerosi domini cognitivi sono ormai identificati come sensibili a variazioni della trasmissione serotoninergica.

Schmitt e colleghi (2006) identificano tali funzioni cognitive con memoria di lavoro a lungo termine, funzione attentiva focalizzata e sostenuta e funzioni esecutive necessarie a promuovere



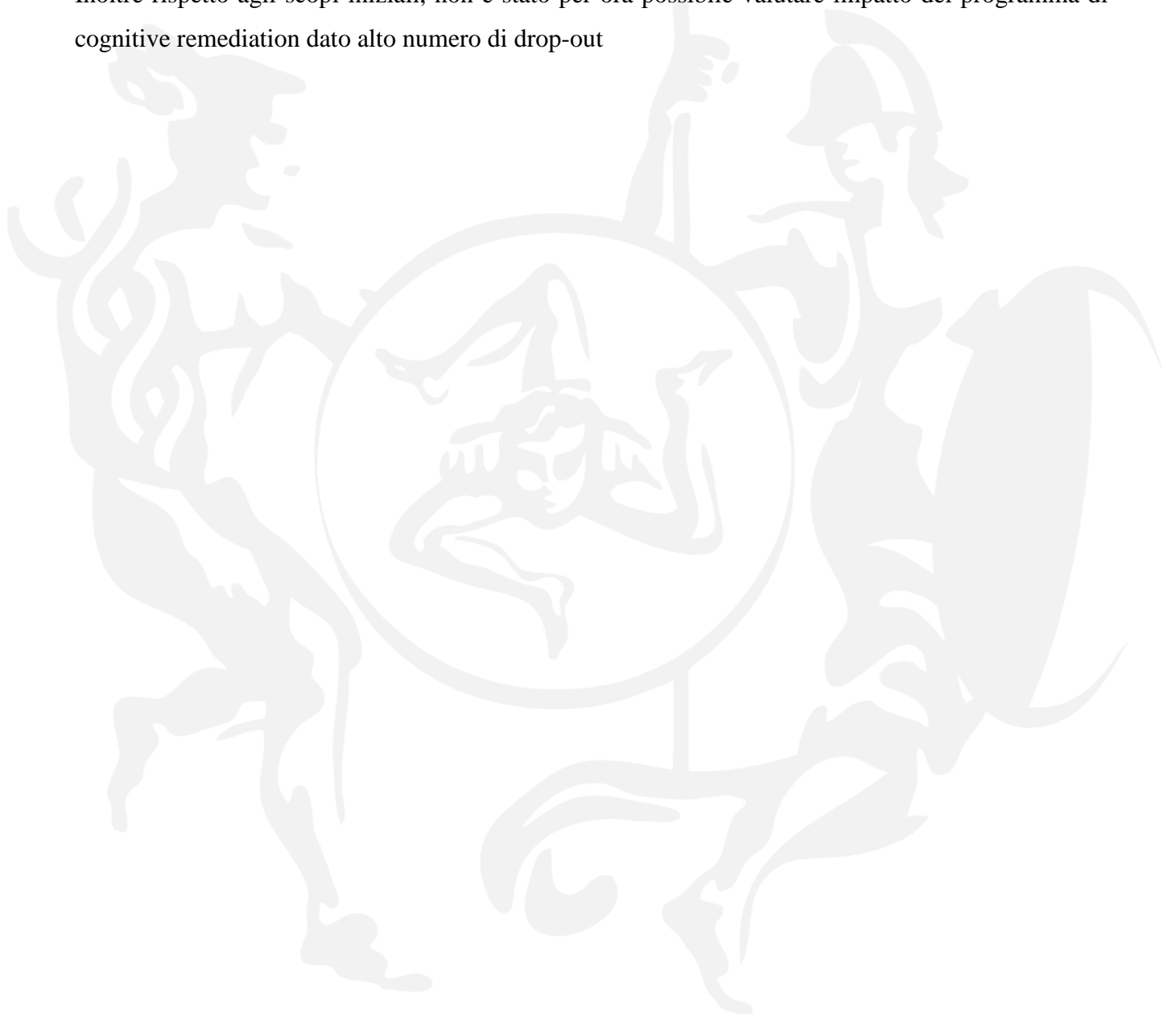
## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

l'adattabilità del comportamento (es. flessibilità cognitiva) e mostrano il coinvolgimento della trasmissione serotoninergica nella modulazione di queste funzioni

Il presente studio, pur evidenziando alcune relazioni significative, è soggetto a numerose limitazioni in particolare legate al ridotto numero di consensi ottenuti per l'analisi genetica.

Tale limitazione non permette maggiori approfondimenti sull'impatto dei geni candidati sul decadimento cognitivo perché non permette il pieno controllo delle variabili cliniche .

Inoltre rispetto agli scopi iniziali, non è stato per ora possibile valutare impatto del programma di cognitive remediation dato alto numero di drop-out





# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

## Bibliografia

Adams WL, Magruder-Habib K, Trued S, Broome HL. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia. Normative data for the Italian population. *Neurol Sci.* 2008 Apr;29(2):85-92

Anselmetti S, Poletti S, Ermoli E, Bechi M, Cappa S, Venneri A, Smeraldi E, Cavallaro R. The prefrontal cortex in schizophrenia and other neuropsychiatric diseases: in vivo physiological correlates of cognitive deficits. *Prog Brain Res.* 1990;85:521-36

Ashburner J., Friston KJ . Voxel-based morphometry -the methods. *Neuroimage* 2000 11:805-21

Ashburner, J., and K.J. Friston. Nonlinear Spatial Normalization using Basis Functions. *Human Brain Mapping*, 1999 7(4):254-266

Ashburner, J., A Fast Diffeomorphic Image Registration Algorithm. *NeuroImage* 2007 38(1):95-113

Baddeley, A.D. *Working Memory.* 1986 Oxford: Clarendon Press.

Bowden, S.C. Alcohol related dementia and Wernicke-Korsakoff Syndrome. In D. Ames, Berman KF, Weinberger DR. Brain damage due to alcohol consumption: an air-encephalographic, psychometric and electroencephalographic study. *Br J Addict Alcohol Other Drugs.* 1971 Nov;66(3):170-82

Burns, A., & J. O'Brien (Eds.), *Dementia (4th Ed).* London: Edward Arnold;

Di Sclafani V, Ezekiel F, Meyerhoff DJ, MacKay S, Dillon WP, Weiner MW, Fein G. Brain atrophy and cognitive function in older abstinent alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995 Oct;19(5):1121-6

Kanner AM. Is major depression a neurologic disorder with psychiatric symptoms? *Epilepsy Behav.* 2004;5:636-44

Adams, Wendy L.; Magruder-Habib, Kathryn; Trued, Sally; Broome, Harry L. Alcohol abuse in elderly emergency department patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, Vol 40(12), Dec 1992, 1236-1240.



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Agartz I, Brag S, Franck J, Hammarberg A, Okugawa G, Svinhufvud K, et al. MR volumetry during acute alcohol withdrawal and abstinence: a descriptive study. *Alcohol Alcohol.* 2003;38(1):71–78;

Alhassoon, O. M., Sorg, S. F., Taylor, M. J., Stephan, R. A., Schweinsburg, B. C., Stricker, N. H., Gongvatana, A. and Grant, I. (2012), Callosal White Matter Microstructural Recovery in Abstinent Alcoholics: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36: 1922–1931.

Ambrose M.L.; Bowden S.C.; Whelan G; Working memory impairments in alcohol-dependent participants without amnesia. *Alcoholism clinical and experimental research* 2001; 25(2): 185-191

Bates ME. Stability of neuropsychological assessments early in alcoholism treatment. *Journal of Studies on Alcohol.* 1997;58:617–621

Bates ME, Convit A. Neuropsychology and neuroimaging of alcohol and illicit drug abuse. In: Calev A, editor. *Assessment of Neuropsychological Functions in Psychiatric Disorders.* Washington, DC: American Psychiatric Press; 1999. pp. 373–445.

Bates ME, Bowden SC, Barry D. Alcohol-related dementia. In: Publishing C, editor. *Other Dementias.* Delray Beach: FL: Geldmacher, D; 2008. pp. 123–145.

Beatty WW, Katzung VM, Moreland VJ, Nixon SJ (1995) Neuropsychological performance of recently abstinent alcoholics and cocaine abusers. *Drug Alcohol Depend* 37:247–253.\*;

Beatty WW, Hames KA, Blanco CR, Nixon SJ, Tivis LJ (1996) Visuospatial perception, construction and memory in alcoholism. *J Stud Alcohol* 57:136–143

Beatty WW, Tivis R, Stott HD, Nixon SJ, Parsons OA (2000) Neuropsychological deficits in sober alcoholics: influences of chronicity and recent alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res* 24:149–154;



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Benes, F. M. (2000). Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Res. Rev.* 31, 251–269;

Sandra Chanraud, Catherine Martelli Francoise Delain, Nikoletta Kostogianni, Gwenaëlle Douaud, Henri-Jean Aubin, Michel Reynaud and Jean-Luc Martinot. *Brain Morphometry and Cognitive Performance in Detoxified Alcohol-Dependents with Preserved Psychosocial Functioning Neuropsychopharmacology (2007) 32, 429–438. Clinical Research.*

Corral-Varela M.; Cadaveira F. Neuropsychological aspects of alcohol dependence: the nature of brain damage and its reversibility; *Revista de Neurologia 2002; Oct 1-15; 35(7): 682-687*

Costa, L., Bauer, L., Kuperman, S., Porjesz, B., O'Connor, S., and Hesselbrock, V., et al. (2000). Frontal P300 decrements, alcohol dependence, and antisocial personality disorder. *Biol. Psychiatry* 47, 1064–1071.

Courville, Cyril B. *Effects of alcohol on the nervous system of man.* Oxford, England: San Lucas Press (316 N. Bailey St.). (1955). 102 pp.

Daepfen J, Yersin B, Landry U, Pecoud A, Decrey H (2000) Reliability and validity of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) imbedded within a general health risk screening questionnaire: results of a survey in 332 primary care patients *Alcohol Clin Exp Res* 24:659–665.;

Da Luz P.L. e Coimbra S.R. 2001 Alcohol and atherosclerosis. *Anais de Academia Brasileira de Ciencias* , 73 ,51-55

Davies SJC, Pandit SA, Feeney A, Stevenson BJ, Kerwin RW, Nutt DJ, Marshall EJ, Boddington S, Lingford-Hughes A (2005) Is there cognitive impairment in clinically 'healthy' abstinent alcohol dependence? *Alcohol Alcohol* 40:498–503;

Davis, P. E., Liddiard, H., and McMillan, T. M. (2002). Neuropsychological deficits and opiate abuse. *Drug Alcohol Depend.* 67, 105–108.



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dawson LK, Grant I (2000) Alcoholics' initial organizational and problem-solving skills predict learning and memory performance on the Rey Osterrieth Complex Figure. *J Int Neuropsychol Soc* 6:12–19.

Louisa Degenhardt, Wayne Hall & Michael Lynskey; Exploring the association between cannabis use and depression *Addiction*, 98, 1493–1504; 2003

Duka T, Townshend JM, Collier K, Stephens DN (2003). Impairment in cognitive functions after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. *Alcohol Clin Exp Res* 27: 1563–1572.;

Durazzo TC, Gazdzinski S, Yeh PH, Meyerhoff DJ. Combined neuroimaging, neurocognitive and psychiatric factors to predict alcohol consumption following treatment for alcohol dependence. *Alcohol Alcohol*. 2008;43:683–691

Fama R.; Pfefferbaum A.; Sullivan E.V Perceptual learning in detoxified alcoholic men: contributions from explicit memory, executive function, and age.; *Alcoholism clinical and experimental research* 2004; 28(11): 1657-1665

Fein G, Bachman L, Fisher S, Davenport L (1990) Cognitive impairments in abstinent alcoholics. *West J Med* 152:531–537.

Fein G, Torres J, Price LJ, Di Sclafani V (2006) Cognitive performance in long-term abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 30:1538–1544.

Forton, D. M., Taylor-Robinson, S. D., and Thomas, H. C. (2003). Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection. *J. Viral. Hepat.* 10, 81–86.;

Friend, K. B., and Pagano, M. E. (2005). Changes in cigarette consumption and drinking outcomes: findings from Project MATCH. *J. Subst. Abuse Treat.* 29, 221–229

Hester R, Garavan H. J; Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *Neurosci.* 2004 Dec 8;24(49):11017-22





## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Hilsabeck RC<sup>1</sup>, Perry W, Hassanein TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002 Feb;35(2):440-6.

Harper C, Matsumoto I (2005). Ethanol and brain damage. *Curr Opin Pharmacol* 5: 73–78.

Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:830–842.

Hasin DS, Grant BF. Major depression in 6050 former drinkers: association with past alcohol dependence; Arch Gen Psychiatry. 2002 Sep;59(9):794-800.

Hazell AS, Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: An update of pathophysiologic mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999 Nov;222(2):99-112. Review.

Gilman, S. E., and Abraham, H. D. (2001). A longitudinal study of the order of onset of alcohol dependence and major depression. *Drug Alcohol Depend*. 63, 277–286

Gispén, W. H., and Biessels, G. J. (2000). Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Trends Neurosci*. 23, 542–549.

Glass J.M.; Buu A.; Adams K.M.; Nigg J.T.; Puttler L.I.; Jester J.M.; Zucker R.A, Effects of alcoholism severity and smoking on executive neurocognitive function.; *Addiction* 2009; 104(1): 38-48

Grant I, Adams KM, Reed R (1984) Aging, abstinence, and medical risk factors in the prediction of neuropsychologic deficit among long-term alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 41:710–718;

Glenn, S. W. (1993). Sex differences in alcohol-induced brain damage. In W. A. Hunt & S. J. Nixon (Eds.), *Alcohol-induced brain damage* (NIAAA Research Monograph No. 22). Bethesda,

Gordis E.; Improving the old, embracing the new: Implication of alcohol research for future practice. *Social Work in Health Care* 2001; 33(1): 17-41



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Krabbendam L, Visser PJ, Derix MM, Verhey F, Hofman P, Verhoeven W, Tuinier S, Jolles J.

Normal cognitive performance in patients with chronic alcoholism in contrast to patients with Korsakoff's syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000 Winter;12(1):44-50.

Kramer-Ginsberg E, Greenwald BS, Krishnan KR, Christiansen B, Hu J, Ashtari M, Patel M, Pollack S.; Neuropsychological functioning and MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry*. 1999 Mar;156(3):438-44. *Am J Addict*. 2003;12 Suppl 1:S26-40.

Kopera M, Wojnar M, Brower K, Glass J, Nowosad I, Gmaj B, et al. Cognitive functions in abstinent alcohol-dependent patients. *Alcohol*. 2012;46(7):665–671.

Kranzler HR<sup>1</sup>, Rosenthal RN. Dual diagnosis: alcoholism and co-morbid psychiatric disorders. *Am J Addict*. 2003;12 Suppl 1:S26-40.

Mansell D, Penk W, Hankin CS, Lee A, Spiro A, 3rd, Skinner KM, Hsieh J, Kazis LE. The illness burden of alcohol-related disorders among VA patients: the veterans health study. *J Ambul Care Manage*. 2006;29:61–70.

Martin PR, Adinoff B, Weingartner H, Mukherjee AB, Eckardt MJ. Alcoholic organic brain disease: nosology and pathophysiologic mechanisms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 1986;10(2):147–164

Mertens JR, Lu YW, Parthasarathy S, Moore C, Weisner CM. Medical and psychiatric conditions of alcohol and drug treatment patients in an HMO: comparison with matched controls. *Arch Intern Med*. 2003;163:2511–2517.

Mertens JR, Weisner C, Ray GT, Fireman B, Walsh K. Hazardous drinkers and drug users in HMO primary care: prevalence, medical conditions, and costs. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29:989–998.

Mann K.; Gunther A.; Stetter F.; Ackermann K. Rapid recovery from cognitive deficits in abstinent alcoholics: a controlled test-retest study.; *Alcohol and alcoholism* 1999; Jul-Aug 34(4): 567-574



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Lawrence A, Luty J, Bogdan N, Sahakian B, Clark L (2009a) Impulsivity and response inhibition in alcohol dependence and problem gambling. *Psychopharmacology (Berl)* 207:163–172.;

Loeber S, Duka T, Welzel H, Nakovics H, Heinz A, Flor H, Mann K (2009) Impairment of cognitive abilities and decision making after chronic use of alcohol: the impact of multiple detoxifications. *Alcohol Alcohol* 44:372–381.

Lundqvist T. Cognitive consequences of cannabis use: comparison with abuse of stimulants and heroin with regard to attention, memory and executive functions. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005;81:319–330.

Lyu J, Lee SH. Gender Differences in the Link Between Excessive Drinking and Domain-Specific Cognitive Functioning Among Older Adults. *Journal of Aging and Health.* 2012;24(8):1380–1398

Moriyama Y, Mimura M, Kato M, Yoshino A, Hara T, Kashima H, Kato A, Watanabe A (2002) Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 26:1239–1244.

Morikawa Yet al. (1999) Cerebrospinal Fluid Tau Protein Levels in Demented and Nondemented Alcoholics *Alcohol Clin Exp Res* 23: 575–577

Nicole J Ridley<sup>1,2</sup>, Brian Draper<sup>\*1,3</sup> and Adrienne Withall<sup>4</sup> Alcohol-related dementia: an update of the evidence

Nixon SJ, Tivis R, Parsons OA. Behavioral dysfunction and cognitive efficiency in male and female alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995;19:577–581.Noel et al 2012

Noël X, Bechara A, Dan B, Hanak C, Verbanck P (2007b) Response inhibition deficit is involved in poor decision making under risk in nonamnesic individuals with alcoholism. *Neuropsychology* 21:778–786



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Nordahl TE, Salo R, Leamon M. Neuropsychological effects of chronic methamphetamine use on neurotransmitters and cognition: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003;15:317–325.

Nordahl TE, Salo R, Natsuaki Y, Galloway GP, Waters C, Moore CD, Kile S, Buonocore MH. Methamphetamine users in sustained abstinence: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:444–452.

Oscar-Berman M, Kirkley SM, Gansler DA, Couture A (2004) Comparisons of Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics on neuropsychological tests of prefrontal brain functioning. *Alcohol Clin Exp Res* 28:667–675.

Oscar-Berman M, Marinkovic K (2007) Alcohol: effects on neurobehavioral functions and the brain. *Neuropsychol Rev* 17:239–257

Oscar-Berman M, Shagrin B, Evert DL, Epstein C (1997) Impairments of brain and behaviour: the neurological effects of alcohol. *Alcohol Health Res World* 21:65–75.

Oscar-Berman M. Review of NIAAA's Neuroscience and Behavioral Research Portfolio. NIAAA; Bethesda, MD: 2000. NIAAA Research Monograph No. 34: Neuropsychological vulnerabilities in chronic alcoholism; pp. 437–472.

Oslin D Personalized addiction treatment: how close are we? *Alcohol and Alcoholism* 2011; 46(3): 231-232

Parsons O (1998) Neurocognitive deficits in alcoholics and social drinkers: a continuum? *Alcohol Clin Exp Res* 22:954–961.

Parsons OA, Nixon SJ. Neurobehavioral sequelae of alcoholism. *Neurol Clin*. 1993;11:205–218.

Parsons. E.S. & Farr, S.D. (1981). The neuropsychology of alcohol and drug abuse. In S.B. Filskov, T.S.; Boll (Eds.), *Handbook of clinical neuropsychology. vol I*. New York: Wiley, pp. 320-365



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Parsons OA, Nixon SJ (1998). Cognitive functioning in sober social drinkers: a review of the research since 1986. *J Stud Alcohol* **59**: 180–190.

Pfefferbaum, A., Lim, K. O., Zipursky, R. B., Mathalon, D. H., Lane, B., Ha, C. N., et al. (1992). Brain gray and white matter volume loss accelerates with aging in chronic alcoholics: A quantitative MRI study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *16*, 1078–1089.

Pfefferbaum, A., Lim, K. O., Desmond, J., & Sullivan, E. V. (1996). Thinning of the corpus callosum in older alcoholic men: A magnetic resonance imaging study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *20*, 752–757

Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Shear PK, Rosenbloom MJ, Lim KO. Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995;19:1177–1191.

Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T, Vabret F, Guillery-Girard B, Quinette P, Desgranges B, Eustache F (2007b) Genuine episodic memory deficits and executive dysfunctions in alcoholic subjects early in abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 31:1169–1178.

Pitel AL, Rivier J, Beaunieux H, Vabret F, Desgranges B, Eustache F (2009) Changes in the episodic memory and executive functions of abstinent and relapsed alcoholics over a 6-month period. *Alcohol Clin Exp Res* 33:490–498.

Parekh RS, Klag MJ. Alcohol: role in the development of hypertension and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001;10:385–390

A.L. Robinson, R.K. Heaton, R.A.W. Lehman, D.W. Stilson The utility of Wisconsin Card Sorting Test in detecting and localizing frontal lobe lesions *J Consult Clin Psychol*, 48 (1980), pp. 605–614



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Room R. Smoking and drinking as complementary behaviours. *Biomed Pharmacother.* 2004;58:111–115.

Rosenbloom M.J.; O'Reilly A.; Sassoon S.A.; Sullivan E.V.; Pfefferbaum; Persistent cognitive deficits in community-treated alcoholic men and women volunteering for research; limited contribution from psychiatric comorbidity..; *Journal of studies on alcohol* 2005; 66(2):254-265

Rourke SB, Loberg T. Neurobehavioral correlates of alcoholism. In: Grant I, Adams KM, editors. *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric Disorders: Revised*. Oxford University Press; 1996. pp. 423–485.

Reed RJ, Grant I, Rourke SB. Long-term abstinent alcoholics have normal memory. *Alcohol Clin Exp Res.* 1992;16:677–683

Rourke SB, Loberg T. Neurobehavioral correlates of alcoholism. In: Grant I, Adams KM, editors. *Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric Disorders: Revised*. Oxford University Press; 1996. pp. 423–485.

Rourke SB, Grant I. The interactive effects of age and length of abstinence on the recovery of neuropsychological functioning in chronic male alcoholics: a 2-year follow-up study. *J Int Neuropsychological Soc.* 1999;5:234–246.

Oscar-Berman M. Review of NIAAA's Neuroscience and Behavioral Research Portfolio. NIAAA; Bethesda, MD: 2000. *NIAAA Research Monograph No. 34: Neuropsychological vulnerabilities in chronic alcoholism*; pp. 437–472.

Rourke SB, Grant I. The interactive effects of age and length of abstinence on the recovery of neuropsychological functioning in chronic male alcoholics: a 2-year follow-up study. *J Int Neuropsychological Soc.* 1999;5:234–246.

Ratti MT, Soragna D, Sibilla L, Giardini A, Albergati A, Savoldi F, Bo P (1999) Cognitive impairment and cerebral atrophy in 'heavy drinkers'. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 23:243–258.





## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Ratti MT, Bo P, Giardini A, Soragna D (2002) Chronic alcoholism and the frontal lobe: which executive functions are impaired? *Acta Neurol Scand* 105:276–281.

Reed RJ, Grant I, Rourke SB (1992) Long-term abstinent alcoholics have normal memory. *Alcohol Clin Exp Res* 16:677–683.

Saxton J, Munro CA, Butters MA, Schramke C, McNeil MA (2000) Alcohol, dementia, and Alzheimer's disease: comparison of neuropsychological profiles. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 13:141–149.

Schafer K, Butters N, Smith T, Irwin M, Brown S, Hanger P, Grant I, Schuckit M. Cognitive performance of alcoholics: a longitudinal evaluation of the role of drinking history, depression, liver function, nutrition, and family history. *Alcohol Clin Exp Res*. 1991;15:653–660.

Schmitt J.A.J, Wingen M., Ramaekers J.G., Evers E.A.T., Riedel W.J. Serotonin and Human Cognitive Performance *Current Pharmaceutical Design*, 2006, 12, 2473-2486

Sullivan EV (2003a). Compromised pontocerebellar and cerebellothalamocortical systems: speculations on their contributions to cognitive and motor impairment in nonamnesic alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 27: 1409–1419

Sullivan EV, Deshmukh A, Desmond JE, Lim KO, Pfefferbaum A (2000). Cerebellar volume decline in normal aging, alcoholism, and Korsakoff's syndrome: relation to ataxia. *Neuropsychology* 14: 341–352.

Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B*, 298,199.209.;

Shallice, T. (1988) *From Neuropsychology to Mental Structure*. ISBN

Shear PK, Sullivan EV, Lane B, Pfefferbaum A (1996). Mammillary body and cerebellar shrinkage in chronic alcoholics with and without amnesia. *Alcohol Clin Exp Res* 20: 1489–1495.





## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Shelton M, Parsons O, Leber W (1984) Verbal and visuospatial performance in male alcoholics: a test of the premature-aging hypothesis. *J Consult Clin Psychol* 52:200–206;

Sher KJ, Grekin ER, Williams NA. The development of alcohol use disorders. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005;1:493–523.

Stein MD. Medical consequences of substance abuse. *Psychiatric Clinics of North America*. 1999;22:351–370.

Stinson FS, Grant BF, Dawson DA, Ruan WJ, Huang B, Saha T. Comorbidity between DSM-IV alcohol and specific drug use disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend*. 2005;80:105–116

Stratta, P., Daneluzzo, E., Bustini, M., Prosperini, P., Rossi, A., 2000. Processing of context  
tudholme et al., 2001

Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Serventi KL, Deshmukh A, Pfefferbaum A (2003b). Effects of alcohol dependence comorbidity and antipsychotic medication on volumes of the thalamus and pons in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **160**: 1110–1116

Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Brain Vulnerability to Alcoholism: Evidence from Neuroimaging studies. *NIAAA* 2000a

Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Pfefferbaum A. Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000b;24:611–621

Tomberg C Cognitive effects of acute alcohol consumption and addiction. A review of current knowledge.; *Journal of Psychophysiology* 2010; 24(4):210-212

Uekermann J, Daum I, Schlebusch P, Wiebel B, Trenckmann U (2003) Depression and cognitive functioning in alcoholism. *Addiction* 98:1521–1529.



## UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

V.A. Cardenas, C. Studholme, S. Gazdzinski, T.C. Durazzo, D.J. Meyerhoff Deformation-based morphometry of brain changes in alcohol dependence and abstinence *Neuroimage*, 34 (2007), pp. 879–887

Yasushi MORIYAMA<sup>1</sup>, Masaru MIMURA<sup>2</sup>, Motoichiro KATO<sup>3</sup> and Haruo KASHIMA  
Primary alcoholic dementia and alcohol-related dementia *Psychogeriatrics* Volume 6, Issue 3, pages 114–118, September 2006

York JL, Hirsch JA. Drinking patterns and health status in smoking and nonsmoking alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1995;19:666–673

Yohman JR, Parsons OA. Intact verbal paired-associate learning in alcoholics. *J Clin Psychol*. 1985 Nov;41(6):844-51.

Yildiz-Yesiloglu A., Ankerst DP. Review of 1H magnetic resonance spectroscopy findings in major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2006;147:1–25.;

Weinstein, C. S., & Shaffer, H. J. (1993). Neurocognitive aspects of substance abuse treatment: A psychotherapist's primer. *Psychotherapy: Theory, Research, Practice, Training*, 30(2), 317-333.

Wagner FA, Anthony JC. Into the world of illegal drug use: exposure opportunity and other mechanisms linking the use of alcohol, tobacco, marijuana, and cocaine. *Am J Epidemiol*. 2002;155:918–925.

Wobrock T, Falkai P, Schneider-Axmann T, Frommann N, Wölwer W, Gaebel W Effects of abstinence on brain morphology in alcoholism: a MRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Apr;259(3):143-50. Epub 2009 Jan 22.



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

## *Ringraziamenti*

*Desidero ringraziare tutti coloro che mi hanno aiutato nella realizzazione della mia Tesi*

*Ringrazio anzitutto la professoressa Cannizzaro per avermi dato questa preziosa opportunità di apprendimento e crescita personale.*

*Ringrazio il prof. Cavallaro senza cui supporto e guida sapiente questa tesi non esisterebbe.*

*Ringrazio la dottoressa Lorenzi e la dottoressa Pirovano per il prezioso lavoro di analisi genetica e per tutto l'aiuto di questi tre anni.*

*Un ringraziamento particolare va ai colleghi ed agli amici che mi hanno incoraggiato e che hanno speso parte del proprio tempo per aiutarmi nei lavori di ricerca, in particolare grazie a Marco e Giulia*