



Dispense per la scuola

Istituto Superiore di Sanità

Presidente: Enrico Garaci

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel. +39-0649901

Fax +39-0649387118

www.iss.it

Femmine e maschi: cervelli diversi? Un approccio alla salute partendo dalle differenze di genere introduce ai ragazzi concetti relativi alla differenza di genere considerando gli aspetti biologici, sociali e ambientali nel determinare il comportamento e le condizioni di salute e malattia, con particolare attenzione all'adolescenza e ai comportamenti a rischio in connessione con l'uso di droghe e alcol.

Le **Dispense per la scuola** contengono spunti utili agli insegnanti per sviluppare itinerari didattici a scuola su temi scientifici specifici, di interesse per i giovani, nell'ambito delle attività di ricerca che vengono svolte presso l'Istituto Superiore di Sanità.



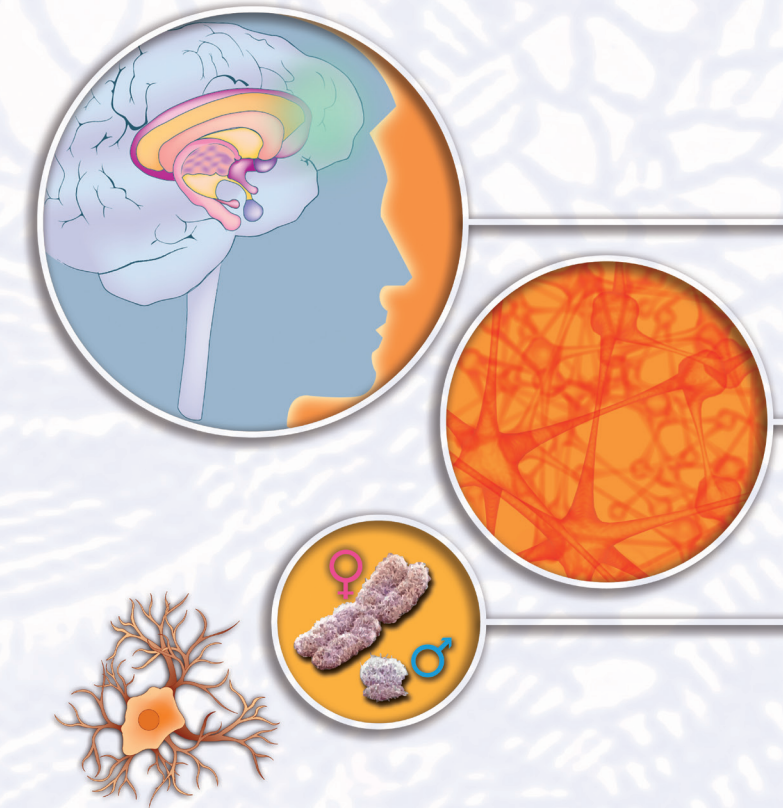
Istituto Superiore di Sanità

Dispense per la scuola

11/2

Femmine e maschi: cervelli diversi?

Dispense per la scuola 11/2



Femmine e maschi: cervelli diversi?

Un approccio alla salute partendo dalle differenze di genere

Roma, 14 maggio 2010

Atti del seminario
a cura di
Maria Cristina Barbaro e Sandra Salinetti

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Femmine e maschi: cervelli diversi?
Un approccio alla salute partendo dalle differenze di genere
Roma, 14 maggio 2010

Atti del seminario

a cura di
Maria Cristina Barbaro e Sandra Salinetti

Settore Attività Editoriali

Dispense per la scuola
11/2

Istituto Superiore di Sanità

Femmine e maschi: cervelli diversi? Un approccio alla salute partendo dalle differenze di genere. Roma, 14 maggio 2010. Atti del seminario.

A cura di Maria Cristina Barbaro e Sandra Salinetti

2011, iv, 31 p., Dispense per la scuola 11/2

Il seminario *Femmine e maschi: cervelli diversi? Un approccio alla salute partendo dalle differenze di genere* destinato ai ragazzi delle scuole secondarie superiori, è stato organizzato nell'ambito delle attività di divulgazione scientifica e promozione della salute per le scuole promosse dall'Istituto Superiore di Sanità. Lo scopo dell'evento è stato introdurre ai ragazzi concetti relativi alla differenza di genere considerando gli aspetti biologici, sociali e ambientali nel determinare il comportamento e le condizioni di salute e malattia. Particolare attenzione è stata data all'adolescenza e ai comportamenti a rischio in connessione con l'uso di droghe e alcol.

Parole chiave: Differenza di genere; Adolescenti; Cervello; Sostanze d'abuso

Istituto Superiore di Sanità

Females and males: different brains? An approach to health starting from gender differences. Rome, May 14, 2009. Proceedings of the seminar.

Edited by Maria Cristina Barbaro and Sandra Salinetti

2011, iv, 31 p., Dispense per la scuola 11/2 (in Italian)

The seminar *Femmine e maschi: cervelli diversi? Un approccio alla salute partendo dalle differenze di genere* addressed to high school students was organized as part of the activities of science education and health promotion in schools promoted by the Istituto Superiore di Sanità. The aim of the event was to introduce gender differences to students: how biological, social and environmental aspects contribute to gender differences in behaviour, health and disease, with particular attention to adolescence, alcohol and drug abuse.

Key words: Gender difference; Adolescence; Brain; Substance abuse

Comitato editoriale: Paola De Castro (coordinatrice), Maria Cristina Barbaro, Sandra Salinetti

Redazione: Maria Cristina Barbaro, Sandra Salinetti

Illustrazioni e progetto grafico: Cosimo Marino Curianò

Per informazioni scrivere a: grupposcuola.sae@iss.it

La dispensa è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Barbaro MC, Salinetti S (Ed.). *Femmine e maschi: cervelli diversi? Un approccio alla salute partendo dalle differenze di genere. Roma, 14 maggio 2010. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Dispense per la scuola 11/2).

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici nonché dell'apparato iconografico è dei singoli autori.

© 2011 Istituto Superiore di Sanità (Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma)



INDICE

A scuola sulle differenze di genere: un'introduzione <i>Maria Cristina Barbaro, Sandra Salinetti</i>	iii
Sviluppo del sistema nervoso e del comportamento: come gli ormoni modulano gli effetti dell'ambiente <i>Gemma Calamandrei</i>	1
Adolescenza: istruzioni per l'uso <i>Chiara Ceci, Simone Macri</i>	12
Alcol, giovani e differenze di genere <i>Rosanna Mancinelli</i>	21

A SCUOLA SULLE DIFFERENZE DI GENERE: UN'INTRODUZIONE

Maria Cristina Barbaro, Sandra Salinetti

*Settore Attività Editoriali, Istituto Superiore di Sanità, Roma
e-mail: grupposcuola.sae@iss.it*

Da anni l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è impegnato nel campo dell'educazione alla salute nella scuola attraverso l'organizzazione di corsi, seminari, convegni, visite ai laboratori, progetti di ricerca su diversi temi scientifici con proposte di innovazione nelle metodologie didattiche. La formazione e la diffusione di informazione e di cultura scientifica al fine di promuovere la salute è, infatti, uno dei suoi compiti istituzionali.

Nell'ambito di queste attività è stato realizzato il seminario *Femmine e maschi: cervelli diversi? Un approccio alla salute partendo dalle differenze di genere*, tenutosi in ISS il 14 maggio del 2010.

Moltissime sono state le adesioni all'iniziativa: hanno infatti partecipato circa 200 studenti tra i 15 e i 18 anni provenienti dai Licei Virgilio e Giulio Cesare di Roma e dagli Istituti di Istruzione Superiore Armando Diaz di Roma e Paolo Baffi di Fregene, accompagnati da 9 insegnanti.

I relatori, tutti ricercatori dell'ISS, hanno affrontato temi di grande interesse per gli studenti, anche piuttosto ostici e complessi, e data la natura fortemente specialistica degli argomenti si sono avvalsi sì di un linguaggio tecnico, ma allo stesso tempo idoneo all'audience dei giovanissimi alunni.

Il filo conduttore del seminario sono state le differenze di genere con gli aspetti biologici-ormonali e quelli sociali e ambientali, entrambi importanti per la definizione del comportamento e per la determinazione delle condizioni di salute e malattia. In particolare è stata analizzata l'adolescenza come momento cardine nello sviluppo strettamente legato ai comportamenti a rischio quali l'uso/abuso di droghe e alcol.

La prima relazione è stata tenuta da Gemma Calamandrei che ha esposto ai ragazzi argomenti attinenti allo sviluppo del sistema nervoso e del cervello, partendo dai nove mesi di vita prenatale. È stato sottolineato il ruolo fondamentale degli ormoni sessuali che – sin dal feto in cui organizzano il cervello in senso femminile o maschile all'adolescenza in cui portano a maturazione sessuale – partecipano, per tutta la vita, ai processi di apprendimento e memoria, modulano le emozioni e la socialità, e svolgono una parte indispensabile nel definire la differenza di genere e lo stato di salute di donne e uomini. Anche l'ambiente in cui si vive svolge una funzione basilare poiché, quando ricco di stimoli, riesce a modificare permanentemente l'architettura del cervello soprattutto nelle esperienze precoci.

L'intervento sull'adolescenza e i comportamenti a rischio (in questa dispensa con il titolo "Adolescenza: istruzioni per l'uso" di Chiara Ceci e Simone Macri) ha

toccato gli aspetti biologici e comportamentali determinanti per quello che sarà un individuo adulto. I comportamenti a rischio, naturali e tipici di quella fase dello sviluppo, sono parte integrante della crescita di una persona: consentono l'abbandono del "nido" inteso come ambiente di nascita e il reperimento di nuove risorse fuori da quell'ambito, favorendo anche l'apprendimento di schemi comportamentali adulti. Conoscere ed essere consapevoli di questo permette di evitare e contenere i danni che ne possono derivare (es. uso di droghe).

Rosanna Mancinelli ha concluso il seminario spiegando cos'è l'alcol, come l'organismo lo "smonta" producendo l'enzima alcol deidrogenasi, e quando il suo consumo può definirsi un comportamento a rischio. Si è parlato inoltre delle nuove tendenze nell'uso di alcol tra i giovani, come la moda degli alcolpop, bevande commercializzate in confezioni accattivanti dai colori vivaci, con bassa gradazione alcolica (5-7%) al gusto di frutta. Queste bibite possono provocare l'intossicazione alcolica (ubriacatura) e, specialmente nelle ragazze, aumentare il rischio di malattie e disordini ormonali (causati dall'azione tossica dell'alcol etilico). Altre bevande diffuse sono gli *energy drink* che se mescolate ad alcolici, producono "cocktail" dagli effetti sinergici pericolosi sulle funzioni neuropsicologiche. L'attenzione è stata focalizzata anche su come l'alcol è assimilato in maniera diversa in base al sesso e all'età, mostrando i danni che l'abuso può arrecare sul corpo e sul cervello, soprattutto delle giovani donne e in gravidanza.

L'entusiasmo con cui gli studenti hanno seguito gli interventi chiedendo approfondimenti ai relatori ha confermato il successo dell'evento.

Ciò ha avvalorato l'importanza dell'impegno dell'ISS nell'ambito di queste iniziative per le scuole facendo ben sperare in ricadute positive sul futuro dei giovani in termini di sviluppo di conoscenza, consapevolezza e salute.

SVILUPPO DEL SISTEMA NERVOSO E DEL COMPORTAMENTO: COME GLI ORMONI MODULANO GLI EFFETTI DELL'AMBIENTE

Gemma Calamandrei

*Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma
e-mail: gemma.calamandrei@iss.it*

Sviluppo del cervello e plasticità

Il cervello (o encefalo) è l'organo principale del sistema nervoso centrale, presente nei vertebrati e in tutti gli animali a simmetria bilaterale, compreso l'uomo. Il cervello regola gran parte delle funzioni vitali, mantiene l'omeostasi dell'organismo e la sua attività è alla base delle funzioni cerebrali superiori, quali la cognizione, la memoria, l'affettività, il linguaggio. È ancora oggi, nonostante lo sviluppo della ricerca nel settore delle neuroscienze, l'organo più complesso e misterioso del nostro organismo: 1.300-1.500 grammi di tessuto gelatinoso composto da 100 miliardi di cellule nervose (i neuroni), ognuna delle quali sviluppa in media 10 mila connessioni con le cellule vicine, e da un numero ancora più grande di cellule di sostegno (cellule gliali).

Gran parte dello sviluppo del cervello umano si realizza nell'utero materno: molte strutture cerebrali si trovano in stato di maturazione avanzata alla nascita. Il primo abbozzo dell'encefalo è già presente nell'embrione umano a tre/quattro settimane dal concepimento: il tubo neurale, dalla cui estremità superiore si differenzierà successivamente l'encefalo con i due emisferi. Le fasi iniziali dello sviluppo sono piuttosto simili nella specie umana e negli altri mammiferi: l'enorme aumento delle dimensioni del cervello nel corso della vita intrauterina è da attribuire al velocissimo aumento del numero dei neuroni, delle strutture di sostegno e delle connessioni. Nel corso dei primi cinque mesi di gestazione le cellule nervose proliferano attivamente (fino a 250.000 neuroni per minuto!) e migrano nella loro sede finale. Con il sesto mese di vita fetale la produzione di neuroni è ormai terminata nel cervello umano, e i successivi sviluppi del cervello nella fase finale della gravidanza e nei primi tre anni di vita consistono soprattutto nel differenziamento delle cellule nervose, nella formazione delle connessioni tra neuroni e nella eliminazione dei neuroni in sovrappiù attraverso un processo di morte cellulare programmata. Solo una parte dei neuroni prodotti, infatti, sopravvive, mentre tutti gli altri muoiono. I neuroni competono tra loro per assicurarsi sostanze nutritive, e solo quelli che hanno successo sopravvivono e stabiliscono connessioni valide con gli altri neuroni. Tali connessioni continueranno a crescere e andranno modificandosi anche dopo la nascita, soprattutto dopo che abbiano subito l'influenza delle esperienze sensoriali e dei rapporti tra l'individuo e il mondo esterno.

La plasticità del sistema nervoso centrale, ossia la capacità dei circuiti nervosi di modificarsi in base agli stimoli provenienti dall'ambiente esterno, è resa possibile

dalla particolare organizzazione funzionale del sistema nervoso. Come già detto, il sistema nervoso centrale nella specie umana è costituito da almeno 100 miliardi di neuroni, ciascuno dei quali stabilisce decine di migliaia di contatti con altri neuroni attraverso le sinapsi (Figura 1). Il termine sinapsi è stato introdotto nel 1879 dal fisiologo inglese Charles Scott Sherrington per descrivere la giunzione tra due neuroni specializzata nella trasmissione dell'impulso nervoso. I due versanti neuronali della sinapsi si differenziano per struttura e meccanismi funzionali. La terminazione dell'assone che conduce l'impulso nervoso verso la fessura sinaptica rilascia il neurotrasmettitore incorporato in speciali vescicole, traducendo l'impulso elettrico in un segnale chimico. La terminazione postsinaptica che riceve il segnale nervoso, invece, presenta sulla sua membrana apparati specializzati, i recettori, la cui struttura molecolare è conformata ad accogliere, come una serratura per una specifica chiave, soltanto un tipo di neurotrasmettitore. L'interazione tra neurotrasmettitore e recettore produce cambiamenti biochimici nel neurone postsinaptico, che si traducono in alterazioni elettriche della membrana e quindi, nel caso che venga raggiunto

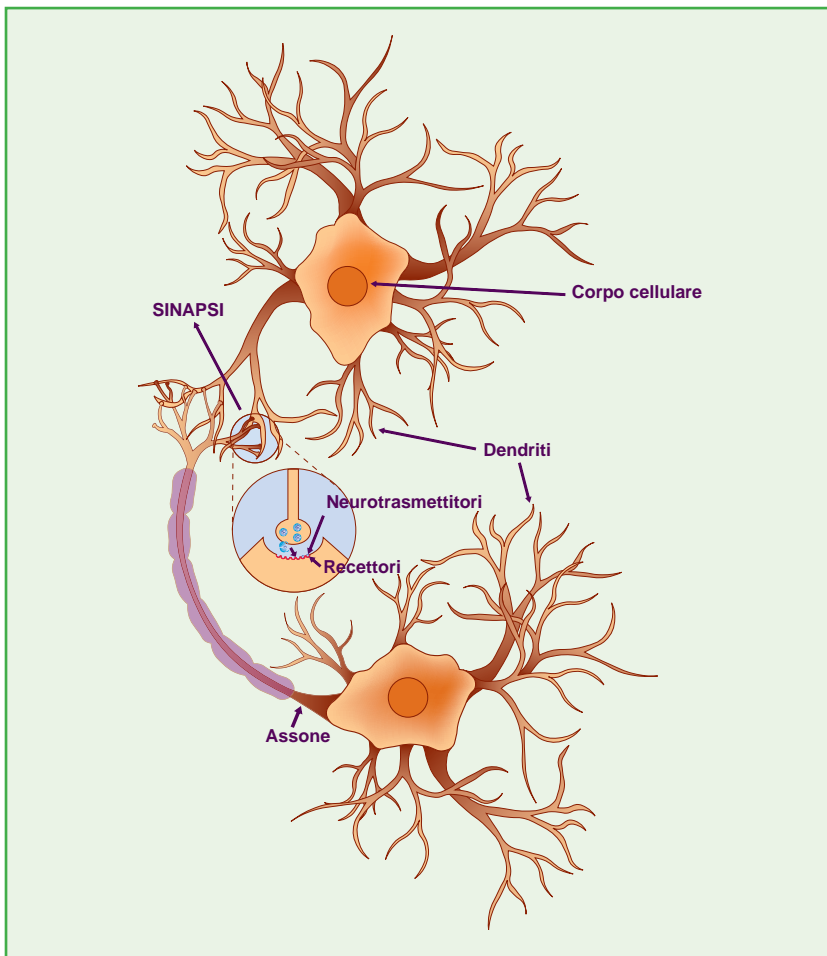


Figura 1. Il neurone è l'unità del sistema nervoso

un valore soglia, in un impulso nervoso, o potenziale d'azione, che viaggia rapidamente e si propaga ad altri neuroni. In questo modo il sistema nervoso traduce in impulso elettrico i segnali sonori, visivi o tattili ricevuti attraverso gli organi di senso. Le reti di neuroni che trasporteranno più impulsi elettrici avranno una maggiore probabilità di sopravvivere.

Ma come fa una cellula nervosa del cervello embrionale a sapere dove andare e con quali neuroni connettersi?

I geni e l'ambiente

Ogni cellula del nostro organismo contiene nei propri cromosomi tutte le informazioni necessarie per diventare "adulta", ma è necessario che dal mondo circostante arrivino i segnali giusti al momento giusto. Nei cromosomi i geni dirigono la sintesi di proteine specifiche e determinano le caratteristiche morfologiche della cellula nervosa, ma gli stimoli ambientali influenzano il modo in cui si stabiliscono i circuiti nervosi (Figura 2).

Ad esempio, nascere e crescere in ambienti ricchi di stimoli modifica permanentemente l'architettura del nostro cervello. Gli esperimenti di Rosenzweig, Bennet e Diamond (1972) dimostrarono che ratti allevati in ambienti arricchiti e in gruppi sociali mostravano un aumentato spessore della corteccia cerebrale rispetto a ratti allevati in isolamento, un effetto dovuto essenzialmente a un aumento delle ramificazioni dei neuroni (dendriti) e della quantità di contatti tra neuroni. Questi stessi animali presentavano da adulti migliori prestazioni di apprendimento e una maggiore capacità di rispondere a variazioni dell'ambiente (Figura 3).

Un altro esempio classico delle influenze delle esperienze precoci sullo sviluppo del cervello e del comportamento è l'apprendimento del canto negli uccelli canori. Un giovane fringuello deve ascoltare il canto caratteristico della propria specie in una fase precoce dello sviluppo per poi essere in grado di cantare una volta adulto. È stato scoperto che l'esposizione del giovane fringuello al canto del maschio adulto modifica permanentemente le aree cerebrali coinvolte nell'emissione del canto. Infine nei roditori e nei primati non umani la deprivazione sociale e l'assenza di cure materne riduce il numero dei neuroni in aree deputate al controllo del comportamento sociale e aumenta i comportamenti aggressivi e ansiosi verso i conspecifici.

Uno dei settori più attivi della ricerca in neuroscienze riguarda proprio le basi biologiche della plasticità, ovvero la ricerca dei mediatori chimici che traducono l'influenza dell'ambiente in modificazioni strutturali del sistema nervoso e in differenze comportamentali tra un individuo e l'altro.

Gli ormoni: non solo sesso

Quando si parla di ormoni si pensa immediatamente al differenziamento sessuale, ovvero a quel processo attraverso il quale un individuo diventa maschio o femmina. Nella specie umana il cariotipo, ossia l'insieme dei cromosomi di ogni individuo, è costituito da 22 coppie di autosomi e una coppia di cromosomi sessuali (XX nella femmina, XY nel maschio) che definiscono il sesso cromosomico (Figura 4).

Nell'embrione dei mammiferi sono presenti gli abbozzi sia degli organi riproduttivi maschili che di quelli femminili. È la presenza del cromosoma Y nel feto maschio

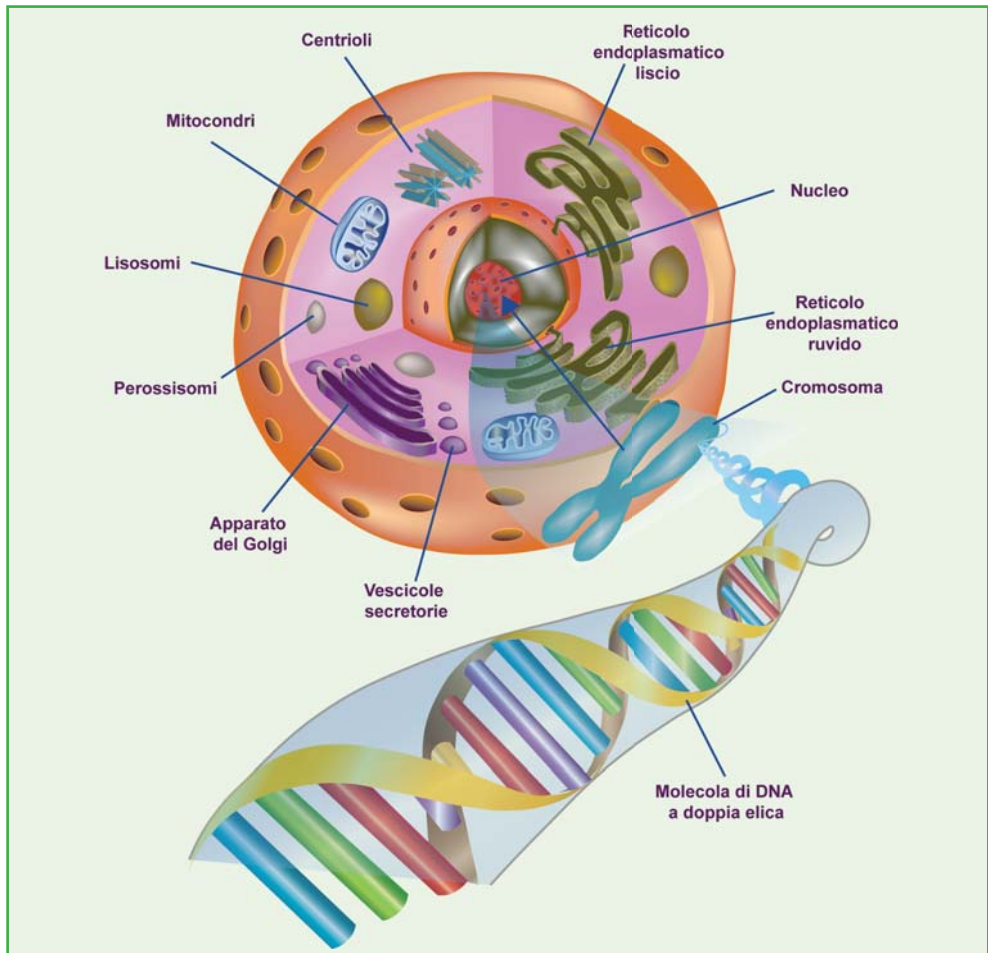


Figura 2. I geni presenti nei cromosomi dirigono la sintesi di proteine specifiche e determinano caratteristiche morfologiche della cellula nervosa, ma gli stimoli ambientali influenzano il modo in cui si stabiliscono i circuiti nervosi

che a un certo punto dello sviluppo blocca il programma fisiologico di differenziazione verso il sesso femminile, fa sì che regrediscano gli abbozzi di ovaie e utero e si vada verso lo sviluppo di un feto geneticamente e anatomicamente maschile. Nel feto femmina invece l'assenza del cromosoma Y determina il normale sviluppo degli organi riproduttivi femminili. Intorno alla nascita nella specie umana le gonadi ormai differenziate producono ormoni steroidi (estrogeni nel sesso femminile e testosterone in quello maschile) e questo fenomeno determinerà le fasi successive di maturazione dei caratteri sessuali primari e poi secondari alla pubertà (per maggiori dettagli si rimanda a *Dispense per la scuola* 09/1).

Appare ormai evidente come gli ormoni non siano solo deputati al controllo della maturazione sessuale, ma che per le loro caratteristiche di messaggeri che viaggiano dalla periferia al cervello e viceversa, si comportano da regolatori dello sviluppo cerebrale nel periodo fetale e postnatale. Attraverso il circolo sanguigno, gli ormoni

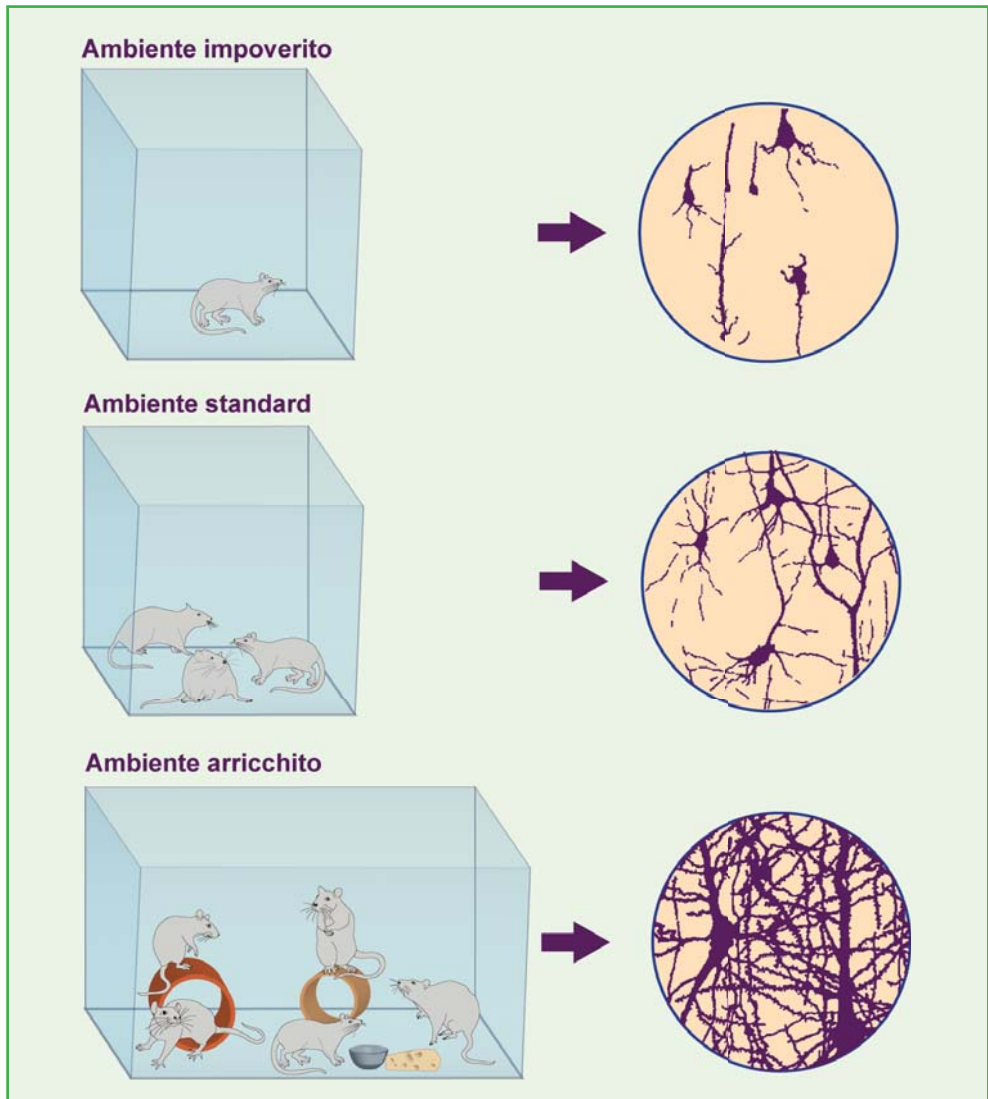


Figura 3. L'arricchimento ambientale aumenta l'arborizzazione e il numero di contatti sinaptici

steroidi (testosterone o estradiolo) prodotti rispettivamente dai testicoli e dalle ovaie raggiungono diversi distretti dell'organismo, determinando la crescita e la differenziazione in senso maschile o femminile del sistema scheletrico e di quello muscolare. Gli ormoni steroidi raggiungono il cervello e, agendo con un meccanismo chiave-serratura si "attaccano" al neurone in crescita e scatenano una cascata di eventi, il cui fine è modulare la lettura e la trascrizione dei geni presenti sui cromosomi nel nucleo della cellula. In questo modo gli ormoni steroidi, ma anche altri tipi di ormoni, quali quelli tiroidei, sono capaci di controllare la proliferazione delle cellule nervose nel cervello fetale e la migrazione dei neuroni nelle diverse aree del cervello, e di dirigere le connessioni tra neuroni nel cervello in sviluppo come dei veri e propri "direttori d'orchestra".

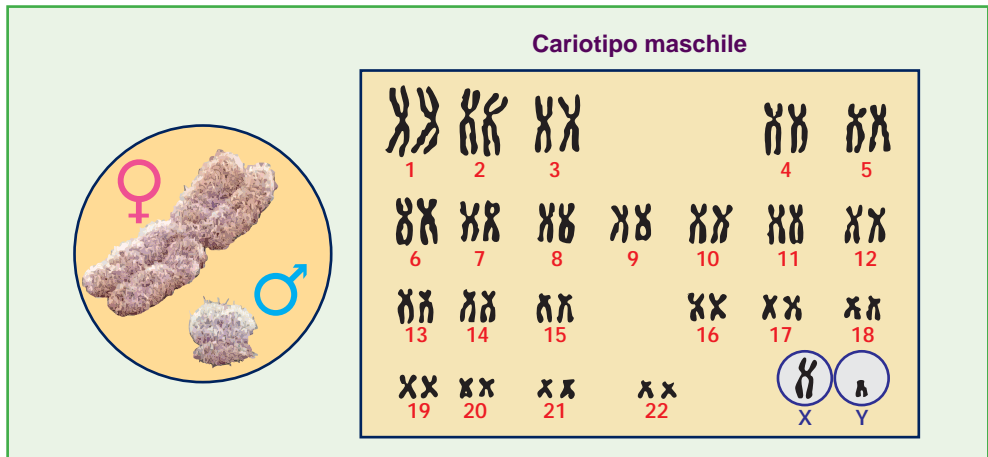


Figura 4. Le 22 coppie di autosomi e la coppia dei cromosomi sessuali di un individuo di sesso maschile

È in questo modo che gli ormoni cosiddetti sessuali influenzano la maturazione cerebrale e quindi anche il comportamento di ogni individuo.

Il comportamento è sessualmente dimorfico?

Dall'osservazione del comportamento di diverse specie animali, non solo mammiferi, appare evidente che esistono significative differenze tra i due sessi, non solo per quanto riguarda i comportamenti sessuali e riproduttivi, ma anche quelli legati alla sfera emozionale o cognitiva.

L'esempio sopra riportato dell'apprendimento del canto nel fringuello maschio è paradigmatico di come la diversa morfologia di un'area del cervello (l'iperstriato ventrale) sia modulata dall'ambiente attraverso gli ormoni. Negli uccelli canori il canto presenta delle notevoli differenze nei due sessi. In generale, nelle zone temperate, i maschi cantano per la difesa del territorio e per il corteggiamento, mentre le femmine cantano poco o per nulla. Il dimorfismo sessuale nel canto trova una corrispondenza nel dimorfismo nel sistema del canto stesso. I nuclei cerebrali che controllano il canto sono molto più grandi nei maschi, e presentano differenze nella dimensione e nel numero dei neuroni, così come nel numero di neuroni che esprimono il recettore per gli androgeni. Gli ormoni steroidi influenzano, infatti, il canto: in molte specie di uccelli canori si verifica un marcato aumento nelle dimensioni dei nuclei del canto durante la stagione riproduttiva in primavera, e queste variazioni dipendono dall'aumento nei livelli di testosterone nel plasma. Gli effetti di questo ormone, che regola il comportamento riproduttivo, sulle dimensioni e la morfologia dei nuclei cerebrali del canto appaiono mediati da una neurotrofina, il *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). In un fenomeno a cascata, la produzione del canto sembra stimolare a sua volta la produzione di BDNF cerebrale, che esercita un ruolo di stimolazione della crescita neuronale delle aree coinvolte nella regolazione motoria del canto. Nel complesso quindi gli stimoli ambientali attraverso l'azione degli ormoni sessuali regolano la plasticità del sistema nervoso centrale. In alcune specie di uccelli canori,

come i canarini, la femmina risponde alla somministrazione di testosterone con un marcato aumento dei nuclei del canto analogamente a quanto osservato nei maschi nella stagione riproduttiva, e con l'inizio della produzione del canto.

Anche nei roditori come il ratto e il topo, che sono le specie animali più utilizzate nella ricerca sperimentale sul cervello, si osserva un notevole dimorfismo sessuale in molti comportamenti che possono essere facilmente analizzati. I comportamenti materni, inclusi l'allattamento e le cure parentali, sono di solito mostrati dalle femmine. Nel topo maschio il comportamento paterno può avere un ruolo importante nello sviluppo del gioco sociale che si osserva nei maschi durante la fase peripuberale. Da adulti i maschi presentano comportamenti agonistici, che servono a stabilire gerarchie nei gruppi sociali, con la definizione di un ruolo dominante e di uno sottomesso.

Nelle femmine nella fase giovanile predominano i comportamenti affiliativi e sociali. Le giovani femmine presentano spontaneamente i comportamenti di cura nei confronti dei piccoli: se nella gabbia vengono presentati alla femmina topi neonati, questa si attiva immediatamente, si avvicina, li lecca, li pulisce e alla fine assume la postura tipica dell'allattamento. La risposta aggressiva del maschio è invece stimolata da un intruso, generalmente un altro maschio, che entra nella gabbia di residenza. Queste osservazioni indicano che il cervello dei roditori presenta aree e circuiti, diversi nei due sessi, che sono pronti a integrare l'informazione ricevuta dall'ambiente con specifici stimoli. L'ipotalamo è una struttura chiave in questo contesto, è un luogo di sintesi di ormoni legati alle funzioni riproduttive, diversa nel maschio e nella femmina, non tanto morfologicamente quanto nel tipo di circuiti neurali stabilitisi nel corso dello sviluppo.

Tuttavia, mentre il cervello è pronto a rispondere a specifici stimoli "scatenanti", la presenza di livelli fisiologici di ormoni sessuali in fasi critiche dello sviluppo garantisce che la risposta a quegli stessi stimoli sia adeguata, né troppo elevata né sotto soglia. È stato, infatti, osservato che la somministrazione di ormoni maschili in fase fetale aumenta innaturalmente l'aggressività non solo nei maschi ma anche nelle femmine di ratto. Analogamente in un animale adulto castrato, a cui viene rimosso l'ormone maschile circolante prodotto dai testicoli (il testosterone), l'aggressività si abbassa rapidamente. Quando viene somministrato nuovamente del testosterone esogeno a un maschio castrato, l'animale torna aggressivo. Nei roditori esistono quindi risposte quasi matematiche per cui un dato ormone determina un dato comportamento.

Anche l'esplorazione dell'ambiente è una risposta che può essere caratterizzata al maschile o al femminile. Nel caso delle femmine di ratto, queste sono in genere meno emotive dei maschi per cui quando vengono poste in un nuovo ambiente (per esempio un labirinto con alcuni spazi chiusi e altri aperti) si spingono all'esterno a esplorare, dimostrando una maggiore curiosità. L'esposizione al testosterone in fase neonatale mascolinizza le femmine di ratto, che diventano più simili ai maschi, ossia più caute nell'affrontare il rischio. L'esposizione agli ormoni sessuali in fasi critiche determina anche i comportamenti sessuali propriamente detti. Quando si somministra ad una femmina neonata di ratto testosterone, questa in età adulta si comporta come un maschio, assumendo posture sessuali maschili durante l'accoppiamento completamente diverse da quelle che richiederebbe il suo sesso genetico. Al contrario, se un piccolo maschio di ratto viene castrato alla nascita, quindi privato degli ormoni steroidi, e poi viene esposto agli estrogeni, esibisce da adulto un comportamento femminile.

È interessante notare che se il trattamento con gli ormoni viene effettuato durante l'adolescenza, i comportamenti sessuali e riproduttivi non cambiano. Sono quindi le esposizioni durante la fase fetale e neonatale quelle determinanti per programmare il sistema nervoso in senso femminile e maschile.

Ma in questo contesto qual è il ruolo dell'ambiente? Esperimenti dimostrano che anche lo stress prenatale (per esempio l'esposizione ripetuta di una femmina di ratto gravida ad ambienti nuovi) determina degli effetti. Questi studi hanno dimostrato che se la femmina viene stressata, produce ormoni steroidi associati allo stress, come l'ACTH (*AdrenoCorticoTropic Hormone* o corticotropina) e il cortisolo, che interferiscono con l'azione degli ormoni sessuali sul cervello. L'aumento del cortisolo, per esempio, induce femminilizzazione del comportamento nella progenie di sesso maschile: sono meno aggressivi rispetto agli altri maschi e meno esplorativi durante l'adolescenza. Lo stress prenatale, e le sue ripercussioni sullo sviluppo sociale, sessuale e anche cognitivo, sono molto studiati nei modelli animali, e alcuni dei risultati ottenuti in laboratorio forniscono importanti indicazioni per lo sviluppo neuropsicologico nella specie umana. L'ambiente nel quale ogni individuo si sviluppa è un potente modulatore di risposte biologicamente determinate.

Esistono differenze morfologiche tra i sessi nel cervello umano?

Nella specie umana sono state molto studiate sindromi genetiche che interferiscono con la maturazione sessuale. Questi studi hanno indicato che, anche se il sistema nervoso centrale è stato esposto all'ormone "sbagliato" o a livelli anormali dell'ormone giusto nella fase critica di differenziazione fetale, la modulazione dell'ambiente, ovvero l'identità di genere assegnata dalla società, ha un peso pressoché equivalente ai fattori biologici.

Che gli uomini e le donne siano diversi nei loro comportamenti non c'è dubbio. I ruoli differenti assunti nella riproduzione sono determinati dalle caratteristiche biologiche dei due sessi (si pensi al parto e all'allattamento) e favoriscono genericamente l'espressione di comportamenti di cura nella femmina. Sebbene secoli e secoli di pregiudizi sessisti abbiano attribuito al sesso femminile inferiori capacità intellettive, gli studi più recenti indicano che alcune capacità sono diversamente sviluppate nei due sessi. Per esempio in test cognitivi le femmine dimostrano maggiore sensibilità olfattiva e gustativa, migliori capacità di discernere i suoni, più elevate capacità linguistiche, migliori capacità di svolgere compiti manuali fini, più elevata attitudine al calcolo. I maschi predominano invece nelle capacità visuo-spaziali, e nella risoluzione di problemi logico-matematici.

Ma nel cervello umano esistono differenze morfologiche tra i sessi? Molte funzioni cerebrali sono lateralizzate: per esempio i centri del linguaggio si trovano nell'emisfero sinistro, mentre la percezione spaziale nell'emisfero destro. Questa lateralizzazione è molto spiccata nel maschio e meno nella femmina. In studi effettuati con risonanza magnetica funzionale, è ad esempio possibile evidenziare le aree cerebrali attivate in maschi e femmine adolescenti durante la lettura di un testo complesso. Mentre nei maschi si attiva sempre e soltanto l'area destra, nella femmina si attivano entrambi gli emisferi. Questa maggiore equipotenzialità del cervello femminile non è spiegata, potrebbe dipendere dal fatto che alcuni circuiti cerebrali

corticali si sono sviluppati in maniera diversa grazie agli ormoni e alcune aree del cervello, deputate all'integrazione degli stimoli e all'elaborazione dei compiti, possono essere diverse negli uomini e nelle donne. È certo però che i due sessi presentano una diversa vulnerabilità ad alcune malattie neurologiche e psichiatriche: la demenza di Alzheimer, la sclerosi multipla, e la depressione sono più frequenti nelle donne, mentre Parkinson e schizofrenia sono più frequenti negli uomini. Questo è vero anche per altre malattie quali quelle cardiovascolari e metaboliche, più legate però agli stili di vita, sui quali il genere ha una notevole influenza.

La medicina "di genere" affronta in questa prospettiva lo sviluppo e la messa a punto di farmaci e terapie: uno stesso farmaco può essere efficace in un sesso e inefficace nell'altro, proprio in virtù di una differente modulazione ormonale dell'azione terapeutica.

Se gli ormoni sessuali sono così importanti per la plasticità cerebrale ogni perturbazione dei loro livelli fisiologici può rappresentare un rischio per la salute. Nei due paragrafi che seguono verranno considerati due casi nei quali il potenziale ruolo degli ormoni nello sviluppo cerebrale è stato studiato in due diverse prospettive: gli effetti sulla salute di contaminanti ambientali che mimano l'azione degli ormoni e la diversa prevalenza nei due sessi di alcuni disturbi neuropsichiatrici dei bambini.

I contaminanti ambientali: gli interferenti endocrini

Alcune sostanze chimiche presenti nell'ambiente hanno una struttura simile agli ormoni sessuali e possono interferire con lo sviluppo degli organi sessuali e del sistema nervoso. Sono perciò detti interferenti endocrini. Molti di questi composti appartengono alla classe degli inquinanti organici persistenti (i cosiddetti POPs, dall'inglese *Persistent Organic Pollutants*), e sono pesticidi, prodotti ignifughi che vengono aggiunti alle plastiche e ai tessuti, o prodotti che provengono dalla combustione delle plastiche come la diossina. La produzione, il commercio e l'impiego di molti di questi composti sono stati banditi a partire dal 1970 per la loro potenziale pericolosità come cancerogeni. Tuttavia questi composti sono persistenti, ossia mantengono inalterate le loro caratteristiche chimico-fisiche per molti anni, e si accumulano nel tessuto adiposo di molti vertebrati. È in questo modo che composti quali i policlorobifenili (PCB), originariamente presenti nei fluidi per condensatori, continuano a essere presenti nella catena alimentare. In alcuni laghi del nord del Canada ad esempio queste sostanze sono ancora abbondantemente presenti nell'acqua e i grandi pesci che vengono consumati dalle popolazioni locali ne contengono una significativa quantità, determinando una significativa esposizione umana attraverso l'alimentazione.

Gli interferenti endocrini mimano l'azione degli ormoni steroidi, ma raggiungono l'organismo in sviluppo nel momento sbagliato e in concentrazioni più elevate rispetto a quanto avverrebbe per la fisiologica produzione di ormoni. È così che l'esposizione in fasi critiche della vita di un individuo, quali quella fetale o l'infanzia, può avere effetti a lungo termine, come alterazione dello sviluppo sessuale, delle funzioni della tiroide e del sistema immunitario, e determinare negli individui esposti un rischio più elevato di ammalarsi di cancro alla mammella e agli organi riproduttori.

In virtù dell'importante azione degli ormoni sullo sviluppo cerebrale è stato scoperto che l'esposizione agli interferenti endocrini poteva avere anche effetti neuro-

comportamentali: alcuni importanti studi epidemiologici condotti sui bambini esposti ad alte concentrazioni di PCB/diossine nella fase fetale, per esempio quelli nati da madri che consumavano grandi quantità di pesce contaminato durante la gravidanza, si verificavano ritardi cognitivi e deficit dell'attenzione in età scolare. Anche altre sostanze presenti nell'ambiente o ai quali siamo esposti attraverso l'alimentazione quali i pesticidi possono, per esposizioni prolungate nei periodi critici di plasticità del sistema nervoso, influenzare l'azione degli ormoni, con ricadute a lungo termine sullo sviluppo del cervello e del comportamento.

L'autismo e il cervello “estremamente maschile”

L'autismo è un disturbo neurocomportamentale del bambino che viene definito in base alla presenza di tre sintomi principali:

- 1) ridotti livelli di interazione sociale;
- 2) stereotipie, comportamenti ripetitivi, ritualistici, interessi ristretti;
- 3) disturbi nella comunicazione verbale e non-verbale.

In molti bambini autistici è presente anche un significativo ritardo delle capacità cognitive. Oggi si parla di spettro autistico per indicare un insieme di disturbi di diversa gravità, ma tutti caratterizzati dalla compromissione della comunicazione e della capacità di relazione con l'ambiente esterno. L'autismo si manifesta precocemente (viene di solito diagnosticato entro il 3° anno di vita) e le sue cause sono ad oggi sconosciute. Vi è certamente una componente genetica, come dimostrano gli studi sui gemelli monozigoti, nei quali vi è una possibilità del 60-70% che entrambi i gemelli siano autistici, ma è verosimile che fattori ambientali diversi (malattie infettive della madre durante la gravidanza, esposizione a farmaci o contaminanti ambientali, anomalie del sistema immunitario) contribuiscano allo sviluppo di questo disturbo.

L'autismo è significativamente più frequente nel sesso maschile, in un rapporto 4:1. Ciò vuol dire che per ogni bambina diagnosticata come autistica vi saranno quattro bambini di sesso maschile affetti dalla sindrome. Questa marcata prevalenza del sesso maschile, che si riscontra anche in altri disturbi neuropsichiatrici dell'età evolutiva come la sindrome di iperattività (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD), ha condotto a formulare ipotesi su un possibile ruolo degli ormoni sessuali nella genesi dell'autismo nella speranza di identificare terapie per prevenire e curare questa grave condizione.

Simon Baron-Cohen, psicologo dell'Università di Cambridge (UK), sviluppò la “empathizing-systemizing theory”, secondo la quale le tipiche differenze psicologiche tra i sessi possono essere spiegate sulla base di empatia (prevalentemente femminile) e sistematizzazione (prevalentemente maschile). L'autismo rappresenterebbe una forma estrema di “cervello maschile”, con capacità di empatia mancante o deficitaria, associata ad una capacità di sistematizzazione completa o superiore. La teoria del “cervello estremamente maschile” (*Extreme Male Brain*, EMB) ipotizza che l'autismo sia parte di un continuum relativo alle differenze di genere e che la sua causa possa essere a livello biologico una iper-mascolinizzazione del cervello.

Baron-Cohen avviò alla fine degli anni '90 il *Cambridge Longitudinal Foetal Testosterone Project*, un programma di ricerca, che consisteva nel seguire dopo la nascita bambini le cui madri si fossero sottoposte all'amniocentesi, permetten-

do di definire gli effetti delle differenze riscontrate nel livello di testosterone fetale sul successivo sviluppo neuropsicologico del bambino. In effetti eccessivi livelli di testosterone fetale risultarono negativamente correlati con lo sviluppo sociale e linguistico e positivamente correlati con l'attenzione ai dettagli e altre caratteristiche tipiche dell'autismo. Eppure l'ipotesi che aumentati livelli di testosterone materno aumentino il rischio di sviluppare una sindrome autistica non è stata mai pienamente confermata. Tuttavia la ricerca in questa direzione continua, anche se in un'ottica diversa. Molti soggetti autistici presentano anomalie nella connettività tra neuroni a livello della corteccia: ciò suggerisce che nelle fasi precoci dello sviluppo cerebrale i segnali che guidano lo sviluppo delle reti non avvengano in modo corretto in questi bambini. Dati recentissimi suggeriscono che alcuni geni che codificano proteine importanti per la costruzione e il funzionamento delle sinapsi cerebrali (vedi paragrafo 1) siano difettosi nelle persone affette da autismo: è stato scoperto che questi geni sono anche modulati dagli ormoni sessuali femminili, che potrebbero avere un effetto di protezione, per esempio compensando in qualche modo il difetto genetico nelle femmine ma non nei maschi.

Per saperne di più

- Ball GF, Ritters LV, Balthazart J. Neuroendocrinology of song behavior and avian brain plasticity: multiple sites of action of sex steroid hormones. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2002;23:137-78.
- Balthazart J, Ritters LV. Ormoni e comportamento. In: Bateson P, Alleva E (Ed.). Parte prima: *Biologia del comportamento. 0.Frontiere della vita: il mondo dei viventi*. Vol 4. Roma: Istituto della Enciclopedia Italiana Giovanni Treccani; 1999. p. 85-96.
- Barbaro MC, Radiciotti L (Ed.). *Aspetti biologici e di salute della differenza di genere. Incontro con gli studenti di scuole medie superiori. Roma, 26 marzo e 24 aprile 2009. XIX Settimana della Cultura Scientifica e Tecnologica. Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Dispense per la scuola 09/1).
- Frith U. *L'autismo. Spiegazione di un enigma*. Bari: Laterza; 2009.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principi di neuroscienze*. Bologna: Zanichelli; 2003.
- Radi O. *La determinazione genotipica del sesso nella specie umana*. Roma: Treccani; 2006. Disponibile all'indirizzo: http://www.treccani.it/scuola/maturita/materiale_didattico/sessualita/3.html.
- Rose SJ. *La fabbrica della memoria. Dalle molecole alla mente*. Milano: Garzanti; 1994.
- Rosenzweig MR, Bennett EL, Diamond MC. Brain changes in response to experience. *Learning and Memory* 1972;8:294-300.

ADOLESCENZA: ISTRUZIONI PER L'USO

Chiara Ceci, Simone Macri

*Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma
email: simone.macri@iss.it*

Introduzione

L'adolescenza, generalmente definita come il periodo di transizione che va dall'infanzia all'età adulta, è una tappa fondamentale nella vita di ciascuno di noi e comprende un lasso di tempo che va mediamente dai 12 ai 19 anni. In questo periodo ha luogo una serie di sconvolgimenti a livello corporeo, endocrino, cerebrale e comportamentale. I cambiamenti osservati differiscono in maniera sostanziale tra ragazzi e ragazze: i primi segni dello sviluppo femminile sono la crescita del seno e, a distanza di circa un anno, la comparsa del primo ciclo mestruale (mediamente intorno ai 13 anni). Nel maschio, si osservano un'improvvisa crescita dei genitali esterni, e la comparsa dei peli sul viso, sul torace, sull'addome e sul pube. La laringe si ingrossa, le corde vocali si allungano e il tono della voce si abbassa.

Per quanto riguarda i cambiamenti a livello cerebrale, lo sviluppo di metodiche sofisticate quali la risonanza magnetica funzionale (*functional Magnetic Resonance Imaging*, fMRI) ha permesso di osservare nel dettaglio i cambiamenti morfologici cerebrali durante lo sviluppo. In particolare, la tecnica fMRI permette di analizzare come il cervello si sviluppi in funzione dell'età. In termini semplificati, potremmo dire che questa tecnica permette di scattare delle fotografie del cervello in tempi diversi. Il ricercatore nordamericano Jay Giedd, presso il *National Institute of Mental Health* (NIMH), ha analizzato il corso di maturazione cerebrale in individui sani dall'età di due anni fino ai 16 e ha riscontrato un diverso livello di maturazione tra le aree cerebrali; in particolar modo, la corteccia prefrontale, che è l'area deputata al controllo degli impulsi, sembra non avere una maturazione completa durante il periodo adolescenziale. La maggior parte degli adolescenti presenta inoltre alcuni tratti comportamentali specifici: ricerca attiva di sensazioni nuove (in inglese *novelty seeking*), propensione a correre dei rischi (guida in stato di ebbrezza, utilizzo di sostanze d'abuso come cannabis, eroina, cocaina, rapporti sessuali non protetti) ed elevata impulsività.

Per cercare di comprendere l'interconnessione tra questi comportamenti e le sottostanti strutture cerebrali, e come lo sviluppo di queste ultime possa regolarli, è utile descrivere le peculiarità a livello sociale e comportamentale degli adolescenti. Una delle funzioni principali dell'adolescenza è quella di permettere all'individuo di affrancarsi dagli schemi genitoriali di appartenenza per raggiungere l'indipendenza tipica dell'età adulta. Al fine di raggiungere questo scopo, l'adolescente smette di definirsi soltanto in rapporto agli adulti presenti in casa e a scuola, e ricerca altre figure come modello. Spesso tale guida viene ricercata all'interno del gruppo dei pari. Questo spostamento, dall'ambiente ristretto della famiglia a quello più allargato

dell'interazione con i pari, ha la funzione di promuovere la ricerca di un'indipendenza necessaria al successivo sviluppo individuale. Tale indipendenza, tuttavia, si associa frequentemente all'espressione di condotte che, come accennato in precedenza, spesso appaiono come devianti o quantomeno pericolose. Tali comportamenti però rientrano in una generale fase di sperimentazione atta a promuovere l'abbandono della gestione genitoriale e del "nido" strutturato e protetto da parte dell'individuo.

Comportamenti a rischio degli adolescenti: a cosa servono?

Gli adolescenti mostrano una notevole propensione alla ricerca di nuovi stimoli; questa ricerca è frequentemente condotta assieme ad altri individui, generalmente appartenenti alla stessa fascia di età e solitamente identificati come figure di riferimento. Questi ultimi sembrerebbero esercitare un ruolo di guida nella ricerca di nuove emozioni. Tale ricerca di novità, tuttavia, è frequentemente costellata di rischi potenziali. In particolare, essa si associa frequentemente all'espressione di condotte che spesso appaiono devianti, come per esempio la ricerca e il consumo di sostanze psicoattive, guida spericolata e rapporti non protetti. È importante notare come la ricerca di novità, una maggiore propensione verso il rischio, un ridotto controllo degli impulsi e l'esibizione di comportamenti inappropriati al contesto durante l'adolescenza non siano prerogativa umana, ma si osservino anche in specie animali diverse dalla nostra. In particolare, gli adolescenti appartenenti a numerose specie di mammiferi mostrano un'elevata frequenza di comportamenti diretti all'esplorazione dell'ambiente circostante. Questo atteggiamento è funzionale all'abbandono del nido e al reperimento di nuove risorse, funzionali alla sopravvivenza individuale e della specie, quali partner per la riproduzione e fonti di cibo. Questa continua ricerca di situazioni nuove può aumentare la possibilità di incorrere in esiti sfavorevoli, come l'incontro di un predatore. Ci troviamo quindi di fronte a un fenomeno, quello della ricerca della novità durante l'adolescenza che, da una parte è fondamentale al reperimento di nuove risorse, al raggiungimento dell'indipendenza e quindi alla sopravvivenza, e dall'altra comporta dei rischi legati all'esplorazione di ambienti ignoti. Questa necessità biologica, che in specie animali distanti dalla nostra aumenta il rischio di essere predati o di confrontarsi con l'assenza di cibo, nella nostra specie assume connotazioni anche più ampie. In particolare, i ragazzi e le ragazze sono maggiormente esposti ai seguenti rischi: incidenti stradali, gravidanze indesiderate, malattie sessualmente trasmesse (es. l'AIDS), abuso di sostanze e sviluppo di tossicodipendenza.

Analisi epidemiologiche negli Stati Uniti concordano nel riportare come gli individui adolescenti risultino maggiormente implicati in comportamenti a elevato rischio rispetto agli individui adulti. In particolare si riscontrano elevati livelli di consumo di sostanze psicotrope come l'alcol, la nicotina e le droghe illegali con maggiore incidenza nella fascia d'età che va dai 15 ai 26 anni. Tale ricerca di "sensazioni forti" sembra essere altamente correlata alla necessità continua di sperimentare sensazioni varie, nuove e complesse, che si suppone abbiano una valenza gratificante.

Oltre all'interazione con i propri coetanei, fattori individuali (quali personalità e predisposizioni biologiche) contribuiscono ad aumentare il rischio di incorrere in problemi legati all'uso e all'abuso di sostanze psicotrope. Tra i fattori individuali,

le caratteristiche della personalità che consistono nella “propensione a correre dei rischi” e nella “ricerca attiva di sensazioni” ricoprono un ruolo rilevante. Del resto, un gran numero di studi ha mostrato che l'impulsività (ridotto autocontrollo) e la ricerca di sensazioni sono tratti del carattere frequentemente associati all'uso di sostanze psicotrope. Ad esempio, studi condotti sugli adolescenti, in cui si è cercato di correlare l'uso di tabacco, alcol o marijuana con i risultati di test di personalità hanno dimostrato che l'uso di tali sostanze sarebbe particolarmente elevato in soggetti che presentano specifici tratti comportamentali, quali elevata propensione per il rischio, impulsività e marcata ricerca di sensazioni. Queste differenze personali, misurabili mediante test psicometrici, sembrerebbero inoltre associate a differenze inter-individuali nella risposta fisiologica sia a stimoli naturali sia alle droghe d'abuso.

Come per gli altri tratti comportamentali, anche per la ricerca di sensazioni è stato elaborato e proposto un modello biochimico che mette in relazione la funzione di dopamina (DA), noradrenalina (Ne) e serotonina (5-HT), con determinati tratti della personalità. Queste sono molecole che veicolano le informazioni fra i neuroni, attraverso la trasmissione sinaptica. In particolare, l'attività di questi neurotrasmettitori può essere correlata ad alcune caratteristiche fondamentali del temperamento quali impulsività, aggressività, ricerca di gratificazione legata all'assunzione di droga o stimoli che provocano piacere. L'esperienza del piacere, nelle sue varie forme, dipende dall'attivazione del cosiddetto “circuitto neurale del rinforzo”. Questo circuitto si è evoluto per guidare l'individuo verso il raggiungimento di scopi biologici essenziali per l'adattamento. In condizioni naturali, questo sistema viene attivato da quegli stimoli detti “rinforzi naturali” come cibo e sesso. Le droghe sono in grado di stimolare direttamente il circuitto neurale del rinforzo (spesso con un'intensità nettamente maggiore di quello che accade con i rinforzi naturali) in assenza di qualunque evento naturale.

Perché le droghe sono così attraenti?

Le sostanze stupefacenti producono degli “stati mentali alterati” perché agiscono sul sistema nervoso centrale, la maggior parte di esse interferendo direttamente con la trasmissione sinaptica. Molte delle droghe di cui si abusa agiscono direttamente sui sistemi noradrenergico, dopaminergico e serotonergico.

Al fine di analizzare i substrati biologici sottostanti alla modulazione motivazionale delle esperienze legate all'assunzione di droghe, una strategia utile è quella di analizzare lo stadio di sviluppo dei sistemi neurobiologici coinvolti. In particolare è da considerare l'importanza che alcuni sistemi neurotrasmettitoriali (e nello specifico il sistema dopaminergico mesencefalico) rivestono nei processi della gratificazione conseguente l'assunzione di droghe. Il sistema dopaminergico mesencefalico consiste di neuroni dopaminergici, ovvero neuroni che sintetizzano e rilasciano, dalle terminazioni sinaptiche, la dopamina. Questa esercita numerose funzioni a livello cerebrale: in particolare essa gioca un ruolo centrale nel comportamento, nella cognizione, nel movimento volontario, nella motivazione, nella percezione del piacere, nella regolazione di sonno, umore, attenzione, memoria e apprendimento. I corpi cellulari di tali neuroni si trovano in due nuclei situati nel mesencefalo (porzione centrale del cervello), la *substantia nigra* e l'area tegmentale ventrale (*Ventral Tegmental*

Area, VTA). I loro assoni decorrono in avanti, attraversano l'ipotalamo laterale, e innervano una molteplicità di strutture del telencefalo (area anteriore del cervello), tra cui la corteccia prefrontale, le strutture limbiche, e il corpo striato (*caudato-putatem*).

Il sistema dopaminergico mesencefalico, tramite il fascio mediale prosencefalico attraversa e forma connessioni strette con l'ipotalamo laterale. Il primo sembra essere implicato nella dipendenza da sostanze psicoattive. In particolare, studi condotti su animali da laboratorio, quali ratti e scimmie, hanno dimostrato come questi siano in grado di apprendere a premere ripetutamente una leva al fine di somministrarsi droghe quali amfetamina e cocaina (auto-somministrazione). Gli stessi studi hanno dimostrato che lesioni a carico del sistema dopaminergico mesencefalico inibiscono questa capacità. In altre parole, la rimozione dell'area che segnala la "piacevolezza" di un determinato stimolo – le droghe d'abuso, in questo caso – comporta la cessazione (estinzione) del comportamento di auto-somministrazione. Si ritiene pertanto che l'attivazione dopaminergica determini una condizione di gratificazione per l'animale che rinforza il comportamento d'abuso. L'ipotalamo è sede di aree implicate nel controllo di funzioni vitali di elevata importanza per l'organismo, come ad esempio quella alimentare e quella sessuale. L'interconnessione fra le due strutture rappresenta un possibile substrato neurobiologico ove pulsioni e gratificazione possono interagire. Questa interazione si basa su una serie di evidenze sperimentali ormai consolidate.

Livelli crescenti di motivazione alimentare, che possono essere raggiunti deprivando gli animali di cibo, portano a un incremento dell'auto-stimolazione, mentre in seguito all'iniezione di una soluzione zuccherina, la frequenza con cui l'animale si auto-stimola decresce. In seguito a castrazione, e quindi a diminuzione della motivazione sessuale, l'auto-stimolazione diminuisce; viceversa, tramite l'iniezione di ormoni sessuali, l'animale si auto-stimola in misura maggiore. Ciò indica che l'attività dell'ipotalamo laterale e degli ormoni sessuali sarebbe in grado di modulare la risposta del sistema dopaminergico mesencefalico. In base alle conoscenze attuali, la risposta a pulsioni primarie, quali per esempio il mangiare e l'accoppiarsi, avverrebbe in quanto sarebbe accompagnata dall'attivazione del sistema dopaminergico mesencefalico. In assenza di tale attivazione, l'animale cesserebbe di rispondere appropriatamente.

Molti dei farmaci e delle sostanze psicotrope che agiscono sul sistema nervoso centrale possono provocare modificazioni dello stato emotivo interno. Queste modificazioni possono essere considerate piacevoli (rilassamento psichico, sonnolenza, euforia, eccitazione) o spiacevoli (ansia, paura, depressione, allucinazioni). Allo stesso modo, la somministrazione di un farmaco può risultare, anche per l'animale, un evento positivo o negativo. Tra i farmaci psicoattivi maggiormente gratificanti (sia per l'animale sia per l'uomo) si annoverano: oppiacei (morfina, eroina), psicostimolanti (amfetamina, cocaina), ansiolitici (etanolo, benzodiazepine). Queste sono anche le droghe di cui l'uomo fa più largo uso e abuso. Ciò non è un caso, in quanto il fatto che una determinata sostanza risulti gratificante è senza dubbio una delle ragioni principali che spingono gli esseri umani a utilizzarla.

Nell'ambito delle teorie del rinforzo, si può affermare che un particolare comportamento, in questo caso l'utilizzo di una determinata sostanza, è rinforzato dal fatto di sperimentarne gli effetti gratificanti. Il fattore motivante alla base dell'uso di sostanze psicotrope corrisponderebbe alla gratificazione che ne consegue.

Il cervello adolescente: acceleratore senza freni

La presenza di ovvie differenze a livello comportamentale tra bambini, adolescenti e adulti è stata fonte di interesse e curiosità nel corso della storia dell'umanità. Soltanto negli ultimi venti anni si è iniziato a comprendere come queste differenze siano ascrivibili a diversi livelli di maturazione cerebrale; in particolare, studi recenti hanno mostrato come le aree del cervello preposte alla soddisfazione degli istinti maturino molto prima rispetto a quelle preposte all'autocontrollo degli impulsi e, per così dire, alla saggezza. Questi studi sono stati resi possibili dalla tecnica fMRI. Jay Giedd ha quantificato lo sviluppo corticale umano misurando la densità della sostanza grigia e della sostanza bianca in ciascun lobo, punto per punto. Questi studi hanno mostrato che il cervello durante l'adolescenza presenta alcune aree che hanno raggiunto un livello di maturazione pari a quello degli individui adulti, e altre aree ancora in fase di sviluppo organizzativo (Figura 1).

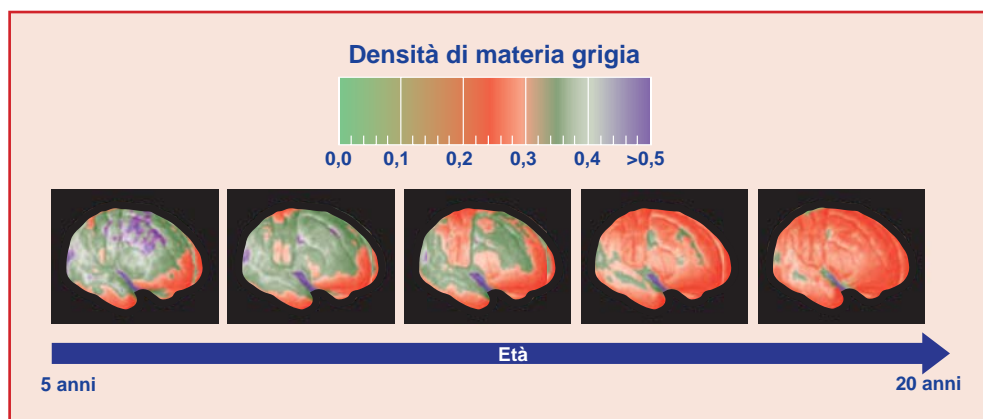


Figura 1. Maturazione della materia grigia in diverse età

In particolare, la corteccia prefrontale, che è l'area responsabile del comportamento volontario e che potrebbe spiegare alcune delle più importanti differenze comportamentali tra adolescenti e adulti, va ancora incontro a profondi mutamenti. Nello specifico si è osservato un intenso rimodellamento della materia grigia cerebrale durante lo sviluppo. Dalle immagini di fMRI è stata costruita una mappa del cervello di 13 bambini seguiti per un periodo di 10 anni. I bambini sono stati sottoposti a scansioni fMRI ogni due anni, per otto anni dal momento del reclutamento, e a una serie di colloqui diagnostici strutturati per escludere la presenza di disturbi psichiatrici. Lo studio ha misurato quali aree cerebrali si modificano nel corso del tempo, tra i due e i 16 anni di età. È stata osservata un'iniziale perdita di sostanza grigia intorno ai 4-8 anni nelle aree parietali dorsali e sensori-motorie, estendendosi lateralmente e caudalmente nelle cortecce temporali e anteriormente nelle aree prefrontali dorsolaterali. Le prime aree cerebrali a maturare sono quelle preposte alla gestione delle funzioni primarie (sensori-motorie). Le aree preposte al controllo di funzioni più avanzate, coinvolte nell'orientamento spaziale, nel linguaggio, nel ragionamento e nel controllo degli impulsi come la corteccia prefrontale, maturano per ultime, in tarda adolescenza.

Durante l'infanzia, la materia grigia cerebrale va incontro a una fase di ispessimento, seguita da un processo di assottigliamento adolescenziale che terminerà nell'età adulta. L'andamento volumetrico della materia grigia corticale quindi tende a seguire una forma a "U" rovesciata, con picchi di volume in tempi e lobi differenti. Giedd, così come molti altri neuroscienziati, ritiene che la diminuzione dello spessore della materia grigia corticale sia una conseguenza del *pruning* o "sfoltimento sinaptico", cioè il processo di eliminazione delle connessioni nervose che darà luogo alla specializzazione delle connessioni e quindi a una maggiore efficienza di trasmissione a livello di specifiche zone cerebrali. Quindi, mentre le aree legate a funzioni primarie come movimento e soddisfazione degli impulsi maturano relativamente presto, altre aree, deputate al controllo degli impulsi, del giudizio e della capacità di prendere decisioni, come la corteccia prefrontale (Figura 2), mostrano uno sviluppo più tardivo. Solitamente questa crescita asincrona del cervello è descritta come gradiente di maturazione postero-anteriore. Questo termine indica che il *pruning* inizia dai lobi posteriori per interessare per ultimo i lobi prefrontali. Pertanto le parti cerebrali connesse alla responsabilizzazione e all'autocontrollo sono meno sviluppate negli adolescenti rispetto agli adulti, e questo potrebbe dare in parte una spiegazione del manifestarsi di particolari comportamenti (soprattutto quelli "a rischio") dei giovani. Per riassumere, durante l'adolescenza, il cervello umano è composto da aree preposte alla soddisfazione degli istinti ben sviluppate e da aree preposte all'autocontrollo ancora immature: un acceleratore senza freni.

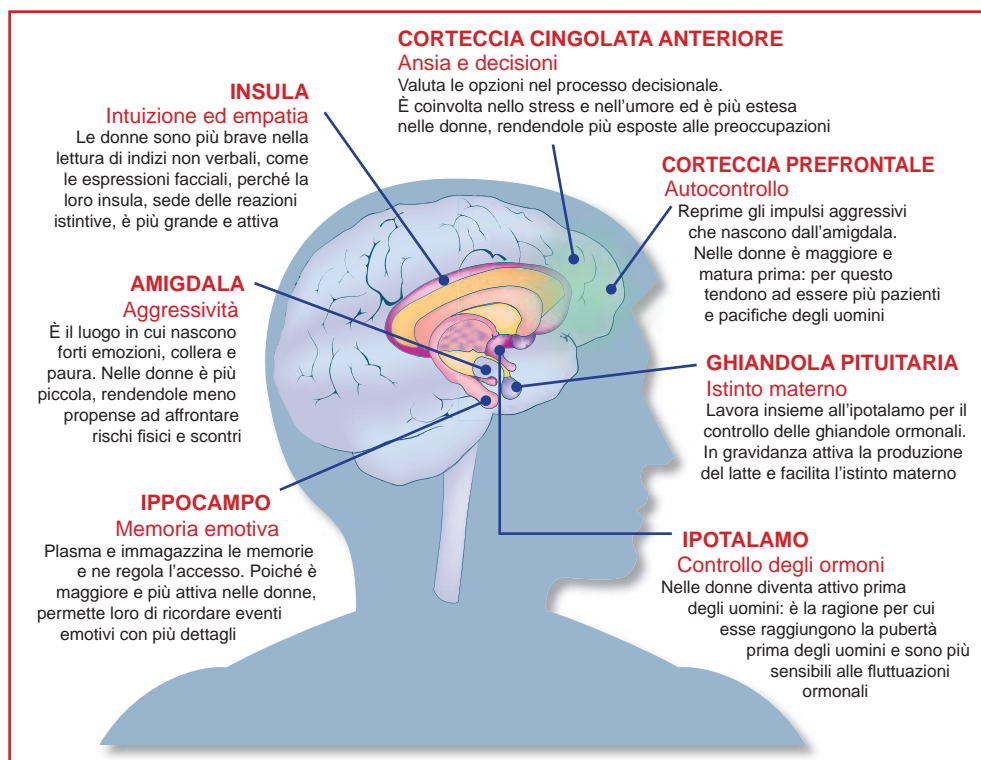


Figura 2. Porzioni del cervello che sono ancora in fase di sviluppo durante l'adolescenza

Questo sviluppo asincrono rende il cervello (e quindi l'individuo) particolarmente sensibile e quindi vulnerabile alle influenze dell'ambiente. Si ritiene che a tale immaturità di alcune aree cerebrali possa essere ascritta l'elevata insorgenza di disturbi dell'umore e della condotta proprio durante la tarda infanzia e l'adolescenza.

Non siamo gli unici adolescenti sulla terra

Come descritto in precedenza, nell'uomo, la fase adolescenziale si associa a un elevato numero di cambiamenti di tipo psicologico, biologico e comportamentale. Questa repentina quanto tumultuosa serie di sconvolgimenti dell'"ambiente interno" tipica degli adolescenti, sembra caratterizzare anche mammiferi appartenenti a specie animali diverse dalla nostra. Nell'ambito di una maggiore e sempre più approfondita comprensione del mondo adolescenziale risulta quindi utile, se non necessario, il riferimento a modelli animali adeguati allo studio di questa fase evolutiva.

Modelli sperimentali, che si avvalgono di osservazioni condotte su roditori quali ratti e topi, hanno permesso di evidenziare una serie di caratteristiche comportamentali e fisiologiche assimilabili a quelle riscontrate in soggetti umani. Descriveremo ora alcune evidenze sperimentali in grado di mostrare la presenza di un'elevata somiglianza tra esseri umani e roditori (topi e ratti) in una serie di tratti comportamentali (propensione per la novità e per situazioni "a rischio" associate all'esperienza di ridotti livelli di ansia, elevata esplorazione di ambienti nuovi e potenzialmente rischiosi) e biologici (stadio di sviluppo delle vie corticali implicate nelle risposte appena descritte).

L'utilizzo di specie animali diverse dalla nostra, e generalmente definite "a sviluppo neurologico inferiore", permette di condurre studi che per motivi tecnici, metodologici ed etici non si potrebbero effettuare su esseri umani.

Determinate caratteristiche comportamentali, tra cui l'elevata propensione all'esplorazione di ambienti non conosciuti, sono comuni e molto evidenti in soggetti giovani di diverse specie di mammiferi. Per approfondire la natura di tali processi e dei sottostanti meccanismi neurobiologici, sono state sviluppate diverse procedure sperimentali. Una di queste, la *novelty seeking*, permette di studiare l'approccio a un ambiente sconosciuto e potenzialmente pericoloso. Durante un periodo di addestramento, topi adulti e adolescenti, vengono immessi per tre giorni in un compartimento di un apparato sperimentale diviso in due parti. Al quarto giorno, in seguito alla rimozione di un divisorio, ai topi viene permesso di muoversi liberamente dal compartimento familiare verso un ambiente (l'altro lato dell'apparato) a essi sconosciuto. Tutti i soggetti, sia adolescenti sia adulti, mostrano uno stato di eccitazione motoria iniziale dovuto all'esperienza della novità e una spiccata preferenza per l'ambiente nuovo. Gli adulti mostrano una preferenza per l'ambiente nuovo significativamente decrescente con il passare del tempo, mentre gli animali adolescenti trascorrono una percentuale più elevata di tempo nel compartimento nuovo, sia all'inizio sia alla fine del test, indicando che un livello più elevato di ricerca di nuove sensazioni può essere considerato caratteristico di questa età. L'esperienza della novità è associata, a livello cerebrale, all'attivazione dei neuroni del sistema dopaminergico mesolimbico. In particolare, è stato riportato un innalzamento dei livelli di dopamina nel *nucleus accumbens*. Una ulteriore conferma deriva dal fatto che la lesione di questa area, indotta tramite una neurotossina, è in grado di inibire l'espressione del

comportamento di *novelty seeking*. Effettivamente, quest'area cerebrale è coinvolta nei processi di gratificazione, indotti sia da stimoli naturali salienti sia dalle droghe di abuso. Quindi, i soggetti adolescenti non solo trascorrono una maggiore quantità di tempo a esplorare un ambiente sconosciuto, ma a questa esplorazione è anche associata una elevata gratificazione a livello cerebrale. Sulla scia di queste ultime considerazioni sembra possibile affermare che la soddisfazione di una pulsione, come quella per stimoli nuovi, presenti numerose similarità con l'esperienza di altre gratificazioni naturali (es. appagamento alimentare o sessuale) o derivanti da stimolazione farmacologica (es. droghe d'abuso).

Un altro tipo di comportamento fortemente presente negli adolescenti è l'impulsività. È stata condotta una serie di esperimenti su roditori per poter valutare i livelli di comportamento impulsivo. Gli animali sono stati posti in apparati sperimentali (Figura 3) atti alla misurazione del comportamento operante (in quanto all'animale è richiesto di interagire/operare attivamente introducendo il muso in fori sulle pareti per ottenere un rinforzo, solitamente palline di cibo) in base a uno specifico stimolo. Quest'ultimo consiste nel proporre una scelta fra una ricompensa piccola e immediata oppure una ricompensa più consistente, ma che si rende disponibile solo dopo un certo tempo, e che aumenta nel corso delle sessioni successive. Alcuni giorni prima dell'inizio dell'esperimento, gli animali sono sottoposti a un regime alimentare ristretto rispetto alle condizioni standard.



Figura 3. Apparato sperimentale utilizzato presso dell'Istituto Superiore di Sanità per lo studio dell'impulsività nei roditori

Tale procedura, che non sfocia mai in denutrizione, ha lo scopo di aumentare la motivazione a ottenere come ricompensa delle palline di cibo. Ogni animale viene posto quotidianamente in un apparato controllato da un computer, provvisto di due fori su una parete. L'inserimento spontaneo del muso in uno di questi fori attiva delle fotocellule che a loro volta mettono in moto un dispositivo che fornisce le palline di

cibo, in una mangiatoia. Dopo una sessione di 25 minuti giornalieri, gli animali sono riportati nelle proprie gabbie. Durante la fase di addestramento (generalmente della durata di una settimana), l'animale impara che dopo aver inserito il muso in uno dei due fori (rispettivamente di destra o di sinistra), segue la caduta nella mangiatoia di cinque palline di cibo, oppure di una sola pallina. Dopo aver inserito il muso e subito prima della caduta del cibo, la luce posta in alto nell'apparato sperimentale si accende per un secondo. Durante la fase di test (anch'essa della durata media di una settimana) viene inserito un ritardo tra l'immissione del muso nel foro corrispondente e la consegna del rinforzo più consistente. La luce posta in alto nella camera rimane accesa per tutta la durata di tale intervallo di ritardo. La consegna, invece, del premio piccolo non viene modificata. Gli animali, quindi, possono scegliere tra una ricompensa "grande e ritardata" o una ricompensa "piccola e immediata". I roditori adolescenti sviluppano in tempi più brevi un comportamento impulsivo mostrando quindi una ridotta capacità di autocontrollo rispetto agli adulti. I soggetti giovani, infatti, preferiscono di gran lunga una ricompensa "piccola e immediata" dimostrando una maggiore propensione a ottenere un rinforzo più piccolo senza però dover aspettare.

Lo studio delle determinanti biologiche del comportamento, tramite il ricorso al modello animale, può fornire indicazioni importanti nella comprensione e descrizione di comportamenti tipici della fase adolescenziale.

Concludendo

Per concludere, dopo aver preso in considerazione le variabili comportamentali e cerebrali che caratterizzano l'adolescenza, possiamo affermare che le condotte tipiche degli adolescenti e i sostrati neurobiologici a esse sottostanti non siano devianti o anormali, ma che, per quanto dissimili da quelle che caratterizzano soggetti più giovani o soggetti adulti, siano funzionali allo sviluppo di un individuo autonomo e perfettamente normale.

Per saperne di più

Spear LP. The adolescent brain and age related behavioural manifestations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2000;24:417-63.

Giedd JN, Lenrott RK. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2006;30:718-29.

Laviola, G, Macrì S, Morley-Fletcher S, Adriani W. Risk-taking behavior in adolescent mice: psychobiological determinants and early epigenetic influence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2003;27:19-31.

ALCOL, GIOVANI E DIFFERENZE DI GENERE

Rosanna Mancinelli

Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma
e-mail: rosanna.mancinelli@iss.it

Introduzione

Cos'è l'alcol? Quello che noi comunemente chiamiamo alcol e che è contenuto nelle bevande alcoliche è l'alcol etilico o etanolo, una piccola molecola che può provocare danni praticamente in tutti i distretti del nostro organismo (Figura 1).

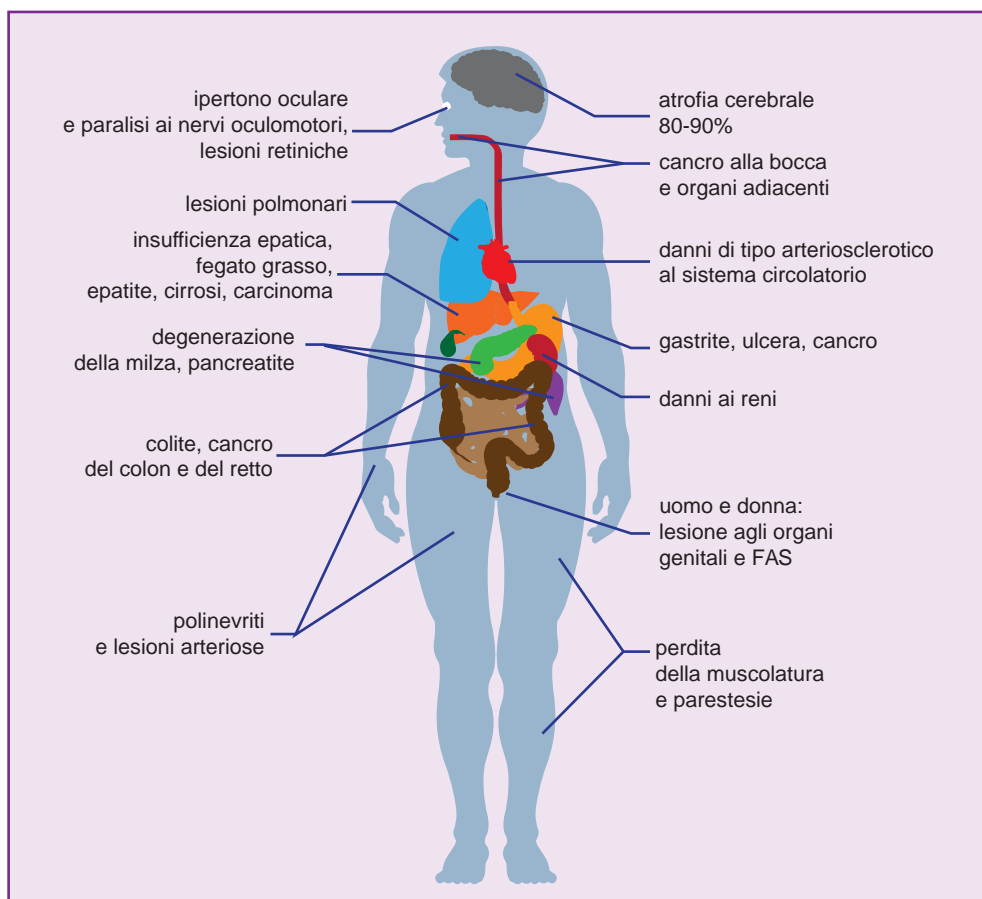


Figura 1. Principali effetti dell'alcol etilico su organi e apparati del nostro organismo

È una molecola estremamente solubile in acqua che penetra rapidamente nel flusso sanguigno e da qui in tutto l'organismo. L'etanolo, dopo essere stato ingerito, viene rapidamente assorbito dallo stomaco e dall'intestino tenue, si distribuisce in tutta l'acqua corporea (che, per l'organismo umano, ammonta a circa 0,55 L/kg) e da qui passa direttamente nel sangue. Ecco perché a stomaco vuoto gli effetti dell'alcol si manifestano prima e in modo più intenso. Dopo circa 10 minuti dall'ingestione le molecole di etanolo arrivano al fegato, al cuore, ai reni e al cervello, dove l'alcol esercita maggiormente i suoi effetti. I principali organi che risentono degli effetti tossici dell'alcol sono il fegato e il cervello. Studi recenti dimostrano che l'etanolo ha una specifica tossicità verso le aree cerebrali e, pur non eliminando fisicamente le cellule cerebrali di un adulto, può comprometterne irrimediabilmente la funzionalità soprattutto nelle aree legate all'apprendimento e alla coordinazione motoria facendo "invecchiare" il cervello. L'organismo umano è dotato di sistemi enzimatici in grado di metabolizzare l'alcol etilico e renderlo innocuo.

La principale via metabolica è quella dell'enzima alcol deidrogenasi (*Alcohol DeHydrogenases*, ADH). L'ADH si trova soprattutto nel fegato, e la sua attività varia a seconda dell'età e del sesso. Infatti, l'attività dell'ADH è minore nei ragazzi, nelle donne e negli anziani perciò queste persone sono più esposte agli effetti negativi dell'alcol.

Un altro enzima che può metabolizzare l'etanolo è il CYP2E1, appartenente al complesso del citocromo P450. Questo enzima è presente nel fegato e normalmente la sua funzione è il metabolismo di farmaci e sostanze tossiche. In caso di abuso cronico, quando la quantità di etanolo assunta è troppo alta per essere metabolizzata soltanto dall'ADH, il CYP2E1 metabolizza anche l'alcol. È pericoloso assumere farmaci insieme ad alcol perché entrambi utilizzano la stessa via metabolica e diminuisce la capacità detossificante del CYP2E1.

La terza via metabolica, quella meno utilizzata, è quella delle catalasi, enzimi che catalizzano nell'interno delle cellule la scissione dell'acqua ossigenata in acqua e ossigeno molecolare. Le catalasi proteggono i tessuti dall'azione di alcuni prodotti di processi ossidativi che, allo stato libero, agiscono come tossici su importanti funzioni vitali delle cellule.

Cosa sta succedendo oggi in Italia e nel mondo occidentale?

I dati epidemiologici dicono che in Italia l'età di primo uso di alcol è bassa, intorno ai 12 anni, e che stanno aumentando le ragazze che bevono alcolici tanto che la percentuale di bevitori tra ragazzi e ragazze è praticamente la stessa. Inoltre, aumentano i comportamenti a rischio. Quali? Prima di tutto i consumi fuori pasto che risultano in forte aumento soprattutto tra i giovani. Infatti, dal 1998 al 2007 nella fascia di età 14-17 anni questo comportamento è cresciuto dal 12,6% al 20,5%. Altro comportamento a rischio è l'ubriacatura o, come dicono gli anglosassoni, il *binge drinking* cioè bere molto in una sola occasione. Il *binge drinking* è dichiarato dall'8% della popolazione dagli 11 anni in su. Nel 2008 in Italia il 37% dei ragazzi e il 22% delle ragazze fra i 14 e i 24 anni dichiarava di essersi ubriacato nell'ultimo mese. Infine, è considerato comportamento a rischio il consumo giornaliero non moderato cioè più di 3 unità alcoliche al giorno per gli uomini e più di 2 unità alcoliche al giorno per le donne adulti e in buona salute. Per unità alcolica si intende una quantità di alcol puro di circa 12 grammi che corrisponde a circa 125 mL di vino a 12°, o 330 mL di birra a 4,5° o 40 mL di superalcolico a 40° (Figura 2).



Figura 2. Rappresentazione schematica dell'unità alcolica (per ogni tipo di bevanda è indicata la gradazione media e la quantità in volume corrispondente a circa 12 grammi di alcol puro)

La formula per calcolare il contenuto in grammi di alcol è la seguente:

$$\frac{\text{mL di bevanda} \times \text{gradazione alcolica}}{0,8 \text{ (densità dell'alcol etilico)}}$$

Esempio: formula calcolo del contenuto di alcol nel caso del vino

$$\frac{125 \text{ mL} \times 12\%}{0,8} = \frac{125 \times 12 : 100}{0,8} = \frac{15}{0,8} = 12 \text{ grammi}$$

Cosa si beve: le nuove offerte

Alcopop o designer drink

Negli ultimi anni sono apparse nuove bevande alcoliche definite alcopop o *designer drink*. Queste bevande, che rappresentano ormai una parte significativa del mercato degli alcolici, sono destinate all'uso dei ragazzi e soprattutto delle ragazze tanto da essere chiamate *girlie drink*: infatti sono dolci, colorate e confezionate in uno stile accattivante che richiama i personaggi dei cartoon. Anche se odore e gusto dell'alcol non sono facilmente percepibili e l'aspetto divertente le fa sembrare innocue, si tratta comunque di bevande alcoliche (gradazione 5-6%) e quindi il loro uso/abuso può avere conseguenze dannose sulla salute dei ragazzi e soprattutto delle ragazze. Per esempio, una quattordicenne con un peso medio di 48 kg dopo il consumo di 2 alcopop può raggiungere un'alcolemia, cioè concentrazione di alcol nel sangue, dello 0,9 g/L ovvero 90 mg/100 mL di sangue (valore largamente superiore al limite legale per la guida che è 0,5 g/L ovvero 50 mg/100 mL). Con gli alcopop è facile iniziare molto presto l'abitudine a bere alcolici, abitudine che potrebbe consolidarsi e divenire abuso in età adulta. Gli alcopop rappresentano un problema da non sottovalutare soprattutto perché nelle ragazze l'uso di alcolici durante l'adolescenza provoca facilmente intossicazione alcolica acuta (coma etilico), e aumenta il rischio di disordini ormonali nonché di comportamenti a rischio e gravidanze indesiderate.

Energy drink

Gli *energy drink* sono oggi molto di moda e spesso vengono bevuti mischiati ad alcolici. Il principale costituente di queste bevande è la caffeina e, non a caso, sono in aumento i casi registrati di intossicazione da caffeina. Il mercato degli *energy drink* è in larga espansione e costituisce un importante business. Infatti cresce circa del 55% l'anno anche perché le pubblicità lasciano intendere effetti entusiasmanti e, addirittura, suggeriscono che gli *energy drink* hanno la capacità di eliminare gli effetti negativi dell'alcol e di abbassare l'alcolemia. In realtà, recenti studi sperimentali dimostrano che il miscuglio *energy drink* + alcol maschera, ma non elimina, gli effetti negativi dell'alcol e inoltre può indurre pericolosi effetti sinergici. Infatti la percezione degli effetti negativi dell'alcol, come la sonnolenza, risulta diminuita probabilmente per effetto della caffeina e questo induce la persona a bere ancora di più. Però gli *energy drink* non abbassano la alcolemia né migliorano l'alterazione della coordinazione motoria e dei tempi di reazione dovuta all'alcol. Uno studio italiano del 2007 effettuato su 450 studenti dell'Università di Messina rileva che il 57% di loro consuma *energy drink* e, tra questi, la maggior parte beve *energy drink* insieme a bevande alcoliche e tende a bere troppo (Oteri *et al.*, 2007). Nel 2010 in Italia il Dipartimento Politiche Antidroga (DPA) ha segnalato l'esigenza di regolamentare etichettatura e avvertenze di tali bevande a causa dell'allarmante diffusione di *energy drink* contenenti elevate concentrazioni di sostanze (caffeina, taurina e altri aminoacidi, vitamine ed estratti vegetali non ben definiti) che vengono usati da soli e in cocktail contenenti alcol/anfetamine/cocaina/cannabis. Tali mix possono provocare crisi cardiache (aritmie maligne) ed epilettiche. È importante perciò sensibilizzare non solo i giovani ma anche le famiglie in merito al rischio correlato all'uso di queste bevande, rischio verso il quale rimane alta l'attenzione del DPA.

Gli effetti dell'alcol cambiano a seconda dell'età?

Abbiamo visto che l'organismo "smonta" l'alcol che è tossico per il nostro organismo e lo rende innocuo per mezzo di ADH.

Nei ragazzi sotto i 16 anni questo enzima funziona molto meno che negli adulti e per questo i ragazzi sono più sensibili agli effetti dell'alcol e possono avere più danni soprattutto alle cellule del cervello. L'alcol etilico è un tossico per tutto il nostro organismo, ma gli organi direttamente colpiti dalla sua azione sono principalmente fegato e cervello detti per questo "organi bersaglio". Infatti il fegato è il principale organo deputato al metabolismo dell'etanolo e le cellule cerebrali sono particolarmente vulnerabili all'azione dell'etanolo.

Negli ultimi 40 anni si è studiato molto il danno dell'alcol sul fegato e le malattie ad esso collegate di cui la più grave è la cirrosi alcolica. In tempi più recenti invece, grazie agli enormi passi avanti fatti nel campo delle neuroscienze, si sta studiando meglio il danno cerebrale da alcol che, sino a pochi anni fa, era evidenziabile solo quando la patologia era ormai avanzata e non più reversibile. Il danno cerebrale da alcol coinvolge lo sviluppo, l'organizzazione e l'attività delle cellule cerebrali modulando i neuro-trasmittitori e i fattori di crescita. Gli effetti non sono solo quelli immediati o a breve termine ma si possono instaurare danni a lungo termine che condizioneranno la salute e il comportamento dell'individuo lungo tutto l'arco della vita. In generale, l'alcol riduce il metabolismo cerebrale e l'ubriacatura abbassa dra-

sticamente l'attività del cervello. Questa azione è resa visibile grazie alla *Positron Emission Tomography* (PET), una tecnica di neuroimaging attraverso la quale possiamo "vedere" i processi funzionali all'interno del corpo e possiamo evidenziare l'attività di aree cerebrali in risposta a specifici stimoli. Nel caso dell'alcol, la Figura 3 mostra la differente attività cerebrale di una persona sobria e di una intossicata dall'alcol. Le aree rosse-gialle che indicano attività cerebrale sono ben visibili nella persona sobria mentre nel soggetto intossicato compaiono solo macchie verdi-blu che indicano zone inattive. Il cervello di chi è ubriaco risulta praticamente "spento".

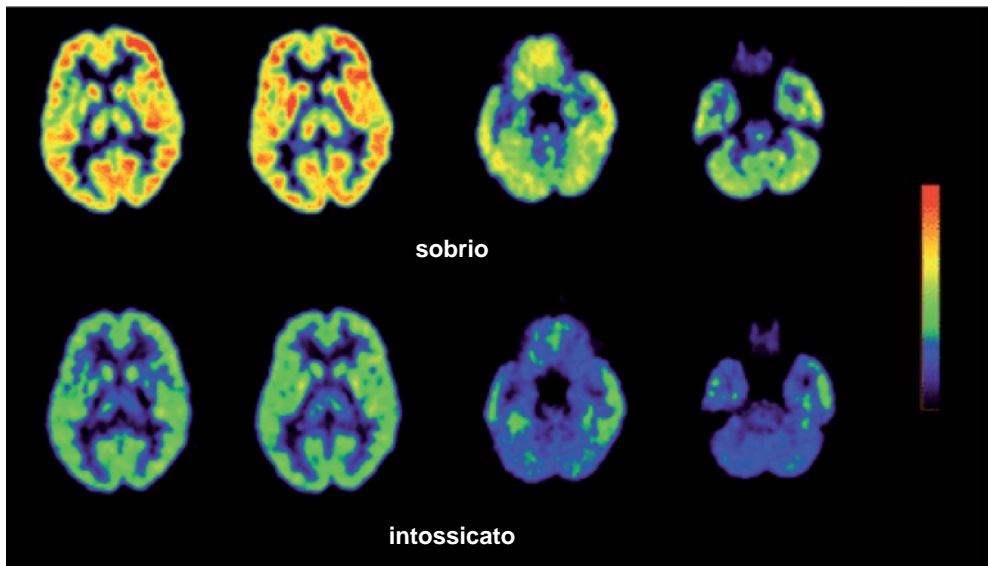


Figura 3. Confronto delle attività del cervello in condizioni normali e durante intossicazione alcolica (Fonte: Graphics Gallery NIAAA)

L'attività tossica dell'alcol verso le cellule nervose non è generica ma si esplica soprattutto nella corteccia orbito-frontale, che è la regione legata ai processi decisionali, emozionali e motivazionali e nell'ippocampo che è la regione dell'apprendimento e della memoria. È chiaro quindi quanto sia importante l'azione dell'alcol sul comportamento sociale e sull'apprendimento. L'attività neurotossica dell'alcol può influire negativamente soprattutto sui giovani e sulla loro capacità di studiare e di apprendere e di relazionarsi con gli altri poiché durante l'adolescenza il cervello è in fase di maturazione e subisce profonde trasformazioni. Il processo di regolazione neuronale che avviene durante l'adolescenza è detto *pruning* (potatura) e questo processo facilita il cambiamento delle strutture neuronali riducendo drasticamente il numero di neuroni e stabilendo nuove e più efficienti connessioni tra le cellule nervose. Attraverso questa fase si realizza la maturazione del bambino verso l'età adulta in termini di comportamento e capacità cognitive (Figura 4).

Questa fase di "riorganizzazione" delle cellule e delle connessioni cerebrali è relativamente instabile e produce nell'individuo diminuzione della capacità di pianificazione, aumento della impulsività, diminuzione del self-control, aumento della ricerca del rischio. In una parola, i comportamenti tipici dell'adolescente.

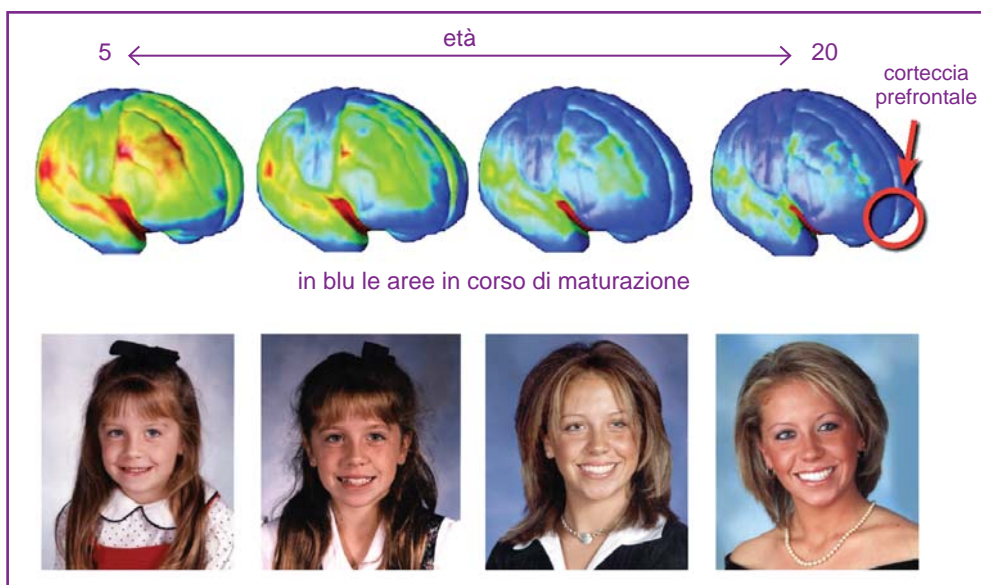


Figura 4. Sviluppo delle diverse aree cerebrali in relazione all'età dai 5 ai 20 anni
(Fonte: Research Report Series – NIDA)

È una fase fisiologica indispensabile alla maturazione fisica e psichica dell'individuo ma che rende gli adolescenti più vulnerabili fisicamente e psicologicamente.

Nel caso dell'alcol, l'adolescente è più suscettibile all'azione tossica rispetto agli adulti proprio perché il suo cervello è ancora in fase di trasformazione ed è più esposto alle sollecitazioni esterne. Alla vulnerabilità dovuta all'età bisogna aggiungere l'effetto di genere. Infatti, rispetto ai coetanei maschi, le ragazze che bevono alcol sono più vulnerabili allo stress, subiscono maggiori danni di apprendimento e memoria e tendono più facilmente alla depressione. Nelle ragazze bevitrice si evidenziano anche modificazioni morfologiche delle strutture cerebrali, come la diminuzione del volume dell'ippocampo, che non compaiono nel sesso maschile. Per le donne quindi l'uso precoce di alcol è particolarmente pericoloso. Ultima, sicuramente non per importanza, è l'evidenza che l'uso precoce di alcol può condizionare il comportamento dell'adulto.

Le ricerche sperimentali degli ultimi anni dimostrano che il rischio di sviluppare abuso alcolico nell'età adulta è significativamente correlato alla quantità di alcol assunta da ragazzi e che tale rischio è diverso tra uomini e donne. Infatti nelle donne il rischio di abuso alcolico in età adulta aumenta significativamente già a partire da consumi di 1-7 drink/settimana, mentre negli uomini tale rischio aumenta solo a partire da consumi di 22-41 drink/settimana (Flensburg-Madsen *et al.*, 2007). Studi nel modello animale confermano che assumere alcol durante l'adolescenza non solo danneggia la normale maturazione cerebrale, ma condiziona la preferenza dell'adulto verso comportamenti a rischio (Nasrallah *et al.*, 2009).

Per questo la legge proibisce la somministrazione di bevande alcoliche ai minori di 16 anni e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda di non bere alcolici al di sotto dei 16 anni.

Gli effetti dell'alcol sono diversi tra uomini e donne?

Come detto precedentemente, le evidenze scientifiche dimostrano che le donne risentono più dell'uomo degli effetti negativi dell'alcol. Cerchiamo di capire perché ciò accade e quali sono, in grandi linee, i meccanismi biologici che determinano le differenze di genere.

La maggiore vulnerabilità della donna all'azione tossica dell'alcol è determinata essenzialmente da alcune differenze fisiologiche che riguardano:

- costituzione corporea;
- attività dell'enzima ADH;
- ormoni sessuali.

Differente costituzione corporea

La capacità di assorbire alcol varia in funzione della massa corporea e del contenuto di acqua corporea. Le donne hanno meno percentuale di acqua corporea e una maggiore percentuale di massa grassa rispetto all'uomo. Poiché l'alcol si distribuisce solo nell'acqua, a parità di alcol ingerito la concentrazione di alcol nel sangue (*Blood Alcohol Concentration*, BAC) della donna è più alta di quella dell'uomo. Uno studio sperimentale prova questa affermazione dimostrando che, a parità di alcol ingerito, la differenza di genere scompare se si ricalcola il valore di BAC di uomini e donne in base al contenuto percentuale di acqua corporea. L'evidenza sperimentale dimostra che le curve di assorbimento dell'alcol nell'uomo e nella donna sono molto diverse, anche se la quantità di etanolo assunta è la stessa e avviene secondo le stesse modalità di assunzione (Figura 5).

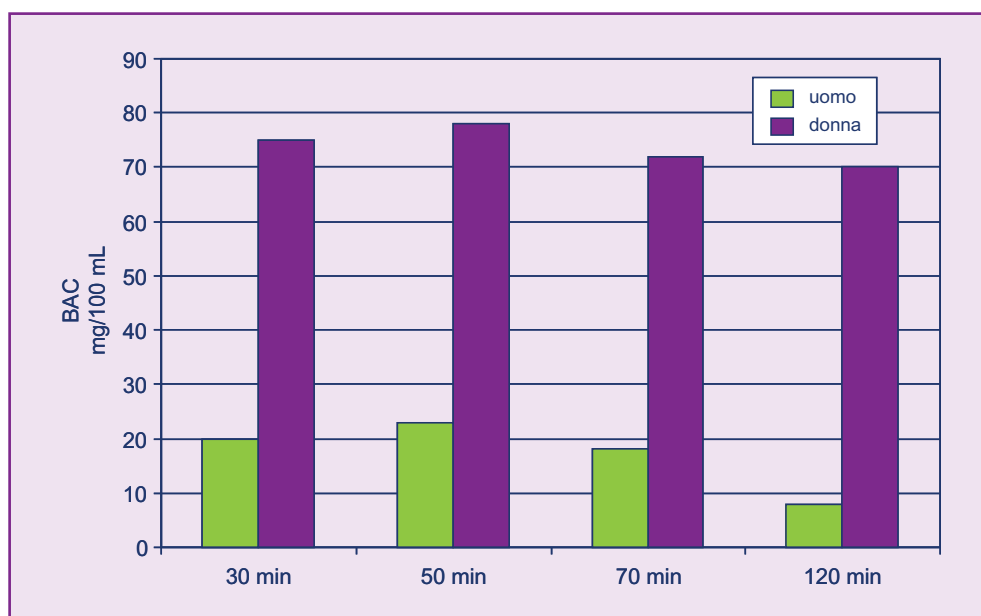


Figura 5. Misura sperimentale della concentrazione di alcol nel sangue (BAC) di un uomo e una donna adulti rilevata 30, 50, 70, 120 minuti dopo aver bevuto la stessa quantità di alcol. Concentrazione massima: nella donna quasi 80 mg/100 mL, nell'uomo circa 20 mg/100 mL.

Considerato che gli effetti e i danni dell'alcol crescono all'aumentare del BAC, i rischi per la donna sono più elevati ed è quindi più vulnerabile rispetto all'uomo ai danni fisici e psichici. Da tener conto anche che, dal punto di vista legale, la donna alla guida di un autoveicolo può raggiungere più facilmente il limite massimo di alcolemia consentito per i guidatori (50 mg/100 mL) e incorrere in sanzioni bevendo quantità di alcol sicuramente inferiori rispetto all'uomo.

Differente attività dell'enzima ADH

L'etanolo è metabolizzato principalmente dall'alcol deidrogenasi che ha diversi isoenzimi, localizzati soprattutto nel fegato ma anche in altri organi. La presenza di diversi isoenzimi dell'ADH in differenti parti dell'organismo era stata descritta molti anni fa ed è stata confermata e dettagliata dai numerosi studi successivi. Negli anni '80, Julkunen e collaboratori avevano dimostrato nei ratti che, prima di arrivare al fegato, una parte di alcol era metabolizzata dall'isoenzima gastrico dell'ADH gastrica: questa prima fase del metabolismo dell'etanolo è detta *First Pass Metabolism* (FPM). Successivamente Frezza dimostrò che nella donna l'attività dell'ADH gastrica è inferiore a quella dell'uomo. Studi recenti dimostrano che non solo il sesso ma anche l'età influenza l'attività ADH e quindi la suscettibilità all'etanolo con un andamento diverso tra uomo e donna. Infatti, nella fascia 20-40 anni, nell'uomo l'attività è la più alta di tutto il corso della vita mentre nella donna è la più bassa, a 41-60 anni la donna raggiunge il massimo livello di attività mentre nell'uomo comincia a diminuire, a 61-80 anni l'attività diminuisce per entrambi e le differenze si appiattiscono (Parlesak *et al.*, 2002). Quindi il maggiore gap di genere si riscontra nella fascia 20-40 anni quando l'attività ADH è massima per gli uomini e minima per le donne che risultano così più vulnerabili alla tossicità dell'alcol (Figura 6).

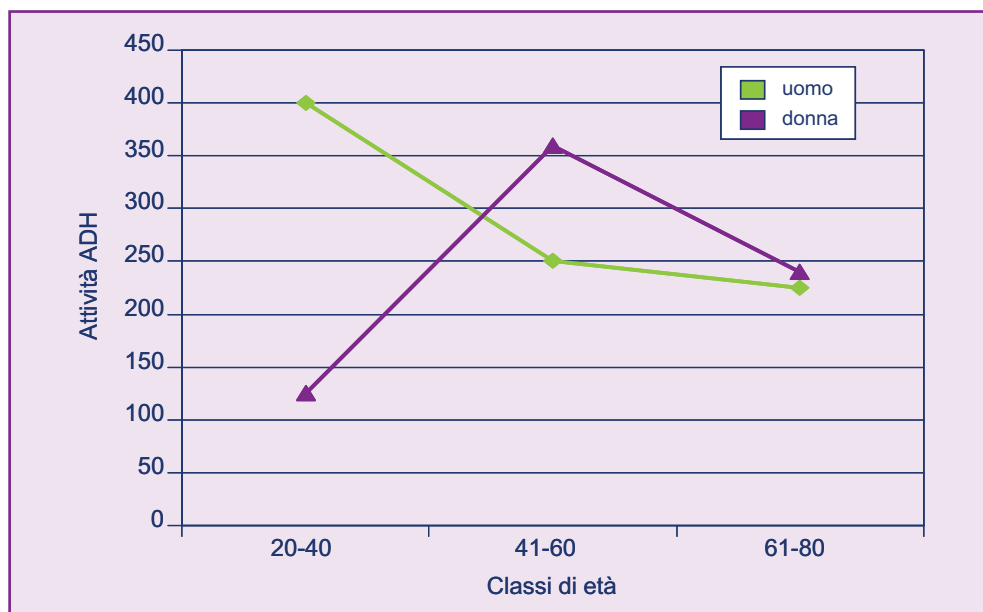


Figura 6. Interazione dell'effetto età e genere sull'attività dell'ADH gastrica in donne e uomini con basso consumo di etanolo (< 0,4 g/kg/die)

Differente azione degli ormoni sessuali

Le differenze di genere nella risposta fisiologica all'alcol sono influenzate dagli ormoni sessuali (estrogeno e progesterone). Solo recentemente studi sperimentali hanno dimostrato che le modificazioni dei livelli ormonali durante il ciclo mestruale possono influenzare il metabolismo dell'alcol, soprattutto a livello di ADH epatica, rendendo la donna più suscettibile in differenti momenti del ciclo. In particolare durante la fase premestruale e durante l'ovulazione, a parità di assunzione alcolica il BAC è più alto e quindi gli effetti sono sentiti più intensamente e in tempi più rapidi. Inoltre i sintomi negativi sia fisici che psichici legati alla fase premestruale potrebbero più facilmente indurre la donna a cercare sollievo nell'alcol. Dal punto di vista farmacologico, anche i contraccettivi orali giocano un ruolo importante, perché rallentano il metabolismo dell'alcol. Quando si assume la pillola anticoncezionale (che contiene ormoni), l'alcol resta in circolo più a lungo e inoltre l'uso di contraccettivi orali che contengono estrogeni e progesterone contribuisce ad aumentare il rischio di epatopatia alcolica attraverso l'attivazione di meccanismi cellulari di difesa. Studi recenti su modelli animali confermano il ruolo degli estrogeni come responsabili della maggiore suscettibilità femminile alle malattie del fegato.

È dimostrato che l'uso precoce di alcol può indurre nelle ragazze ritardo del menarca cioè della comparsa della prima mestruazione, e in età adulta l'alcol può indurre alterazione del ciclo mestruale (amenorrea), menopausa precoce ed effetti negativi sulla fertilità. Studi su roditori e scimmie dimostrano che la prolungata esposizione all'alcol danneggia la regolarità dell'estro e aumenta le probabilità di fallimento dell'ovulazione diminuendo così le possibilità di gravidanza.

Infine, numerosi studi associano il consumo di alcol ad un aumentato rischio di tumori e, in particolare, di cancro del seno. Questo rischio si manifesta non solo nella donna adulta a seguito di molti anni di abuso ma, sorprendentemente, anche nelle adolescenti. Una ricerca della *Washington University School of Medicine* di St. Luis e della *Harvard University* pubblicata nel 2010 su *Pediatrics* ha preso in esame i dati di circa 7.000 ragazze (9-15 anni d'età), residenti negli USA e seguite dal 1996 al 2007. Dallo studio risulta che le giovani che dichiaravano di bere alcol tutti i giorni mostravano una frequenza di lesioni benigne al seno 5,5 volte più alta di quelle astemie o che bevevano solo una volta alla settimana. Il lavoro conclude con la seguente considerazione: "Che l'alcol sia un fattore di rischio nelle donne adulte era già noto ma molte iniziano a bere già in adolescenza, proprio quando il tessuto del seno è in rapida formazione. I risultati hanno confermato che l'alcol può essere un fattore di rischio anche a questa età".

Questi dati non possono che meritare grande attenzione.

Pensiamo alle generazioni future: alcol e gravidanza

L'alcol ingerito dalla donna in gravidanza attraversa la placenta e arriva al feto che è esposto ad una concentrazione di alcol pari a quella presente nel sangue della madre. Il feto non è ancora in grado di metabolizzare l'etanolo che è tossico per lo sviluppo del cervello e degli altri organi fetali. Perciò l'esposizione alcolica può causare aborto, morte fetale, nascita prematura, basso peso alla nascita, anomalie di sviluppo, ritardo mentale, alterazioni somatiche più o meno evidenti, e danni fisici e neuro-comportamentali non facilmente riconoscibili prima dell'età scolare.

La manifestazione patologica più grave è la sindrome feto-alcolica (*Foetal Alcohol Syndrome*, FAS), descritta da Jones negli anni '70, che ha effetti permanenti e irreversibili sullo sviluppo del sistema nervoso. Oltre alla FAS possono verificarsi anche alterazioni più o meno gravi soprattutto a livello comportamentale che sono globalmente definite FASD (*Foetal Alcohol Spectrum Disorders*). I sintomi sono vari ed è molto difficile diagnosticarne correttamente l'origine alcolica (Mancinelli & Ceccanti, 2006; Mancinelli & Laviola, 2008).

Negli ultimi anni gli studi su questo problema stanno diventando sempre più numerosi poiché oggi nel mondo occidentale l'uso di alcol in gravidanza è la principale causa prevenibile di ritardo mentale nel bambino. Il danno fetale non è correlato alla dose e non è stata individuata una quantità di alcol priva di rischi per il feto. Perciò le donne che intendono avere un bambino o sono già in gravidanza devono essere avvertite di questo rischio ed è bene che evitino del tutto l'uso di alcolici.

Concludendo

Il consumo di bevande alcoliche nei Paesi occidentali è una tradizione molto antica che fa parte integrante dell'alimentazione e in generale della vita sociale. Purtroppo i nuovi stili di vita che negli ultimi anni hanno modificato radicalmente tradizioni e modelli del bere stanno portando ad una sempre più ampia diffusione dei danni da alcol in ambito personale e sociale. In particolare c'è attenzione verso la popolazione più vulnerabile, i giovani e le donne, che necessitano di interventi specifici e mirati perché i dati epidemiologici segnalano il progressivo abbassamento dell'età di primo uso e l'aumento delle donne che abusano di alcol. Questi due fattori insieme portano globalmente ad un significativo aumento del rischio per la salute pubblica e in particolare per i giovanissimi.

L'aspetto che viene messo in evidenza dai giornali, dove leggiamo quotidianamente di giovani vittime di incidenti dovute all'alcol o di adolescenti ricoverate d'urgenza per coma etilico, rappresenta solo la parte emergente dell'iceberg "alcol". Purtroppo però, a parte l'evidenza degli effetti acuti, soprattutto negli/nelle adolescenti l'alcol produce danni a lungo termine sul sistema nervoso centrale danneggiando la capacità di studiare, il comportamento sociale e aumentando il rischio di incorrere nel vero e proprio abuso nell'età adulta. Aumenta significativamente anche il rischio di malattie organiche (epatopatie, tumori), neurodegenerative e della sfera sessuale/riproduttiva sia maschile che femminile. Le caratteristiche femminili sia fisiche (come diversa costituzione fisica, diverso assetto enzimatico, ecc.) che psicologiche (come maggiore vulnerabilità alla depressione) aumentano la suscettibilità della donna agli effetti negativi dell'alcol a tutte le età. Perciò:

- Attenzione al bere tra le adolescenti cui vengono proposti modelli di consumi che fanno apparire "moderne" ed "emancipate" ma che in realtà vogliono solo arruolare "consumatrici".
- Attenzione al bere in gravidanza poiché l'esposizione alcolica può causare al nascituro danni irreversibili. Non è ancora stato possibile accertare un limite di consumo alcolico privo di rischi per il feto pertanto l'unica indicazione è l'astinenza.
- Attenzione al bere nell'età adulta quando l'alcol può indurre e/o favorire l'insorgenza di gravi patologie.

La rapida evoluzione della ricerca scientifica con le nuove conoscenze e le evidenze sperimentali, ci dà la possibilità di conoscere sempre meglio i rischi connessi all'uso di alcol e di promuovere stili di vita più salutari. I giovani in particolare possono oggi attingere ad un grande numero di nuove e stimolanti ricerche scientifiche e possono appropriarsi di strumenti conoscitivi che diano loro la possibilità di essere più consapevoli delle proprie scelte a prescindere dalle indicazioni "consumistiche" proposte dal mercato.

Bibliografia

- Flensburg-Madsen T, Knop J, Mortensen EL, Becker U, Grønbaek M. Amount of alcohol consumption and risk of developing alcoholism in men and women. *Alcohol Alcohol* 2007;42(5):442-7.
- Mancinelli R, Ceccanti M (Ed.). Teratogenic effects of alcohol: from the defence of woman health to the prevention of prenatal damage. *Ann Ist Sup Sanità* 2006;42(1):1-68.
- Mancinelli R, Laviola G (Ed.). *Disturbi da esposizione ad alcol in gravidanza: il problema che non c'era*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Rapporti ISTISAN 08/37).
- Nasrallah NA, Yang TW, Bernstein IL. Long-term risk preference and suboptimal decision making following adolescent alcohol use. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(41):17600-4.
- Oteri A, Salvo F, Caputi AP, Calapai G. Intake of energy drinks in association with alcoholic beverages in a cohort of students of the School of Medicine of the University of Messina. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1677-80.
- Parlesak A, Billinger MH, Bode C, Bode JC. Gastric alcohol dehydrogenase activity in man: influence of gender, age, alcohol consumption and smoking in a Caucasian population. *Alcohol Alcohol* 2002;37(4):388-93.

Per saperne di più

Istituto Superiore di Sanità
www.iss.it

Ministero della Salute
www.salute.gov.it

Dipartimento Politiche Antidroga
www.politicheantidroga.it

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
www.emcdda.europa.eu

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
www.niaaa.nih.gov

National Institute on Drug Abuse
www.nida.nih.gov

L'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ E LA SCUOLA

L'Istituto Superiore di Sanità da anni propone attività e progetti indirizzati ai docenti e studenti di istituti di istruzione secondaria per promuovere la cultura scientifica nelle scuole producendo diverso materiale didattico.

Si tratta di pubblicazioni eterogenee: alcune, prodotte dal 2001 al 2007, che possono essere considerate la genesi della collana "Dispense per la scuola" e condensano conoscenze scientifiche aggiornate con punti di vista innovativi sulla didattica; e altre su tematiche rilevanti in sanità pubblica, contenute in rapporti, articoli di riviste, concorsi, manifestazioni e diapositive.

Tutti i documenti sono disponibili online gratuitamente nel sito www.iss.it alla sezione "La scuola e noi" nella pagina delle Pubblicazioni*.

COLLANA "DISPENSE PER LA SCUOLA"

- 2008 Rossi AM, Gracceva G (Ed.). *Gli animali di Ulisse Aldrovandi: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Dispense per la scuola 08/1).
- 2008 Bedetti C, Barbaro MC, Rossi AM (Ed.). *L'uso e l'abuso degli animali: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Dispense per la scuola 08/2).
- 2009 Barbaro MC, Radiciotti L (Ed.). *Aspetti biologici e di salute della differenza di genere. Incontro con gli studenti di scuole medie superiori. Roma, 26 marzo e 24 aprile 2009. XIX Settimana della Cultura Scientifica e Tecnologica. Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Dispense per la scuola 09/1).
- 2011 Zeuner A, Palio E. *Le cellule staminali: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Dispense per la scuola 11/1).
- 2011 Barbaro MC, Salinetti S (Ed.). *Femmine e maschi: cervelli diversi? Un approccio alla salute partendo dalle differenze di genere. Roma, 14 maggio 2010. Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Dispense per la scuola 11/2).

* www.iss.it/publ/scuo/cont.php?id=2190&lang=1&tipo=15&anno=









*Stampato da De Vittoria srl
Via degli Aurunci, 19 – 00185 Roma*

*Supplemento 2, al n. 10 vol. 24 (2011)
del Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità
ISSN 0394-9303*

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: Enrico Garaci
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 475/88 del 16 settembre 1988

