**Alcohol consumption during adolescence in a mouse model of binge drinking alters the intrinsic excitability and function of the prefrontal cortex through a reduction in the hyperpolarization-activated cation current**

Michael C. Salling, Mary Jane Skelly, Elizabeth Avegno, Samantha Regan, Tamara Zeric, Elcoma Nichols and Neil L. Harrison

Journal of Neuroscience 18 June 2018, 0550-18; DOI: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0550-18.2018

**Abstract**

Periodic episodes of excessive alcohol consumption (“binge drinking”) occur frequently among adolescents, and early binge drinking is associated with an increased risk of alcohol use disorders later in life. The prefrontal cortex (PFC) undergoes significant development during adolescence and hence may be especially susceptible to the effects of binge drinking. In humans and in animal models, adolescent alcohol exposure is known to alter PFC neuronal activity and produce deficits in PFC-dependent behaviors such as decision making, response inhibition, and working memory. Using a voluntary intermittent access to alcohol (IA EtOH) procedure in male mice, we demonstrate that binge level alcohol consumption during adolescence leads to altered drinking patterns and working memory deficits in young adulthood, two outcomes that suggest medial PFC dysfunction. We recorded from pyramidal neurons (PNs) in the prelimbic (PrL) subregion of the medial PFC in slices obtained from mice that had IA EtOH and found that they display altered excitability, including a hyperpolarization of the resting membrane potential (RMP) and reductions in the hyperpolarization-activated cation current (Ih) and in intrinsic persistent activity (a mode of neuronal firing that is dependent on Ih). Many of these effects on intrinsic excitability were sustained following abstinence and observed in mice that showed working memory deficits. In addition, we found that RMP and the Ih-dependent voltage "sag” in PrL PFC PNs are developmentally regulated during adolescence, suggesting that adolescent alcohol exposure may compromise PFC function by arresting the normal developmental trajectory of PN intrinsic excitability.

**SIGNIFICANCE STATEMENT**

Binge alcohol drinking during adolescence has negative consequences for the function of the developing prefrontal cortex. Using a mouse model of voluntary binge drinking during adolescence, we found that this behavior leads to working memory deficits and altered drinking behavior in adulthood. In addition, we found that adolescent drinking is associated with specific changes to the intrinsic excitability of pyramidal neurons in the prefrontal cortex, reducing the ability of these neurons to generate intrinsic persistent activity, a phenomenon thought to be important for working memory. These findings may help explain why human adolescent binge drinkers show performance deficits on tasks mediated by the prefrontal cortex.

**Footnotes**

* The authors declare no competing financial interests.
* This work was funded by AA022028 (M.S.) and AA023531 (N.H.).

**Wie Komasaufen die Gedächtnisleistungen auf Dauer beschädigt**

**Dienstag, 19. Juni 2018**

Bristol und New York – Jugendliche, die mit 15 Jahren bereits häufiger einen Vollrausch hatten, wiesen in einer prospektiven Beobachtungsstudie in Alcohol and Alcoholism (2018; 53: 251–258) im Alter von 18 Jahren häufiger Störungen des Arbeits­gedächt­nisses auf, was langfristig ihre kognitiven Fähigkeiten einschränken könnte. Tierex­perimentelle Studien im Journal of Neuroscience (2018; doi: [10.1523/JNEUROSCI.0550-18.2018](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5913665/pdf/agx113.pdf)) zeigen, zu welchen neurologischen Schäden es im Gehirn kommen kann.

Ein Alkoholkonsum von Jugendlichen ist auch in Deutschland weit verbreitet. In der [KiGGS-Studie](http://www.kiggs-studie.de) gaben 23,2 % der männlichen Jugendlichen im Alter von 14 bis 17 Jahren an, sich regelmäßig bis zum Vollrausch zu betrinken. Bei den weiblichen Teenagern waren es 16,5 %. Welche Folgen dies haben kann, zeigt eine aktuelle Auswertung der „Avon Longitudinal Study of Parents and Children“ (ALSPAC), die eine Stichprobe des Geburtsjahrgangs 1991/92 begleitet. Im Alter von 15 Jahren wurden die Jugendlichen gefragt, wie häufig sie einen Vollrausch hatten („binge drinking“). Immerhin 10 % gaben an, dass dies in den letzten 2 Jahren mehr als 20-­mal vorgekommen sei.

Im Alter von 18 Jahren wurden die Kinder zu psychometrischen Tests eingeladen. Dazu gehörte der „n-back-Test“, ein Belastungstest für das Arbeitsgedächtnis. Auf dem Bildschirm erscheinen in zufälliger Folge Buchstaben. Beim „2-back-Test“ sollen die Probanden klicken, wenn nach einem anderen Buchstaben wieder der gleiche Buchstabe erscheint (z. B. „C S C“). Beim anspruchsvolleren „3-back-Test“ sollen sie klicken, wenn der dritte vorherige Buchstabe sich (z. B. „C H S C“) wiederholt.

Wie Liam Mahedy von der Universität Bristol und Mitarbeiter berichten, schnitten die Jugendlichen mit Erfahrungen im Rauschtrinken beim leichteren „2-back-Test“ noch nicht schlechter ab als Jugendliche, die wenig oder keinen Alkohol trinken. Im anspruchsvolleren „3-back-Test“ häuften sich jedoch die Fehler. Dies ist laut Mahedy ein Hinweis auf eine Schwächung des Arbeitsgedächtnisses, das für viele kognitive Leistung benötigt wird. Die Ergebnisse lassen befürchten, dass Jugendliche mit Erfahrungen im „Komatrinken“ als Erwachsene Nachteile haben könnten.

Experimente, die Michael Salling von der Columbia Universität in New York durchgeführt hat, zeigen, welche Schäden das Rauschtrinken im Gehirn verursacht. Männliche Mäuse, die sich im heranwachsenden Alter nach Belieben betrinken konnten, wiesen Auffälligkeiten im präfrontalen Cortex auf. Diese Region ist nicht nur für exekutive Aufgaben (Verstand) zuständig, sie ist auch entscheidend am Arbeitsgedächtnis beteiligt, das für exekutive Leistungen unentbehrlich ist.

Salling fand heraus, dass die Pyramidenzellen, die eine Verbindung zu anderen Hirnzentren herstellen, durch die Alkoholexzesse in mehrfacher Weise in ihrer Funktion gestört waren. Die Störungen blieben auch nach einer Abstinenz der Tiere bestehen und sie waren bei den Tieren – wie bei den Teilnehmern der ALSPAC-Studie, wenn auch in anderen Tests – mit Defiziten im Arbeitsgedächtnis verbunden. Die frühen Alkohlexzesse hatten auch das Konsumverhalten der Mäuse verändert. Wenn sie später wieder Gelegenheit zum Alkoholkonsum erhielten, tranken sie rasch und viel. Die frühen Erfahrungen mit dem Rauschtrinken haben die Mäuse offenbar für ihr späteres Leben geprägt. © *rme/aerzteblatt.de*