

## 2.7.2 Adolescenti e nicotina: le evidenze scientifiche dei danni cerebrali dalle neuroimmagini

Giuseppe Cuoghi<sup>1</sup>, Franco Alessandrini<sup>2</sup>, Giada Zoccatelli<sup>2</sup>, Giovanni Serpelloni<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona

<sup>2</sup> Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

<sup>3</sup> Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

### 1. Introduzione

Nonostante sia evidente come i disturbi correlati all'assunzione di sostanze psicoattive insorgano prevalentemente durante l'adolescenza, sono scarsi ancora gli studi che indagano i correlati neurobiologici dell'esposizione precoce a tali sostanze sullo sviluppo del cervello. Molte importanti ricerche hanno dimostrato che la maturazione cerebrale, in particolare l'organizzazione micro-strutturale della sostanza bianca, procede dinamicamente durante l'adolescenza (Chambers RA & MN Potenza, 2003; Giedd JN, 2006; Giorgio A et al., 2008; Spear LP, 2000). La sostanza grigia subisce un importante processo di specializzazione in questo periodo, subendo un assottigliamento funzionale e la perdita delle connessioni meno utilizzate, particolarmente nelle aree prefrontali (Lenroot RK & Giedd JN, 2006). Dal momento che la maturazione del cervello continua fino ad oltre i vent'anni (Ashtari M, et al., 2007; Qiu D et al., 2008), l'uso di sostanze durante questo periodo critico può avere effetti specifici sullo sviluppo e sull'organizzazione neuronale.

Anche l'abitudine al fumo di sigaretta inizia in adolescenza, spesso prima dell'utilizzo di altre sostanze: secondo l'indagine effettuata dall'Istituto Superiore di Sanità nel 2011, il 18,8% dei ragazzi dai 15 ai 24 anni fuma abitualmente, e la maggior parte degli adulti tabagisti ha iniziato proprio in adolescenza.

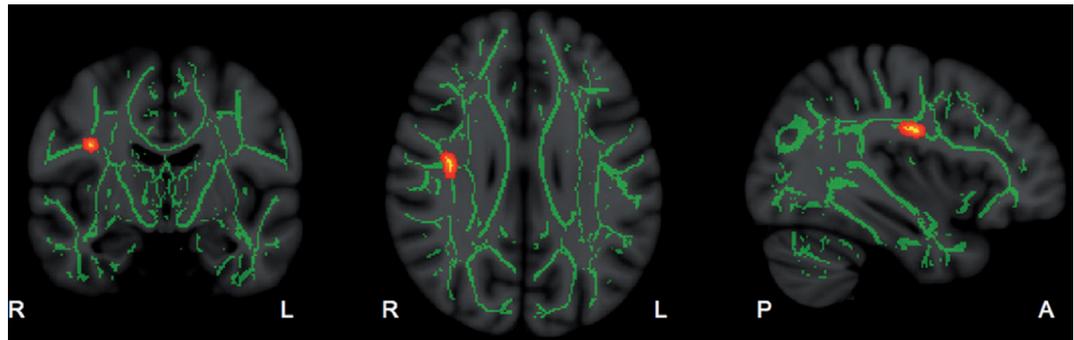
Uno studio del 2010 (Thatcher DL et al., 2010) ha analizzato le alterazioni microstrutturali nella sostanza bianca, associate all'esposizione al fumo di sigaretta nell'adolescenza, utilizzando la tecnica di Diffusion Tensor Imaging (DTI - Tensore di Diffusione). Il DTI fornisce misure quantitative della diffusione dell'acqua tra i tessuti e permette di valutare l'integrità delle fibre in esame. L'indice di direzionalità della diffusione dell'acqua (Anisotropia Frazionaria - FA) aumenta con l'aumentare dell'età nei bambini e negli adolescenti lungo i fasci di sostanza bianca (Barnea-Goraly N, et al., 2005), e correla con lo sviluppo delle abilità cognitive (Mabbott DJ et al., 2006). Gli autori hanno esaminato la microstruttura della sostanza bianca in un gruppo di 22 adolescenti fumatori (di età dai 14 ai 18 anni), che erano entrati in trattamento per disintossicarsi e in 12 adolescenti sani come gruppo di controllo. Il primo risultato importante è stato rilevare valori significativamente più bassi in questi soggetti, rispetto ai controlli, nell'indice di Anisotropia Frazionaria (FA) all'interno del fascicolo longitudinale superiore. Un secondo aspetto interessante riguarda la differenza di genere tra gli adolescenti: nei soggetti maschi con Disturbo da Uso di Sostanze (SUD) e dipendenza da nicotina, l'FA era più alta che nelle femmine, mentre i controlli maschi mostravano un pattern inverso rispetto al gruppo di controllo femminile.

Questi risultati mostrano una significativa diminuzione dell'integrità della sostanza bianca

Alterazioni microstrutturali nella sostanza bianca associabili all'uso di nicotina in adolescenza e alla differenze di genere

nelle regioni del fascicolo longitudinale superiore nella corteccia associativa e suggeriscono come la maturazione della sostanza bianca sia particolarmente vulnerabile agli effetti distruttivi della nicotina in adolescenza, a causa degli importanti cambiamenti evolutivi che avvengono in questo periodo nella sostanza bianca corticale e sottocorticale (Giedd JN et al., 1999; Barnea-Goraly N et al., 2005; Ashtari M et al., 2007). La distruzione del normale sviluppo della sostanza bianca causata dall'esposizione a sostanze potrebbe inoltre essere più severa nelle femmine che nei maschi.

Figura 1 - Variazioni significative nell'indice di Anisotropia Frazionaria nel fascicolo longitudinale superiore destro. Fonte: Thatcher DL et al., 2010.



Minore attivazione dello striato ventrale durante l'anticipazione di una ricompensa negli adolescenti fumatori

Gli autori di un interessante studio con Risonanza Magnetica funzionale pubblicato sull'*American Journal of Psychiatry* (Peters J, et al., 2011) hanno indagato i possibili meccanismi neurali sottostanti la maggior vulnerabilità degli adolescenti, rispetto agli adulti, nei confronti della dipendenza da nicotina e delle dipendenze in generale. È stato somministrato, a 43 adolescenti fumatori e ad altrettanti soggetti di controllo, un compito per valutare gli effetti delle ricompense sui tempi di reazione (Monetary Incentive Delay Task), per identificare i cambiamenti di attivazione neurale associati alla capacità di ricompensa/previsione di perdita, ricompensa/capacità di anticipazione, ricompensa/notifica della perdita. Gli autori hanno inoltre somministrato un test di differimento della gratificazione, che consisteva nella scelta tra una piccola ricompensa immediata rispetto ad una probabile gratificazione più grande, posticipata nel tempo. Ai partecipanti sono inoltre stati valutati i tratti di personalità attraverso il Temperament and Character Inventory (TCI) e l'impulsività con la Substance Use Risk Profile Scale.

Il gruppo degli adolescenti fumatori ha mostrato punteggi più alti nel tratto temperamentale di Novelty Seeking ed una minore capacità di differire la gratificazione. I risultati hanno inoltre mostrato nel gruppo di adolescenti tabagisti una riduzione significativa dell'attività dello striato ventrale sia nella prospettiva e anticipazione della perdita che del guadagno, e questa ridotta attività era significativamente correlata con la frequenza e con il numero di sigarette fumate.

Figura 2 - Punteggi nel tratto di Novelty Seeking (sinistra) e nel differimento della ricompensa (destra) ottenuti dagli adolescenti fumatori (in rosso) e nel gruppo di controllo (in blu). Fonte: Peters J et al., 2011.

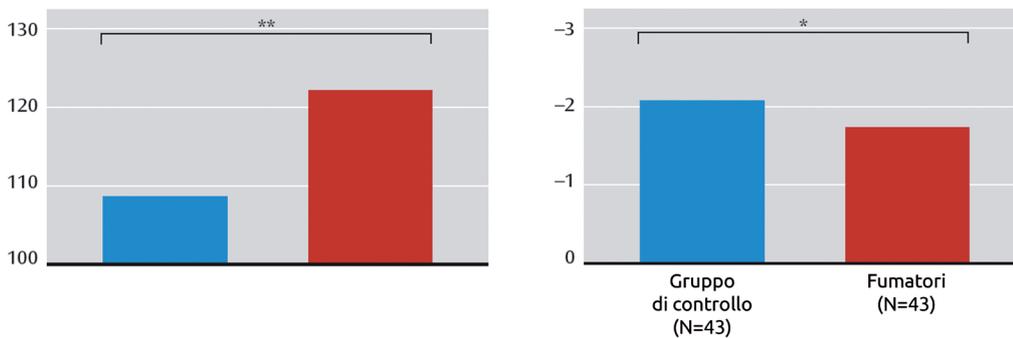
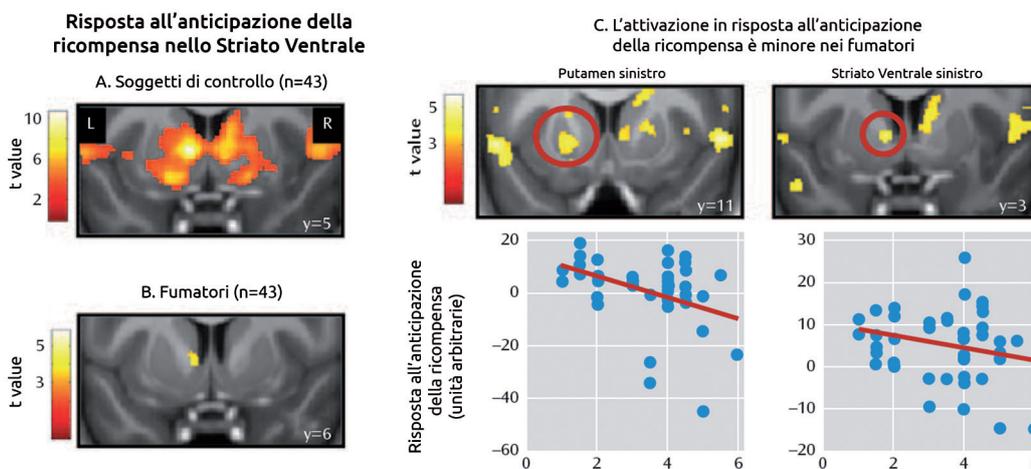


Figura 3 - Risposta anticipatoria alla ricompensa nello striato di adolescenti fumatori e soggetti di controllo a) Attivazione fMRI è risultata maggiore in risposta all'anticipazione di una ricompensa piuttosto che in risposta a nessuna ricompensa. b) Sia i soggetti di controllo (A) che gli adolescenti fumatori (B), hanno mostrato un'attivazione nello striato ventrale in risposta ad un'anticipazione della ricompensa. Nel confronto con i soggetti di controllo, gli adolescenti fumatori hanno mostrato una minore attività legata alla ricompensa nello striato (C), incluso il putamen sinistro e lo striato ventrale sinistro. Nei soggetti fumatori l'attività cerebrale legata alla gratificazione era negativamente correlata con la frequenza di sigarette fumate nel putamen sinistro ( $r=-0.41$ ,  $p=0.004$ ), e la correlazione è risultata quasi significativa ( $r=-0.23$ ,  $p=0.07$ ) anche nello striato ventrale Sx. \*  $p<0.05$ . \*\* $p<0.005$ . Fonte: Peters J et al., 2011.



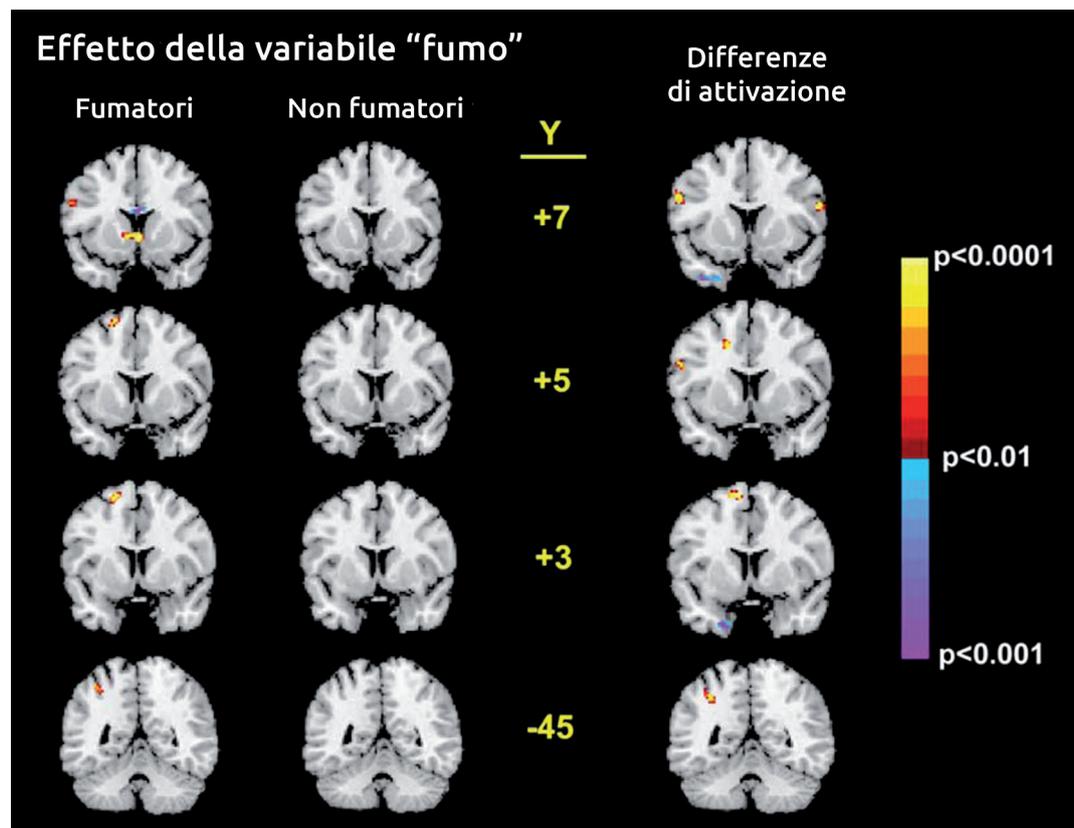
Un altro studio effettuato dallo stesso gruppo di ricerca ha indagato l'effetto dell'astinenza dalle sigarette sulla memoria di lavoro in 55 adolescenti fumatori utilizzando la risonanza magnetica funzionale mentre i soggetti eseguivano un compito di working memory verbale (Jacobsen L.K. et al., 2007). Il gruppo di controllo era costituito da 38 soggetti sani di pari età. Anche in questo caso i soggetti venivano esaminati durante un periodo in cui potevano fumare liberamente e anche dopo 24 ore di astinenza dal tabacco. Il compito a cui i soggetti erano sottoposti era un n-back uditivo che consiste nell'ascoltare sequenze di stimoli e nel segnalare ogni volta se ciò che si sta percependo in un dato istante è identico oppure no a ciò che si è percepito n volte prima. Il compito parte da n=1 e, se non ci sono errori sistematici, il valore di n cresce progressivamente, aumentando così il carico sulla memoria di lavoro.

L'astinenza ed il suo impatto sui circuiti neurali della Working Memory di adolescenti fumatori

Le performance in questo compito di massivo coinvolgimento della working memory (WM) sono risultate essere associate ad una maggiore attivazione delle componenti neurali del circuito della WM verbale nei soggetti fumatori in astinenza rispetto ai controlli, inclusi la corteccia prefrontale ventrolaterale sinistra ed il lobo parietale inferiore sinistro. Durante l'astinenza dalla nicotina gli adolescenti che fumavano non hanno mostrato un'adeguata connettività funzionale nel circuito neurale della WM, ed è stata trovata una maggiore capacità di esecuzione del compito negli adolescenti non fumatori.

L'astinenza dal fumo negli adolescenti fumatori è associata quindi ad una riduzione di efficienza nelle performance di memoria di lavoro (Working Memory) unitamente ad alterazioni nella coordinazione funzionale tra le componenti neurali del circuito ad essa preposto. Queste alterazioni possono derivare dagli effetti dell'esposizione dei sistemi catecolaminergici alla nicotina durante il periodo dell'adolescenza.

Figura 4 - Risultati dell'ANOVA voxel-wise (compito 2-back). Le immagini sono mostrate per convenzione radiologica, con il lato destro del cervello sul lato sinistro della figura. Nei due pannelli a sinistra sono presentate le diverse attivazioni nei due gruppi. A destra sono mostrate le regioni in cui l'attivazione, negli adolescenti tabagisti in l'astinenza, era significativamente minore rispetto al gruppo di non fumatori, durante un compito di memoria di lavoro. Fonte: Jacobsen LK et al., 2007.



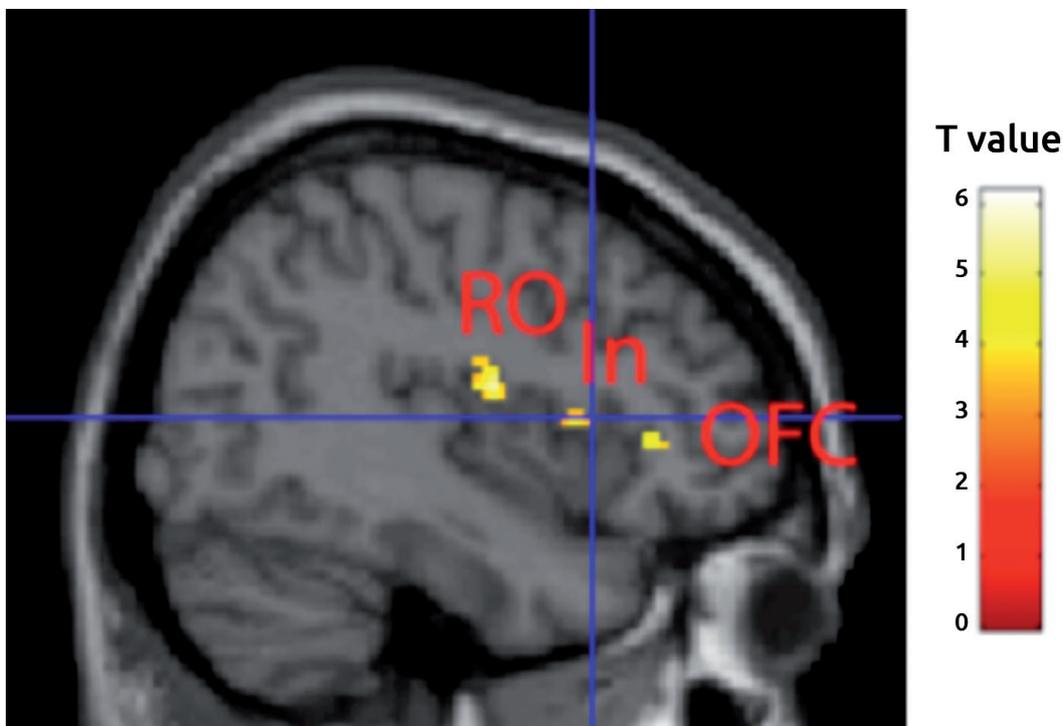
Minore attivazione cerebrale in risposta a rinforzi naturali negli adolescenti tabagisti

La nicotina agisce sui circuiti limbici mesocorticali del cervello causando un rilascio di dopamina. Da molte ricerche emerge che i ripetuti innalzamenti di dopamina nel cervello dei tabagisti fanno sì che essi diventino meno sensibili ai rinforzi naturali. Un recente studio pubblicato su *Nicotine & Tobacco Research* (Rubinstein M et al., 2011) ha voluto indagare se anche gli adolescenti con bassa esposizione alla nicotina risultassero presentare una minore attivazione nel circuito mesocorticale quando esposti ad una gratificazione naturale. 12 adolescenti fumatori di età compresa tra i 13 ed i 17 anni (da 1 a 5 sigarette fumate

al giorno) e 12 controlli non fumatori di pari età sono stati sottoposti ad una Risonanza Magnetica funzionale mentre venivano mostrate loro immagini di cibi gradevoli e di stimoli neutri. Le immagini che rappresentano qualcosa di appetibile dovrebbero causare un notevole rilascio di dopamina, e di conseguenza una marcata attivazione, soprattutto nei circuiti della gratificazione.

Le immagini di cibi gradevoli hanno elicitato una maggiore attivazione di molte aree di questi circuiti, tra cui l'insula, le regioni frontali inferiori e l'opercolo rolandico nei soggetti non fumatori rispetto ai ragazzi che fumavano. Questo supporta l'ipotesi che gli adolescenti, anche se fumano poche sigarette, mostrano una minore sensibilità al rinforzo naturale del cibo. Questo significa che anche basse quantità di nicotina possono influenzare molto precocemente il cervello nelle sue traiettorie di sviluppo e maturazione.

**Figura 5 - Mappa statistica che mostra, negli adolescenti non fumatori rispetto ai fumatori, una maggiore attivazione BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent). RO = Opercolo Rolandico; In = Insula; OFC = Corteccia orbito frontale. Fonte: Rubinstein M et al., 2011.**



## 2. Conclusioni

Il sempre più frequente utilizzo del tabacco da parte degli adolescenti rappresenta un problema di sanità pubblica mondiale di grande portata. In questa fascia di età, infatti, si iniziano a fumare sigarette e si instaurano la cronicità e la dipendenza da nicotina in milioni di individui, che saranno un onere sempre più alto a carico delle risorse dell'assistenza sanitaria e sulla società in generale. La dipendenza da nicotina può essere individuata anche negli adolescenti che fumano solo occasionalmente (DiFranza J et al, 2008, 2002, 2000) ed è possibile riflettere su quanto sia cruciale questo periodo dello sviluppo nell'instaurarsi di dipendenze che possono prolungarsi anche per tutta la vita. Il cervello dell'adolescente non è ancora completamente formato e specializzato (Giedd, 2006; Serpelloni G et al., 2010) ed i risultati degli studi effettuati con le neuroimmagini mostrano "in vivo" la violen-

ta compromissione causata, durante questo periodo critico dello sviluppo, dalla nicotina e da tutte le altre droghe sul cervello ancora in via di sviluppo.

## Bibliografia

1. Ashtari, M., Cervellione, K. L., Hasan, K. M., McIlree, C., Wu, J., Kester, H., et al. (2007). White matter development during late adolescence in healthy males: a cross-sectional diffusion imaging study. *Neuroimage*, 501-510.
2. Barnea-Goraly, N., Menon, V., Eckert, M., Tamm, L., Bammer, R., Karchemskiy, A., et al. (2005). White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cereb. Cortex*, 1848-1854.
3. Chambers, R. A., & Potenza, M. N. (2003). Neurodevelopment, Impulsivity, and Adolescent Gambling. *Journal of Gambling Studies*, 53-84.
4. DiFranza, J. R. (2008). Hooked from the First Cigarette. *Scientific American Magazine*, 689-98.
5. DiFranza, J. R., Rigotti, N. A., McNeill, A. D., Ockene, J. K., Savageau, J. A., St Cyr, D., et al. (2000). Initial symptoms of nicotine dependence in adolescents. *Tobacco Control*, 9:313-319.
6. DiFranza, J. R., Savageau, J. A., Rigotti, N. A., Fletcher, K., Ockene, J. k., McNeill, A. D., et al. (2002). Development of symptoms of tobacco dependence in youths: 30 month follow up data from the DANDY study. *Tobacco Control*, 11:228-235.
7. Giedd, J. N. (2006). Structural Magnetic Resonance Imaging of the Adolescent Brain. *Adolescent Brain Development: Vulnerabilities and Opportunities*, 77-85.
8. Giorgio, A., Watkins, K. E., Douaud, G., James, A. C., James, S., De Stefano, N., et al. (2008). Changes in white matter microstructure during adolescence. *NeuroImage*, 52-61.
9. Jacobsen, L. K., Mencl, W. E., Constable, R. T., Westerveld, M., & Pugh, K. R. (2007). Impact of smoking abstinence on working memory neurocircuitry in adolescent daily tobacco smokers. *Psychopharmacology*, 557-566.
10. Jacobsen, L. K., Picciotto, M. R., Heath, C. J., Frost, S. J., Tsou, K. A., Dwan, R. A., et al. (2007). Prenatal and Adolescent Exposure to Tobacco Smoke Modulates the Development of White Matter Microstructure. *The Journal of Neuroscience*, 13491-13498.
11. Jacobsen, L. K., Slotkin, T. A., Mencl, W. E., Frost, S. J., & Pugh, K. R. (2007). Gender-Specific Effects of Prenatal and Adolescent Exposure to Tobacco Smoke on Auditory and Visual Attention. *Neuropsychopharmacology*, 2453-2464.
12. Jacobsen, L. K., Slotkin, T. A., Westerveld, M., Mencl, W. E., & Pugh, K. R. (2006). Visuospatial Memory Deficits Emerging During Nicotine Withdrawal in Adolescents with Prenatal Exposure to Active Maternal Smoking. *Neuropsychopharmacology*, 1550-1561.
13. Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 718-729.
14. Mabbott, D. J., Noseworthy, M., Bouffet, E., Laughlin, S., & Rockel, C. (2006). White matter growth as a mechanism of cognitive development in children. *NeuroImage*, 936-946.
15. Peters, J., Bromberg, U., Schneider, S., Brassens, S., Menz, M., Banaschewski, T., et al. (2011). Lower Ventral Striatal Activation During Reward Anticipation in Adolescent Smokers. *Am J Psychiatry*, 540-549.
16. Qiu, D., Tan, L. H., Zhou, K., & Khong, P. L. (2008). Diffusion tensor imaging of normal white matter maturation from late childhood to young adulthood: voxel-wise evaluation of mean diffusivity, fractional anisotropy, radial and axial diffusivity, and correlation with reading development. *Neuroimage*, 223-232.
17. Rubinstein, M. L., Luks, T. L., Dryden, W. Y., Rait, M. A., & Simpson, G. V. (2011). Adolescent Smokers Show Decreased Brain Responses to Pleasurable Food Images Compared With Nonsmokers. *Nicotine & Tobacco Research*, 751-755.
18. Serpelloni, G., Bricolo, F., & Gomma, M. (2010). *Elementi di Neuroscienze e Dipendenze 2° edizione*. Verona: Dipartimento delle Dipendenze.
19. Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 417-463.
20. Thatcher, D. L., Pajtek, S., Chung, T., Terwilliger, R. A., & Clark, D. B. (2010). Gender differences in the relationship between white matter organization and adolescent substance use disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 55-61.