Sezione 7

NICOTINA

2.7.1 Uso di nicotina in gravidanza e alterazioni cerebrali nel bambino

Giuseppe Cuoghi[1], Franco Alessandrini[2], Giada Zoccatelli[2]

[1] Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona
[2] Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

1. Introduzione

Il fumo in gravidanza

L'esposizione prenatale alla nicotina attraverso il fumo materno ("Maternal Smoking during Pregnancy o MSDP") è stata descritta come "la più diffusa minaccia alla salute dei bambini nel mondo" (Levin ED & Slotkin TA 1998). Da studi epidemiologici, recentemente promossi dal Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA, 2012), risulta che in America il 21,8% delle donne fumi in gravidanza. In Italia circa il 30% delle donne non riesce ad abbandonare la sigaretta quando è incinta, nonostante siano ormai conosciuti i danni che questo comportamento può arrecare alla salute della madre e soprattutto del feto (Ministero della Salute, 2009). Di seguito sono elencati i principali rischi associabili all'esposizione al fumo in gravidanza.

I danni del fumo sul feto

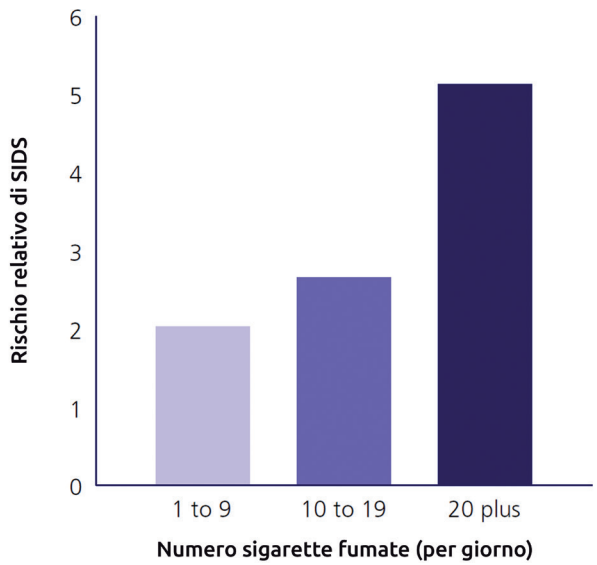
1. Complicazioni nel decorso della gravidanza. Maggiore frequenza di distacco e rottura di placenta, placenta previa, gravidanza ectopica e parto prematuro, aborto spontaneo e mortalità perinatale (Poswillo D et al., 1992; Naeye RL, 1980; Saraiya M et al., 1998; Williams MA et al.,1991).
2. Ridotta crescita del feto e basso peso alla nascita. E' accertato che il basso peso alla nascita (<2.500 grammi) aumenta il rischio di mortalità infantile. E' altrettanto ben documentato che il fumo attivo della madre rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per il ridotto peso alla nascita del bambino. Si stima che il neonato di madre che ha fumato durante la gravidanza presenti un rischio doppio di nascere sotto peso (riduzione in peso di 150-200 grammi) rispetto ai nati da madri non fumatrici. Ogni anno in Italia nascono oltre 2.000 bambini di basso peso, il 7,9% del totale è da addebitare per esposizione a fumo passivo della madre in gravidanza (Forastiere F et al., 2002). Il ridotto peso alla nascita è causato principalmente dalla ipossiemia fetale per combinazione di due effetti:
   - il monossido di carbonio, trasportato dai globuli rossi materni, attraversa la barriera placentare e si lega all'emoglobina del feto, riducendo la disponibilità totale di ossigeno di cui il feto ha gran bisogno per l'intensa fase di crescita cui è soggetto;
   - la nicotina, che è un vasocostrittore, compromette la circolazione uteroplacentare, riducendo ulteriormente l'apporto di ossigeno.

   Questi due fenomeni fanno sì che venga fornito meno sangue ossigenato alla placenta, ostacolando la normale crescita fetale, talvolta in modo incompatibile con la stessa al punto da essere causa di aborto spontaneo.
   Alcuni studi hanno mostrato che il fumo in gravidanza può essere anche alla base di

un maggior rischio di malformazioni nel nascituro (Mainous AG & Hueston WJ, 1994; Mitchell EA et al., 2002; Hruba D & Kachlik P, 2000).

3. Sindrome della morte improvvisa infantile (SIDS - Sudden Infant Death Syndrome), conosciuta comunemente come "morte in culla", colpisce lattanti nel primo anno di vita (picco a 2-4 mesi) apparentemente sani. È una causa di morte frequente in questa fascia di età, con un'incidenza che oscilla tra 1,0 e 2,3 per mille. La posizione supina durante il sonno, il bambino troppo coperto ed il fumo della madre durante e dopo la gravidanza, sono stati identificati come fattori di rischio di SIDS evitabili più importanti. In particolare quasi il 17 % delle morti in culla è attribuibile al fumo attivo della madre del neonato (Forastiere F et al., 2002).
4. Disturbi respiratori ed otorinolaringoiatrici nei bambini. L'esposizione del bambino al fumo passivo può avvenire per passaggio transplacentare nella circolazione fetale; il 21,3% dei bambini che soffrono nei primi due anni di vita di infezioni respiratorie acute, il 9,1% dei casi pediatrici di asma bronchiale, 48.000 bambini con sintomi respiratori cronici, e 64.000 bambini con infezioni dell'orecchio medio, devono la propria malattia al fumo di sigarette dei propri genitori (Werler MM, 1997; Lodrup Carlsen KC al., 1997; Cunningham J al., 1994; Pueyo V et al., 2011).
5. Maggior rischio di dipendenza da nicotina in età adulta: secondo uno studio condotto dai ricercatori dell'Academy of Finland di Helsinki (Chistyakov V et al., 2010) le donne che fumano in gravidanza rischiano di predisporre i bambini a sviluppare una dipendenza da sigarette una volta cresciuti.

Figura 1 - Numero di sigarette fumate dalla madre e rischio di SIDS. Fonte: British Medical Association, 2004.



Associazione tra il fumo in gravidanza ed i disturbi dello spettro autistico

Una recente ricerca (2012) mostra che le donne che fumano in gravidanza hanno più probabilità di avere non solo bambini con disabilità intellettuale, ma è stata trovata anche un'alta associazione con i disturbi dello spettro autistico (ASDs), come ad esempio il Disturbo di Asperger (Kalkbrenner A et al., 2012). Amy Kalkbrenner e colleghi hanno effettuato uno studio di coorte confrontando i dati inerenti le madri fumatrici americane, con i certificati di nascita di migliaia di bambini provenienti da 11 stati, in un database di bambini con diagnosi di autismo. Dei 633.989 bambini nati nel 1992, 1994, 1996 e 1998, il 13% aveva

madri che fumavano in gravidanza e di questi, 3.315 (11%) sono stati diagnosticati come aventi un disturbo dello spettro autistico all'età di 8 anni. Secondo gli autori questi risultati rivelano un'alta associazione tra il fumo prenatale e alcuni tipi di autismo.

Meccanismi d'azione

La nicotina è la principale componente psicoattiva delle sigarette. L'esposizione prenatale alla nicotina può influire negativamente sullo sviluppo cerebrale del feto attraverso meccanismi diretti ed indiretti.
I potenziali meccanismi indiretti includono:

- malnutrizione materna e del feto indotta dal fumo,
- ipossia causata dall'aumento di carbossiemoglobina ed alla vasocostrizione,
- riduzione del flusso sanguigno che giunge alla placenta con conseguente ipertrofia della placenta e la diminuzione del trasporto trans-placentale di nutrienti che arrivano al feto.

Studi preclinici su modelli animali hanno dimostrato gli effetti diretti dell'esposizione fetale alla nicotina sullo sviluppo del cervello evidenziando come essa sia un neuro-teratogeno che bersaglia molti sistemi neurochimici. La nicotina si lega ai recettori nicotinici per l'acetilcolina (nAChRs) che diventano disponibili durante lo sviluppo embrionale, già prima della neurulazione (differenziazione del sistema nervoso). L'acetilcolina (ACh) gioca un ruolo cruciale nello sviluppo e nella maturazione cerebrale promuovendo dapprima la divisone cellulare, in seguito fungendo da interruttore per il passaggio dalla replicazione alla differenziazione cellulare. La stimolazione dei recettori nAChRs da parte della nicotina durante la gravidanza interferisce con lo sviluppo del cervello del feto, alterando gli effetti tropici dell'Acetilcolina. Queste conseguenze sulla neurogenesi sembrano essere particolarmente selettive per particolari regioni del cervello.
Sono stati dimostrati mutamenti anche in altri sistemi di monoamine a seguito dell'esposizione prenatale alla nicotina. La sintesi ed il turn-over della dopamina e della serotonina risultano molto ridotti nel prosencefalo e nel tronco cerebrale del nascituro. Sono evidenti anche una deplezione di dopamina nello striato e nell'Area Tegmentale Ventrale (VTA) ed una riduzione dei recettori D2 per la dopamina, sempre a livello dello striato.

2. Evidenze dalle Neuroimmagini

Principali effetti sul cervello del feto associabili all'esposizione alla nicotina

Sono pochi gli studi che hanno valutato nell'uomo la relazione tra la MSDP e lo sviluppo cerebrale nel feto, attraverso le neuroimmagini. Bublitz e colleghi della Brown University hanno effettuato una revisione della letteratura al fine di sintetizzare i risultati degli studi su madri con MSDP e gli effetti sullo sviluppo del cervello dei nascituri (Bublitz MH et al., 2012). Emerge che la MSDP è associata nella prole, a un ridotto volume del cervelletto e del corpo calloso, ad un aumento della risposta a stimoli uditivi nel tronco encefalico e alla mancanza di coordinamento tra le regioni del cervello durante l'elaborazione dell'informazione uditiva. I risultati del piccolo campione di studi condotti sull'uomo, hanno mostrato gli effetti dannosi della nicotina sullo sviluppo del feto, in particolare sulla struttura e il funzionamento cerebrale, evidenziando il potenziale collegamento tra gli effetti della MSDP e i deficit cognitivi e neuro- comportamentali ad essa associati.

Nicotina in gravidanza e misura della circonferenza della testa alla nascita

È stata segnalata frequentemente, nei neonati esposti in utero alla nicotina materna, una minore circonferenza della testa, che rifletterebbe indirettamente una riduzione del volume cerebrale (Källén K., 2000). Roza e colleghi hanno investigato l'associazione tra il fumo materno, valutato attraverso un questionario apposito, e le caratteristiche dello sviluppo cranico fetale in 7042 donne in gravidanza. La circonferenza della testa del feto, il diametro biparietale, il diametro transcerebellare e il diametro atriale dei ventricoli laterali, sono stati misurati ripetutamente con gli ultrasuoni. Se le madri continuavano a fumare durante la gravidanza, la circonferenza della testa del feto mostrava una riduzione nella crescita di 0,13 mm a settimana rispetto a quelli delle madri non fumatrici. Gli autori hanno trovato lo stesso pattern di minore sviluppo anche per gli altri parametri misurati, suggerendo che l'esposizione alla nicotina in gravidanza sia associabile ad una minore crescita cerebrale nel nascituro, con verosimili conseguenze cognitive negative (Roza SJ et al., 2007).

Figura 2 - Misura del rischio causato del fumo materno (ORs 95%CI) in relazione alla circonferenza della testa aspettata nel feto alla nascita, calcolata in base all'età di gestazione. La stratificazione è stata fatta per anno di nascita, età materna e livello d'istruzione. Svezia 1983-1996. Fonte: Källén, 2000.

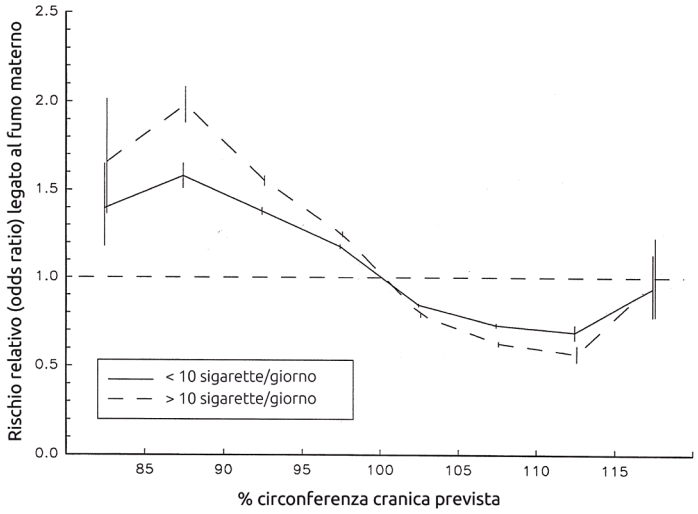
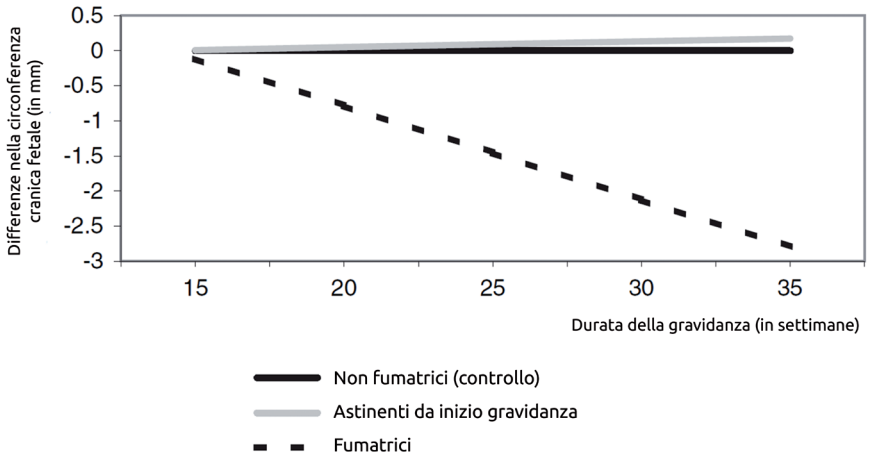


Figura 3 - Differenze stimate nella circonferenza della testa fetale provocate dal fumo materno in gravidanza, rispetto ai feti non esposti alla nicotina. I valori sono basati sui modelli lineari misti, aggiustati per l'età materna, l'indice di massa corporea, l'altezza, il livello di educazione, l'etnia ed il genere del feto. Fonte: Roza SJ et al., 2007.



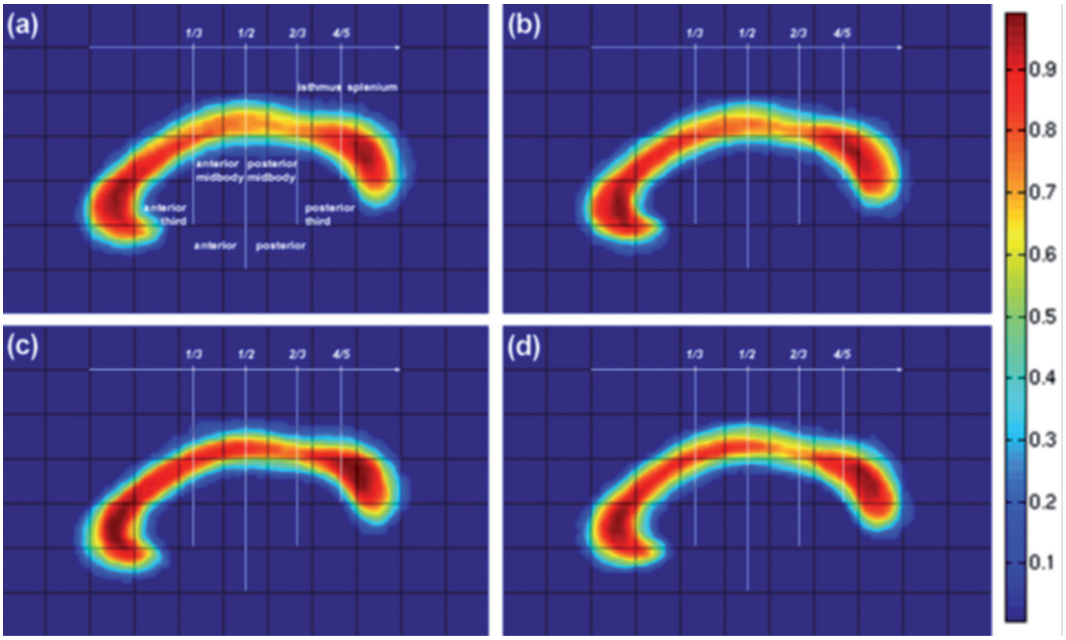
Fumo materno in gravidanza e volumi cerebrali regionali ridotti nei neonati

L'esposizione prenatale alla nicotina provoca modulazione incrementale dei recettori colinergici nicotinici nel cervello in via di sviluppo, abbreviando così la fase proliferativa della neurogenesi e rendendo possibile un inizio più precoce della differenziazione neurale, che può risultare in un ridotto volume cerebrale. Un recente studio di Risonanza Magnetica su neonati di Ekblad e colleghi (2010) fornisce forti evidenze di un legame tra il fumo materno durante la gravidanza ed il danno al sistema nervoso centrale, nelle regioni frontali e cerebellari. I ricercatori hanno misurato, con indagine ad ultrasuoni, la circonferenza della testa di 232 nascituri, durante tutto il periodo gestazionale, effettuando una risonanza magnetica 2 anni dopo la nascita. Gli autori hanno trovato che il volume del lobo frontale e del cervelletto risultavano significativamente ridotti nei neonati esposti alla nicotina rispetto a quelli le cui madri non avevano fumato in gravidanza (Ekblad M et al., 2010), mentre non è stata trovata differenza tra i volumi di altre parti del cervello. Questi dati sono consistenti con il sempre maggior numero di evidenze che indicano un'elevata frequenza di compromissione postnatale dei lobi frontali e del cervelletto e delle relative funzioni quali la regolazione delle emozioni, il controllo degli impulsi e l'attenzione. Di fatto molti bambini esposti al fumo di sigaretta in gravidanza mostrano minori risorse attentive e iperattività (ADHD), così come scarse performance scolastiche. Dal momento che in letteratura è stato riportato un legame tra l'ADHD ed il ridotto volume totale del cervello, del cervelletto ed una minore crescita nel sistema ventricolare laterale (Castellanos FX et al., 1996), gli autori speculano che le riduzioni di volume cerebrale associabili all'esposizione prenatale alla nicotina siano da considerare come il correlato neurale che lega il fumo in gravidanza ai deficit neurocomportamentali degli adolescenti.

Riduzione del volume del corpo calloso nei soggetti femmina esposti alla nicotina in gravidanza

Il corpo calloso (CC) è un tratto di fibre bianche che connette i due emisferi cerebrali e che va a costituire il tetto dei ventricoli laterali. Nonostante il CC sia già completamente formato fin dalla nascita, molti assoni continuano a passare attraverso questa struttura, formando nuove connessioni fino almeno alla terza decade di vita.
Una significativa riduzione nel volume di tutto il CC, è stata riportata da Paus T et al. (2008) in un gruppo di 146 adolescenti (dai 12 ai 18 anni) esposti alla nicotina in utero, in confronto ad un gruppo di controllo (154 soggetti non esposti). Utilizzando immagini di risonanza magnetica pesate in T1 i ricercatori hanno misurato una dimensione significativamente minore del CC in particolare nelle femmine, in cui la riduzione era più pronunciata nel terzo posteriore del CC (istmo e splenio). Il terzo posteriore del CC contiene principalmente fibre interemisferiche che vanno a costituire parte delle vie visive ventrale e dorsale, e la dimensione ridotta del CC potrebbe essere conseguenza delle anomalie in questi fasci interemisferici.
Gli autori suggeriscono quindi che l'esposizione intrauterina alla nicotina potrebbe influenzare la dimensione del CC causando un minor numero di connessioni inter-emisferiche e che, questo potrebbe portare ad una compromissione nel processamento degli stimoli visivi (Paus T et al., 2008).

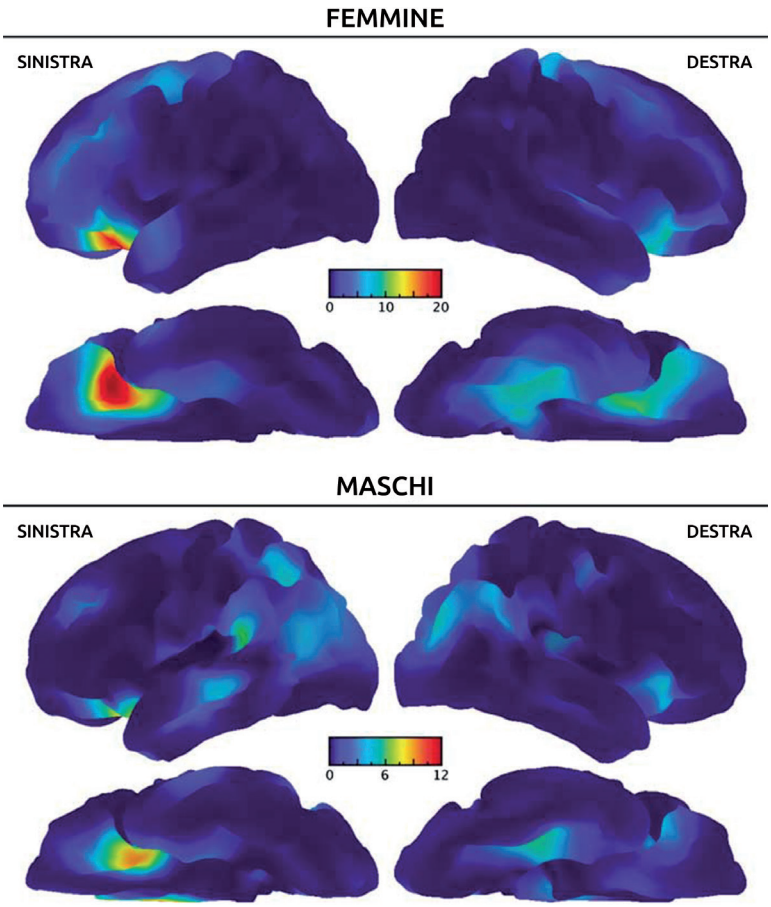
Figura 4 - Mappe statistiche del corpo calloso: (a) adolescenti di sesso femminile, non esposte al fumo materno durante la gravidanza, (b) adolescenti maschi non esposti, (c) adolescenti di sesso femminile, esposte; (d) adolescenti di sesso maschile esposti. La scala indica la probabilità di trovare, in ciascun voxel, tessuto di sostanza bianca appartenente al corpo calloso per un dato gruppo di soggetti. Fonte: Paus T et al., 2008.



Minore spessore corticale in adolescenti esposti alla nicotina in utero

Toro e colleghi (2008) hanno confrontato, attraverso immagini di risonanza magnetica pesate in T1, lo spessore corticale in 155 soggetti adolescenti che erano stati esposti alla nicotina in utero e di 159 soggetti le cui madri non avevano fumato in gravidanza (Toro R. et al., 2008). Lo spessore corticale, misurato dagli studi di risonanza volumetrica, riflette il volume di vari componenti cellulari tra cui la corteccia cerebrale. Nell'analisi è stato riscontrato che la corteccia orbito-frontale (OFC), la corteccia prefrontale mediale e la corteccia paraippocampale del gruppo esposto, erano più sottili di quelle del gruppo non esposto, con differenze che risultavano significative nelle femmine. L'assottigliamento massimo è stato trovato ai vertici che costituiscono la OFC laterale sinistra. Gli autori ipotizzano che questo assottigliamento nella OFC possa riflettere la disregolazione dei sistemi serotoninergici e colinergici indotta dalla nicotina, con successiva diminuzione della crescita neurale (dendritica) e gliale, un effetto che può persistere molto oltre il periodo fetale, modificando l'intero percorso di maturazione neurale durante l'infanzia e l'adolescenza.
Questa specificità regionale degli effetti dell'esposizione prenatale alla nicotina sulla OFC e sulla corteccia prefrontale mediale sono consistenti con l'alta concentrazione di recettori nicotinici che si trovano in queste regioni. La OFC e la corteccia prefrontale giocano un ruolo importante nell'interazione e nel comportamento sociale, ed il loro coinvolgimento potrebbe spiegare l'alta frequenza di problemi sociali e comportamentali spesso riscontrati in adolescenti che hanno sofferto di questa esposizione.

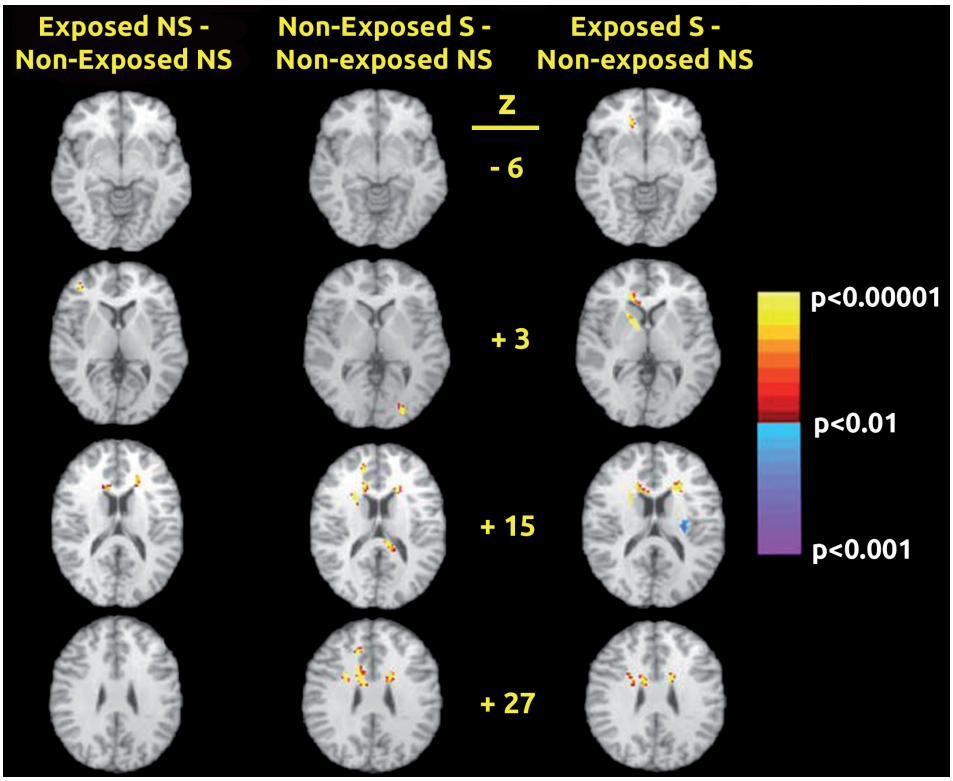
Figura 5 - Mappe statistiche sullo spessore corticale in soggetti con esposizione prenatale al fumo di sigaretta . L'analisi della varianza dell'effetto di esposizione nelle femmine (in alto) e nei maschi (in basso) è codificata a colori, ed è proiettata su una superficie corticale media laterale(sopra) e ventrale (sotto). Le differenze di spessore corticale nei gruppi esposti e non esposti risultano significative nel gruppo di sesso femminile. Fonte: Toro R et al., 2008.



L'esposizione prenatale alla nicotina modula lo sviluppo microstrutturale della sostanza bianca

L'anisotropia frazionaria (FA) è una misura quantitativa, che si ottiene dalla tecnica del tensore di diffusione (DTI). Essa stima la diffusione anisotropica delle molecole di acqua nelle fibre nervose ed è in grado di fornire informazioni relative allo sviluppo e all'integrità anatomo-strutturale della microstruttura cellulare, nei soggetti esposti in utero alla nicotina.
I cambiamenti di FA durante la crescita vanno nella direzione di un aumento dovuto alla maturazione nella densità di fibre, nel loro diametro, nella coerenza di direzione e nella mielinizzazione. Di conseguenza la FA entro i tratti della sostanza bianca, aumenta con l'età dall'infanzia all'adolescenza, e correla con le abilità cognitive. In uno studio di Jacobsen e colleghi (2007), i ricercatori hanno stimato l'integrità della microstruttura cellulare misurando la FA in un gruppo di 67 adolescenti fumatori e non fumatori, alcuni esposti alla nicotina in utero, altri no. I gruppi non differivano per età, educazione, QI, né per altre variabili. Gli autori hanno trovato che l'esposizione prenatale al fumo di sigaretta materna era associata ad un aumento di FA nella sostanza bianca corticale anteriore, che è probabilmente particolarmente vulnerabile alla distruzione della segnalazione colinergica indotta dalla nicotina presente nel fumo di tabacco. Questo aumento significativo della FA nelle regioni di sostanza bianca, principalmente nelle aree corticali e subcorticali anteriori, suggerisce, secondo gli autori, che la maturazione della sostanza bianca venga potenzialmente danneggiata dall'esposizione in utero alla nicotina.

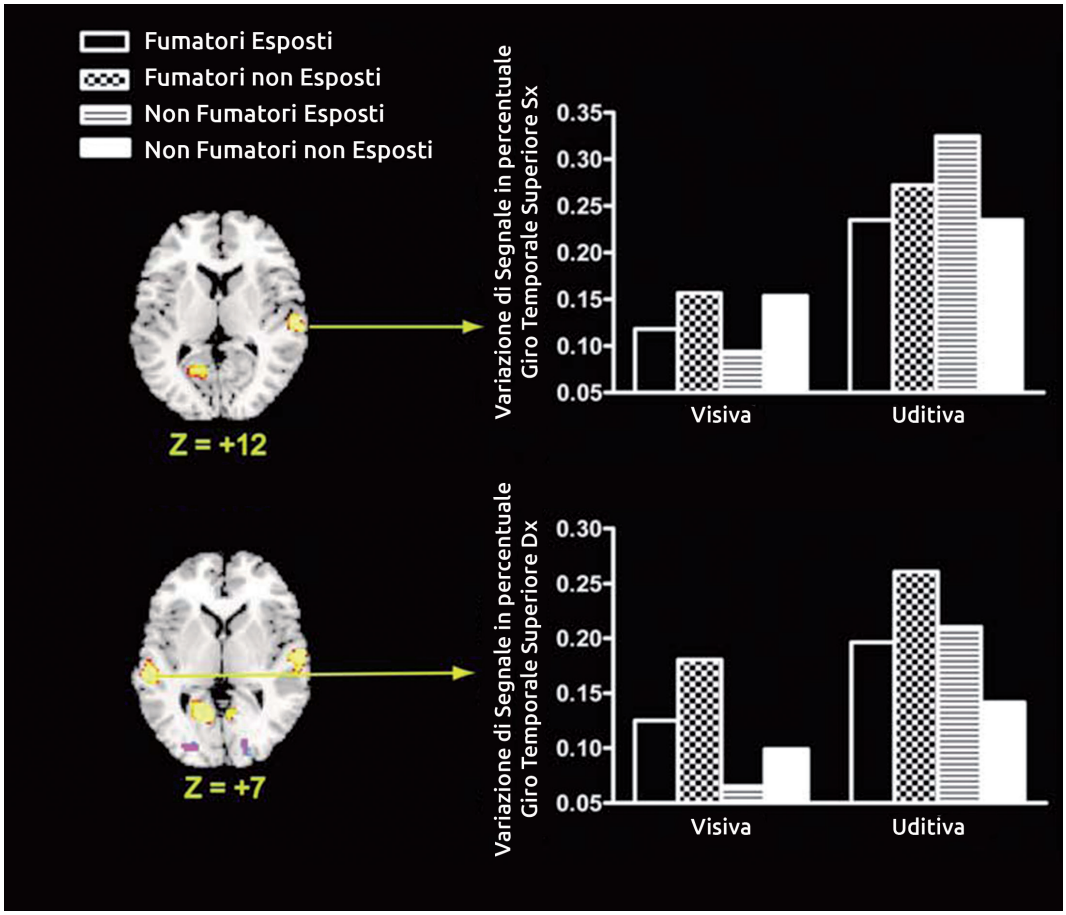
Figura 6 - La figura mostra i risultati relativi ad analisi ANOVA per misure ripetute mediante statistica voxelwise, che illustra gli effetti dell'esposizione prenatale e adolescenziale al fumo di sigaretta, sulla FA dei fasci di sostanza bianca. (A sinistra) Risultato del confronto tra soggetti adolescenti non fumatori con esposizione prenatale al fumo materno (Exposed NS) e non fumatori senza esposizione prenatale (Non-Exposed NS). (Al centro) I risultati del confronto tra soggetti adolescenti fumatori senza esposizione prenatale al fumo (Non-Exposed S) e adolescenti non fumatori senza esposizione prenatale (non-exposed NS). (A destra) Risultati del confronto tra adolescenti fumatori con esposizione prenatale al fumo (Exposed S) e soggetti non fumatori. Fonte: Jacobsen LK et al., 2007.



Effetti genere-specifici della nicotina in gravidanza sull'attenzione visiva e uditiva

In un altro studio dello stesso gruppo di ricerca stati stimati gli effetti dell'esposizione prenatale al fumo di sigaretta sull'attenzione verbale e visiva, mediante uno studio di fMRI, in un gruppo di 92 adolescenti con esposizione prenatale alla nicotina (Jacobsen LK et al., 2007). Il gruppo di controllo era costituito da 89 adolescenti le cui madri non avevano fumato durante la gravidanza. In un compito di attenzione selettiva e divisa gli autori hanno trovato che l'accuratezza nella performance è stata trovata essere peggiore nei soggetti con madri che avevano fumato durante la gravidanza. L'attivazione nel giro temporale superiore destro e nel giro linguale alla risonanza magnetica funzionale è stata trovata essere significativamente superiore durante le prove verbali nel gruppo di soggetti esposti. Una intatta trasmissione colinergica corticale è necessaria per le normali prestazioni attentive. Se la trasmissione colinergica è maggiore vengono migliorate la selettività dei processi percettivi e l'efficacia delle regioni del cervello che sostengono i processi corticali superiori, un effetto associato con la ridotta attivazione delle arre che mediano i processi corticali più alti. In sostanza questi risultati suggeriscono, secondo gli autori, una perdita di efficienza nelle regioni corticali che sottostanno all'attenzione verbale, identificate nelle aree che mostravano, durante il compito, una maggiore attivazione fMRI. Risulta pertanto evidente la maggiore vulnerabilità dei circuiti neurali che promuovono l'attenzione verbale e visiva sia nei maschi che nelle femmine, causata dall'esposizione alla nicotina durante le sviluppo prenatale.

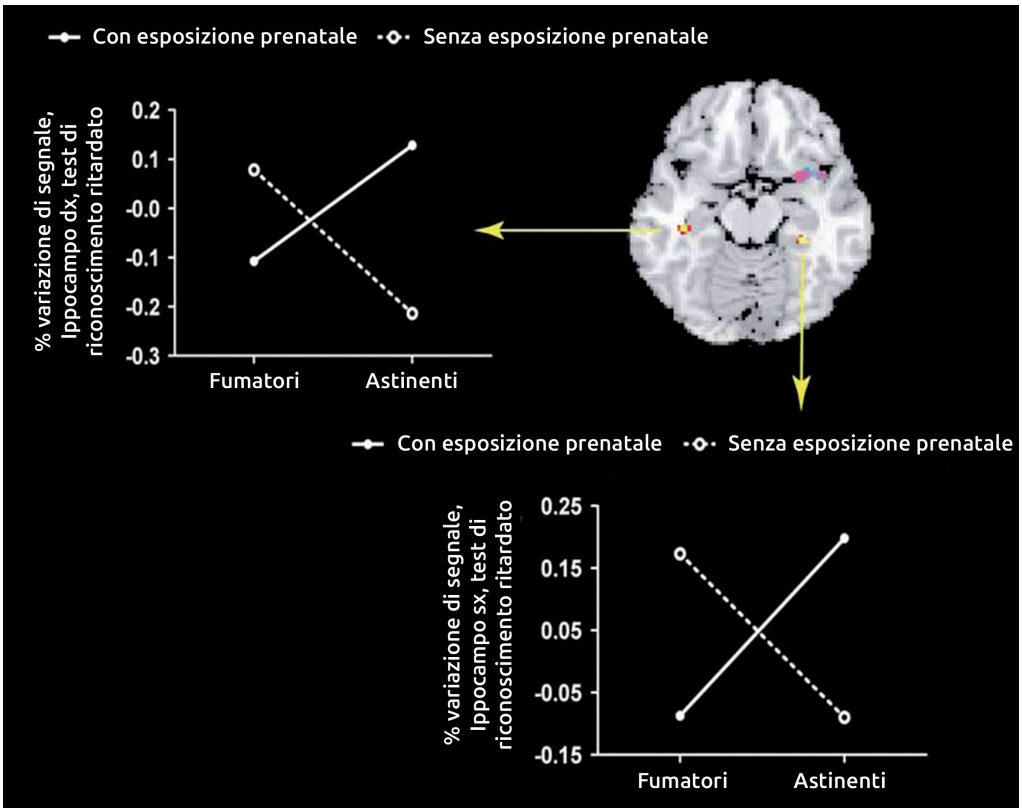
Figura 7 - (A sinistra) Effetto dell'esposizione prenatale al fumo materno sull'attivazione del giro temporale superiore destro e sinistro (BA 41/42;BA 42) durante l'esecuzione di un compito di attenzione selettiva. Il lato destro del cervello è sul lato sinistro di queste immagini per convenzione radiologica. (A destra) Grafici di variazione percentuale media del segnale del giro temporale superiore di destra e di sinistra per ciascun gruppo durante il compito di attenzione selettiva uditiva e visiva. Fonte: Jacobsen LK et al., 2007.



L'esposizione prenatale alla nicotina fa emergere deficit visuo-spaziali in soggetti adolescenti in astinenza

L'ippocampo ed il giro paraippocampale costituiscono insieme il lobo temporale mediale. L'ippocampo è una componente essenziale del sistema deputato alla memoria. È necessario per la sintesi delle informazioni acquisite così come per il processo di recupero delle stesse, e potrebbe essere coinvolto nelle abilità di apprendimento visuo-spaziale. In uno studio di Jacobsen LK e colleghi del 2006 è stata utilizzata la fMRI per valutare la memoria visuo-spaziale durante l'astinenza da nicotina in adolescenti fumatori con e senza esposizione prenatale. I 35 adolescenti con esposizione alla nicotina in utero presentavano deficit nell'apprendimento visuo-spaziale che correlava con il periodo di astinenza da nicotina, rispetto ai 26 adolescenti del gruppo di controllo. Tra i giovani fumatori che avevano subito esposizione alla nicotina in utero, l'astinenza da nicotina era associata ad una maggiore attivazione del giro paraippocampale sinistro nella prima fase di riconoscimento dello stimolo visuo-spaziale, e da un'aumentata attivazione dell'ippocampo bilateralmente, nella fase di riconoscimento più avanzata. Questi dati suggeriscono alterazioni nell'architettura ippocampale nei soggetti con esposizione prenatale al fumo materno di sigaretta, e concomitanti deficit nella memoria visuo-spaziale (Jacobsen LK et al., 2006).

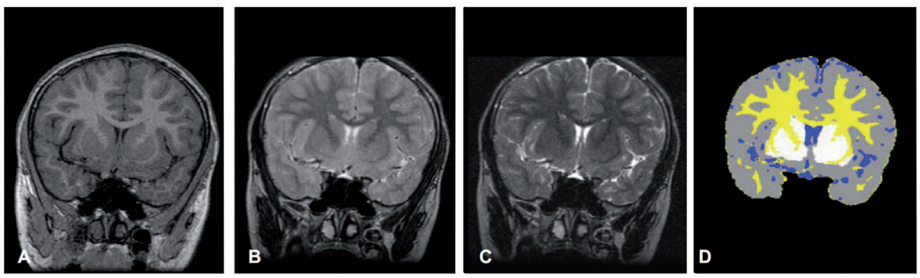
Figura 8 - Effetti d'interazione della condizione di esposizione prenatale sull'attivazione dell'ippocampo destro e sinistro in un compito di riconoscimento ritardato di stimoli visuospaziali durante l'astinenza in ragazzi adolescenti. Le immagini sono rappresentate, per convenzione radiologica, con il lato destro del cervello sul lato sinistro della figura. Le zone di maggiore attività rispetto ai controlli sono rappresentate in rosso/giallo. Le zone con il pattern opposto sono di colore blu/porpora. I grafici mostrano la percentuale media di variazione dell'attivazione nei voxel degli ippocampi destro e sinistro. Fonte: Jacobsen LK et al., 2006.



Studio di MRI volumetrica indica minore volume di sostanza grigia nei bambini esposti in utero alla nicotina

In una recente ricerca di Rivkin e colleghi (Rivkin MJ et al., 2008) sono state effettuate acquisizioni di risonanza magnetica pesate in T1 e successivamente in T2 per ottenere la volumetria dell'encefalo di 35 bambini, 14 dei quali con esposizione intrauterina a sostanze (età media 12,3 anni). L'analisi di regressione corretta per le caratteristiche demografiche ha rivelato che i bambini con esposizione prenatale alla nicotina mostrano una significativa riduzione della materia grigia corticale e del volume parenchimale totale in età scolare.

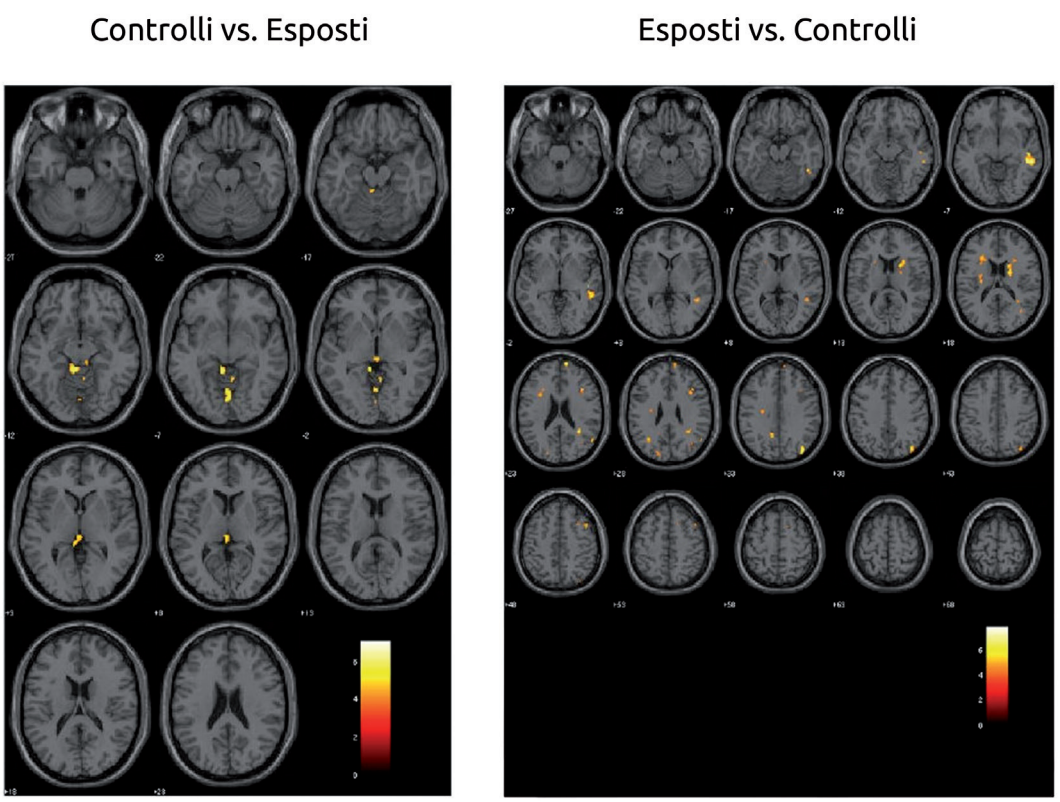
Figura 9 - Esempio di segmentazione del tessuto cerebrale. (A) Immagine coronale rappresentativa di un singolo individuo pesata in T1. (B e C) Immagini della stessa sezione di A, pesata in T2, effettuata con due differenti tempi di eco (TE): TE 14 millisecondi (B) e TE 84 millisecondi (C). (D) La segmentazione risultante dalla elaborazione delle precedenti immagini, da cui si può evidenziare la Sostanza Grigia Corticale (in grigio), la sostanza Bianca (in giallo), la Sostanza Grigia Subcorticale (in bianco) ed il liquido Cerebrospinale (in blu). Fonte: Rivkin MJ et al., 2008.



Deficit nei processi inibitori di adolescenti esposti a nicotina in utero; uno studio di fMRI

È stato dimostrato che i ragazzi che hanno subito esposizione alla nicotina durante la gravidanza esibiscono elevati livelli di comportamento problematico collegati a deficit nei processi inibitori (Wakschlag LS et al., 2006). Una ricerca di Bennett DS et al. (2009) ha confrontato le prestazioni di 18 adolescenti, 7 esposti alla nicotina in utero e 11 non esposti, in un compito di inibizione della risposta (go/no-go) durante uno studio di MRI funzionale (fMRI). Gli autori hanno trovato una maggiore attivazione, nei soggetti con esposizione prenatale, in un insieme di regioni relativamente più vasto e differente, rispetto ai ragazzi non esposti. Le zone iperattivate comprendevano le regioni frontali sinistra, occipitali destra, temporali e parietali bilaterali, mentre nei soggetti non esposti a nicotina prenatale l'attivazione comprendeva il cervelletto, che ulteriori studi hanno dimostrato essere importante per l'attenzione e per la preparazione motoria. La maggior variabilità ed estensione delle regioni attivate negli adolescenti che avevano subito esposizione intrauterina alla nicotina suggerisce, secondo gli autori, che la funzionalità del loro cervello sia caratterizzata da un inefficiente reclutamento delle regioni preposte al controllo dell'inibizione (Bennett DS et al., 2009).

Figura 10 - Risultato delle analisi di fMRI dell'intero cervello del gruppo di adolescenti, sovrapposte ad immagini anatomiche. Differenze di attivazione significative sono mostrate nell'inibizione della risposta durante il compito GO NO-GO. Le immagini sono orientate secondo convenzione radiologica. Fonte: Bennett DS et al., 2009.



3. Conclusioni

Dagli studi di neuroimaging risulta che l'esposizione intrauterina alla nicotina è associata ad un alto numero di deficit neurocognitivi nel nascituro, tra cui deficit nella memoria verbale e visiva, compromissione dell'apprendimento verbale, inattenzione e impulsività. Da ricerche effettuate con la MRI su bambini esposti alla nicotina in utero, è stato riportato che l'esposizione prenatale è associata ad una significativa riduzione della sostanza bianca corticale, del volume totale del parenchima cerebrale, e del volume della testa del neonato. L'esposizione intrauterina al fumo di sigaretta è associata anche ad una peggiore capacità di controllare gli impulsi, a prestazioni di working memory ridotte, al peggioramento in alcuni compiti di performance visuo-percettiva, e, infine, ad un minore QI nel periodo dell'infanzia e dell'adolescenza.

Bibliografia

1. (SAMHSA), S. A. (2012). Substance Use during Pregnancy Varies by Race and Ethnicity. Rockville: SAMHSA.
2. Armstrong, B., McDonald, A., & Sloan, M. (1992). Cigarette, alcohol and coffee consumption and spontaneous abortion. American Journal of Public Health 82, 85-7.
3. Bennett, D., Mohamed, F., Carmody, D., Bendersky, M., & al., e. (2009). Response inhibition among early adolescents prenatally exposed to tobacco: An fMRI study. Neurotoxicology and Teratology 31, 283–290.
4. British, M. A. (2004). Smoking and reproductive life: The impact of smoking on sexual, reproductive and child health. London: BMA House www.bma.org.uk.
5. Bublitz , M. H., & Stroud, L. R. (April 2012). Maternal Smoking During Pregnancy and Offspring brain structure and function: review and agenda for future research. Nicotine & tobacco research, 388-397.
6. Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Vaituzis, A. C., & Dickstein, D. P. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. Archives of General Psychiatry, 53, 607–616.
7. Chistyakov, V., Patkina, N., Tammimäki, A., & al., e. (2010). Nicotine exposure throughout early development promotes nicotine self-administration in adolescent mice and induces long-lasting behavioural changes. Eur J Pharmacol, 640, 87-93.
8. Cornelius, M., & Day, N. (2000). The Effects of Tobacco Use During and After Pregnancy on Exposed Children. Alcohol Research & Health, 242-249.
9. Cunningham, J., & al., e. (1994). Maternal smoking during pregnancy as a predictor of lung function in children. American Journal of Epidemiology 139, 1139-52.
10. Daling, J., Weiss, N., & Spadoni, L. (1987). Cigarette smoking and primary tubal infertility. In M. Rosenberg, Smoking and reproductive health. Littleton: PSG Publishing.
11. Ekblad, M., Korkeila, J., & Parkkola, R. (2010). Maternal smoking during pregnancy and regional brain volumes in preterm infants. J Pediatr, 185-190.
12. Forastiere, F., Lo Presti, E., Agabiti, N., Rapiti, E., & Perucci, C. A. (2002, gen-feb). Impatto sanitario dell'esposizione a fumo ambientale in Italia. Epidemiol Prev., pp. 18-29.
13. Hruba, D., & Kachlik, P. (2000). Influence of maternal active and passive smoking during pregnancy on birth weight in newborns. Central European Journal of Public Health 8, 249-52.
14. Jacobsen, L., Picciotto, M., Heath, C., & al., e. (2007). Prenatal and Adolescent Exposure to Tobacco Smoke Modulates the Development of White Matter Microstructure. The Journal of Neuroscience, 13491–13498.
15. Jacobsen, L., Slotkin, T., & al., e. (2007). Gender-Specific Effects of Prenatal and Adolescent Exposure to Tobacco Smoke on Auditory and Visual Attention. Neuropsychopharmacology, 2453–2464.
16. Jacobsen, L., Slotkin, T., Westerveld, M., & al., e. (2006). Visuospatial Memory Deficits Emerging During Nicotine Withdrawal in Adolescents with Prenatal Exposure to Active Maternal Smoking. Neuropsychopharmacology, 1550–1561.
17. Kalkbrenner, A. E., Braun, J. M., Durkin, M. S., Maenner, M. J., Cunniff, C., Lee, L., et al. (2012). Maternal Smoking during Pregnancy and the Prevalence of Autism Spectrum Disorders, Using Data from the Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network. Environmental Health Perspectives.
18. Källén, K. (2000). Maternal smoking during pregnancy and infant head circumference at birth. Early Hum Dev., 197-204.
19. Kleinman, J., & al., e. (1988). The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. Am J Epidiol 127, 274-82.
20. Kline, J., & al., e. (1995). Cigarette smoking and spontaneous abortion of known karyotype. Precise data but uncertain inferences. Am J Epidemiol 141, 417-27.
21. Levin , E. D., & Slotkin , T. A. (1998). Developmental neurotoxicity of nicotine. In C. L. Slikker W, Handbook of Developmental Neurotoxicology (pp. 587–615). San Diego Academic Press.
22. Lodrup Carlsen, K., & al., e. (1997). In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth. European Respiratory Journal 10, 1774-9.
23. Mainous, A., & Hueston, W. (1994). The effect of smoking cessation during pregnancy on preterm delivery and low birthweight. Journal of Family Practice 38(3), 262-6.

24. Ministero, d. S. (2009). ATTIVITA' PER LA PREVENZIONE DEL TABAGISMO. Roma.
25. Mitchell, E., & al., e. (1991). Results from the first year of the New Zealand cot death study. New Zealand Medical Journal 104, 71-6.
26. Mitchell, E., & al., e. (2002). Smoking, nicotine and tar and the risk of small for gestational age babies. Acta Paediatr 91(3), 263-4.
27. Naeye, R. (1980). Abruptio placentae and placenta previa: frequency, perinatal mortality, and cigarette smoking. Obstet Gynecol 55, 701-4.
28. Paus, T., Nawazkhan, I., Leonard, G., Perron, M., & al., e. (2008). Corpus callosum in adolescent offspring exposed prenatally to maternal cigarette smoking. NeuroImage, 435–441.
29. 29. Poswillo, D., & Alberman, E. (1992). Effects of smoking on the fetus, neonate, and child. Oxford: Oxford University Press.
30. Pueyo, V., & al., e. (2011). Effects of smoking during pregnancy on the optic nerve neurodevelopment. Early Human Development 87, 331–334.
31. Rivkin, M., Davis, P., Lemaster, J., & al., e. (2008). Volumetric MRI Study of Brain in Children With Intrauterine Exposure to Cocaine, Alcohol, Tobacco, and Marijuana. Pediatrics, 741-750.
32. Roza, S. J., Verburg, B. O., Jaddoe, V., Hofman, A., Mackenbach, J. P., Steegers, E., et al. (2007). Effects of maternal smoking in pregnancy on prenatal brain development. The Generation R Study. European Journal of Neuroscience, 611–617.
33. Saraiya, M., & al., e. (1998). Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 178, 493-8.
34. Toro, R., Leonard, G., Lerner, J., Lerner, R., & al., e. (2008). Prenatal Exposure to Maternal Cigarette Smoking and the Adolescent Cerebral Cortex. Neuropsychopharmacology, 1019–1027.
35. Wakschlag, L. S., Pickett, K. E., Kasza, K. E., & Loeber, R. (2006). Is prenatal smoking associated with a developmental pattern of conduct problems in young boys? Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 461–467.
36. Werler, M. (1997). Teratology 55. Teratogen update: smoking and reproductive outcomes, 382-8.
37. Williams, M., Mittendorf, R., Lieberman, E., Monson, R., Schoenbaum, S., & Genest, D. (1991). Cigarette smoking during pregnancy in relation to placenta previa. Am J Obstet Gynecol 165, 28-32.