

Dipendenza da nicotina e malattie psichiatriche

Nicotine addiction and psychiatric disorders

Giuliano Giucastro, Alessia Verduri, Mario Del Donno

Riassunto

La dipendenza da nicotina rientra tra i disturbi da uso di sostanze psicoattive secondo il DSM IV^o (Manuale Diagnostico Statistico delle Malattie Mentali, IV^o edizione, a cura dell'Associazione Psichiatrica Americana), al pari di alcool, oppiacei, cocaina, allucinogeni.

La nicotina, al pari delle altre droghe, agisce infatti sui circuiti cerebrali della ricompensa attraverso la liberazione di dopamina.

Come per le altre sostanze di abuso, lo stabilirsi di una condizione di dipendenza richiede una particolare "vulnerabilità" dell'individuo la cui origine è multifattoriale: insieme a fattori genetici, culturali, ambientali e psicologici sembra importante l'aspetto farmacologico, cioè l'incontro tra la sostanza psicoattiva ed il particolare assetto neurochimico del soggetto.

Tale importanza sembra emergere dallo studio delle differenze rispetto ai pazienti non fumatori presenti nel comportamento del fumatore in diverse malattie psichiatriche. Lo studio della comorbidità psichiatrica, sia sottoforma di disturbi conclamati che sub-sindromici, nella dipendenza da nicotina, potrebbe pertanto essere di aiuto per meglio comprendere i meccanismi che favoriscono l'instaurarsi di una condizione di dipendenza, l'accoppiamento tra paziente e trattamento e l'esito del trattamento stesso.

Parole chiave: dipendenza da nicotina, ricompensa, comorbidità psichiatrica

Summary

Recently, nicotine addiction has been included among psychoactive drug abuse diseases in DSM IV^o (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disease, IV^o edition), along with alcohol, opioids, cocaine and hallucinogens.

In fact, nicotine like other abuse substances affects the brain mechanisms of reward by increasing the release. A Individual susceptibility is necessary to become addict, such as other drugs. This susceptibility depends on genetic, cultural, environmental and psychological factors. Moreover, it could be important the pharmacological aspect, when a psychoactive drug meets the neurochemistry of a subject.

This could be due to a different behaviour of smokers in many psychiatric diseases.

The study of psychiatric comorbidity in nicotine dependence, also regarding subsyndromic disorders, could better understand how to become addict and the relationship between patient and treatment and the final outcome

Keywords: nicotine addiction, reward, psychiatric comorbidity

Introduzione

Nonostante gli innumerevoli sforzi che vengono routinariamente messi in atto, oggi più di qualche tempo fa, per prevenire e trattare la dipendenza da nicotina, ancora una parte considerevole della popolazione continua a

fumare. Le spiegazioni ed i perché di tale dipendenza, sembrano essere insiti nel comportamento stesso del fumatore e possono essere attribuiti in gran parte all'azione farmacologica della nicotina, alcaloide presente nella foglia di tabacco. La nicotina, così come la

morfina, la cocaina e l'amfetamina, aumenta il rilascio di dopamina nel nucleus accumbens (1) e rinforza l'autostimolazione intracranica nell'animale da esperimento (2).

Allo stato attuale delle conoscenze è noto che i neuroni dopaminergici che

Giuliano Giucastro

Dipartimento Dipendenze Patologiche AUSL, Parma

Alessia Verduri, Mario Del Donno

Istituto di Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio, Azienda Ospedaliera - Universitaria di Parma.

originano nell'Area ventrale tegmentale (AVT) del mesencefalo ed innervanti, tra gli altri, il Nucleus accumbens, giocano un ruolo fondamentale nei meccanismi di incentivazione all'azione e di ricompensa coinvolti nel determinare una condizione di dipendenza (3,4,5). I neuroni dopaminergici del circuito cerebrale mesolimbico sono considerati critici nel produrre la dipendenza da nicotina e l'effetto stimolante sul comportamento: la neurotrasmissione dopaminergica nell'AVT del mesencefalo appare in gran parte mediata dai recettori nicotinici (nAChRs) (6).



Telemaco Signorini - *La Sala delle Agitate a San Bonifazio in Firenze (1865)*.
Galleria d'Arte Moderna di Palazzo Pitti, Firenze.

Le funzioni fisiologiche dei recettori neuronali per l'acetilcolina d'altra parte non sono allo stato attuale ancora ben definite. Studi comportamentali indicano che i recettori cerebrali per l'acetilcolina sono coinvolti in funzioni complesse della sfera psichica come attenzione, memoria, funzioni cognitive, mentre i dati clinici suggeriscono il loro coinvolgimento nella patogenesi di alcuni disordini neuropsichiatrici quali depressione,

schizofrenia, malattia di Alzheimer, di Parkinson, sindrome di Tourette (7).

Dipendenza da nicotina e comorbidità psichiatrica

Con riferimento alla frequenza di associazione con il disturbo da uso di altre sostanze psicoattive, si ipotizza che nel tentativo di compensare un deficit nel sistema dopaminergico, i pazienti con problemi di dipendenza potrebbero inconsciamente cercare di stimolare i circuiti mesocorticolimbici del cervello, ritenuti essere importanti nel comportamento di gratificazione e rinforzo. In effetti, una forma del gene DRD2, l'allele A1, rende il sistema dopaminergico inefficiente e premia l'abuso di sostanze come meccanismo per aumentare i livelli di dopamina nel cervello (8). Vanno in questa direzione i rilievi secondo cui i fumatori presentano più frequentemente una storia di abuso e dipendenza da alcol e droga (9), e in particolare i fumatori di giovane età, in cui si riscontrano alte percentuali di disordini associati ad uso di sostanze. Con riferimento al consumo di alcool inoltre, la prevalenza di fumo tra gli alcolisti è alta, e i fumatori con una storia di abuso di alcool possono sperimentare difficoltà maggiore nel cercare di smettere di fumare (10).

Tra le malattie psichiatriche, la depressione maggiore sembra influire sulla compliance ai trattamenti di cessazione dal fumo: coloro che non si presentano alla sessione di valutazione in vista di trattamenti per la disassuefazione sono in maggioranza femmine, fumano sigarette con un contenuto di nicotina più alto e hanno un'anamnesi positiva per uso di farmaci psicotropi; i dropouts precoci presentano percentuali di fumo più elevate rispetto ai dropouts tardivi e riportano in misura maggiore sintomi di depressione rispetto ai dropouts tardivi e a coloro che completano il trattamento (11).

La prevalenza del fumo di tabacco in pazienti con disordini depressivi potrebbe essere collegata a quanto osservato nei modelli animali (12); viene suggerito che, in aggiunta alle sue primarie proprietà di rinforzo, la nicotina eserciti anche effetti in corso di avvenimenti stressanti, la qual cosa potrebbe

essere tenuta in conto per spiegare il suo aumentato potere addittivo in pazienti depressi. La depressione, infatti, sensibilizza i pazienti agli effetti avversi degli stimoli stressanti e ciò può essere alleviato da sostanze che stimolano il rilascio di dopamina nel cervello. L'aumentato craving verso il fumo in fumatori astinenti esposti a tali stimoli potrebbe essere il risultato di un condizionamento all'uso di questa proprietà della nicotina per produrre un rapido sollievo dagli effetti avversi dello stress.

Vi sono osservazioni secondo le quali i sintomi depressivi avrebbero un'influenza sulla efficacia del trattamento di disassuefazione al 12° mese di follow up ma non al termine immediato del trattamento stesso (13), per cui non sembrerebbe necessario al momento introdurre interventi specifici rivolti a modificare l'umore negativo.

Al contrario, altri rilievi indicherebbero i soggetti con depressione come più inclini a divenire fumatori, a divenire fumatori dipendenti, a sperimentare difficoltà nello smettere di fumare e ad esperire sintomi di astinenza più severi in fase di disassuefazione (14). Inoltre, tali soggetti sembrerebbero maggiormente a rischio di andare incontro ad una depressione severa una volta che abbiano smesso di fumare, per cui sarebbe raccomandata una valutazione sulla vulnerabilità alla depressione nei confronti dei fumatori intenzionati a smettere (14,15).

Fumare tabacco è quindi un comportamento comune tra i pazienti psichiatrici, e non solo tra i depressi, ma specialmente tra quelli con diagnosi di schizofrenia, tra i quali la prevalenza di fumatori è estremamente alta, tra il 74 e l'88 % (16). Tra i pazienti con diagnosi di disordine ossessivo-compulsivo, al contrario, gli stessi autori riportano una percentuale di fumatori correnti pari solo al 14% rispetto al 25% di prevalenza nella popolazione generale svedese; si potrebbe ipotizzare pertanto che le prevalenze di fumatori tra i pazienti con schizofrenia e disordine ossessivo-compulsivo potrebbero rappresentare gli estremi di un continuum, differendo significativamente il comportamento dei pazienti con disordine ossessivo-compulsivo da quello di altri disturbi di ansia.

L'ansia sociale per esempio, è stata valutata come predittiva per un accesso precoce al fumo di sigaretta da parte degli adolescenti, così come al fumare regolarmente e allo sviluppo di dipendenza da nicotina (17), e ciò in relazione al fatto che il fumare è un comportamento socialmente accettato che attenua l'ansia in particolari situazioni sociali.

Sempre con riferimento alla fascia di età adolescenziale, è dimostrata l'associazione tra sintomi depressivi e fumo regolare (18). C'è evidenza di una comorbidità da moderata a forte tra depressione e dipendenza da nicotina all'età di 16 anni (19). Negli adolescenti ci sarebbe inoltre una relazione tra dipendenza da nicotina e severità dei disordini da abuso di altre sostanze (20), così come tra dipendenza da nicotina e "Sindrome da iperattività con deficit di attenzione" (ADHD) e tra dipendenza da nicotina e "Disturbo da disordine della condotta" (CD). Il fatto che diversi studi suggeriscano che la nicotina può essere utilizzata con successo sugli adulti con sindrome ADHD (21), pone l'interrogativo sulla possibile interpretazione del comportamento del fumare come una sorta di tentativo inconscio di automedicazione rispetto ad alterazioni di particolari vie neurotrasmettitoriali coinvolte in questi disturbi psichiatrici. I fumatori con sindrome ADHD cominciano a fumare ad un'età significativamente più precoce rispetto ai controlli (22); i punteggi della scala "Ricerca della Novità" (Novelty Seeking) del Tridimensional Personality Questionnaire di Cloninger sono più alti nei fumatori rispetto ai non fumatori e più alti nei fumatori con ADHD rispetto ai fumatori senza. Un grado di impulsività maggiore è stato riscontrato nei fumatori rispetto ai non fumatori (23)

Stante la grande diffusione della dipendenza da nicotina nell'ambito della popolazione generale, anche indipendentemente dalla coesistenza di comorbidità



psichiatrica, allo scopo di individuare possibili condizioni di maggiore vulnerabilità basate su caratteristici pattern di risposta a tre tipologie di stimoli ambientali, a seconda delle caratteristiche ereditarie, è stato somministrato il Tridimensional Personality Questionnaire di Cloninger a fumatori maschi e femmine, rilevando che la probabilità di diventare fumatori potrebbe essere funzione della dimensione temperamentale "Ricerca della Novità" (Novelty Seeking) e "Dipendenza dalla Ricompensa" (Reward Dependence), ladove il grado di dipendenza una volta che l'abitudine si sia stabilita potrebbe essere legato alla dimensione "Evitamento del Danno" (Harm Avoidance) (24).

Conclusioni

Alte percentuali di prevalenza di malattie psichiatriche e di disordini da uso di

sostanze nel corso della vita vengono riportate tra i fumatori cronici ed in associazione con disordini diagnosticabili, anche i sintomi psichiatrici sub-sindromici potrebbero giocare un ruolo nel comportamento del fumo (25).

La maggior parte degli studi riguarda l'associazione tra dipendenza da nicotina, disturbi dell'umore e disturbi d'ansia stante la loro maggiore incidenza nella popolazione generale, altri studi valutano le correlazioni tra l'esito dei trattamenti per smettere di fumare e la coesistenza di tali disturbi. Il quadro che emerge da un tale approccio al problema sembra spingere verso un'apertura ad una visione transdisciplinare della dipendenza da nicotina in cui, accanto a fattori biogenetici, psicologici e ambientali ormai generalmente riconosciuti come determinanti di "vulnerabilità", non venga sottovalutato il punto di vista far-

macologico. Tale punto di vista considera la motivazione all'utilizzo della nicotina, a tutti gli effetti sostanza psicoattiva, come in parte connesso agli effetti che essa stessa è in grado di produrre sul tono dell'umore, sulle funzioni cognitive, sul comportamento, e con le capacità di rinforzo e di gratificazione alle quali parecchi individui risultano particolarmente sensibili.

Lo studio delle relazioni tra la sintomatologia da comorbidità psichiatrica nel corso della vita del paziente e il comportamento del fumatore sembra pertanto opportuno ai fini di una migliore comprensione della vulnerabilità al fumo e per una ottimizzazione dell'accoppiamento tra paziente e trattamento.

Bibliografia:

- Di Chiara G, Imperato A.: Drug abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Prac. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, 85: 5274-5278, 1988.
- Frank RA, Mandersheid PZ, Panicker S, Williams EP, Kokoris D.: Cocaine euphoria, disphoria, and tolerance assessed using drug-induced changes in brain stimulation reward. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 42: 771-779, 1992.
- Wise RA.: The brain and reward in the neuropharmacological basis of reward. Lieberman J, Cooper SJ. Ed. Oxford University Press, Oxford, 1989.
- Fibiger HC, Phillips AG.: Role of catecholamine transmitters in reward systems: implications for the neurobiology of affect. E Orelund (ed). *Brain Reward Systems and Abuse*. New York Press, 1987, 61-74.
- Blackburn JR, Pfaus JG, Phillips AG.: Dopamine functions in appetitive and defensive behaviours. *Progress in Neurobiology*, 39: 247-279, 1992.
- Hildebrand BE, Panagis G, Svensson TH, Nomikos GG.: Behavioral and biochemical manifestations of mecamylamine-precipitated nicotine withdrawal in the rat: role of nicotinic receptors in the ventral tegmental area. *Neuropsychopharmacology (United States)*, 21(4): 560-74, 1999
- Mihailescu S, Drucker Colin R.: Nicotine, brain nicotine receptors, and neuropsychiatric disorders. *Archives of medical research* 2000, 31(2): 131-144.
- Noble EP.: Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 Dopamine receptor gene: a review. *Eur. Psychiatry* 2000, 15(2): 79-89.
- Black DW, Zimmermann M, Coryell WH.: Cigarette smoking and psychiatric disorder in a community sample. *Ann. Clin. Psychiatry (United States)*, Sep. 1999, 11(3): 129-136.
- Hays JT, Schroeder DR, Offord KP, Chrogan IT, Pattern CA, Hurt RD, Jorenby DE, Fiore MC.: Response to nicotine dependence treatment in smokers with current and past alcohol problems. *Ann Behav. Med. (United States)*, Summer 1999, 21 (3): 244-50.
- Curtin L, Brown R A, Sales SD.: Determinants of attrition from cessation treatment in smokers with a history of major depressive disorder. *Psychology of addictive behaviors* 2000, 14(2): 134-142.
- Balfour DJ, Ridley DL.: The effects of nicotine on neural pathways implicated in depression: a factor in nicotine addiction? *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 2000, 66(1): 97-85.
- Vazquez FL, Becona E: Depression and smoking in a smoking cessation programme. *Journal of affective disorders* 1999, 55 (2-3): 125-132.
- Covey LS: Tobacco cessation among patients with depression. *Primary care* 1999, Vol: 26(3): 691-706.
- Tsoh JY, Humfleet GL, Munoz RF, Reus VI, Hartz DT, Hall SM: Development of major depression after treatment for smoking cessation. *The American Journal of psychiatry* 2000, 157(3): 368-374.
- Bejerot S, Humble M: Low prevalence of smoking among patients with obsessive compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry* 1999, 40(4): 268-272.
- Sonntag H, Wittchen HU, Hofler M, Kessler RC, Stein MB: Are social fears and DSM IV social anxiety disorder associated with smoking and nicotine dependence in adolescents and young adults? *Eur. Psychiatry* 2000, 15(1): 67-74.
- Escobedo LG, Reddy M, Giovino GA.: The relationship between depressive symptoms and cigarette smoking in US adolescents. *Addiction* 1998, 93(3): 433-440.
- Fergusson DM, Lynskey MT, Horwood LJ.: Comorbidity between depressive disorders and nicotine dependence in a cohort of 16-years-olds. *Arch. Gen. Psychiatry* 1997, 54(10): 973-974.
- Riggs PD, Mikulic SK, Whitmore EA, Crowley TJ.: Relationship of ADHD, depression, and non tobacco substance use disorders to nicotine dependence in substance dependent delinquents.
- Levin ED, Conners CK, Sparrow E, Hinton SC, Erhardt D, Meck WH, Rose JE, March J.: Nicotine effects on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology* 1996, 123(1): 55-63.
- Downey KK, Pomerleau CS, Pomerleau OF.: Personality differences related to smoking and adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal Substance Abuse* 1996, 8(1): 129-135.
- Mitchell SH.: Measures of impulsivity in cigarette smokers and non smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 1999, 146 (4): 455-64.
- Pomerleau CS, Pomerleau OF, Flessland KA, Basson SM.: Relationship of TPQ scores and smoking variables in females and male smokers. *Journal Substance Abuse* 1992, 4(2): 143-154.
- Keuthen NJ, Niaura RS, Borrelli B, Goldstein M, De Pue J, Murphy C, Gastfriend D, Reiter SR, Abrams D: Comorbidity, smoking behavior and treatment outcome. *Psychotherapy and psychosomatic*, 2000, 69(5): 244-50.