

# Una *review* narrativa sulle complesse proprietà di rinforzo della nicotina: un'*addiction* oltre l'*addiction*

Daniel L. Amram, Vincenzo Zagà, Alessandro Vegliach

---

## Riassunto

Il fumo di tabacco provoca un disturbo da autosomministrazione dopaminergico-accumbale con la nicotina come principale agente farmacologico; infatti, quando questa viene fumata, in pochi secondi, raggiunge il cervello legandosi selettivamente ai suoi recettori in aree cerebrali coinvolte in diversi processi. I meccanismi sottostanti sono comuni sia ai piaceri naturali sia ad altre sostanze psicoattive, creando un rinforzo primario al consumo continuato nel tempo che favorisce l'insorgenza di un disturbo da uso di tabacco (TUD) il quale, nella forma più grave, porta alla dipendenza da tabacco.

La nicotina provoca contemporaneamente un "rinforzo cognitivo" agendo come sostanza "nootropica", soprattutto nelle persone con patologie di base che spesso sono accompagnate da *deficit* delle funzioni cognitive, pur se è in grado di migliorare le prestazioni cognitive anche nei sani non fumatori.

# A narrative review on the reinforcing properties of nicotine not directly linked to the "classic" mechanisms of addiction: an addiction that goes beyond addiction

Daniel L. Amram, Vincenzo Zagà, Alessandro Vegliach

---

## Abstract

Tobacco smoke causes a "dopaminergic-accumbal self-administration disorder, having nicotine as the main pharmacological agent".

When smoked, in a few seconds, nicotine reaches specific areas of the brain by selectively binding to its receptors (nAChRs) in brain areas involved in different processes. The underlying mechanisms are common to both natural pleasures and other psychoactive substances, creating a primary reinforcement to continued consumption over time, which favors the onset of a tobacco use disorder (TUD) which, in its most severe and typical form, leads to tobacco addiction.

Nicotine simultaneously causes cognitive reinforcement by acting as a "nootropic" substance, especially in people with underlying diseases that are often accompanied by a deficit of cognitive

Infine, la nicotina è in grado di amplificare una miriade di ricompense non legate all'azione farmacologica e nootropica, contribuendo notevolmente alle difficoltà incontrate dai fumatori che cercano di smettere. Queste difficoltà non sono semplicemente legate alla crisi di astinenza prima e al *craving* poi, ma anche a molte attività che, in assenza di nicotina, non sono più così gratificanti e motivanti per i fumatori.

Tutte queste conoscenze devono essere considerate nella pianificazione di strategie per la cessazione del fumo nei tabagisti.

**Parole chiave:** nicotina, disturbo da uso di tabacco, dipendenza, nootropici, rinforzo, ricompensa, *performance* cognitiva.

## Introduzione

Il tabacco contiene una molecola psicoattiva, la nicotina, fumandola si assumono a ogni boccata piccoli quantitativi di questa sostanza. Essa ha effetti specifici: legandosi in modo selettivo ai suoi recettori (nAChRs) presenti in diverse aree cerebrali e in differenti processi [1].

Dopo essere stata fumata e inalata, la nicotina è assorbita velocemente dai polmoni in forma di ba-

se libera largamente sospesa su minuscole particelle di catrame. La nicotina raggiunge il cervello in otto secondi, praticamente con la stessa velocità di un'iniezione endovenosa. Le sigarette contengono da 1 al 2% di nicotina, vale a dire, approssimativamente, 10-20 mg di nicotina ciascuna. I fumatori tendono a titolare il loro introito nel tempo, consumando mediamente circa 1 mg di nicotina per ciascuna sigaretta e mantenendo i livelli di nicotina relativamente sta-

bili nelle ore di veglia. La nicotina può essere assorbita anche passivamente; i non fumatori che vivono con una persona che fuma 40 sigarette al giorno hanno livelli urinari di cotinina (il principale metabolita della nicotina) equivalenti a chi fuma circa 3 sigarette al giorno. Come già detto, la nicotina raggiunge il picco di concentrazione entro pochi secondi dall'inalazione per poi scendere altrettanto rapidamente; agisce quindi come molte altre sostanze d'abuso: i

functions, even if it is able to improve cognitive performance in healthy non-smokers.

Finally, nicotine can amplify a myriad of non-drug related rewards, contributing greatly to the difficulty experienced by smokers trying to quit tobacco smoking. This difficulty is not simply linked to the craving for nicotine and the appearance of withdrawal symptoms due to its deficiency. It is also the fact that other activities are not as rewarding and motivating for smokers in the absence of nicotine. This valuable data must be considered when thinking about new prevention strategies and treatments for the cessation of tobacco smoke.

**Keywords:** nicotine, tobacco use disorder, addiction, nootropics, reinforcement, reward, cognitive performance.

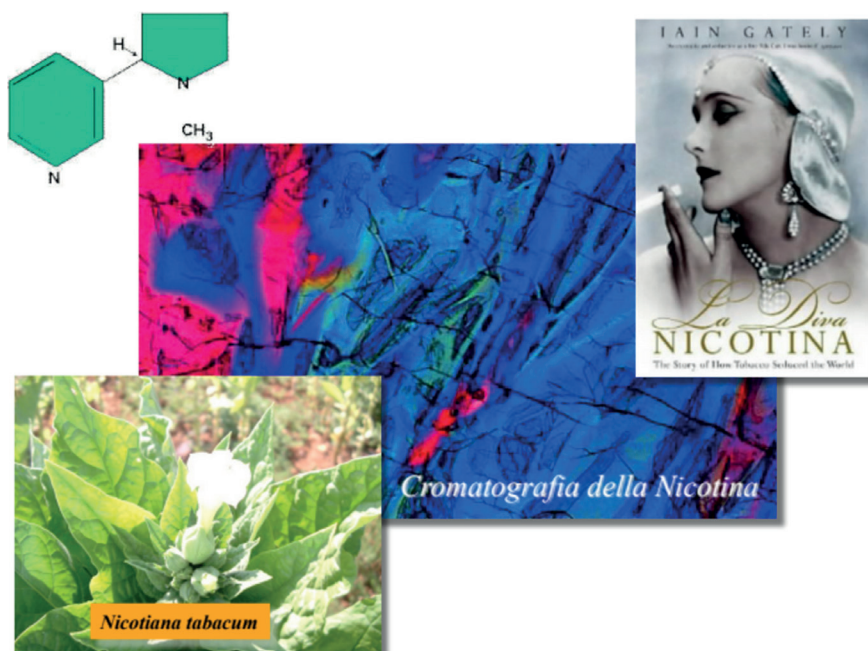
## Introduction

Tobacco contains a psychoactive drug, nicotine: by smoking small quantities of this substance are taken with each puff. It has specific effects, by binding selectively to its receptors (nAChRs) present in specific brain areas, such as the mesolimbic circuit of gratification in different processes [1].

After being smoked and inhaled, nicotine is quickly absorbed by the lungs in a free-base form largely suspended over tiny tar particles. Nicotine reaches the brain in eight

seconds, virtually as fast as an intravenous injection. Cigarettes contain 1 to 2% nicotine, approximately, 10-20 mg of nicotine each. Smokers tend to titrate their intake over time, consuming on average about 1 mg of nicotine per cigarette and keeping nicotine levels relatively stable during waking hours. Nicotine can also be absorbed passively; non-smokers who live with a person who smokes 40 cigarettes a day, have urinary levels of cotinine (the main metabolite of nicotine) equivalent to those who smoke about 3 ciga-

rettes a day. As already mentioned, nicotine reaches its peak concentration within a few seconds of inhalation and then drops just as quickly; it therefore acts like many other substances of abuse: the underlying mechanisms are common to physiological pleasures related to the conservation of the species, such as eating, drinking, having sex and caring for offspring. Access to activation of the gratification circuit is one of the factors that lead to "tobacco/nicotine use disorder" (TUD) of which the most severe form is



meccanismi sottostanti sono comuni a piaceri fisiologici legati alla conservazione della specie, come mangiare, bere, fare sesso e accudire la prole. Proprio l'accesso

all'attivazione del circuito della gratificazione è uno dei fattori che portano al "disturbo da uso di tabacco/nicotina" (TUD) di cui la forma più severa è la "dipendenza

da tabacco/nicotina" comunemente nota come tabagismo [2].

La nicotina, più di altre sostanze d'abuso, coinvolge sistemi recettoriali che modulano neuroni di differenti sistemi funzionali nel cervello e perfino circuiti neuroendocrini. A questa già complessa interazione con il nostro corpo, vanno aggiunti i molteplici rinforzi legati alle valenze sociali, cognitive ed emotive che il fumo assume per molti individui. Infatti, secondo i dati della Organizzazione Mondiale della Sanità, i fumatori nel mondo nel 2015 erano 1 miliardo e 351 milioni e, nel 2017, circa 8 milioni di persone sono decedute per malattie correlate al tabacco [3].

Questo lavoro si propone di riassumere i recenti contributi scientifici che hanno avuto come oggetto di studio le molte azioni di rinforzo che permettono al fumo di essere, ormai da secoli, uno dei più impor-

commonly known as "tobacco/nicotine addiction" [2]. Nicotine, more than other substances of abuse, involves receptor systems that modulate neurons of different functional systems in the brain and even neuroendocrine circuits. To this already complex interaction with our body, we must add the multiple reinforcements related to the social, cognitive, and emotional values that smoking assumes for many individuals. In fact, according to data from the World Health Organization, smokers in the world in 2015 were 1 billion and 351 million and, in 2017, about 8 million people died from tobacco-related diseases [3]. This work aims to summarize the recent scientific contributions that have had as their object of study the many reinforcing actions that allow smoking to be, since centuries, one of the most important risk factors for the health and life for humanity.

## Materials and Methods

To understand the global effects of nicotine on the smoker, it is useful to consider a didactic subdivision as follows:

- a) Effects attributable to the "classical mechanisms of dependence".
- b) Effects related to the "cognitive strengthening properties" of nicotine.
- c) "Reward amplifier" effects of nicotine.

To carry out a review on less studied and published aspects of nicotine such as those of points b and c, a wide-ranging narrative review was carried out, also using search engines such as *Google Scholar* and published works, in indexed and non-indexed scientific journals. The keywords used for searches on the net, in English and in Italian were:

- Nicotine, nootropic effect, reinforcement, cognitive perfor-

mance, reward enhancer.

- Nicotine, nootropic effect, reinforcement, cognitive performance, reward amplification. The articles considered significant for the period 1990 – 2021 have been collected.

## Results and Discussion

### **Effects of nicotine attributable to the "classic mechanisms of addiction"**

Nicotine addiction traces the same stages of the cycle of addiction described by Koob and Le Moal [4], the activation of the mesolimbic dopaminergic circuit of gratification. The clinical picture of TUD is similar to that of other substances of abuse: over time following regular consumption, it leads to tolerance, abstinence, psychological dependence, and loss of control. Gradual learning to consumption is established, following

tanti fattori di rischio per la salute e la vita della nostra specie.

## Materiali e metodi

Per comprendere gli effetti globali della nicotina sul fumatore è utile una suddivisione didattica in:

- a) effetti attribuibili ai "meccanismi classici della dipendenza";
- b) effetti legati alle "proprietà di rinforzo cognitivo" della nicotina;
- c) effetti di "amplificatore di ricompensa" della nicotina.

Per poter effettuare una review su aspetti meno studiati e pubblicati della nicotina, come quelli dei punti b e c, si è svolta una review narrativa ad ampio spettro, utilizzando anche motori di ricerca quali Google Scholar e lavori pubblicati su riviste scientifiche, indizzate e non.

Le parole chiave utilizzate per le ricerche in rete, in inglese e in italiano, sono state:

- *nicotine, nootropic effect, reinforcement, cognitive performance, reward enhancer*;
- nicotina, effetto nootropico, rinforzo, prestazione cognitiva, amplificazione di ricompensa.

Sono stati raccolti i lavori ritenuti significativi per l'arco temporale 1990-2021.

## Risultati e discussione

### **Effetti della nicotina riconducibili ai "meccanismi classici della dipendenza"**

La dipendenza da nicotina ripercorre gli stessi stadi del ciclo della dipendenza descritto da Koob e coll. [4], in particolare l'attivazione del circuito mesolimbico dopaminergico della gratificazione. Il quadro clinico del TUD è simile alle altre sostanze d'abuso: col tempo in seguito a un consumo regolare, esso porta a tolleranza, astinenza, dipendenza psicologica e perdita di

controllo. L'apprendimento graduale al consumo si instaura, in seguito a ripetute associazioni tra fumare e assumere nicotina, non solo inducendo gratificazione in diverse situazioni ambientali, ma anche creando e rafforzando il ricordo del consumo. L'effetto principale della nicotina è piacevole, gratificante e ne rinforza la sua assunzione. A questo punto, si assiste però a un neuroadattamento alla nicotina: l'esposizione protratta a essa può indurre una desensibilizzazione dei recettori nicotinici. L'organismo contrappone a essa una compensazione, con l'aumento del numero dei recettori stessi. Conseguentemente, l'interruzione dell'uso provoca una crisi di astinenza con sintomatologia caratterizzata da sintomi somatici, come bradicardia, disturbi gastrointestinali e aumento dell'appetito che porta a un aumento di peso, nonché sintomi affettivi, tra cui umore depresso, di-

repeated associations between smoking, and taking nicotine, not only inducing gratification in different environmental situations, but also creating and reinforcing the memory of consumption. The main effect of nicotine is pleasant, rewarding and reinforces its intake. At this point, however, there is a neuroadaptation to nicotine: prolonged exposure to it can induce a desensitization of nicotinic receptors. The body counteracts it with a compensation, with the increase in the number of receptors themselves. Consequently, discontinuation of use causes a withdrawal crisis already described in the previous paragraph [1,5]. It has been hypothesized that avoidance of the affective components of nicotine withdrawal plays an important role in maintaining addiction to somatic withdrawal symptoms. Smoking behavior is influenced by pharmacological feedback and en-

vironmental factors such as sensory stimuli related to smoking, friends who smoke, stress and tobacco advertising. Nicotine levels in the body, in relation to cigarettes smoked, are modulated by the speed of nicotine metabolism, which occurs in the liver, largely by means of the enzyme CYP2A6. Other factors that influence smoking behavior include age, gender, genetics, mental illness, and substance abuse [6,7].

The non-pharmacological factors of smoking, however linked to the dopaminergic mechanisms of addiction, consider individual genetic characteristics, personality, environmental, personal history, and socioeconomic conditions. The pleasant effects of smoking occur in an environmental context rich in stimuli that thus acquire positive conditioned properties effective in reinforcing the conditioning from the cigarette. The environmental

context is strongly rooted and influential within every level of the individual and social memory of the smoker [1].

### **Effects related to the "cognitive strengthening properties" of nicotine"**

Nicotine activates the ganglion receptors of the autonomic nervous system including those of the adrenal cortex. However, this activation is only short-lived and is followed by persistent depression of all autonomic ganglia, depending on the dose and mode of administration. In humans, cigarette smoke increases heartbeat and blood pressure. Nicotine stimulates the gastrointestinal tract, but is followed by inhibition, indicating parasympathetic activity. It causes bronchial dilation and stimulates the salivary glands. Nicotine, in a person who has never smoked, can induce vomiting through stim-



sfora, irritabilità, ansia, frustrazione, aumento della reattività agli stimoli ambientali e difficoltà di concentrazione. L'astinenza protratta da nicotina può portare a irritabilità e umore depresso aggravati da momenti di forte voglia di tabacco [1,5]. È stato ipotizzato che l'evitamento delle componenti affettive dell'astinenza da nicotina giochi un ruolo importante nel mantenimento della dipendenza rispetto ai sintomi somatici dell'astinenza.

Il comportamento del fumo è influenzato dal *feedback* farmacologico e da fattori ambientali come stimoli sensoriali legati al fumo, amici che fumano, stress e pubblicità dei prodotti del tabacco. I livelli di nicotina nell'organismo, in relazione alle sigarette fumate, sono modulati dalla velocità del metabolismo della nicotina, che si verifica nel fegato, in gran parte per mezzo dell'enzima CYP2A6. Altri fattori che influenzano il compor-

tamento del fumo includono: età, sesso, genetica, malattie mentali e abuso di sostanze [6,7].

I fattori non farmacologici del tabagismo, comunque legati ai meccanismi dopaminergici della dipendenza, tengono conto di caratteristiche individuali genetiche, di personalità, ambientali, di storia personale e di condizioni socio-economiche. Gli effetti piacevoli del fumare avvengono in un contesto ambientale ricco di stimoli che acquisiscono così proprietà condizionate positive efficaci nel rinforzare il condizionamento dalla sigaretta. Il contesto ambientale è fortemente radicato e influente all'interno di ogni livello della memoria individuale e sociale del tabagista [1].

### **Effetti legati alle "proprietà di rinforzo cognitivo" della nicotina**

La nicotina attiva i recettori gangliari del sistema nervoso autono-

mo compresi quelli della corteccia surrenalica. Tuttavia, questa attivazione è solamente di breve durata ed è seguita dalla persistente depressione di tutti i gangli autonomi, a seconda della dose e della modalità di somministrazione. Nell'essere umano, il fumo di sigaretta aumenta il battito cardiaco e la pressione arteriosa. La nicotina stimola il tratto gastrointestinale, seguito però da inibizione, indicando un'attività parasimpatica. Essa causa la dilatazione bronchiale e stimola le ghiandole salivari. La nicotina, in una persona che non ha mai fumato, può indurre il vomito attraverso la stimolazione di una zona chemio-recettoriale nell'area postrema del midollo e l'attivazione dei nervi vagali e spinali che formano la componente sensoriale del riflesso del vomito. Nell'essere umano, quindi, la nicotina ha diversi effetti attivanti acuti, rinforzanti e anche ansiolitici [2,8].

ulation of a chemo-receptor zone in the postrema area of the medulla and activation of the vagal and spinal nerves that form the sensory component of the vomiting reflex. In humans, therefore, nicotine has several acute activating, strengthening, and even anxiolytic effects [2,8]. Numerous animal studies have demonstrated the positive strengthening properties on the central nervous system of nicotine in many species. In humans, it produces positive reinforcing effects including mild euphoria, a feeling of increased energy, increased arousal, and reduced appetite. Cigarette smokers report that smoking produces excitement, particularly at the first cigarette of the day, but also relaxation when they are under stress. Nicotine reduces pain and raises its threshold in humans. Nasal spray or low-dose transdermal nicotine has been shown to reduce post-opera-

tive pain. These analgesic effects of nicotine can be mediated through the activation of endogenous opioid systems, and the release of beta-endorphins. In fact, endogenous opioid peptides, and their receptor subtypes, have demonstrated anti-nociceptive effects of spinal cord-mediated nicotine [8,9]. The positive reinforcement effects of acute nicotine administration, through smoking, are particularly important for the initiation and maintenance of tobacco smoke which, ultimately, results in an addiction. As mentioned above, nicotine reduces appetite, particularly for sweet foods and carbohydrates and this has been linked to the reason for persevering to smoke in women, and their higher levels of relapse than in men [10]. The appetite reduction is complemented by a decrease in blood insulin levels and alterations in serotonin function.

Nicotine also increases the metabolism and oxidation of fats.

Nicotine is able to increase cognitive performance in non-smokers [2]. It is therefore a cognitive enhancer, an effect that defines the action of so-called "nootropic" drugs. This term was coined when the memory-enhancing properties of piracetam were clinically observed [11]. Since then, several drugs have been evaluated in clinical trials or preclinical experiments. Cognitive enhancers (or nootropics) are used in patients suffering from diseases that manifest cognitive deficits such as Alzheimer's disease (AD) [12], schizophrenia [13], strokes, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) [14], as well as in aging [15]. Many studies highlight an important role of nicotinic  $\alpha 7$  acetylcholine receptors ( $\alpha 7$ nAChR) in these diseases or in the state of senescence, suggesting that modulation of  $\alpha 7$ nAChRs may represent

Numerosi studi animali hanno dimostrato le proprietà rinforzanti positive sul sistema nervoso centrale (SNC) della nicotina in molte specie. Negli umani, essa produce effetti rinforzanti positivi compresi lieve euforia, sensazione di incrementata energia, aumentato eccitamento e riduzione dell'appetito. I fumatori di sigaretta riferiscono che fumare produce eccitamento, in particolare alla prima sigaretta del giorno, ma anche rilassamento quando sono sotto stress. La nicotina riduce il dolore e ne innalza la soglia negli umani.

Lo *spray* nasale o la nicotina transdermica a basse dosi hanno dimostrato di ridurre il dolore post-operatorio. Questi effetti analgesici della nicotina possono essere mediati attraverso l'attivazione dei sistemi oppioidi endogeni e il rilascio di beta endorfine. In effetti, peptidi oppioidi endogeni, e i loro sottotipi recettoriali,

hanno dimostrato effetti anti-nocicettivi della nicotina mediata dal midollo spinale [8,9].

Gli effetti di rinforzo positivo della somministrazione acuta di nicotina, attraverso il fumo, sono considerati essere particolarmente importanti per l'iniziazione e mantenimento del fumo di tabacco che, in ultimo, esita in una dipendenza. Come detto precedentemente, la nicotina riduce l'appetito, particolarmente per cibi dolci e carboidrati e questo è stato legato al motivo di perseverare a fumare nelle donne e i loro maggiori livelli di ricaduta rispetto agli uomini [10]. La riduzione dell'appetito è accompagnata dalla diminuzione dei livelli ematici di insulina e da alterazioni della funzione della serotonina. La nicotina aumenta anche il metabolismo e l'ossidazione dei grassi.

La nicotina è in grado di aumentare la *performance* cognitiva nei non fumatori [2]. Le principali funzioni

cognitive del SNC, si ricorda, sono: memoria, attenzione, funzioni esecutive, percezione, linguaggio e funzioni psicomotorie. La nicotina è quindi un potenziatore cognitivo, effetto che definisce l'azione dei farmaci "nootropici". Questo termine è stato coniato quando le proprietà di miglioramento della memoria del piracetam sono state osservate clinicamente [11]. Da allora, diversi farmaci sono stati valutati in studi clinici o esperimenti preclinici. I potenziatori cognitivi (o nootropici) sono utilizzati in pazienti affetti da malattie che manifestano *deficit* cognitivi quali malattia di Alzheimer (AD) [12], schizofrenia [13], ictus, disturbo da *deficit* dell'attenzione e iperattività (ADHD) [14], oltre che nell'invecchiamento [15]. Molti studi evidenziano un ruolo importante dei recettori nicotinici  $\alpha 7$  dell'acetilcolina ( $\alpha 7$ nAChR) in queste malattie o nello stato di senescenza, suggerendo

an effective therapeutic strategy [16-19].

Nicotinic acetylcholine receptors have proven their importance for maintaining optimal performance on a variety of cognitive tasks. In humans, the nicotine-induced improvement in rapid information processing is particularly well documented [20]. In experimental animals, nicotine has been shown to improve learning and memory in a variety of tasks, while mecamylamine, a nicotinic antagonist, has been shown to impair memory performance [21]. Nicotine was found to be effective in alleviating memory deficits resulting from septo-hippocampal tract lesions or aging in experimental animals. Nicotinic receptors are decreased in the cortex of patients with AD. Preliminary studies have shown that some aspects of cognitive impairment in AD can be mitigated by nicotine. Nicotine may prove

to be a useful therapeutic treatment for this and other types of dementia [22].

Recent advances in studies on nicotinic agents in humans have begun to define more carefully the cognitive operations that can be influenced by nicotinic stimulation and / or blockade, among which attention is the one most influenced by the activation of the nicotinic receptor. The issue that nicotine can improve attention in normal non-smokers, who do not have any pre-existing attentional damage, was addressed. Adult non-smokers without symptoms of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) were treated with nicotine patches or placebo patches.

The authors found that nicotine administration significantly reduced the number of omission errors in continuous performance activity. No change in omission errors was found. The nicotine patch signifi-

cantly reduced the variability of response time and increased the measure of composite attention. Overall, this study shows that transdermally administered nicotine can improve attention in non-smokers who do not have pre-existing attentional deficits [23].

Min et al. also studied the effects of transdermal nicotine on attention and memory in non-smoking and nicotine-naïve elderly subjects. The results obtained confirm that nicotine, at low plasma levels, can improve short-term verbal memory functions [24]. The selective effects of nicotine on attentional processes have been studied by Mancuso et al., also in smokers [25]. Smokers, who abstained from smoking for at least ten hours before the test, were treated with transdermal patches and tested for the selective effects of nicotine on attention using the Random Letter Generation test, a

che la modulazione di  $\alpha 7$ nAChRs possa rappresentare una strategia terapeutica efficace [16-19]. I recettori nicotinici dell'acetilcolina si sono rivelati importanti per il mantenimento delle prestazioni ottimali su una varietà di compiti cognitivi. Negli esseri umani, il miglioramento indotto dalla nicotina della rapida elaborazione delle informazioni è particolarmente ben documentato [20].

Negli animali da esperimento, la nicotina ha dimostrato di migliorare l'apprendimento e la memoria in una varietà di compiti, mentre la mecamilamina, antagonista nicotinica, ha dimostrato di compromettere le prestazioni della memoria [21]. La nicotina è risultata efficace nell'attenuare i *deficit* di memoria derivanti dalle lesioni della via setto-ippocampale o dall'invecchiamento negli animali da esperimento. I recettori nicotinici sono diminuiti nella corteccia dei pazien-

ti con AD. Studi preliminari hanno evidenziato che alcuni aspetti del *deficit* cognitivo nella AD possono essere attenuati dalla nicotina. La nicotina può rivelarsi un trattamento terapeutico utile per questo e altri tipi di demenza [22].

I recenti progressi negli studi sugli agenti nicotinici nell'essere umano hanno iniziato a definire con maggiore attenzione le operazioni cognitive che possono essere influenzate dalla stimolazione e/o dal blocco nicotinico, tra queste l'attenzione è quella maggiormente influenzata dall'attivazione del recettore nicotinico.

È stato affrontato il problema concernente il fatto che la nicotina possa migliorare l'attenzione nei non fumatori normali, che non presentano alcun danno attentivo preesistente. I non fumatori adulti senza sintomi di *deficit* di attenzione e iperattività (ADHD) sono stati trattati con cerotti alla nicotina o

con cerotti placebo. Gli autori hanno constatato come la somministrazione di nicotina abbia ridotto in modo significativo il numero di errori di omissione nell'attività di prestazione continua. Non è stato trovato alcun cambiamento negli errori di omissione. Il cerotto alla nicotina riduceva significativamente la variabilità del tempo di risposta e aumentava la misura di attenzione composita. Nel complesso, questo studio dimostra che la nicotina somministrata per via transdermica può migliorare l'attenzione nei soggetti non fumatori che non presentano *deficit* attentivi preesistenti [23].

Min e coll. hanno studiato anche in soggetti anziani non fumatori e nicotino-*naïve* gli effetti della nicotina transdermica sull'attenzione e sulla memoria. I risultati ottenuti confermano che la nicotina, a livelli plasmatici bassi, può migliorare le funzioni di memoria verba-

test to assess the degree of flexibility of attention, and the Stroop test. The authors found that the nicotine patch held six hours alone improved the speed of number generation and processing speed in both the control and interference condition of the Stroop test. The authors conclude that nicotine primarily improves attention intensity characteristics, rather than selectivity characteristics, in accordance with previous studies. Wesnes et al. conducted a study to determine the level of cognitive alterations in smokers abstaining from tobacco smoke. Healthy male volunteers who were housed in a clinical trial facility for 16 days underwent periods of ad libitum smoking and smoking abstinence. According to the authors, the study confirmed previous work showing cognitive decline in smoking abstinence [26]. According to Valentine and So-

fuoglu, while the direct positive behavioral reinforcement effect of nicotine has historically been considered the main mechanism driving the development of TUD, the cognitive enhancement effects of nicotine may also contribute significantly to the onset and maintenance of TUD, especially in individuals with pre-existing cognitive deficits. To prove their theory, they conducted a selective review of progress in understanding the effects of nicotine on cognitive function, a discussion of the role of cognitive function in vulnerability to TUD, followed by an overview of the neurobiological mechanisms underlying the cognitive effects of nicotine. Preclinical models and human studies have shown that nicotine has cognitive enhancement effects. Attention, working memory, fine motor skills and episodic memory functions are particularly sensitive to the ef-

fects of nicotine. Recent studies have shown that the  $\alpha 4$ ,  $\beta 2$  and  $\alpha 7$  subunits of the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) participate in the cognitive enhancement effects of nicotine [27].

Kenny et al. [20] showed in rats that self-administration of nicotine increased the sensitivity of brain reward systems, and that this action persisted for at least 36 days after cessation of nicotine intake. The authors concluded that nicotine acutely stimulated the pathways of gratification by maintaining tobacco consumption habits in a similar way to other drugs of abuse in humans. However, nicotine was able to imprint an indelible "memory" on the brain's reward pathways by resetting their sensitivity to an increased level, a property that seems unique to nicotine among drugs of abuse. These nootropic effects of nicotine highlight its possible use in the



le a breve termine [24].

Gli effetti selettivi della nicotina sui processi attentivi sono stati studiati da Mancuso e coll. [25] anche nei fumatori. I fumatori che si sono astenuti da almeno dieci ore prima del test sono stati trattati con cerotti transdermici e testati per gli effetti selettivi della nicotina sull'attenzione usando il test Random Letter Generator, una prova per valutare il grado di flessibilità dell'attenzione, e il test di Stroop. Gli autori hanno riscontrato che unicamente il cerotto alla nicotina tenuto sei ore ha migliorato la velocità di generazione dei numeri e la velocità di elaborazione sia nella condizione di controllo che di interferenza del test Stroop. Gli autori concludono che la nicotina migliora principalmente le caratteristiche di intensità dell'attenzione, piuttosto che le caratteristiche di selettività, in accordo con precedenti studi.

Wesnes e coll. hanno condotto uno studio per determinare il livello delle alterazioni cognitive nei fumatori in astensione dal fumo di tabacco. Volontari maschi sani che sono stati ospitati in una struttura di sperimentazione clinica per 16

giorni sono stati sottoposti a periodi di fumo *ad libitum* e di astinenza dal fumo. Secondo gli autori quindi lo studio confermava il lavoro precedente che mostrava il declino cognitivo nell'astinenza dal fumo [26]. Secondo Valentine e Sofuoglu [27]



treatment of cognitive dysfunction. Levin et al. [28] examined some specific cognitive functions influenced by nicotinic treatments, including attention, learning, and memory. From the data obtained, the authors hypothesized that nicotinic agonists and nicotine may improve working memory function, learning and attention. Both  $\alpha 4 \beta 2$  and  $\alpha 7$  nicotinic receptors appear to be critical for memory function. The hippocampus and amygdala were found to be important for memory, decreased nicotinic activity in these areas can damage memory function.

The discovery of the behavioral, pharmacological, and anatomical specificity of nicotinic effects on learning, memory, and attention, not only helps the understanding of nicotinic involvement in the basis of cognitive function, but also in the development of possible nicotine-based treatments for cognitive

dysfunction [24]. According to Levine et al., the nicotinic agonist ABT-418 was able to improve symptomatology in adults with ADHD. Nicotine-induced attentional improvement was evidenced by magnetic resonance imaging studies where greater activation was detected in the parietal cortex, thalamus and caudate. Nicotine has been shown to improve cognitive function among individuals with psychiatric conditions such as schizophrenia, ADHD, Parkinson's disease (PD) and AD. In each of these conditions, nicotinic receptors are believed to play a direct or indirect role in the pathophysiology of the condition, as evidenced by post-mortem analyses of brain tissue findings or human neuroimaging. In addition, smoking prevalences are disproportionately high for people with schizophrenia and ADHD. In all the conditions examined, several stud-

ies have shown that nicotine can improve attention after both acute and chronic administration. This improvement may be due to several factors, including nicotine stimulation of dopamine release in the striatum or direct stimulation of nicotinic neurons in the thalamus or other brain regions involved in attention, for example, in the anterior cingulate cortex. Activation of nicotinic receptors in brain regions associated with arousal may also have the effect of improving attention. With the great anatomical diversity of nicotinic receptors in the brain, it is reasonable to assume that nicotinic receptors in different locations play different roles in neurocognitive function. Nicotinic pharmacological actions on some of these receptors can have positive effects on cognitive function, while the same actions on the same receptor subtypes in other areas of the brain may have nega-



mentre l'effetto di rinforzo comportamentale positivo diretto della nicotina è stato storicamente considerato il meccanismo principale che guida lo sviluppo del TUD, gli effetti di miglioramento cognitivo della nicotina possono anche contribuire in modo significativo all'esordio e al mantenimento del TUD, specialmente negli individui con deficit cognitivi preesistenti. Per dimostrare la loro tesi hanno condotto una *review* selettiva dei progressi nella comprensione degli effetti della nicotina sulla funzione cognitiva, una discussione sul ruolo della funzione cognitiva nella vulnerabilità al TUD, seguita da una panoramica dei meccanismi neurobiologici alla base degli effetti cognitivi della nicotina. Modelli preclinici e studi sull'essere umano hanno dimostrato che la nicotina ha effetti di potenziamento cognitivo. L'attenzione, la memoria di lavoro, la motricità fine e

le funzioni di memoria episodica sono particolarmente sensibili agli effetti della nicotina. Recenti studi hanno dimostrato che le subunità  $\alpha 4$ ,  $\beta 2$  e  $\alpha 7$  del recettore nicotinico dell'acetilcolina (nAChR) partecipano agli effetti di potenziamento cognitivo della nicotina.

Kenny e coll. [20] hanno dimostrato nei ratti che l'autosomministrazione della nicotina aumentava la sensibilità dei sistemi di ricompensa cerebrali e che questa azione persisteva per almeno 36 giorni dopo la cessazione dell'introito della nicotina. Gli autori hanno concluso che la nicotina stimolava in modo acuto le vie della gratificazione mantenendo l'abitudine del consumo di tabacco in maniera simile ad altre droghe d'abuso in umani. Tuttavia, la nicotina era in grado di imprimere una "memoria" indelebile nei percorsi di ricompensa del cervello reimponendo la loro sensibilità a un livello

incrementato, una proprietà che sembra unica della nicotina tra le droghe d'abuso.

Questi effetti nootropici della nicotina evidenziano un suo possibile uso nel trattamento delle disfunzioni cognitive. Levin e coll. [28] hanno esaminato alcune funzioni cognitive specifiche influenzate da trattamenti nicotinici, tra cui l'attenzione, l'apprendimento e la memoria. Dai dati ottenuti, gli autori hanno ipotizzato che gli agonisti nicotinici e la nicotina, possano migliorare la funzione della memoria di lavoro, l'apprendimento e l'attenzione. Entrambi i recettori nicotinici  $\alpha 4\beta 2$  e  $\alpha 7$  sembrano essere fondamentali per la funzione mnestica. L'ippocampo e l'amigdala, in particolare, sono risultati essere importanti per la memoria, una diminuita attività nicotina in queste aree può danneggiare la funzionalità mnestica. La scoperta della specificità com-

tive actions, while others may not be involved at all. For example, the nicotine agonist effects in the mid-dorsal thalamic nucleus appear to be opposite to the ventral hippocampus and basolateral amygdala regarding working memory function [29].

Ashare et al. [30] studied nicotine withdrawal symptoms associated with prolonged attention discrepancy of working memory. According to the authors, several converging lines of evidence suggest that these deficits may represent a basic dependency phenotype. A better understanding of the mechanisms underlying abstinence-related cognitive deficits can lead to improved tobacco treatment using both pharmacological and behavioral targeted tools, aimed at soothing the cognitive symptoms of nicotine withdrawal.

Heishman et al. published a meta-analysis of the acute effects of

nicotine and tobacco smoking on human performance. They conducted research on outcome measures from 41 double-blind, placebo-controlled studies published between 1994 and 2008. In all studies, nicotine was administered, and performance assessed in non-smokers or smoking adults without withdrawal symptoms. The authors found significant positive effects of nicotine in six domains: fine motor skills, attention and accuracy in alert response time, attention and response time in orientation, accuracy of short-term episodic memory, and working memory [31]. Studies on the effects of nicotinic systems and/or nicotinic receptor stimulation in pathological states such as AD, PD [32], ADHD [33], and schizophrenia [34] show the potential therapeutic usefulness of nicotinic drugs.

Tucha and Lange evaluated the effect of nicotine chewing gum in

a motor task, that is, on hand movements when writing in smokers and non-smokers. They performed handwriting movement evaluation of 38 smokers and 38 non-smokers performed following chewing gums containing 0 mg, 2 mg, or 4 mg nicotine. Kinematic analysis of writing movements revealed that nicotine could produce absolute improvements in writing. These improvements were more striking in smokers than in non-smokers. The authors concluded that nicotine could increase psychomotor performance to a significant extent [35].

Newhouse et al. conducted a six-month double-blind clinical trial of nicotine use in mild cognitive impairment (MCI). This study showed that transdermal nicotine can be safely administered to non-smokers with MCI for more than 6 months with an improvement in primary and secondary cognitive

portamentale, farmacologica e anatomica degli effetti nicotinici sull'apprendimento, memoria e attenzione, non solo aiuta la comprensione del coinvolgimento nicotinico nella base della funzione cognitiva, ma anche nello sviluppo di eventuali trattamenti a base di nicotina per la disfunzione cognitiva.

Secondo Levin e coll., l'agonista nicotinico ABT-418 è stato in grado di migliorare la sintomatologia in adulti con ADHD. Il miglioramento attenzionale indotto dalla nicotina è stato evidenziato da studi di *imaging* con risonanza magnetica dove si rilevava una maggiore attivazione nella corteccia parietale, nel talamo e nel caudato.

La nicotina ha dimostrato di migliorare la funzione cognitiva tra individui con patologie psichiatriche come schizofrenia, ADHD, morbo di Parkinson (PD) e AD. In ciascuna di queste condizioni, si ri-

tiene che i recettori nicotinici svolgono un ruolo diretto o indiretto nella fisiopatologia della condizione, come evidenziato dalle analisi *post mortem* dei reperti del tessuto cerebrale o del *neuroimaging* umano. Inoltre, le prevalenze di fumatori sono sproporzionatamente alte per le persone con schizofrenia e ADHD. In tutte le condizioni esaminate, un certo numero di studi ha evidenziato che la nicotina può migliorare l'attenzione dopo la somministrazione, sia in acuto sia in cronico. Questo miglioramento può essere dovuto a una serie di fattori, tra cui la stimolazione della nicotina del rilascio di dopamina nello striato oppure la stimolazione diretta dei neuroni nicotinici nel talamo o in altre regioni cerebrali coinvolte nell'attenzione, per esempio, nella corteccia cingolata anteriore. L'attivazione dei recettori nicotinici nelle regioni del cervello associate all'eccitazio-

ne può anche avere l'effetto di migliorare l'attenzione. Con la grande diversità anatomica dei recettori nicotinici nel cervello, è ragionevole presumere che i recettori nicotinici in posizioni diverse svolgano ruoli diversi nella funzione neurocognitiva. Le azioni farmacologiche nicotiniche su alcuni di questi recettori possono avere effetti positivi sulla funzione cognitiva, mentre le stesse azioni sugli stessi sottotipi recettoriali in altre aree del cervello possono avere azioni negative, mentre altre potrebbero non essere affatto coinvolte. Per esempio, gli effetti di agonista della nicotina nel nucleo talamico medio-dorsale sembrano essere opposti rispetto all'ippocampo ventrale e all'amigdala basolaterale per quanto riguarda la funzione di memoria di lavoro [29]. Ashare e coll. [30] hanno studiato l'astinenza da nicotina associata a deficit dell'attenzione prolungata,

measures of attention, memory, and mental processing, although not resulting in the assessments on the overall impression evaluated by the clinician [36].

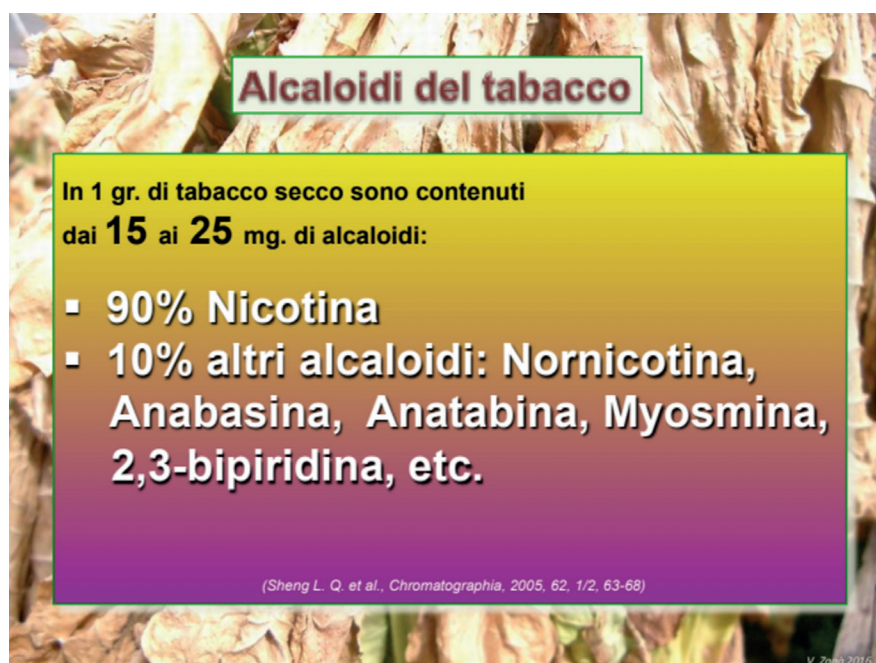
To elucidate the neural correlates of nicotine's cognitive effects, Kumari et al. examined behavioral performance and blood oxygenation-dependent brain activity, using functional MRI in healthy non-smoking males after nicotine or saline administration. Nicotine, compared to placebo, improved accuracy in all active conditions and produced an increased response in the anterior cingulate, upper frontal cortex and parietal cortex. It also produced an increased response in the midbrain roof in all active conditions and in the para-hippocampal gyrus, cerebellum, and medial occipital lobe during rest. These observations indicate an increase in activity in a distributed neural network in re-

sponse to assigned tasks by confirming nicotine's nootropic capabilities [37]. Nicotine addiction is more frequent in psychiatric patients who have on average higher levels of consumption than in mentally healthy subjects [27]. This correlation has been noted for several psychiatric conditions such as schizophrenia [38], attention and hyperactivity disorder [39,40], major depression [41], bipolar disorder [42], anxiety disorders [43], post-traumatic stress disorder [44], antisocial personality disorder [45], obsessive compulsive disorder [46] and multiple dependences [47]. This strong association between smoking and psychiatric diseases may support the hypothesis that psychological and neurobiological attributes that predispose subjects to smoking also predispose them to mental disorders [48]. Moreover, nicotine's ability to relieve stress and anxiety, improve mood

and cognitive function can lead to higher levels of consumption in smokers with psychiatric diagnoses thus giving credence to the hypothesis of the use of nicotine as self-medication [49].

Scipioni et al. published a systematic review of the prevalence of smoking in subjects with an alexithymic personality trait, highlighting between alexithymia and smoking [50].

According to Prochaska tobacco addiction is the most prevalent drug abuse disorder among adults diagnosed with psychiatric illness or illness. The author believes that neurobiological and psychosocial factors contribute to the high rates of tobacco consumption in these patients, including the reinforcing effects of nicotine mood alteration, shared environment or genetic factors, and reduced coping for cessation efforts.



della memoria di lavoro. Secondo gli autori, diverse linee di evidenza convergenti suggeriscono che questi *deficit* possono rappresentare un fenotipo di dipendenza di base.

Una migliore comprensione dei meccanismi alla base dei deficit cognitivi legati all'astinenza può portare a migliorare il trattamento dei tabagisti utilizzando strumenti mira-

ti, sia farmacologici sia comportamentali, tesi a lenire i sintomi cognitivi dell'astinenza dalla nicotina. Heishman e coll. hanno pubblicato una metanalisi sugli effetti acuti della nicotina e del fumo di tabacco sulla *performance* umana. Essi hanno condotto la ricerca sulle misure di esito di 41 studi a doppio cieco, controllati con placebo, pubblicati dal 1994 al 2008. In tutti gli studi, era somministrata nicotina e valutata la *performance* in non fumatori o in adulti fumatori non in astinenza. Gli autori hanno riscontrato effetti positivi significativi della nicotina in sei domini: motricità fine, attenzione e accuratezza nel tempo di risposta dell'allerta, attenzione e tempo di risposta nell'orientamento, accuratezza della memoria episodica a breve termine e nella memoria di lavoro [31]. Gli studi sugli effetti dei sistemi nicotinici e/o sulla stimolazione del recettore nicotinico in stati patolo-

The reinforcing actions of nicotine on the mesolimbic dopamine strengthening pathway in the brain are similar to those of cocaine and amphetamine, contributing to mood enhancement, cognitive enhancement, and reduced appetite [51].

Harris et al. conducted a study of 20 schizophrenics, 10 smokers and 10 non-smokers, who were evaluated following administration of nicotine gum and placebo gum. The battery of repeatable tests for the evaluation of neuropsychological status was administered. Nicotine only affected the attention index; there were no effects on learning and memory, language, or visuo-spatial/constructive skills [34].

### **Nicotine as a "reward amplifier"**

The rewarding effects of smoking in an environment abundant in stimuli, often biologically neutral, acquire, for the consumer of nico-

tine, effective positive conditioned properties that reinforce the conditioning of cigarette consumption. So, as seen above, it is not only the release of dopamine caused by nicotine that produces and sustains such an extinction-resistant addiction. In all addictions, it is suitable to consider multimodal causal patterns, and this applies in a particular way to smoking because, after the first cigarettes of the day, nicotinic receptors are largely desensitized and therefore further tobacco consumption should not trigger much dopaminergic activity.

This additional complication comes from evidence, even in animal models, that nicotine can somehow act as a "reward amplifier," that is, increasing the reward value of other stimuli such as food or pleasurable flavors. For example, a slightly rewarding stimulus such as sensing the aroma of tobacco may become more rewarding if nicotine is pres-

ent in the CNS. In addition, the dopamine signal is the mediator not only of pleasure and reward, but also of aversion, novelty, expectations, prediction errors, decision-making and in general of information processing from, and to the environment around the tobacco consumer [52]. Other systems and/or substances have been hypothesized to be able to modulate the gratification and addictive effect of nicotine.

Chamitkov et al. conducted an animal study to assess whether nicotine can acquire additional reinforcing properties through associations with other rewards. Rats were placed in the condition of self-administering nicotine or nicotine associated with access to sucrose during the conditioning phase. At the end of the study the authors concluded that, in addition to the multifaceted nature of the nicotine stimulus that includes primary rein-

gici quali AD, PD (32), ADHD [33] e schizofrenia [34] mostrano la potenziale utilità terapeutica dei farmaci nicotinici.

Tucha e Lange hanno valutato l'effetto della gomma da masticare di nicotina in un compito motorio, cioè sui movimenti della mano durante la scrittura in fumatori e non fumatori. Essi hanno eseguito la valutazione dei movimenti della grafia di 38 fumatori e 38 non fumatori in seguito alla masticazione di gomme contenenti 0, 2 o 4 mg di nicotina. L'analisi cinematica di movimenti di scrittura ha rivelato che la nicotina poteva produrre miglioramenti assoluti nella scrittura. Questi miglioramenti sono stati più sorprendenti in fumatori rispetto ai non fumatori. Gli autori conclusero che la nicotina poteva aumentare delle prestazioni psicomotorie in misura significativa [35]. Newhouse e coll. hanno svolto un *trial* clinico a doppio cieco di sei

mesi, sull'uso della nicotina nel deterioramento cognitivo lieve (MCI). Questo studio ha dimostrato che la nicotina transdermica può essere somministrata in modo sicuro a soggetti non fumatori con MCI per oltre 6 mesi con un miglioramento delle misure cognitive primarie e secondarie di attenzione, memoria ed elaborazione mentale, pur se non risultante nelle valutazioni sull'impressione globale valutata dal clinico [36].

Per chiarire i correlati neurali degli effetti cognitivi della nicotina, Kumari e coll. hanno esaminato le prestazioni comportamentali e l'attività cerebrale dipendente dal livello di ossigenazione del sangue, utilizzando la risonanza magnetica funzionale nei maschi sani non fumatori dopo la somministrazione di nicotina o soluzione salina. La nicotina, rispetto al placebo, ha migliorato la precisione in tutte le condizioni attive e ha

prodotto una risposta aumentata nel cingolato anteriore, nella corteccia frontale superiore e nella corteccia parietale. Ha anche prodotto una risposta aumentata nel tetto del mesencefalo in tutte le condizioni attive e nel giro para-ippocampale, nel cervelletto e nel lobo occipitale mediale durante il riposo. Queste osservazioni indicano un aumento dell'attività in una rete neurale distribuita in risposta ai compiti assegnati confermando le capacità nootropiche della nicotina [37].

La dipendenza per la nicotina è più frequente nei pazienti psichiatrici che hanno mediamente maggiori livelli di consumo rispetto a soggetti psichicamente sani [27]. Questa correlazione è stata notata per diverse patologie psichiatriche quali schizofrenia [38], ADHD [39,40], depressione maggiore [41], disturbo bipolare [42], disturbi d'ansia [43], disturbo post-trau-

forcing effects, conditioned reinforcement effects, and reward-enhancing effects, nicotine may acquire additional reinforcing properties through associations with other rewards. This ability to acquire additional reinforcing properties through associative learning may therefore contribute to the onset and chronicity of tobacco use disorder in humans [53].

Hollander et al. published a paper on the regulation of the rewarding effects of nicotine by hypocretin (orexin) of the insular lobe. Damage to the insular cortex can disrupt tobacco addiction in tobacco users, with spontaneous cessation of the pursuit of tobacco consumption and a persistent decrease in the desire to smoke. Emerging evidence suggests that the transmission of hypocretin (orexin) may play an important role in drug reinforcement processes, but its role in the reward-

ing actions of nicotine, considered the key addictive component of tobacco smoking, remains largely unexplored. After experimental sessions in rats, the authors concluded that transmission of insular hypocretin plays a role in regulating the motivational properties of nicotine, and therefore may be a key neurobiological substrate necessary to maintain tobacco dependence in human smokers [54]. Merrit et al. used complementary transgenic and pharmacological approaches to test the hypothesis that the endocannabinoid system can modulate the reward capacity and establish nicotine dependence. The authors concluded that endocannabinoids may play a role in nicotine's rewarding properties and nicotine addiction. Increased levels of endogenous cannabinoids amplify nicotine's ability to gratify, and disruption of the CB1 receptor signal attenu-

ates nicotine reward and withdrawal [55].

Zeeb et al. experimented in rats with the blocking action of nicotine's rewarding properties by an agonist of the serotonin receptor 2C (5-HT<sub>2C</sub>), lorcaserin, also used for the treatment of obesity. The authors state, after completing the experimental sessions, that lorcaserin may be effective in the treatment of obesity and smoking, reducing the value of food reward and nicotine [56].

Berrendero et al. published a review on the involvement of neurotransmitters of the endogenous opioid system in nicotine addiction. Up-regulation of mu-opioid receptors after chronic nicotine treatment could counteract the development of nicotine tolerance, while down-regulation induced on kappa-opioid receptors appears to facilitate nicotine tolerance. In accordance with these reactions



matico da stress [44], disturbo di personalità antisociale [45], disturbo ossessivo compulsivo [46] e polidipendenza [47].

Questa forte associazione tra tabagismo e malattie psichiatriche può supportare l'ipotesi che attributi psicologici e neurobiologici che predispongono i soggetti al tabagismo li predispongano anche a disturbi mentali [48]. Peraltro, la capacità della nicotina di alleviare lo stress e l'ansia, migliorare l'umore e le funzioni cognitive può portare a livelli più elevati di consumo in fumatori con diagnosi psichiatriche dando così credito all'ipotesi dell'uso di nicotina come automedicazione [49].

Scipioni e coll. hanno pubblicato una revisione sistematica sulla prevalenza del tabagismo in soggetti con un tratto di personalità alessitimica, evidenziando tra alessitimia e tabagismo [50].

Secondo Prochaska la dipendenza

da tabacco è il disturbo da abuso di droga più diffuso tra gli adulti con diagnosi o malattia psichiatrica. L'autrice ritiene che i fattori neurobiologici e psicosociali contribuiscano agli alti tassi di consumo di tabacco in questi pazienti, compresi gli effetti rinforzanti di alterazione dell'umore della nicotina, l'ambiente condiviso o fattori genetici e la riduzione del coping per gli sforzi di cessazione. Le azioni rinforzanti della nicotina sulla via di rinforzo della dopamina mesolimbica nel cervello sono simili a quelle della cocaina e dell'amfetamina, contribuendo all'aumento dell'umore, al miglioramento cognitivo e alla riduzione dell'appetito [51].

Harris e coll. [34] hanno condotto uno studio su 20 schizofrenici, 10 fumatori e 10 non fumatori, che sono stati valutati in seguito alla somministrazione di gomma alla nicotina e gomma placebo. È stata somministrata la batteria di test ri-

petibili per la valutazione dello stato neuropsicologico. La nicotina ha influenzato solo l'indice di attenzione; non c'erano effetti sull'apprendimento e la memoria, la lingua o le abilità visuospatiali/costruttive.

### **La nicotina come "amplificatore di ricompensa"**

Gli effetti piacevoli del fumare in un ambiente ricco di stimoli, spesso biologicamente neutri, acquisiscono, per il consumatore di nicotina, delle proprietà condizionate positive efficaci che rinforzano il condizionamento dalla sigaretta. Quindi, come visto in precedenza, non è unicamente il rilascio di dopamina causato dalla nicotina a provocare e sostenere una dipendenza così resistente all'estinzione. In tutte le dipendenze, è bene considerare modelli causali multimodali e questo vale in modo particolare per il tabagismo perché, dopo le prime sigarette della gior-

of the endogenous opioid system, the opioid antagonist naltrexone has been shown to be effective for quitting smoking in some subpopulations of smokers [57].

Liechti and Markou published a review on the role of the glutamatergic system in nicotine addiction. The authors highlighted how drugs that reduce glutamatergic transmission decrease the reinforcing effects of tobacco smoke and can prevent relapses to tobacco smoke in humans [58].

Linch and Sofuoglu described the role of progesterone in establishing and consolidating nicotine addiction. In a review, the authors collected clinical and preclinical studies evaluating the role of progesterone in nicotine addiction, especially during initiation of use and in the later stages of addiction. The authors suggest that progesterone plays an important role in the reward given by nicotine. In fact, ani-

mal studies show that progesterone can reduce the reinforcing effects of nicotine. The authors observed a higher level of nicotine cravings during estrus. Hormonal regulation of nicotine's reinforcing effects may be salient during transitional hormonal phases such as adolescence and pregnancy. In conclusion, it is hypothesized that progesterone may facilitate smoking cessation in women with a normal cycle. Cognitive enhancement effects caused by progesterone have also been shown; these improvements were greater in female smokers than in males, suggesting a potential use of progesterone in smoking cessation treatment in women [59].

Barrett et al. studied gender differences in the effects of nicotine's increased gratification on ethanol reinforcement in rats. The authors, at the end of the experimental sessions, concluded that nicotine increases the reinforcement of etha-

nol and can, albeit in part, lead to comorbidity between nicotine and alcohol abuse. Males showed signs of a higher ethanol reinforcement value than females in saline conditions, but nicotine administration attenuated this effect by increasing the ethanol reinforcement value in females. Nicotine dose-dependently increases the reinforcing value of alcohol in a way that is clearly influenced by biological sex [60].

Chaudri et al. addressed the problem of complex interactions between nicotine and non-pharmacological stimuli, in the context of the paradigm of drug self-administration in rats. According to them, this has led to new points of view on the paradox that nicotine, having a seemingly weak primary reinforcement, can lead to an extremely robust addiction to tobacco smoke. The authors' hypothesis is that nicotine acts both as a primary enhancer and as an enhancer of other

nata, i recettori nicotinici sono in gran parte desensibilizzati e quindi l'ulteriore consumo di tabacco non dovrebbe innescare l'attività dopaminergica. Questa ulteriore complicazione deriva dall'evidenza, anche in modelli animali, che la nicotina può in qualche modo agire come un "amplificatore di ricompensa", aumentando cioè il valore di ricompensa di altri stimoli come cibo o sapori piacevoli. Per esempio, uno stimolo leggermente gratificante come sentire l'aroma del tabacco può diventare più gratificante se la nicotina è presente nel SNC. Inoltre, il segnale della dopamina è il mediatore non solo del piacere e della ricompensa, ma anche dell'avversione, della novità, delle aspettative, degli errori di previsione, del processo decisionale e in generale dell'elaborazione delle informazioni da e verso l'ambiente intorno al consumatore di tabacco [52].



VadimVasenin

Altri sistemi e/o sostanze sono stati ipotizzati essere in grado di modulare l'effetto di gratificazione e dipendenza della nicotina. Chamitkov e coll. hanno condotto uno studio su animali per valutare se la nicotina può acquisire ulte-

riori proprietà di rinforzo attraverso delle associazioni con altre ricompense. Dei ratti erano posti nella condizione di autosomministrarsi nicotina o nicotina associata all'accesso al saccarosio durante la fase di condizionamento. Al

non-nicotinic reinforcements [61]. Kirshenbaum and Hughes published an assessment of the enhancement of reinforcement by nicotine as a cause of e-cigarette abuse in young adults. Nicotine can act as primary positive reinforcement and as negative reinforcement to relieve withdrawal [62].

Vegliach addresses the aspect of "reward amplifier" and its psychological consequences, beyond the "canonical" boundaries of addiction related to nicotine as the primary pharmacological agent.

According to the author, smoking is a complex and treatment-resistant phenomenon not only because of the involvement of multiple brain structures and neurophysiological lines but also because smoking takes on emotional and affective values replacing childhood regressive structures. Thus, in care settings, the cured-caring relationship must be the main tool with which

the strong symbiotic bond that the patient maintains with the cigarette is dissolved [63].

Volkow published in Scientific American a work on why nicotine easily causes such a robust addiction. Although the amount of dopamine released by the cigarette is not remarkable compared to other drugs, the determining fact is that the activity is repeated very often, and in conjunction with many activities. This links the rewards of nicotine to multiple behaviors that we have daily, increasing the pleasure and motivation we derive from them.

Smokers' brains have learned to smoke, just like riding a bicycle, and it's incredibly difficult to unlearn that behavior even if it's linked to tenuous dopaminergic gratification. It is known for many years that nicotine plays a role as a substance of engagement with other addictive substances or be-

haviors. Cigarette consumption tends to precede initiation to other drugs (gateway effect), and not just because cigarettes are more available. Scientific research shows that nicotine works as a promoter, in animal models, of self-administration of cocaine while the opposite does not happen, cocaine does not act as a gateway for the self-administration of nicotine [64]. Columbia University researchers Denise and Eric Kandel identified a molecular mechanism that underlies the gateway effect of nicotine: Nicotine encourages the expression of FOSB in the gratification circuit, a gene that underlies the learning process mentioned earlier. Thus, nicotine allows other drugs to teach more easily the brain of users to repeat their consumption. Even more interest comes from the fact that nicotine seems to make other more enjoyable activities, not related to drugs [65]. Accord-

termine dello studio gli autori conclusero che, oltre alla natura multiforme dello stimolo alla nicotina che include effetti di rinforzo primari, effetti di rinforzo condizionati ed effetti di miglioramento della ricompensa, la nicotina può acquisire ulteriori proprietà di rinforzo attraverso associazioni con altre ricompense. Questa capacità di acquisire ulteriori proprietà di rinforzo attraverso l'apprendimento associativo può quindi contribuire all'insorgenza e alla cronicità del disturbo da uso di tabacco negli esseri umani [53].

Hollander e coll. hanno pubblicato un lavoro sulla regolazione degli effetti gratificanti della nicotina da parte dell'ipocretina (orexina) del lobo insulare. I danni alla corteccia insulare possono interrompere la dipendenza per il tabacco nei tabagisti, con cessazione spontanea della ricerca del consumo di tabacco e una persistente

diminuzione del desiderio di fumare. Prove emergenti suggeriscono che la trasmissione dell'ipocretina (orexina) può svolgere un ruolo importante nei processi di rinforzo delle droghe, ma il suo ruolo nelle azioni gratificanti della nicotina, considerata la componente chiave che crea dipendenza del fumo di tabacco, rimane in gran parte inesplorata. Dopo le sessioni sperimentali svolte su ratti, gli autori conclusero che la trasmissione dell'ipocretina insulare svolge un ruolo di regolazione favorente le proprietà motivazionali della nicotina, e quindi può essere un substrato neurobiologico chiave necessario per mantenere la dipendenza dal tabacco nei fumatori umani [54].

Merrit e coll. hanno utilizzato approcci transgenici e farmacologici complementari per testare l'ipotesi che il sistema endocannabinoidale possa modulare la capacità di

ricompensa e instaurare la dipendenza della nicotina. Gli autori hanno concluso che gli endocannabinoidi possono svolgere un ruolo nelle proprietà gratificanti della nicotina e nella dipendenza dalla nicotina. In particolare, l'aumento dei livelli di cannabinoidi endogeni amplifica la capacità di gratificazione della nicotina e l'interruzione del segnale del recettore CB1 attenua la ricompensa e l'astinenza da nicotina [55].

Zeeb e coll. hanno sperimentato sui ratti l'azione di blocco delle proprietà gratificanti della nicotina da parte di un agonista del recettore serotoninico 2C (5-HT<sub>2C</sub>), la lorcaserina, usato anche per il trattamento dell'obesità. Gli autori affermano, dopo aver ultimato le sessioni sperimentali, che la lorcaserina può essere efficace nel trattamento dell'obesità e del tabagismo, riducendo il valore del premio degli alimenti e della nicotina [56].

ing to studies conducted by Perkins et al., nicotine itself increases the response in humans that is reinforced by certain gratifications (auditory and visual stimuli). These reinforcement-enhancing effects are not due to addiction or withdrawal resolution and can be restored by a small amount of nicotine, such as smoking another cigarette. The authors found that nicotine reduced the rate at which smokers get bored with visual reinforcement. Smoking tobacco or vaping nicotine seem to favor and prolong the pleasure of other daily activities [66].

## Conclusions

As seen, tobacco smoke causes a "self-administering dopaminergic-accumbal disorder having nicotine as its main pharmacological agent" [61]. At the same time, nicotine causes cognitive reinforce-

ment by acting as a nootropic substance, especially in people with underlying pathologies that are often accompanied by a deficit in cognitive functions, even if it can improve cognitive performance in healthy non-smokers. Finally, nicotine can amplify gratifications not directly related to smoking, contributing greatly to the difficulty encountered by smokers trying to stop smoking. This difficulty is not simply related to craving and the appearance of withdrawal symptoms, but also to other activities that lose their value for smokers in the absence of nicotine. It is crucial to understand that the interweaving of substances and other behaviors can make addiction to a relatively "light" primary reinforcement drug such as nicotine serious, turning it into a serious problem that endangers the health and lives of millions of people every year.

Clarifying the multiple links that

make it difficult to untangle the network of reinforcements that keep the smoker hooked to tobacco smoke make it possible to highlight that all low-burning products and vaporizers containing nicotine that have appeared on the market in recent years, although they reduce the damage on the respiratory system, keep the link of dependence between the user and nicotine intact [52]. Many people are misinformed about the harms related to various forms of tobacco and nicotinic-derived products. To promote confidence in smoking cessation pathways, public health institutions must be clear in presenting the dangers, however diverse, that tobacco and nicotine products cause on individuals who take them, causing a huge expense to health systems as well as a huge burden of suffering in terms of diseases and years of life lost due to smoking [67].

Berrendero e coll. hanno pubblicato una recensione sul coinvolgimento dei neurotrasmettitori del sistema oppioide endogeno nella dipendenza dalla nicotina. Una *up-regulation* dei recettori  $\mu$ -oppioidi dopo trattamento cronico con nicotina che potrebbe contrastare lo sviluppo della tolleranza alla nicotina, mentre la *down-regulation* indotta sui recettori  $\kappa$ -oppioidi sembra facilitare la tolleranza alla nicotina. In accordo con queste reazioni del sistema oppioide endogeno, l'antagonista degli oppiacei naltrexone si è dimostrato efficace per smettere di fumare in alcune sottopopolazioni di fumatori [57].

Liechti e Markou hanno pubblicato una recensione sul ruolo del sistema glutammatergico nella dipendenza da nicotina. Gli autori hanno evidenziato come i farmaci che riducono la trasmissione glutammatergica diminuiscano gli effetti rinforzanti del fumo di tabacco e possano prevenire le ricadute al fumo di tabacco negli esseri umani [58].

Linch e Sofuoglu hanno descritto il ruolo del progesterone nell'instaurarsi e nel consolidamento della dipendenza alla nicotina. In una review, gli autori hanno raccolto studi clinici e preclinici che valutano il ruolo del progesterone nella dipendenza da nicotina, specie durante l'iniziazione dell'uso e nelle fasi più tardive della dipendenza. Gli autori suggeriscono che il progesterone giochi un ruolo importante nella ricompensa data dalla nicotina. Infatti, studi animali evidenziano che il progesterone può ridurre gli effetti rinforzanti della nicotina. Gli autori hanno osservato un più alto livello di desiderio della nicotina durante l'estro. La regolazione ormonale degli effetti di rinforzo della nicotina può essere saliente durante le fasi ormonali di transizione come l'adolescenza e la gravidanza. In conclusione, si ipotizza che il progesterone possa

facilitare la cessazione del fumo in donne con un ciclo normale. Si sono evidenziati anche effetti di miglioramento cognitivo causati dal progesterone; questi miglioramenti erano maggiori nelle fumatrici rispetto ai maschi, suggerendo un uso potenziale del progesterone nel trattamento per la cessazione del fumo nelle donne [59].

Barrett e coll. hanno studiato sui ratti le differenze di genere degli effetti di aumento di gratificazione della nicotina sul rinforzo dell'etanolo. Gli autori, al termine delle sessioni sperimentali, hanno concluso che la nicotina aumenta il rinforzo dell'etanolo e può, pur se in parte, condurre alla comorbidità tra abuso di nicotina e alcool. I maschi hanno mostrato segni di un maggiore valore di rinforzo dell'etanolo rispetto alle femmine in condizioni saline ma la somministrazione di nicotina attenuava questo effetto aumentando il valore di rinforzo dell'etanolo nelle femmine. La nicotina aumenta in modo dipendente dalla dose il valore di rinforzo dell'alcool in un modo che è chiaramente influenzato dal sesso biologico [60].

Chaudri e coll. hanno affrontato il problema delle interazioni complesse tra nicotina e stimoli non farmacologici, nel contesto del paradigma dell'autosomministrazione di droga in ratti. Secondo loro ciò ha portato a nuovi punti di vista sul paradosso che la nicotina, avente un rinforzo primario apparentemente debole, possa condurre a una dipendenza estremamente robusta dal fumo di tabacco. L'ipotesi degli autori è che la nicotina agisca sia come un rinforzante primario sia come incrementatore di altri rinforzi non nicotinici [61].

Kirshenbaum e Hughes hanno pubblicato una valutazione del potenziamento del rinforzo da parte della nicotina come causa di abuso delle sigarette elettroniche nei giovani adulti. La nicotina può agire come rinforzo positivo pri-

mario e come rinforzo negativo per alleviare l'astinenza [62].

Vegliach affronta l'aspetto di "amplificatore di ricompensa" e delle sue conseguenze psicologiche, al di là dei confini "canonici" della dipendenza legati alla nicotina come agente farmacologico primario. Secondo l'autore, il tabagismo è un fenomeno complesso e resistente al trattamento non solo per il coinvolgimento di molteplici strutture cerebrali e linee neurofisiologiche ma anche perché il fumo assume valenze emotive e affettive sostitutive di assetti regressivi infantili. Così, nella cura, la relazione curato-curante deve essere lo strumento principale con cui si scioglie il forte legame simbiotico che il paziente mantiene con la sigaretta [63].

Volkow [64] ha pubblicato su *Scientific American* un lavoro sul perché la nicotina provoca facilmente una dipendenza così robusta. Pur se la quantità di dopamina rilasciata dalla sigaretta non è notevole rispetto ad altre droghe, il fatto determinante è che l'attività è ripetuta molto spesso e in congiunzione con tante attività. Questo lega le ricompense della nicotina a molteplici comportamenti che abbiamo quotidianamente, incrementando il piacere e la motivazione che ricaviamo da essi. Il cervello dei fumatori ha "appreso" a fumare, proprio come andare in bicicletta ed è incredibilmente difficile disimparare quel comportamento pur se legato a una tenue gratificazione dopaminergica.

Da molti anni sappiamo che la nicotina gioca un ruolo come sostanza di ingaggio con le altre sostanze o comportamenti che provocano dipendenza. Il consumo di sigarette tende a precedere l'iniziazione ad altre droghe (effetto gateway) e non solo perché le sigarette sono più disponibili. La ricerca scientifica evidenzia che la nicotina funziona come promotore, in modelli animali, di autosom-



ministrato di cocaina mentre l'opposto non avviene, la cocaina non agisce da gateway per l'auto-somministrazione della nicotina. I ricercatori della Columbia University Denise ed Eric Kandel hanno identificato un meccanismo molecolare che è alla base dell'effetto gateway della nicotina: la nicotina incoraggia l'espressione di FOSB nel circuito della gratificazione, un gene che è alla base del processo di apprendimento accennato prima. Quindi, la nicotina permette alle altre droghe di insegnare con maggiore facilità al cervello dei consumatori a ripetere il loro consumo. Ancora più interesse viene dal fatto che la nicotina sembra rendere altre attività, non correlate a droghe, più piacevoli [65]. Secondo studi condotti da Perkins e coll. [66], la nicotina di per sé aumenta la risposta in umani che è rinforzata da alcune gratificazioni (stimoli uditivi e visivi). Questi effetti di aumento del rinforzo non sono dovuti alla dipendenza o alla risoluzione dell'astinenza e possono essere ripristinati da una piccola quantità di nicotina (come fumare un'altra sigaretta). Gli autori scoprono che la nicotina riduceva la velocità con la quale i fumatori si annoiano al cospetto di un rinforzo visivo. Fumare tabacco o svapare nicotina sembrano favorire e prolungare il piacere di altre attività quotidiane.

## Conclusioni

Come visto, il fumo di tabacco provoca un "disturbo autosomministrativo dopaminergico-accumulante avente come principale agente farmacologico la nicotina" [61]. Contemporaneamente, la nicotina provoca un rinforzo cognitivo agendo come sostanza nootropica, specie in persone con patologie sottostanti che spesso si accompagnano a un deficit delle funzioni cognitive, anche se è in grado di migliorare le prestazioni cognitive in non fumatori sani. In

fine, la nicotina è in grado di amplificare delle gratificazioni non legate direttamente al fumo, contribuendo notevolmente alla difficoltà riscontrata da parte dei tabagisti che cercano di cessare il fumo. Questa difficoltà non è semplicemente legata al *craving* e alla comparsa di sintomi astinenziali, ma anche ad altre attività che perdono la loro valenza per i fumatori in assenza di nicotina. È fondamentale comprendere che gli intrecci tra le sostanze e gli altri comportamenti possono rendere grave la dipendenza a una droga dal rinforzo primario relativamente "leggero" come la nicotina, trasformandola in un serio problema che mette in pericolo la salute e la vita di milioni di persone ogni anno. Chiarire i molteplici legami che rendono difficilmente districabile la rete dei rinforzi che tengono il fumatore agganciato al fumo di tabacco permettono di evidenziare che tutti i prodotti a bassa combustione e i vaporizzatori contenenti nicotina apparsi negli ultimi anni sul mercato, pur se riducono il danno sul sistema respiratorio, mantengono intonso il legame di dipendenza tra l'assuntore e la nicotina [52]. Molte persone sono disinformate sui danni correlati alle varie forme di tabacco e dei prodotti di derivazione nicotinica. Per promuovere la fiducia nei percorsi di cessazione dal fumo, le istituzioni sanitarie pubbliche devono essere chiare nel presentare i pericoli, pur se diversificati, che il tabacco e i prodotti alla nicotina provocano sugli individui che li assumono, causando un'ingente spesa per i sistemi sanitari oltre a un enorme carico di sofferenze in termini di malattie e anni di vita persi a causa del fumo [67].

[Tabaccologia 2022; XX(4):8-26]  
<https://doi.org/10.53127/tblg-2022-A023>

**Daniel L. Amram**

Centro Antifumo Zona Valdera,  
 Azienda USL Toscana Nord Ovest

**Vincenzo Zagà**

Caporedattore di Tabaccologia  
 Medico Pneumologo, Bologna;  
 Giornalista medico-scientifico  
 ✉ [v.zaga@tabaccologia.it](mailto:v.zaga@tabaccologia.it)

**Alessandro Vegliach**

Psicologo-psicoterapeuta  
 Trieste

## Bibliografia

1. Chiamulera C. Nicotina e tabagismo: mattoni ed edificio del fumare (ovvero, una splendida opera architettonica non può prescindere dal tipo di mattoni con cui è fatta). Tabaccologia 2019;XVII(2):30-1.
2. Thriveworks. Tobacco use disorder: causes, symptoms, and treatment options. <https://thriveworks.com/blog/tobacco-use-disorder/>
3. World Health Organization (WHO). WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000-2025, second edition. Geneva: World Health Organization, 2018.
4. Koob GF, Arends MA, Le Moal M. Drugs, addiction, and the brain. Oxford: Academic Press, 2014.
5. Koob GF, Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the dark side of drug addiction. Nat Neurosci 2005;8:1442-4. <https://doi.org/10.1038/nn1105-1442>
6. Rubinstein ML, Benowitz NL, Auerback GM, Moscicki AB. Rate of nicotine metabolism and withdrawal symptoms in adolescent light smokers. Pediatrics 2008;122:e643-7. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3679>
7. Benowitz NL. Nicotine addiction. N Engl J Med 2010;362:2295-303. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0809890>
8. Ditte JW, Heckman BW, Zale EL, Kosiba JD, Maisto SA. Acute analgesic effects of nicotine and tobacco in humans: a meta-analysis. Pain 2016; 157:1373-81. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000572>
9. Pomerleau OF. Nicotine and the central nervous system: biobehavioral effects of cigarette smoking. Am J Med 1992;93:S2-7. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90619-M](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90619-M)
10. Watkins SS, Koob GF, Markou, A. Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. Nicotine Tob Res 2000;2:19-37. <https://doi.org/10.1080/14622200050011277>
11. Stegink AJ. The clinical use of piracetam, a new nootropic drug. The treatment of symptoms of senile involution. Arzneimittelforschung 1972;22: 975-7.

12. Froestl W, Muhs A, Pfeifer A. Cognitive enhancers (nootropics). Part 1: drugs interacting with receptors. *J Alzheimers Dis* 2012;32:793-887. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121186>
13. Wallace TL, Porter RH. Targeting the nicotinic alpha7 acetylcholine receptor to enhance cognition in disease. *Biochem Pharmacol* 2011;82:891-903. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.06.034>
14. Gehricke J-G, Whalen CK, Jamner LD, Wigal TL, Steinhoff K. The reinforcing effects of nicotine and stimulant medication in the everyday lives of adult smokers with ADHD: a preliminary examination. *Nicotine Tob Res* 2006;8:37-47. <https://doi.org/10.1080/14622200500431619>
15. Levin ED. Nicotinic systems and cognitive function. *Psychopharmacology (Berl)* 1992;108:417-31. <https://doi.org/10.1007/BF02247415>
16. Ng HJ, Whittemore ER, Tran MB, Hogenkamp DJ, Broide RS, Johnstone TB, et al. Nootropic  $\alpha 7$  nicotinic receptor allosteric modulator derived from GABAA receptor modulators. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:8059-64. <https://doi.org/10.1073/pnas.0701321104>
17. Oyaizu M, Narahashi T. Modulation of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor-channel by the nootropic drug nefiracetam. *Brain Res* 1999;822:72-9. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01077-X](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01077-X)
18. Zhao X, Kuryatov A, Lindstrom JM, Yeh JZ, Narahashi T. Nootropic drug modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in rat cortical neurons. *Mol Pharmacol* 2001;59:674-83. <https://doi.org/10.1124/mol.59.4.674>
19. Cincotta SL, Yorek MS, Moschak TM, Lewis SR, Rodefer JS. Selective nicotinic acetylcholine receptor agonists: potential therapies for neuropsychiatric disorders with cognitive dysfunction. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9:47-56.
20. Kenny PJ, Markou A. Nicotine self-administration acutely activates brain reward systems and induces a long-lasting increase in reward sensitivity. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1203-11. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300905>
21. Pachauri DR, Khandelwal DS, Kasture SB. Cognition-improving effect of nicotine in mice. *Adv Pharmacol Toxicol* 2010;11:27-32. <https://doi.org/10.2174/1874473709666160803101633>
22. Kem WR. The brain  $\alpha 7$  nicotinic receptor may be an important therapeutic target for the treatment of Alzheimer's disease: studies with DMXBA (GTS-21). *Behav Brain Res* 2000;113:169-181. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(00\)00211-4](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(00)00211-4)
23. Poltavski DV, Petros T. Effects of transdermal nicotine on attention in adult non-smokers with and without attentional deficits. *Physiol Behav* 2006;87:614-24. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.12.011>
24. Min SK, Moon IW, Ko R, Shin H. Effects of transdermal nicotine on attention and memory in healthy elderly non-smokers. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;159:83-8. <https://doi.org/10.1007/s002130100899>
25. Mancuso G, Warburton DM, Melen M, Sherwood N, Tirelli E. Selective effects of nicotine on attentional processes. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;146:199-204. <https://doi.org/10.1007/s002130051107>
26. Wesnes KA, Edgar CJ, Kezic I, Salih HM, de Boer P. Effects of nicotine withdrawal on cognition in a clinical trial setting. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;229:133-140. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3089-6>
27. Valentine G, Sofuoglu M. Cognitive effects of nicotine: recent progress. *Curr Neuropharmacol* 2018;16:403-14. <https://doi.org/10.2174/1570159X1566171103152136>
28. Levin ED, McClernon FJ, Rezvani AH. Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;184:523-39. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0164-7>
29. Levin ED, Connors CK, Sparrow E, Hinton SC, Erhardt D, Meck WH, et al. Nicotine effects on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;123:55-63. <https://doi.org/10.1007/BF02246281>
30. Ashare RL, Falcone M, Lerman C. Cognitive function during nicotine withdrawal: implications for nicotine dependence treatment. *Neuropharmacology* 2014;76:581-91. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.034>
31. Heishman SJ, Kleykamp BA, Singleton EG. Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;210:453-69. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1848-1>
32. Quirk, M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2004;27:561-8. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.06.008>
33. Connors CK, Levin ED, Sparrow E, Hinton SC, Erhardt D, Meck WH, et al. Nicotine and attention in adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Psychopharmacol Bull* 1996;32:67-74.
34. Harris JG, Kongs S, Allensworth D, Martin L, Tregellas J, Sullivan B, et al. Effects of nicotine on cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1378-85. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300450>
35. Tucha O, Lange KW. (2004). Effects of nicotine chewing gum on a real-life motor task: a kinematic analysis of handwriting movements in smokers and non-smokers. *Psychopharmacology* 2004;173:49-56. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1690-9>
36. Newhouse P, Kellar K, Aisen P, White H, Wesnes K, Coderre E, et al. Nicotine treatment of mild cognitive impairment: a 6-month double-blind pilot clinical trial. *Neurology* 2012;78:91-101. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823efcbb>
37. Kumari V, Gray JA, Mitterschiffthaler MT, Das M, Zachariah E, Vythelingum GN, et al. Cognitive effects of nicotine in humans: an fMRI study. *Neuroimage* 2003;19:1002-13. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00110-1](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00110-1)
38. De Leon J, Dadvand M, Canuso C, White AO, Stanilla JK, Simpson GM. Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry* 1995;152:453-5. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.3.453>
39. Lee PC, Niew WI, Yang HJ, Chen VCH, Lin KC. A meta-analysis of behavioral parent training for children with attention deficit hyperactivity disorder. *Res Dev Disabil* 2012;33:2040-9. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.05.011>
40. Pomerleau OF, Downey KK, Stelson FW, Pomerleau CS. Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *J Subst Abuse* 1995;7:373-8. [https://doi.org/10.1016/0899-3289\(95\)90030-6](https://doi.org/10.1016/0899-3289(95)90030-6)
41. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Cottler LB, Stetner F, Tipp JE, Johnson J. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990;264:1546-9.
42. Jackson JG, Diaz FJ, Lopez L, de Leon J. A combined analysis of worldwide studies demonstrates an association between bipolar disorder and

- tobacco smoking behaviors in adults. *Bipolar Disord* 2015;17:575-97. <https://doi.org/10.1111/bdi.12319>
- 43.** Johnson JG, Cohen P, Pine DS, Klein DF, Kasen S, Brook JS. Association between cigarette smoking and anxiety disorders during adolescence and early adulthood. *JAMA* 2000;284:2348-51. <https://doi.org/10.1001/jama.284.18.2348>
- 44.** Beckham JC, Kirby AC, Feldman ME, Hertzberg MA, Moore SD, Crawford AL, et al. Prevalence and correlates of heavy smoking in Vietnam veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *Addict Behav* 1997;22:637-47. [https://doi.org/10.1016/S0306-4603\(96\)00071-8](https://doi.org/10.1016/S0306-4603(96)00071-8)
- 45.** Zvolensky MJ, Jenkins EF, Johnson KA, Goodwin RD. Personality disorders and cigarette smoking among adults in the United States. *J Psychiatr Res* 2011;45:835-41. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.11.009>
- 46.** Spinella M. Compulsive behavior in tobacco users. *Addict Behav* 2005;30:183-6. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.04.011>
- 47.** Black DW, Zimmerman M, Coryell WH. Cigarette smoking and psychiatric disorder in a community sample. *Ann Clin Psychiatry* 1999;11:129-36. <https://doi.org/10.3109/10401239909147061>
- 48.** Epping-Jordan MP, Watkins SS, Koob GF, Markou A. Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal. *Nature* 1998;393:76-9. <https://doi.org/10.1038/30001>
- 49.** Markou A, Kosten, TR, Koob GF. Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:135-74. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(97\)00113-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00113-9)
- 50.** Scipioni M, Conti C, Franchella C. Fumo di sigaretta e alessitimia: una revisione sistematica. *Tabaccologia* 2020;XVIII(2):35-41.
- 51.** Prochaska JJ. Failure to treat tobacco use in mental health and addiction treatment settings: a form of harm reduction? *Drug Alcohol Depend* 2010;110:177-82. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.03.002>
- 52.** Chiamulera C, West RJ. What role does dopamine really play in tobacco addiction? *Addiction* 2018;113:1379-80. <https://doi.org/10.1111/add.14235>
- 53.** Charntikov S, Pittenger ST, Swalve N, Barrett ST, Bevins RA. Conditioned enhancement of the nicotine reinforcer. *Exp Clin Psychopharmacol* 2021;29:385-94. <https://doi.org/10.1037/pha0000370>
- 54.** Hollander JA, Lu Q, Cameron MD, Kamenecka TM, Kenny PJ. Insular hypocretin transmission regulates nicotine reward. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:19480-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808023105>
- 55.** Merritt LL, Martin BR, Walters C, Lichtman AH, Damaj MI. The endogenous cannabinoid system modulates nicotine reward and dependence. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;326:483-92. <https://doi.org/10.1124/jpet.108.138321>
- 56.** Zeeb FD, Higgins GA, Fletcher PJ. The serotonin 2C receptor agonist lorcaserin attenuates intracranial self-stimulation and blocks the reward-enhancing effects of nicotine. *ACS Chem Neurosci* 2015;6:1231-40. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.5b00017>
- 57.** Berrendero F, Robledo P, Trigo JM, Martín-García E, Maldonado R. Neurobiological mechanisms involved in nicotine dependence and reward: participation of the endogenous opioid system. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;35:220-31. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.02.006>
- 58.** Liechti ME, Markou A. Role of the glutamatergic system in nicotine dependence. *CNS Drugs* 2008;22:705-24. <https://doi.org/10.2165/00023210-200822090-00001>
- 59.** Lynch WJ, Sofuoglu M. Role of progesterone in nicotine addiction: evidence from initiation to relapse. *Exp Clin Psychopharmacol* 2010;18:451-61. <https://doi.org/10.1037/a0021265>
- 60.** Barrett ST, Thompson BM, Emory JR, Larsen CE, Pittenger, ST, Harris EN, et al. Sex differences in the reward-Enhancing effects of nicotine on ethanol reinforcement: a reinforcer demand analysis. *Nicotine Tob Res* 2020;22:238-47. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntz056>
- 61.** Chaudhri N, Caggiula AR, Donny EC, Palmatier MI, Liu X, Sved AF. Complex interactions between nicotine and nonpharmacological stimuli reveal multiple roles for nicotine in reinforcement. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;184:353-66. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0178-1>
- 62.** Kirshenbaum AP, Hughes JR. Reinforcement enhancement by nicotine: a novel abuse-liability assessment of e-cigarettes in young adults. *Exp Clin Psychopharmacol* 2019;27:443-54. <https://doi.org/10.1037/pha0000496>
- 63.** Vegliach A. Clinica del tabagismo: come modificare l'edificio del fumatore? (ovvero, come togliere alcuni mattoni lasciando in sicurezza l'opera architettonica). *Tabaccologia* 2020;XVIII(3):14-5.
- 64.** Volkow ND. Recent research sheds new light on why nicotine is so addictive. *Scientific American*, 28 September 2018.
- 65.** Kandel D, Kandel E. The gateway hypothesis of substance abuse: developmental, biological and societal perspectives. *Acta Paediatr* 2015;104:130-7.
- 66.** Perkins KA, Karelitz JL, Boldry MC. Nicotine acutely enhances reinforcement from non-drug rewards in humans. *Front Psychiatry* 2017;8:65. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00065>
- 67.** Annechino R, Antin TM. Truth telling about tobacco and nicotine. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:530. <https://doi.org/10.3390/ijerph16040530>



#### OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CCBY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>