

Determinanti psicobiologiche dei comportamenti a rischio in età adolescenziale

Giovanni LAVIOLA, Simone MACRI, Walter ADRIANI e Sara MORLEY FLETCHER

*Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Riassunto. - Nell'uomo, la fase adolescenziale risulta associata a un elevato numero di cambiamenti di tipo psicologico, biologico e comportamentale. Questa repentina quanto tumultuosa serie di sconvolgimenti dell' "ambiente interno" dell'organismo adolescente sembra avere stretti correlati filogenetici con quanto avviene in mammiferi appartenenti a altre specie a ridotto sviluppo neurologico. Nell'ambito di una maggiore e sempre più approfondita comprensione del mondo adolescenziale risulta quindi utile, se non necessario, il riferimento a modelli animali adeguati allo studio di questa fase evolutiva. Nella presente rassegna vengono mostrate evidenze sperimentali di un elevato isomorfismo tra esseri umani e roditori (ratti e topi) in una serie di tratti personologici (propensione per la novità e per situazioni "a rischio" associate all'esperienza di ridotti livelli di ansia), comportamentali (elevata esplorazione di ambienti nuovi e potenzialmente rischiosi, spiccata vulnerabilità agli effetti gratificanti delle sostanze d'abuso) e biologici (stadio di sviluppo delle vie corticali implicate nelle risposte appena descritte). Questa serie di riscontri assume una notevole rilevanza se analizzata in generale nell'ambito di una più approfondita comprensione di questo stadio evolutivo e in particolare qualora si voglia ipotizzare una politica di intervento atta a limitare i danni associati con condotte a rischio (tossicodipendenza, gravidanze indesiderate, AIDS e incidenti stradali).

Parole chiave: plasticità neurobiologica, adolescenza, modelli animali, ontogenesi del comportamento, *novelty seeking*.

Summary (*Adolescents and "risky business": a psychobiological perspective*). - Human adolescence is mainly characterised by an elevated number of psychological, biological and behavioural changes. This rapid as well as challenging change in the "inner state" during adolescence in humans seems to share a number of similarities with the age-dependent alteration of the normal and "linear" development in other mammalian species. Hence, in order to further investigate the biological bases of these idiosyncratic age-related responses, it seems worth to develop and to study suitable animal models for this developmental phase. Aim of the present review is to show experimental results indicating an elevated similarity between humans and rodents (mice and rats) in a number of psychological (elevated levels of novelty seeking as well as of harm-avoidance due to a reduced anxiety) behavioural (elevated exploration of novel as well as potentially dangerous environments and peculiar vulnerability to incentive properties of drugs of abuse) and neurobiological (developing state of the underlying cortical pathways implicated in the above mentioned responses) processes. These findings could prove really useful in view of a general deeper comprehension of this age period and helpful in developing earlier and more effective prevention strategies aimed at reducing the social impact of dangerous and reckless behaviours frequently shown by human adolescents (drug addiction, undesired pregnancy, AIDS and car accident).

Key words: neural plasticity, periadolescence, animal models, ontogeny of behaviour, novelty seeking.

Introduzione

Una delle fasi dell'esistenza maggiormente plastiche è certamente l'adolescenza. Una definizione univoca della quale risulta tuttavia complessa in quanto risente della presenza contemporanea di diversi fattori (psicologici, endocrini e comportamentali). L'emergere di questi viene interpretato come un indice del livello di sviluppo del soggetto, che presenta tuttavia un'elevata

variabilità interindividuale. I molteplici parametri alla base della definizione generale di adolescenza presentano inoltre un decorso temporale non lineare e spesso non sincronizzato. Generalmente, la comparsa della pubertà fornisce l'indice basilare per l'esordio dell'adolescenza, che si accompagna a un improvviso sviluppo fisico dell'individuo e alla maturità sessuale. La pubertà, tuttavia, sebbene contemporanea all'adolescenza, è soltanto uno di una serie di importanti

eventi e non va confusa con quest'ultima. In generale, oltre ad essere definita da variabili biologiche, l'adolescenza è caratterizzata da importanti transizioni di natura psicologica e sociale.

L'adolescenza è il periodo di transizione compreso tra l'infanzia e l'età adulta (definita dal raggiungimento della maturità sessuale) che si manifesta nella specie umana generalmente tra i 12 e i 19 anni. Infatti, l'adolescenza è stata definita "un ponte fra l'infanzia e l'età adulta, durante il quale l'individuo impara ciò che gli è utile per conseguire un ruolo nella società" [1]. Facendo eccezione dell'infanzia, questo è il periodo della vita in cui si hanno i più rapidi cambiamenti di natura biologica e psicologica dell'individuo. L'adolescente vive e deve accettare i mutamenti fisici del proprio corpo. Durante questo periodo, l'adolescente ricerca la propria identità, i suoi comportamenti e le sue opinioni cambiano, e si forma la personalità che lo accompagnerà nell'età adulta. Inoltre, non ci si aspetta né è più tollerato dalla famiglia e dalla società un comportamento di tipo infantile.

L'adolescenza fornisce l'opportunità di studiare l'impatto dei cambiamenti biologici sulla psicologia e sul comportamento sociale dell'individuo, un'opportunità che non è associata a nessun altro momento della vita umana. Da un punto di vista psicologico, le caratteristiche più comuni del comportamento adolescenziale sono: instabilità dell'umore, senso di disagio, enormi preoccupazioni per l'aspetto fisico e per problemi familiari o sentimentali. Gli adolescenti possono sentirsi nervosi, depressi, e diventare terribilmente timidi e sfiduciati. Frequentemente soffrono una cosiddetta crisi di identità, divenendo molto insicuri riguardo la propria personalità, in quanto vivono il periodo in cui ci si chiede "chi sono io?". Nel corso di questa fase, l'adolescente sperimenta una serie di ruoli adulti e vari modelli di comportamento [2]. Non sorprende che l'adolescente possa percepirsi in conflitto con la società e con gli individui adulti che la gestiscono spesso secondo propri specifici criteri.

L'adolescenza attraversa la fase in cui smette di definirsi soltanto in rapporto agli adulti presenti in casa e a scuola, e ricerca altre figure come modello o guida. In questa fase della propria esistenza, l'individuo, nella continua ricerca di un affrancamento dal precedente modello di riferimento, sposta il baricentro delle proprie interazioni sociali dall'ambiente familiare al gruppo dei pari. Tale spostamento ha la funzione di promuovere la ricerca di un'indipendenza necessaria per il successivo sviluppo individuale. Tale indipendenza, tuttavia, si caratterizza per l'espressione di condotte che spesso appaiono ad un occhio adulto come devianti e strettamente connesse con comportamenti a rischio e antisociali. Tali comportamenti rientrano in una generale fase di sperimentazione atta a promuovere l'abbandono della gestione genitoriale e del "nido" da parte dell'in-

dividuo. L'utilizzo di questo termine vuole sottolineare come questa fase di sperimentazione abbia stretti correlati filogenetici: nei primati non umani, ad esempio, l'abbandono del gruppo di nascita è molto comune in particolare durante l'adolescenza. Il rendersi indipendenti dal particolare gruppo di conspecifici in cui si è nati assume in un contesto biologico-evolutivo il significato ultimo di accrescere la variabilità genetica tramite l'incontro con partner sessuali geneticamente eterogenei. Si riduce in tal modo al minimo la possibilità di un inincrocio potenzialmente deleterio per la specie.

Caratterizza tale fase dell'esistenza un'elevata espressione di comportamenti (biologicamente determinati) volti ad abbandonare l'ambiente di crescita strutturato e protetto. In particolare, soggetti adolescenti appartenenti a numerose specie di mammiferi appaiono particolarmente impegnati in comportamenti diretti all'esplorazione dell'ambiente circostante. Questo tipo di atteggiamento risulta funzionale al reperimento di nuove risorse e conseguenti possibilità di sviluppo: in particolare, partner per la riproduzione e fonti di cibo. In questa continua ricerca di situazioni nuove l'adolescente risulta tuttavia particolarmente a rischio in quanto potenzialmente più esposto alle conseguenze negative derivanti dalla propria condotta: tra queste possibili conseguenze si riscontrano nella specie umana incidenti stradali, gravidanze indesiderate, malattie sessualmente trasmesse (ad es. l'AIDS), abuso di sostanze e sviluppo di tossicodipendenza [3].

Le analisi epidemiologiche concordano nel riportare come gli individui adolescenti risultino maggiormente implicati in comportamenti ad elevato rischio rispetto ad individui adulti [1]. Tale ricerca di "sensazioni forti" sembra essere altamente correlata ad un tratto temperamentale sottostante: la *sensation seeking* che include la *novelty seeking*. Secondo Zuckerman [4], un tale temperamento è caratterizzato "dalla necessità continua di sperimentare sensazioni varie, nuove e complesse", che si suppone abbiano valenza gratificante. Il prender parte ad attività rischiose - che inevitabilmente sono spesso anche associate alle modificazioni fisiologiche tipiche delle condizioni di stress - risulta più elevato in individui che mostrano livelli elevati di *novelty seeking* [5]. Tali attività, come pure l'uso di sostanze psicoattive, sono esibite raramente e, anzi, spesso sono attivamente evitate dalla generalità degli individui. Effettivamente, in una rassegna curata da Arnett [1], i soggetti adolescenti appaiono il gruppo di popolazione statisticamente più rappresentato (se confrontato con gli adulti) per quanto riguarda la motivazione prominente verso la ricerca di sensazioni nuove.

Come per gli altri tratti comportamentali, anche per la ricerca di sensazioni è stato elaborato e proposto un modello biochimico da Zuckerman [6], che mette in relazione la funzione di tre specifici neurotrasmettitori,

dopamina (DA), noradrenalina (Ne) e serotonina (5-HT), con alcune caratteristiche fondamentali del temperamento quali impulsività, aggressività, ricerca di gratificazione. Altri modelli psicobiologici (per letteratura e discussione, vedi [6]) danno risalto ai rapporti fra i meccanismi neurotrasmettitoriali del comportamento di base e le caratteristiche di personalità. Tale approccio consente, con le dovute cautele, il riferimento al modello animale nell'analisi di comportamenti e tratti personologici normali e patologici tipici della specie umana.

In questo ambito, sono particolarmente rilevanti gli studi di Netter *et al.* [7]. Per quanto riguarda il ruolo di parametri fisiologici, individui con elevata *novelty seeking* mostrano risposte fortemente attenuate a farmaci agonisti del sistema serotoninergico (es. ipsapirone). Tale profilo è interpretato come indice di una ridotta efficienza funzionale del suddetto sistema. Effettivamente, nei soggetti *novelty seekers* sono state evidenziate alterazioni nei sistemi monoaminergici (specificamente un deficit serotoninergico di base) e nei livelli di cortisolo (l'ormone responsabile della risposta fisiologica allo stress). In questo ambito risulta inoltre molto pertinente uno studio condotto da Dillon *et al.* [8], il quale evidenzia la presenza di discontinuità evolutive nel grado di maturazione funzionale raggiunto a livello delle vie serotoninergiche cerebrali. In particolare, questo studio ha dimostrato come tale sistema neurotrasmettitoriale subisca, durante l'adolescenza, una fase drammatica quanto transitoria di ridotta funzionalità.

Come vedremo di seguito, ulteriori evidenze a supporto dell'ipotesi di un'elevata propensione per la ricerca di sensazioni nuove durante l'adolescenza derivano dall'utilizzo dell'analisi comparativa permessa da studi condotti su modelli animali.

Modelli sperimentali di transizione adolescenziale

Modelli sperimentali che si avvalgono dell'analisi osservazionale condotta su roditori altriciali, quali ratti e topi, hanno permesso di evidenziare una serie di caratteristiche comportamentali e fisiologiche riferibili a quelle riscontrate in soggetti umani. L'esplorazione dell'ambiente rappresenta una funzione fondamentale del repertorio comportamentale dei mammiferi, che per ovvie ragioni di adattamento sono biologicamente "disegnati" per prestare più attenzione alle informazioni nuove che non a quelle familiari, e in quanto tali sono essenzialmente cercatori di informazioni. In effetti, i roditori che sono stati studiati sembrano essere attratti tanto dagli stimoli nuovi quanto da variazioni di intensità di quelli familiari [9]. L'esperienza della novità è stata dimostrata in modelli animali essere associata, a livello cerebrale, all'attivazione dei

neuroni del sistema dopaminergico mesolimbico. In particolare, è stato riportato un innalzamento dei livelli di dopamina nel *nucleus accumbens* [10]. Una ulteriore conferma deriva dal fatto che la lesione di questa area, indotta tramite una neurotossina, è in grado di inibire l'espressione del comportamento di *novelty seeking* [11, 12]. Effettivamente, quest'area cerebrale è coinvolta nei processi di gratificazione, indotti sia da stimoli naturali salienti che dalle droghe di abuso [13-15]. Sulla scia di queste ultime considerazioni sembra possibile affermare che la soddisfazione di una pulsione o appetenza come quella per stimoli nuovi presenti numerose similarità con l'esperienza di altre gratificazioni naturali (come ad esempio l'appagamento alimentare o sessuale) o derivanti da stimolazione farmacologica (come ad es. per le droghe d'abuso) [16].

I risultati qui passati in rassegna suggeriscono alcune considerazioni teoriche generali che permettono di caratterizzare le differenze relative all'età nel comportamento esplorativo di ratti e topi. In particolare, si sono identificate importanti discontinuità comportamentali e fisiologiche in risposta a situazioni sperimentali di *novelty*. Sebbene un declino della *novelty seeking* con l'età sia stato preliminarmente suggerito nel ratto [17], non erano tuttavia disponibili studi sistematici sulla fase della periadolescenza. Quest'ultima viene classicamente definita come il periodo ontogenetico che comprende i 7-10 giorni che precedono l'inizio della pubertà (a circa 40 giorni d'età in ratti e topi) ed i primissimi giorni successivi [18]. L'indagine su un modello animale di transizione adolescenziale è apparsa dunque quantomai necessaria (vedi anche [19]).

Profili di *novelty seeking* adolescenziale

In un primo studio condotto nel topo, sono state da noi studiate la propensione naturale per la ricerca di stimoli nuovi (*novelty seeking*) ed eventuali differenze di profili in topi adolescenti, comparandoli con soggetti maturi.

Al fine di approfondire la natura di tali processi e dei sottostanti meccanismi neurobiologici, è stata da noi sviluppata una procedura sperimentale che ha permesso la familiarizzazione dell'animale con un compartimento specifico di un apparato sperimentale. Durante un periodo di addestramento, topi adulti e periadolescenti (33-43 giorni) venivano posti in un compartimento familiare di un apparato sperimentale bipartito. Successivamente, gli animali venivano esaminati in un paradigma di preferenza per la novità basato sulla scelta libera (*free-choice novelty*). A tal fine, gli animali venivano posti al momento del test nel compartimento familiare, ed in seguito veniva ad essi

permesso, mediante l'apertura di un divisorio, di muoversi liberamente dal compartimento familiare verso l'altro lato dell'apparato (un ambiente ad essi completamente sconosciuto). In accordo con i risultati della letteratura [20, 21], tutti gli animali mostravano, a prescindere dalla età, uno stato di eccitazione motoria e una spiccata preferenza per l'ambiente nuovo. A conferma della nostra ipotesi di lavoro, gli animali periadolescenti trascorrevano una percentuale significativamente più elevata di tempo nel compartimento nuovo, rispetto a quelli adulti, indicando che un profilo di elevata *novelty seeking* può essere considerato caratteristico di questa età. Quando si trovavano nell'ambiente nuovo, i topi adolescenti esprimevano inoltre un'eccitazione locomotoria più accentuata rispetto agli adulti [22], un'altra caratteristica tipica dell'età.

Se, come abbiamo visto, le indagini epidemiologiche segnalano che i livelli di *novelty seeking* nell'uomo sono in genere più elevati durante l'adolescenza [4], la dimostrazione nel topo di un profilo in questo senso conferma la validità del nostro modello sperimentale e l'utilità del paradigma da noi sviluppato. Considerando da una prospettiva ecotologica, si situerebbe proprio durante il periodo dell'adolescenza il momento durante il quale i roditori in natura lasciano il nido e cominciano ad esplorare l'ambiente circostante [23]. In questo senso, la presenza di livelli elevati di *novelty seeking* e di eccitazione motoria stimolati dalla novità acquista una valenza notevolmente adattativa per animali di questa età. La possibilità di venire coinvolti in nuove esperienze avrebbe inoltre un valore più elevato di gratificazione per i periadolescenti che per soggetti più maturi. Si può pertanto ipotizzare che i sistemi neurobiologici che sottostanno all'espressione del comportamento di *novelty seeking* siano regolati a livelli basali differenti nei due gruppi d'età.

Sia nell'uomo che in altre specie di mammiferi, è possibile riscontrare in alcuni individui una pulsione prepotente per la ricerca di esperienze nuove. Gli ormoni sessuali intervengono nella regolazione di questo comportamento. L'espressione di quest'ultimo risulta generalmente più marcata in individui di sesso maschile, e particolarmente accentuata durante l'adolescenza.

In questo stesso ambito va anche ricordato che i profili di *novelty seeking* mostrati dai roditori sono funzione di variabili organizzative biologiche (come ad esempio differenze genetiche maschio-femmina) ma anche in qualche misura epigenetiche. In particolare, gli ormoni sessuali esercitano in fase perinatale un ruolo organizzativo importante su questi profili. Uno studio recente [24] ha caratterizzato la risposta ad un test di *novelty* in topi maschi e femmine adolescenti. Si è analizzata l'ipotesi che nel topo la posizione occupata da ciascun feto in utero possa

esercitare un'influenza a lungo termine sull'interazione dell'individuo con l'ambiente. Durante la vita fetale, la secrezione da parte delle gonadi di ormoni steroidi, quali il testosterone nel maschio e l'estradiolo nella femmina, è alla base del processo di differenziazione sessuale nell'individuo in via di sviluppo. Ad una regolazione su base genetica si associa inoltre un processo epigenetico, quale quello rappresentato dalla posizione intrauterina (IUP dall'inglese *intra-uterine position*). In specie animali a prole multipla, la presenza contemporanea di più feti nell'utero fa sì che gli ormoni gonadici secreti da un feto diffondano ai feti contigui. Si raggiungono in tal modo differenti concentrazioni locali degli stessi ormoni (es. feti femmina denominati 2M, in quanto posizionati tra due feti maschi all'interno dell'utero, risultano esposti al testosterone rilasciato nel flusso sanguigno da quest'ultimi), che contribuiscono a modulare in "senso mascolinizzante" il processo di sviluppo del sistema nervoso centrale. Al fine di studiare gli effetti epigenetici a lungo termine della posizione fetale, femmine di topo venivano sacrificate l'ultimo giorno di gravidanza e mediante taglio cesareo venivano estratti i piccoli. Per ciascuno di questi veniva quindi determinato il sesso e la IUP. Al raggiungimento della fase adolescenziale (età 33-43 giorni), i topi sperimentali venivano osservati in un paradigma di *novelty seeking*. I risultati hanno mostrato come i maschi trascorrono in generale un tempo maggiore nel compartimento nuovo rispetto alle femmine, indice di una più elevata propensione per la novità: il profilo comportamentale dei soggetti 2M risultava quello maggiormente influenzato (vedi Fig. 1).

Esploratività e stati d'ansia durante l'adolescenza

Gli animali periadolescenti appaiono inoltre caratterizzati da un elevato coinvolgimento nelle componenti affiliative e ludiche del repertorio comportamentale [25-31], e questa età rappresenta un periodo cruciale per lo sviluppo sociale, in quanto - in sintonia con il prepotente rilascio puberale degli ormoni androgeni - dal gioco sociale comincia ad emergere, specialmente nei maschi, un comportamento agonistico e di lotta simile a quello adulto [32-35]. Come dimostrato nella letteratura scientifica [18, 22], l'espressione della motivazione esplorativa, che è in gran parte indipendente dall'attività locomotoria generale dell'animale, è maggiore in ratti adolescenti che non in soggetti più giovani o rispettivamente più maturi. E' stato proposto da diversi autori che tale profilo comportamentale - facilitando l'espressione dell'esplorazione dell'ambiente e delle interazioni sociali - risulterebbe nel suo insieme altamente adattativo per la particolare "nicchia ecologica" occupata dagli animali periadolescenti [30, 31].

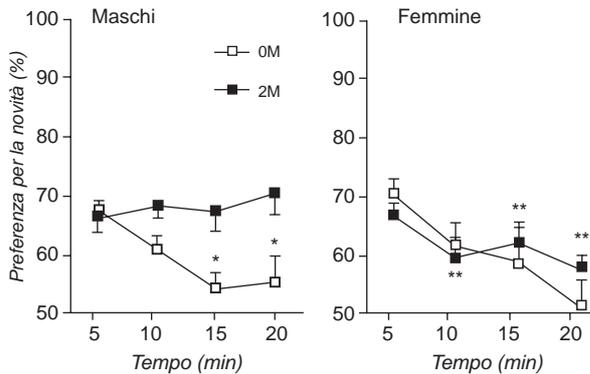


Fig. 1. - Percentuale di preferenza per la novità (tempo trascorso) nel compartimento nuovo dai soggetti di entrambi i sessi e di IUP (*intra-uterine position*) 0M e 2M durante il giorno del test. * $p < 0,01$ nei confronti condotti tra maschi con IUP differente. ** $p < 0,01$ nei confronti condotti tra maschi 2M e femmine 2M.

Indagini epidemiologiche evidenziano inoltre che, nel corso di questa continua ricerca di esperienze e sensazioni nuove, i ragazzi adolescenti sembrano essere scarsamente attenti o interessati ai potenziali rischi associati con la messa in opera di comportamenti cosiddetti “devianti”. Evidenze in tale direzione sembrano emergere anche in ambito sperimentale in modelli animali. In particolare è stato recentemente caratterizzato il profilo di risposta comportamentale espresso da topi in fase di sviluppo in un paradigma sperimentale, l'*elevated plus-maze*, validato per la valutazione degli stati d'ansia nel roditore. L'apparato utilizzato è costituito da quattro bracci rialzati rispetto al terreno: solo due di questi sono provvisti di pareti di protezione (bracci chiusi). Generalmente i roditori di laboratorio osservati in età adulta esibiscono una chiara preferenza per i bracci chiusi rispetto a quelli aperti [36]. L'avversione spontanea mostrata per i bracci aperti, cioè non provvisti di pareti, trova riscontri comportamentali ulteriori sia in ambito ecologico, sia in ambito di laboratorio.

I topi adulti, osservati in natura, generalmente tendono ad evitare gli spazi aperti e a permanere il maggior tempo possibile in prossimità di spazi delimitati da pareti: tale preferenza (tigmotassia) possiede una valenza funzionale dal momento che aree delimitate da pareti proteggono l'animale da potenziali predatori. Nel paradigma del *plus-maze*, sono evidenziabili sia comportamenti di esplorazione sia comportamenti indice di stati di ansia da parte degli animali. In generale, un atteggiamento di tipo esplorativo presuppone che l'animale sperimenti livelli d'ansia molto bassi. Data l'assenza di pareti, il trascorrere tempi elevati nell'esplorazione dei bracci aperti viene ritenuto indice della percezione di livelli d'ansia ridotti.

Considerata l'elevata propensione per l'esplorazione espressa dai soggetti adolescenti, è sembrato opportuno caratterizzare il comportamento di animali in fase periadolescenziale mediante il paradigma del *plus-maze* [37]. A tal fine, sono stati presi in considerazione topi di tre diverse età (giovani, adolescenti e adulti: rispettivamente 35, 48 e 60 giorni di vita postnatale). I risultati di questo esperimento (Fig. 2) concordano nel mostrare come i soggetti adolescenti siano caratterizzati da un'elevata pulsione ad esplorare l'ambiente circostante indipendentemente dalle caratteristiche di tale ambiente e dai rischi potenzialmente associati a tale esplorazione. Un ulteriore aspetto strettamente connesso al profilo esplorativo mostrato dai topi in questo paradigma sperimentale riguarda la percezione e/o considerazione delle possibili conseguenze derivanti dall'attuazione di comportamenti a rischio ed il conseguente evitamento di questi (*harm avoidance*). Un'analisi approfondita dei comportamenti espressi ha evidenziato come, quando confrontati con soggetti delle altre due età, gli adolescenti esibiscano livelli simili di valutazione del rischio (*risk assessment*) misurata dal livello di espressione di posture comportamentali specifiche.

Come sottolineato in precedenza, i ragazzi adolescenti sono caratterizzati in generale da ridotti livelli di *harm avoidance*: in particolare, in questa fase ontogenetica, eventuali rischi connessi ad una determinata azione, solitamente in grado di inibirne l'espressione da parte dei soggetti adulti, non costituirebbe un deterrente sufficiente. I dati dell'esperimento descritto sembrano coerenti con quanto appena riportato per l'uomo: in particolare, il profilo esplo-

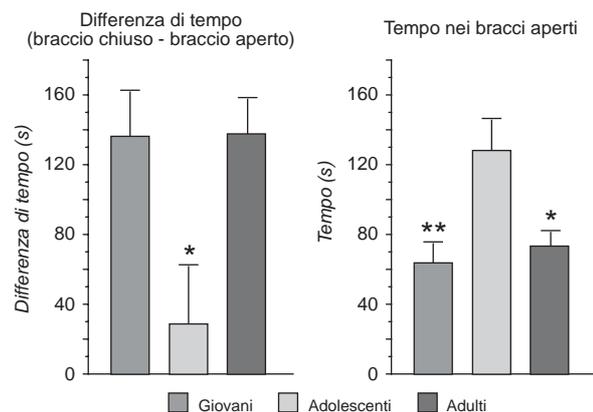


Fig. 2. - Pannello di sinistra: differenza di tempo trascorso nel braccio aperto e nel braccio chiuso dai topi delle tre età: giovani (giorni postnatali - gpn - 35), adolescenti (gpn 48), adulti (gpn 60). * $p < 0,05$ nel confronto tra adolescenti e soggetti più giovani e adulti. Pannello di destra: tempo trascorso nei bracci aperti dai topi osservati alle tre età diverse. ** $p < 0,01$ nel confronto tra giovani e adolescenti; * $p < 0,05$ nel confronto tra adolescenti e adulti.

rativo mostrato dai topi adolescenti sembra suggerire che questi soggetti, seppur perfettamente in grado di valutare il potenziale rischio associato ad una condotta “spericolata”, ne sottostimino e/o prestino un ridotto interesse per le possibili conseguenze.

Adolescenza e ricerca del limite

I dati descritti nel modello animale sembrano rientrare in un più generale profilo riscontrato durante il periodo adolescenziale dai nostri ragazzi: in particolare gli adolescenti vengono spesso coinvolti in atteggiamenti e comportamenti “al limite”. Con questo termine si vuole sottolineare la presenza di comportamenti a volte estremi il cui substrato psicobiologico non può essere interamente ricondotto ad influenze di tipo ambientale e/o culturale.

Uno studio recente condotto nel modello animale [22] ha caratterizzato il comportamento spontaneo espresso in un classico paradigma di osservazione dell'attività locomotoria ed esploratoria in topi adolescenti e adulti sottoposti a trattamento con anfetamina. Il repertorio comportamentale espresso dagli animali è stato successivamente analizzato avvalendosi di una metodologia statistica multivariata, definita “analisi dei componenti principali”. In seguito a tale analisi, ogni individuo viene rappresentato, in uno spazio multi-dimensionale, da nuove coordinate calcolate a partire dai singoli comportamenti. Un primo asse fattoriale di questa analisi rivestiva particolare interesse in quanto ad un'estremità veniva a trovarsi un comportamento diretto verso se stessi, una classica attività di sostituzione quale il *grooming*, mentre all'estremità opposta si trovavano le attività di esplorazione dirette verso l'ambiente, come il *crossing* ed il *rearing*. Il profilo generale nei soggetti di controllo risultava particolarmente intrigante, in quanto mentre il gruppo degli adulti si situava in una posizione intermedia, più centrale sui due assi, il comportamento di base riscontrato negli adolescenti era spostato verso gli estremi dei poli. In seguito a somministrazione acuta di anfetamina, entrambi i gruppi di età esibivano uno spostamento verso il polo opposto, quello del *crossing-rearing*. Di nuovo, lo spostamento verso il limite mostrato dai topi adolescenti risultava molto più marcato rispetto a quello mostrato dagli individui adulti. Si potrebbe concludere che i topi adolescenti esprimono un comportamento che si colloca sempre verso gli estremi dell'asse fattoriale e che potremmo pertanto definire “sbilanciato”. Tale risultato rappresenta un'indicazione importante nella generale descrizione della fase adolescenziale, associata anche nel modello animale all'espressione di profili “estremi” sia dal punto di vista comportamentale sia di risposta e sensibilità psicofarmacologica.

Dati nel modello animale, come quelli appena descritti, e diverse indagini di tipo psicologico sembrano concordare nell'attribuire ad una necessità biologicamente determinata questa continua ricerca di esperienze al “limite”. Infatti, la conoscenza di sé, delle proprie capacità e possibilità, costituisce un compito di sviluppo per l'intero corso di vita degli individui e in particolare per la fase giovanile. Il giovane sperimenta i sé possibili attraverso attività che comportano incertezze e rischi sia sul piano fisico sia sul piano relazionale. Questa dinamica appena descritta può essere riassunta nel concetto generale di “esperienza del limite” [38].

Adolescenza e rapporto con le droghe

Il modello animale di transizione adolescenziale, descritto in precedenza, sembra in grado di fornire informazioni rilevanti anche per lo studio dell'interazione tra lo stadio di sviluppo (l'età adolescenziale) e la vulnerabilità all'offerta di sostanze psicoattive. In particolare, un numero sempre crescente di studi sta fornendo dimostrazioni riguardo all'evidenza di una particolare vulnerabilità agli effetti, e quindi al consumo, di sostanze psicoattive durante l'adolescenza.

Recentemente uno studio prodotto dal nostro gruppo [39] ha potuto caratterizzare il profilo di consumo spontaneo di nicotina in topi osservati in differenti fasi di sviluppo (vedi Fig. 3). I dati mostrano piuttosto chiaramente come il gruppo degli adolescenti risulti essere quello maggiormente propenso al consumo spontaneo di tale sostanza. Questo esperimento, oltre a fornire importanti dati di tipo descrittivo, mette nuovamente in risalto la necessità di considerare il periodo adolescenziale come una fase in cui il rischio di sviluppare sintomatologie legate all'abuso di sostanze è più elevato rispetto ad altre fasi della vita.

Al fine di investigare i substrati biologici sottostanti alla modulazione motivazionale delle esperienze legate all'assunzione di droghe, una strategia utile è quella di analizzare lo stadio di sviluppo dei sistemi neurobiologici coinvolti. In particolare, considerata l'importanza che alcuni sistemi neurotrasmettitoriali (e nello specifico il sistema dopaminergico mesencefalico) rivestono nei processi della gratificazione conseguente alla assunzione di droghe, è sembrato opportuno operare tale analisi nel roditore adolescente.

In uno studio recente [40], ratti adolescenti e adulti, sono stati sottoposti ad una *challenge* con anfetamina che è seguita ad un trattamento cronico per più giorni con la stessa sostanza. In particolare, il parametro considerato per la comparazione era costituito dal rilascio di dopamina a livello del nucleo striato,

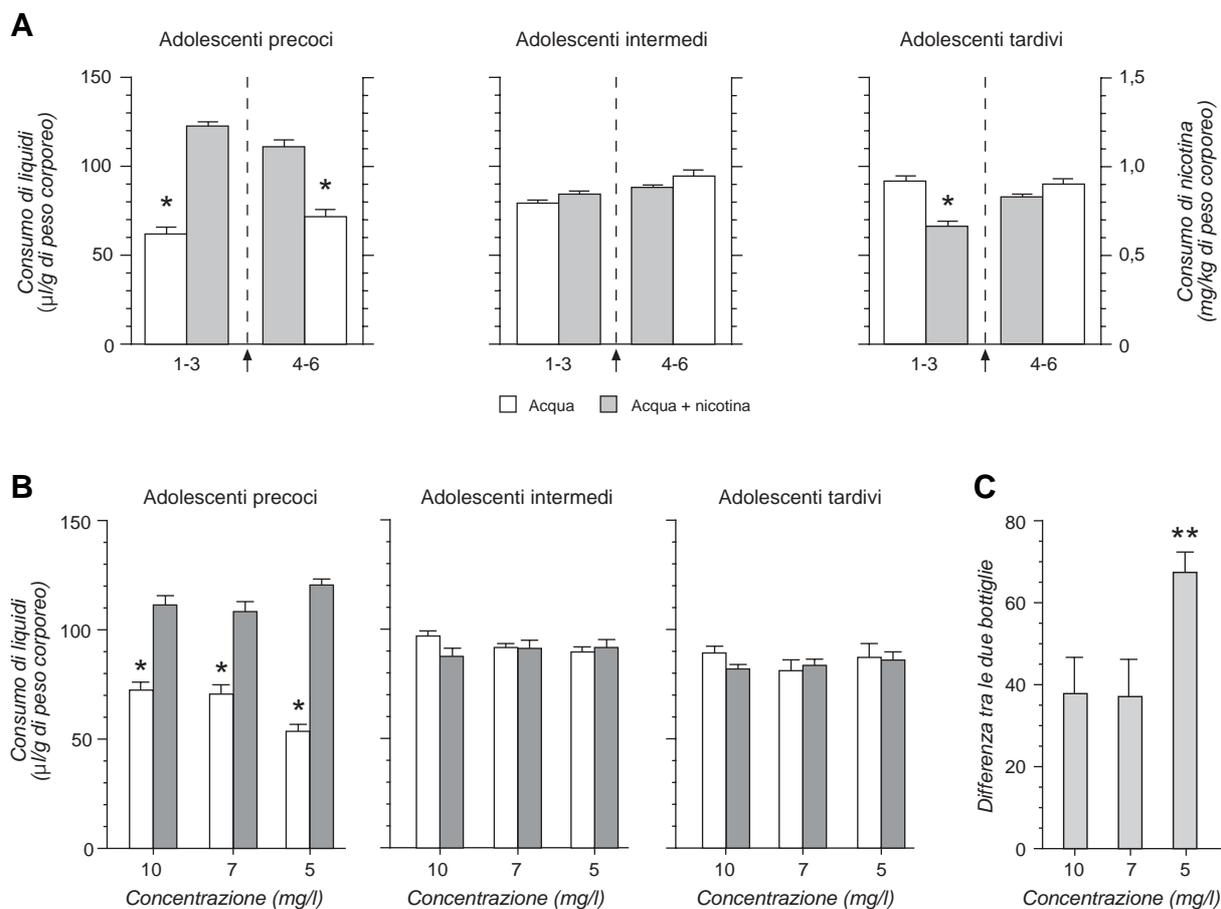


Fig. 3. - *Pannello A*: quantità di liquido ingerito rispettivamente dalle bottiglie contenenti acqua e una soluzione di acqua e nicotina da parte dei soggetti delle tre età. All'interno di ciascun gruppo gli animali avevano accesso all'acqua solo per due ore/giorno, mentre l'accesso al cibo era sempre consentito. Durante i primi sei giorni del periodo sperimentale la concentrazione di nicotina veniva mantenuta costante. * $p < 0,05$ nel confronto tra le bottiglie contenenti acqua e acqua + nicotina. *Pannello B*: fase di *fading*. In questa fase (dal giorno 7 al giorno 12 del paradigma sperimentale) la concentrazione veniva progressivamente ridotta per valutare la possibilità che gli animali incrementassero il consumo di fluido dalla bottiglia contenente nicotina nel tentativo di mantenere costante la quantità di sostanza effettivamente consumata. *Pannello C*: differenza tra fluido ingerito dalla bottiglia contenente nicotina e da quella contenente acqua all'interno del gruppo degli adolescenti precoci durante la fase del *fading*. ** $p < 0,05$ nel confronto tra la concentrazione più bassa e le altre due.

misurato mediante la tecnica della microdialisi cerebrale. I dati mostrano chiaramente che il fattore età influenza profondamente il profilo di risposta a un medesimo dosaggio e regime di trattamento. Infatti, nei ratti adulti, la *challenge* con un dosaggio di anfetamina volutamente sotto la soglia non rivelava alcun profilo di sensibilizzazione dovuto al trattamento cronico. Viceversa, un chiaro profilo di sensibilizzazione veniva evidenziato negli adolescenti in seguito a *challenge* con anfetamina, consistente in un maggiore rilascio di dopamina cerebrale nei soggetti con una storia di trattamento cronico con la stessa sostanza, rispetto agli animali iniettati per la prima volta. Ciò significa che gli adolescenti hanno

sviluppato una sensibilizzazione sia comportamentale sia neurobiologica agli effetti farmacologici di tale sostanza, mentre i soggetti adulti non mostrano un profilo analogo e sembrano apparentemente meno reattivi e "vulnerabili". Questo risultato è di estrema rilevanza, perché lo sviluppo di fenomeni di tolleranza e sensibilizzazione agli effetti delle droghe d'abuso sembra costituire uno dei cardini della patogenesi della tossicodipendenza. Si potrebbe pertanto concludere, sulla base di tali dati, che i soggetti adolescenti siano caratterizzati da una serie di peculiarità comportamentali e neurobiologiche tali da apparire più vulnerabili, di fronte al rischio di sviluppare dipendenza da psicostimolanti, di quanto lo siano invece soggetti più maturi.

Conclusioni generali

I dati riportati nella presente rassegna hanno cercato di descrivere alcune caratteristiche peculiari della fase di sviluppo adolescenziale, facendo riferimento ad un modello animale appropriato. In particolare è stato posto l'accento su un aspetto tipico del mondo giovanile: la ricerca di sensazioni "forti" e dei propri limiti. Al fine di illustrare questi aspetti è stata offerta una rassegna di alcune evidenze emerse nell'ambito di studi recenti di confronto tra roditori adolescenti e adulti per quanto riguarda il profilo di risposta a test comportamentali. I dati riguardanti il comportamento esploratorio mostrano chiaramente come i soggetti adolescenti siano caratterizzati da una spiccata propensione per l'esplorazione dell'ambiente, indipendentemente dalle caratteristiche rischiose e quindi potenzialmente ansiogene di quest'ultimo. I roditori adolescenti appaiono inoltre molto meno inibiti o forse disinteressati riguardo ai potenziali rischi - a causa della possibile presenza di predatori - connessi con l'esplorazione di aree ignote o sprovviste di zone protette. Sono state inoltre presentate evidenze sperimentali a supporto del fatto che variabili genetiche (in particolare le differenze sessuali) ed epigenetiche (l'esposizione precoce a differenti livelli di ormoni maschili e femminili in funzione della posizione relativa in utero) sono in grado di esercitare una modulazione importante a lungo termine su questo tipo di risposta.

I dati riportati in sede sperimentale trovano ampio riscontro nelle osservazioni in natura laddove i soggetti adolescenti della maggior parte dei mammiferi sono frequentemente "forzati" dal gruppo di appartenenza ad abbandonare l'area "nido" per dedicarsi alla ricerca di nuovi partner e fonti di cibo. Un ridotto interesse per i potenziali rischi associati all'esplorazione di un ambiente non familiare sembra ricalcare da vicino (forneandone forse un correlato biologico) quel tratto personologico umano conosciuto come *harm avoidance*. È noto che gli individui adolescenti della specie umana sono spesso caratterizzati da livelli estremamente ridotti a questo riguardo.

Tra le esperienze "al limite" usualmente descritte nel ragazzo adolescente rientrano con estrema frequenza l'approccio e il consumo di sostanze psicoattive. In quest'ambito sono state riportate evidenze sperimentali nel modello animale a supporto di una spiccata vulnerabilità neurobiologica nei riguardi di tali sostanze in roditori osservati in fase adolescenziale; è stata inoltre suggerita una possibile spiegazione di tipo neurotrasmettitoriale di questo profilo comportamentale. Lo stadio di sviluppo raggiunto, durante l'adolescenza, dai sistemi implicati nella risposta agli stimoli rinforzanti sembra predisporre in un certo modo gli individui di questa coorte d'età ad una vulnerabilità accentuata rispetto allo sviluppo di problematiche legate all'abuso di sostanze.

Concludendo, la presente rassegna fornisce informazioni generali in grado di approfondire, su un piano psicobiologico, la caratterizzazione comportamentale e fisiologica del periodo adolescenziale. Inoltre, suggerisce come lo studio delle determinanti biologiche del comportamento, tramite il ricorso al modello animale, possa fornire indicazioni importanti nella comprensione e descrizione di patologie e discontinuità temperamentali legate alla fase adolescenziale.

I dati sul modello animale appena riportati, insieme ad una serie di evidenze emerse in ambito sperimentale e non, indicano come i soggetti adolescenti, a contatto con sostanze d'abuso, presentino un profilo di risposta molto differente rispetto ai soggetti adulti sia sotto il profilo comportamentale, sia neurotrasmettitoriale. Tali considerazioni acquistano estrema rilevanza se analizzate su di un piano generale; infatti, la presenza di una spiccata propensione per il consumo di sostanze psicoattive, e il conseguente insorgere di patologie ad esso correlate durante la fase adolescenziale, candida quest'ultima a fattore di rischio da tenere in debita considerazione. Questi aspetti di carattere generale dovrebbero avere un duplice scopo: a) fornire ulteriori indicazioni di tipo descrittivo in grado di migliorare la comprensione dell'universo adolescenziale; b) essere di ausilio nella pianificazione e realizzazione di politiche di intervento atte a ridurre l'impatto sociale di problematiche legate al mondo delle tossicodipendenze.

Ringraziamenti

Questa ricerca è stata svolta come parte del progetto "Fattori psicobiologici di rischio o di protezione per disturbi del comportamento e vulnerabilità all'offerta di sostanze ricreative in età evolutiva" (Resp.: Giovanni Laviola) Istituto Superiore di Sanità, Roma; della UO "Influenza dei fattori socio-ambientali sullo sviluppo e gli esiti in modelli animali di neurodegenerazione" Ricerca strategica del Ministero della Sanità "Processi patogenetici e riparativi in modelli animali e *in vitro* della malattia di Alzheimer" (Resp.: Giulio Levi), e della UO "Influenza dei fattori socio-ambientali sui processi fisiologici di recupero e sull'esito dei trattamenti in modelli animali di danno ipossico" ricerca finalizzata del Ministero della Sanità "Danno cerebrale ipossico/ischemico nel neonato: studi epidemiologici e sperimentali su diagnosi, terapie e recupero" (Resp.: Enrico Alleva). Si riconosce inoltre il contributo dal Ministero per la Solidarietà Sociale, "Fondo nazionale per la lotta alla droga". Desideriamo ringraziare, infine, Angelina Valanzano per la sua disponibilità e elevata competenza tecnica.

Lavoro presentato su invito.

Accettato il 13 maggio 2002.

BIBLIOGRAFIA

1. Arnett J. Reckless behavior in adolescence: A developmental perspective. *Dev Rev* 1992;12:339-73.
2. Dusek JB. *Adolescent development and behavior*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall Inc; 1987.
3. Irwin CE, Millstein SG. Correlates and predictors of risk-taking behavior during adolescence. In: Lipsitt LP, Mitnick LL (Eds). *Self-regulatory behavior and risk-taking: causes and consequences*. Norwood NJ: Ablex Publishing; 1992. pp. 3-21.

4. Zuckerman M. *Behavioral Expressions and Biosocial Bases of Sensation Seeking*. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.
5. Wills TA, Vaccaro D, McNamara G. Novelty seeking, risk taking and related constructs as predictors of adolescent substance use: An application of Cloninger's theory. *J Subst Ab* 1994;6:1-20.
6. Zuckerman M. The psychobiological model for impulsive unsocialized sensation seeking: A comparative approach. *Neuropsychobiology* 1996;34:125-9.
7. Netter P, Hennig J, Roed IS. Serotonin and dopamine as mediators of sensation seeking behavior. *Neuropsychobiology* 1996; 34: 155-65.
8. Dillon KA, Gross-Isseroff R, Israeli M, Biegon A. Autoradiographic analysis of serotonin 5-HT1A receptor binding in the human brain postmortem: Effects of age and alcohol. *Brain Res* 1991;554:56-64.
9. Wilz KJ, Bolton RL. Exploratory behavior in response to the spatial rearrangement of familiar stimuli. *Psychon Sci* 1971;24:117-8.
10. Rebec GV, Grabner CP, Johnson M, Pierce RC, Bardo MT. Transient increases in catecholaminergic activity in medial prefrontal cortex and cleus accumbens shell during novelty. *Neuroscience* 1997;76:707-14.
11. Fink JS, Smith GP. Mesolimbic and mesocortical dopaminergic neurons are necessary for normal exploratory behavior in rats. *Neurosci Lett* 1980;17:61-5.
12. Pierce CR, Crawford CA, Nonneman AJ, Mattingly BA, Bardo MT. Effects of forebrain dopamine depletion on novelty-induced place preference behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1990;36:321-5.
13. Hoebel BG, Monaco AP, Hernandez L, Aulisi EF, Stanley BG, Lenard L. Self-injection of amphetamine directly into the brain. *Psychopharmacology* 1983;81:158-63.
14. Robbins TW, Everitt BJ. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:228-36.
15. Wise RA. Neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:243-51.
16. Renner MJ. Neglected aspects of exploratory and investigatory behavior. *Psychobiology* 1990;18:16-22
17. Dellu F, Piazza PV, Mayo W, Le Moal M, Simon H. *Novelty seeking* in rats. Biobehavioral characteristics and possible relationship with the sensation-seeking trait in man. *Neuropsychobiology* 1996;34:136-45.
18. Spear LP, Brake SC. Periadolescence: age-dependent behavior and psycho-pharmacological responsivity in rats. *Dev Psychobiol* 1983;16: 83-109.
19. Laviola G, Adriani W, Terranova ML, Gerra G. Psychobiological risk factors for vulnerability to psychostimulants in human adolescents and animal models. *Neurosci Biobehav Rev* 1999 23:993-10.
20. Bardo MT, Neisewander JL, Pierce RC. Novelty-induced place preference behavior in rats: Effect of opiate and dopaminergic drugs. *Pharmacol Biochem Behav* 1988;32:683-9.
21. Misslin R, Ropartz P. Effects of metamphetamine on *novelty-seeking* behavior by mice. *Psychopharmacology* 1981;75:39-43.
22. Adriani W, Chiarotti F, Laviola G. Elevated novelty seeking and typical d-amphetamine sensitization in periadolescent compared to adult mice. *Behav Neurosci* 1998;112:1152-66.
23. Galef BG. The ecology of weaning: Parasitism and the achievement of independence by altricial mammals. In: Gubernick DJ, Klopfer PH (Ed.). *Parental care in mammals*. New York: Plenum Press; 1981. pp. 211-41.
24. Palanza P, Morley-Fletcher S, Laviola G. Novelty seeking in periadolescent mice: sex differences and influence of intrauterine position. *Physiol Behav* 2001;72:255-62.
25. Meaney MJ, Stewart J. A descriptive study of social development in the rat (*Rattus norvegicus*). *Animal Behav* 1981;29:34-45.
26. Panksepp J. The ontogeny of play in rats. *Dev Psychobiol* 1981;14:327-32.
27. Thor DH, Holloway WR. Developmental Analyses of Social Play Behavior in Juvenile Rats. *Bull Psychon Soc* 1984;22:587-90.
28. Terranova ML, Laviola G, Alleva E. Ontogeny of amicable social behavior in the mouse: Gender differences and ongoing isolation outcomes. *Dev Psychobiol* 1993;26:467-81.
29. Terranova ML, Laviola G, DeAcetis L, Alleva E. A description of the ontogeny of mouse agonistic behavior. *J Comp Psychol* 1998;112:3-12.
30. Terranova ML, Cirulli F, Laviola G. Behavioral and hormonal effects of partner familiarity in periadolescent rat pairs upon novelty exposure. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:639-56.
31. Cirulli F, Terranova ML, Laviola G. Affiliation in periadolescent rats: Behavioral and corticosterone response to social reunion with familiar and unfamiliar partners. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;54:99-105.
32. McKinney TD, Desjardins C. Postnatal development of the testis and fighting behaviour and fertility in mice. *Biol Reprod* 1973;9:279-94.
33. Barkley MS, Goldman BD. A quantitative study of serum testosterone, sex accessory organ growth, and the development of intermale aggression in the house mouse. *Horm Behav* 1977;8:208-218.
34. Benton D, Brain PF. Behavioural comparison of isolated, dominant and subordinate mice. *Behav Proc* 1979;4:211-9.
35. Bronson FH. *Mammalian reproductive biology*. Chicago: University of Chicago Press; 1989.
36. Holmes A, Rodgers RJ. Influence of spatial and temporal manipulations on the anxiolytic efficacy of chlordiazepoxide in mice previously exposed to the elevated plus-maze. *Neurosci Biobehav Rev* 1999;23:971-80.
37. Macri S, Adriani W, Laviola G. Risk-taking during exploration of a plus-maze is greater in adolescent than in juvenile or adult mice. *Animal Behavior* 2002 (in press).
38. Castelli C, La Mendola S, Rasera M, Salvadori MC. Effetto Discoteca. *Psicologia Contemporanea*; 1994. p. 125
39. Adriani W, Macri S, Pacifici R, Laviola G. Peculiar vulnerability to nicotine oral self-administration in mice during early adolescence. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:212-24.
40. Laviola G, Pascucci T, Pieretti S. D-amphetamine-induced behavioural sensitization and striatal dopamine release in awake freely-moving periadolescent rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;68:115-24.