

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Marijuana: è proprio così innocua sul cervello, soprattutto dei giovani?

La recente approvazione da parte della FDA del cannabidiolo, il maggiore componente psico-attivo della marijuana, come sicuro ed efficace per il trattamento di due rare forme di epilessia ha sollevato la speranza che altri prodotti chimici della marijuana possano essere considerati terapeutici. Tuttavia, le conseguenze a lungo termine del consumo di marijuana di strada non sono chiare, e studi recenti sull'associazione fra uso cronico della marijuana ed effetti deleteri a lungo termine su determinati aspetti cognitivi hanno sollevato allarme.

Il cervello umano produce cannabinoidi endogeni, che modulano il dolore attraverso l'interazione con i loro recettori nei siti che ricevono impulsi da terminazioni nervose sensoriali periferiche. Hanno effetti analgesici e su appetito, nausea, comportamento e memoria. La maggior parte delle informazioni disponibili sugli endocannabinoidi proviene da studi sugli animali.

Oltre 120 delle 500 sostanze chimiche presenti nella marijuana sono composti psico-attivi, chiamati cannabinoidi. I neuro-scienziati hanno messo a punto nuovi strumenti neuro-diagnostici, accoppiati con nuove tecnologie di neuro-*imaging* per comprendere le relazioni tra il sistema endocannabinoide del cervello umano e gli effetti su questo sistema dei cannabinoidi esogeni, incluso il tetraidrocannabinolo (THC), il maggior cannabinoide psico-attivo della marijuana.

Il THC si lega come agonista parziale ai recettori cannabinoidi CB1 e CB2. I recettori CB1, localizzati nella corteccia, nel sistema motorio, nel sistema limbico e nell'ippocampo, sono attivi nel sistema della "ricompensa cerebrale", noto anche come circuito cerebrale meso-limbico dopaminergico, che migliora la liberazione pre-sinaptica di dopamina. Questo circuito sembra mediare gli effetti piacevoli delle droghe d'abuso. L'uso cronico della marijuana provoca *down* regolazione del recettore CB1, con necessità di dosi più elevate per ottenere l'effetto, e l'astinenza porta a sovra-regolazione del recettore CB1, con i relativi sintomi di astinenza.

I coltivatori hanno prodotto marijuana con aumentate concentrazioni di cannabinoidi, che vengono assorbiti rapidamente. La marijuana di strada ora supera in media il 10% di THC, ma estratti illeciti di cannabis, come l'olio di hashish, hanno contenuto molto più alto di THC e gli estratti concentrati di cannabis possono contenere fino all'80% di THC. L'hashish, una pasta ottenuta dai fiori di cannabis, ha un contenuto di THC circa 4 volte maggiore rispetto alla marijuana da strada. Con la combustione, le sostanze chimiche nella cannabis subiscono pirolisi, generando centinaia di nuove sostanze chimiche. L'inalazione di olio di marijuana o cere con le sigarette elettroniche e altri dispositivi porta a concentrazioni di cannabinoidi anche superiori rispetto a quelle prodotte dal fumo.

I consumatori di marijuana sperimentano lieve euforia, rilassamento e alterazioni percettive, compresa la distorsione temporale, e intensificazione di esperienze ordinarie come la fame, il mangiare e ascoltare la musica. Alcuni accusano anche disforia, ansia, o paranoia, soprattutto con i cannabinoidi sintetici inseriti in incenso e spezie e con i catinoni sintetici inseriti nei sali da bagno. Si tratta di agonisti diretti con alta affinità per il recettore CB1, che spiega la loro estrema tossicità.

Uso ed effetti della marijuana su maturazione, struttura e funzione del cervello

L'uso di marijuana inizia presto negli americani: è la droga illecita più comunemente usata dai 12 anni e pochi americani (ed europei) credono che il consumo regolare di *cannabis* sia dannoso alla salute. Inoltre la legalizzazione della marijuana ha aumentato l'interesse del pubblico sui suoi possibili benefici.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

In realtà, l'uso regolare di marijuana è associato a una gamma di anomalie, soprattutto negli adolescenti: calo della memoria breve e della funzione cognitiva, scarso rendimento scolastico o lavorativo, disturbi dell'umore fino alla psicosi. Negli adolescenti è facile una dipendenza che si porteranno dietro anche in età più avanzata. Gli effetti sono dose-dipendenti. Inoltre, la marijuana danneggia la capacità di guidare ed è stato dimostrato un aumento di 2-7 volte della frequenza di incidenti automobilistici quando si usa la marijuana.

Ora esiste l'evidenza di **cambiamenti neurologici permanenti associati con l'uso di marijuana, se questo inizia prima dei 21 anni**. Ricercatori neozelandesi hanno valutato l'associazione tra l'uso regolare di cannabis e i risultati di test neuro-psicologici longitudinali, in particolare hanno valutato se il declino neurologico è maggiore in chi ha iniziato a usare la cannabis da adolescente piuttosto che in età adulta. Dallo studio di questi ricercatori è emerso che l'uso regolare di marijuana è stato associato a declino in tutti gli aspetti neuro-psicologici. In tutta la coorte si osservavano effetti negativi sulla funzione esecutiva e sulla memoria e deficit verbali, con un maggior declino funzionale associato all'uso più persistente ed effetti peggiori in coloro che avevano iniziato a usare cannabis in età adolescenziale. Sfortunatamente, la cessazione dell'assunzione di cannabis non ha ripristinato completamente la diminuita funzione neuro-psicologica in coloro che avevano iniziato l'uso prima dei 21 anni: diminuzione media di 6 punti nel quoziente di intelligenza dall'infanzia all'età adulta rispetto ai non utilizzatori. Gli autori hanno concluso che c'è un **effetto neuro-tossico della cannabis sul cervello adolescente** che dimostra l'importanza della prevenzione e degli sforzi politici rivolti contro l'uso adolescenziale della marijuana.

Una probabile spiegazione per queste scoperte neuro-psicologiche è la biologia dello sviluppo del cervello. Test neuro-diagnostici e di neuro-imaging eseguiti in *tandem* mostrano che la **maturazione del cervello** prosegue per tutto il periodo adolescenziale e addirittura nei primi anni dell'età adulta e che sono presenti differenze strutturali nel cervello (materia bianca, materia grigia, sistema limbico e cervelletto) degli adolescenti consumatori cronici di marijuana se confrontati con i non utilizzatori: corteccia più spessa a livello entorinale sinistro, lobi temporali più sottili, cambiamenti di corteccia-volume a livello della corteccia frontale, pre-frontale, parietale, amigdala e ippocampo. I consumatori di cannabis hanno ottenuto risultati inferiori nelle attività che richiedono attenzione, memoria, velocità di elaborazione, funzionamento visuo-spaziale e funzione esecutiva. Quindi, le anomalie riscontrate nei test neuro-psicologici negli adolescenti che fumano regolarmente marijuana sembrano correlarsi con le anomalie nell'imaging cerebrale funzionale in aree del cervello che normalmente le facilitano. Questi reperti sono presenti anche in modelli animali di esposizione cronica a cannabis, in cui si verificano cambiamenti nella struttura e nella funzione del cervello, correlate con età e durata dell'esposizione.

Le metanalisi supportano le osservazioni che rispetto ai non utilizzatori, **i consumatori regolari di marijuana hanno diminuzione di funzioni esecutive, attenzione, apprendimento, memoria e abilità motorie, che persistono per tempi variabili dopo l'astinenza**. Immagini strutturali e funzionali combinate mostrano che le alterazioni morfologiche del cervello nella corteccia temporale mediale e frontale e nel cervelletto sono probabilmente correlate al grado di utilizzo di cannabis.

L'uso di marijuana negli adolescenti è stato associato non solo con riduzione degli effetti cognitivi, ma con maggiore incidenza di **psicosi** che persiste età adulta e con aumentato rischio di **depressione** clinica dopo l'età di 17 anni. I *National Institutes of Health* hanno finanziato uno studio in corso (*The Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) Study*), che ci darà informazioni sugli effetti della marijuana e di altre sostanze in una coorte di consumatori e non, di dimensioni abbastanza grandi da superare i dubbi residui dipendenti dalla piccola numerosità degli studi disponibili. Questo è importante perché, contrariamente alle conclusioni sui

Aggiornamenti Scientifici FADOI

giovani, due revisioni sistematiche sugli effetti della marijuana sulla funzione cognitiva negli adulti suggeriscono un certo recupero del difetto cognitivo dopo la cessazione dell'uso cronico di marijuana, senza segnalazione di effetti ritardati, tipo demenza senile.

Un problema preoccupante, soprattutto per donne in gravidanza e famiglie con bambini, è la positivizzazione delle analisi delle urine per il THC e le lievi alterazioni dei test di funzione motoria che si verificano anche nei **non fumatori vicini alle aree in cui si fuma marijuana**.

In conclusione, fino a che non avremo dati più completi, è opportuno limitarsi a **sconsigliare l'uso della marijuana prima dei 21 anni**.

Bibliografia

1. de Shazo RD, et al. Marijuana's effects on brain structure and function: what do we know and what should we do? A brief review and commentary. Amer J Med [2019, 132: 281-5](#).