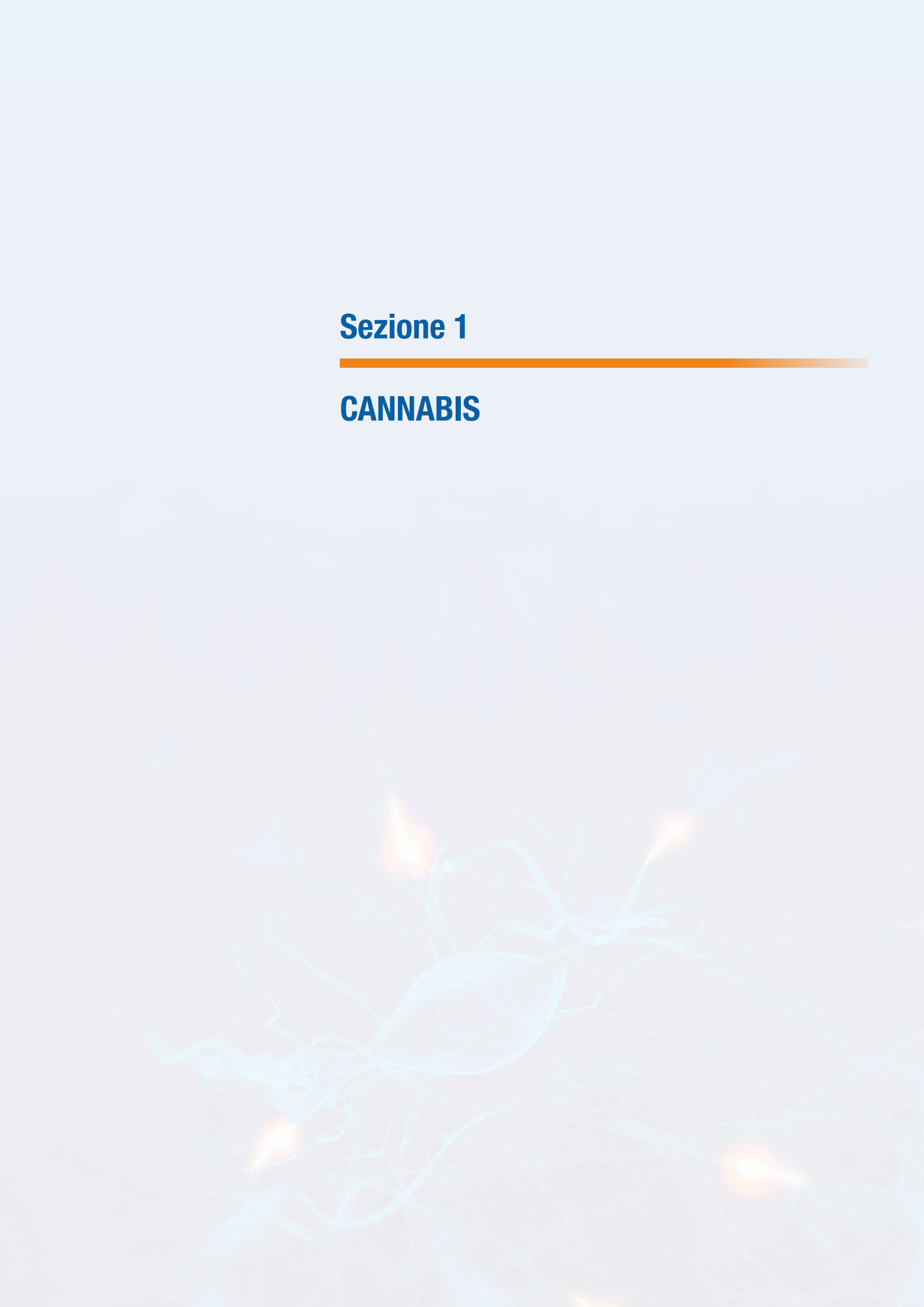


Sezione 1

CANNABIS



2.1.1 Esposizione prenatale alla cannabis: gli effetti sul cervello

Catia Seri¹, Elisa Bellamoli², Franco Alessandrini³, Giada Zoccatelli³, Giovanni Serpelloni⁴

¹ Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida sulle Droghe, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma

² Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona

³ Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

⁴ Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma

1. Esposizione intrauterina alla cannabis

[Introduzione](#)

La cannabis e i suoi derivati sono sostanze assunte dai giovani in numerosi paesi nel mondo. Tra i consumatori molto spesso sono incluse anche giovani donne in età fertile che potenzialmente potrebbero essere in stato di gravidanza. Purtroppo, come riportato da vari studi (Fried PA & Smith AM, 2001), nei Paesi occidentali la cannabis risulta essere tra le droghe illecite più abusate dalle donne in gravidanza, con conseguente esposizione prenatale del feto a tali sostanze. L'esposizione del feto alla cannabis espone il cervello del nascituro, in fase di sviluppo, a gravi danni fisiologici e neurologici e le cui conseguenze possono protrarsi per tutta la vita (Downer EJ & Campbell VA 2010, Trezza , et al. 2008; Fernandez-Ruiz J et al., 2000; 3. Day NL et al., 1994; Fried PA & Watkinson B, 1990, 1992, 2000; 2001; Fried PA et al., 1992, 1998, 2003; Goldschmidt L et al., 2000, 2004, 2008; Richardson GA et al., 1995, 2002).

Inoltre, la nocività e la pericolosità dell'esposizione alla cannabis vengono aggravate dal fatto che, sempre più frequentemente, sul mercato illecito vengono immessi sia prodotti a base di particolari specie di cannabis, con percentuali di principio attivo (delta-9-tetraidrocannabinolo o THC) anche 10 volte superiore rispetto alla cannabis tradizionale, sia miscele vegetali contenenti cannabinoidi sintetici molto più potenti del THC. Questi prodotti hanno effetti neurotossici così potenti da costituire un rischio elevato di danni al Sistema Nervoso Centrale (SNC). Nelle donne in gravidanza questo rischio si ripercuote drammaticamente sulla salute del nascituro.

Nell'uomo, è noto che il sistema endocannabinoide ricopre un ruolo cruciale nello sviluppo del SNC perché modula le decisioni sulla sorte delle cellule nei progenitori neurali e influenza la migrazione, la sopravvivenza, e la differenziazione dei neuroni (Harcany T et al., 2008). Inoltre, esiste una forte relazione mesocorticolimbica tra lo sviluppo del sistema endocannabinoide ed i sistemi neuronali rilevanti per l'umore, la cognizione, la ricompensa ed il comportamento finalizzato ad uno scopo. Nel cervello di un feto umano, infatti, a metà della gestazione i recettori cannabinoidi sono espressi prevalentemente nelle popolazioni di cellule mesocorticolimbiche ed il sistema degli endocannabinoidi è parte integrante della formazione di vie di proiezione e circuiti locali interneurali con le strutture mesocorticolimbiche.

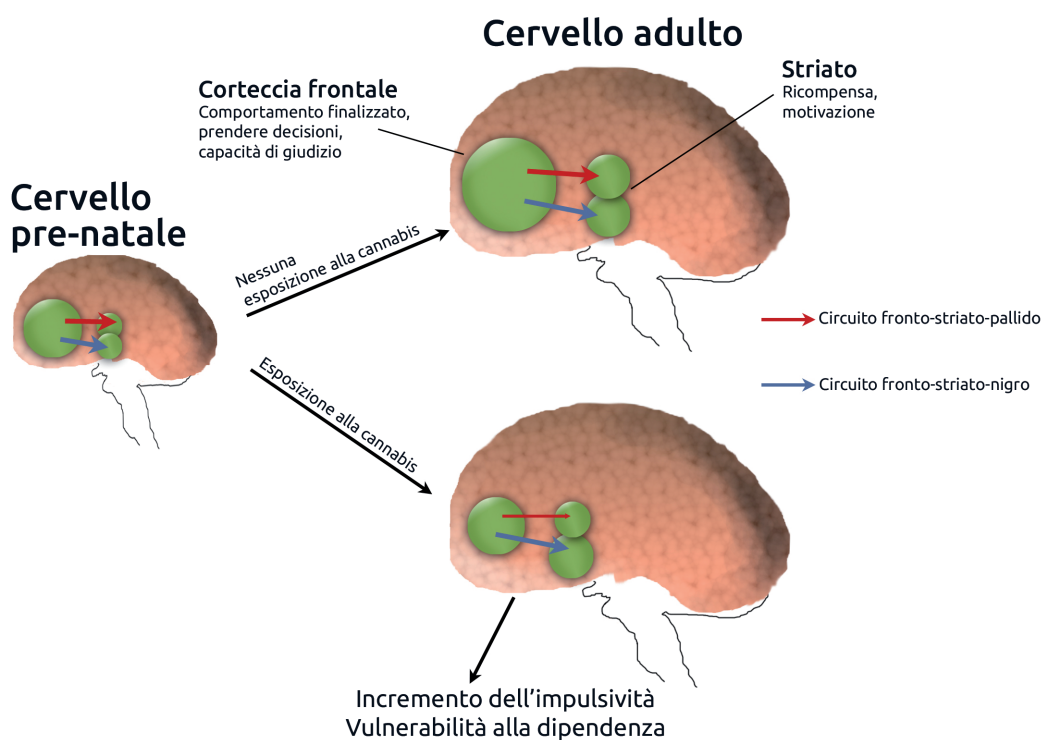
Una review di Jutras-Aswad e colleghi (2009) ha esaminato le conseguenze neurobiologiche dell'esposizione alla cannabis durante la gravidanza e il primo periodo dopo la nascita. Il tema è stato affrontato prendendo in considerazione l'impatto che la cannabis ha sullo sviluppo dei sistemi di neurotrasmettitori rilevanti per i disturbi psichiatrici e la sua asso-

[Il sistema endocannabinoide](#)

ciazione con questi disturbi nel corso della vita. Gli autori sostengono che l'identificazione degli individui a rischio di disturbi psichiatrici potrebbe essere agevolata dallo studio dell'esposizione intrauterina alla cannabis associato allo studio delle mutazioni genetiche dei sistemi neurali, che hanno forti relazioni con le funzioni degli endocannabinoidi, come la dopamina, gli oppioidi endogeni, il glutammato, ed il GABA. Per esempio, varie perturbazioni neuronali a livello dei circuiti dello striato pallido (proencefaline ed il recettore D2 della dopamina), evidenti nel cervello di un feto umano, possono essere alla base di comportamenti impulsivi e di altri disturbi che si manifestano negli adulti esposti all'uso di cannabis durante la vita intrauterina.

Si suppone, infine, che l'esposizione fetale alla cannabis alteri lo sviluppo della corteccia prefrontale e del circuito fronto-striato-pallido, che sottostanno al controllo inibitorio (Jutras-Aswad D et al., 2009) (Figura 1).

Figura 1 - Diagramma concettuale che mostra gli effetti ipotizzati dell'esposizione prenatale alla cannabis sull'organizzazione funzionale delle vie frontostriate e le conseguenze comportamentali associate. Si ipotizza che l'esposizione del feto alla cannabis alteri lo sviluppo della corteccia prefrontale e del circuito fronto-striato-pallido, che sottostanno al controllo inibitorio. Fonte: Jutras-Aswad D et al., 2009.



Espressione genica dell'mRNA per i recettori CB1 nell'area limbica del cervello fetale

La cannabis agisce attivando i recettori cannabinoidi di tipo 1 (CB1) espressi prevalentemente nel Sistema Nervoso Centrale, recettori che sono presenti nel cervello già a livello dello sviluppo fetale. Il primo studio sull'espressione dell'mRNA per i recettori CB1 nel cervello fetale umano (approssimativamente alla ventesima settimana di sviluppo) è stato effettuato con studi di autoradiografia da Wang e collaboratori (Wang X et al, 2003). Dai risultati è emerso che il cervello fetale mostrava delle aree distinte di espressione dell'mRNA per i CB1. L'osservazione più sorprendente è stata la presenza di una intensa espressione genica nella regione ippocampale cornus ammonis e nel gruppo dei nuclei della base del complesso amiloide. Nell'insieme, l'elevata espressione genica nell'ippocampo e nell'amigdala fetale indicano che queste strutture limbiche possono essere le più vulnerabili ad una

esposizione prenatale alla cannabis. Ogni alterazione dei circuiti neuronali corticali e delle aree limbiche durante la fase di sviluppo fetale può risentire dunque degli effetti negativi dell'esposizione prenatale alla cannabis con possibili ripercussioni sulle funzioni cognitive dei nati (Wang X et al, 2003).

Uno studio con fMRI (Smith AM et al., 2004) ha esaminato le alterazioni del funzionamento neuronale in 31 adolescenti di età compresa tra i 18 e i 22 anni (età media 21 anni) esposti in fase prenatale alla marijuana, assunta dalle rispettive madri durante la gravidanza. Lo studio ha seguito lo sviluppo cognitivo dei ragazzi fino ai venti anni. Sono stati raccolti dati sul tipo di esposizione prenatale alla droga, sulle abilità cognitive e comportamentali sviluppate dall'infanzia all'età adulta e l'eventuale utilizzo di droghe tra i ragazzi. La fMRI ha studiato la performance cognitiva dei partecipanti durante l'esecuzione di un compito Go/NoGo, necessario all'attivazione dei circuiti mentali coinvolti nell'inibizione dei comportamenti (Figura 2). L'esposizione prenatale alla droga ha comportato un'aumentata attività neurale nella corteccia prefrontale bilaterale e nella corteccia pre-motoria destra durante il compito (Figura 3). Vi è stata inoltre un'attenuata risposta neuronale nel cervelletto sinistro. E' stata infine osservata una relazione positiva tra l'attività nella corteccia prefrontale bilaterale e la quantità di marijuana a cui i soggetti erano stati esposti in fase prenatale.

Effetti sulla
corteccia
prefrontale
e alterazioni
dell'inibizione
comportamentale

Figura 2 - Le linee blu evidenziano le aree cerebrali dove il decremento dell'attività neurale era correlato significativamente all'aumento dell'esposizione prenatale alla marijuana nell'analisi del cervello durante un compito Go/NoGo. Fonte: Smith AM et al., 2004.

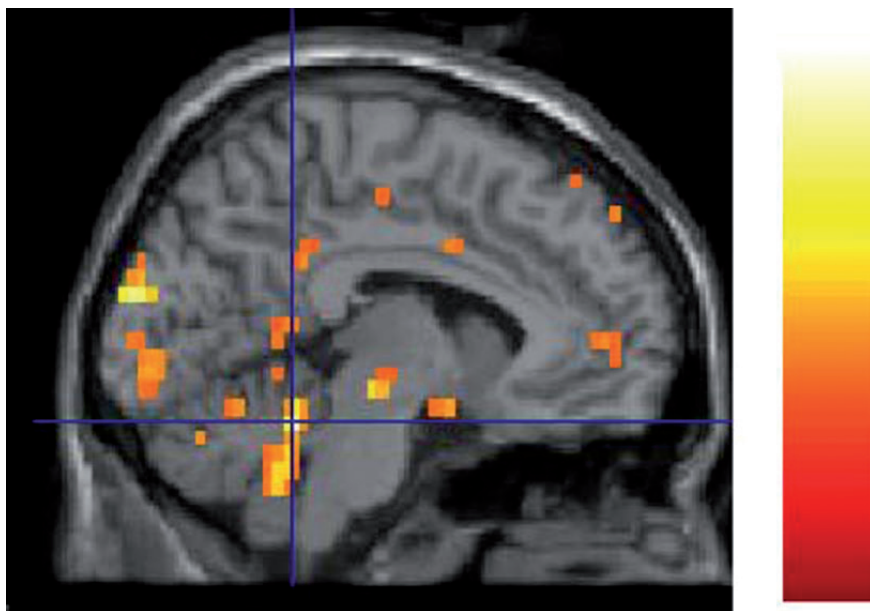
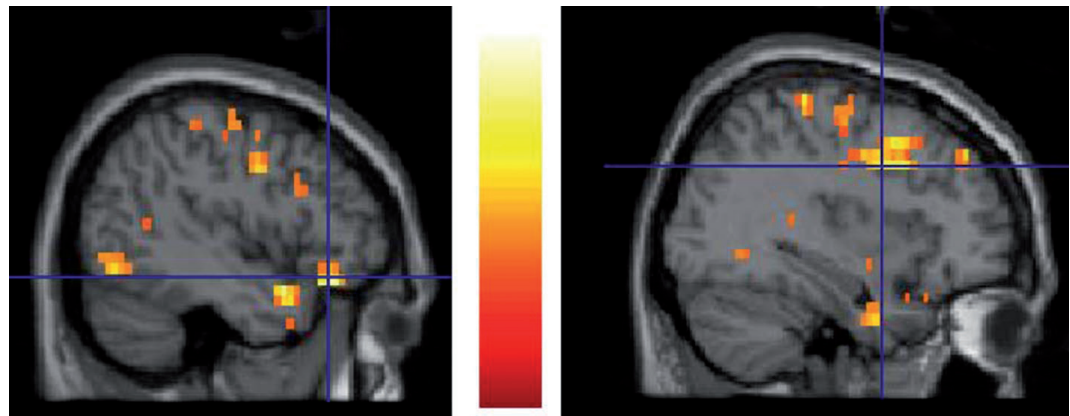


Figura 3 - Le linee blu evidenziano le aree cerebrali identificate come ROI (regioni di interesse) dove l'aumento dell'attività neurale era correlato significativamente all'aumento dell'esposizione prenatale alla marijuana durante il compito assegnato. (A) Voxel significativamente più attivato nel giro frontale orbitale laterale sinistro secondo le coordinate $x,y,z = -45,30,5$ (valore di $Z = 4.25$; dimensioni del cluster = 15 voxels e $P = 0.045$). (B) Voxel significativamente più attivato nella corteccia pre-motoria destra secondo le coordinate $x,y,z = 36,9,45$ (valore di $Z = 3.01$; dimensioni del cluster = 21 voxels e $P = 0.022$). I riferimenti spaziali dei voxel sono stati espressi secondo le coordinate standard di riferimento MNI. Fonte: Smith AM et al., 2004.



I risultati di fMRI dimostrano che l'esposizione prenatale alla marijuana, spesso accompagnata anche da esposizione a nicotina, caffeina e alcol, è collegata a modifiche nell'attività neurale durante le risposte d'inibizione comportamentale, visibili fino dalla giovane età. Gli autori ipotizzano che l'esposizione prenatale alla marijuana comporterebbe un ritardo nello sviluppo delle interconnessioni neuronali della corteccia prefrontale, possibilmente dovuto ad una modifica dei siti dei recettori cannabinoidi fetali (Smith AM et al., 2004).

Effetti sulla
corteccia
prefrontale e
alterazioni della
memoria di lavoro
visuo-spaziale

Successivamente, su un analogo campione di soggetti, Smith e collaboratori (2006) hanno dimostrato con un altro studio in fMRI che l'esposizione prenatale alla marijuana ha conseguenze neurofisiologiche che perdurano nel tempo fino all'età adulta. Gli autori hanno osservato effetti significativi nella corteccia prefrontale, nel giro ippocampale, nel putamen, nel cuneo e nel cervelletto durante l'esecuzione di un compito per valutare le funzioni esecutive (visuospatial 2-back task). Risultati relativi alla PFC hanno mostrato che all'aumentare della quantità di marijuana a cui erano stati esposti i feti si osservava una significativa diminuzione dell'attività neurale nelle aree cerebrali di destra (Figura 4) e un aumento significativo dell'attività in quelle di sinistra (Figura 5).

Figura 4 - Le linee blu e le linee circolari bianche evidenziano le aree cerebrali dove è stata osservata, durante l'esperimento, una relazione negativa significativa tra l'attività neurale e l'aumento dell'esposizione prenatale alla marijuana nel confronto '2-Back minus Match to Centre'. Tutte le regioni sono nella parte destra del cervello A. corteccia premotoria, B. ippocampo, C. corteccia visiva, D. corteccia prefrontale mediale. Fonte: Smith AM et al., 2006.

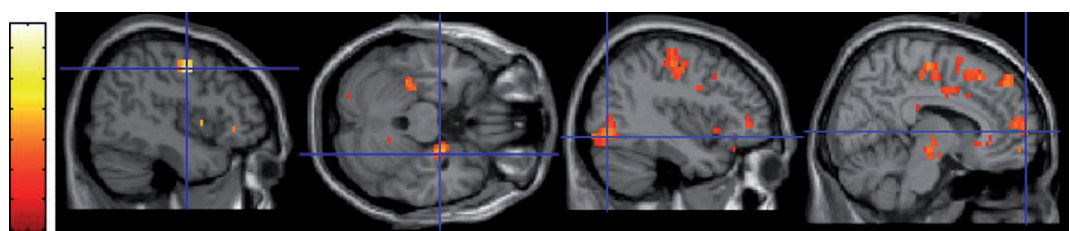
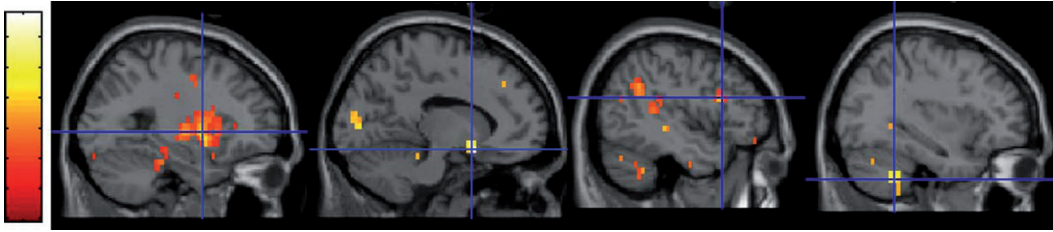


Figura 5 - Le linee blu e le linee circolari bianche evidenziano le aree cerebrali dove è stata osservata, durante l'esperimento, una relazione positiva tra l'attività neuronale e l'aumento dell'esposizione prenatale alla marijuana. Tutte le regioni sono nella parte sinistra del cervello A. putamen, B. giro frontale mediale, C. corteccia prefrontale dorsolaterale, D. cervelletto. Fonte: Smith AM et al., 2006.



I risultati dello studio sono consistenti con l'ipotesi secondo la quale l'esposizione prenatale alla marijuana interessa il sistema neuronale coinvolto nelle funzioni esecutive, specificatamente a livello della corteccia prefrontale (Smith AM et al., 2006).

2. Conclusioni

In letteratura sono ancora scarsi i dati che documentano le variazioni strutturali cerebrali in seguito all'esposizione prenatale alla cannabis, anche a causa delle difficoltà tecniche e della complessità di studio del cervello fetale. Tuttavia, diversi studi clinici hanno evidenziato come, l'esposizione prenatale alla cannabis, conduca a deficit delle funzioni esecutive in aree cerebrali complesse portando i ricercatori ad ipotizzare che gli effetti dell'esposizione sulle funzioni cognitive superiori siano mediati preferenzialmente attraverso la corteccia prefrontale e le sue connessioni con altre parti del cervello (Derauf C et al. 2009 e riferimenti bibliografici in esso contenuti).

I dati disponibili, da studi epidemiologici sull'uomo e da studi su animali rispetto all'esposizione prenatale alla cannabis, sottolineano l'importanza del sistema di segnalazione endocannabinoide nel modulare lo sviluppo cerebrale. Una migliore comprensione del funzionamento di questo sistema potrà contribuire a definire i cambiamenti molecolari che sottendono alle variazioni neurocomportamentali osservate nei neonati sottoposti ad esposizione prenatale alla cannabis e l'impatto sul neurosviluppo delle interferenze prodotte dalle droghe sul sistema endocannabinoide durante la gravidanza (Chia-Shan Wu et al., 2011).

Bibliografia

1. Chia-Shan Wu, Christopher P Jew & Hui-Chen Lu. Lasting impacts of prenatal cannabis exposure and the role of endogenous cannabinoids in the developing brain. *Future Neurol.* (2011) 6(4), 459–480.
2. Downer EJ, Campbell VA. Phytocannabinoids, CNS cells and development: A dead issue? *Drug Alcohol Rev* 2010;29:91–98.
3. Day NL, Richardson GA, Goldschmidt L, Robles N, Taylor PM, Stoffer DS, et al. (1994). Effect of prenatal marijuana exposure on the cognitive development of offspring at age three. *Neurotoxicology and Teratology*, 16, 169-175.
4. Derauf C, Minal Kekatpure M, Neyzi N, Lester B, Kosofsky B. Neuroimaging of Children Following Prenatal Drug Exposure. *Semin Cell Dev Biol.* 2009 June ; 20(4): 441–454. doi:10.1016/j.semcdb.2009.03.001.
5. Fernandez-Ruiz J, Berrendero F, Hernandez ML, Ramos JA. (2000) The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci.* 23, 14-20.
6. Fried, PA., Smith, A.M. (2001). A literature review of the consequences of prenatal exposure: an emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicology and Teratology*; 23, 1-11.
7. Fried PA., Watkinson B. (2001) Differential effects on facets of attention in adolescents prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 23:421-430.
8. Fried PA, Watkinson, B. (1990). 36- and 48-month neurobehavioural follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. *Journal of Developmental and Behavioural Pediatrics*, 11, 49-58.
9. Fried PA, Watkinson B. (2000). Visuo-perceptual functioning differs in 9- to 12-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and Teratology*, 22, 11- 20.
10. Fried PA, Watkinson B, & Gray R. (1992). A follow-up study of attentional behaviour in 6-year-old children exposed prenatally to marijuana, cigarettes, and alcohol. *Neurotoxicology and Teratology*, 14, 299-311.
11. Fried PA, Watkinson B, & Gray R. (1998). Differential effects on cognitive functioning in 9- to 12-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and Teratology*, 20, 293-306.
12. Fried PA, Watkinson B, Gray R (2003) Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 25:427–436.
13. Goldschmidt L, Day NL, & Richardson GA. (2000). Effects of prenatal marijuana exposure on child behaviour problems at age 10. *Neurotoxicology and Teratology*, 22, 325-336.
14. Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD, & Day NL. (2004). Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicology and Teratology*, 26, 521-532.
15. Goldschmidt L, Richardson GA, Willford J, & Day NL. (2008). Prenatal marijuana exposure and intelligence test performance at age 6. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 254-263.
16. Harkany T, Keimpema E, Barabás K, Mulder J. Endocannabinoid functions controlling neuronal specification during brain development. *Mol Cell Endocrinol.* 2008 Apr 16;286(1-2 Suppl 1):S84-90. Epub 2008 Mar 4.
17. Jutras-Aswad D, Di Nieri JA, Harkany T, Hurd YL. Neurobiological consequences of maternal cannabis on human fetal development and its neuropsychiatric outcome. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* Volume 259, Number 7 / October, 2009.
18. Richardson GA, Day NL, Goldschmidt L. (1995) Prenatal alcohol, marijuana, and tobacco use: infant mental and motor development. *Neurotoxicol Teratol* 17:479-487.
19. Richardson GA, Ryan C, Willford J, Day NL, Goldschmidt L. (2002) Prenatal alcohol and marijuana exposure. Effects on neuropsychological outcomes at 10 years. *Neurotoxicol Teratol* 24:309–320.
20. Smith, A.M., Fried, P.A., Hogan, M.J., Cameron, I. (2004). Effects of prenatal marijuana on response inhibition: An fMRI study in young adults. *Neurotoxicology and Teratology*, 26, 533-542.
21. Smith AM, Fried PA, Hogan MJ, Cameron I. (2006). Effects of prenatal marijuana on visuospatial working memory: An fMRI study in young adults. *Neurotoxicology and Teratology*, 28, 286-295.
22. Trezza V, Cuomo V, Vanderschuren LJMJ (2008) Cannabis and the developing brain: Insights from behaviour. *European Journal of Pharmacology* 585 441-452.
23. Wang X, Dow-Edwards D, Keller E, Hurd YL. Preferential limbic expression of the cannabinoid receptor mRNA in the human fetal brain. *Neuroscience.* 2003;118(3):681-94.