

14. Effetti dell'uso di cannabis sul Sistema Nervoso Centrale

Bellamoli Elisa ¹, Seri Catia ², Bricolo Francesco ¹, Serpelloni Giovanni ³

¹ Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 Verona - Unità di Neuroscienze

² Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

³ Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

Gli effetti del THC sull'organismo sono dovuti in gran parte alla sua interazione con i recettori cannabinoidi sui quali agiscono anche gli endocannabinoidi, molecole endogene prodotte dal nostro organismo. Il legame del THC con gli stessi recettori che sono naturalmente preposti ad interagire con gli endocannabinoidi, interferisce così con il fisiologico funzionamento corporeo e cerebrale.

La maggior parte degli effetti del THC sono mediati dall'azione agonista sui recettori cannabinoidi. A seconda del tipo cellulare, della dose e dello stato dell'organismo, l'attivazione dei recettori CB può causare una moltitudine di effetti diversi.

Poiché i recettori del sistema endocannabinoide si trovano anche nel Sistema Nervoso Centrale (SNC), composto da encefalo e midollo spinale, il THC e gli altri fitocannabinoidi interagiscono sulle cellule nervose con gli stessi recettori (Figura 1) a cui gli endocannabinoidi si legano, interferendo quindi con i processi in cui questi ultimi sono coinvolti (Tabella 1). Ciò è evidente nell'alterazione dello stato psichico durante l'intossicazione, cioè subito dopo l'assunzione della sostanza (effetti acuti), ma la stimolazione sovralfisiologica del sistema nervoso dovuta all'uso di cannabis può comportare anche effetti negativi (effetti cronici) al cervello.

Conseguenze
dell'uso di
cannabis
sul Sistema
Nervoso
Centrale

Figura 1 - Localizzazione dei siti di legame del THC nell'encefalo. Fonte: National Institute of Drug Abuse (NIDA).

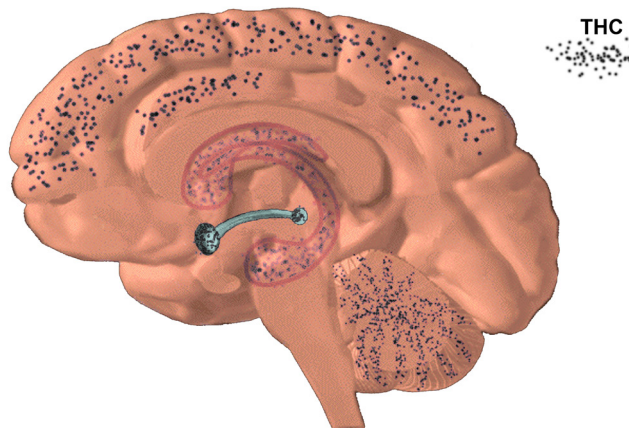


Tabella 1 - Distribuzione dei recettori cannabinoidi nell'encefalo e funzioni associate alle varie regioni. I processi a rischio di compromissione sono quelli che hanno il loro substrato neurale nelle aree in cui sono presenti quantità maggiori di recettori cannabinoidi.

| Regione | Funzioni associate alla regione |
|--|---|
| Regioni nelle quali i recettori dei cannabinoidi sono in abbondanza | |
| Cervelletto | Coordinazione dei movimenti e del mantenimento della postura corporea e dell'equilibrio. |
| Ippocampo | Emozioni, apprendimento e memoria |
| Corteccia cerebrale, soprattutto le regioni cingolate frontali e parietali | Funzioni cognitive superiori: attenzione e funzioni esecutive (memoria di lavoro, decision-making, controllo del comportamento, ecc.) |
| Nucleo accumbens | Gratificazione, motivazione |
| Putamen, globus pallidus, substantia nigra, nucleo entopeduncolare (nuclei della base) | Controllo del movimento |
| Regioni nelle quali i recettori dei cannabinoidi sono concentrati in minor misura | |
| Ipotalamo | Controllo di numerose funzioni fondamentali (ad esempio, regolazione della temperatura corporea e bilancio idrico). L'ipotalamo ha un ruolo chiave anche nei meccanismi della fame e della sete, e nelle funzioni sessuali. |
| Amigdala | Risposta emotiva, paura |
| Tronco cerebrale | Regolazione di funzioni vitali (respiratoria, cardiovascolare e gastrointestinale) e del ciclo sonno-veglia, controllo della motilità oculare e della motilità riflessa indotta da stimoli visivi e uditivi |
| Nucleo del tratto solitario | Sensibilità viscerale, nausea e vomito |

La maturazione
cerebrale

E' utile sottolineare che il cervello è un organo che inizia lo sviluppo nel periodo prenatale e continua la sua maturazione dopo i 20 anni. I minorenni si trovano, quindi, in un periodo critico per quanto riguarda lo sviluppo cerebrale e per questo motivo risulta di fondamentale importanza cercare di

evitare che il cervello sia esposto alla cannabis ed a qualsiasi altra sostanza d'abuso. Due sono i periodi in cui il cervello dei minorenni può venire esposto alla cannabis: il periodo prenatale (a causa del consumo di cannabis da parte della madre) e post natale, in particolare l'adolescenza (età in cui generalmente avviene il primo contatto).

Gli studi sugli effetti cognitivi dell'uso di cannabis riportano deficit nell'attenzione sostenuta, nell'apprendimento, nella memoria, nella flessibilità mentale e nella velocità di processamento delle informazioni (Fletcher et al. 1996, Pope & Yurgelun-Todd 1996, Solowij et al. 2002). L'associazione di questi danni neuropsichici con l'uso cronico di cannabis è biologicamente plausibile: le aree dell'encefalo primariamente coinvolte con queste forme di funzionamento cognitivo includono la corteccia prefrontale, l'ippocampo e il cervelletto. E' stato da tempo dimostrato che l'uso di cannabis altera il funzionamento di queste aree cerebrali ricche di recettori cannabinoidi (Herkenham et al. 1990).

Effetti cognitivi

Mentre la letteratura sui danni provocati dalla cannabis sul cervello dell'adulto è piuttosto ampia, gli studi sugli effetti di questa sostanza sul cervello degli adolescenti sono più sporadici, ma la ricerca in questo settore si è ampliata recentemente da quando vi è la possibilità di avvalersi di moderne tecnologie, come le neuroimmagini, tecniche non invasive che consentono di esaminare la struttura ed il funzionamento cerebrale.

Il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM IV-TR) dell'American Psychiatric Association (APA) distingue i Disturbi Correlati alla Cannabis in Disturbi da Uso di Cannabis e Disturbi indotti da Cannabis (Tabella 2). I criteri per definire le manifestazioni di Abuso e Dipendenza da Cannabis sono i medesimi delle altre sostanze.

Tabella 2 - Elenco dei Disturbi correlati alla Cannabis secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM IV-TR) dell'American Psychiatric Association (APA).

| | |
|-------------------------------------|---|
| Disturbi da Uso di Cannabis | - Abuso di cannabis |
| | - Dipendenza da cannabis |
| Disturbi Indotti da Cannabis | - Intossicazione da cannabis |
| | - Intossicazione da cannabis, con alterazioni percettive |
| | - Delirium da intossicazione da cannabis |
| | - Disturbo d'ansia indotto da cannabis |
| | - Disturbo psicotico indotto da cannabis, con allucinazioni |
| | - Disturbo correlato a cannabis non altrimenti specificato |

Effetti acuti

Secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM IV-TR) dell'American Psychiatric Association (APA) la caratteristica essenziale dell'intossicazione da cannabis è la presenza di modificazioni comportamentali disadattive o psicologiche clinicamente significative, che si sviluppano durante, o poco dopo, l'assunzione di cannabis (Tabella 3).

THC e alterazione dei neurotrasmettitori

Tabella 3 - Criteri diagnostici per intossicazione da cannabis secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM IV-TR) dell'American Psychiatric Association (APA).

Criteri diagnostici per l'Intossicazione da Cannabis:

- | | |
|----|--|
| A. | Uso recente di Cannabis |
| B. | Modificazioni maladattive comportamentali o psicologiche clinicamente significative (per es., compromissione della coordinazione motoria, euforia, ansia, sensazione di rallentamento del tempo, deficit della capacità critica, ritiro sociale) |
| C. | Due (o più) dei seguenti segni, che si sviluppano entro 2 ore dall'assunzione della Cannabis: |
| | 1) iperemia congiuntivale |
| | 2) aumento dell'appetito |
| | 3) secchezza delle fauci |
| | 4) tachicardia |
| D. | I sintomi non sono dovuti ad una condizione medica generale e non risultano meglio spiegati con un altro disturbo mentale |

Il THC ed il suo metabolita attivo, agendo sul Sistema Nervoso Centrale e modificando il turnover di molti neurotrasmettitori quali la noradrenalina, la dopamina, la serotonina e l'acetilcolina, inducono i seguenti effetti:

- un senso di elevato benessere (con cui tipicamente inizia l'intossicazione);
- aumento del tono dell'umore,
- euforia con risate inadeguate e abbondanti;
- loquacità;
- sedazione;
- rilassamento;
- letargia;
- disturbi delle capacità cognitive (ad esempio, memoria a breve termine, capacità critica, problem solving);
- disturbi motori;
- disturbi delle abilità psicomotorie (ad esempio, la compromissione della coordinazione dei movimenti e l'aumento del tempo di reazione che interferiscono con la prestazione alla guida di un automobile);
- disturbi delle capacità percettive sensoriali (alterata percezione dello spazio, sensazione di rallentamento del tempo, e in genere aumentata sensibilità verso gli stimoli esterni: fa vedere nuovi dettagli e fa sembrare i colori più brillanti);
- modificazione dello stato di coscienza (il mondo viene visto come in sogno, il fluire delle idee aumenta);
- può presentarsi una psicosi tossica acuta con alterazioni gravi delle percezioni (illusioni e allucinazioni);
- possono verificarsi stati d'ansia e attacchi di panico (i consumatori occasionali senza esperienza hanno maggiori probabilità di avvertire sintomi d'ansia rispetto ai consumatori abituali);
- occasionalmente si verificano disforia (alterazione dell'umore in senso depressivo, accompagnato da agitazione e irritabilità) o ritiro sociale.

Questi effetti psicoattivi sono accompagnati da due o più dei seguenti sintomi, che si sviluppano entro 2 ore dall'assunzione della sostanza:

- arrossamento degli occhi,
- aumento dell'appetito,
- secchezza della bocca,
- aumento della frequenza dei battiti cardiaci.

Quando la cannabis viene fumata, il THC passa rapidamente dagli alveoli polmonari al flusso sanguigno, che lo porta agli organi di tutto il corpo, incluso il cervello, così l'intossicazione si sviluppa entro pochi minuti e l'effetto è più intenso. Se la sostanza viene assunta per via orale, gli effetti acuti possono essere visibili dopo qualche ora.

L'intensità e la qualità delle modificazioni psicologiche o comportamentali dipende:

- dalla dose;
- dalle altre sostanze assunte in associazione (ad esempio, alcol o altre droghe);
- dalle caratteristiche individuali del soggetto, come il tasso di assorbimento, la tolleranza e la sensibilità agli effetti della sostanza;
- dal carattere del soggetto e dall'ambiente in cui si trova, ossia se la persona è da sola o in compagnia.

Quando la Cannabis viene fumata, gli effetti euforizzanti compaiono entro qualche minuto, raggiungono un picco entro 30 minuti e durano 2-4 ore; alcuni degli effetti motori e cognitivi durano 5-12 ore.

La biodisponibilità del THC è circa il 30% (McGilveray 2005). Poiché la maggior parte dei cannabinoidi, incluso il THC, sono liposolubili, vengono assorbiti dai tessuti del corpo e successivamente rilasciati lentamente nel sistema circolatorio. Gli effetti della cannabis, quindi, possono occasionalmente persistere o ripresentarsi per 12-24 ore a seguito del lento rilascio di sostanze psicoattive dal tessuto adiposo (DSM IV-TR, 2002).

Dato che queste sostanze sono liposolubili, persistono nei liquidi organici per lunghi periodi di tempo (circa 40 giorni) e vengono espulse lentamente.

Le analisi di routine per i cannabinoidi, in soggetti che fanno uso occasionale di cannabis, possono risultare positive per 7-10 giorni. Studi clinici hanno riportato che le urine di coloro che fanno uso cronico di cannabis risultano positive ai cannabinoidi per molte settimane dopo l'interruzione dell'uso (Ellenhorn et al. 1997).

La presenza di THC e dei suoi metaboliti nel plasma umano può durare per molti giorni o settimane dopo l'assunzione (Gilman et al. 1985).

Durata
degli effetti

Reperti di
laboratorio
associati

Effetti cronici

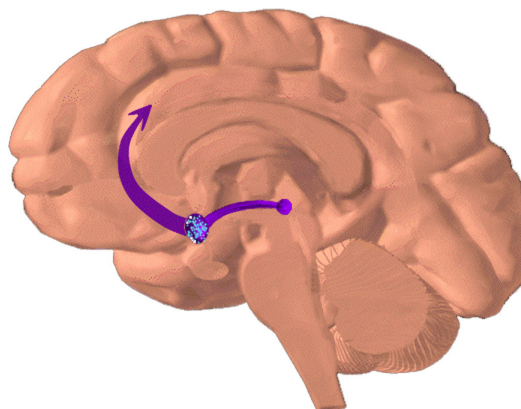
Il THC, come abbiamo già detto, induce una modulazione sovralfisiologica del sistema endocannabinoide e, col tempo, può produrre effetti negativi sul sistema nervoso; esso inoltre può contribuire ad una dipendenza. I processi a rischio di compromissione sono quelli che hanno come substrato neurale le aree in cui sono presenti i recettori cannabinoidi.

Effetti cronici dei
cannabinoidi
esogeni sul
sistema nervoso

THC, sistema
cannabinoide
endogeno e
sistema della
gratificazione

Una caratteristica fondamentale di tutte le sostanze che creano dipendenza è la capacità di aumentare i livelli di un particolare neurotrasmettitore, la dopamina, in una struttura del cervello chiamata nucleo accumbens, ed in particolare nello shell di tale struttura, che si trova nel corpo striato. L'intensificata trasmissione di dopamina nel cosiddetto sistema della gratificazione durante l'uso della sostanza è ritenuta la causa dell'effetto piacevole percepito dal soggetto e dell'innescare del meccanismo che motiva il comportamento di ricerca della droga (Gessa et al., 1998). In un recente studio è stato dimostrato che anche il THC induce la liberazione di dopamina nel corpo striato in organismi umani (Figura 2). I risultati di questa ricerca suggeriscono che la cannabis porti a rischio di dipendenza, e implicano che il sistema endocannabinoide sia coinvolto nella regolazione del rilascio della dopamina nello striato (Bossong et al. 2009).

Figura 2 - Il legame del THC nel nucleo accumbens e l'attivazione del sistema della ricompensa. Come risultato dell'azione del THC nel nucleo accumbens si riscontra un incremento degli impulsi che lasciano il nucleo accumbens per attivare il sistema della ricompensa. Fonte: *National Institute of Drug Abuse (NIDA)*.



Dipendenza da
cannabis

L'uso di cannabis a lungo termine può condurre a dipendenza (Gessa et al., 1998). I soggetti con dipendenza da cannabis mostrano un uso compulsivo della sostanza con vari problemi associati.

Diverse sostanze d'abuso agiscono sul sistema mesolimbico dopaminergico, un insieme di neuroni che si trovano in una parte del cervello chiamata mesencefalo le cui fibre innervano alcune aree del sistema limbico. In uno studio italiano, Diana e collaboratori (M. Diana et al. 1998) hanno voluto investigare se i neuroni del sistema mesolimbico dopaminergico, in particolare, fossero coinvolti nel meccanismo biologico dell'astinenza, dopo un'esposizione cronica alla cannabis. Lo studio è stato effettuato su ratti di laboratorio: 20 ratti sono stati esposti per 6,5 giorni a 2 iniezioni giornaliere di Delta9-tetrahydrocannabinolo (Delta9-THC), il principale elemento psicoattivo di hashish e marijuana. Un sottogruppo di 10 ratti ha invece ricevuto un antagonista cannabinoide, l'SR 141716A. E' stata successivamente verificata la presenza della sindrome di astinenza in entrambi i gruppi, attraverso una registrazione elettrofisiologica dei neuroni nell'area tegmentale ventrale e nel nucleo accumbens. Entrambi i gruppi hanno mostrato una riduzione

dell'attività neurale e dei livelli di dopamina. La somministrazione di Delta9-THC ai ratti spontaneamente in astinenza riportava la normale attività neurale. Viceversa, la somministrazione di SR 141716A provocava un'ulteriore diminuzione dell'attività spontanea nei ratti esposti ai cannabinoidi; l'effetto non si verificava tuttavia nei ratti di controllo. Questi dati dimostrano che l'astinenza data dalla somministrazione di cannabinoidi è collegata ad una riduzione della trasmissione dopaminergica nel sistema limbico, questi cambiamenti nella plasticità neuronale giocano un ruolo fondamentale per spiegare il fenomeno del craving e delle ricadute nella dipendenza da sostanze stupefacenti.

Nei soggetti che usano cronicamente la cannabis è stata riferita tolleranza per la maggior parte degli effetti della sostanza (DSM IV-TR, 2002); vi è generalmente la tendenza ad aumentare la dose, anche se con la cannabis si verifica il fenomeno della tolleranza inversa: dopo un uso abituale prolungato si determina una ipersensibilità alla sostanza psicoattiva per cui anche piccole dosi producono paradossalmente effetti tossici molto pronunciati. Ciò probabilmente avviene a causa della spiccata lipofilia dei principi psicoattivi della cannabis, che si depositano nei tessuti cerebrali ed adiposi, e vi permangono per lungo tempo.

Sintomi di una possibile astinenza (per esempio, umore irritabile, o ansioso, accompagnato da modificazioni fisiche come tremore, sudorazione, nausea, modificazione dell'appetito e turbe del sonno) sono stati descritti in associazione all'uso di dosi molto alte (Haney et al., 1999; Bundney&Hughes, 2006; Iversen 2003; Quickfall&Crockford 2006).

I soggetti con dipendenza da cannabis possono passare diverse ore al giorno a procurarsi o a consumare la sostanza. Questo spesso interferisce con la vita familiare, la scuola, il lavoro e le attività ricreative; nonostante ciò, essi continuano ad usare abitualmente la cannabis. Le persone con dipendenza da cannabis possono anche persistere nell'uso della sostanza nonostante la consapevolezza di problemi fisici (ad esempio, tosse cronica correlata al fumo) o psicologici (per esempio, sedazione eccessiva da uso ripetuto di dosi elevate) correlati alla sostanza.

L'abuso e la dipendenza da cannabis generalmente si sviluppano in un periodo di tempo esteso sebbene la progressione possa essere più rapida nei giovani con disturbi pervasivi della condotta. La maggior parte di coloro che diventano dipendenti, tipicamente stabilisce una modalità di uso cronico che gradualmente aumenta sia in frequenza che in quantità. Con l'uso cronico, si verifica a volte una diminuzione o una perdita degli effetti piacevoli della sostanza. Le persone che usano regolarmente cannabis spesso riferiscono letargia sia fisica che mentale. Il consumo protratto di cannabis provoca la comparsa di indolenza, improduttività e trascuratezza nell'igiene, sempre più spiccate fino a rendere inaccettabili e impossibili le relazioni sociali. Vi è una sorta di apatia e anedonia, cioè incapacità di provare piacere, anche in circostanze e attività normalmente gratificanti come nutrirsi, dormire, avere contatti sociali e rapporti sessuali. Questi sintomi caratterizzano quella che viene definita la sindrome amotivazionale connessa al fumo di marijuana e nei giovani questi sintomi possono comparire anche dopo breve tempo.

Quando sono assunti in dosi elevate i cannabinoidi hanno effetti psicoattivi che possono essere simili a quelli degli allucinogeni (per esempio, LSD), e i soggetti che utilizzano cannabinoidi possono sperimentare effetti mentali avversi che assomigliano ai "bad trips", espressione gergale che si riferisce agli effetti spiacevoli e negativi conseguenti all'assunzione di sostanza d'abuso,

Decorso



indotti da allucinogeni. Questi effetti variano da livelli moderati di ansia (per es., preoccupazione che la polizia possa scoprire l'uso della sostanza) a gravi reazioni ansiose che assomigliano agli attacchi di panico. Si possono manifestare sospettosità e deliri con allucinazioni. Sono stati riferiti anche casi di depersonalizzazione (sensazione di distacco o estraneità a se stessi) e di derealizzazione (sensazione di percepire in maniera distorta il mondo esterno al soggetto e, a volte, di percepire gli individui conosciuti come estranei) (DSM IV-TR, 2002).

Ipotesi di
alterazioni
cerebrali associate
all'uso di cannabis

Gli studi sugli effetti cognitivi dell'uso di cannabis riportano deficit nell'attenzione sostenuta, nell'apprendimento, nella memoria, nella flessibilità mentale e nella velocità di processamento delle informazioni (Fletcher et al. 1996, Pope & Yurgelun-Todd 1996, Solowij et al. 2002). Alcune recenti ricerche mostrano un ruolo modulatore dell'azione dei cannabinoidi sul funzionamento esecutivo (Pattij et al. 2008). Le funzioni esecutive sono processi cognitivi di ordine superiore (come l'attenzione, la memoria di lavoro, la flessibilità dei comportamenti, la capacità di prendere decisioni, il controllo inibitorio, la pianificazione e la stima del tempo) che esercitano un controllo sul comportamento. Disturbi di queste funzioni caratterizzano una particolare sindrome definita da Shallice e Baddeley (1982) "disesecutiva", che si osserva in persone che hanno riportato lesioni alle strutture prefrontali dorso-laterali (Mazzucchi 2006). Spesso la sindrome disesecutiva si riscontra in soggetti che hanno subito un trauma cranico. Poiché anche i consumatori cronici di cannabis presentano una compromissione dell'attenzione sostenuta, della memoria di lavoro, della capacità di pianificare le azioni necessarie per svolgere un determinato compito, della flessibilità comportamentale, della capacità di prendere decisioni, e del controllo inibitorio del comportamento, è verosimile che anche loro presentino alterazioni cerebrali in tale sede.

I comportamenti inadeguati in difetto come l'inerzia, la demotivazione, l'indifferenza e l'apatia, che caratterizzano la sindrome amotivazionale connessa al fumo di marijuana, sono generalmente associati a modificazioni in sede frontale-mediale, ed è quindi possibile che l'uso di cannabis provochi alterazioni anche in quest'area.

L'associazione tra alterazioni neuropsicologiche e uso di cannabis trovate nei consumatori cronici è biologicamente plausibile (Porath-Waller, 2009b): le aree dell'encefalo primariamente coinvolte con queste forme di funzionamento cognitivo includono la corteccia frontale, l'ippocampo e il cervelletto; è stato dimostrato (Herkenham et al. 1990) che l'uso di cannabis altera il funzionamento di queste aree cerebrali ricche di recettori cannabinoidi.

Effetti dei
cannabinoidi
esogeni sullo
sviluppo
cerebrale

Il sistema nervoso centrale (composto da encefalo e midollo spinale) si sviluppa per un lungo periodo di tempo che va dallo stadio embrionale fino all'età adulta; sia la genesi delle sinapsi che la mielinizzazione (processo in cui gli assoni dei neuroni vengono ricoperti con una guaina mielinica con funzione isolante che rende più veloce ed efficiente la veicolazione dell'informazione) continuano oltre il periodo perinatale (Spear 2000).

I cambiamenti nell'attività del sistema endocannabinoide durante le fasi di alta plasticità neuronale, come il periodo perinatale e adolescenziale, possono avere conseguenze comportamentali di lunga durata (Trezza et al. 2008). I derivati della cannabis sono ampiamente utilizzati ed abusati dai giovani. Le donne che fanno uso della cannabis generalmente sono in età fertile, ed, inoltre, essa è tra le droghe illecite più abusate dalle donne incinta nei Paesi occidentali (Fried & Smith 2001). Questo modello di utilizzo espone poten-

zialmente alla cannabis il cervello in fase di maturazione in due periodi critici dello sviluppo: il periodo perinatale e l'adolescenza.

Nella revisione più recente sull'argomento, E.J. Downer e V.A. Campbell (2010) esaminano l'influenza dei fitocannabinoidi sul destino delle cellule neurali, con particolare accento su come il periodo di esposizione alla marijuana (neonatale vs puberale vs adulti) potrebbe influenzare le attività neurotossiche dei composti fitocannabinoidi. Gli studi citati in questa revisione mostrano che i fitocannabinoidi possono indurre diversi gradi di danno alle cellule del SNC.

Le evidenze in letteratura indicano che l'esposizione ai fitocannabinoidi durante il periodo prenatale, in aggiunta al periodo dell'adolescenza, può alterare la sequenza temporalmente ordinata di eventi che si verificano durante lo sviluppo dei neurotrasmettitori, oltre ad incidere negativamente sulla sopravvivenza e sulla maturazione delle cellule nervose. L'esposizione alla marijuana durante la gravidanza potrebbe avere un impatto negativo sulla struttura del cervello nei primi anni di vita post-natale. Inoltre, l'inizio precoce (prima dei 17 anni) dell'uso di marijuana potrebbe anche avere effetti dannosi sullo sviluppo cerebrale, con rischio di deficit cognitivi e disordini psichiatrici, in particolare la schizofrenia. Il SNC dei neonati e degli adolescenti, dunque, è più suscettibile agli effetti dei fitocannabinoidi.

Per quanto riguarda l'effetto del consumo di marijuana sulla struttura del cervello negli adulti, i dati sono contrastanti e il continuo sviluppo di metodi per valutare se l'uso di cannabis produca cambiamenti morfometrici potrà determinare se si verifichino cambiamenti strutturali (Spiga et al. 2010).

Gli esocannabinoidi potrebbero incidere sull'espressione di geni importanti per lo sviluppo del sistema nervoso, portando a disordini dei neurotrasmettitori e a disturbi comportamentali (Gomez et al. 2003).

Il ruolo dei fitocannabinoidi nel controllo del destino delle cellule neurali è una questione complessa che è influenzata dalla natura dell'insulto (dose, tempo di esposizione e via di assunzione della sostanza), dal tipo di cellule del Sistema Nervoso Centrale, dallo stadio di differenziazione della cellula e dal particolare fitocannabinoide usato.

In relazione alla differenziazione e alla maturità della cellula, l'influenza sullo sviluppo dei fitocannabinoidi, in particolare il THC, di indurre l'attivazione degli eventi intracellulari che culminano nel decesso della cellula è una possibilità da considerare. Si può ipotizzare che quando il cervello immaturo viene esposto ai fitocannabinoidi attraverso l'assunzione di marijuana da parte della madre, un'attivazione aberrante delle vie di segnalazione della morte cellulare potrebbe avere effetti marcati sullo sviluppo e la differenziazione del SNC nel feto (Downer & Campbell 2010).

Secondo Jutras-Aswad (2009), dato che processi dello sviluppo come la selezione dell'obiettivo postsinaptico e la differenziazione funzionale degli assoni in via di sviluppo, avvengono all'inizio del periodo prenatale e necessitano di essere accuratamente orchestrate per garantire il corretto sviluppo del cervello, l'esposizione alla cannabis durante questo periodo critico ha le potenzialità per alterare le connessioni neuronali. L'esposizione alla cannabis, infatti, induce una modulazione sovralfisiologica del sistema endocannabinoide e danneggia la precisione temporale dei meccanismi di comunicazione del sistema stesso; ciò potrebbe alterare la genesi delle sinapsi e lo sviluppo di alcuni circuiti neuronali (Jutras-Aswad et al. 2009).

Sorprendentemente pochi studi si sono occupati di indagare gli effetti sul sistema endocannabinoide dell'esposizione alla cannabis durante lo sviluppo.

Effetti
neurobiologici degli
esocannabinoidi



La maggior parte dei dati disponibili si riferisce agli effetti del THC sui recettori CB1. Nessuno studio ha valutato gli effetti dell'esposizione prenatale al THC sui livelli di anandamide (AEA) e di 2-arachidonoil glicerolo (2-AG), i due principali endocannabinoidi; tuttavia è stato dimostrato che l'assunzione di THC negli adolescenti aumenta la concentrazione di AEA nel nucleo accumbens ed altera la normale correlazione esistente tra AEA e 2-AG nello striato e nella corteccia prefrontale (Ellgren et al. 2008).

Evidenze crescenti sostengono quanto il sistema endocannabinoide abbia un ruolo importante nello sviluppo del SNC. In particolare, in strutture rilevanti per l'umore, la cognizione e la gratificazione, come il sistema mesocorticolimbico. I circuiti neurali mesocorticolimbici rimangono vulnerabili alle disfunzioni nel corso della vita e quindi potrebbero essere sensibili agli eventi dello sviluppo ed agli eventi ambientali stressanti che possono a loro volta influenzare il sorgere ed il corso di disturbi neuropsichiatrici.

I cannabinoidi esogeni potrebbero interferire con i meccanismi di comunicazione neuronale ed interagire con altri sistemi di neurotrasmettitori (Trezza et al. 2008). Ci sono molte evidenze del fatto che l'esposizione agli esocannabinoidi durante periodi critici per lo sviluppo cerebrale possa incidere sullo sviluppo di molti sistemi di neurotrasmettitori. In particolare, alcuni studi hanno dimostrato gli effetti dei cannabinoidi sulla maturazione del sistema colinergico (Fernandez-Ruiz et al. 2000, Garcia-Gil et al. 1997, Hernandez et al. 2000), serotoninergico (Molina-Holgado et al. 1996, 1997), GABAergico (Garcia-Gil et al. 1999), glutamatergico (Suarez et al. 2004) e del sistema degli oppioidi (Fernandez-Ruiz et al. 2004, Kumar et al. 1990, Vela et al. 1998, Wang et al. 2006).

L'impatto potenziale della cannabis sullo sviluppo cerebrale e l'influenza a lungo termine sullo sviluppo, il comportamento e la salute mentale non sono ancora stati ben compresi a causa dei pochi studi scientifici diretti a chiarire questa questione critica. Tuttavia, la conoscenza generata dai dati documenta inequivocabilmente che l'esposizione alla cannabis durante l'inizio dell'ontogenesi non è benigna.

L'impatto patogenetico dei fitocannabinoidi sul SNC è stato sottolineato da una serie di studi epidemiologici e clinici che documentano il comportamento impulsivo, i deficit sociali, i danni cognitivi, il consumo di sostanze d'abuso, e i disordini psichiatrici (ad esempio, schizofrenia, depressione, e ansia) in individui adulti che erano stati esposti alla marijuana durante la vita intrauterina e l'inizio dell'adolescenza (Arsenault et al. 2002, Fried & Watkinson 2001, Huizink et al. 2006, Kandel 2003, Patton et al. 2002, Porath & Fried 2005, Richardson et al. 1995).

Il secondo momento in cui il cervello di un minore può essere esposto alla cannabis è l'adolescenza, attraverso l'uso in prima persona della sostanza.

L'adolescenza contraddistingue un periodo di rapido sviluppo che conduce la transizione dalla fanciullezza all'età adulta, coinvolgendo complessi cambiamenti biologici, psicologici e sociali.

L'esposizione alla cannabis in questo periodo critico dello sviluppo neurale può alterare i processi di maturazione, e il cervello ancora in corso di sviluppo può essere più vulnerabile agli effetti neurotossici.

I cambiamenti cerebrali che avvengono in adolescenza sono correlati a modifiche dell'efficienza e della specializzazione sinaptica (pruning sinaptico) e della mielinizzazione (Yakovlev & Lecours 1967). La riduzione delle sinapsi comporta una diminuzione della materia grigia corticale tramite l'eliminazione di connessioni neurali che appaiono non necessarie (Sowell et al. 2004).

Lo sviluppo
cerebrale in
adolescenza

Durante l'adolescenza, questo sfoltimento delle sinapsi avviene principalmente nella corteccia prefrontale e temporale (Giedd 2004) e nelle strutture sottocorticali come lo striato, il talamo, e il nucleo accumbens (Huttenlocher 1990, Sowell et al. 1999). Inoltre l'encefalo degli adolescenti subisce un aumento di mielinizzazione, concedendo migliore integrità dei tratti di fibre della materia bianca ed efficienza nella conduttività neurale (Huppi & Dubois 2006, Jernigan & Gamst 2005, Pfefferbaum et al. 1994, Sowell et al. 2001). Le aree associative di ordine superiore si sviluppano dopo la maturazione delle aree sensomotorie (Gogtay et al. 2004), fornendo una comunicazione più veloce tra le regioni cerebrali frontali e le aree sottocorticali, e una miglior funzione cognitiva (Luna & Sweeney, 2004).

Una recente revisione degli studi riguardanti il funzionamento neuropsichico, la struttura cerebrale, il funzionamento cerebrale e le misure soggettive ed oggettive del sonno in relazione all'uso di marijuana in adolescenza, è stata svolta da Jacobus e colleghi nel 2009. Le ricerche mostrano leggere ma significative anomalie nel funzionamento neurologico associate al consumo di cannabis in adolescenza. Le conclusioni a cui sono giunti questi autori sono che gli adolescenti che fanno un uso cronico di marijuana tendono a mostrare compromissione nell'attenzione, nell'apprendimento e nella velocità di processamento delle informazioni; aumento della fatica durante l'esecuzione di compiti cognitivi; compromissione negli indicatori oggettivi della qualità del sonno; leggere anomalie nella struttura cerebrale. Alcune anomalie appaiono persistere dopo un mese di astinenza, ma sembrano risolversi in tre mesi se l'astinenza viene mantenuta.

Gli effetti dell'uso di cannabis in adolescenza

L'uso di marijuana in adolescenza è stato associato con un aumentato rischio di futuri disordini depressivi o d'ansia (Rey et al. 2004; Substances Abuse and Mental Health Services Administration, 2007). Alcuni recenti studi longitudinali suggeriscono che l'uso cronico di cannabis aumenta il rischio di sviluppare sintomi depressivi, ansiosi e maniacali, depressione maggiore e disturbo bipolare, e che questo rischio sembra più grande per i consumatori abituali che iniziano a fare uso di cannabis prima dei 15 anni (Hayatbakhsh et al 2007, Henquet et al. 2006, van Laar et al 2007).

Aumentato rischio di disordini depressivi e ansia

Alcuni studi hanno osservato un effetto maggiore della cannabis sugli esiti psicotici tra gli individui che hanno usato cannabis per la prima volta prima dei 16 anni, rispetto a quelli che hanno iniziato più tardi (Arseneault et al. 2002, Stefanis et al 2004).

Inoltre, durante l'intossicazione da cannabis, i ragazzi hanno un'alterata capacità di giudizio che può contribuire alla messa in atto di comportamenti a rischio (Gruber & Pope 2002). I ragazzi che assumono cannabis hanno un rischio più alto di ridotte performance scolastiche, abbandono scolastico e futura disoccupazione (Lynskey & Hall 2000).

Nell'ultimo decennio, diversi studi e rassegne hanno presentato dati relativi alle funzioni cognitive risultate alterate in conseguenza all'uso di cannabis fino, in media, ad un mese di astinenza (ad esempio, Jacobus et al. 2009; Bava et al. 2009; Ramaekers et al. 2008; Piechatek et al. 2009; Solowij & Battisti 2008). Nel tentativo di ricercare un quadro comune, si può riassumere che le funzioni cognitive risultate più compromesse a partire dalle prestazioni a test neuropsicologici sono l'attenzione (divisa e sostenuta), l'apprendimento e la memoria (working memory verbale e spaziale, memoria a breve e lungo termine nei suoi vari meccanismi, ad es. codifica, immagazzinamen-

Effetti cognitivi dell'uso di cannabis



to, manipolazione, recupero). In altre parole, l'uso della cannabis danneggia la capacità di focalizzare e spostare l'attenzione da uno stimolo all'altro, e quella di memorizzare eventi e rievocarli in seguito. Risultano compromesse anche le funzioni esecutive (fluenza verbale, processi di inibizione, capacità di pianificazione e sequenziamento, problem solving, decision making), la velocità di elaborazione e la velocità psicomotoria. Alcuni deficit sembrano essere persistenti anche dopo l'intossicazione. Gli effetti sulle varie funzioni dopo circa un mese di astinenza dall'assunzione della sostanza sembrano rientrare. Inoltre è stato descritto (Ramaekers et al, 2008) che la storia d'uso della sostanza determina la risposta a livello cognitivo e comportamentale ad ogni singola dose assunta. Sembra che i consumatori occasionali di cannabis nell'ambito di una valutazione durante l'intossicazione acuta, presentino prestazioni peggiori in un compito che coinvolge il controllo percettivo-motorio e l'attenzione divisa oltre che l'inibizione motoria, rispetto a chi consuma cannabis in modo più pesante.

Le evidenze suggeriscono che gli individui che iniziano a consumare cannabis in età precoce possono essere più vulnerabili a deficit neuropsicologici duraturi rispetto ai soggetti che hanno iniziato ad usarla successivamente (Porath-Waller 2009).

Cannabis e memoria

Numerose prove scientifiche, derivanti da studi condotti su consumatori di cannabis in uno stato di assenza di intossicazione (lontano dall'assunzione), dimostrano che l'uso di cannabis nel lungo periodo è associato ad un danneggiamento delle funzioni mnestiche. Recentemente è stato identificato il meccanismo tramite cui il THC altera la memoria a lungo termine attraverso i recettori CB1 dell'ippocampo (Puighermanal 2009).

Da una revisione di studi condotti sugli effetti cronici del consumo di cannabis sulla memoria (Solowij 2008) emerge che i consumatori cronici, in uno stato di disintossicazione, mostrano un effetto immediato sulla memoria di lavoro (working memory) e sulla memoria episodica verbale (rievocazione consapevole di fatti). In particolare, sono stati evidenziati un ritardo nel richiamo di informazioni verbali, una difficoltà di recupero dei ricordi e una difficoltà ad elaborare i contenuti della memoria di lavoro. Il deterioramento delle funzioni mnestiche persiste anche dopo la fase acuta di intossicazione e dipende da numerosi fattori, quali la frequenza d'assunzione, la durata del consumo, la dose assunta, l'età di primo inizio. La complessiva somiglianza riscontrata tra gli effetti acuti e cronici, suggerisce un potenziale effetto residuale associato ad uno stato di intossicazione cronica.

Studi sulle conseguenze cognitive del consumo di cannabis in adolescenza

Ogni deficit cognitivo prodotto dall'assunzione di cannabis in adolescenza può avere implicazioni non favorevoli per il successivo funzionamento in ambito scolastico, lavorativo e sociale anche in età adulta.

Studi su adolescenti che hanno fatto un uso frequente di cannabis hanno evidenziato compromissioni nell'apprendimento e nella memoria di lavoro fino a sei settimane dopo l'astinenza dal consumo della sostanza, suggerendo alterazioni che permangono nel tempo (Schweinsburg 2008). Uno studio (Medina et al. 2007) ha esaminato il funzionamento neuropsicologico dopo circa un mese di astinenza da marijuana in 65 adolescenti tra i 16 e i 18 anni. Essi sono stati confrontati con un gruppo di controllo formato da loro coetanei. Gli adolescenti che avevano fatto uso di marijuana, rispetto ai coetanei del gruppo di controllo, hanno mostrato una minor velocità psicomotoria, e prestazioni più scarse di attenzione, memoria episodica, pianificazione e sequenziamento delle attività. Quindi anche dopo un mese di astinenza, i

ragazzi che hanno usato marijuana manifestano deficit neuropsicologici.

Harvey e colleghi (2007) hanno trovato che gli adolescenti che fanno un uso regolare di marijuana hanno performance peggiori nei test di attenzione, memoria non-verbale, e apprendimento, e più giorni di uso di cannabis nell'ultimo mese predicono prestazioni più scarse nelle funzioni esecutive e nei test di working memory.

Lane e collaboratori (2007) hanno trovato che coloro che fanno un uso intenso della sostanza dimostrano maggior perseverazione negli errori in un compito di problem solving, rispetto a coetanei che fanno un uso minimo della sostanza.

In una ricerca longitudinale che ha esaminato adolescenti con storia di uso di sostanze, un uso cumulativo maggiore di marijuana lungo un periodo di follow up di 8 anni ha predetto la diminuzione nel corso del tempo delle performance nelle prove di attenzione (Tapert et al. 2002).

Come abbiamo visto, difficoltà o deficit cognitivi sono spesso presenti poiché l'uso di sostanze comporta un danno cerebrale acquisito (spesso non visibile con indagini strumentali quali la Risonanza Magnetica encefalica o la TAC). E' per questo motivo che nei Servizi per le Dipendenze (SerD) sarebbe utile che i medici richiedessero la valutazione neuropsicologica del paziente. Ciò consente di pianificare un trattamento che tenga presente le difficoltà cognitive della persona, e dà inoltre la possibilità di mettere a punto un percorso educativo o psicologico che riesca a potenziare o riabilitare le funzioni cognitive, migliorando così l'aderenza al trattamento della dipendenza e rendendo l'intervento più efficace e rapido.

Conclusioni

Bibliografia

- Arsenault L., Cannon M., Poulton R., Murray R., Caspi A., Moffit T.E. (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 325:1212-1213.
- Bossong MG, van Berckel BN, Boellaard R, Zuurman L, Schuit RC, Windhorst AD, van Gerven JM, Ramsey NF, Lammertsma AA, Kahn RS. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Feb;34(3):759-66. Epub 2008 Aug 27.
- Budney AJ, Hughes JR (2006) The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry* 19:233-238.
- Downer EJ, Campbell VA. Phytocannabinoids, CNS cells and development: A dead issue? *Drug Alcohol Rev* 2010;29:91-98
- DSM-IV-TR. American Psychiatric Association (APA) (2002) *DSM-IV-TR Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali*. Text Revision. Milano, Masson.
- Ellenhorn, M.J., S. Schonwald, G. Ordog, J. Wasserberger. *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1997., p. 394
- Diana M, Melis M, Muntoni AL, Gessa GL, Mesolimbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Aug 18;95(17):10269-73.
- Ellgren M, Artmann A, Tkalych O, Gupta A, Hansen HS, Hansen SH, Devi LA, Hurd YL (2008) Dynamic changes of the endogenous cannabinoid and opioid mesocorticolimbic systems during adolescence: THC effects. *Eur Neuropsychopharmacol* 18:826-834
- Fernandez-Ruiz J., Berrendero F., Hernandez M.L., Ramos J.A. (2000) The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci*. 23, 14-20.



- Fletcher JM, Page JB, Francis DJ, Copeland K, Naus MJ, Davis CM, et al. Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1051-7.
- Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol* 2001;23:1-11.
- Fried P.A., Watkinson B. (2001) Differential effects on facets of attention in adolescents prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 23:421-430.
- Garcia-Gil, L., De Miguel, R., Romero, J., Perez, A., Ramos, J.A., Fernandez-Ruiz, J.J., 1999. Perinatal delta9-tetrahydrocannabinol exposure augmented the magnitude of motor inhibition caused by GABA(B), but not GABA(A), receptor agonists in adult rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 21, 277-283.
- Giedd JN. Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1021.
- Gilman, A.G., L.S. Goodman, and A. Gilman. (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc., 1985., p. 560
- Gessa GL, Melis M, Muntoni AL, Diana M., Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors, *Eur J Pharmacol.* 1998 Jan 2;341(1):39-44.
- Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:8174-9
- Gomez, M., Hernandez, M., Johansson, B., de Miguel, R., Ramos, J.A., & Fernandez-Ruiz, J. (2003). Prenatal cannabinoid and gene expression for neural adhesion molecule L1 in the fetal rat brain. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 30, 201-207.
- Gruber AJ, Pope HGJ. Marijuana use among adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:389-413.
- Jacobus J., Bava S., Cohen-Zion M., Mahmood O., Tapert S.F. Functional consequences of marijuana use in adolescents. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 92 (2009) 559-565. Jutras-Aswad D., DiNieri J.A.,
- Jernigan T, Gamst A. Changes in volume with age: consistency and interpretation of observed effects. *Neurobiol Aging* 2005;26:1271-4.
- Jutras-Aswad, D., DiNieri, J.A., Harkany, T., Hurd, Y.L. 2009 Neurobiological consequences of maternal cannabis on human fetal development and its neuropsychiatric outcome *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009
- Hayatbakhsh, M.R., Najman, J.M., Jamrozik, K., Mamun, A.A., Alati, R., & Bor, W. (2007). Cannabis and anxiety and depression in young adults: A large prospective study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 408-417.
- Henquet, C., Krabbendam, L., de Graaf, R., ten Have, M., & van Os, J. (2006). Cannabis use and expression of mania in the general population. *Journal of Affective Disorders*, 95, 103-110.
- Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Nasser J, Bennett A, Zubarán C, Foltin RW, (2004) Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex, *Neuropsychopharmacology* 29:158- 170.
- Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW (1999) Abstinence, symptoms following oral THC administration to humans. *Psychopharmacology* 141:395-404.
- Harvey MA, Sellman JD, Porter RJ, Frampton CM. The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. *Drug Alcohol Rev* 2007;26:309-19.
- Herkenham M, Lynn A, Little M, Johnson M, Melvin L, De Costa B, Rice K (1990) Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:1932
- Hernandez, M., Berrendero, F., Suarez, I., Garcia-Gil, L., Cebeira, M., Mackie, K., Ramos, J.A., Fernandez-Ruiz, J., 2000. Cannabinoid CB(1) receptors colocalize with tyrosine hydroxylase in cultured fetal mesencephalic neurons and their activation increases the levels of this enzyme. *Brain Res.* 857, 56-65.
- Huizink A.C., Mulder E.J. (2006) Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev* 30:24-41.
- Hüppi PS, Dubois J. Diffusion tensor imaging of brain development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:489-97.
- Huttenlocher PR. Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia* 1990;28:517-27.
- Kumar, A.M., Haney, M., Becker, T., Thompson, M.L., Kream, R.M., Miczek, K., 1990. Effect of early exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol on the levels of opioid peptides, gonadotropin-releasing hormone and substance P in the adult male rat brain. *Brain Res.* 525, 78-83.
- Iversen L (2003) Cannabis and the brain. *Brain* 126:1252- 1270.

- Lane SD, CherekDR, TcheremissineOV, Steinberg JL, Sharon JL. Response perseveration and adaptation in heavy marijuana-smoking adolescents. *Addict Behav* 2007;32:977-90.
- Luna B, Sweeney JA. The emergence of collaborative brain function: fMRI studies of the development of response inhibition. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1021:296-309.
- Lynskey M, Hall W. The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction* 2000;95:1621-30.
- Mazzucchi A. (a cura di) *La riabilitazione neuropsicologica*. Masson, Milano (2006)
- McGilverayIJ. Pharmacokinetics of cannabinoids. *Pain Res Manag*. 2005 Autumn;10(A):15A-22A.
- Medina KL, Hanson KL, Schweinsburg AD, Cohen-Zion M, Nagel BJ, Tapert SF. Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: Subtle deficits detectable after a month of abstinence. *J Int Neuropsychol Soc*. 2007 September; 13(5): 807-820.
- Melis M, Gessa GL, Diana M., Different mechanisms for dopaminergic excitation induced by opiates and cannabinoids in the rat midbrain, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2000 Aug;24(6):993-1006.
- Diana M, Melis M, Muntoni AL, Gessa GL., Mesolimbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Aug 18;95(17):10269-73.
- Molina-Holgado, F., Amaro, A., Gonzalez, M.I., Alvarez, F.J., Leret, M.L., 1996. Effect of maternal delta 9-tetrahydrocannabinol on developing serotonergic system. *Eur. J. Pharmacol*. 316, 39–42.
- Patton G.C. Coffey C., Carlin J.B., Degenhardt L., Lynskey M., Hall W. (2002) Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 325:1195-1198.
- Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RB, Lim KO. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol* 1994;51:874-87.
- Pope Jr HG, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA* 1996;275:521-7.
- Porath, A.J., Fried, P.A. (2005). Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring. *Neurotoxicology and Teratology*, 27, 267-277.
- Porath-Waller A.J. Canadian Centre on Substance Abuse. Clearing the Smoke on Cannabis. Chronic Use and Cognitive Functioning and Mental Health (2009B).
- Puighermanal E., Marsicano G., Busquets-Garcia A., Lutz B., Maldonado R., Ozaita A. Cannabinoid modulation of hippocampal long-term memory is mediated by mTOR signaling. *Nat Neurosci*. 2009 Aug 2.
- Quickfall J, Crockford D (2006) Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 18:318–332.
- Ramaekers JG, Kauert G, Theunissen EL, Toennes SW, Moeller MR., Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users. *J Psychopharmacol*. 2009 May;23(3):266-77. Epub 2008 Aug 21.
- Rey JM, Martin A, Krabman P. Is the party over? Cannabis and juvenile psychiatric disorder: the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psych* 2004;43:1194-205.
- Richardson G.A., Day N.L., Goldschmidt L. (1995) Prenatal alcohol, marijuana, and tobacco use: infant mental and motor development. *Neurotoxicol Teratol* 17:479-487.
- Schweinsburg, A.D., Nagel, B.J., Schweinsburg, B.C., Park, A., Theilmann, R.J. et al. (2008). Abstinent adolescent marijuana users show altered fMRI response during spatial working memory. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 163, 40-51.
- Shallice, T., (1982). Specific impairment of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 298B, 199-209.
- SolowijN, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, MillerM, et al. Cognitive functioning of long term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 2002;287:1123-31.
- Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Jernigan TL, Toga AW. In vivo evidence for post adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nat Neurosci* 1999;2:859-61.
- Sowell ER, Mattson SN, Thompson PM, Jernigan TL, Riley EP, Toga AW. Mapping callosal morphology and cognitive correlates: effects of heavy prenatal alcohol exposure. *Neurology* 2001;57:235-44.
- Sowell ER, Thompson PM, M., LC, Welcome SE, Kan E, Toga AW. Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J Neurosci* 2004;24:8223-31.
- Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:417-63.
- Spiga S, Lintas A, Migliore M, Diana M., Altered architecture and functional consequences of the mesolimbic dopamine system in cannabis dependence, *Addict Biol*. 2010 Jul;15(3):266-76. Epub 2010 May 11.
- Suarez, I., Bodega, G., Fernandez-Ruiz, J., Ramos, J.A., Rubio, M., Fernandez, B., 2004. Down-regulation of the AMPA glutamate receptor subunits GluR1 and GluR2/3 in the rat cerebellum following pre- and perinatal delta9-tetrahydrocannabinol exposure. *Cerebellum* 3, 66–74.



- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2006 National Survey on Drug Use and Health: National Findings (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-32, DHHS Publication No. SMA 07-4293). Rockville, MD, 2007.
- Tapert SF, Granholm E, Leedy NG, Brown SA. Substance use and withdrawal: neuropsychological functioning over 8 years in youth. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:873-83.
- Trezza V., Cuomo V., Vanderschuren L.J.M.J (2008) Cannabis and the developing brain: Insights from behaviour. *European Journal of Pharmacology* 585 441-452.
- Stefanis, N.C., Delepaul, P., Henquet, C., Bakoula, C., Stefanis, C.N., & Van Os, J. (2004). Early adolescent cannabis exposure and negative dimensions of psychosis. *Addiction*, 99, 1333-1341.
- van Laar, M., van Dorsselaer, S., Monshouwer, K., & de Graaf, R. (2007). Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? *Addiction*, 102, 1251-1260.
- Vela, G., Martin, S., Garcia-Gil, L., Crespo, J.A., Ruiz-Gayo, M., Javier Fernandez-Ruiz, J., Garcia-Lecumberri, C., Pelaprat, D., Fuentes, J.A., Ramos, J.A., Ambrosio, E., 1998. Maternal exposure to delta9-tetrahydrocannabinol facilitates morphine self-administration behavior and changes regional binding to central mu opioid receptors in adult offspring female rats. *Brain Res.* 807, 101-109.
- Wang, X., Dow-Edwards, D., Anderson, V., Minkoff, H., Hurd, Y.L., (2006). Discrete opioid gene expression impairment in the human fetal brain associated with maternal marijuana use. *Pharmacogenomics J.* 6, 255-264.
- Yakovlev PI, Lecours AR. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: Mikowski A, editor. *Regional development of the brain in early life*. Oxford, England: Blackwell Scientific; 1967. p. 3-70.