

18. Il consumo di cannabis in gravidanza e i danni allo sviluppo del feto

Bellamoli Elisa ¹, Bricolo Francesco ¹, Valentini Aldo ², Rimondo Claudia ³, Seri Catia ³, Serpelloni Giovanni ⁴

¹ Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20 Verona - Unità di Neuroscienze

² Divisione Ostetricia e Ginecologia, Ospedale S. Bonifacio, ULSS 20, Verona

³ Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

⁴ Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

Premesse

La cannabis e i suoi derivati sono utilizzati, e spesso abusati, dai giovani in numerosi paesi nel mondo. Un aspetto peculiare da prendere in considerazione è il fatto che tra molti di questi giovani consumatori spesso si trovano anche numerose donne in età fertile e quindi potenzialmente gravide con conseguente esposizione prenatale del feto a tali sostanze. Purtroppo, come riportato da vari studi (Fried & Smith 2001), nei Paesi occidentali la cannabis è tra le droghe illecite più abusate dalle donne incinta.

Cannabis e gravidanza

L'esposizione del feto alla cannabis in gravidanza espone il suo cervello, ancora in fase di sviluppo, a gravi danni fisiologici e neurologici e le conseguenze di tale esposizione possono protrarsi per tutta la vita del nascituro. 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 anche 10 volte superiore rispetto alla cannabis tradizionale, sia miscele vegetali contenenti cannabinoidi sintetici molto più potenti del normale THC. Gli effetti di questi prodotti così potenti costituiscono un rischio ancora più elevato di causare, con il loro uso, danni al Sistema Nervoso Centrale (SNC). Nelle donne in gravidanza questo rischio si ripercuote drammaticamente sulla salute del nascituro.

Aumentato pericolo

Le evidenze scientifiche

Sono numerosi gli studi che dimostrano i danni subiti dal feto a causa dell'esposizione alla cannabis in gravidanza. Tali danni vengono mostrati an-

Sperimentazione in vitro

che da evidenze scientifiche derivanti da ricerche condotte sia su modello animale che sull'uomo.

Per quanto riguarda la sperimentazione in vitro, numerose evidenze indicano che i cannabinoidi endogeni (Berrendero F, 1999) e i recettori CB1 (Berrendero F, 1998) sono espressi nel feto del ratto e nel cervello del nascituro. Pertanto, l'esposizione del sistema endocannabinoide del ratto ai cannabinoidi esogeni è in grado di provocare effetti dannosi sul Sistema Nervoso Centrale, alterando, quindi, la normale maturazione cerebrale.

Poiché il THC è una molecola lipofila, essa può facilmente attraversare la barriera placentare. Nello specifico, un terzo del THC presente nel plasma (Hutchings DE, 1989) può attraversare la placenta interferendo con le interconnessioni neuronali. Inoltre, è verosimile che la sovrastimolazione di questo sistema durante la fase critica dello sviluppo neuronale del feto danneggi le funzioni del sistema nervoso. Ciò è vero soprattutto in considerazione delle evidenze che indicano che l'attivazione dei recettori CB1 da parte del THC può indurre morte delle cellule neuronali (apoptosi) (Chan GC, 1998; Downer EJ, 2003; Downer EJ 2007) e del fatto che il THC può influenzare la sintesi e il rilascio di cannabinoidi endogeni (Hunter SA, 1997).

Studi sugli animali

Attraverso le sperimentazioni in vivo, è stato verificato che l'esposizione prenatale dei roditori ai fitocannabinoidi produce in essi un'ampia lista di malformazioni fisiche, tra cui esencefalia e spina bifida (Abel EL, 1984). Inoltre, è stato mostrato che fitocannabinoidi somministrati a ratti durante la gestazione o durante il periodo di allattamento, producono effetti marcati sullo sviluppo e sulla differenziazione del SNC della prole (Suarez I, 2004). I fitocannabinoidi, infatti, vengono velocemente trasferiti dalla madre alla prole non solo, come già evidenziato, attraverso la placenta (Martin BR, 1977) ma anche attraverso il latte (Jakubovic A, 1973). In entrambi i casi, i fitocannabinoidi raggiungono facilmente il cervello del feto, o del neonato, in quanto la barriera ematoencefalica in soggetti a questi stadi di sviluppo, è ancora immatura (Fernandez-Ruiz J, 1992) e non svolge ancora a pieno la funzione di filtro cui è predisposta.

Inoltre, diversi studi hanno dimostrato come l'esposizione prenatale e alla nascita al THC, o ad una combinazione di THC e altri cannabinoidi, produca anomalie a lungo termine nelle funzioni cerebrali dei ratti (Suarez I, 2004; Dalterio SL, 1986). In particolare, è stata registrata un'alterazione della sequenza temporalmente ordinata degli eventi che caratterizzano lo sviluppo dei neurotrasmettitori nel cervello dei ratti. Ciò ha inciso negativamente sulla sopravvivenza e sulla maturazione delle cellule nervose. Infine, vari studi hanno riportato che gli effetti dei cannabinoidi esogeni sulla maturazione del sistema dopaminergico (Fernandez-Ruiz J. 1992), serotoninergico (Molina-Holgado F. 1996) e degli oppioidi (Kumar AM, 1990) comportano effetti a lungo termine sul comportamento degli animali adulti.

Evidenze sull'uomo

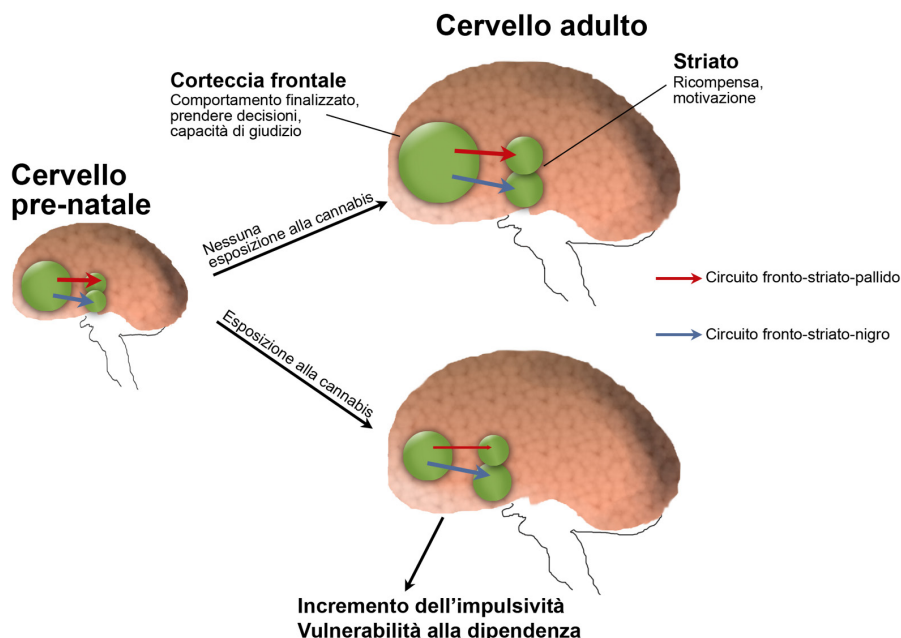
Nell'uomo, è noto che il sistema endocannabinoide ricopre un ruolo cruciale nello sviluppo del SNC perché modula le decisioni sulla sorte delle cellule nei progenitori neurali e influenza la migrazione, la sopravvivenza, e la differenziazione dei neuroni (Harcany et al., 2008). Inoltre, esiste una forte relazione mesocorticolimbica tra l'organizzazione dello 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 recente 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 associazione con questi disordini 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 inhibitorio (Jutras-Aswad 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 inhibitorio. Fonte: Jutras-Aswad et al. 2009





Esocannabinoidi e sviluppo del SNC

Il ruolo degli esocannabinoidi di origine vegetale, i fitocannabinoidi, nel controllo del destino delle cellule neurali è una questione complessa che viene 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 utilizzato.

Un altro aspetto da prendere in considerazione è che i fitocannabinoidi, in particolare il THC, possono avere la capacità di indurre l'attivazione di eventi intracellulari che possono culminare nella morte prematura della cellula. Si può ipotizzare infatti che, quando il cervello immaturo viene esposto ai fitocannabinoidi attraverso l'assunzione di cannabis da parte della madre, si verifichi un'attivazione irregolare di segnali che inducono alla morte cellulare. Ciò potrebbe avere effetti marcati sullo sviluppo e la differenziazione del SNC nel feto (Downer & Campbell 2010).

Evidenze crescenti sostengono che il sistema endocannabinoide possiede un importante ruolo nello sviluppo del SNC in strutture del cervello rilevanti per l'umore, la cognizione e la gratificazione, come il già citato sistema mesocorticolimbico. I circuiti neurali mesocorticolimbici rimangono vulnerabili alle disfunzioni nel corso della vita. Ciò significa che tali circuiti potrebbero essere sensibili agli eventi relativi allo sviluppo cerebrale ed agli eventi ambientali stressanti in grado, a loro volta, di influenzare il sorgere ed il corso di disturbi neuropsichiatrici, quali la schizofrenia.

Effetti del THC sul
sistema dei neuro-
trasmettitori

Sorprendentemente, sono pochi gli studi disponibili che si sono occupati di indagare gli effetti sul sistema endocannabinoide dell'esposizione alla cannabis durante lo sviluppo fetale. La maggior parte dei dati disponibili si riferiscono infatti agli effetti del THC sui recettori CB1. Nessuno studio ha valutato, però, gli effetti dell'esposizione prenatale al THC sui livelli di AEA e il 2-AG, i due principali endocannabinoidi. Tuttavia, è stato dimostrato che l'assunzione di THC negli adolescenti, il cui cervello è ancora in fase di maturazione, aumenta la concentrazione di AEA nel nucleo accumbens e altera la normale correlazione esistente tra AEA e 2-AG nello striato e nella corteccia prefrontale (Ellgren et al. 2008). E' chiaro, quindi, che i cannabinoidi esogeni potrebbero interferire con i meccanismi di comunicazione neuronale ed interagire con altri sistemi di neurotrasmettitori (Trezza et al. 2008).

Ci sono inoltre, molte evidenze circa il 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; 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 (Kumar et al., 1990; Vela et al., 1998; Wang et al., 2006).

Poiché un terzo del THC del fumo di cannabis arriva fino alla placenta (Hurd et al. 2005), è necessario capire se l'esposizione ai derivati della cannabis durante lo sviluppo cerebrale possa interferire con le sequenze temporali rigidamente ordinate degli eventi che caratterizzano l'ontogenesi (sviluppo biologico del singolo essere vivente dalla fase embrionale allo stadio adulto) del SNC. La presenza di recettori cannabinoidi nella placenta e nel cervello del feto costituisce dunque un bersaglio su cui i cannabinoidi possono agire e mediare azioni negative dell'esposizione prenatale alla cannabis (Park et

al. 2003).

Nella revisione più recente sull'argomento, Downer & 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 inducono effettivamente diversi gradi di danno alle cellule del SNC. A sostegno di ciò, secondo Jutras-Aswad (2009), considerato che i processi che riguardano lo sviluppo cerebrale, tra cui 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 è in grado di alterare le connessioni neuronali inducendo una modulazione sovralfisiologica del sistema endocannabinoide e danneggiando la precisione temporale dei meccanismi di comunicazione del sistema endocannabinoide; ciò altera la genesi delle sinapsi e lo sviluppo di alcuni circuiti neuronali (Jutras-Aswad et al., 2009).

Recenti studi hanno osservato, con una tecnica strumentale, come l'esposizione a cannabis durante la gravidanza possa influenzare negativamente la struttura cerebrale. Utilizzando la tecnica di risonanza magnetica nucleare per immagini (MRI) è stato, infatti, evidenziato un ridotto volume della sostanza grigia corticale e parenchimale in bambini di età compresa tra i 10 e i 14 anni che erano stati esposti a cannabis durante la gestazione (Rivkin MJ, 2008). Infine, l'esposizione fetale alla cannabis è associata anche a minor peso e ridotta circonferenza cranica del bambino alla nascita (El Marroun H, 2010).

Modifiche della
struttura
cerebrale

Alcuni studi sull'esposizione prenatale alla cannabis hanno riportato tassi aumentati di distress fetale, ritardo nella crescita (IUGR, dall'inglese "intrauterine growth restriction"), oltre che ai già riportati risultati negativi nello sviluppo cerebrale (Day et al., 1994; Fried, 1995; Hurd et al., 2005). L'uso di cannabis da parte della madre durante la gravidanza ha, infatti, delicati effetti sul funzionamento neuropsicologico del figlio. Tali effetti sono stati indagati attraverso studi longitudinali.

Alterazioni
cognitive,
comportamentali
e psichiatriche

Dai 3 ai 4 anni, i bambini di madri che avevano fatto un uso cronico di cannabis durante la gravidanza hanno mostrato deficit nella memoria, nei compiti verbali e percettivi, e nel ragionamento verbale e visivo, anche dopo il controllo con variabili potenzialmente confondenti (Day et al., 1994; Fried & Watkinson, 1990). E' stata, inoltre, trovata una ridotta performance nella memoria a breve termine e nel ragionamento verbale e quantitativo anche nei bambini di 6 anni le cui madri avevano riferito di aver fumato una o più sigarette di marijuana al giorno durante il periodo di gestazione (Goldschmidt et al., 2008).

Altri studi hanno evidenziato disturbi della memoria in bambini di 2 anni in seguito ad esposizione prenatale alla cannabis (Fried PA, 1990) e disturbi sia della memoria a breve termine che del ragionamento verbale ed astratto in bambini di 3 anni, figli di madri consumatrici di cannabis (Griffith DR, 1994). Nei bambini attorno ai 9 anni di età, l'esposizione prenatale alla cannabis è stata associata a ridotte capacità di ragionamento astratto e visivo, scarse prestazioni in compiti che riflettono le funzioni esecutive (ad esempio, l'integrazione visuo-motoria e il problem solving), e deficit nella lettura, nello

spelling e nel rendimento scolastico (Fried et al., 1998; Fried & Watkinson, 2000; Goldschmidt et al., 2004; Richardson et al., 2002). E' stato dimostrato, inoltre, che la debolezza nel funzionamento visuo-cognitivo in figli le cui madri avevano fatto uso di cannabis persiste anche all'inizio dell'adolescenza (Fried et al., 2003).

Inoltre, il consumo di cannabis durante la gravidanza provoca gravi effetti di tipo motorio. Uno studio infatti (Astley SJ, 1990), ha evidenziato che l'esposizione del feto alla cannabis è associata a tremori e scatti incontrollati e ad una risposta alterata alle stimolazioni visive nei neonati (Fried PA, 1995).

Studi di neuroimaging condotti su giovani adulti tra i 18 e i 22 anni hanno evidenziato che l'esposizione in utero alla cannabis ha un'influenza negativa sui circuiti neurali coinvolti in aspetti del funzionamento esecutivo, inclusi l'inibizione della risposta e la memoria di lavoro visuo-spaziale (Smith et al., 2004, 2006).

L'esposizione prenatale alla cannabis sembra associata anche a scarsa attenzione nei bambini di 4 anni (Noland et al., 2005). Questa condizione si accentua quando i bambini raggiungono i 6 anni di età: rispetto ai figli delle madri che non avevano fatto uso di cannabis in gravidanza, i bambini nati da madri che invece ne avevano fatto uso risultavano essere più iperattivi, disattenti ed impulsivi (Fried et al., 1992; Leech et al., 1999). All'età di 10 anni, poi, i bambini che erano stati esposti alla cannabis prima della nascita avevano manifestato un incremento di iperattività, disattenzione e impulsività. Tra questi soggetti, inoltre, si registrava un incremento del tasso di delinquenza rispetto ai figli di donne che non avevano assunto cannabis in gravidanza (Fried et al., 1998; Goldschmidt et al., 2000).

Secondo uno studio (Gray KA et al., 2005), i bambini esposti alla cannabis mostrano anche una maggior possibilità di sviluppare depressione infantile intorno ai 10 anni d'età (Gray KA, 2005). Inoltre, Day e colleghi (2006) hanno trovato che i figli di donne che hanno fatto un uso cronico di cannabis durante la gravidanza, a 14 anni, non solo riferiscono di usare questa sostanza più frequentemente dei figli di madri che non hanno usato la cannabis, ma dichiarano di aver iniziato ad utilizzarla anche ad un'età più precoce.

Infine, uno studio suggerisce che le anomalie del SNC in seguito ad esposizione alla cannabis potrebbero essere subcliniche durante l'infanzia e manifestarsi più tardi nel tempo (Astley SJ, 1990). L'esposizione fetale non avrebbe, quindi, effetti transienti, ma comporterebbe delle differenze neurocognitive in bambini esposti alla cannabis rispetto a quelli appartenenti ad un gruppo di controllo, in particolare per quanto riguarda le funzioni esecutive, l'attenzione e la stimolazione visiva (Fried PA, 1995, 2001).

Genetica

L'assunzione della cannabis in gravidanza può influire anche sul corredo genetico del feto. Gli esocannabinoidi, infatti, potrebbero incidere sull'espressione di geni che sono importanti per lo sviluppo del sistema nervoso, portando a disordini dei neurotrasmettitori e a disturbi comportamentali (Gomez et al., 2003), come quelli sopra evidenziati.

L'impatto patogenetico dei fitocannabinoidi sul SNC, inoltre, è stato sottolineato anche 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 cannabis durante la vita intrauterina e all'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).

Dalla letteratura risulta evidente che i danni subiti dal feto, sia a livello strutturale che funzionale, possono essere molto gravi e determinare delle marcate alterazioni di quelli che sarebbero potuti essere uno sviluppo ed una vita normale. A tal proposito, è interessante evidenziare che, come riportato da Kuczkowski (2007), in alcuni Stati americani l'esposizione intrauterina del feto alle droghe, inclusa la cannabis, viene considerata, ai sensi di legge, una forma di maltrattamento e di abuso nei confronti del feto (Christian 2004). In quanto membri maggiormente vulnerabili della società, infatti, ai bambini deve essere garantita protezione da qualsiasi forma di abuso inflitta loro dagli adulti, inclusi i loro stessi genitori. Ancora più vulnerabile del bambino è il feto che, nonostante sia un essere a sé, dipende dalla madre che l'ha concepito. L'incapacità, e l'impossibilità, del feto di proteggersi da qualsiasi forma di danno, quindi, pone la questione sulla necessità di applicare la protezione riservata al bambino anche ad esso, prima di venire alla luce. Ciò implicherebbe, quindi, che l'uso di droghe in gravidanza, inclusa la cannabis, costituirebbe una forma di danno nei confronti del feto della quale ne sarebbe responsabile la madre, anche da un punto di vista giuridico.

Cannabis e
maltrattamento
del feto:
un'ipotesi
giuridica

Effetti dell'esposizione del feto ad altre sostanze durante la gravidanza

Una delle patologie più gravi correlate all'assunzione di alcol durante la gravidanza è la sindrome alcolico fetale (Fetal alcohol syndrome, FAS) che include una serie di problematiche nel bambino di tipo sia fisico che comportamentale che cognitivo. Solitamente soggetti con disordini da sindrome fetale alcolica (FASDs), presentano una combinazione dei disturbi possibili, diversi caso per caso.

Tra questi il ritardo mentale, anomalie delle caratteristiche facciali (come ad esempio, pieghe agli angoli degli occhi, fessure oculari strette, strabismo, naso corto e piatto, labbro superiore sottile, fronte lunga e stretta), problemi di crescita, problemi a livello del Sistema Nervoso Centrale, disturbi cognitivi (memoria e apprendimento), problemi comportamentali, disturbi della vista e dell'udito. La FAS è invalidante e debilita l'individuo sia a livello mentale che fisico in modo permanente ma è prevenibile al 100% se la donna non assume alcol durante la gravidanza. La comunità scientifica sottolinea inoltre, come non esista un livello sicuro di assunzione di alcol, sia in termini di quantità, di tipologia che di trimestre di gravidanza (CDC 2010; ISS 2010).

Alcol e
gravidanza: la
sindrome fetale
alcolica

Oltre alla FAS, sono numerosi gli studi scientifici che evidenziano i danni dell'alcol sul feto. Uno studio, per esempio, ha valutato gli effetti dell'esposizione prenatale all'alcol sul comportamento dei bambini, valutando sia le dosi che le modalità di assunzione nel tempo. La ricerca ha coinvolto circa 2000 donne partorienti nell'ovest dell'Australia (1995-96) le quali sono state invitate a partecipare ad uno studio longitudinale per valutare l'esposizione prenatale all'alcol e lo sviluppo di disturbi comportamentali nel futuro bambino. Le partecipanti sono state intervistate tre mesi dopo il parto; l'85% sono state inoltre seguite per 2 anni, il 73% per 5 anni, il 61% fino agli 8 anni del bambino. Dai risultati è emerso che un consumo medio o elevato di alcol, soprattutto nel primo trimestre di gravidanza, determina l'incremento della probabilità che il bambino sviluppi problemi di ansia e depressione. E' stato inoltre definito che questo incremento dipende dalla quantità di alcol assun-

Altri studi



ta. Un elevato consumo di alcol durante l'ultimo periodo della gravidanza aumenta, invece, la probabilità che il soggetto sviluppi comportamenti aggressivi durante la crescita (O'Leary CM, 2010).

Una recente revisione della letteratura scientifica che ha preso in esame 21 studi caso-controllo, ha evidenziato che l'insorgenza di una rara forma di leucemia, la leucemia mieloide acuta (LAM), potrebbe essere favorita nei bambini le cui madri avevano consumato alcol durante la gravidanza. Nella revisione è stato analizzato il tipo di leucemia sviluppata dai bambini, l'età della diagnosi, il tipo di bevande alcoliche assunte dalla madre durante la gravidanza e il trimestre in cui l'alcol era stato assunto. L'assunzione di alcol durante la gravidanza è stata significativamente associata ad un aumentato rischio di insorgenza della LAM, tumore che colpisce le cellule del midollo osseo. L'associazione tra assunzione di alcol durante la gravidanza e LAM è stata osservata per casi di cancro diagnosticati in bambini nella fascia di età compresa tra gli zero e i quattro anni (Latino-Martel, 2010). Il disturbo FASD è una sindrome che influisce dunque, sul normale sviluppo del nascituro, e tra i disturbi può provocare anche epilessia. Uno studio di tipo retrospettivo, su 425 soggetti di età compresa tra i 2 e i 49 anni con diagnosi confermata di FASD, ha evidenziato che circa il 6% dei soggetti presentava una diagnosi confermata di epilessia e circa il 12% aveva manifestato almeno un episodio convulsivo, portando ad una prevalenza complessiva pari a circa il 18% di manifestazioni di tipo epilettico, prevalenza nettamente superiore rispetto a quella dello 0,6% che si riscontra nella popolazione generale (Bell SH et al., 2010).

Metamfetamina e gravidanza

Impiegando tecniche di imaging a risonanza magnetica (MRI) in diffusione (diffusion tensor imaging, DTI), è stato possibile tracciare mappe dell'orientamento spaziale delle strutture della sostanza bianca in un gruppo di 29 bambini esposti alla metamfetamina per assunzione da parte della madre in gravidanza e in un gruppo di controllo (37 bambini, età compresa tra i 3 e i 4 anni). Le risonanze hanno permesso di individuare un minore coefficiente di diffusione apparente nell'area frontale e parietale dei bambini esposti alla metamfetamina durante lo sviluppo fetale, rispetto al gruppo di controllo. Ciò corrispondeva ad una maggiore densità dendritica e delle spine dendritiche, suggerendo alterazioni a carico della maturazione della sostanza bianca (Cloak CC, 2009).

Un altro studio di MRI molto recente, ha analizzato le risonanze magnetiche di 61 bambini di età compresa tra i 5 e i 15 anni. Di questi, 21 avevano subito una esposizione prenatale alla metamfetamina, 18 a metamfetamina e alcol, 13 un'esposizione ad elevate quantità di alcol ma non a metamfetamina. Nella ricerca sono stati coinvolti anche 27 bambini che non erano stati esposti durante lo sviluppo fetale, ad alcuna droga (gruppo di controllo). I ricercatori hanno osservato nelle risonanze dei bambini con esposizione prenatale alle droghe, una differenza nel volume di alcune aree del cervello, rispetto al gruppo di controllo. Le aree cerebrali interessate a questa variazione includevano lo striato, il talamo ed alcune regioni della corteccia. E' stata inoltre evidenziata una riduzione particolarmente marcata del volume dello striato nei bambini con esposizione prenatale ad alcol e metamfetamina, rispetto a quelli esposti solo all'alcol (Sowell ER et al. 2010).

Cocaina e gravidanza

L'esposizione prenatale alla cocaina è causa di malformazioni morfologiche cerebrali con successive manifestazioni di disturbi comportamentali. L'assunzione della cocaina in gravidanza innescherebbe un meccanismo di inibizio-

ne dello sviluppo delle cellule progenitrici neuronali (e/o la loro apoptosi), e giocherebbe un ruolo fondamentale nel provocare queste anomalie (Lee C-T, 2008).

L'esposizione prenatale alla cocaina comporta inoltre, una compromissione del sistema cerebrale responsabile delle funzioni di regolazione comportamentale ed emozionale. Uno studio condotto da un gruppo di ricercatori dell'Università di Buffalo di New York, si è proposto di esaminare il ruolo dell'esposizione prenatale alla cocaina e dei fattori di rischio associati alla reattività e al controllo infantili, in un modello di studio umano. L'ipotesi era che i bambini esposti alla cocaina dimostrassero una reattività e un eccitamento elevati e una minore capacità di controllo in situazioni di tensione o frustrazione. I risultati dell'indagine, che ha coinvolto 167 coppie madre-neonato, hanno dimostrato come i neonati (87) esposti precocemente alla cocaina reagivano con reazioni di rabbia e tristezza all'aumentare dello stress e in modo più rapido rispetto al gruppo di controllo. È stato inoltre osservato che mentre i neonati del gruppo di controllo cambiavano strategie comportamentali per far fronte alla crescente tensione, i neonati esposti alla cocaina reagivano ripetendo sempre le medesime strategie. L'esposizione prenatale alla cocaina rende quindi i neonati più reattivi a situazioni di stress crescente, ma incapaci di variare il numero di strategie di controllo per far fronte a tali situazioni. Inoltre è stata osservata una correlazione tra peso del bambino alla nascita e regolazione del comportamento. Bambini nati più piccoli, mostravano una reattività superiore rispetto ai bambini che pesavano di più alla nascita (esposizione a minore cocaina per peso corporeo) (Eiden RD, 2009).

L'esposizione prenatale alla nicotina, aumenterebbe il rischio di morte improvvisa dei lattanti (Sids) durante il primo anno di vita.

Uno studio condotto da alcuni ricercatori presso il Dipartimento di medicina neonatale del Karolinska Institute (Svezia), ha esaminato 36 neonati, di cui 19 provenienti da famiglie di non fumatori e 17 con madri fumatrici. È stata registrata la pressione sanguigna dei neonati durante il riposo, ad intervalli ciclici; alla prima e alla terza settimana, al 3 mese ed infine ad un anno dall'inizio dell'osservazione. I risultati hanno rilevato anomalie nella pressione sanguigna e nella frequenza cardiaca dei bambini con madri fumatrici. Quando questi soggetti venivano sollevati da una posizione supina registravano ulteriori aumenti di pressione sanguigna e frequenza cardiaca. Tuttavia, a un anno di età queste anomalie tendono a diminuire. L'importanza di questo studio è che viene dimostrato per la prima volta come l'esposizione prenatale alla nicotina possa condurre a modifiche durature del meccanismo di controllo della pressione sanguigna del bambino, aumentando il rischio di Sids (Cohen G, 2010).

Nicotina e
gravidanza



Bibliografia

- Abel EL. Effects of delta 9-THC on pregnancy and offspring in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984;6:29–32.
- Arseneault 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.
- Astley SJ, Little RE. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12:161–8.
- Bell SH, Stade B, Reynolds JN, Rasmussen C, Andrew G, Hwang PA, Carlen PL. The Remarkably High Prevalence of Epilepsy and Seizure History in Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Volume 34, Issue 6, pages 1084–1089, June 2010.
- Bennett PN (1997) *Drugs and human lactation*. Elsevier, Amsterdam.
- Berrendero F, Garcia-Gil L, Hernandez ML, et al. Localization of mRNA expression and activation of signal transduction mechanisms for cannabinoid receptor in rat brain during fetal development. *Development* 1998;125:3179–88.
- Berrendero F, Sepe N, Ramos JA, Di Marzo V, Fernandez-Ruiz JJ. Analysis of cannabinoid receptor binding and mRNA expression and endogenous cannabinoid contents in the developing rat brain during late gestation and early postnatal period. *Synapse* 1999;33: 181–91.
- Bibiana Fríguls & Xavier Joya & Oscar García-Algar & C. R. Pallás & Oriol Vall & Simona Pichini. A comprehensive review of assay methods to determine drugs in breast milk and the safety of breastfeeding when taking drugs. *Anal Bioanal Chem*.2010.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*, 7th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia and London, 2008.
- CDC, 2010. Centers for Disease Control and Prevention. Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASDs). Accesso Ottobre 2010. <http://www.cdc.gov/ncbddd/fasd/index.html>.
- Chan GC, Hinds TR, Impey S, Storm DR. Hippocampal neurotoxicity of Delta9-tetrahydrocannabinol. *J Neurosci* 1998;18:5322–32.
- Cloak CC, Ernst T, Fujii L, Hedemark B, Chang L. Lower diffusion in white matter of children with prenatal methamphetamine exposure. *Neurology*. 2009 Jun 16;72(24):2068–75.
- Cohen G, Jeffery H, Lagercrantz H, Katz-Salamon M. Long-Term Reprogramming of Cardiovascular Function in Infants of Active Smokers. *Hypertension*. Published Online on January 25, 2010.
- Christian S. Substance-Exposed Newborns: New Federal Law Raises Some Old Issues. National Conference of State legislatures. A Collaborative Project on Children and Family issues. Children's Policy Initiative. September 2004. <http://www.ncsl.org/print/cyf/newborns.pdf>.
- Dalterio SL. Cannabinoid exposure: effects on development. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986;8:345–52.
- Day N.L., Richardson GA, Geva D., Robles N. (1994) Alcohol, marijuana, and tobacco: effects of prenatal exposure on off-spring growth and morphology at age six. *Alcohol Clin Exp Res* 18:786–794.
- 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.
- Day NL, Goldschmidt L, Thomas CA. Prenatal marijuana exposure contributes to the prediction of marijuana use at age 14. *Addiction*. 2006 Sep;101(9):1313–22.
- Downer EJ, Campbell VA. Phytocannabinoids, CNS cells and development: A dead issue? *Drug Alcohol Rev* 2010;29:91–98
- Downer EJ, Fogarty MP, Campbell VA. Tetrahydrocannabinol-induced neurotoxicity depends on CB1 receptor-mediated c-Jun N-terminal kinase activation in cultured cortical neurons. *Br J Pharmacol* 2003; 140:547–57.
- Downer EJ, Gowran A, Murphy AC, Campbell VA. The tumour suppressor protein, p53, is involved in the activation of the apoptotic cascade by Delta9- tetrahydrocannabinol in cultured cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 2007;564:57–65.
- Eiden RD, McAuliffe S, Kachadourian L, Coles C, Colder C, Schuetze P. *Neurotoxicology and Teratology*, Volume 31, Issue 1, January-February 2009, Pages 60–68.
- El Marroun H, Tiemeier H, Steegers EAP, Intrauterine Cannabis Exposure Affects Fetal Growth Trajectories: The Generation R Study, *Journal of the American Academy of Child*

- and Adolescent Psychiatry, 21 January 2010, Volume 48, Issue 12, pp 1173-1181.
- 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, De Miguel R, Hernandez ML, Cebeira M, Ramos JA. Comparisons between brain dopaminergic neurons of juvenile and aged rats: sex-related differences. *Mech Ageing Dev* 1992; 63:45–55.
 - Fernandez-Ruiz J, Berrendero F, Hernandez ML, Ramos JA. (2000) The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci.* 23, 14-20.
 - Fried PA. (1995) Prenatal exposure to marijuana and tobacco during infancy, early and middle childhood: effects and an attempt at synthesis. *Arch Toxicol Suppl* 17:233-260.
 - Fried PA., Watkinson B. (2001) Differential effects on facets of attention in adolescents prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol* 23:421-430.
 - Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marihuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol* 2001;23:1–11.
 - Fried PA, Watkinson B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. *J Dev Behav Pediatr* 1990;11:49–58.
 - Fried PA. The Ottawa Prenatal Prospective Study (OPPS): methodological issues and findings - it's easy to throw the baby out with the bath water. *Life Sci* 1995; 56:2159–68.
 - 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.
 - Fried PA, Watkinson B. (2000). Visuo-perceptual functioning differs in 9- to 12-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicology and Teratology*, 22, 11-20.
 - Fried PA, Watkinson B, & Gray R. (1992). A follow-up study of attentional behaviour in 6-year-old children exposed prenatally to marihuana, cigarettes, and alcohol. *Neurotoxicology and Teratology*, 14, 299-311.
 - Fried PA, Watkinson B, & Gray R. (1998). Differential effects on cognitive functioning in 9- to 12-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicology and Teratology*, 20, 293-306.
 - Fried PA, Watkinson B, Gray R (2003) Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol* 25:427–436.
 - Garcia-Gil L, de Miguel R, Romero J, Perez A, Ramos JA, Fernandez-Ruiz JJ (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.
 - Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD, Day NL. Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicol Teratol* 2004;26:521–32.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Gomez M, Hernandez M, Johansson B, de Miguel R, Ramos JA, & 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.
 - Gray KA, Day NL, Leech S, Richardson GA. Prenatal marijuana exposure: effect on child depressive symptoms at ten years of age. *Neurotoxicol Teratol* 2005;27:439–48.
 - Griffith DR, Azuma SD, Chasnoff IJ. Three-year outcome of children exposed prenatally to drugs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:20–7.
 - Hernandez, M, Berrendero F, Suarez I, Garcia-Gil L, Cebeira M, Mackie K, Ramos JA, 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 AC, Mulder EJ (2006) Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev* 30:24–41.
 - Hunter SA, Burstein SH. Receptor mediation in cannabinoid stimulated arachidonic acid

- mobilization and anandamide synthesis. *Life Sci* 1997;60:1563–73.
- Hurd YL, Wang X, Anderson V, Beck O, Minkoff H, Dow-Edwards D. (2005) Marijuana impairs growth in mid-gestation fetuses. *Neurotoxicol Teratol* 27:221–229.
 - Hutchings DE, Martin BR, Gamagaris Z, Miller N, Fico T. Plasma concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol in dams and fetuses following acute or multiple prenatal dosing in rats, *Life Sciences*, Volume 44, Issue 11, 1989, Pages 697–701.
 - ISS, EpiCentro, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. Sindrome alcolico fetale. Accesso Ottobre 2010. http://www.epicentro.iss.it/problemi/alcol_fetale/alcol_fetale.asp.
 - Jakubovic A, Hattori T, McGeer PL. Radioactivity in suckled rats after giving 14 C-tetrahydrocannabinol to the mother. *Eur J Pharmacol* 1973;22:221–3.
 - 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.
 - Kandel DB (2003) Does marijuana use cause the use of other drugs? *JAMA* 289:482–483.
 - Kuczkowski KM. The effects of drug abuse on pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007 Dec;19(6):578–85.
 - Kumar AM, Haney M, Becker T, Thompson ML, Kream RM, Miczek K. 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* 1990;525:78–83.
 - Latino-Martel P, Chan DSM, Druesne-Pecollo N, Barrandon E, Hercberg S, Norat T. Maternal Alcohol Consumption during Pregnancy and Risk of Childhood Leukemia: Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* May 2010 19; 1238.
 - Lee C-T, Chen J, Hayashi T, Tsai S-Y, Sanchez JF, et al. 2008. A Mechanism for the Inhibition of Neural Progenitor Cell Proliferation by Cocaine. *PLoS Med* 5(6): e117.
 - Leech SL, Richardson GA, Goldschmidt L & Day NL. (1999). Prenatal substance exposure: Effects on attention and impulsivity of 6-year-olds. *Neurotoxicology and Teratology*, 21, 109–118.
 - Liston J. Breastfeeding and the use of recreational drugs—alcohol, caffeine, nicotine and marijuana. *Breastfeed Rev* 1998, 6(2):27–30.
 - Martin BR, Dewey WL, Harris LS, Beckner JS. 3H-delta9-tetrahydrocannabinol distribution in pregnant dogs and their fetuses. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1977;17:457–70.
 - Molina-Holgado F, Amaro A, Gonzalez MI, Alvarez FJ, Leret ML. Effect of maternal delta 9- tetrahydrocannabinol on developing serotonergic system. *Eur J Pharmacol* 1996; 316:39–42.
 - Molina-Holgado F, Alvarez FJ, Gonzalez I, Antonio MT, Leret ML (1997) Maternal exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) alters indolamine levels and turnover in adult male and female rat brain regions. *Brain Res Bull* 43:173–178.
 - Noland JS, Singer LT, Short EJ, Minnes S, Arendt RE, Kirchner HL, Bearer C. Prenatal drug exposure and selective attention in preschoolers. *Neurotoxicol Teratol*. 2005 May-Jun;27(3):429–38.
 - O’Leary CM, Nassar N, Zubrick SR, Kurinczuk JJ, Stanley F, Bower C. Evidence of a complex association between dose, pattern and timing of prenatal alcohol exposure and child behaviour problems, *Addiction*. 2010, 105(1): 74–86.
 - Park B, Gibbons M, Mitchell MD, Glass M. (2003). Identification of the CB1 cannabinoid receptor and fatty acid amide hydrolase (FAAH) in the human placenta. *Placenta*, 24, 990–995.
 - Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. (2002) Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 325:1195–1198.
 - Perez-Reyes M, Wall ME. Presence of delta9-tetrahydrocannabinol in human milk. *N Engl J Med* 1982, 307(13):819–820.
 - Porath AJ, Fried PA. (2005). Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring. *Neurotoxicology and Teratology*, 27, 267–277.
 - Richardson GA, Day NL, Goldschmidt L. (1995) Prenatal alcohol, marijuana, and tobacco use: infant mental and motor development. *Neurotoxicol Teratol* 17:479–487.
 - 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.
 - Rivkin MJ, Davis PE, Lemaster JL, et al. Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana. *Pediatrics* 2008;121:741–50.
 - 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.

- Smith AM, Fried PA, Hogan MJ, Cameron I. (2006). Effects of prenatal marijuana on visuo-spatial working memory: An fMRI study in young adults. *Neurotoxicology and Teratology*, 28, 286-295.
- Sowell ER et al. Differentiating Prenatal Exposure to Methamphetamine and Alcohol versus Alcohol and Not Methamphetamine using Tensor-Based Brain Morphometry and Discriminant Analysis. *The Journal of Neuroscience*, March 17, 2010, 30(11):3876-3885.
- Suarez I, Bodega G, Rubio M, Fernandez-Ruiz JJ, Ramos JA, Fernandez B. Prenatal cannabinoid exposure downregulates glutamate transporter expressions (GLAST and EAAC1) in the rat cerebellum. *Dev Neurosci* 2004;26:45–53.
- Trezza V, Cuomo V, Vanderschuren LJMJ (2008) Cannabis and the developing brain: Insights from behaviour. *European Journal of Pharmacology* 585 441-452.
- Vela G, Martin S, Garcia-Gil L, Crespo JA, Ruiz-Gayo M, Javier Fernandez-Ruiz J, Garcia-Lecumberri C, Pelaprat D, Fuentes JA, Ramos JA, Ambrosio E, 1998. Maternal exposure to delta9-tetrahydrocannabinol facilitates morphine selfadministration 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 YL, (2006). Discrete opioid gene expression impairment in the human fetal brain associated with maternal marijuana use. *Pharmacogenomics J.* 6, 255–264.

