

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VII

Marzo 2004

numero 3

SEMINARI DEGLI SPECIALIZZANDI

Cannabis e adolescenza: numeri, dipendenza (tra miti e realtà)

S. Bertrand, T. Gerarduzzi, E. Verucci

*Clinica Pediatrica, IRCCS Burlo Garofalo, Trieste****Cannabis and adolescence: numbers, dependence (between myths and reality). Part one*****Key words:** Cannabis, Adolescence, THC, Substance dependence, Endocannabinoids, Schizophrenia, Drug abuse, Pharmacology**Abstract** This review, the first of a two-part series, examines the pharmacology, clinical effects, and dependence potential of cannabis use in adolescence. The authors describe the endocannabinoid system and its CB1/CB2 receptors, the acute and chronic effects of exogenous THC on the central nervous system, and the evidence linking early cannabis use to tolerance, dependence, and increased risk of psychopathology including schizophrenia. Patterns of use ranging from experimental to heavy consumption are discussed, along with risk factors for escalation and the particular vulnerability of the developing adolescent brain.

Parte seconda (Medico e Bambino pagine elettroniche - Aprile/Maggio 2004)

FARMACOLOGIA

Da ogni componente della pianta Cannabis sativa originano i cannabinoidi esogeni il cui uso è tanto diffuso tra i giovani di oggi e di ieri. La molecola attiva si chiama D9-tetraidrocannabinolo (THC) ed il suo contenuto percentuale varia tra le varie porzioni della pianta, dai semi che ne contengono di meno, allo stelo, alle foglie, ai fiori che ne sono ricchissimi. I vari “preparati” che si trovano in commercio, anzi è più giusto dire che sono oggetto di spaccio, ne contengono varie miscele:

Nome Preparato	Contenuto	% THC
Marijuana	Fiori e foglie secchi	0.5-5%
Ganja	Fiori e piccole foglie delle cime	4-8%
Hashish	Resina dei fiori pestati	2-20%
Olio di Hashish	Concentrato di resina dei fiori	15-50%

Una sottolineatura merita il fatto che 15 anni fa meno del 40% della Cannabis in commercio era coltivata negli USA ed era invece prodotta essenzialmente in Messico; le piante messicane contenevano un quantitativo decisamente ridotto di THC.

Il tipo di assunzione a sua volta ne modifica l'effetto in base ad alcune caratteristiche farmacocinetiche. Fumata dà un piccolo plasmatico in pochi minuti, con altrettanto rapido inizio degli effetti psichici, il massimo dell'effetto si ha in 15-30 minuti con scomparsa in 2 ore. Mangiata (se ne possono fare torte, infusi, primi piatti, salse...) ha una latenza dell'esordio dei sintomi psichici maggiore, da 30 a 90 minuti, il massimo

degli effetti si ha in 2 ore e la scomparsa di tutti gli effetti si verifica in 4-12 ore. In qualche modo il consumo orale è “pericoloso” per questo assorbimento rallentato e variabile che può incoraggiare l'uso di quantità elevate, magari associando il fumo all'assunzione orale.

Con la classica “canna” vengono utilizzati all'incirca 0.5-1 grammo di cannabis, pari a 2-3 mg di THC, tanto basta per produrre l'effetto psichico ricercato dai fumatori abituali (detto “high”). Sono misurabili livelli urinari di THC per da 3 fino a 45 giorni la canna perché essendo il THC liposolubile (ciò giustifica la rapida insorgenza dell'effetto psichico) la sua eliminazione dall'organismo è molto lenta.

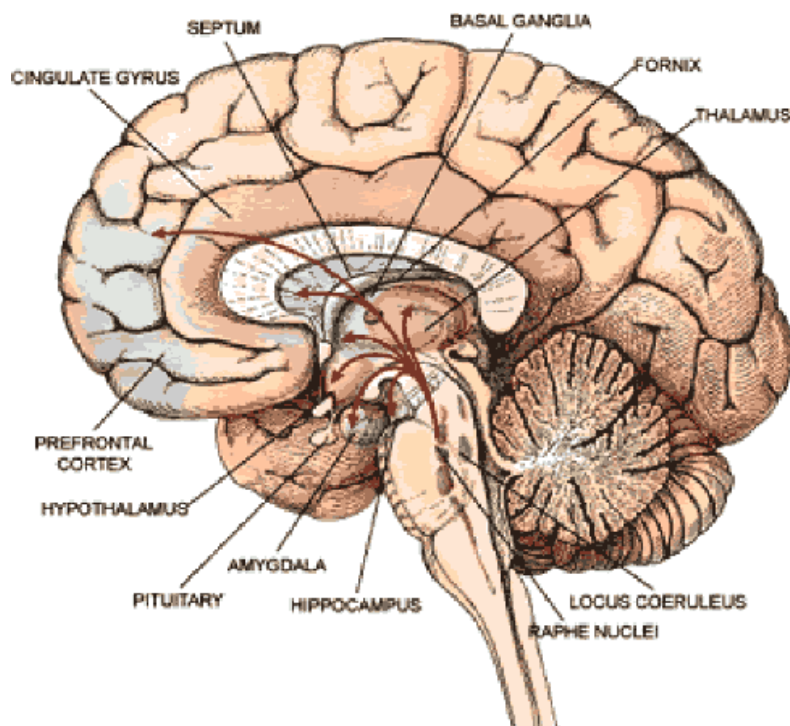


Figura 1. Rappresentazione schematica del sistema endocannabinoide.

Una recente review¹ (vedi anche Avanzi) spiega gli effetti del THC con la scoperta di recettori appartenenti alla famiglia delle proteine-G2 (inibiscono l'azione dell'adenilato ciclasi) sia a livello del SNC, denominati CB1 (recettori dei cannabinoidi tipo 1), sia a livello di tessuti periferici, denominati CB2.

I recettori CB1 si trovano soprattutto a livello: - della corteccia prefrontale: spiegano l'ipereccitabilità, l'aumentata sensibilità a diversi stimoli sensoriali ma anche le ridotte performance cognitive - dei gangli della base e del cervelletto: spiegano vari effetti psicomotori, dal senso dell'equilibrio compromesso, ai movimenti fini resi difficili, la tendenza all'immobilità - dell'ipotalamo: spiegano l'aumento di appetito e gli effetti anti-emetici - dell'ippocampo e del cingolo anteriore: spiegano gli effetti sulla memoria a breve termine e la riduzione dell'attenzione.

I recettori CB2 sono espressi soprattutto a livello del sistema immunitario e a livello epatico. Questi recettori generalmente vengono attivati da sostanze endogene, denominate endocannabinoidi (2-arachidonilglicerolo, 2-arachidonilglicerina, anandamide), derivate dall'acido arachidonico. Questi endocannabinoidi vengono prodotti localmente e quindi funzionano come "mediatori a corto raggio" e localmente vengono anche idrolizzati; infatti nelle aree a maggior densità recettoriale CB è stata messa in evidenza la presenza di acido grasso - amide idrolasi (FAAH), un enzima che inattiva gli endocannabinoidi e quindi ne controlla l'azione¹. Questo enzima non funziona sui cannabinoidi esogeni, quindi il THC ha una funzione prolungata rispetto agli endocannabinoidi. In questo modo si è compreso che verosimilmente nel SNC il sistema degli endocannabinoidi è un sistema di controllo presinaptico, di tipo retrogrado:

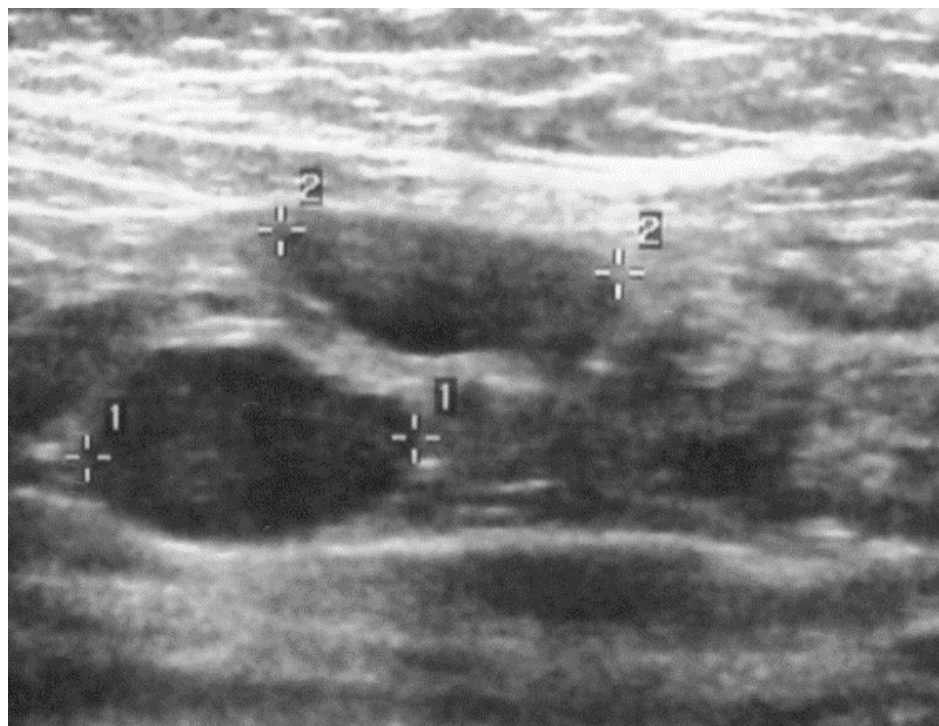


Figura 2. Meccanismo di controllo retrogrado presinaptico degli endocannabinoidi.

L'endocannabinoide viene sintetizzato nelle terminazioni post-sinaptiche e liberato in risposta all'attivazione sinaptica, agisce sui recettori presenti a livello assonico presinaptico ed inibisce la successiva liberazione di vari neuromediatrici regolando il livello di AMP-c presinaptico.

Questa funzione può avere un carattere stimolatorio se il neuromediatore di cui viene inibita la secrezione è di tipo inibitorio: per esempio a livello dei nuclei della base gli endocannabinoidi determinano una riduzione della secrezione GABAergica che sfocia in un aumentato efflusso di dopamina^{2,3}. E' stato possibile studiare la funzione di questi recettori anche grazie allo sviluppo di un antagonista recettoriale di sintesi, denominato rimonabant, la cui somministrazione blocca que-

sti effetti ed è in grado di determinare una vera e propria crisi da astinenza nell'animale da laboratorio¹.

EFFETTI CLINICI

Il THC come detto non può mimare l'azione di fine controllo sinaptico degli endocannabinoidi in primis per la sua persistenza d'azione. Ingaggiando infatti un'attivazione duratura, diffusa e simultanea dei recettori CB1 nel SNC produce una persistente inibizione del rilascio di neuromediatrici con arresto temporaneo dei fenomeni di modulazione retrograda¹. Si giustificano così tutti i seguenti effetti clinici^{1,3-4}:

Tipo	Sede	Effetto clinico
ACUTI	CORTECCIA	Euforia, rilassamento, sonnolenza Ansia, reazioni di panico Aumento soggettivo della percezione visiva ed uditiva Sensazione temporale accelerata Riduzione dell'attenzione → incidenti stradali Riduzione performance ai test cognitivi
	GANGLI della BASE e CERVELLETTO	Alterazione del controllo psicomotorio. Impossibile controllare movimenti fini
	IPPOCAMPO e CINGOLO ANTERIORE	Riduzione della memoria a breve termine. Riduzione dell'attenzione
	IPOTALAMO	Aumento dell'appetito (spt. dolci). Effetto anti-emetico
		Azione analgesica per agonismo-sinergismo con il sistema dei recettori per gli oppiacei
	SNA	Aumento della frequenza cardiaca e delle PA Riduzione lacrimazione Miosi Riduzione della pressione intraoculare Riduzione della forza muscolare e tremore delle mani

CRONICI	APPARATO RESPIRATORIO	Bronchite cronica, alterazione istopatologiche Asma Possibile azione cancerogena
	SNC	Psicosi temporanea. Esacerbazione di psicopatologia (schizofrenia?). Alienazione sociale e culturale → attenzione rivolta al presente. Sindrome amotivazionale (perdita di energia, apatia, depressione)
	IMMUNITA'	Deficit dell'immunità sia umorale che cellulare negli animali da laboratorio e ridotta funzione dei macrofagi alveolari nei fumatori ⁵ Non confermati altri effetti (non favorisce la progressione dell'AIDS)
	RIPRODUZIONE	Effetti incerti sulla fertilità. Danni cognitivi nei bambini esposti alla cannabis in utero e nei primi anni di vita ⁶ Da confermare aumento di rischio di leucemia, rabdomiosarcoma e astrocitoma nei figli di madri che consumavano cannabis in gravidanza ⁷
		DIPENDENZA
		ASTINENZA

La cannabis può determinare un quadro di vera e propria intossicazione acuta⁴ (euforia, ansia, sospettosità, ideazione paranoide, perdita della capacità critica, ritiro sociale, derealizzazione, depersonalizzazione), definita dal DSM IV⁸ come: sindrome reversibile sostanza-specifica dovuta alla recente assunzione; comparsa di modificazioni patologiche clinicamente significative sul piano comportamentale o psicologico dovute all'effetto della sostanza sul SNC e che si sviluppano durante o poco dopo l'assunzione della sostanza; dopo aver escluso che i sintomi non siano dovuti ad una patologia medica e non possano essere attribuiti ad altro disturbo mentale.

Per abuso⁸ di una sostanza si intende una modalità patologica d'uso che porta a menomazione o disagio con 1 o più delle seguenti caratteristiche: 1- uso ricorrente con incapacità ad adempiere compiti lavorativi, scolastici o domiciliari/familiari 2- uso ricorrente in situazioni fisicamente rischiose 3- ricorrenti problemi legali correlati 4- uso continuativo nonostante problemi sociali o interpersonali causati o esacerbati dagli effetti della sostanza.

Molto discusso è il fatto che l'abuso di Cannabis comporti o meno un qualche grado di dipendenza ovvero una modalità patologica d'uso di una sostanza che conduce a menomazione o disagio (presenza di 3 o più dei seguenti): 1- tolleranza²: a) bisogno di dosi più elevate per raggiungere l'effetto desiderato; b) effetto diminuito con l'uso della stessa quantità 2- astinenza²: costellazione di sintomi e segni provocati dalla sospensione dell'assunzione della sostanza o dalla somministrazione di un'antagonista; di solito sono rappresentato dall'esasperazione al contrario dei sintomi provocati dall'assunzione della sostanza stessa 3- la sostanza è assunta in quantità maggiori o per periodi più lunghi rispetto a quelli previsti dal soggetto 4- tentativi infruttuosi di ridurre o controllare l'uso della sostanza 5- una grande quantità di tempo viene spesa in attività necessarie a procurarsi la sostanza, ad assumerla o a riprendersi dai suoi effetti 6- interferenza con attività sociali, lavorative o ricreative 7- uso continuativo nonostante la consapevolezza dei problemi causati o esacerbati dalla

sostanza.

In qualche modo però una definizione più completa deve prendere in considerazione degli altri aspetti e la si può quindi classificare in 3 livelli correlati strettamente tra di loro: I livello: distinzione in base alla presenza di dipendenza fisica o meno (DSM IV) II livello: quando un comportamento che procura piacere/sollievo è adottato, con l'incapacità del soggetto di controllare tale comportamento e con il perpetuarsi di questo comportamento a dispetto delle conseguenze negative (spettro impulsivo-compulsivo) III livello: impiego a fini difensivi come difesa/sostituzione di una realtà psichica interna carente o minacciosa (tratto narcisistico, autoerotismo)

In una relazione di dipendenza da sostanza ci sono due protagonisti principali: la sostanza ed il soggetto abusatore. L'individuo che ne abusa è molto frequentemente un'adolescente (vedremo poi alcuni aspetti epidemiologici) e questo dato non è casuale.

L'adolescenza è una fase della vita in cui si incontrano moltissime situazioni nuove che prevedono l'impiego e la scoperta di strategie nuove per affrontare la vita. Il corpo muta con un'infinità di domande sulla propria capacità di attirare l'attenzione di chi interessa. Compaiono emozioni intense, l'esigenza di affermare la propria persona attraverso un conflitto con l'autorità, si affina il concetto della morte, si sviluppa il senso di responsabilità e del rispetto degli altri: è necessario che le emozioni siano ben vive e riconoscibili.

Per tutta la durata dell'adolescenza il cervello è in programmazione per compiti che riguardano la relazione con se stessi e con gli altri e l'interferenza di droghe in questo periodo si traduce in una contraffazione di questa programmazione con il rischio di mal funzionamento successivo.

E' dimostrato che un consumo pesante e prolungato di Cannabis porta a tolleranza sugli effetti "positivi" richiedendo un aumento del dosaggio per ottenere gli effetti psichici ricercati che danno il senso di "high". Ma cosa si intende per consumo pesante e prolungato? Quello che fa la differenza è il cosiddetto "pattern of use"⁹:

Categoria	Frequenza	Caratteristiche
CONSUMATORI SPERIMENTALI	Uso occasionale	Indistinguibili dai non consumatori, che agiscono per curiosità e per condividere un'esperienza sociale
CONSUMATORI INTERMITTENTI	1 o più volte a settimana	Fumare marijuana è considerata un'attività sociale che aumenta il piacere di condividere musica, arte, film e cibo; si fuma soltanto in gruppo e le altre attività ruotano attorno a questa; riferiscono un maggior benessere, rilassamento e senso di amicizia... rapporti più sciolti
CONSUMATORI MODERATI E FORTI	>10 volte/mese o più volte al giorno	Non sono spinti dalla curiosità né dalla ricerca di un'esperienza sociale ma dal desiderio di espandere la propria intelligenza e consapevolezza o come sollievo alla noia o all'ansietà; possono avere uno stile di vita, valori e attività non convenzionali; possono essere resistenti alle autorità, indifferenti alle leggi e alle convenzioni

Vi è un complesso sistema di relazioni tra lo sviluppo dell'adolescente e la crisi dello sviluppo familiare. Come si diventa fumatori di marijuana? L'identikit che emerge dalla letteratura fa emergere:

- influenza dei genitori: consumatori di farmaci (tranquillanti, psicofarmaci), fumo di sigarette, alcool
- i consumatori di cannabis sono per lo più maschi, età delle superiori, consumano sigarette e alcool, hanno amici che fumano cannabis e subiscono molto la pressione del gruppo, hanno costumi sessuali liberi, vivono separati dai genitori, hanno bassa stima di se stessi.

Chiaramente ogni tentativo di rinchiudere in una categoria un soggetto ha dei limiti notevoli, ma non possiamo che prendere atto di quanto compare nella letteratura scientifica.

EARLY REACTIONS TO CANNABIS PREDICT LATER DEPENDENCE (ARCH GEN PSYCHIATRY)¹⁰

- 1265 bambini neozelandesi seguiti con uno studio longitudinale per 21 anni
- il 20% (198) ha usato Cannabis prima dei 16 anni e all'interno di questo gruppo il tasso di dipendenza è del 21.7%
- chiara relazione tra tasso di dipendenza e l'aver sperimentato reazioni positive all'uso precoce della cannabis (chi ha riferito 5 reazioni positive ha 28.5 volte in più la possibilità di sviluppare dipendenza)
- la presenza di reazioni negative non sembra correlata con la successiva dipendenza alla cannabis

ESCALATION OF DRUG USE IN EARLY-ONSET CANNABIS USERS VS CO-TWIN CONTROLS (JAMA 2003)¹¹

Gli individui che hanno usato cannabis prima dei 17 anni hanno un rischio da 2.1 a 5.2 volte più alto di usare altre droghe, e

di sviluppare alcol dipendenza e abuso/dipendenza da droghe rispetto al gemello (sia con mono che di-zigote) che non ha fumato cannabis prima dei 17 anni: non è evidente una predisposizione genetica al diventare consumatore ma c'entra l'ambiente (curiosità, gruppo sociale).

CANNABIS USE, ABUSE AND DEPENDENCE IN A POPULATION-BASED SAMPLE OF FEMALE TWINS (AM J PSYCHIATRY 1998)¹²

Studio su 335 coppie di gemelle dizigotiche e 485 di monozigotiche: - i fattori di rischio genetici hanno un impatto moderato sulla probabilità di provare la cannabis ma un forte impatto nel determinarne l'abuso e probabilmente la dipendenza. - famiglia e società giocano un piccolo ruolo sul rischio di abuso o dipendenza, sono determinanti per iniziare.

Un argomento molto dibattuto in letteratura è la segnalazione dell'associazione tra uso di Cannabis ed aumento di rischio di schizofrenia o in generale di psicopatologia. Presentiamo qui di seguito alcuni lavori che analizzano la problematica. La conclusione più plausibile per spiegare tutti questi risultati discordanti sembra essere che l'uso di Cannabis esacerbi i sintomi di una schizofrenia o di una psicosi in qualche modo precedentemente "controllata". E' invece non dimostrato che l'uso di Cannabis determini di per sé nuovi casi di schizofrenia, che altrimenti non si sarebbero verificati. Il punto centrale purtroppo rimane che nell'ampia popolazione di consumatori di Cannabis vi sono sicuramente dei soggetti vulnerabili, con maggior rischio di diventare abusatori cronici e di sviluppare dipendenza, con maggior rischio di esprimere una vera e propria psicopatologia.

CANNABIS USE AND MENTAL HEALTH IN YOUNG PEOPLE: COHORT STUDY (BMJ 2002)¹³

1601 studenti australiani di 14-15 aa seguiti per 7 anni - 60% hanno fatto uso di Cannabis entro i 20 aa - 7% facevano un uso giornaliero; nelle giovani donne si associava ad un aumento di 5 volte del tasso di depressione ed ansietà (pulito

dall'uso di altre sostanze) - l'uso settimanale o più frequente determina l'aumento di 2 volte del rischio per depressione ed ansietà successiva - la presenza di depressione non determinava un'uso maggiore di Cannabis

CANNABIS USE IN ADOLESCENCE AND RISK FOR ADULT PSYCHOSIS: LONGITUDINAL PROSPECTIVE STUDY (BMJ 2002)¹⁴

1037 nati 1972-1973, 759 seguiti per 26 aa 3/29 (10%) soggetti "iniziati" <15 aa alla Cannabis vs 22/730 (3%) "iniziati" tardi hanno presentato schizofrenia. L'uso di Cannabis aumenta il rischio di sviluppare sintomi schizofrenici, nonostante i dati fossero stati puliti per preesistente psicosi. Un uso di Cannabis <15 aa conferisce un rischio maggiore di schizofrenia rispetto ad un uso più tardivo.

Nella prossima puntata parleremo dell'epidemiologia dell'abuso di Cannabis, del problema della co-dipendenza e delle condotte pericolose associate nell'età adolescenziale, del suo uso terapeutico, faremo qualche cenno alla legislazione attualmente in vigore in merito all'uso di sostanze stupefacenti e ci saranno delle considerazioni conclusive che tenteranno di fare il punto della situazione.

Referenze

- Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain* 2003;126:1252-70.
- Camì J, Farrè M. Drug Addiction. *NEJM* 2003;349:975-986.
- Schwartz RH. Marijuana: a decade and half later, still a crude drug with underappreciated toxicity. *Pediatrics* 2002;109:284-289.
- Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *The Lancet* 1998;352:1611-1616.
- Hollister LE. Marijuana and immunity. *J Psychoactive Drugs* 1992;24:159-164.
- Cornelius MD, Taylor PM, Geva D, Day NL. Prenatal tobacco and marijuana use among adolescents: effects on offspring gestational age, growth and morphology. *Pediatrics* 1995;95:738-743.
- Robinson LI, Buckley JD, Daigle AE et al. Maternal drug use and the risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring: an epidemiologic investigation implicating marijuana. *Cancer* 1989;63:1904-1911.
- DSM IV.
- The National Commission on Marihuana and Drug Abuse – Chapter II. Marihuana use and its effects. <http://www.cannatrade.com/pdfdocuments/new/nixonmisunderst/ncchap2.htm>
- Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT, Madden PA. Early reaction to cannabis predict later dependence. *Arch Gen Psychiatry* 2003;10:1033-9.
- Lynskey MT, Heath AC, Bucholz KK et al. Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. *JAMA* 2003;289:427-433.
- Kendler KS, Prescott CA. Cannabis use, abuse and dependence in a population-based sample of female twins. *Am J Psychiatry* 1998;155:1016-1022.
- Patton CC, Coffey C, Carlin JB et al. Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 2002;325:1195-1198.
- Arsenaault L, Cannon M, Poulton R et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325:1212-1213.