



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di laurea Magistrale in Neuroscienze e Riabilitazione

Neuropsicologica

Tesi di laurea Magistrale

**Effetti acuti e cronici del consumo di cannabis sul
funzionamento cerebrale e cognitivo**

*Acute and chronic effects of cannabis intake on cerebral and
cognitive functioning*

Relatore:

Ch.mo Prof. Konstantinos Priftis

Laureanda: Elena Gandolfi

Matricola: 2018866

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

PREFAZIONE	V
CAPITOLO 1	1
1.1. Il sistema degli endocannabinoidi	1
1.1.1. <i>Introduzione al sistema degli endocannabinoidi</i>	1
1.1.2. <i>Regolazione del neurosviluppo in età adolescenziale</i>	10
1.2. La cannabis	14
1.2.1. <i>Introduzione alla cannabis</i>	14
1.2.2. <i>La cannabis e il sistema degli endocannabinoidi</i>	19
1.2.3. <i>I prodotti della cannabis</i>	20
1.2.4. <i>Epidemiologia</i>	22
CAPITOLO 2	27
2.1. Intossicazione acuta da cannabis	27
2.2. THC ed encefalo	28
2.2.1. <i>Introduzione</i>	28
2.2.2. <i>Effetti acuti funzionali a riposo</i>	30
2.2.3. <i>Il circuito mesocorticolimbico e il salience network</i>	36
2.3. THC e cognizione	41
2.3.1. <i>Apprendimento e memoria</i>	43
2.3.2. <i>Impulsività</i>	55

2.3.3. <i>Attenzione</i>	57
CAPITOLO 3	61
3.1. L'uso cronico di cannabis nel DSM-5	61
3.1.1. <i>Disturbo da uso di cannabis</i>	61
3.1.2. <i>Astinenza da cannabis</i>	64
3.2. Effetti residuali del consumo cronico di cannabis	65
3.2.1. <i>Effetti cerebrali strutturali</i>	65
3.2.2. <i>Effetti cerebrali funzionali</i>	74
3.2.3. <i>Effetti cognitivi</i>	77
CAPITOLO 4	89
4.1. Discussione	89
4.1.1. <i>Criticita' e considerazioni in merito ai disegni di ricerca: effetti acuti del consumo di cannabis</i>	89
4.1.2. <i>Criticita' e considerazioni in merito ai disegni di ricerca: effetti cronici del consumo di cannabis</i>	93
4.1.3. <i>Possibile interpretazione dei risultati alla luce dell'interazione tra uso di cannabis in età adolescenziale e neurosviluppo</i>	99
4.2 Conclusioni	101
BIBLIOGRAFIA	107

PREFAZIONE

La cannabis è la sostanza stupefacente maggiormente consumata al mondo. Il numero stimato di persone che, nel 2020, ne hanno fatto uso ammonta a 209 milioni. Questo numero corrisponde a più del 4% della popolazione globale, con una prevalenza d'uso maggiore negli adolescenti rispetto agli adulti. La cannabis appartiene alla famiglia delle *Cannabaceae* ed è un fitocomplesso: contiene una gamma eterogenea di sostanze con attività farmacologica, la cui categoria principale è costituita dai cannabinoidi.

Tra i numerosi cannabinoidi esistenti, il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) è primariamente responsabile degli effetti psicotropi che il consumo di cannabis comporta. Il THC sortisce i suoi effetti psicotropi legandosi ai recettori cannabinoidi 1 (CB1). Questi recettori sono ampiamente distribuiti nell'encefalo, ma sono particolarmente concentrati a livello di ippocampo, regioni striatali, corteccia prefrontale e cervelletto. I recettori CB1 sono parte integrante del sistema degli endocannabinoidi (ECS). Questo è un importante sistema neuromodulatore diffuso, che si occupa di regolare il rilascio di neurotrasmettitori in tutto il sistema nervoso centrale e periferico.

Dagli anni Novanta, fino ai giorni nostri, di pari passo con la diffusione di politiche sempre più tolleranti nei confronti dell'utilizzo di cannabis, si riscontra in letteratura un crescente interesse per gli effetti a breve e lungo termine dell'assunzione di THC sul funzionamento cerebrale e cognitivo. Tali effetti vengono misurati facendo ricorso, rispettivamente, a tecniche di neurovisualizzazione strutturale e funzionale e a test neuropsicologici. Il *corpus* di conoscenza che si è venuto a formare risulta essere piuttosto caotico,

caratterizzato da risultati spesso contraddittori, soprattutto quando l'indagine si concentra sugli effetti cronici del consumo.

La presente tesi si è avvalsa di studi singoli, revisioni e metanalisi nel tentativo di descrivere lo stato dell'arte della conoscenza in questo settore. È stata proposta un'analisi dei limiti e dei punti di forza dei diversi disegni sperimentali adottati, così da meglio comprendere i risultati finora ottenuti e, possibilmente, guidare la ricerca futura verso conclusioni più consistenti. Infine, in virtù del ruolo che l'ECS sembra svolgere nella regolazione dello sviluppo cerebrale, si indaga la possibilità di interpretare i risultati alla luce degli effetti neurocognitivi del consumo di cannabis durante l'arco di vita.

CAPITOLO 1:

IL SISTEMA DEGLI ENDOCANNABINOIDI E LA CANNABIS

1.1. Il sistema degli endocannabinoidi

1.1.1. Introduzione al sistema degli endocannabinoidi

Il processo di trasferimento dell'informazione da un neurone all'altro presso la sinapsi è chiamato trasmissione sinaptica. La sinapsi è la giunzione specializzata attraverso cui un neurone, detto presinaptico, entra in contatto con un'altra cellula, detta postsinaptica (ad es. cellula neuronale, cellula di un muscolo, cellula di una ghiandola). La natura fisica della trasmissione sinaptica è stata oggetto di discussione per quasi un secolo. Una prima ipotesi proponeva che consistesse in un flusso di corrente elettrica che si propagava da un neurone a quello successivo. Un'ipotesi alternativa suggeriva l'esistenza di neurotrasmettitori chimici che avessero il compito di trasferire l'informazione da un neurone all'altro (Bear et al., 2016).

Negli anni venne dimostrata l'esistenza di entrambe le tipologie di sinapsi dette, rispettivamente, elettriche e chimiche. Ad oggi, sappiamo che la maggioranza delle sinapsi nell'encefalo umano è costituita da sinapsi chimiche (Bear et al., 2016). Nell'encefalo umano sono presenti all'incirca cento miliardi di neuroni, ognuno dei quali contrae migliaia di sinapsi, per un totale stimato di mille miliardi di sinapsi chimiche circa (Stahl & Muntner, 2013).

La comunicazione dal versante presinaptico a quello postsinaptico prende il nome di trasmissione anterograda. Al contrario, la comunicazione dal versante postsinaptico al versante presinaptico viene definita trasmissione retrograda e i neurotrasmettitori che la mediano sono detti messaggeri retrogradi. I messaggeri

retrogradi sono il cuore di una sorta di sistema a *feedback* che modula le forme anterograde di trasmissione sinaptica (Bear et al., 2016).

Gli endocannabinoidi sono dei messaggeri retrogradi e il sistema a *feedback* di cui fanno parte è chiamato sistema degli endocannabinoidi (*Endocannabinoid System: ECS*). Si parla di sistema poiché costituito da tre componenti: i recettori cannabinoidi, i ligandi cannabinoidi endogeni (endocannabinoidi) e gli enzimi coinvolti nei processi di sintesi e degradazione degli endocannabinoidi (Lu & Mackie, 2016).

L'ECS è un importante sistema neuromodulatore diffuso. Si occupa, infatti, di regolare il rilascio di neurotrasmettitori in tutto il sistema nervoso centrale (SNC) e anche in quello periferico (Sistema Nervoso Periferico: SNP; Lu & Mackie, 2016). La regolazione avviene a opera degli endocannabinoidi. La ricerca ha individuato due principali endocannabinoidi, i primi ad essere stati scoperti e i meglio conosciuti. Si tratta del 2-arachidonoilglicerolo (2-AG) e dell'arachidonoiletanolammide, comunemente chiamato anandamide (AEA) dalla parola sanscrita *ananda* che significa beatitudine (Bear et al., 2016). Sono entrambi lipidi derivati dell'acido arachidonico e chimicamente sono eicosanoidi, ossia acidi grassi a 20 atomi di carbonio (Piomelli, 2003). Le rispettive strutture chimiche sono illustrate di seguito nella Figura 1 e 2.



Figura 1. Struttura chimica del 2-AG (Grotenhermen, 2003).

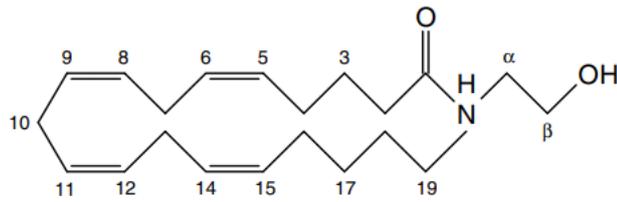


Figura 2. Struttura chimica dell'AEA (Grotenhermen, 2003).

Gli endocannabinoidi sono piccole molecole lipidiche che vengono sintetizzate a livello postsinaptico a partire da lipidi di membrana. Una volta sintetizzati, grazie alle loro dimensioni ridotte, diffondono con grande facilità attraverso la membrana della cellula da cui hanno preso origine e si riversano nello spazio extracellulare. La dinamica appena descritta è piuttosto atipica (Bear et al., 2016).

Generalmente, i neurotrasmettitori vengono sintetizzati con anticipo nel citosol del terminale assonico, incorporati in vescicole ad opera dei trasportatori e rilasciati nella fessura sinaptica all'arrivo del potenziale d'azione. Al contrario, gli endocannabinoidi vengono sintetizzati alla necessità e rapidamente rilasciati nello spazio extracellulare. Una volta liberati, si legano ai recettori cannabinoidi localizzati nei terminali assonici dei neuroni presinaptici (Bear et al., 2016).

Gli effetti degli endocannabinoidi sono mediati principalmente da due tipi di recettori. Si tratta dei recettori cannabinoidi CB1 e CB2, entrambi recettori accoppiati alla proteina G. Esistono anche altre tipologie di recettori che mediano in minor misura l'azione degli endocannabinoidi, come i *Transient Receptor Potential (TRP) channels* e i *Peroxisome Proliferator Activated Receptors (PPaRs)*; Lu & Mackie, 2016).

Il recettore cannabinoidi CB1 è uno dei recettori accoppiati alla proteina G più abbondante nell'encefalo. I recettori CB1 sono ampiamente distribuiti sia

nel SNC sia nel SNP (Pertwee, 2005). Concentrazioni particolarmente alte sono riscontrabili nelle seguenti aree cerebrali: cervelletto, ippocampo, regioni striatali e corteccia prefrontale (*Prefrontal Cortex: PFC*; Subramaniam & Yurgelun-Todd, 2020).

I recettori CB2 sono localizzati principalmente a livello della microglia e a livello vascolare. In minor misura, sono presenti anche a livello neuronale, soprattutto in condizioni patologiche (ad es. lesioni nervose). In generale, nel SNC i recettori CB2 vengono espressi in concentrazioni molto più basse rispetto ai CB1 (Lu & Mackie, 2016).

L'azione dei recettori accoppiati a proteina G si esplica in tre successivi passaggi. In primo luogo, le molecole del neurotrasmettitore si legano ai recettori. In secondo luogo, i recettori attivano le proteine G. Si tratta di piccole molecole proteiche che si muovono liberamente lungo la superficie intracellulare della membrana. In terzo luogo, infine, le proteine G attivano a loro volta le proteine effettrici, dette anche effettori (Bear et al., 2016).

Gli effettori possono fungere da canali ionici proteina G-dipendenti localizzati nella membrana, oppure, da enzimi che sintetizzano molecole chiamate secondi messaggeri. I secondi messaggeri possono attivare altri enzimi capaci di regolare la funzione dei canali ionici e di alterare il metabolismo cellulare. Proprio perché in grado di esercitare effetti metabolici, i recettori accoppiati alla proteina G vengono anche detti recettori metabotropici (Bear et al., 2016).

L'effetto principale del legame tra gli endocannabinoidi e i recettori CB1 è quello di ridurre l'apertura dei canali del calcio localizzati nel terminale assonico presinaptico. Ne deriva una compromissione della capacità del terminale presinaptico di rilasciare il proprio neurotrasmettitore. Quindi, quando un neurone

post-sinaptico è molto attivo, sintetizza e rilascia gli endocannabinoidi. Questi, in qualità di messaggeri retrogradi, sopprimono l'azione esercitata sul neurone postsinaptico da parte del neurone presinaptico (Bear et al., 2016).

La soppressione dell'azione si attua tramite l'inibizione del rilascio di svariate tipologie di neurotrasmettitori in tutto il sistema nervoso (Bear et al., 2016). In diverse regioni del SNC è stata riscontrata l'inibizione della neurotrasmissione glutammatergica, GABAergica, glicinerica, colinergica, noradrenergica e serotoninergica, mediata dai recettori CB1. Nel SNP è stata frequentemente osservata inibizione della trasmissione adrenergica, colinergica e sensoriale, sempre mediata dai recettori CB1 (Pertwee, 2005).

A seconda del tipo di neurotrasmettitore coinvolto, l'azione soppressa può essere di tipo eccitatorio o inibitorio. Per esempio, se il neurone presinaptico è GABAergico, ossia produce e rilascia acido gamma-amminobutirrico (GABA), l'azione soppressa sarà di tipo inibitorio. Infatti, il GABA, che è un aminoacido sintetizzato a partire dal glutammato, è il principale neurotrasmettitore inibitorio del SNC. Al contrario, se il neurone presinaptico è glutammatergico, ossia produce e rilascia glutammato, l'azione soppressa sarà di tipo eccitatorio. Infatti, il glutammato, anch'esso aminoacido, è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del SNC (Bear et al., 2016).

Una delle proprietà più affascinanti dell'encefalo dei mammiferi è la sua plasticità. Per plasticità, si intende la capacità dell'attività neuronale generata da un'esperienza di modificare la funzionalità di un circuito neurale in modo tale da risultare in una modificazione comportamentale. Per plasticità sinaptica si intende la modificazione *activity-dependent* della forza o dell'efficacia della trasmissione sinaptica in una sinapsi preesistente (Citri & Malenka, 2008).

In letteratura sono state descritte almeno tre forme di plasticità sinaptica mediate dagli endocannabinoidi. La prima è la soppressione indotta da depolarizzazione dell'inibizione (*Depolarization-induced Suppression of Inhibition: DSI*) o dell'eccitazione (*Depolarization-induced Suppression of Excitation: DSE*). La DSI consiste nella soppressione transiente di un *input* inibitorio diretto ad un neurone, in seguito ad una forte attivazione del neurone stesso. La forte attivazione è dovuta all'arrivo di potenziali d'azione ripetuti e, quindi, ad una fase di depolarizzazione della membrana. La DSE consiste nello stesso fenomeno ad eccezione del fatto che gli *input* soppressi sono di tipo eccitatorio (Lu & Mackie, 2016).

Nel 2001, tre gruppi di ricercatori hanno suggerito che gli endocannabinoidi potessero essere i messaggeri retrogradi che mediano la DSI e la DSE nell'ippocampo e nel cervelletto (Kreitzer & Regehr, 2001; Ohno-Shosaku et al., 2001; Wilson & Nicoll, 2001). Negli anni a venire, questi risultati sono stati estesi a diverse altre regioni cerebrali, suggerendo gli endocannabinoidi come i maggiori contribuenti alla plasticità sinaptica a breve termine (Lu & Mackie, 2016). Alcune di queste regioni cerebrali sono i nuclei della base (Narushima et al., 2006), la corteccia cerebrale sensoriale (Trettel & Levine, 2003), l'ipotalamo (Di et al., 2005), l'amigdala (Zhu & Lovinger, 2005) e il tronco encefalico (Melis et al., 2004). Il meccanismo alla base della soppressione dell'*input* ad opera degli endocannabinoidi è rappresentato graficamente in Figura 3 e spiegato di seguito (Lu & Mackie, 2016).

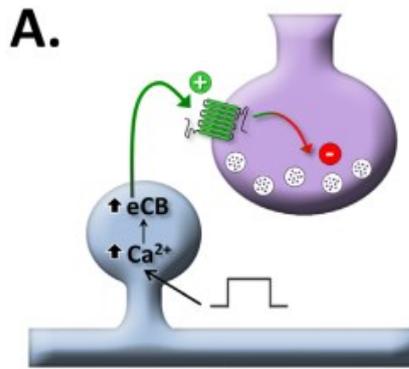


Figura 3. DSI e DSE mediate da endocannabinoidi (eCB; Lu & Mackie, 2016).

Scariche di potenziali d'azione ad alta frequenza depolarizzano la membrana neuronale postsinaptica causando l'apertura dei canali voltaggio-dipendenti per il calcio. Gli ioni calcio (Ca^{2+}), in condizioni di riposo, sono maggiormente concentrati nel fluido extracellulare (approssimativamente 2 mM) rispetto al fluido intracellulare o citosol (approssimativamente 0,0002 mM). In seguito all'apertura dei canali, gli ioni fluiscono secondo gradiente all'interno del neurone facendo aumentare la concentrazione di Ca^{2+} intracellulare. L'elevata concentrazione di Ca^{2+} funge da innesco per gli enzimi che catalizzano la reazione di sintesi degli endocannabinoidi a partire dai lipidi di membrana (Bear et al., 2016).

Gli endocannabinoidi, una volta rilasciati nella fessura sinaptica, si legano ai recettori CB1 presenti sul terminale presinaptico. In seguito a tale legame viene soppresso l'*input*, inibitorio o eccitatorio che sia, proveniente dal terminale presinaptico e diretto al postsinaptico. In letteratura, si parla principalmente di DSI e DSE in relazione all'inibizione del rilascio di GABA e glutammato. Nonostante ciò, l'attivazione dei recettori CB1 può anche inibire il rilascio di neurotrasmettitori peptidici, come ad esempio la colecistochinina (Lu & Mackie, 2016).

La seconda forma di plasticità sinaptica mediata dagli endocannabinoidi è la soppressione metabotropicamente indotta dell'inibizione (*Metabotropic-induced Suppression of Inhibition: MSI*) e dell'eccitazione (*Metabotropic-induced Suppression of Excitation: MSE*). Si tratta, anche in questo caso, di plasticità sinaptica a breve termine. Questa seconda forma di neuroplasticità differisce dalla DSI e dalla DSE per il meccanismo di induzione della sintesi degli endocannabinoidi. In questo caso, a fungere da *trigger* per la sintesi è il legame tra i neurotrasmettitori (ad es. glutammato, acetilcolina) rilasciati dal neurone presinaptico e i recettori metabotropici localizzati sul versante postsinaptico (Lu & Mackie, 2016).

In seguito al legame, la proteina G viene attivata e attiva a sua volta un effettore. Si tratta di un enzima detto fosfolipasi beta (*phospholipase beta: PLC*) che catalizza la reazione di sintesi del diacilglicerolo, un lipide derivato del glicerolo. Un secondo enzima, chiamato diacilglicerolo lipasi, catalizza la reazione di sintesi del 2-AG a partire dal diacilglicerolo. Il 2-AG diffonde nello spazio extracellulare per legarsi ai recettori CB1 localizzati sulla membrana del terminale presinaptico. Ne consegue la soppressione del rilascio del neurotrasmettitore da parte del neurone presinaptico (Lu & Mackie, 2016).

La MSI e la MSE vengono elicitate dalla stimolazione di varie tipologie di recettori metabotropici. Tra i tanti troviamo i recettori metabotropici per il glutammato 1 e 5, i recettori muscarinici M1 e M3 e i recettori adrenergici α_1 . Il meccanismo appena descritto è rappresentato in Figura 4 (Lu & Mackie, 2016).

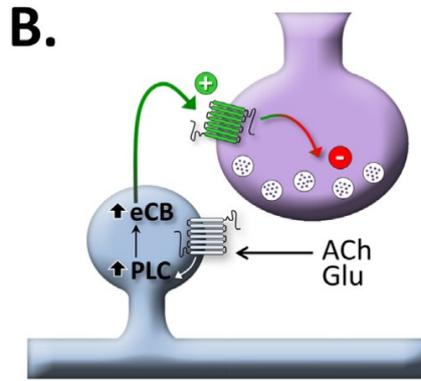


Figura 4. MSI e MSE mediati da eCB (Lu & Mackie, 2016).

La terza forma di plasticità sinaptica mediata dagli endocannabinoidi è detta depressione a lungo termine (*Long-Term Depression: LTD*). LTD è una forma di inibizione a lunga durata dell'attività di una sinapsi. Il meccanismo di induzione della sintesi degli endocannabinoidi è simile a quello della MSI e della MSE. La LTD indotta da endocannabinoidi (eLTD) è comune nelle sinapsi glutammatergiche dello striato dorsale e ventrale. Perciò, a essere coinvolti, sono principalmente i recettori metabotropici per il glutammato (Lu & Mackie, 2016).

A differenza della MSI e della MSE, la eLTD è tipicamente evocata da una stimolazione persistente dei recettori metabotropici. Esiste anche una forma di eLTD detta eterosinaptica che consiste nell'inibizione dell'attività della sinapsi adiacente a quella stimolata in modo persistente. Il meccanismo descritto è rappresentato in Figura 5 (Lu & Mackie, 2016).

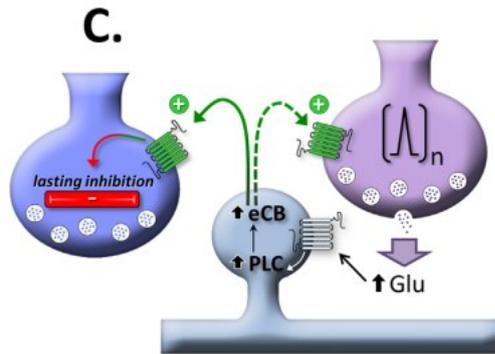


Figura 5. eLTD (Lu & Mackie, 2016).

1.1.2. Regolazione del neurosviluppo in età adolescenziale

L'adolescenza si configura come un periodo cruciale per lo sviluppo. Infatti, è caratterizzata da cambiamenti significativi in svariati domini: fisiologico, psicologico, comportamentale ma anche socio-ambientale. Una componente peculiare dello sviluppo adolescenziale consiste nella sostanziale ristrutturazione cerebrale, che prende forma a livello strutturale, funzionale e chimico (Subramaniam & Yurgelun-Todd, 2020).

Prendiamo in considerazione per primo il livello strutturale. Studi longitudinali che si sono avvalsi della risonanza magnetica (*Magnetic Resonance Imaging: MRI*) hanno rivelato un incremento non lineare nel volume di materia grigia dall'infanzia all'adolescenza (Giedd et al., 1999). Il *pattern* di cambiamento della materia grigia segue una curva a forma di U invertita. Infatti, durante l'infanzia si osserva un incremento volumetrico seguito da un decremento che ha inizio con la pubertà (Giedd et al., 2008). Si pensa che il decremento volumetrico della materia grigia, a partire dalla pubertà, sia imputabile all'incremento della potatura sinaptica (Subramaniam & Yurgelun-Todd, 2020).

La potatura sinaptica consiste nell'eliminazione di quelle sinapsi che non risultano essere necessarie. Questi cambiamenti seguono un preciso *pattern*

spazio-temporale. Le regioni cerebrali che supportano funzioni somatosensoriali di base maturano prima. È il caso, ad esempio, delle regioni motorie, sensoriali e limbiche (Subramaniam & Yurgelun-Todd, 2020). Le regioni cerebrali associative che sottendono funzioni cognitive di alto livello, le funzioni esecutive e l'integrazione di processi supportati da regioni tra loro differenti maturano per ultime. È il caso delle regioni associative frontali, parietali e temporali (Gogtay et al., 2004).

Studi longitudinali, con l'impiego della MRI, hanno rivelato un incremento volumetrico lineare della materia bianca dall'infanzia all'adolescenza (Giedd et al., 1999). I cambiamenti strutturali della materia bianca in termini di maggior volume e integrità sono massimi tra la tarda adolescenza e la prima età adulta. Ciononostante, cambiamenti strutturali continuano a verificarsi per tutto l'arco della vita (Lebel et al., 2012). Si pensa che tali modificazioni riflettano l'incremento della mielinizzazione e risultino, quindi, in una comunicazione più efficiente tra neuroni e circuiti che appartengono a regioni cerebrali differenti (Paus et al., 2001). Inoltre, contribuiscono al processo del neurosviluppo adolescenziale anche cambiamenti a livello delle cellule gliali, del calibro assonale e vascolare (Subramaniam & Yurgelun-Todd, 2020).

Gli studi con impiego di risonanza magnetica funzionale (*functional MRI: fMRI*) hanno rivelato significative trasformazioni dall'infanzia all'età adulta nella connettività tra le diverse regioni cerebrali (Ernst et al., 2015). Durante l'infanzia i circuiti cerebrali sembrano essere organizzati in modo più localizzato. Tra le diverse regioni cerebrali sussistono, infatti, connessioni a corto raggio. Con il progredire dello sviluppo, tra le varie regioni cerebrali si instaurano connessioni a raggio più ampio. Si sviluppa, quindi, una rete di processamento delle informazioni più distribuita, integrata ed efficiente (Fair et al., 2009).

Inoltre, i circuiti neurali diventano progressivamente sempre più specializzati e si organizzano in modo gerarchico (Rubia, 2013). La prima adolescenza è caratterizzata da meccanismi di processamento delle informazioni *bottom-up* che sono controllati dal sistema limbico. Il sistema limbico gioca un ruolo importante nella regolazione emotiva, dell'*arousal*, della motivazione e anche dei comportamenti legati alla ricompensa. Pertanto, la prima adolescenza è associata a elevata reattività emotiva, impulsività e attuazione di comportamenti finalizzati a esperire sensazioni forti (Casey et al., 2008).

Durante l'adolescenza, il continuo sviluppo della corteccia prefrontale si associa ad una maggiore efficienza dei meccanismi di controllo *top-down*. Questa si riflette in un potenziamento della capacità inibitoria e di controllo cognitivo (Luna et al., 2001). Il diverso *timing* di maturazione del sistema limbico e della corteccia prefrontale e il loro grado di connettività, che va aumentando con il progredire dello sviluppo, potrebbero spiegare alcune inclinazioni adolescenziali (ad es. l'impulsività, la propensione al rischio e la ricerca di sensazioni forti; Steinberg, 2005).

I cambiamenti anatomici e funzionali osservati negli encefali degli adolescenti si accompagnano allo sviluppo dei vari sistemi neurotrasmettitoriali. A svilupparsi nel tempo non sono soltanto i singoli sistemi ma anche il loro grado di interazione. È stato osservato che all'inizio dell'adolescenza lo sviluppo del sistema glutammatergico è molto più avanzato rispetto a quello del sistema GABAergico. Si può parlare, quindi, di una sorta di squilibrio nei meccanismi di controllo eccitatorio e inibitorio a favore del versante eccitatorio. Ricordiamo, infatti, che glutammato e GABA sono, rispettivamente, il principale neurotrasmettitore eccitatorio e inibitorio del SNC (Subramanian & Yurge, 2020).

Tale squilibrio potrebbe contribuire a spiegare i comportamenti impulsivi ed eccitatori che caratterizzano la prima adolescenza (Arain et al., 2013).

Ricordiamo che una delle funzioni principali dell'ECS è quella di regolare il rilascio dei neurotrasmettitori, tra cui glutammato e GABA. La ricerca ha mostrato come la regolazione di questi neurotrasmettitori sia critica nel determinare i *pattern* di sviluppo strutturale e funzionale dell'encefalo. Una regolazione ottimale dei medesimi è anche associata a un buon funzionamento dei processi cognitivi, specialmente quelli supportati dalle regioni prefrontali (Bossong & Niesink, 2010).

È stato mostrato che l'ECS svolge un ruolo fondamentale nello sviluppo cerebrale, dagli stadi embrionali fino all'età adulta. L'ECS regola, infatti, meccanismi importanti per la neurogenesi, la proliferazione, la migrazione e la differenziazione delle cellule neuronali, la sinaptogenesi e la plasticità sinaptica (Katona & Freund, 2012).

È stato messo in evidenza come l'espressione del recettore CB1, così come i livelli AEA e 2-AG e la loro funzionalità, raggiungano livelli massimi durante l'adolescenza (Heng et al., 2011). Queste modificazioni sono accompagnate da cambiamenti complementari negli enzimi coinvolti nella sintesi e nella degradazione degli endocannabinoidi. Tutto ciò porta a una maggiore attività dell'ECS durante questo periodo di sviluppo (Meyer et al., 2018).

Prove emergenti hanno suggerito che durante l'adolescenza l'ECS svolga un ruolo critico nello sviluppo cerebrale facilitando il rafforzamento e l'eliminazione delle sinapsi associate a una maggiore elaborazione delle informazioni (Bossong & Niesink, 2010). È stato recentemente postulato che la segnalazione endocannabinoide sia critica per lo sviluppo del circuito

corticolimbico che coinvolge regioni come l'ippocampo, l'amigdala e la corteccia prefrontale (Meyer et al., 2018).

1.2. La cannabis

1.2.1. Introduzione alla cannabis

La cannabis è una pianta erbacea annuale di cui esistono varietà monoiche e dioiche. Le varietà monoiche sviluppano infiorescenze maschili e femminili sulla stessa pianta. Quelle dioiche, invece, sviluppano fiori maschili e femminili su piante distinte. Inoltre, la canapa si impollina in maniera anemofila, ossia sotto azione del vento (Chandra et al., 2017).

Si tratta di una pianta dall'inquadramento tassonomico piuttosto problematico. La cannabis appartiene alla famiglia delle Cannabaceae e al genere della *Cannabis* ma, quanto alla specie, non esiste accordo (Pollio, 2016).

Si ritiene che la cannabis sia indigena del Continente Asiatico, verosimilmente dell'area situata ai piedi dell'Himalaya (Chandra et al., 2017). La coesistenza con il genere umano ha portato ad una sua precoce domesticazione, probabilmente, in virtù del largo spettro di usi che se ne possono fare. La cannabis è, infatti, una pianta fibrosa, commestibile e dotata di componenti psicoattive. Storicamente è stata impiegata nella fabbricazione di corde e vestiti, come fonte di approvvigionamento e anche in veste medicinale (Pollio, 2016).

In biologia, per domesticazione, si intende il processo di individuazione e riproduzione di quegli esemplari di una specie che presentano caratteristiche utili all'uomo. Così che, nel corso delle generazioni, i tratti di interesse diventino geneticamente fissi. La domesticazione è, quindi, concepita come una forma di selezione artificiale (Small, 2015). L'espressione "piante coltivate" si riferisce

generalmente anche a quelle piante selvatiche che vengono semplicemente coltivate dall'uomo ma, in questa sede, la useremo come sinonimo di "piante domesticate".

L'entità della domesticazione della cannabis è stata tale da causare una sostanziale scomparsa delle specie selvatiche; se non di tutte, sicuramente di quelle appartenenti alle prime generazioni. Al giorno d'oggi, le specie appartenenti al genere *Cannabis* consistono in miriadi di varietà coltivate, dette *cultivar*. Occasionalmente sfuggono alla coltivazione e crescono in natura, dando vita a varietà che presentano caratteristiche diverse rispetto a quelle cresciute in cattività (Pollio, 2016).

La cannabis è un fitocomplesso, non contiene, cioè, un unico principio attivo. Al contrario, presenta una gamma eterogenea di sostanze con attività farmacologica. Le principali sostanze farmacologicamente attive contenute nella cannabis sono i cannabinoidi, i terpeni e i flavonoidi. Ad oggi, ne sono stati individuati 104 del primo tipo, più di 200 del secondo e all'incirca 20 del terzo (Andre et al., 2016).

I tricomi sono sottili escrescenze dell'epidermide delle piante che svolgono principalmente una funzione protettiva. Le piante di cannabis con gameti femminili sono particolarmente ricche di tricomi ghiandolari. I tricomi ghiandolari sono localizzati principalmente sui fiori ma sono presenti in minor misura anche sul lato inferiore delle foglie e, più raramente, sugli steli. Nel caso della cannabis, i tricomi ghiandolari sono la sede della produzione e dell'immagazzinamento di grosse quantità di resina. La resina contiene i principali metaboliti secondari della pianta, tra cui i già citati cannabinoidi, terpeni e flavonoidi (Chandra et al., 2017).

I metaboliti secondari sono sostanze non direttamente necessarie allo sviluppo dell'organismo vegetale. In compenso, sono fondamentali per la sua

difesa e per la facilitazione di alcuni processi biologici come, ad esempio, quelli riproduttivi (Flores-Sanchez & Verpoorte, 2008). La concentrazione dei cannabinoidi, degli altri metaboliti secondari e il rapporto tra le loro concentrazioni determinano il fenotipo chimico della cannabis. Il fenotipo chimico è anche detto chemiotipo (De Meijer, 2014).

I cannabinoidi sono composti lipidici che vengono prodotti dalla pianta a scopo di difesa, principalmente da raggi ultravioletti e patogeni. All'interno dei tricomi ghiandolari, i cannabinoidi sono sintetizzati come acidi carbossilici a 22 atomi di carbonio. In farmacologia, vengono definiti pre-cannabinoidi poiché, non essendo in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica, non possono raggiungere il SNC (De Meijer, 2014).

I cannabinoidi acidi possono andare incontro ad un processo detto di decarbossilazione. Durante la decarbossilazione, avviene la dispersione del gruppo carbossile $-COOH$ e la conseguente conversione dei cannabinoidi da acidi a neutri. È tramite questo processo che a partire dall'acido tetraidrocannabinolico (THCA) viene a formarsi il delta-9-tetraidrocannabinolo (THC). Allo stesso modo, a partire dall'acido cannabidiolico (CBDA) si viene a formare il cannabidiolo (CBD). Il THC e il CBD sono i due principali cannabinoidi neutri conosciuti (Small, 2015).

Nella Figura 6, sono stati schematicamente raffigurati i processi di biosintesi e di decarbossilazione di THCA e CBDA. THCA e CBDA vengono sintetizzati a partire dall'acido cannabigerolico (CBGA) grazie all'azione di specifici enzimi detti, rispettivamente, THCA e CBDA sintetasi. La conversione da THCA a THC e da CBDA a CBD non è da considerarsi parte del processo di biosintesi. Infatti, la decarbossilazione si verifica spontaneamente con il passare del tempo oppure tramite l'esposizione a calore moderato. Ne è un esempio

l'esposizione al calore finalizzata all'essiccazione, alla combustione o alla vaporizzazione della cannabis (Small, 2015).

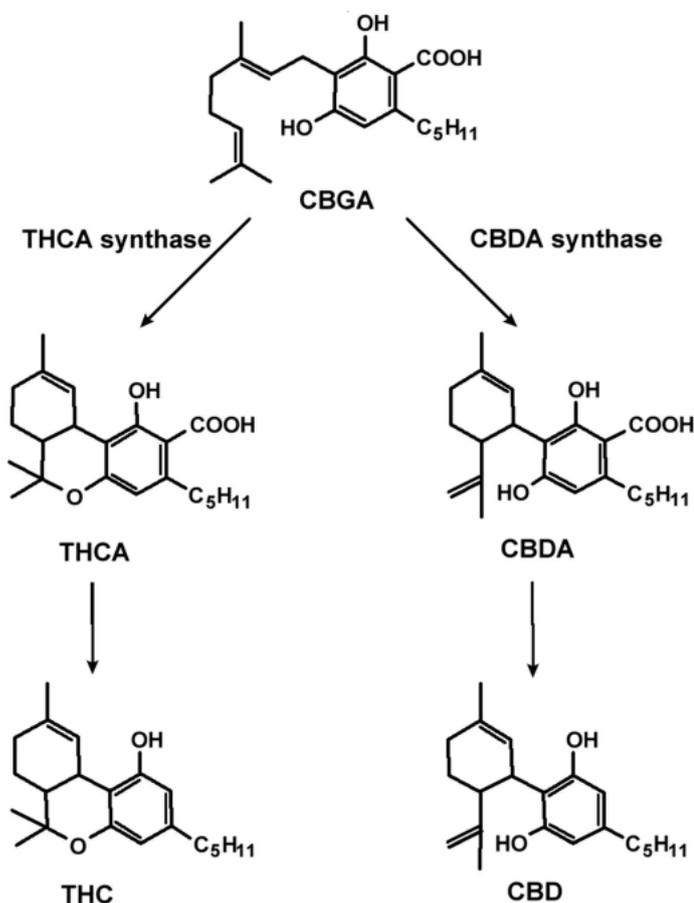


Figura 6. I processi di biosintesi e decarbossilazione di THCA e CBDA (Small, 2015).

È stato individuato un gene, chiamato B, responsabile della formazione di tre chemiotipi della cannabis. I tre chemiotipi della cannabis sono: a dominanza CBD, a dominanza THC e misto. Il gene B presenta due forme alleliche, B_D e B_T. Le piante che presentano entrambi gli alleli B_D hanno un elevato contenuto di CBD. Quelle che presentano entrambi gli alleli B_T hanno un maggiore contenuto di THC. Infine, quelle che presentano entrambe le forme del gene B hanno un rapporto simile di CBD e THC (De Meijer et al., 2003).

Il termine cannabis medicinale definisce l'impiego a scopo terapeutico di infiorescenze femminili mature essiccate di piante di cannabis coltivate senza pesticidi. Ci si riferisce alla cannabis medica anche come cannabis terapeutica. Il THC induce nel consumatore effetti psicotropi; ne sono un esempio perturbazioni della vigilanza e dell'umore. Il THC induce, anche, rilassamento muscolare, sonnolenza, astenia, analgesia, stimolazione dell'appetito e antiemesi. Tanto più la concentrazione di THC è alta, tanto più gli effetti psicotropi verranno avvertiti. Perciò, la cannabis medicinale ad elevato tenore di THC è solitamente prescritta al fine di controllare spasmi, dolore e per aumentare l'appetito (Pertwee, 2014).

Il CBD è un cannabinoide che, al contrario del THC, non induce effetti psicotropi (Bergamaschi et al., 2011). Al CBD vengono attribuite proprietà ansiolitiche, antipsicotiche, neuroprotettive, antinfiammatorie, analgesiche, antiepilettiche, antiemetiche e antitumorali. Perciò, la cannabis medicinale ad elevato tenore di CBD viene prescritta principalmente con finalità di regolazione dell'umore, di controllo dei disturbi infiammatori, delle convulsioni, della nausea e del dolore (Pertwee, 2014).

Oltre a differenziarsi sulla base della proporzione relativa di cannabinoidi, le varietà di cannabis vengono distinte anche sulla base del profilo terpeno-fenolico. Il profilo terpeno-fenolico è determinato dalle concentrazioni relative di terpeni e flavonoidi. Queste sostanze, oltre a donare, rispettivamente, differenti fragranze e pigmentazioni alla pianta, mediano gli effetti psicotropi dei cannabinoidi (Russo, 2011).

I terpeni sono le sostanze lipidiche che compongono gli oli essenziali e vengono prodotte dalla pianta con un duplice scopo; in primis, di difesa contro funghi, batteri, animali erbivori e/o stress ambientali, ma anche di comunicazione

con altre piante, insetti e animali. I terpeni attraversano con facilità la barriera ematoencefalica e ne facilitano l'attraversamento ai cannabinoidi. Inoltre, i terpeni possono modulare gli effetti dei cannabinoidi direttamente sui siti recettoriali. Il rapporto sinergico tra cannabinoidi e terpeni viene definito in letteratura con il nome di *entourage effect* (Russo, 2011).

Altri metaboliti secondari comunemente prodotti dalla cannabis sono i flavonoidi. I flavonoidi esercitano una funzione protettiva della pianta da raggi ultravioletti e patogeni. Inoltre, i flavonoidi contribuiscono alla riproduzione della pianta e al trasporto dei suoi semi tramite la produzione di pigmenti che attirano insetti e animali. Anche i flavonoidi partecipano all'effetto *entourage* del fitocomplesso della cannabis. Infatti, i flavonoidi svolgono un ruolo nella modulazione dell'assorbimento, del metabolismo e dell'eliminazione dei cannabinoidi dall'organismo. Mentre cannabinoidi e terpeni sono localizzati principalmente a livello delle infiorescenze, i flavonoidi sono ampiamente distribuiti anche nelle foglie e nel fusto della pianta (Pertwee, 2014).

1.2.2. La cannabis e il sistema degli endocannabinoidi

La stragrande maggioranza delle droghe che agiscono sul SNC lo fanno attraverso i processi di neurotrasmissione. Infatti, spesso le droghe mimano l'azione dei neurotrasmettitori prodotti naturalmente dall'encefalo. Alcune droghe sono addirittura state scoperte prima dei neurotrasmettitori naturali. Ad esempio, la morfina veniva utilizzata nella pratica clinica prima della scoperta delle beta-endorfine. Il Valium e lo Xanax venivano prescritti ancora prima della scoperta dei recettori per le benzodiazepine. E, la marijuana veniva fumata prima della scoperta dei recettori cannabinoidi e dell'anandamide (Stahl & Muntner, 2013).

Alla fine degli anni '80, uno studio finanziato dal governo statunitense rivelò che l'encefalo dei mammiferi presenta dei siti recettoriali che rispondono alle molecole di THC presenti nella resina della cannabis (Bear et al., 2016). Matsuda et al. (1990) localizzarono la sequenza di DNA che codifica per i recettori sensibili al THC presenti nell'encefalo del topo. Così, riuscirono a clonare con successo il recettore in questione, a cui assegnarono l'acronimo CB1 (Matsuda et al., 1990).

Poco dopo, Devane et al. (1992) misero in luce l'esistenza di una sostanza simile al THC prodotta dal nostro encefalo. Si trattava di un nuovo neurotrasmettitore, che, legandosi ai recettori CB1, fu riconosciuto come cannabinoide endogeno o, in breve, endocannabinoide. Questo endocannabinoide è conosciuto con il nome di anandamide. Qualche anno dopo, Sugiura et al. (1995) scoprirono l'esistenza di un secondo endocannabinoide, il 2-arachidonilglicerolo. Analogamente al modo in cui gli studi sull'oppio hanno condotto alla scoperta delle endorfine, la ricerca sulla cannabis ha condotto alla scoperta dell'ECS (Stahl & Muntner, 2013).

1.2.3. I prodotti della cannabis

La pratica di consumo tradizionale della cannabis consiste nel fumarne i fiori essiccati. I livelli di THC presenti nei fiori di cannabis essiccata possono variare dal 4% al 30%. Gli estratti di cannabis sono un altro prodotto molto comune. Tra le varie tipologie esistenti, l'*hashish* è quella più antica ed è composta da tricomi purificati. Sono estratti anche il *kief*, la cera, la resina e la *rosin*. Il *kief* consiste in un insieme di tricomi della cannabis setacciati. Le cere e le resine vengono estratte tramite l'impiego di solventi dalla cannabis fresca o

essiccata. La *rosin* viene estratta per calore e compressione dalla resina della pianta di cannabis. I livelli di THC presenti negli estratti possono variare tra il 30 e il 90% (Ramaekers et al., 2021).

Ci sono poi i cosiddetti *edibles*. Si tratta di prodotti commestibili che sono stati infusi con estratti della cannabis (Ramaekers et al., 2021). Infine, sono recentemente apparsi sul mercato i cannabinoidi sintetici. Si tratta di composti chimici che, mimando gli effetti del THC, si legano ai recettori CB1. La loro affinità per i recettori CB1 è superiore rispetto a quella del THC. Possono, infatti, essere da 5 ad 80 volte più potenti della cannabis naturale. I cannabinoidi sintetici vengono spruzzati su composti di erbe naturali che vengono venduti sotto nomi commerciali come, ad esempio, Spice, K2, Black Mamba e Yucatan Fire (Ramaekers et al., 2021).

I cannabinoidi impiegati a scopi medicinali possono essere sintetici o naturali. Le formulazioni sintetiche sono chimicamente simili al THC o al CBD e si legano ai recettori CB1. Il Dronabinol e il Nabilone sono esempi di formulazioni sintetiche simili al THC, da assumere per via orale. Il Dronabinol e il Nabilone possono essere prescritti per il trattamento di nausea e vomito associati a chemioterapia e per il trattamento dell'anoressia associata alla perdita di peso nei pazienti con HIV (Ramaekers et al., 2021).

L'Epidolex è una formulazione sintetica simile al CBD. L'Epidolex viene prescritto per il trattamento di convulsioni associate a diverse sindromi come, ad esempio, la sindrome di Lennox-Gestaut (Ramekers et al., 2021).

Il Nabiximols è, invece, una formulazione a base vegetale che contiene THC e CBD in rapporto 1:1. È indicato per il trattamento di dolore e spasticità nei pazienti affetti da sclerosi multipla. Il Nabiximols è disponibile come *spray* e viene somministrato sotto la lingua o all'interno delle guance (Ramaekers et al., 2021).

La concentrazione di THC nel sangue è, in qualche misura, proporzionale alla dose di THC consumata ma esiste un'elevata variabilità interindividuale nella relazione tra dose e concentrazione sanguigna. Il THC è una molecola altamente lipofila. Questa sua caratteristica le consente di diffondersi rapidamente dal flusso sanguigno ai tessuti (quello del cuore, dei polmoni, del fegato) portando a un rapido declino della sua concentrazione sanguigna. Di conseguenza, la concentrazione di THC nel sangue non è rappresentativa della dose che abbia raggiunto i recettori CB1 a livello cerebrale. Tale dose potrebbe addirittura aggirarsi intorno allo 0.06% di quella consumata (Ramaekers et al., 2021).

Il profilo farmacocinetico del THC ingerito oralmente differisce da quello del THC fumato o vaporizzato. Il picco massimo di concentrazione sanguigna di THC osservato in seguito a ingestione di una formulazione orale è più basso e viene raggiunto più lentamente rispetto alle altre due metodiche di somministrazione. Inoltre, anche il ritorno al livello di *baseline* richiede più tempo (Ramaekers et al., 2021).

1.2.4. Epidemiologia

I dati presentati provano a ricostruire le recenti tendenze del consumo di sostanze stupefacenti e, nello specifico, della cannabis. I livelli d'analisi presi in considerazione sono quello mondiale, europeo e nazionale. Il consumo di droghe è un comportamento stigmatizzato, ancora nascosto e illegale, in buona parte del mondo. Stimare la dimensione di un fenomeno del genere è un'attività molto complessa e caratterizzata, quindi, da un ampio margine d'errore. Occorre tenere presente che i dati forniti costituiscono soltanto una stima e pertanto vanno interpretati con cautela.

La prevalenza d'uso di droghe a livello mondiale viene stimata dallo *United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC) sulla base dei dati condivisi ogni anno dai 193 Stati Membri dell'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU). I dati vengono comunicati dagli Stati Membri tramite la compilazione dell'*Annual Report Questionnaire* (ARQ). I dati presentati sono stati pubblicati dall'UNODC nel *World Drug Report 2022*, raccolti nel 2021 e riferiti al 2020 (UNODC, 2022).

Il numero stimato di persone che nel 2020 hanno fatto uso di droghe ammonta a circa 284 milioni in tutto il mondo. Il campione preso in considerazione è costituito da persone tra i 15 e i 64 anni. Quindi, nel 2020, approssimativamente il 5.6% della popolazione mondiale nella fascia d'età considerata ha fatto uso di droghe. Nel 2010, lo stesso dato si aggirava intorno a 226 milioni di persone, corrispondente al 5% della popolazione mondiale nella fascia d'età presa in esame. Si stima, quindi, che la prevalenza d'uso di droghe a livello globale sia incrementata nell'ultimo decennio (UNODC, 2022).

Nel 2010 come nel 2020, la droga maggiormente utilizzata è stata la cannabis. Si stima che nel 2020 ne abbiano fatto uso 209 milioni di persone, ossia più del 4% della popolazione globale tra i 15 e i 64 anni. Di questi 209 milioni di persone, approssimativamente due terzi sono uomini. Rispetto al 2010, è stato registrato un incremento del 23% nel numero di persone che fanno annualmente uso di cannabis a livello globale e dell'8% della prevalenza d'uso (UNODC, 2022).

Si stima che la prevalenza d'uso di cannabis tra gli adolescenti tra i 15 e i 16 anni sia stata del 5.8%, quindi maggiore rispetto alla prevalenza d'uso degli adulti tra i 15 e i 64 anni. La prevalenza d'uso della cannabis varia molto da Paese a Paese ed è massima in Nord America, Australia, Nuova Zelanda e nell'Africa occidentale. Dei 284 milioni di persone che hanno fatto uso di droga nel 2020,

all'incirca il 13.6% soffre di un disturbo da uso di sostanze (DUS). Tra i 68 Stati che hanno messo a disposizione i propri dati in materia, il tipo di droga identificato come causa del maggior numero di DUS è stata la cannabis (UNODC, 2022).

L'Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: EMCDDA*) raccoglie, analizza e divulga annualmente le informazioni fornitele dagli Stati Membri dell'Unione Europea (UE) e dalla Norvegia. Secondo quanto pubblicato dall'EMCDDA sull'*European Drug Report 2022*, si stima che circa 83,4 milioni di europei di età compresa tra i 15 e i 64 anni abbiano fatto uso di droghe nel 2020. Si tratta del 29% della popolazione europea (EMCDDA, 2022).

La cannabis si conferma la sostanza maggiormente consumata anche a livello europeo. Le persone nella stessa fascia d'età, che hanno fatto uso di cannabis nell'ultimo anno, sono 22,2 milioni, pari al 7,7% della popolazione europea. Si stima, invece, che la prevalenza d'uso di cannabis tra i giovani adulti di età compresa tra i 15 e i 34 anni sia del 15,5%. I dati disponibili provenienti da 25 paesi mostrano che nel 2020 circa 80 mila persone sono state sottoposte a trattamento specialistico per problemi legati al consumo di cannabis. Inoltre, la cannabis è stata la droga problematica principale più frequentemente citata dai nuovi pazienti in trattamento (EMCDDA, 2022).

Nel 2021, la cannabis si conferma la sostanza illegale più consumata anche a livello nazionale. Il 17,7% degli studenti tra i 15 ai 19 anni afferma di averne fatto uso almeno una volta nel corso dell'anno. Vale a dire circa 458 mila ragazzi. Il 2,5% ne riporta un uso quasi quotidiano. Gli studenti di genere maschile hanno riferito un consumo superiore alle ragazze con un rapporto di genere complessivo pari a 1:3. Nel 2021, tra i giovani, si è osservata una diminuzione della prevalenza d'uso di cannabis nell'ultimo anno rispetto al 2020

e agli anni precedenti. Sale, invece, la percentuale di studenti che ne riferisce un consumo frequente (Dipartimento Politiche Antidroga, 2022).

Il *Cannabis Abuse Screening Test* (CAST) è uno strumento standardizzato che, secondo le indicazioni dell'EMCDDA, permette di stimare il consumo di cannabis "a rischio" sulla base di sei domande. I consumatori "a rischio" vanno intesi come persone che, per quantità e modalità di utilizzo della sostanza, potrebbero necessitare di un sostegno clinico. Sul totale degli studenti che hanno utilizzato cannabis durante l'anno, il 22,3%, pari a 102mila ragazzi tra i 15 e i 19 anni, risulta avere un profilo "a rischio"; in particolare, i maschi (M = 24,9%; F = 18,9%; Dipartimento Politiche Antidroga, 2022).

Il 74% delle oltre 91 tonnellate di sostanze sequestrate nel 2021 ha riguardato i prodotti della cannabis. Le analisi condotte dai laboratori della Polizia di Stato e dell'Arma dei Carabinieri, su circa 4 tonnellate di sostanze sequestrate nel 2021, evidenziano un elevato contenuto medio di THC nei prodotti a base di *hashish* (25-26%). Si tratta di circa il doppio di quello rilevato nella Cannabis in foglie e infiorescenze (circa 12-13%; Dipartimento Politiche Antidroga, 2022).

Il valore medio del contenuto di THC riscontrato nei campioni di cannabis in foglie e infiorescenze risulta pressoché invariato dal 2016. Quello presente nei campioni di *hashish* è, invece, in costante crescita: fino al 2016 mostrava valori inferiori al 10%, nel 2019 raggiungeva il 20% e, negli ultimi due anni, si aggira intorno al 25%. Emerge, quindi, una tendenza in forte aumento. Infatti, oltre all'aumento del valore medio del tenore di THC, si osserva anche un incremento dei sequestri di Cannabis a elevatissimo contenuto di THC (superiore al 30%; Dipartimento Politiche Antidroga, 2022).

CAPITOLO 2: EFFETTI ACUTI DEL CONSUMO DI CANNABIS

2.1. Intossicazione acuta da cannabis

Nella sezione II del DSM-5 viene dedicato un capitolo all'inquadramento dei disturbi correlati a sostanze e disturbi da *addiction*¹ (DSM-5; *American Psychiatric Association*; 2013). I disturbi correlati a sostanze contemplano 10 classi distinte di sostanze: alcol, caffeina, cannabis, allucinogeni, inalanti, oppiacei, sedativi, ipnotici o ansiolitici, stimolanti, tabacco e altre sostanze. Ciò che le accomuna è che, se assunte in eccesso, tramite meccanismi farmacologici diversi, comportano l'attivazione diretta del sistema cerebrale della ricompensa (DSM-5). Tale sistema è coinvolto nel rafforzamento dei comportamenti e nella produzione dei ricordi. È, inoltre, responsabile della produzione della sensazione di piacere, spesso riferita come "sballo" (DSM-5).

Parliamo di attivazione diretta del sistema cerebrale della ricompensa poiché l'attivazione di tale sistema viene ottenuta per mezzo del consumo delle sostanze d'abuso anziché tramite la messa in atto di comportamenti adattivi. Per comportamenti adattivi ci riferiamo a quelle attività della vita quotidiana che ci provocano piacere come, ad esempio, mangiare, bere, ascoltare la musica e fare sesso. L'attivazione del sistema cerebrale della ricompensa prodotta dalle sostanze d'abuso è così intensa da far sì che le normali attività quotidiane possano venire trascurate (DSM-5).

Nell'ambito dei disturbi correlati a sostanze viene proposta una distinzione in due gruppi. Si tratta, in un caso, dei DUS, e, nell'altro, dei disturbi indotti da

¹ La dicitura "disturbi da *addiction*" si riferisce ai disturbi non correlati a sostanze, come, ad esempio, al disturbo da gioco d'azzardo (DSM-5, 2013).

sostanze. Le seguenti condizioni possono essere classificate come disturbi indotti da sostanze: intossicazione, astinenza e altri disturbi mentali indotti da sostanze/farmaci (ad es. disturbi psicotici; DSM-5).

L'intossicazione acuta da cannabis è definita dai seguenti criteri diagnostici (DSM-5):

A) Recente uso di cannabis.

B) Comportamento problematico clinicamente significativo o cambiamenti psicologici (ad es. coordinazione motoria compromessa, euforia, ansia, sensazione di rallentamento del tempo, capacità critica compromessa, isolamento sociale) che si sviluppano durante, o subito dopo, l'uso della cannabis.

C) Due (o più) dei seguenti segni o sintomi, che si sono sviluppati entro due ore dall'uso della cannabis:

1. Iperemia congiuntivale;
2. Aumento dell'appetito;
3. Secchezza delle fauci;
4. Tachicardia.

D) I segni o sintomi non sono attribuibili a un'altra condizione medica e non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale, compresa l'intossicazione da altra sostanza.

2.2. THC ed encefalo

2.2.1. Introduzione

Tra i numerosi cannabinoidi esistenti, il THC è quello primariamente responsabile degli effetti psicotropi che il consumo di cannabis comporta.

Nonostante il THC sia in grado di legarsi sia ai recettori CB1 sia ai recettori CB2, la stragrande maggioranza degli effetti che esercita sul funzionamento cerebrale sono mediati dai recettori CB1 (Pertwee, 2014). Per tale ragione, i recettori CB2 saranno esclusi da questa trattazione.

Il THC viene classicamente descritto come un agonista dei recettori CB1. Ciononostante, evidenze crescenti provenienti da studi sia in vivo (Paronis et al., 2012) sia in vitro (Govaerts et al., 2004; Kelley & Thayer, 2004) hanno suggerito che questa affermazione sia solo parzialmente vera.

In diversi tessuti, la dimensione massima dell'effetto mediato dai recettori CB1 e prodotto dal THC è significativamente inferiore a quella dell'effetto prodotto da altri agonisti. Ciò suggerisce che il THC andrebbe considerato come un agonista parziale dei recettori CB1 (Pertwee, 1997). Alcuni cannabinoidi che, in studi in vitro, hanno prodotto effetti mediati dai recettori CB1 di dimensioni maggiori rispetto al THC sono i cannabinoidi sintetici CP55940 e HU-210 (Pertwee, 1997).

Dato che l'efficacia dimostrata dal THC come agonista dei recettori CB1 è relativamente bassa, ci si aspetta che la dimensione dell'effetto prodotto sia fortemente influenzata dalla proporzione di recettori CB1 che il THC riesce ad attivare (Bolognini et al., 2012); ossia, dal livello di espressione dei recettori CB1 nel tessuto dato e dall'efficacia dell'accoppiamento recettore-ligando. Ne consegue che la dimensione dell'effetto non può essere la medesima in tutti i tessuti. Nei tessuti in cui i recettori CB1 sono scarsamente espressi o segnalano con poca efficacia potrebbe addirittura non essere possibile rilevare alcun segno di attivazione dei recettori CB1 da parte del THC (Pertwee, 2014). Inoltre, il THC potrebbe bloccare i recettori CB1 antagonizzando così l'effetto dei ligandi agonisti più efficaci (Pertwee, 2014).

2.2.2. Effetti acuti funzionali a riposo

I seguenti studi si sono avvalsi di diverse tecniche di neuroimmagine al fine di valutare gli effetti acuti del THC sul flusso ematico cerebrale (*Cerebral Blood Flow: CBF*) e sul metabolismo cerebrale. Diversi studi che si sono avvalsi della tomografia a emissione di positroni (*Positron Emission Tomography: PET*; Mathew et al., 1997; Mathew et al., 1999; Mathew et al., 2002) hanno rilevato un incremento del CBF a livello della corteccia frontale, dell'insula e del giro cingolato (Bloomfield et al., 2019).

Mathew et al. (1997) hanno coinvolto 32 volontari di età compresa tra i 25 e i 40 anni, consumatori occasionali di cannabis fin dall'adolescenza. I volontari sono stati casualmente assegnati a uno di tre gruppi, di cui due sperimentali e uno di controllo. Al primo gruppo sperimentale (GS1) sono stati somministrati 0.25 mg di THC al minuto, per via intravenosa, per un totale di 5 mg. Al secondo gruppo sperimentale (GS2) sono stati somministrati 0.15 mg di THC al minuto, sempre per via intravenosa, per un totale di 3 mg. Al gruppo di controllo è stato, invece, somministrato un placebo (Mathew et al., 1997). Lo studio di Mathew et al. (1997) è stato condotto in doppio cieco. Ciò significa che la natura della somministrazione (THC o placebo) era sconosciuta sia ai volontari che l'hanno ricevuta sia agli sperimentatori che l'hanno operata.

Mathew et al. (1997) si sono concentrati sui dati raccolti in tre momenti: alla *baseline*, dopo 30 minuti dalla somministrazione (T1) e dopo 60 minuti dalla somministrazione (T2). La *baseline* consisteva nel periodo di tempo che precedeva la somministrazione. Alla *baseline* non sono state rilevate differenze significative tra i tre gruppi in termini di CBF a livello di entrambi gli emisferi cerebrali. La somministrazione di THC, al contrario del placebo, ha causato un incremento significativo del CBF in diverse regioni cerebrali (Figura 7).

L'incremento del CBF è stato particolarmente significativo a livello frontale bilateralmente, a livello dell'insula e della parte anteriore del giro cingolato. L'effetto risultava essere maggiore nell'emisfero destro rispetto a quello sinistro. Questa relativa asimmetria riguardava in diversa misura le strutture coinvolte (lobo frontale, insula e corteccia cingolata anteriore) nelle tre condizioni GS1, GS2 e controllo (Figura 8). L'incremento del CBF si è rivelato significativo già al T1 soltanto per il GS1. Al T2, l'incremento del CBF è risultato significativo sia per il GS1 sia per il GS2 (Figura 8; Mathew et al., 1997).

**REGIONAL CEREBRAL BLOOD FLOW
DIFFERENCES FROM BASELINE AT 60 MINUTES POST INFUSION**

	PLACEBO		0.15 mg/min*		0.25 mg/min*	
	MEAN 60 min	SD	MEAN 60 min	SD	MEAN 60 min	SD
LEFT HEMISPHERE						
FRONTAL	-0.4	5.4	C 5.4	5.8	C 5.0	9.3
TEMPORAL	-1.1	6.1	B 4.0	5.4	B 3.3	8.7
PARIETAL	-0.7	5.8	B 3.4	5.2	B 3.4	8.1
OCCIPITAL	-1.3	6.7	1.8	6.1	2.1	8.9
CINGULATE	-0.7	7.6	C 4.5	6.3	C 5.4	7.8
INSULA	-2.0	7.7	C 6.3	9.4	C 6.6	13.6
BASAL GANGLIA	-0.7	7.0	C 4.3	6.6	C 4.4	9.6
THALAMUS	-0.2	5.0	2.3	6.2	B 3.8	13.3
AMYGDALA	-0.7	9.4	B 3.7	7.2	2.2	10.9
HIPPOCAMPUS	-1.8	6.5	1.4	6.7	0.5	8.7
RIGHT HEMISPHERE						
FRONTAL	-0.6	5.6	C 5.7	6.9	C 6.0	10.3
TEMPORAL	-0.2	5.7	B 3.6	5.7	C 4.5	9.1
PARIETAL	-0.1	5.7	A 2.7	5.1	B 3.7	8.8
OCCIPITAL	0.2	5.6	1.3	6.1	2.0	10.0
CINGULATE	-0.2	6.2	B 5.1	7.7	C 4.2	9.4
INSULA	0.7	6.0	C 4.4	8.6	C 7.0	14.8
BASAL GANGLIA	-0.9	5.4	2.5	6.4	C 5.2	10.7
THALAMUS	2.2	7.5	A 2.6	7.1	A 3.0	11.1
AMYGDALA	A -2.6	7.8	-0.2	8.1	0.8	7.5
HIPPOCAMPUS	-2.4	8.7	1.1	7.2	1.3	7.4

Figura 7. Incremento di CBF al T2 nei tre gruppi GS1, GS2 e gruppo di controllo (Mathew et al., 1997).

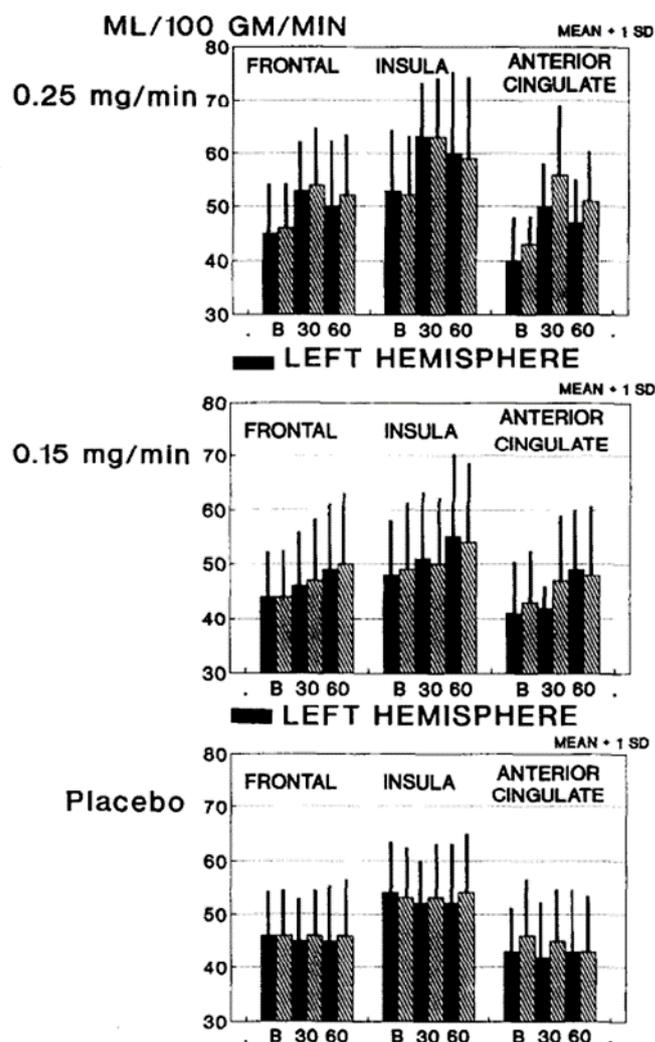


Figura 8. Rappresentazione grafica della variazione di CBF nei tre gruppi GS1, GS2 e gruppo di controllo a livello delle regioni cerebrali frontali, dell'insula e del giro cingolato anteriore. I grafici riportano in ascissa il tempo in minuti e in ordinata il CBF. I dati rappresentati in nero si riferiscono all'emisfero sinistro, mentre, quelli contraddistinti dalla trama a righe si riferiscono all'emisfero destro (Mathew et al., 1997).

Il disegno sperimentale adottato da Mathew et al. (1997), nel loro studio pionieristico, è comunemente detto *placebo-controlled*. Mathew et al. (1999) e Mathew et al. (2002) hanno adottato il medesimo disegno sperimentale replicando i risultati dello studio di Mathew et al. (1997). È interessante notare che, a differenza degli altri due studi, quello di Mathew et al. (2002) ha coinvolto 47 partecipanti classificati come frequenti consumatori di cannabis. Infatti, i

partecipanti coinvolti consumavano, in media, 228.3 *joint*² all'anno, con una deviazione standard (*standard deviation: SD*) di 416.8 *joint*. In questo studio, l'incremento di CBF in seguito alla somministrazione di THC è risultato significativo soltanto per il GS1, ossia per i partecipanti a cui era stata somministrata la dose maggiore di THC (5 mg).

Volkow et al. (1996) hanno valutato il metabolismo cerebrale del glucosio tramite l'impiego della PET in due gruppi di partecipanti. Il gruppo sperimentale era composto da otto partecipanti dell'età media di 31 anni (*SD* = 6 anni) che facevano consistentemente uso di cannabis da, mediamente, 5.5 anni (*SD* = 2 anni). Due dei partecipanti riferivano di consumare cannabis mediamente 1-3 giorni alla settimana. Un partecipante riferiva un consumo pari a 2-4 giorni alla settimana e cinque partecipanti riportavano di consumare cannabis 4-7 giorni a settimana. Nei giorni di consumo, i partecipanti consumavano da 1 a 5 *joint*. Il gruppo di controllo si componeva di otto partecipanti non consumatori di cannabis dell'età media di 35 anni (*SD* = 7 anni; Volkow et al., 1996).

Volkow et al. (1996) hanno effettuato la prima scansione PET precedentemente alla somministrazione intravenosa di 2 mg di THC (*baseline*). La seconda scansione ha avuto luogo, invece, 30-40 minuti dopo la somministrazione di THC (T1). Il medesimo protocollo è stato ripetuto in due giornate consecutive, alla medesima ora. A tutti i partecipanti è stato chiesto di valutare la propria esperienza soggettiva di intossicazione su una scala da 0 (nessun effetto) a 10 (effetto massimo). La valutazione è stata raccolta ogni 10 minuti nell'ora successiva all'iniezione di THC e poi ogni 20 minuti.

² Nonostante Mathew et al. (2002) non ne forniscano una definizione, il termine *joint* viene volgarmente utilizzato per indicare una sigaretta contenente della cannabis (Cambridge Dictionary, 2023).

Alla *baseline*, nei partecipanti appartenenti al gruppo sperimentale è stato rilevato un metabolismo cerebellare significativamente inferiore rispetto a quello dei partecipanti di controllo (Volkow et al., 1996). Al T1, è stato rilevato un incremento metabolico a livello cerebellare in tutti i partecipanti. Il metabolismo cerebellare al T1 correlava significativamente con il senso di intossicazione autoriferito dai partecipanti. Infatti, il cervelletto è connesso sia al sistema limbico sia alla corteccia prefrontale, entrambe aree coinvolte nel circuito mesocorticolimbico che sottostà ai processi di ricompensa e di *addiction*. Quindi, l'attivazione del cervelletto potrebbe comportare l'attivazione di aree coinvolte nel sistema della ricompensa (Volkow et al., 1996).

Nei partecipanti consumatori, ma non in quelli appartenenti al gruppo di controllo, è stato riscontrato un incremento metabolico significativo a livello della corteccia sia orbitofrontale sia prefrontale, nonché dei nuclei della base. Il dato è interessante poiché precedenti studi di neuroimmagine hanno rilevato anomalie metaboliche a livello della corteccia orbitofrontale e dei nuclei della base in partecipanti che abusano di cocaina (Volkow et al., 1990) e di alcol (Volkow et al., 1993). La corteccia orbitofrontale riceve proiezioni dirette dal circuito dopaminergico che si dipana a partire dall'area ventrale tegmentale e che supporta i processi di ricompensa legati all'abuso di sostanze (Volkow et al., 1996). Collettivamente, questi studi hanno indicato che, in fase acuta, il consumo di THC provoca un incremento del CBF e del metabolismo cerebrale del glucosio in specifiche aree cerebrali, specialmente in quelle frontali (Bloomfield et al., 2019).

2.2.3. Il circuito mesocorticolimbico e il salience network

Gli studi che verranno presentati nella sezione 2.3. suggeriscono che il circuito mesocorticolimbico e il *cortical salience network* siano altamente rilevanti nello spiegare la compromissione della prestazione cognitiva che segue al consumo di cannabis (Ramaekers et al., 2021). Per questa ragione, approfondiamo ora, le dinamiche che caratterizzano questi due circuiti.

Il circuito mesocorticolimbico si compone di diverse aree e strutture cerebrali, sia corticali sia sottocorticali (Figura 9; Ramaekers et al., 2021). All'interno del circuito mesocorticolimbico, i neuroni dopaminergici, che popolano l'area tegmentale ventrale (*Ventral Tegmental Area: VTA*), innervano la corteccia prefrontale (*Prefrontal Cortex: PFC*), l'amigdala, il nucleus accumbens (NAc), il pallido ventrale (*Ventral Pallidum: VP*; la porzione del globo pallido posizionata inferiormente alla commessura anteriore; Bonelli & Cummings, 2007) e l'ippocampo. La VTA, il NAc e il VP sono strutture sottocorticali che svolgono un ruolo fondamentale nei processi di ricompensa e *addiction*. Secondo la tassonomia anatomica di Martin (1989) queste tre strutture (VTA, NAc e VP) appartengono ai nuclei della base.

Un'altra struttura sottocorticale che è coinvolta nel circuito mesocorticolimbico è il nucleo talamico dorsomediale (*Medial Dorsal Nucleus of the Thalamus: MDN*). Il MDN proietta principalmente alla PFC ed è coinvolto in processi sia mnestici sia esecutivi. Infine, l'ippocampo e l'amigdala sono strutture corticali appartenenti al sistema limbico che sono coinvolte in processi mnestici e di apprendimento. Le strutture che compongono il circuito mesocorticolimbico sono interconnesse tramite vie dopaminergiche, GABAergiche, glutammatergiche e colinergiche (Figura 9; Ramaekers et al., 2021).

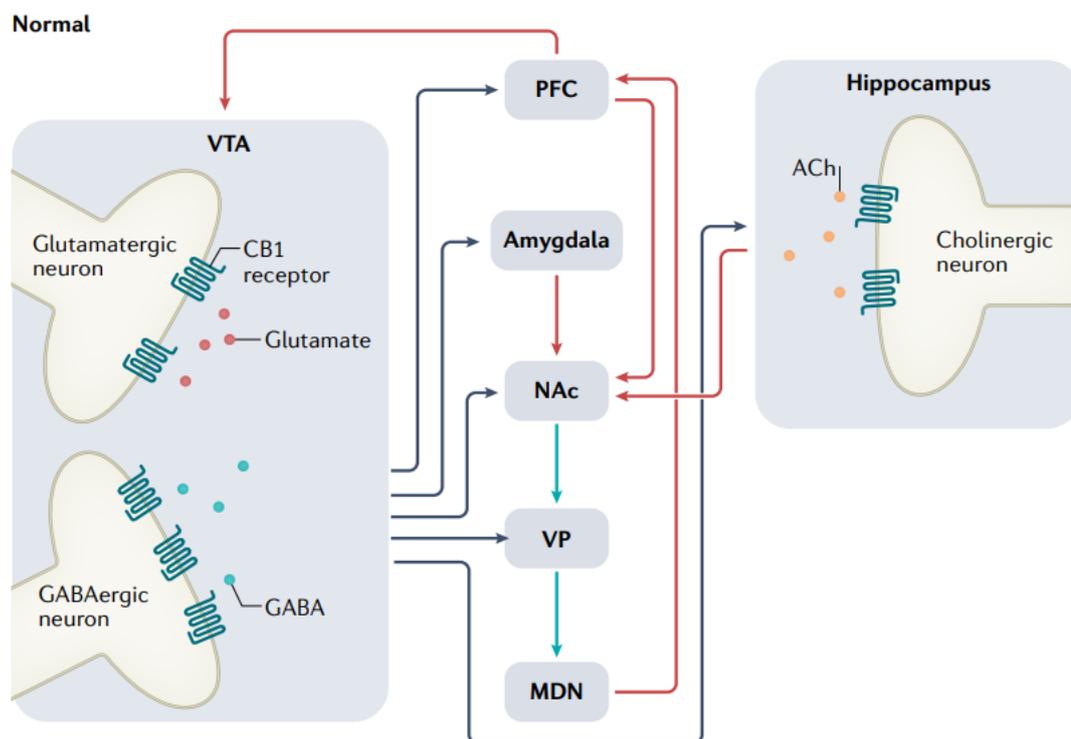


Figura 9. Il circuito mesocorticolimbico. Le frecce indicano le vie neurotrasmettitoriali che collegano le diverse strutture e regioni cerebrali: la via dopaminergica in blu, GABAergica in verde e glutammatergica in rosso (Ramaekers et al., 2021).

Studi di neuroimmagine hanno mostrato come la somministrazione acuta di THC alteri la neurotrasmissione all'interno del circuito mesocorticolimbico. (Figura 10: Bossong et al., 2009; Bossong et al., 2015).

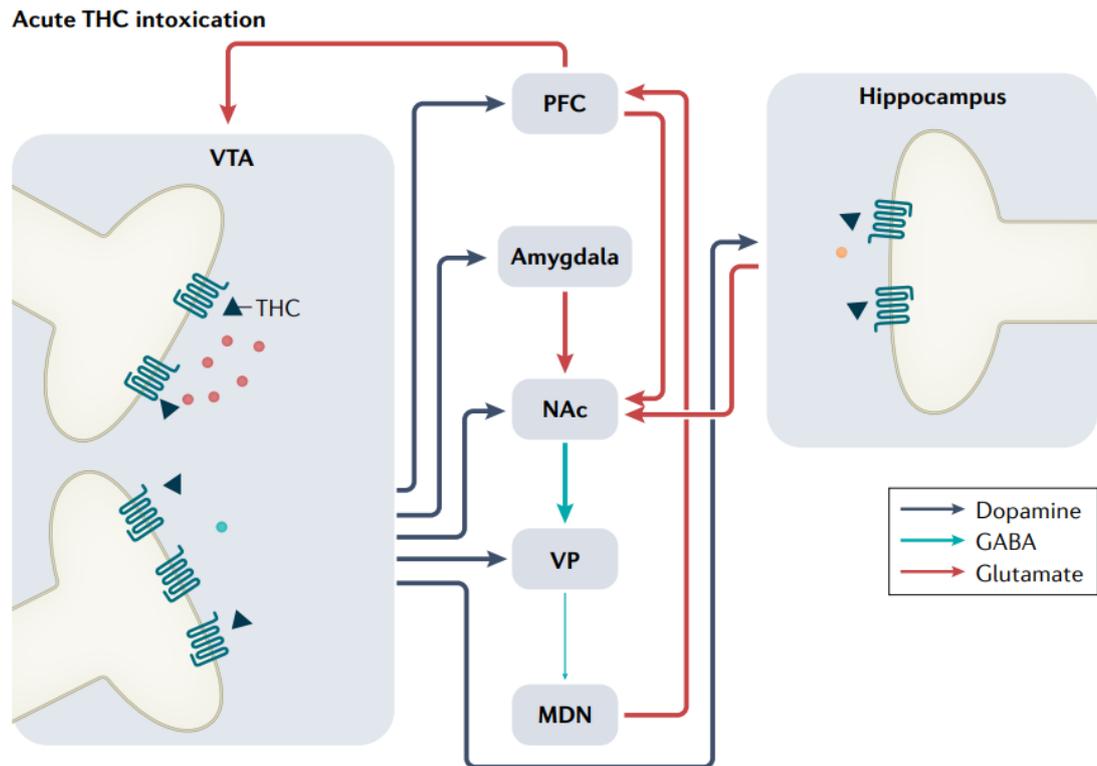


Figura 10. Attività del circuito mesocorticolimbico in seguito all'assunzione di THC (Ramaekers et al., 2021).

L'attività dei neuroni dopaminergici della VTA è finemente regolata da *input* eccitatori e inibitori provenienti, rispettivamente, da neuroni glutamatergici e GABAergici. Questi *input* eccitatori e inibitori possono essere soppressi tramite l'attivazione dei recettori CB1 localizzati sui terminali presinaptici. I recettori CB1 sono presenti in maggiori quantità sui terminali dei neuroni GABAergici rispetto ai terminali dei neuroni glutamatergici. Ne consegue che la soppressione degli *input* inibitori GABAergici sia più forte di quella a cui vanno incontro gli *input* eccitatori glutamatergici. Questo meccanismo risulta in un incremento del rilascio di dopamina da parte della VTA nel NAc e in altre strutture appartenenti al circuito.

Si pensa che il maggiore rilascio di dopamina nel NAc abbia come effetto una riduzione dell'*input* tonico GABAergico diretto dal NAc al MDN. Ne conseguirebbe un incremento della trasmissione glutamatergica dal MDN alla

PFC e dalla PFC alla VTA e al NAc (Ramaekers et al., 2021). In questo modo si verificherebbe un aumento della concentrazione glutammatergica striatale, descritto come effetto acuto della somministrazione di THC in diversi studi (Colizzi et al., 2020; Mason et al., 2019).

È stato suggerito che l'incremento degli *input* glutammatergici dalla PFC al NAc e degli *input* dopaminergici dalla VTA al NAc, indotti dal THC, possano agire in sinergia promuovendo un'ulteriore disinibizione dell'attività talamica nel circuito mesocorticolimbico (Ramaekers et al., 2021). L'incremento di attività dopaminergica nella VTA e, quindi, della concentrazione glutammatergica a livello striatale sono state associate con una diminuita connettività funzionale all'interno di tutto il circuito mesocorticolimbico (Mason et al., 2019). Inoltre, il THC inibisce il rilascio di acetilcolina nell'ippocampo causando uno stato detto ipocolinergico (Ramaekers et al., 2021).

I neuroni dopaminergici della VTA proiettano anche alle regioni corticali del *salience network*, circuito anatomicamente e funzionalmente relato al circuito mesocorticolimbico. Il *salience network* comprende tre regioni corticali principali a cui ci si riferisce con il termine di *cortical salience network*: l'insula (INS), la corteccia cingolata anteriore dorsale (*Dorsal Anterior Cingulate Cortex: dACC*) e la giunzione temporoparietale (*Temporal Parietal Junction: TPJ*). Il *salience network* comprende anche alcune strutture appartenenti al circuito mesocorticolimbico: il NAc, l'amigdala, il talamo e la VTA. (Ramaekers et al., 2021).

Il *salience network* non è un circuito strutturale fronto-sottocorticale ma si compone di aree che si coattivano, come emerge da analisi condotte tramite la fMRI (Friston, 2011). Il *salience network* è influenzato principalmente dal sistema noradrenergico, che è innervato dal *locus coeruleus*, e dal sistema

dopaminergico mesocorticolimbico. Inoltre, è coinvolto nella detezione e nel filtraggio di stimoli salienti e nella generazione di risposte comportamentali e cognitive rilevanti (Ramaekers et al., 2021).

È stato proposto che il *salience network* supporti la generazione di risposte rilevanti reclutando alcuni circuiti cerebrali a cui è connesso funzionalmente, così da facilitare l'accesso alle risorse cognitive in seguito alla detezione di un evento saliente. I circuiti cerebrali in questione sono, ad esempio, il *default mode network* e il *central executive network* (Dosenbach et al., 2007; Menon & Uddin, 2010).

È stato mostrato, tramite l'impiego dell'*arterial spin labelling* MRI, che la somministrazione di THC aumenta la perfusione dell'insula e delle regioni prefrontali. Questo risultato indica, quindi, che il THC potenzia il metabolismo e l'attività del *cortical salience network* (Van Hell et al., 2011). Il risvolto funzionale dell'incremento di attività del *cortical salience network* indotto dal THC, si traduce, come nel caso del circuito mesocorticolimbico, in una diminuita connettività funzionale all'intero circuito in stato di riposo (Figura 11; Zaytseva et al., 2019). Infine, anche la connettività funzionale tra il *salience network* e l'*executive network* misurata in stato di riposo risulta diminuire in seguito alla somministrazione di THC (Bossong et al., 2019).

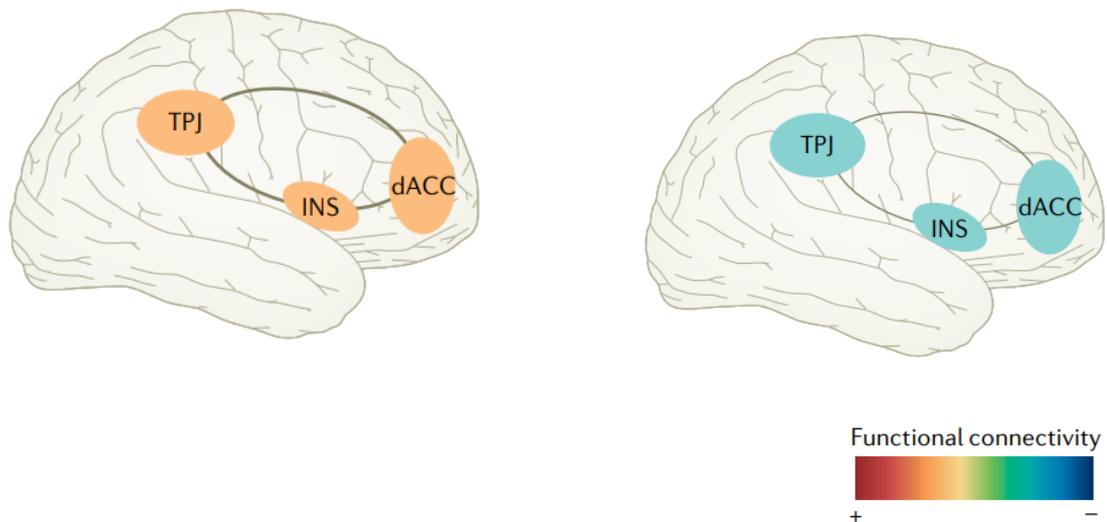


Figura 11. Connettività funzionale del *cortical salience network* prima e dopo l'assunzione di THC (Ramaekers et al., 2021).

2.3. THC e cognizione

Il consumo acuto di cannabis viene frequentemente associato alla compromissione cognitiva. La letteratura scientifica a riguardo è vasta ma è difficile farsi un'idea chiara di quali domini cognitivi siano più colpiti rispetto ad altri (Zhornitsky et al., 2021). A tale scopo, Zhornitsky et al. (2021) hanno condotto una metanalisi su 52 studi sperimentali che hanno coinvolto un totale di 1580 partecipanti. Tutti e 52 gli studi presi in considerazione hanno soddisfatto i seguenti criteri (Zhornitsky et al., 2021):

1. Prevedevano la somministrazione di un agonista parziale dei recettori CB1 (cannabis, THC o Nabilone) a volontari sani in un *setting* sperimentale.
2. Prevedevano che gli effetti indotti dai cannabinoidi venissero confrontati con quelli indotti da un placebo.
3. Prevedevano la valutazione della prestazione cognitiva dei partecipanti in fase acuta tramite la somministrazione di test neuropsicologici validati.

4. Sono stati pubblicati prima di settembre 2019.

Zhornitsky et al. (2021) hanno calcolato la dimensione dell'effetto delle differenze tra i punteggi ottenuti nella condizione cannabinoidi e nella condizione placebo nei test neuropsicologici. La dimensione dell'effetto è stata calcolata per sette domini differenti: attenzione, funzioni esecutive, impulsività, velocità di processamento delle informazioni, apprendimento verbale, memoria verbale e memoria di lavoro. Dimensioni dell'effetto (*effect size*) di 0,2, 0,5 e 0,8 sono state rispettivamente considerate come piccole, medie e grandi. I risultati della metanalisi hanno suggerito che gli agonisti parziali dei recettori CB1 producano deficit tra il moderato il grande sull'apprendimento verbale; moderati sulla memoria verbale e sulla memoria di lavoro; tra il piccolo e il moderato sulle funzioni esecutive e sulla velocità di processamento delle informazioni; piccoli su attenzione e impulsività (Tabella 1).

Cognitive domains	Study arms	Effect size (g)	95% Confidence interval	p-value
Attention	28	0.223	0.099 to 0.348	0.0001
Executive functions	13	0.370	0.254 to 0.485	0.0001
Impulsivity	12	0.294	0.174 to 0.414	0.0001
Speed of processing	38	0.384	0.276 to 0.492	0.0001
Verbal learning	14	0.688	0.488 to 0.888	0.0001
Verbal memory	12	0.513	0.374 to 0.653	0.0001
Working memory	23	0.514	0.373 to 0.655	0.0001

Tabella 1. Effetti acuti dei cannabinoidi sulla cognizione (Zhornitsky et al., 2021).

In seguito, verranno approfonditi gli effetti indotti dal consumo di agonisti parziali dei recettori CB1 su alcune facoltà cognitive, focalizzandoci in particolare su apprendimento e memoria. Verranno, inoltre, presentati degli studi che si sono avvalsi di tecniche funzionali di neuroimmagine al fine di determinare il contributo dato dai cambiamenti, indotti dal THC, nell'attività di alcuni circuiti cerebrali alle modificazioni rilevate a livello di funzionamento cognitivo.

2.3.1. *Apprendimento e memoria*

La recente metanalisi di Zhornitsky et al. (2021) ha suggerito che le facoltà cognitive su cui il THC è in grado di esercitare l'effetto maggiore siano l'apprendimento e la memoria verbale e la memoria di lavoro, con una dimensione dell'effetto, rispettivamente, di 0,69, 0,51 e 0,51. Il risultato relativo ad apprendimento e memoria verbale è compatibile con quanto riportato da Broyd et al. (2016) nella loro precedente revisione sistematica della letteratura. Al contrario, precedenti revisioni sistematiche hanno mostrato risultati inconsistenti riguardo al potenziale effetto della somministrazione acuta di cannabinoidi sulla memoria di lavoro (Broyd et al., 2016; Oomen et al., 2018).

Nonostante la larga diffusione della credenza popolare secondo cui il THC comprometterebbe le normali prestazioni della memoria di lavoro, dimostrare questo dato in condizioni controllate si è rivelato molto complicato. Basti considerare che, esaminando 15 studi pubblicati tra il 1970 e il 2019 che hanno impiegato il *Digit Span Task*, più del 70% delle 57 condizioni sperimentali proposte (ad es. *Forward* vs. *Backward Span*, diverse dosi e modalità di somministrazione del THC) hanno fallito nel rilevare un qualsiasi effetto del THC. È, però, probabile che la mancanza di supporto empirico rifletta i limiti degli studi condotti più che l'incapacità del THC di interagire con le prestazioni della memoria di lavoro. Adam et al. (2020) hanno ipotizzato che due fattori chiave nel determinare la capacità di uno studio di rilevare gli effetti di una sostanza sulla memoria di lavoro, indipendentemente dal tipo di compito adottato, siano la dimensione del campione coinvolto e la durata del compito impiegato.

Adam et al. (2020) hanno condotto due esperimenti, coinvolgendo un unico gruppo di partecipanti composto da 23 consumatori occasionali di

cannabis. I partecipanti erano tutti di età compresa tra i 18 e i 35 anni. Entrambi gli studi sono stati condotti in doppio cieco e hanno assunto la forma di un disegno sperimentale entro i partecipanti. Si parla di disegno sperimentale entro i partecipanti quando tutte le persone che prendono parte allo studio vengono assegnate a tutte le condizioni sperimentali.

Nel primo esperimento (E1; Adam et al., 2020), ai partecipanti sono state somministrate due capsule (15 mg di THC e placebo), in due diverse sessioni sperimentali. Nel secondo esperimento (E2), i partecipanti hanno assunto tre capsule (7,5 mg di THC, 15 mg di THC e placebo), in tre diverse sessioni sperimentali. Le diverse sessioni sperimentali erano randomizzate e controbilanciate e hanno avuto luogo ad almeno una settimana di distanza l'una dall'altra. In seguito all'assunzione della capsula, ai partecipanti è stata somministrata una variante del *Discrete Whole Report Task* (DWRT).

Il DWRT è un compito di memoria di lavoro visiva composto da 90 *trial* suddivisi in tre blocchi da 30 *trial* ciascuno. Ogni *trial* era così strutturato: una prima schermata da memorizzare (200 ms), una seconda schermata vuota (1000 ms) e, infine, una terza schermata di risposta. La prima schermata presentava sei quadrati, di cui i partecipanti dovevano memorizzare colore e posizione. La terza schermata presentava sei griglie collocate nelle sei posizioni precedentemente occupate dai quadrati. Ogni griglia si componeva a sua volta di nove quadrati di colori differenti. Ai partecipanti veniva, dunque, chiesto di scegliere, all'interno di ogni griglia, quale fosse il quadrato che presentava il medesimo colore del quadrato che nella schermata di memorizzazione ricopriva la stessa posizione ora occupata dalla griglia (Figura 12; Adam et al., 2020).

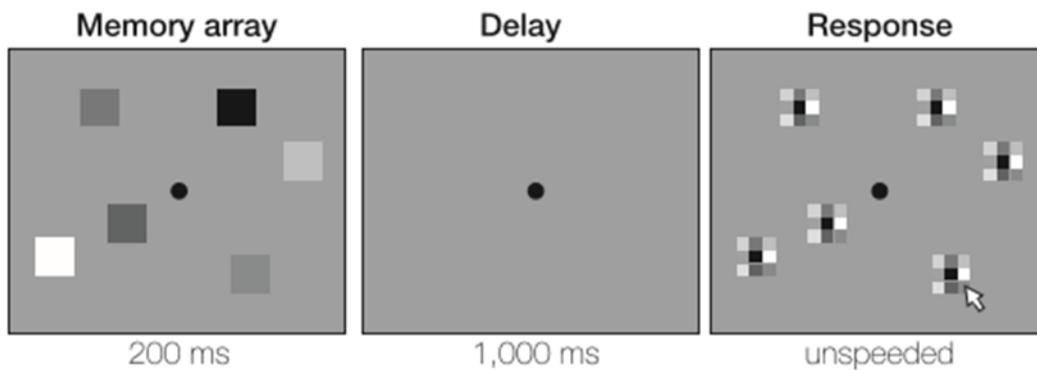


Figura 12. Rappresentazione schematica in bianco e nero del DWRT (Adam et al., 2020).

Durante l'E1, nel 20% dei *trial*, ai partecipanti veniva chiesto di esprimere una valutazione sul *focus* della propria attenzione, scegliendo tra tre opzioni: attenzione focalizzata sul DWRT (“*on task*”), attenzione diretta internamente su contenuti diversi dal DWRT (“*mind wandering*”) e assenza di focalizzazione su qualsiasi contenuto in particolare (“*zoning out*”). Durante l'E2, in tutti i *trial*, veniva chiesto ai partecipanti di esprimere un giudizio binario di convinzione, su ognuna delle sei risposte date, così da poter stimare l'accuratezza metacognitiva dei partecipanti (Adam et al., 2020).

La somministrazione di 15 mg di THC ha compromesso significativamente la prestazione dei partecipanti al DWRT rispetto alla condizione placebo, sia nell'E1 ($p=0,001$) che nell'E2 ($p=0,015$). Nell'E2, la somministrazione di 7,5 mg di THC non è stata sufficiente a compromettere significativamente la prestazione rispetto al placebo ($p = .07$). La combinazione dei dati raccolti nell'E1 e nell'E2 ha consentito di prendere in considerazione un campione composto da 46 partecipanti. Dalle analisi condotte su tale campione è emerso un effetto robusto del THC sulla prestazione di memoria di lavoro ($p < .001$; Figura 13; Adam et al., 2020).

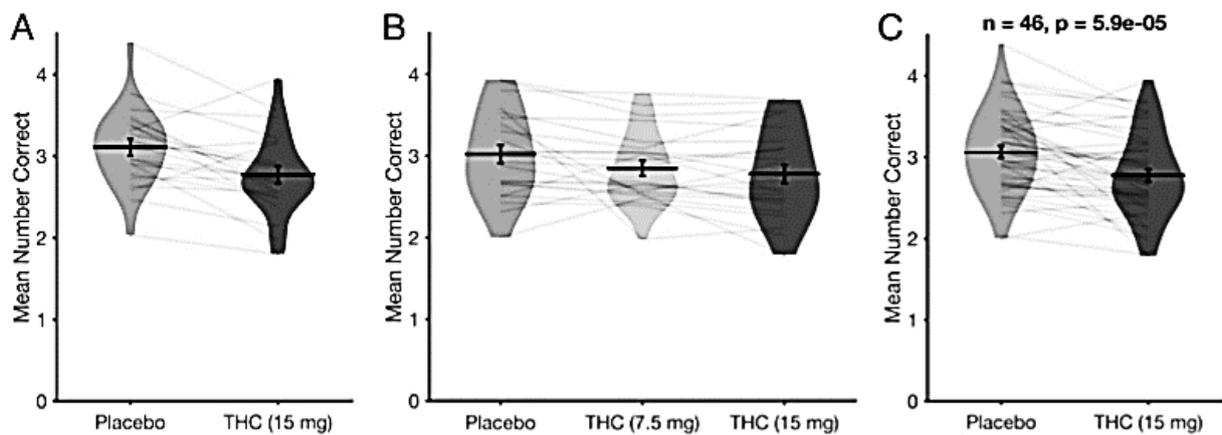


Figura 13. Rappresentazione grafica della prestazione dei partecipanti al DWRT nell'E1 (13A), nell'E2 (13B) e nell'E1 e E2 combinati (13C), nelle diverse condizioni sperimentali (Adam et al., 2020).

Adam et al. (2022) hanno condotto ulteriori analisi al fine di provare a spiegare in quale modo l'assunzione di 15 mg di THC potesse aver compromesso la prestazione dei partecipanti nei compiti di memoria di lavoro. Per verificare se l'effetto del THC potesse essere relato ad un declino dell'impegno esercitato dai partecipanti nel corso dell'esperimento, è stato operato un confronto delle prestazioni ottenute nei tre blocchi da 30 *trial* l'uno di cui il DWRT si componeva, nelle due condizioni sperimentali di interesse. La differenza tra i punteggi ottenuti nella condizione THC e nella condizione placebo è, però, risultata costante nell'arco dei tre blocchi, scongiurando questa possibilità (Figura 14B).

Se il consumo di THC fosse stato relato ad un minor interesse dei partecipanti a svolgere il compito, e, quindi, a minor impegno in senso assoluto, ci si sarebbe potuti aspettare delle risposte più veloci e meno accurate nella condizione THC rispetto alla condizione placebo (Adam et al., 2020). In realtà, in seguito alla somministrazione di THC, la prestazione media dei partecipanti è risultata essere significativamente meno accurata, ma non più veloce rispetto alla condizione placebo (Figura 14C e 14D). È stata, infine, vagliata la possibilità che la compromissione indotta dal THC potesse essere relata ad un *trade-off speed-*

accuracy. Se così fosse stato, nella condizione THC si sarebbero dovuti osservare dei tempi di risposta più veloci nei *trial* caratterizzati da risposte meno accurate. I dati empirici non hanno supportato, però, nemmeno questa possibilità (Adam et al., 2020).

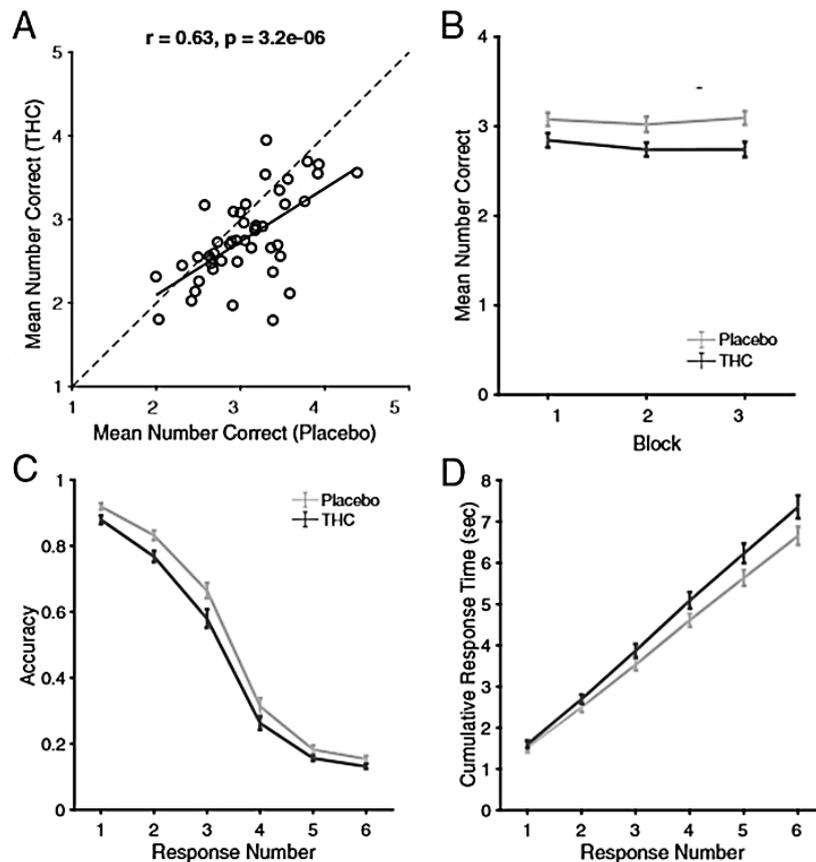


Figura 14. Illustrazione degli effetti del THC (15 mg) vs. placebo sulla prestazione di memoria di lavoro (Adam et al., 2020).

Durante l'E1, nella condizione THC, i partecipanti hanno riferito, in misura significativamente minore rispetto alla condizione placebo, di essere stati focalizzati sul compito che stavano svolgendo (Adam et al., 2020). Al contrario, è aumentata significativamente la frequenza con cui hanno dichiarato di trovarsi in una condizione di *mind wandering* o di *zoning out*. Durante l'E2, rispetto alla condizione placebo, l'accuratezza metacognitiva è risultata significativamente

compromessa in seguito alla somministrazione del dosaggio più alto di THC. Si noti che per misurare l'accuratezza metacognitiva è stata calcolata la correlazione tra il numero di risposte corrette e il numero di risposte date con convinzione per ogni *trial* (Figura 15).

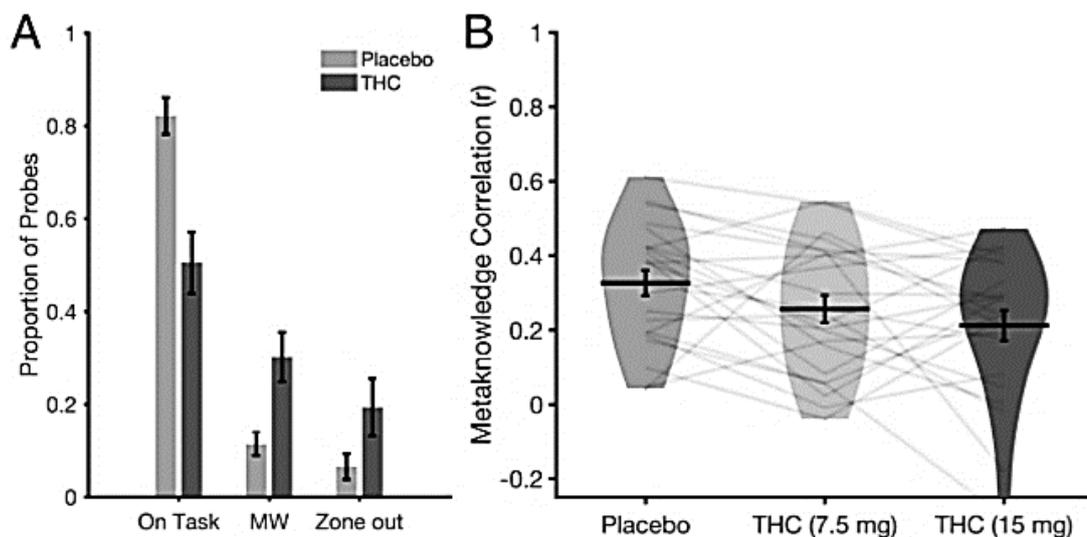


Figura 15. Cambiamenti auto riferiti relativi al *focus* dell'attenzione (15A) e all'accuratezza metacognitiva (15B) in seguito alla somministrazione di THC o placebo (Adam et al., 2020).

Adam et al. (2020) hanno sottoposto i dati ottenuti dalla combinazione di E1 e E2 ad un processo di sotto campionamento. Ciò è stato fatto al fine di dimostrare come l'adozione di un campione di dimensioni ridotte e l'impiego di un compito di breve durata (pochi *trial*) alterino la capacità di uno studio di rilevare l'effetto indotto dal THC sulla memoria di lavoro. Nello studio di Adam et al. (2020), caratterizzato da un campione di 46 partecipanti e dall'impiego di un compito composto da 90 *trial* per partecipante, il potere dell'effetto principale del THC sulla memoria di lavoro superava il valore di 0,99. Riducendo la dimensione del campione a 15 partecipanti e la durata del compito a 15 *trial*, caratteristiche medie dei disegni di ricerca con impiego di *Digit Span Task* che si trovano in letteratura scientifica, il potere crollava a 0.47 (Figura 16).

Lo studio di Adam et al. (2020) ha mostrato che la somministrazione di una singola dose di 15 mg di THC è in grado di compromettere le normali prestazioni della memoria di lavoro. Questo risultato è stato ottenuto quando viene adottato un disegno sperimentale che preveda un campione sufficientemente ampio e un compito sufficientemente lungo, che sia *placebo-controlled* e condotto in doppio cieco.

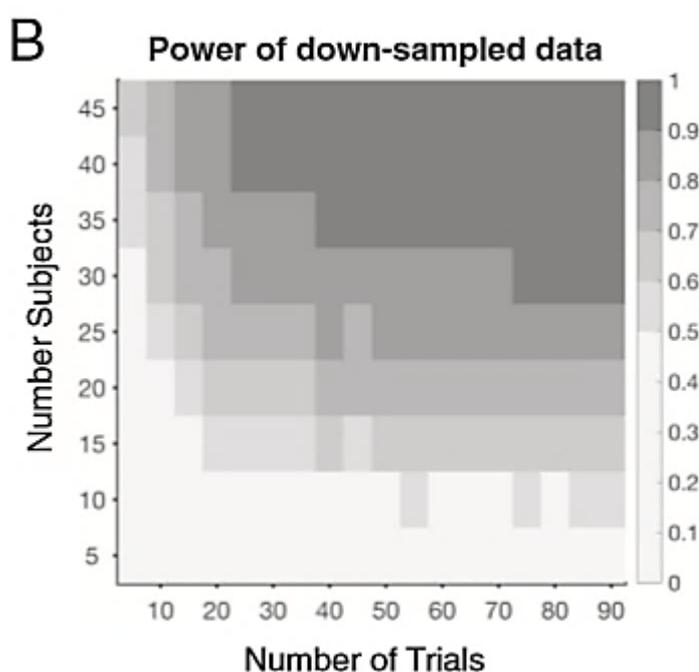


Figura 16. Rappresentazione grafica del risultato delle analisi di sotto campionamento dei dati risultanti dalla combinazione di E1 e E2 (Adam et al., 2020).

Apprendimento e memoria verbale, nonché memoria di lavoro, sono abilità cognitive supportate dalla corteccia prefrontale e dal lobo limbico/temporale mediale (ippocampo, aree paraippocampali e alcune parti dei giri inferiore e temporale mediale). La corteccia prefrontale è coinvolta nella pianificazione, organizzazione e manipolazione in memoria a breve termine delle informazioni utili a guidare ragionamenti ed azioni future. L'ippocampo è, invece, coinvolto nella consolidazione delle informazioni dalla memoria a breve termine a quella a

lungo termine (Zhornitsky et al., 2021). Queste regioni cerebrali, oltre ad essere ricche di recettori CB1, fanno parte del circuito mesocorticolimbico (Ramaekers et al., 2021).

Diversi studi, tramite l'impiego di fMRI (Bhattacharyya et al., 2009; Bhattacharyya et al., 2018; Bossong et al., 2012) hanno suggerito il ruolo centrale del circuito mesocorticolimbico nel processamento mnestico. Bhattacharyya et al. (2009) hanno adottato un disegno sperimentale *placebo controlled* entro i partecipanti e hanno condotto il loro studio in doppio cieco impiegando un compito di apprendimento verbale basato sulla memoria associativa. Durante una prima fase, detta di codifica, ai partecipanti venivano presentate visivamente delle coppie di parole (ad es. cavolo-penna).

La richiesta volta ai partecipanti era quella di decidere se le due parole che formavano la coppia stessero bene o meno insieme, dicendo a voce alta sì o no (Bhattacharyya et al., 2009). La consegna era finalizzata a promuovere la codifica in memoria delle coppie di parole. Inoltre, ogni coppia di parole veniva presentata per quattro volte in modo tale da favorire l'apprendimento dell'associazione tra le due parole che formavano una coppia.

Durante una seconda fase (Bhattacharyya et al., 2009), detta di rievocazione, ai partecipanti venivano presentate singolarmente alcune delle parole che nella fase di codifica erano state presentate in coppia. Veniva, quindi, chiesto loro di rievocare a voce alta quali fossero state le parole ad esse associate nella fase precedente. Durante una terza fase, chiamata *baseline*, venivano presentate coppie di parole scritte in caratteri differenti o uguali. I partecipanti dovevano decidere se le due parole che formavano la coppia fossero scritte nello stesso carattere o meno, dicendo ad alta voce sì o no. Le parole presentate in questa terza condizione erano differenti rispetto a quelle presentate

nella fase di codifica. Inoltre, le coppie di parole venivano presentate una sola volta in modo tale da minimizzare l'apprendimento delle stesse. La condizione di *baseline* fungeva da condizione di controllo dato che, a differenza delle altre due condizioni, non richiedeva alcun tipo di processamento mnestico (Figura 17; Bhattacharyya et al., 2009).

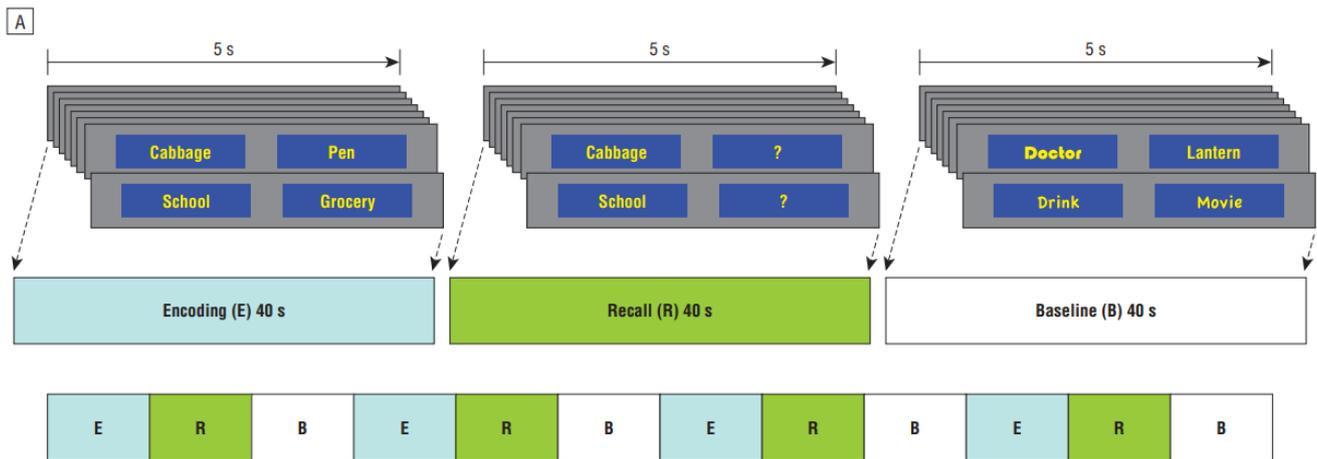


Figura 17. Rappresentazione schematica del compito di apprendimento verbale basato sulla memoria associativa (Bhattacharyya et al., 2009).

Nello studio di Bhattacharyya et al. (2018) sono stati adottati un disegno sperimentale e un compito di apprendimento verbale basato sulla memoria associativa analoghi a quelli impiegati da Bhattacharyya et al. (2009).

Nello studio con disegno sperimentale entro i partecipanti *placebo controlled* condotto in doppio cieco da Bossong et al. (2012), la memoria associativa è stata testata tramite l'impiego di un *Pictorial Memory Task* (PMT). Il PMT comprendeva tre condizioni: codifica, classificazione semplice e rievocazione. La condizione di codifica consisteva nella presentazione di due immagini, di cui una rappresentante una persona e l'altra una casa. Ai partecipanti veniva chiesto di memorizzare la combinazione persona-casa presentata e di decidere se la persona fosse un abitante o un visitatore della casa

associata. Non esisteva una risposta corretta, la domanda veniva, infatti, posta al solo scopo di indurre i partecipanti a processare semanticamente le due immagini. Così facendo, veniva promossa una codifica profonda delle immagini tra loro associate, indipendentemente da quale fosse la risposta data dal partecipante.

Nella condizione di classificazione semplice, ai partecipanti venivano presentate due immagini identiche e veniva chiesto loro di decidere se si trattasse di case o persone (Bossong et al., 2012). La condizione di classificazione semplice fungeva da condizione di controllo poiché richiedeva ai partecipanti lo stesso tipo di processamento percettivo e la stessa risposta motoria delle due condizioni sperimentali, senza però coinvolgere una componente mnemonica.

Durante la condizione di rievocazione veniva chiesto ai partecipanti di riconoscere, tra quelle presentate, quelle combinazioni di immagini che erano già state presentate durante la condizione di codifica. La metà degli stimoli presentati durante questa terza condizione consisteva in combinazioni di immagini già presentate, l'altra metà in combinazioni di immagine nuove. I partecipanti venivano istruiti a esprimere le proprie scelte premendo specifici pulsanti sulla tastiera di un computer (Figura 18; Bossong et al., 2012).

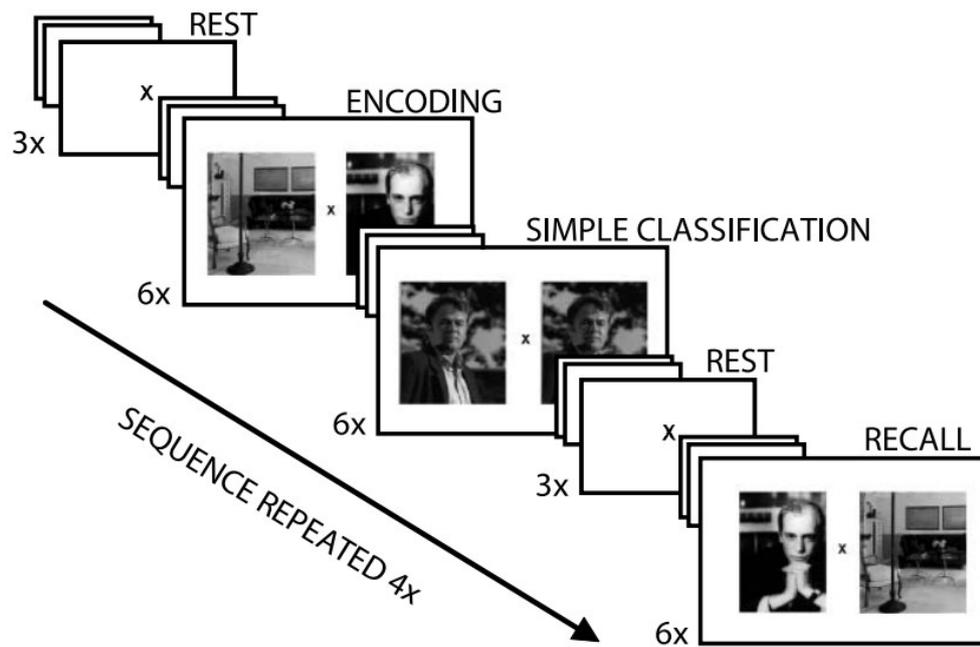


Figura 18. Rappresentazione schematica del PMT (Bossong et al., 2012).

In questi tre studi (Bhattacharyya et al., 2009; Bhattacharyya et al., 2018; Bossong et al., 2012) la somministrazione di THC ha causato una diminuzione dell'attività a livello dell'insula e dello striato ventrale e un incremento di attività a livello dell'ippocampo e delle aree frontali durante lo svolgimento dei compiti. Ad ogni modo, il THC non ha compromesso la prestazione dei partecipanti, suggerendo che quelli descritti potrebbero essere meccanismi compensatori volti a prevenire la compromissione della prestazione cognitiva (Bhattacharyya et al., 2009; Bhattacharyya et al., 2018; Bossong et al., 2012).

Nello specifico, nello studio di Bhattacharyya et al. (2009), nella condizione placebo, è stata registrata una riduzione lineare dell'attivazione del giro paraippocampale nell'arco dei tre blocchi che componevano la fase di codifica del compito di memoria associativa. Sempre nella condizione placebo, il decremento della risposta paraippocampale in fase di codifica è risultato correlare con migliori prestazioni durante la fase di rievocazione.

La somministrazione di THC ha indotto un aumento dell'attività paraippocampale durante il secondo ed il terzo blocco che componevano la fase di codifica, rompendo così il normale decremento lineare dell'attività e la sua relazione con la prestazione di rievocazione. Questo dato potrebbe riflettere un incremento della richiesta cognitiva in fase di codifica indotto dal THC, compensato tramite un incremento dell'attivazione (Bhattacharyya et al., 2009).

Inoltre, la somministrazione di THC ha indotto un aumento dell'attività nella corteccia prefrontale mediale durante la fase di rievocazione. Così facendo ha abolito, anche in questo caso, il decremento lineare osservato invece nella condizione placebo e la sua correlazione con il progressivo miglioramento della prestazione di rievocazione. Questo dato potrebbe suggerire un'associazione tra l'assunzione di THC e una crescente richiesta cognitiva in fase di rievocazione, compensata tramite l'incremento dell'attivazione (Bhattacharyya et al., 2009).

I risultati degli studi con impiego di fMRI presentati in questa sezione (Bhattacharyya et al., 2009; Bhattacharyya et al., 2018; Bossong et al., 2012) hanno suggerito che la somministrazione di THC potrebbe interferire con l'attività ippocampale e prefrontale durante l'apprendimento e quando la richiesta mnemonica è elevata. L'interferenza con l'attività ippocampale e prefrontale potrebbe realizzarsi tramite l'inibizione della trasmissione colinergica (Ramaekers et al., 2021). A supporto di questa ipotesi, è stato mostrato che la somministrazione di inibitori dell'acetilcolinesterasi è in grado di annullare il deficit mnemonico indotto dal consumo di cannabis (Theunissen et al., 2015).

2.3.2. Impulsività

La metanalisi di Zhornitsky et al. (2021) ha suggerito che gli agonisti parziali dei recettori CB1 siano in grado di influenzare l'impulsività con una dimensione dell'effetto stimata di 0,29. L'impulsività è associata a uno scarso controllo inibitorio. Per controllo inibitorio si intende il processo cognitivo che consente a un individuo di inibire i propri impulsi al fine di selezionare la risposta più appropriata (Ramaekers et al., 2021).

Compromissioni del controllo inibitorio durante l'intossicazione acuta da cannabis sono largamente descritte in letteratura. Un paradigma ampiamente utilizzato è lo *stop-signal reaction time task* (Broyd et al., 2016). Ne è un esempio lo studio *placebo controlled* condotto in doppio cieco di Ramaekers et al. (2006). Lo *Stop signal task* (SST) prevede che i partecipanti rispondano il più velocemente possibile in presenza dei cosiddetti *go signal* e che, invece, inibiscano la risposta in concomitanza con l'inaspettata comparsa di uno *stop signal*.

Nell'esperimento di Ramaekers et al. (2006), i *go signal* consistevano in quattro lettere (A, B, C, D) presentate una alla volta al centro dello schermo di un computer. Ai partecipanti veniva chiesto di premere un pulsante in concomitanza con la comparsa di A o C ed un altro pulsante per segnalare la detezione di B o D. Il SST adottato si componeva di 176 *trial*, in 48 dei quali veniva presentato uno *stop signal*.

Lo *stop signal* consisteva in un *cue* visivo (*) che compariva in uno dei quattro angoli dello schermo, 50, 150, 250 o 350 msec dopo la presentazione della lettera (A, B, C, D). In questo caso, la richiesta era quella di inibire l'esecuzione di qualsiasi risposta. Le variabili dipendenti erano la proporzione di errori di commissione (fallimento dell'inibizione) e di errori di omissione (inibizione

della risposta in assenza di uno *stop signal*) e i tempi di reazione nei diversi *trial*. I tempi di reazione negli *stop signal trial* rappresentavano il tempo medio stimato richiesto per inibire una risposta. Lo SST misurava l'impulsività motoria, definita come l'incapacità di inibire una risposta preattivata commettendo così errori di commissione (Ramaekers et al., 2006).

Il controllo degli impulsi è risultato significativamente compromesso in seguito al consumo di cannabis e l'entità della compromissione correlava con il dosaggio somministrato. La compromissione si è tradotta in un incremento significativo dei tempi di reazione negli *stop signal trial* e della proporzione di errori di commissione e omissione, rispetto alla condizione placebo. La compromissione era maggiormente pronunciata nelle prime due ore successive al consumo pur rimanendo rilevabile anche a distanza di sei ore (Ramaekers et al., 2006).

Non sono molti gli studi in letteratura ad aver tentato di mettere in relazione la compromissione del controllo inibitorio indotta da THC con cambiamenti nell'attività cerebrale. Nello studio di Bhattacharyya et al. (2015), che si è avvalso della fMRI, in seguito al consumo di THC è stata rilevata una riduzione dell'attivazione a livello della corteccia frontale inferiore, del giro cingolato anteriore, dell'ippocampo, dello striato e dell'insula durante lo svolgimento di un compito di inibizione motoria. L'attenuazione dell'attivazione della corteccia frontale inferiore è stata associata con errori di inibizione della risposta.

Nello studio di Ramaekers et al. (2016), durante lo svolgimento di un compito cognitivo di impulsività, il consumo di cannabis ha comportato un incremento della latenza di risposta e una riduzione della connettività funzionale all'interno del circuito mesocorticolimbico. Il compito che è stato impiegato è chiamato *Matching Familiar Figure Test* (MFFT).

Il MFFT prevedeva la simultanea presentazione di una figura *target* centrata nella porzione sinistra dello schermo di un *computer* e di altre sei figure posizionate nella porzione destra (Ramaekers et al., 2016). Tutte le figure presentate nella porzione destra dello schermo, ad eccezione di una, si distinguevano dal *target* per una o più caratteristiche. Ai partecipanti veniva richiesto di individuare tra queste sei l'unica figura che presentava le medesime caratteristiche della figura *target*. I partecipanti dovevano quindi premere, sulla tastiera del computer, il numero da 1 a 6 che corrispondeva alla figura scelta.

I risultati delle analisi correlazionali hanno associato significativamente l'impulsività cognitiva alla connettività funzionale del circuito mesocorticolimbico. Quindi, la diminuzione del controllo degli impulsi in seguito al consumo di cannabis potrebbe essere dovuta all'incremento del rilascio di dopamina nel NAc e alla conseguente riduzione di connettività funzionale all'interno del circuito mesocorticolimbico (Ramaekers et al., 2021).

2.3.3. *Attenzione*

La metanalisi di Zhornitsky et al. (2021) ha suggerito che gli agonisti parziali dei recettori CB1 influenzino l'attenzione con una dimensione dell'effetto stimata di 0,22. Il consumo di cannabinoidi è, infatti, in grado di compromettere l'attenzione sostenuta, selettiva e divisa (Zhornitsky et al., 2021). Ad esempio, Spindle et al. (2018) hanno condotto uno studio in doppio cieco con disegno sperimentale *placebo controlled* entro i partecipanti impiegando il *Divided Attention Task* (DAT). Il DAT prevedeva che i partecipanti svolgessero un compito motorio al centro dello schermo di un computer mentre rispondevano simultaneamente a degli stimoli periferici.

Il compito motorio prevedeva che i partecipanti seguissero con il cursore del *mouse* uno stimolo che si muoveva lungo l'asse orizzontale ad una velocità fissa (Spindle et al., 2018). In seguito alla somministrazione di 10 e 25 mg di THC, è stato rilevato un incremento dei tempi medi di reazione necessari a rispondere correttamente agli stimoli periferici rispetto alla condizione placebo. Inoltre, è diminuita la percentuale di tempo impiegata dai partecipanti a seguire correttamente lo stimolo in movimento con il cursore del *mouse*. Quindi, i risultati hanno suggerito che 10 mg di THC siano sufficienti per compromettere il normale funzionamento dell'attenzione divisa.

Una delle funzioni principali del *saliency network* è quella di dirigere l'attenzione verso stimoli salienti e gratificanti e di processarli. Tale capacità risulta essere compromessa in seguito alla somministrazione di THC. Cambiamenti nella latenza di risposta, indotti da THC, in compiti che coinvolgono il processamento di stimoli salienti sono stati associati al decremento di connettività funzionale nel circuito mesocorticolimbico (Bhattacharyya et al., 2012).

Deficit psicomotori indotti dal consumo di cannabis in compiti basati sul processamento attentivo sono stati associati ad alterata attività cerebrale all'interno del circuito mesocorticolimbico e del *saliency network*. Ad esempio, la somministrazione di una singola dose di cannabis ha ridotto la connettività funzionale all'interno del circuito mesocorticolimbico, incrementato i livelli di glutammato a livello striatale e compromesso la vigilanza psicomotoria (Mason et al., 2019).

Battistella et al. (2013) e Bossong et al. (2013) hanno valutato come il THC sia in grado di modulare lo svolgimento di compiti che richiedono l'attivazione

dell'*executive network* o la deattivazione del *default mode network*, in seguito alla detezione di uno stimolo saliente.

Bossong et al. (2013) hanno studiato gli effetti della somministrazione di THC sull'attenzione sostenuta. Il compito impiegato consisteva nella presentazione seriale di numeri composti da quattro cifre. Ai partecipanti veniva richiesto di premere un bottone, il più velocemente possibile, ogni qualvolta due numeri consecutivi fossero stati identici. Talvolta comparivano dei distrattori, ossia numeri composti da cifre simili a quelle del numero presentato precedentemente ma poste in un ordine differente. La durata del compito era di undici minuti. Durante lo svolgimento del compito di attenzione sostenuta, la somministrazione di THC ha comportato una riduzione significativa della deattivazione del *default mode network*. È interessante notare che la riduzione della deattivazione del *default mode network* correlava negativamente con la prestazione dei partecipanti (Bossong et al., 2013).

Deattivazione del *salience* ed *executive network*, insieme ad una ridotta inibizione del *default mode network*, sono state registrate durante lo svolgimento di un compito di *tracking* visuomotorio in seguito al consumo di cannabis. Battistella et al. (2013) hanno studiato gli effetti della cannabis sullo svolgimento di un compito di *tracking* visuomotorio. Durante tale compito, ai partecipanti veniva presentato un *target* quadrato posto al centro dello schermo di un computer. Il *target* si muoveva lungo il meridiano orizzontale, seguendo delle traiettorie pseudo-randomiche. La richiesta posta ai partecipanti era quella di seguire il movimento del *target*, facendo sì che questo rimanesse posizionato al centro di un secondo quadrato, il cui movimento veniva controllato dai partecipanti tramite l'uso di un *joystick* (Battistella et al., 2013).

Battistella et al. (2013) hanno trovato che, durante lo svolgimento del compito di *tracking* visuomotorio, in seguito al consumo di cannabis, il *salience* e l'*executive network* si disattivavano. Inoltre, si è osservata una ridotta inibizione del *default mode network*. Questi risultati hanno suggerito che il THC sia in grado di compromettere la detezione di stimoli salienti e di inibire il reclutamento o la deattivazione di circuiti cerebrali che cooperano nel dirigere l'attenzione e selezionare una risposta comportamentale appropriata (Ramaekers et al., 2021).

CAPITOLO 3: EFFETTI CRONICI DEL CONSUMO DI CANNABIS

3.1. L'uso cronico di cannabis nel DSM-5

Come anticipato nel Capitolo 2, nel DSM-5 viene dedicato un capitolo all'inquadramento dei disturbi correlati a sostanze e disturbi da *addiction*. Nell'ambito dei disturbi correlati a sostanze viene proposta una distinzione tra due gruppi di disturbi: i DUS e i disturbi indotti da sostanze. Tra i DUS troviamo il disturbo da uso di cannabis (DUC). Invece, tra i disturbi indotti da sostanze troviamo l'intossicazione acuta da cannabis, l'astinenza da cannabis, altri disturbi indotti da cannabis e il disturbo correlato alla cannabis senza specificazione (DSM-5, 2013).

3.1.1. Disturbo da uso di cannabis

I criteri per la diagnosi di qualsiasi DUS possono essere raggruppati in quattro categorie: i criteri 1-4 fanno riferimento al controllo compromesso dell'uso della sostanza, i criteri 5-7 alla compromissione sociale associata all'uso della sostanza, i criteri 8 e 9 all'uso rischioso della sostanza e i criteri 10 e 11 sono definiti farmacologici poiché fanno riferimento a tolleranza e astinenza. Nello specifico, il DUC è definito dai seguenti criteri diagnostici (DSM-5, 2013):

A. Un *pattern* problematico di uso di cannabis che porta a disagio o compromissione clinicamente significativi, come manifestato da almeno due delle seguenti condizioni, che si verificano entro un periodo di 12 mesi:

1. La cannabis è spesso assunta in quantitativi maggiori o per un periodo più lungo di quanto fosse nelle intenzioni.

2. Desiderio persistente o sforzi infruttuosi di ridurre o controllare l'uso di cannabis.
3. Una gran parte del tempo è impiegata in attività necessarie a procurarsi la cannabis, usare la cannabis o recuperare dai suoi effetti.
4. *Craving*, o forte desiderio o spinta all'uso di cannabis.
5. Uso ricorrente di cannabis, che causa un fallimento nell'adempimento dei principali obblighi di ruolo sul lavoro, a scuola, a casa.
6. Uso continuato di cannabis nonostante la presenza di persistenti o ricorrenti problemi sociali o interpersonali causati o esacerbati dagli effetti della cannabis.
7. Importanti attività sociali, lavorative o ricreative vengono abbandonate o ridotte a causa dell'uso di cannabis.
8. Uso ricorrente di cannabis in situazioni nelle quali è fisicamente pericoloso.
9. Uso continuato di cannabis nonostante la consapevolezza di un problema persistente o ricorrente, fisico o psicologico, che è stato probabilmente causato o esacerbato dalla cannabis.
10. Tolleranza, come definita da ciascuno dei seguenti fattori:
 - a. Un bisogno di quantità marcatamente aumentate di cannabis per ottenere intossicazione o l'effetto desiderato.
 - b. Una marcata diminuzione dell'effetto con l'uso continuato della stessa quantità di cannabis.
11. Astinenza, manifestata da ciascuno dei seguenti fattori:

- a. La caratteristica sindrome da astinenza da cannabis (con riferimento ai Criteri A e B del set dei criteri per astinenza da cannabis).
- b. La cannabis (o una sostanza strettamente correlata) viene assunta per attenuare o evitare sintomi di astinenza.

Il termine *craving*, ormai diventato di uso comune anche nel linguaggio professionale italiano, definisce il desiderio persistente e irresistibile di una determinata sostanza (DSM-5).

Il DUC può verificarsi con un ampio margine di gravità. La gravità del DUC può essere nosograficamente classificata come lieve, moderata e grave. Un DUC lieve è suggerito dalla presenza di 2-3 sintomi, moderato da 4-5 sintomi e grave da 6 o più sintomi. Sono inoltre disponibili tre specificatori di decorso (in remissione precoce, in remissione protratta e in ambiente controllato).

Il DUC viene definito in remissione precoce se, dopo che i criteri per il DUC sono stati in precedenza pienamente soddisfatti, nessuno dei criteri per il DUC è stato soddisfatto per un periodo di almeno tre mesi ma minore di 12 mesi. Il DUC viene, invece, definito in remissione protratta se, dopo che i criteri per il DUC sono stati in precedenza pienamente soddisfatti, nessuno dei criteri per il DUC è stato mai soddisfatto per un periodo di 12 mesi o più. In entrambi i casi, fa eccezione il criterio A4 (*Craving*) che può essere soddisfatto. Se l'individuo si trova in un ambiente dove l'accesso alla cannabis è limitato (ad es. carceri e comunità terapeutiche), allora si applica "in ambiente controllato" come ulteriore specificatore di remissione (DSM-5).

3.1.2. *Astinenza da cannabis*

L'astinenza da cannabis è definita dai seguenti criteri diagnostici (DSM-5, 2013):

- A) Cessazione dell'uso di cannabis che è stato pesante e prolungato (cioè, abituale uso quotidiano o quasi, almeno per un periodo di alcuni mesi).
- B) Tre (o più) dei seguenti segni e sintomi, che si sviluppano approssimativamente entro 1 settimana dopo il Criterio A:
 - 1. Irritabilità, rabbia, aggressività;
 - 2. Nervosismo, ansia;
 - 3. Difficoltà del sonno (ad es. insonnia, sogni inquietanti);
 - 4. Diminuzione dell'appetito o perdita di peso;
 - 5. Irrequietezza;
 - 6. Umore depresso;
 - 7. Almeno uno dei seguenti sintomi fisici causa malessere significativo: dolori addominali, instabilità/tremori, sudorazione, febbre, brividi o cefalea.
- C) I segni o sintomi del Criterio B causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.
- D) I segni o sintomi non sono attribuibili a un'altra condizione medica e non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale, compresa l'intossicazione o l'astinenza da altra sostanza.

3.2. Effetti residuali del consumo cronico di cannabis

3.2.1. Effetti cerebrali strutturali

Il consumo regolare di cannabis sembra essere associato ad anomalie neuroanatomiche. Nella letteratura scientifica, tale associazione viene spesso messa in luce tramite l'adozione di disegni sperimentali che prevedano un confronto strutturale tra gli encefali di consumatori regolari di cannabis e quelli di non consumatori. La risonanza magnetica strutturale (*Structural Magnetic Resonance Imaging: sMRI*) è la tecnica di neuroimmagine adottata al fine di vagliare la presenza di differenze neuroanatomiche tra consumatori e non consumatori. La sMRI consente, infatti, di acquisire immagini dell'encefalo in vivo con una risoluzione spaziale millimetrica (Lorenzetti et al., 2019).

Una parte sostanziosa della ricerca si concentra su adolescenti e giovani adulti di età compresa tra i 14 e i 25 anni. Questa fascia di età risulta essere particolarmente interessante poiché caratterizzata da una continua maturazione cerebrale. Si pensa che in età adulta le alterazioni neuroanatomiche prendano forma gradualmente e nell'arco di lunghi periodi di esposizione ai cannabinoidi. Al contrario, tali alterazioni avverrebbero più rapidamente durante il periodo di neurosviluppo (Lorenzetti et al., 2020).

Le evidenze in letteratura relative agli effetti residuali strutturali sono piuttosto eterogenee. I risultati più consistenti hanno suggerito la presenza di differenze neuroanatomiche tra consumatori regolari di cannabis e controlli non consumatori, a livello di ippocampo, amigdala, PFC e cervelletto (Lorenzetti et al., 2016). Questo risultato è spiegabile poiché tali aree sono notoriamente ricche di recettori CB1 (Lorenzetti et al., 2016).

È stato riportato in diversi studi (Chye, Solowij, Ganella, et al., 2017; Chye, Solowij, Suo et al., 2017; Chye et al., 2018) come le suddette alterazioni cerebrali

strutturali siano correlate con l'intensità del consumo cronico di cannabis, rilevando alterazioni più consistenti in campioni di consumatori più pesanti. Per consumatori più pesanti si intendono coloro che hanno fatto un uso di cannabis più intenso; ad esempio, in termini di durata del consumo nel tempo e dosaggio consumato. Tuttavia, la letteratura sull'argomento annovera anche diversi studi che non hanno individuato alcuna differenza neuroanatomica significativa tra consumatori cronici di cannabis e controlli o alcuna associazione tra l'intensità del consumo e le misure neuroanatomiche (Lorenzetti et al., 2016; Tzilos et al., 2005; Weiland et al., 2015).

La metanalisi si rivela essere uno strumento molto utile per fare chiarezza nell'eterogeneità delle evidenze risultanti dai diversi studi presenti in letteratura. Lorenzetti et al. (2019) hanno condotto una metanalisi degli studi, pubblicati fino al 2018, che hanno indagato gli effetti strutturali residui del consumo di cannabis. L'obiettivo di Lorenzetti et al. (2019) era quello di quantificare l'estensione delle differenze neuroanatomiche tra consumatori regolari e controlli. Gli studi coinvolti nella metanalisi sono stati individuati esaminando la letteratura scientifica raccolta in tre diverse banche dati digitali (PubMed, Scopus e PsycINFO), sulla base dei seguenti criteri di inclusione:

1. Studi *peer-reviewed*.
2. Studi condotti su partecipanti umani.
3. Studi con impiego di sMRI.
4. Studi il cui gruppo sperimentale si componesse di partecipanti che avevano fatto un uso cronico di cannabis e il cui uso era ancora in atto o era cessato da un massimo di 28 giorni. Inoltre, la cannabis doveva essere la sostanza di cui i partecipanti facevano principalmente uso al momento dello studio.

Sono, invece, stati esclusi tutti gli studi che hanno coinvolto partecipanti che avessero fatto un uso regolare di sostanze diverse da cannabis, nicotina e alcol, che fossero astinenti dalla cannabis da più di 28 giorni e che avessero una diagnosi psichiatrica diversa dal DUC e dal DUS per nicotina (Lorenzetti et al., 2019).

L'esame della letteratura ha consentito di individuare 30 studi sui quali è stata condotta la metanalisi (Lorenzetti et al., 2019). Questi studi, le aree cerebrali esaminate, le caratteristiche demografiche dei partecipanti e i dati relativi ai loro stili di consumo sono schematicamente presentati nelle Tabelle 2 e 3.

Complessivamente, Lorenzetti et al. (2019) hanno preso in considerazione i dati provenienti da 717 consumatori di cannabis di età compresa tra i 17 e i 40 anni, di cui il 30,13% era costituito da consumatrici di sesso femminile. Il consumo regolare di cannabis nei partecipanti è cominciato tra i 15 e i 20 anni ed è durato tra i 2 e i 21 anni. Dato che i diversi studi hanno adottato parametri diversi per quantificare il consumo di cannabis dei partecipanti, tali parametri sono stati omogenizzati in relazione a un'unità di consumo standardizzata detta *cone*, tale per cui un *joint* corrisponde a tre *cone* e 1 g di cannabis corrisponde a 12 *cone*. Questa operazione è stata fatta al fine di consentire il paragone tra i diversi studi.

Sono state condotte 17 metanalisi volumetriche separate, una per ogni regione cerebrale presa in considerazione da almeno due studi (Lorenzetti et al., 2019). Le regioni cerebrali analizzate sono state: la corteccia cingolata anteriore (*Anterior Cingulate Cortex: AAC*), la corteccia parietale, la PFC, la corteccia orbitofrontale (*Orbitofrontal Cortex: OFC*) totale, la OFC mediale, la OFC laterale, l'ippocampo, l'amigdala, il nucleo caudato, il NAc, il putamen, il nucleo striato, la materia grigia totale (*Gray Matter: GM*), la materia bianca totale (*White Matter: WM*), l'encefalo totale e tutta la materia intracranica.

Per ogni area cerebrale è stata calcolata la differenza media standardizzata (*Standardised Mean Difference: SMD*) in termini volumetrici tra consumatori e controlli. Solo quattro delle 17 analisi condotte hanno rilevato una SMD volumetrica significativa tra i due gruppi. Il volume cerebrale risulta, infatti, essere significativamente inferiore nei consumatori regolari di cannabis rispetto ai controlli non consumatori soltanto a livello dell'ippocampo e della OFC (totale, mediale e laterale). I risultati delle 17 metanalisi condotte e il numero di studi che hanno esaminato la singola area cerebrale (N) sono rappresentati nella Tabella 4 (Lorenzetti et al., 2019).

First author	Year	CON				CB				Cannabis use ^b				Brain regions						
		N (males)		Age		N (males)		Age		Onset age		Duration			Lifet ime con tes		Lifet ime epi sodes		Montly con tes	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD		M	SD	M	SD	M	SD
1 Block	2000	13	(6)	22.3	±1.8	18	(9)	22.6	±2.1	18.7		3.9	±0.4	-		3660	±407	-		ICV, GM, WM, cerebellum, parietal, hippocampus
2 Tzilos	2005	26	(19)	29.5	±8.5	22	(16)	38.1	±6.2	16.0	±4.1	22.6	±5.7	-		20,140	±13,866	-		ICV, TBV, GM, WM, hippocampus
3 Delisi	2006	10	(9)	23.0	±4.4	10	(9)	21.1	±2.9	-		-		-		-		-		TBV
4 Medina	2007a	21	(14)	17.5	±1.1	26	(16)	17.6	±0.9	15.0		2.0		-		402	±260	-		ICV, hippocampus
5 Medina	2007b	16	(11)	18.0	±0.9	16	(12)	18.0	±0.7	15.0		3.4	±1.7	-		476	±269	-		Hippocampus
6 Yücel	2008	16	(16)	36.4	±9.8	15	(15)	39.8	±8.9	20.1	±6.9	19.7	±7.3	186,184	±210,022	62,000				Amygdala
7 Medina	2009	16	(10)	18.0	±0.7	16	(12)	18.0	±0.9	15.0		3.0	±2.0	-		476	±269	-		WM, PFC
8 Churchwell	2010	18	(12)	17.2	±3.5	18	(16)	17.7	±4.0	15.7	±0.2	1.98		-		1352	±323	-		OFC, lateral OFC, medial OFC
9 Mata	2010	44	(25)	25.8	±5.8	30	(23)	25.7	±5.0	17.3	±3.9	8.4	±9.4	11,619	±9387	-				ICV
10 Medina	2010	16	(10)	18.0	±0.7	16	(12)	18.0	±0.9	15.0		3.4	±1.7	-		476	±269	-		ICV, cerebellum
11 Ashtari	2011	14	(14)	18.5	±1.4	14	(14)	19.3	±0.1	15.0		5.3	±2.1	30,114	±13,500	-				ICV, TBV, hippocampus, amygdala
12 Demirakca	2011	13	(13)	23.0	±2.0	11	(11)	22.0	±2.0	16.0	±2.0	5.4		5322		-				ICV, GM
13 Lopez-Larson	2011	18	(12)	17.3	±0.8	18	(17)	17.8	±1.0	15.7	±0.9	1.55	±1.2	-		1346	±1372	-		ICV
14 McQueeny	2011	47	(36)	17.7	±0.9	35	(27)	18.0	±0.9	15.0		3.0		-		446	±365	-		ICV, amygdala
15 Solowij	2011	16	(16)	36.4	±9.8	15	(15)	39.8	±8.9	20.1	±5.4	19.7	±7.3	150,350	±133,566	-				TBV, cerebellum, cerebellar WM
16 Cousijn	2012	42	(26)	21.9	±2.4	33	(21)	21.3	±2.4	18.8	±2.3	2.5	±1.9	4739	±4275	-				Cerebellum, cerebellar WM, ACC, amygdala, striatum
17 Schacht	2012	37	(14)	27.3	±7.9	94	(69)	24.2	±7.4	17.8	±3.2	10.1	±8.6	-		-				ICV, hippocampus, amygdala
18 Kumra	2012	51	(25)	16.2	±2.3	16	(8)	16.6	±1.7	13.0	±2.0	3.6		-		1032	±634	-		Hippocampus
19 Batailla	2013	28	(28)	22.1	±3.0	29	(29)	20.8	±2.1	18.1	±2.1	2.8	±2.2	15,609	±12,576	-				GM, WM, PFC, ACC, striatum
20 Filbey	2014	62	(39)	30.0	±7.4	48	(33)	28.3	±8.3	18.1	±3.4	9.8	±8.0	-		5672	±715	-		OFC
21 Gilman	2014	20	(9)	20.7	±1.9	20	(9)	21.3	±1.9	16.6	±2.1	6.2	±3.4	10,880	±9335	-				ICV, TBV, GM, WM, hippocampus, amygdala, NAc, caudate, putamen
22 Yip	2014	20	(20)	29.2	±10.1	7	(7)	23.6	±15.3	14.1	±0.6	8.7	±1.9	-		-				Putamen
23 Filbey	2015	16	(5)	26.9	±6.9	55	(32)	24.4	±8.3	-		-		-		5959	±8876	-		TBV, hippocampus
24 Lorenzetti	2015	16	(16)	36.0	±10.0	15	(15)	40.0	±9.0	19.0		21.0		-		62,000		-		ACC

Tabella 2. Studi 1-24 sugli effetti residuali strutturali coinvolti nella metanalisi di Lorenzetti et al. (2019) e relative caratteristiche (consumatori di cannabis: CB; controlli non consumatori di cannabis: CN; volume intracranico: ICV; volume cerebrale totale: TBV).

25	Price	2015	32 (14)	21.1 ± 2.3	27 (15)	21.4 ± 2.2	-	-	5833 ± 10,955	-	98 ± 105	OFC, lateral OFC, medial OFC, PFC, parietal
26	Weiland ^a	2015(i)	29 (16)	27.5 ± 6.8	29 (16)	27.4 ± 7.1	-	-	-	-	-	ICV, TBV, GM, WM, cerebellum, hippocampus, amygdala, NAc
		2015(ii)	50 (36)	16.8 ± 1.0	50 (41)	16.7 ± 1.1	-	-	-	-	-	TBV
27	Yücel	2016	37 (18)	30.0 ± 11.3	61 (29)	32.7 ± 10.9	16.7 ± 3.4	15.4 ± 9.6	74,528 ± 46,690	-	-	OFC, lateral OFC, medial OFC, caudate
28	Chye ^a	2017(i)	43 (27)	22.0 ± 2.5	33 (22)	21.3 ± 2.4	18.9 ± 2.3	2.5 ± 1.9	4739 ± 4275	-	159 ± 115	
		2017(ii)	26 (26)	22.0 ± 2.9	29 (29)	20.8 ± 2.1	18.1 ± 2.1	2.8 ± 2.2	15,611 ± 12,577	-	224 ± 138	
		2017(iii)	15 (14)	35.7 ± 10.9	15 (14)	39.3 ± 9.5	19.9 ± 5.4	18.8 ± 7.8	186,744 ± 209,625	-	656 ± 557	
		2017(iv)	37 (18)	30.0 ± 11.3	63 (29)	32.2 ± 10.7	16.7 ± 3.4	15.3 ± 10.0	72,774 ± 76,353	-	396 ± 309	
29	Chye ^a	2018(i)	43 (27)	22.0 ± 2.5	33 (22)	21.3 ± 2.4	18.9 ± 2.3	2.5 ± 1.9	4739 ± 4275	-	159 ± 115	ICV, hippocampus
		2018(ii)	26 (26)	22.0 ± 2.9	29 (29)	20.8 ± 2.1	18.1 ± 2.1	2.8 ± 2.2	15,611 ± 12,577	-	224 ± 138	
		2018(iii)	15 (14)	35.7 ± 10.9	15 (14)	39.3 ± 9.5	19.9 ± 5.4	18.8 ± 7.8	186,744 ± 209,625	-	656 ± 557	
		2018(iv)	37 (18)	30.0 ± 11.3	63 (29)	32.2 ± 10.7	16.7 ± 3.4	15.3 ± 10.0	72,774 ± 76,353	-	396 ± 309	
30	Moreno-Alcazar	2018	100 (40)	31.3 ± 6.9	14 (4)	30.1 ± 5.2	17.1 ± 2.9	14.4 ± 6.7	-	-	-	Hippocampus, amygdala, caudate, putamen, NAc

Tabella 3. Studi 25-30 sugli effetti strutturali residui, coinvolti nella metanalisi di Lorenzetti et al. (2019) e relative caratteristiche.

Brain area	N studies	Sample size		Meta-analytic results				
		CAN	HC	SMD	95% CI	Z	p	I ² (%)
ICV	13	523	469	-0.02	-0.15, 0.12	0.25	0.80	76
TBV	8	276	218	-0.05	-0.26, 0.17	0.42	0.68	82
TGM	6	179	179	0.02	-0.09, 0.13	0.36	0.72	11
TWM	6	184	182	0.02	-0.08, 0.12	0.41	0.68	0
Hippocampus*	12	514	514	0.14	0.02, 0.27	2.29	0.02	74
Amygdala	8	304	355	0.02	-0.14, 0.17	0.21	0.84	75
Striatum	2	62	70	-0.79	-1.71, 0.14	1.66	0.10	97
NAc	3	113	199	-0.15	-0.45, 0.15	1.00	0.32	85
Caudate	3	174	241	0.09	-0.16, 0.35	0.71	0.48	85
Putamen	3	41	140	-0.08	-0.72, 0.56	0.24	0.81	94
Cerebellum	5	161	166	0.67	-0.52, 1.87	1.10	0.27	99
Total OFC***	4	233	233	0.27	0.27, 0.37	5.20	0.00001	17
Lateral OFC***	3	185	171	0.19	0.07, 0.32	3.10	0.002	26
Medial OFC***	3	185	171	0.30	0.15, 0.45	3.89	0.0001	51
PFC	3	72	76	0.05	-0.11, 0.21	0.60	0.55	0
ACC	3	77	86	-0.03	-0.32, 0.27	0.18	0.85	71
Parietal	2	45	45	0.03	-0.33, 0.39	0.14	0.89	64

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Tabella 4. Panoramica delle aree cerebrali esaminate nei 30 studi coinvolti nella metanalisi condotta da Lorenzetti et al. (2019) e dei risultati della metanalisi (Lorenzetti et al., 2019).

Questi risultati hanno corroborato ed esteso quelli ottenuti nella precedente metanalisi condotta da Rocchetti et al. (2013). Rocchetti et al. non avevano considerato tra le regioni di interesse per le analisi la OFC e avevano rilevato una riduzione volumetrica significativa al livello dell'ippocampo e dell'amigdala, nei consumatori rispetto ai controlli. Considerati nel complesso, i risultati di queste due metanalisi (Lorenzetti et al., 2019; Rocchetti et al., 2013) hanno suggerito che i consumatori regolari di cannabis presentino un ridotto volume ippocampale.

Le differenze neuroanatomiche individuate potrebbero essere il risultato di un meccanismo di adattamento cerebrale all'esposizione ripetuta ai cannabinoidi. In altre parole, tali differenze neuroanatomiche potrebbero riflettere gli effetti residuali del consumo cronico di cannabis (Lorenzetti et al., 2020).

La OFC e l'ippocampo svolgono un probabile ruolo nel dirigere funzioni motivazionali, mnestiche e di ricompensa, cruciali nell'eziologia e nello sviluppo della dipendenza da sostanze (Chambers, 2013; Volkow & Fowler, 2000; Volkow et al., 2016). Non stupisce, quindi, che alterazioni strutturali e funzionali delle medesime aree cerebrali siano state rilevate anche in seguito al consumo regolare di sostanze stupefacenti diverse dalla cannabis (Everitt & Robbins, 2005; Koob, 1999; Volkow et al., 2016). Queste scoperte, corroborate dai risultati ottenuti da Lorenzetti et al. (2019), sono in linea con le teorie neuroscientifiche della dipendenza, secondo cui l'esposizione ripetuta a una sostanza è associata a fenomeni di neuroadattamento delle regioni coinvolte nei circuiti cerebrali che supportano ricompensa, apprendimento e motivazione (Everitt & Robbins, 2005).

Lorenzetti et al. (2019) non hanno rilevato alterazioni in altre aree cerebrali chiave del circuito della ricompensa: il NAc e lo striato dorsale, considerate come aree relate all'uso compulsivo di sostanze, e l'amidgala, area associata alle esperienze di stress, *craving* e astinenza che caratterizzano gli stadi più severi della dipendenza (Everitt & Robbins, 2005). La mancata rilevazione di riduzione volumetrica significativa in tali aree, da parte di Lorenzetti et al. (2019), potrebbe essere dovuta allo scarso numero di studi che le hanno esaminate (N = 3 per il NAc, N = 6 per il nucleo caudato, N = 3 per il putamen e N = 2 per lo striato totale).

Alternativamente, il consumo di cannabis dei partecipanti coinvolti nella metanalisi di Lorenzetti et al. (2019), seppur cronico, potrebbe non essere sufficientemente severo da indurre alterazioni strutturali nelle regioni cerebrali associate al consumo compulsivo, al *craving* e all'astinenza. Inoltre, il consumo cronico di cannabis potrebbe indurre alterazioni neuroanatomiche in circuiti almeno parzialmente differenti, rispetto a quelli coinvolti nel consumo cronico di

altre sostanze; motivo per cui lo striato e l'amigdala potrebbero essere coinvolti in misura minore rispetto alla OFC e all'ippocampo (Lorenzetti et al., 2019).

E' bene sottolineare che, nonostante risultino significative, le differenze volumetriche riscontrate tra consumatori e controlli nella metanalisi di Lorenzetti et al. (2019) sono statisticamente molto piccole. Ciò suggerisce che ci sia una considerevole sovrapposizione tra le caratteristiche volumetriche di ippocampo e OFC tra consumatori e controlli, plausibilmente in virtù della grande varietà di partecipanti assegnati ai gruppi di consumatori regolari nei termini di caratteristiche demografiche e stili di consumo. Inoltre, i disegni sperimentali come quelli adottati dagli studi considerati nella metanalisi, definiti *cross-sectional*, non consentono di trarre nessuna conclusione in merito alla causa delle differenze osservate tra consumatori e controlli. Di conseguenza, le alterazioni neuroanatomiche associate al gruppo dei consumatori potrebbero precedere o seguire il momento in cui i partecipanti hanno cominciato a consumare la cannabis (Lorenzetti et al., 2019).

Successivamente sono state condotte otto meta-regressioni al fine di misurare l'impatto di due variabili sui volumi delle quattro regioni cerebrali che risultavano essere volumetricamente ridotte nei consumatori (Lorenzetti et al., 2019). Queste variabili sono la quantità di cannabis che si stima i partecipanti abbiano consumato nell'arco della loro vita (*cone*) e la durata del consumo. Nessuna delle otto meta-regressioni è risultata essere statisticamente significativa.

Nel caso della OFC, i risultati potrebbero essere dovuti al basso numero di studi che l'hanno esaminata (N = 7; Lorenzetti et al., 2019). Lo stesso non si può dire delle analisi condotte sull'ippocampo dato che gli studi coinvolti nella metanalisi che hanno esaminato tale area erano 15. Questi risultati hanno

suggerito che i due parametri relativi all'intensità del consumo regolare di cannabis potrebbero non influenzare la riduzione volumetrica nei consumatori, rispetto ai controlli, a livello dell'ippocampo (Lorenzetti et al., 2019).

3.2.2. Effetti cerebrali funzionali

La maggior parte delle rassegne degli studi di neuroimmagine funzionale si è focalizzata sul funzionamento cerebrale di adolescenti consumatori di cannabis durante periodi di astensione dall'uso. Lo scopo era quello di verificare se gli effetti del consumo di cannabis sul funzionamento cerebrale che caratterizzano la fase acuta permangono o meno in seguito all'astensione dal consumo. In altre parole, l'interesse era volto a verificare la presenza di possibili effetti neurofunzionali a lungo termine del consumo regolare di cannabis (Lorenzetti et al., 2020). Sono diverse le rassegne sistematiche della letteratura che hanno suggerito l'esistenza di tali alterazioni funzionali residuali (Batalla et al., 2013; Bloomfield et al., 2019).

Blest-Hopley et al. (2019) hanno recentemente condotto una metanalisi al fine di valutare la possibile persistenza di alterazioni funzionali in seguito a più di 25 giorni di astensione dal consumo di cannabis. La selezione degli studi da esaminare è stata guidata dai seguenti criteri di inclusione alla metanalisi:

1. Lo studio era *peer-reviewed*.
2. Lo studio metteva a confronto consumatori di cannabis con controlli non consumatori (*Non Users*: NU), tramite l'impiego di fMRI.
3. Lo studio riportava i risultati derivanti dalle analisi dei dati raccolti tramite fMRI su tutto l'encefalo e non solo quelli derivanti dalle analisi delle regioni di interesse.

4. Lo studio prevedeva lo svolgimento di un compito cognitivo che non presentasse stimoli relati alla cannabis.

L'applicazione, in PubMed, dei suddetti criteri alla letteratura, ha condotto all'individuazione di 15 studi (Blest-Hopley et al., 2019). Di questi, 12 coinvolgevano individui il cui consumo regolare di cannabis era ancora in atto (*Current Cannabis Users: CCU*) e tre coinvolgevano adolescenti astinenti da 25 giorni o più (*Abstinent Cannabis Users: ACU*). I CCU erano astinenti da un massimo di 48 ore e facevano un uso quantomeno settimanale di cannabis. Dei 12 studi sui CCU, nove coinvolgevano CCU adulti e tre CCU adolescenti (Blest-Hopley et al., 2019).

Il confronto tra ACU e NU ha consentito di rilevare delle differenze nell'attivazione cerebrale dei due gruppi. I ACU mostravano un'attivazione consistentemente maggiore dei NU a livello della PFC, della corteccia ventrolaterale prefrontale e delle cortecce parietali posteriori. Queste aree sono parte dell'*executive network* e supportano processi cognitivi di ordine superiore (ad es. controllo attentivo, funzioni esecutive e memoria di lavoro). Negli ACU è stata rilevata una maggiore attivazione rispetto ai NU anche a livello di aree cerebrali appartenenti al *default mode network*, come il cuneo, la corteccia parietale inferiore e il giro angolare. Va sottolineato che nella metanalisi sono stati inclusi studi che hanno coinvolto esclusivamente ACU adolescenti, motivo per cui questi risultati si riferiscono esclusivamente a individui appartenenti alla fascia d'età adolescenziale (Blest-Hopley et al., 2019).

Il confronto tra ACU e CCU ha rilevato una maggiore attivazione di alcune regioni cerebrali appartenenti al *default mode network* (corteccia parietale inferiore e precuneo) e di altre afferenti all'*executive network* (PFC e corteccia parietale posteriore), oltre che dei giri linguale e precentrale nei ACU. E'

verosimile che tali differenze derivino dal fatto che gli studi che hanno esaminato i CCU hanno coinvolto partecipanti sia adulti sia adolescenti, mentre gli studi sugli ACU hanno coinvolto esclusivamente individui adolescenti. Infatti, operando un confronto diretto tra ACU e CCU esclusivamente adolescenti non si è osservata alcuna differenza nell'attivazione cerebrale dei due gruppi (Blest-Hopley et al., 2019).

Il confronto tra CCU e NU ha rivelato un'attivazione differenziale nei due gruppi in alcune regioni cerebrali. Il giro frontale inferiore risultava maggiormente attivato, mentre, il giro occipitale superiore, medio e inferiore e il giro precentrale risultavano meno attivati nei CCU rispetto ai NU. Nelle analisi che hanno preso in considerazione esclusivamente gli studi su CCU adolescenti, non è stato possibile osservare nessun *pattern* di attivazione differenziale consistente, probabilmente in virtù del limitatissimo numero di studi a disposizione (Blest-Hopley et al., 2019).

Nel complesso, i risultati della metanalisi condotta da Blest-Hopley et al. (2019) hanno suggerito che, quantomeno nei consumatori di cannabis adolescenti, alterazioni cerebrali funzionali permangono anche in seguito ad un periodo di astensione dal consumo di circa 25 giorni. Sulla base di tale metanalisi non è possibile fare inferenze sulla possibilità che alterazioni funzionali similari persistano anche in consumatori adulti. In compenso, Colizzi et al. (2018) hanno osservato alterazioni funzionali in regioni cerebrali simili a quelle di Blest-Hopley et al. (2019) in consumatori occasionali adulti astinenti rispetto a individui non consumatori.

3.2.3. Effetti cognitivi

Se c'è consenso in merito al fatto che l'intossicazione acuta da cannabis risulti in una compromissione cognitiva, la presenza di effetti cognitivi residui è dibattuta, soprattutto in seguito a periodi di astensione dal consumo (Scott et al., 2018). Broyd et al. (2016) sono stati i primi a condurre una revisione sistematica della letteratura riguardante gli effetti acuti e cronici del consumo di cannabinoidi sulla cognizione umana, selezionando gli studi da esaminare sulla base dei seguenti criteri di inclusione:

1. Lo studio prevedeva lo svolgimento di compiti neuropsicologici da parte di consumatori regolari o ex consumatori regolari a cui non vengono somministrati cannabinoidi in sede sperimentale (consentendo di valutare gli effetti del consumo cronico e dell'astensione dal consumo). Oppure, in seguito alla somministrazione di cannabinoidi in sede sperimentale (così da esaminare gli effetti acuti).
2. La cannabis o i cannabinoidi erano la sostanza di principale interesse considerata dallo studio.
3. Lo studio riguardava partecipanti umani.

Broyd et al. (2016) non hanno considerato studi che prevedessero la somministrazione di questionari finalizzati a stimare i tratti cognitivi dei partecipanti o lo svolgimento di compiti ecologici complessi che richiedessero l'uso simultaneo e integrato di diversi aspetti della cognizione (ad es. guidare). Inoltre, sono stati esclusi tutti quegli studi che avessero coinvolto partecipanti con patologie neurologiche o psicopatologie conclamate. L'applicazione di tali criteri di selezione ha portato all'individuazione di 105 studi (Broyd et al., 2016).

La rassegna di Broyd et al. (2016) ha suggerito che la compromissione delle capacità di apprendimento e memoria verbale rilevata in fase acuta continui

a essere consistentemente osservata anche successivamente in consumatori cronici non astinenti, sia adolescenti sia giovani adulti. La frequenza di consumo, la quantità di THC consumata nell'arco della vita, la durata del consumo regolare e l'età di inizio del consumo sembrano essere quattro variabili significativamente associate a prestazioni peggiori nei consumatori che fanno un uso regolare di cannabis.

In generale, negli studi condotti su consumatori cronici il cui consumo è ancora in atto, l'associazione tra la compromissione cognitiva e la frequenza d'uso probabilmente riflette gli effetti residui dell'intossicazione acuta. Al contrario, l'associazione con la durata dell'uso regolare ha più probabilità di riflettere alterazioni cognitive persistenti relate al consumo di cannabis. Questi parametri potrebbero interagire con il periodo del neurosviluppo durante il quale il consumo regolare di cannabis è cominciato. Infine, dei nove studi che hanno valutato gli effetti dell'astensione prolungata dal consumo su apprendimento e memoria verbale, sei hanno rilevato un miglioramento della prestazione o un recupero completo della compromissione (Broyd et al., 2016).

Il consumo cronico di cannabis nei giovani adulti sembra compromettere le prestazioni di memoria di lavoro in compiti di rievocazione immediata, di ragionamento verbale e nel compito noto come *verbal n-back*, ma non in compiti di memoria di lavoro spaziale o nel *digit span task* (Broyd et al., 2016). Al contrario, la memoria di lavoro spaziale risulta compromessa nei consumatori cronici adolescenti, suggerendo un effetto differenziale del consumo cronico a seconda dell'età. La compromissione residua della memoria di lavoro sembra persistere per qualche settimana durante l'astensione dall'assunzione di cannabis per poi risolversi in seguito a periodi di astensione più lunghi (Broyd et al., 2016).

Broyd et al. (2016) hanno suggerito che la compromissione di diversi domini attentivi (ad es. prestazione nei compiti di attenzione sostenuta, attenzione divisa, ricerca visiva, *tracking*, *trail making* e *paced serial addition*) perduri in seguito alla fase acuta in consumatori regolari adolescenti e adulti e in ex consumatori astinenti da diverse settimane.

Le evidenze riguardanti gli effetti dell'uso cronico di cannabis sulle funzioni psicomotorie sono eterogenee: alcune supportano l'esistenza di effetti residuali di compromissione (Flavel et al., 2013), altre di miglioramento (Becker et al., 2014) e altre ancora non supportano l'esistenza di alcun effetto (Harvey et al., 2007). Sembra che gli effetti di compromissione siano riscontrabili anche in consumatori regolari astinenti da 23/25 giorni (Broyd et al., 2016).

Per quanto riguarda le funzioni esecutive, tra gli studi selezionati da Broyd et al. (2016) sono numerosi sia quelli che non hanno riscontrato differenze tra gruppi di consumatori regolari e controlli sia quelli che hanno messo in luce la presenza di *deficit* relati al consumo. Gli studi in cui sono state rilevate disfunzionalità esecutive tendono a coinvolgere consumatori di età maggiore rispetto a quelli in cui non è stata osservata nessuna compromissione, che, invece, coinvolgono principalmente adolescenti e giovani adulti.

Lo stesso *trend* è stato osservato in relazione all'astensione dal consumo: mentre le persone astinenti più giovani non sembrano differire dai controlli, sono state osservate disfunzionalità esecutive in consumatori di età compresa tra i 35 e i 50 anni astinenti da più di 28 giorni e in consumatori di età compresa tra i 38 e i 51 anni astinenti da 12 mesi.

Questo risultato potrebbe suggerire che le disfunzionalità esecutive potrebbero diventare più evidenti una volta terminato il processo di maturazione dei lobi frontali (circa 25 anni), riflettendo, quindi, una perturbazione del

neurosviluppo. Alternativamente, il risultato potrebbe essere spiegato dal fatto che, verosimilmente, consumatori cronici di età maggiore sono stati esposti ad un maggiore consumo di cannabis nell'arco della loro vita (maggiore quantità e/o maggiore durata del consumo). Nel complesso, la letteratura riguardante il recupero della funzionalità esecutiva durante l'astensione da cannabis è molto scarsa (Broyd et al., 2016).

Tipicamente, le revisioni qualitative della letteratura non forniscono stime accurate della dimensione della possibile associazione tra il consumo cronico di cannabis e il funzionamento cognitivo. Allo stesso modo, non forniscono stime accurate in merito alla grandezza della possibile influenza che alcune variabili esplicative potrebbero avere sulla variabilità dei risultati. In tal senso, le metanalisi sono uno strumento molto più potente e, in quanto tale, utile ad estendere quanto riportato dalle rassegne sistematiche (Scott et al., 2018).

Una metanalisi condotta da Grant et al. (2003) non ha rilevato alcun effetto del consumo a lungo termine di cannabis sul funzionamento cognitivo adulto (dimensione dell'effetto = -0,16). Schreiner & Dunn (2012), nella loro metanalisi successiva, hanno rilevato un effetto di compromissione cognitiva che persiste successivamente all'intossicazione acuta in consumatori cronici adulti molto piccolo (dimensione dell'effetto = -0,29). Gli stessi autori (Schreiner & Dunn, 2012) non hanno osservato alcun effetto significativo del consumo cronico di cannabis sulla prestazione cognitiva dei partecipanti, in seguito a un periodo di astenimento dal consumo di almeno 25 giorni.

Scott et al. (2018) hanno condotto una metanalisi degli *studi cross-sectional* pubblicati tra il 1973 e il 2017, che hanno indagato gli effetti cognitivi del consumo frequente di cannabis in adolescenti e giovani adulti. Il disegno sperimentale definito *cross-sectional* prevedeva il confronto del funzionamento

cognitivo tra consumatori frequenti di cannabis e controlli non consumatori o con una storia di minima esposizione alla cannabis. I criteri di inclusione che hanno guidato la selezione degli studi su cui svolgere la metanalisi erano i seguenti:

1. Lo studio coinvolgeva adolescenti e/o giovani adulti con un'età media di 26 anni.
2. Il consumo frequente di cannabis era la variabile di principale interesse.
3. Lo studio non si focalizzava sugli effetti acuti del consumo di cannabis.
4. Lo studio prevedeva il confronto con un gruppo di controllo appropriato.
5. Lo studio prevedeva la somministrazione di almeno un test neurocognitivo standardizzato.
6. Lo studio forniva dati sufficienti per calcolare le dimensioni degli effetti.

L'applicazione dei suddetti criteri di inclusione ha condotto alla selezione di 69 studi (Scott et al., 2018). Di 8727 partecipanti totali, 2152 erano consumatori frequenti di cannabis con un'età media di 20,6 ($DS = 2,8$) anni e 6575 erano partecipanti di controllo con un'esperienza di consumo della cannabis minima, mediamente di 20,8 ($DS = 3,4$) anni. L'età media di inizio del consumo frequente di cannabis era 15,2 ($DS = 1,5$) anni.

Il 32% degli studi (22 studi) non prevedeva un periodo minimo di astensione dal consumo di cannabis o non forniva dati in merito alla durata dell'astensione dei consumatori frequenti, il 46% (32 studi) prevedeva un periodo di astensione compreso tra 1 e 72 ore e il 22% (15 studi) prevedeva un periodo di astensione superiore alle 72 ore (Scott et al., 2018). I diversi studi coinvolti nella metanalisi, i domini cognitivi valutati da ciascuno studio, il *range* d'età dei partecipanti coinvolti, il numero di partecipanti per ogni gruppo e il periodo minimo di astensione dal consumo di cannabis richiesto ai consumatori frequenti sono riportati nella Tabella 5.

Source	No. of Participants		Cognitive Domains Assessed	Age Range of Participants, y	Minimum Required Abstinence Period, h
	Cannabis User Group	Comparison Group			
Messinis et al, ⁶⁸ 2006	20	24	Attention, learning, delayed memory, EF-A/S, SIP, V/L	17-49	24
Morgan et al, ⁶⁹ 2012	29	30	Attention, learning, delayed memory, V/L	18-50	0
Murphy et al, ⁷⁰ 2011	13	12	EF-I	18-30	168
Nestor et al, ⁷¹ 2008	35	38	Learning, delayed memory	≥18	0
Price et al, ⁷² 2015	27	32	EF-I, EF-U/WM	18-25	168
Pujol et al, ⁷³ 2014	28	29	Attention, learning, delayed memory	18-30	12
Quednow et al, ⁷⁴ 2006	19	19	Attention, learning, delayed memory	≥18	72
Rochford et al, ⁷⁵ 1977	26	25	Learning, visuospatial	≥18	0
Schwartz et al, ⁷⁶ 1989	10	8	Learning, delayed memory	14-16	0
Schweinsburg et al, ⁷⁷ 2005	15	19	Learning, delayed memory, EF-U/WM, EF-A/S, SIP, visuospatial	15-17	48
Schweinsburg et al, ⁷⁸ 2010	13	18	EF-U/WM	15-18	48
Schweinsburg et al, ⁷⁸ 2010	13	18	EF-U/WM	15-18	648
Scott et al, ¹⁶ 2017	227	3401	Attention, EF-U/WM, EF-A/S, learning, visuospatial	14-21	0
Skosnik et al, ⁷⁹ 2008	14	10	EF-U/WM, SIP	18-35	24
Smith et al, ⁸⁰ 2014	10	44	EF-U/WM	≥18	0
Smith et al, ⁸¹ 2015	10	44	Delayed memory	≥18	0
Solowij et al, ¹² 2011	52	62	Attention, learning, delayed memory	16-20	12
Tait et al, ²⁰ 2011	60	420	Learning, delayed memory, SIP, EF-U/WM	20-24	0
Tait et al, ²⁰ 2011	60	420	Learning, delayed memory, SIP, EF-U/WM	20-24	0
Takagi et al, ⁸² 2011b	19	19	EF-I	13-24	24
Takagi et al, ⁸³ 2011a	21	21	Attention, learning, delayed memory	13-24	24
Takagi et al, ⁸⁴ 2014	19	19	EF-I	13-24	24
Tamm et al, ⁸⁵ 2013	20	21	Learning, delayed memory, EF-I, EF-U/WM, EF-A/S	≥18	36
Varma et al, ⁸⁶ 1988	26	26	SIP, visuospatial, learning, delayed memory	15-35	12
Verdejo-García et al, ⁸⁷ 2013	86	58	EF-U/WM, EF-A/S, SIP	18-30	72
Vilar-López et al, ⁸⁸ 2013	19	18	Attention, EF-I	12-25	24
Whitehurst et al, ⁸⁹ 2015	17	13	EF-I, learning, delayed memory, SIP	≥18	0
Winward et al, ⁹⁰ 2014	20	55	Learning, delayed memory, EF-U/WM, EF-A/S, SIP, visuospatial	16-18	672

Tabella 5. Studi coinvolti nella metanalisi di Scott et al. (2018) (*Executive functioning – abstraction/shifting: EF-A/S, executive functioning – inhibition: EF-I, executive functioning – updating/working memory: EF-U/WM, speed of information processing: SIP, verbal/language: V/L; Scott et al., 2018*).

Le SMD tra consumatori frequenti e controlli sono risultate significative nei domini dell'apprendimento, delle funzioni esecutive, della memoria, della velocità di processamento delle informazioni e dell'attenzione. Al contrario, non sono state rilevate SMD significative nei domini del funzionamento verbale/linguistico, visuospatiale e motorio. La dimensione media dell'effetto sul totale dei domini cognitivi considerati era di -0,247 (Scott et al., 2018). Nella Figura 19 sono rappresentate le dimensioni dell'effetto per ogni dominio neurocognitivo.

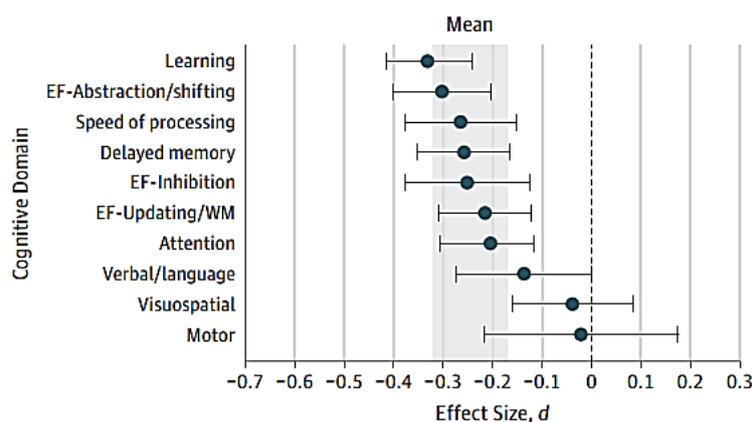


Figura 19. Panoramica delle dimensioni dell'effetto medie per ogni dominio cognitivo indagato dagli studi coinvolti nella metanalisi di Scott et al. (2018).

Ulteriori analisi non hanno rivelato differenze significative nelle dimensioni dell'effetto in base all'età dei partecipanti (adolescenti o giovani adulti) e all'età in cui è cominciato il consumo frequente di cannabis. Tuttavia, la dimensione dell'effetto calcolata per l'insieme degli studi che hanno coinvolto partecipanti con necessità di trattamento relate al consumo frequente di cannabis (-0,43) risultava essere di grandezza maggiore rispetto a quella calcolata per gli studi che non hanno coinvolto questa tipologia di partecipanti (-0,22). Inoltre, analisi successive hanno comparato le SMD tra gli studi con periodi di astensione dal consumo di cannabis superiori alle 72 ore, minori o uguali a 72 ore e inestistenti o sconosciuti. Le dimensioni dell'effetto medie per questi tre sub-gruppi sono rappresentate in Figura 20 (Scott et al., 2018).

Negli studi che prevedevano periodi di astensione dal consumo superiori a 72 ore si è osservata una dimensione dell'effetto media di grandezza non significativamente diversa da 0 e significativamente più piccola rispetto agli altri due gruppi. Da queste analisi, è emersa, quindi, un'associazione tra la quantità media di ore di astensione dalla cannabis riferita per ogni studio e la variabilità della grandezza della dimensione dell'effetto. Più precisamente, periodi di

astensione più lunghi sono associati a grandezze minori della dimensione dell'effetto, ossia a compromissioni cognitive più piccole (Scott et al., 2018).

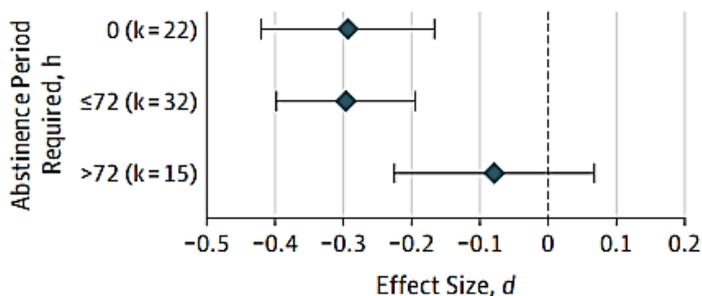


Figura 20. Panoramica delle dimensioni dell'effetto medie a seconda della durata del periodo di astensione dal consumo. K indica il numero di studi coinvolti nella metanalisi di Scott et al. (2018) che prevedessero un periodo nullo di astensione dal consumo, minore o uguale a 72 ore e superiore alle 72 ore.

La metanalisi di Scott et al. (2018) ha rilevato degli effetti cognitivi statisticamente significativi, ma molto piccoli, associati al consumo frequente di cannabis in adolescenti e giovani adulti. Le dimensioni dell'effetto che sono risultate significative variano in un piccolo *range* da -0,33 a -0,21 nei diversi domini cognitivi. Le evidenze prodotte non hanno supportato la conclusione secondo cui il consumo frequente di cannabis sarebbe associato a deficit cognitivi di grande o media dimensione.

Si potrebbe pensare che i test neuropsicologici manchino della sensibilità necessaria a rilevare le anomalie cognitive che caratterizzano i consumatori cronici di cannabis. Eppure, precedenti metanalisi condotte su studi, in cui sono stati somministrati test neuropsicologici a consumatori di alcol (Stavro et al., 2013) e cocaina (Potvin et al., 2014), hanno rilevato dimensioni dell'effetto da medie a grandi associate al consumo di alcol. E', quindi, altamente improbabile che i test neuropsicologici manchino della dovuta sensibilità. Tra l'altro, Scott et al. (2018) non hanno tenuto conto di possibili variabili confondenti di natura

sociodemografica, psichiatrica e relativa all'uso concomitante di altre sostanze. È perciò ragionevole contemplare che le dimensioni dell'effetto calcolate rappresentino addirittura una sovrastima di quelle reali.

Le dimensioni delle compromissioni cognitive rilevate da Scott et al. (2018) e la riduzione della loro grandezza in seguito all'astensione dal consumo sono coerenti con i risultati delle due precedenti metanalisi condotte su consumatori cronici adulti (Grant et al., 2003; Schreiner & Dunn, 2012). Tale analogia non supporta l'idea secondo cui i consumatori di cannabis adolescenti andrebbero incontro a un maggiore rischio di compromissione cognitiva rispetto ai consumatori adulti. Soltanto il ricorso ad un disegno sperimentale longitudinale può fare effettivamente chiarezza su questa possibilità (Scott et al., 2018).

Nella selezione degli studi da esaminare nella loro recente metanalisi, Figueiredo et al. (2020) hanno adottato dei criteri di inclusione più stringenti e rigorosi rispetto a quanto visto fin'ora. I 13 studi selezionati hanno esaminato individui di età maggiore o uguale a 18 anni che consumavano cronicamente cannabis e/o avevano una diagnosi di DUC, non presentavano malattie neurologiche o psichiatriche diagnosticate e non facevano uso di altre sostanze illecite. Inoltre, tali studi prevedevano un periodo di astensione dal consumo di cannabis della durata minima di 12 ore così da evitare che gli effetti acuti fungessero da variabile confondente.

I gruppi di controllo, negli studi selezionati, si componevano di individui sani che non avevano mai consumato cannabis, non la consumavano da più di un anno e/o ne avevano fatto uso meno di 50 volte nell'arco della propria vita. Degli studi selezionati, tutti presentavano un disegno sperimentale *cross-sectional*, a differenza di uno studio che presentava un disegno longitudinale. I

13 studi e le relative caratteristiche sono riportati nella Tabella 6 (Figueiredo et al., 2020).

Study	Mean Dose and/or Mean Frequency of CCU	Duration of CCU / Age of Onset in years	Period of non-use (CCU) in days	Period of non-use (CG) in days	Neurocognitive Tests	Neurocognitive Domains
Huestegge et al. (2010)	10.5 joints per week, 3500 joints in lifetime	9.0 years / 14-16 years old	More than 1 day	Never used CN	ERT	LM
Bartholomew et al. (2010)	2 joints per week	3.0 years / NR	10.5 days	Never used CN	VPMT	LM
Morgan et al. (2010)	2.3 joints per SM, 12.8 days per month	7.6 years / NR	2.2 days	414.1 days	SOA	EF
Tait et al. (2011)	More than 1 SM per week	NR / older than 16 years old	More than 0.5 day	Never used CN	CVLT, DS, SDMT	A, LM
Cuttler et al. (2012)	More than 3 SM per week for at least a year	NR	More than 0.5 day	Never used CN	DS, RAVLT, FPMT, RPMT, CPTM	A, LM
Lisdahl and Price (2012)	1014 joints in lifetime, 208 SM per year	NR / 15.0 years old	50.0 days	Less than 10 CN uses in past year, less than 50 CN uses in a lifetime	RUFF, CVLT, TMT, VF, DF, CWIT	A, EF, LM
Gonzalez et al. (2012)	60 SM past year, 6 SM past month	5.0 years / 15.6 years old	3.0 days	720.0 days	IGT, BART, GST, HVLT	EF, LM
Cousijn et al. (2013)	3.8 grams and 5.1 SM per week	NR / 14.9 years old	2.8 days	837.4 days	ST, CaST	A, EF
Becker et al. (2014)	10.2 hits per day, 334.4 days per year, 25.9 days per month	15.2 years / 13-17 years old	More than 0.5 day	Less than 10 CN uses in a lifetime	TOL, IGT, DSY, ICT, DS, SS, SR, SOS, SDRT, FTI, COWAT, RAVLT, DS	A, EF, LM
Dahlgren et al. (2016)	6.30 grams and 14.3 SM per week	6.3 years / 18.1 years old	More than 0.5 day	Less than 15 CN use in a lifetime	ST, WCST	EF
Cohen et al. (2017)	NR	NR	(78.6%) < 7 days, (19%) > 7 days, (2.4%) > 30 days	365.0 days	CaST, 2-BT, Free-Recall	A, LM
Nusbaum et al. (2017)	26.70 days per month	7.0 years / 15.97 years old	More than 0.5 day	365.0 days	FACT, TS	A, EF
Mercuri et al. (2018)	NR	17.2 years old	More than 1 day	Never used CN	TMT, HSCT, VF	EF

CCU = Chronic Cannabis Users; CG = Comparator Groups; SM = Smoking Episodes; CN = Cannabis; NR = Not Reported; ERT = Eye Reading Test; VPMT = Video-based Prospective Memory Test; SOA = Stimulus Onset Asynchrony; CVLT = California Verbal Learning Test; DS = Digit Span; SDMT = Symbol Digit Modality Test; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; FPMT = Fruit Prospective Memory Test; RPMT = Reminder Prospective Memory Test; CPMT = Call-in Prospective Memory Test; RUFF = Ruff 2&7 Test; TMT = Trail Making Test; VF = Verbal Fluency; DF = Design Fluency; CWIT = Color Word Inhibition Test; IGT = Iowa Gambling Task; BART = Balloon Analog Risk Task; GST = Go-Stop Task; HVLT = Hopkins Verbal Learning Test; ST = Stroop Test; CaST = Cannabis Stroop Task; TOL = Tower of London; DSY = Digit Symbol Substitution Test; ICT = letter Cancellation Test; SS = Spatial Span; SR = Spatial Recognition; SOS = Self-Ordered Search; SDRT = Spatial Delayed Response Task; FTT = Finger Tapping Test; COWAT = Controlled Oral Word Association Test; WCST = Wisconsin Card Sorting Test; 2-BT = Two-Back Test; FACT = Flexible Attentional Control Task; HSCT = Hayling Sentence Completion Test; A = Attention; EF = Executive Function; LM = Learning & Memory; TS = Stroop-like task switching.

Tabella 6. Studi coinvolti nella metanalisi di Figueiredo et al. (2020) e relative caratteristiche (Figueiredo et al., 2020).

Figueiredo et al. (2020) hanno esaminato, in totale, i dati provenienti da 499 consumatori cronici di cannabis e da 883 controlli. I partecipanti consumatori avevano una storia di uso regolare di cannabis della durata minima di 3 anni e massima di 15 anni. Le analisi sono state condotte al fine di stimare le conseguenze del consumo cronico di cannabis su otto domini cognitivi: flessibilità cognitiva, impulsività cognitiva, impulsività motoria, impulsività non pianificata, attenzione, memoria a breve termine, memoria a lungo termine e cognizione emotiva. I risultati e le relative dimensioni dell'effetto sono riportati nella Tabella 7.

Neurocognitive Domains	N	Studies	Effect size and 95% Confidence Interval				Test for Null (2 fail)		Heterogeneity			Bias
			Effect size	SE	Lower limit	Upper limit	Z	P for Z	Q	P for Q	I ²	Fail Safe N
Cognitive Impulsivity	159	4	0.30	0.14	0.02	0.58	2.11	0.04*	4.76	0.19	36.97	4
Motor Impulsivity	92	2	0.05	0.15	-0.24	0.34	0.37	0.72	0.001	0.98	0.00	N/P
Non-Planning Impulsivity	35	1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Cognitive Flexibility	168	6	0.33	0.11	0.12	0.54	3.04	0.002**	5.22	0.39	4.29	10
Attention	810	6	0.16	0.07	0.02	0.30	2.27	0.023*	5.52	0.36	9.48	9
Short Term Memory	236	6	0.48	0.08	0.31	0.65	5.63	0.000*	4.17	0.53	0.00	44
Long Term Memory	199	4	0.43	0.14	0.16	0.69	3.12	0.002**	5.65	0.13	46.92	16
Emotional Cognition	30	1	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

P = Significance; * significant at the p < 0.05 level; ** significant at the p < 0.01 level; N = Total number of studies; N/A = Data is not available to perform a meta-analysis as one needs more than 1 study to determine effect size; N/P = Not possible as one needs more than 2 studies to determine publication bias.

Tabella 7. Panoramica delle dimensioni dell'effetto medie per ogni dominio cognitivo indagato da Figueiredo et al. (2020).

Le analisi condotte nel dominio dell'impulsività motoria non hanno rilevato differenze significative tra consumatori e controlli (Figueiredo et al., 2020). Nel dominio dell'attenzione è emerso un effetto significativo di dimensione molto piccola (0,16). Per quanto riguarda l'impulsività cognitiva, è stato rilevato un effetto significativo di piccola dimensione (0,30) suggerendo una lieve tendenza dei consumatori cronici rispetto ai controlli a scegliere ricompense minori ma immediate piuttosto che ritardate ma maggiori. Le analisi condotte sulla flessibilità cognitiva hanno rivelato un piccolo effetto significativo (0,33) suggerendo che i consumatori cronici presentino una capacità lievemente

compromessa di prendere decisioni comportamentali appropriate quando queste richiedano la riformulazione di un processo cognitivo, ad esempio al mutare delle contingenze situazionali. Per quel che concerne la memoria sia a breve sia a lungo termine, sono stati rilevati effetti significativi di grandezza media (0,48 e 0,43 rispettivamente; Figueiredo et al., 2020).

Gli studi analizzati sono caratterizzati da una grande variabilità in termini di quantità di cannabis consumata mediamente e di frequenza media d'uso che caratterizzano il consumo cronico dei partecipanti. Questo potrebbe essere un importante fattore confondente alla luce del fatto che diversi studi in letteratura hanno rilevato un'associazione positiva tra la quantità di cannabis a cui si è stati esposti e la compromissione cognitiva (Figueiredo et al., 2020; Meier et al., 2012).

Nel complesso, anche la recente metanalisi di Figueiredo et al. (2020) ha suggerito un'associazione limitata tra il consumo cronico di cannabis e la compromissione cognitiva in giovani adulti. Questi risultati sono in linea con quelli ottenuti dalle metanalisi condotte precedentemente da Grant et al. (2003), Schreiner e Dunn (2012) e Scott et al. (2018).

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

4.1. Discussione

Al fine di fornire un'interpretazione dei risultati fin qui esposti che sia il più possibile attendibile, ritengo opportuno dedicare parte di questo Capitolo conclusivo all'inquadramento della metodologia adottata negli studi presentati.

4.1.1. Criticità e considerazioni in merito ai disegni di ricerca: effetti acuti del consumo di cannabis

Per quanto concerne lo studio degli effetti a breve termine del consumo di THC sul funzionamento cerebrale e cognitivo, il disegno sperimentale d'elezione è quello comunemente definito *placebo-controlled*. Questo disegno sperimentale prevede che i partecipanti vengano assegnati a uno di almeno due gruppi, di cui almeno uno sperimentale e uno di controllo. Al gruppo o ai gruppi sperimentali viene somministrato del THC, mentre, al gruppo di controllo viene somministrata una sostanza priva di attività farmacologica definita placebo.

Il dato di interesse viene raccolto in almeno due momenti: prima (*baseline*) e in seguito (T1) alla somministrazione della sostanza (THC o placebo). Presupponendo che il THC, al contrario del placebo, sia in grado di interagire con il parametro cerebrale o cognitivo oggetto di studio, eventuali differenze tra il dato raccolto alla *baseline* e al T1 nei due gruppi vengono imputate a ciò che differisce tra i due gruppi, ossia alla sostanza somministrata. Ritengo opportuno segnalare che nonostante tale disegno sperimentale consenta di giungere a conclusioni causali solide, ciò non significa che queste siano di facile generalizzazione.

Prendiamo in considerazione, ad esempio, gli studi di Mathew et al. (1997), Mathew et al. (1999) e Mathew et al. (2002) che hanno replicato il medesimo risultato. Tutti e tre gli studi hanno rilevato che la somministrazione di THC, al contrario del placebo, ha causato un incremento significativo del CBF in diverse regioni collocate in entrambi gli emisferi cerebrali. Ciononostante, non è possibile concludere che il consumo di cannabis comporti sempre come effetto acuto un incremento significativo di CBF in tali regioni. Infatti, in tutti e tre gli studi l'unica metodica di assunzione prevista era la somministrazione intravenosa e il THC veniva somministrato in due sole possibili dosi (3 mg e 5 mg).

Le proprietà farmacocinetiche della cannabis variano in funzione delle modalità di assunzione e della dose assunta. Ad esempio, in seguito all'assunzione di cannabis per via inalatoria mediante l'uso di un vaporizzatore, soltanto il 10-35% del THC entra nel sistema circolatorio. Le concentrazioni plasmatiche di THC variano in funzione della dose inalata e raggiungono il picco entro dieci minuti dalla prima aspirazione (Grotenhermen, 2003). Per cui, a seguito dell'assunzione per via inalatoria di 16 mg di THC, le concentrazioni plasmatiche raggiunte entro i primi 10 minuti variano in un *range* tra i 50 e i 130 nanogrammi (ng) per millilitro (ml) di plasma. Al contrario, in seguito all'assunzione di 34 mg di THC, nel medesimo intervallo di tempo, si raggiungono concentrazioni che variano tra i 70 e i 270 ng/ml (Huestis, 2007).

Il numero, la durata e l'intervallo delle aspirazioni influenzano le concentrazioni massime plasmatiche e il tempo di picco. Inoltre, l'effetto farmacologico inizia dopo pochi minuti, raggiunge un picco massimo dopo circa un'ora e mezza dall'inalazione e declina nel giro di 3-4 ore (Grotenhermen, 2003; Huestis, 2007). In seguito, invece, all'assunzione orale di cannabis, soltanto il 10-20% di THC entra nel sistema circolatorio. Anche in questo caso le concentrazioni

plasmatiche di THC variano in funzione della dose ingerita. Per cui, dopo una somministrazione orale di 20 mg di THC si raggiungono concentrazioni plasmatiche massime che variano tra i 4 e gli 11 ng/ml, in un arco temporale che va da 1 a 6 ore dopo l'assunzione. Inoltre, sono necessari dai 30 ai 90 minuti perché abbia inizio l'effetto farmacologico e l'effetto massimo si ottiene entro le 4 ore seguenti alla somministrazione (Grotenhermen, 2003; Huestis, 2007).

In conclusione, nel confrontare i risultati di singoli studi è bene considerare che dosi di THC e modalità di assunzione della cannabis differenti potrebbero condurre a risultati altrettanto diversi. Infatti, i risultati sono sempre dose e modalità d'assunzione dipendenti. Questa è una nota di particolare valore alla luce del fatto che le tipologie di cannabis e i prodotti a base di cannabinoidi in circolazione sono numerosi. Le diverse tipologie di cannabis e i diversi prodotti differiscono sia per il quantitativo assoluto di THC contenuto sia per il quantitativo di THC in relazione a quello di CBD. Inoltre, i diversi prodotti a base di cannabinoidi vengono assunti tramite modalità differenti.

La stragrande maggioranza degli studi presenta caratteristiche analoghe a quelli di Mathew et al. (1997), Mathew et al. (1999) e Mathew et al. (2002) in termini di quantità di dosi e modalità d'assunzione scelte. Per questo motivo è opportuno tenere a mente che i risultati dello studio di volta in volta consultato rappresentano solo una porzione della vasta gamma di scenari che possono realizzarsi in un contesto più ecologico. Questa considerazione è valida per qualsiasi esperimento che voglia indagare gli effetti acuti del consumo di cannabis, THC o prodotto a base di cannabinoidi, indipendentemente dal fatto che l'oggetto d'indagine sia il funzionamento cerebrale o quello cognitivo.

Le proprietà farmacocinetiche della cannabis e il loro variare a seconda di dose e modalità di assunzione andrebbero sempre tenute presente in sede di

progettazione dell'esperimento. Infatti, alla luce di quanto esposto due paragrafi fa, non avrebbe senso testare alcuna persona che abbia assunto un prodotto edibile a base di cannabis per via orale da un solo quarto d'ora. Al contrario, un quarto d'ora dall'assunzione potrebbe essere un momento ideale per testare quei partecipanti che abbiano assunto la cannabis per via inalatoria. Anche in questo caso, la considerazione è valida indipendentemente dall'oggetto di studio (funzionamento cerebrale o cognitivo).

Un tema che emerge confrontando gli studi di Mathew et al. (1997) e Mathew et al. (1999), che hanno coinvolto esclusivamente consumatori occasionali, con lo studio di Mathew et al. (2002), che ha coinvolto esclusivamente consumatori frequenti, è quello della tolleranza. Infatti, il fatto che nello studio di Mathew et al. (2002) l'incremento di CBF sia risultato significativo soltanto per coloro a cui era stata somministrata la dose di THC maggiore (5 mg), induce a ipotizzare che una diversa attitudine al consumo di cannabis possa influire sulla dose di THC minima necessaria a rilevare una modificazione significativa nel parametro di funzionamento cerebrale oggetto di studio.

Per questo motivo, nella progettazione di un disegno sperimentale il più possibile sensibile, sarebbe opportuno coinvolgere, in diversi gruppi sperimentali, persone con storie d'uso differenti. Ne è un esempio lo studio di Volkow et al. (1996) che, pur non assumendo la forma di un disegno sperimentale *placebo-controlled*, mette a confronto un gruppo sperimentale composto da consumatori frequenti e un gruppo di controllo composto da non consumatori. Tale considerazione è avvalorata dal fatto che Volkow et al. (1996) abbiano rilevato due condizioni metaboliche di *baseline* e un incremento metabolico differenziale a seconda della condizione sperimentale, a parità di dose di THC somministrata.

Sulla base di quanto detto, ritengo che una soluzione d'indagine maggiormente accurata nello studio degli effetti acuti del consumo di cannabis sul funzionamento cerebrale e cognitivo potrebbe essere l'adozione di un disegno sperimentale *placebo-controlled* che preveda l'assegnazione dei partecipanti ai diversi gruppi sperimentali sulla base di tre variabili: sostanza somministrata (THC/sostanza contenente THC o placebo), dose di THC somministrata e attitudine al consumo (non consumatori, consumatori occasionali, consumatori frequenti). A mio avviso, l'adozione di un disegno sperimentale di questo tipo, per quanto complessa, potrebbe essere utile a fare ulteriore chiarezza in una letteratura scientifica costellata da esperimenti riportanti risultati contraddittori.

4.1.2. Criticità e considerazioni in merito ai disegni di ricerca: effetti cronici del consumo di cannabis

Come illustrato nel Capitolo 3, le evidenze risultanti dai singoli studi presenti in letteratura sono spesso in contrasto tra di loro in tutti e tre i filoni di ricerca presi in considerazione nel presente elaborato (effetti cronici strutturali, funzionali e cognitivi). La conoscenza relativa agli effetti cronici del consumo di cannabis si poggia sulla conduzione di studi che assumono, nella quasi totalità dei casi, la forma di un disegno sperimentale *cross-sectional*. Tali studi mettono a confronto, a seconda dell'oggetto di indagine, parametri cerebrali strutturali, di attività cerebrale e di funzionamento cognitivo, tra consumatori cronici di cannabis e non consumatori o consumatori con una storia minima di esposizione alla cannabis nell'arco della vita.

Eventuali differenze nei parametri di interesse vengono associate a ciò che distingue i due gruppi, ossia, alla storia di consumo di cannabis di coloro che li compongono (consumo cronico o consumo inesistente/minimo). Infatti, la relazione che lega le storie di consumo dei partecipanti alle differenze nelle misure cerebrali e cognitive non è di tipo causale, bensì, di tipo correlazionale. Quindi, nell'eventualità che lo studio *cross-sectional* rilevi, ad esempio, delle differenze volumetriche significative a livello di determinate regioni cerebrali tra il gruppo dei consumatori cronici e quello dei controlli, non è possibile inferire che tali differenze siano state causate dal consumo cronico di cannabis. Al contrario, è possibile affermare che le differenze volumetriche risultano associate al consumo cronico.

Proviamo ora a capire quali aspetti dell'adozione di tale disegno di ricerca potrebbero rendere conto dell'eterogeneità delle evidenze presenti in letteratura. Esistono alcune variabili, dette confondenti, che, proprio come il consumo cronico di cannabis, possono guidare lo sviluppo di modificazioni neuroanatomiche, neurofunzionali e cognitive. Ne sono alcuni esempi l'età, il consumo concomitante di altre sostanze stupefacenti e la comorbidità con patologie psichiatriche e neurologiche.

Al fine di aumentare la validità di uno studio è importante che i due gruppi messi a confronto differiscano per il numero minore di caratteristiche possibili al di là di quella indagata. Ma soprattutto, è importante che non differiscano in termini di variabili confondenti. Uno studio *cross-sectional* che voglia giungere a dei risultati solidi deve, in primis, assegnare ai due gruppi, sperimentale e di controllo, partecipanti con età il più possibile analoghe. Questo, in letteratura, non sempre accade. Ad esempio, Morgan et al. (2012) hanno coinvolto 59 partecipanti con un *range* d'età che variava dai 18 ai 50 anni. Porto come

esempio lo studio Morgan et al. (2012) poiché è stato coinvolto nella metanalisi condotta da Scott et al. (2018) presentata nel Capitolo 3.

È ragionevole aspettarsi che misure neuroanatomiche, di attività cerebrale e di funzionamento cognitivo differiscano tra un diciottenne e un cinquantenne indipendentemente dal consumo cronico di cannabis. La variabile confondente età mina, quindi, la possibilità di attribuire in modo consistente le differenze osservate al consumo di cannabis. Perciò, se non è possibile coinvolgere un numero sostanzioso di partecipanti pressoché coetanei, è auspicabile che i partecipanti assegnati ai due gruppi abbiano quantomeno un'età media analoga, cercando comunque di imporre un *range* d'età più ridotto rispetto a quanto fatto da Morgan et al. (2012).

Per lo stesso motivo, è necessario che i due gruppi vengano pareggiati in relazione al consumo concomitante di altre sostanze (nicotina, alcol, sostanze illecite) e alla comorbidità con patologie psichiatriche e neurologiche. Tale pareggiamento potrebbe realizzarsi escludendo dallo studio qualunque persona presenti tali caratteristiche. Tuttavia, dato che, ad esempio, il consumo quotidiano di nicotina è un'abitudine molto diffusa a livello mondiale (UNODC, 2022), uno scenario altrettanto plausibile è quello in cui tutti i partecipanti, consumatori cronici di cannabis e non consumatori, sono anche consumatori di nicotina, e nello specifico, hanno attitudini al consumo di nicotina analoghe. Ciò che conta è, appunto, che non ci sia disparità tra i due gruppi. Come hanno sottolineato Broyd et al. (2016) nella loro rassegna sistematica sugli effetti cronici del consumo di cannabis sul funzionamento cognitivo, la possibilità di trarre conclusioni consistenti dalla letteratura è ostacolata dal mancato controllo di queste variabili in sede di progettazione dell'esperimento.

Esistono altre variabili, che chiamiamo esplicative, che potrebbero, invece, guidare lo sviluppo di differenze neuroanatomiche, neurofunzionali e cognitive tra i consumatori cronici di cannabis. Tali variabili sono: l'età di inizio del consumo cronico, l'intensità di consumo nel tempo (dose totale di THC consumata nel corso della vita), la durata del consumo, la presenza di una diagnosi di DUS, la severità del DUS diagnosticato e la durata del periodo di astensione dall'uso (Lorenzetti et al., 2019). Infatti, il consumatore cronico non è di un solo tipo.

In primo luogo, non si può dare per scontato che il consumo di cannabis reiterato nel corso della vita, indipendentemente dal tipo di storia d'uso della sostanza, sia associato a modificazioni neuroanatomiche, di attività cerebrale o di funzionamento cognitivo. In secondo luogo, non ci si può aspettare che storie di consumo diverse, nonostante siano accomunate da un uso reiterato di cannabis seguito da un periodo di astensione, siano associate a modificazioni dello stesso tipo e/o della stessa entità.

Attualmente, la letteratura annovera al suo interno una moltitudine di studi che hanno assegnato al gruppo dei consumatori cronici di cannabis persone con storie d'uso estremamente differenti. Ne è un esempio lo studio di Yucel et al. (2008) che annovera tra i consumatori cronici persone che hanno cominciato a fare uso di cannabis ad un'età che varia tra i 13 e i 27 anni. Un altro esempio è costituito dallo studio di Filbey et al. (2014) che assegna al gruppo dei consumatori persone con una storia d'uso che varia in termini di durata dai 2 ai 18 anni. Porto come esempio tali studi poiché sono stati coinvolti nella metanalisi di Lorenzetti et al. (2019) presentata nel Capitolo 3. La scarsità di studi che abbiano controllato tali fattori potrebbe rendere conto di buona parte della grande variabilità dei risultati presenti in letteratura.

A mio avviso, è fondamentale che in futuro tali variabili esplicative vengano prese in considerazione in sede di progettazione dello studio. Tale accorgimento può essere operato in fase di formulazione dei criteri di inclusione allo studio. Per esempio, si potrebbero confrontare solo consumatori adulti con storia d'uso intensa iniziata in adolescenza che si astengono dal consumo da un massimo di tre settimane e non consumatori. Alternativamente, si potrebbero creare gruppi sperimentali che consentano di studiare l'impatto di alcune delle diverse variabili esplicative. Ad esempio, si potrebbe decidere di studiare consumatori adulti con storia d'uso intensa iniziata in adolescenza che si astengono dal consumo da un massimo di tre settimane, consumatori adulti con la medesima storia d'uso, fatta eccezione per il fatto che si astengono dal consumo da almeno tre settimane e massimo due mesi, e non consumatori.

Un numero crescente di studi così condotti permetterebbe di aumentare il potere statistico delle metanalisi. Infatti, potendo attingere a una quantità maggiore di dati, tramite il ricorso a delle regressioni, si potrebbe fornire una stima più attendibile della grandezza della possibile influenza di tali variabili esplicative sulla variabilità dei risultati. Ad esempio, in questo modo, sarebbe possibile stimare con maggiore certezza l'impatto che l'età di inizio del consumo cronico (adolescenziale o adulta) ha sullo sviluppo di modificazioni neuroanatomiche, di attività cerebrale e cognitive.

Un'ulteriore variabile che può configurarsi come confondente, sebbene di diverso tipo rispetto a quelle già citate, sono gli effetti acuti. C'è differenza tra gli effetti residuali del consumo acuto di cannabis nel consumatore cronico e le modificazioni associate al consumo cronico in seguito interrotto. Se si vuole studiare le modificazioni associate al consumo cronico è necessario assegnare al gruppo sperimentale esclusivamente consumatori astinenti da un minimo di 12

ore. Infatti, gli effetti psicotropi del consumo di cannabis durano mediamente tra le 2 e le 6 ore per un massimo di 12 ore (Colizzi & Bhattacharyya, 2018).

Questa considerazione può sembrare intuitiva, ma potrebbe capitare che persino nelle metanalisi tale variabile non venga controllata. È il caso, ad esempio, della metanalisi di Scott et al. (2018) che è stata presentata nel Capitolo 3. Infatti, nella metanalisi di Scott et al. (2018), il 32% degli studi coinvolti (22 su 69) non prevedeva un periodo minimo di astensione dal consumo o non forniva dati in merito alla durata dell'astensione.

A questo punto, risulta evidente come siano numerosi i limiti metodologici degli studi *cross-sectional* e delle metanalisi che hanno finora contribuito a formarsi della caotica conoscenza in merito agli effetti cronici del consumo di cannabis sul funzionamento cerebrale e cognitivo. Altrettanto numerosi sono però gli accorgimenti che è possibile adottare al fine di giungere, in futuro, a risultati più consistenti e di più facile interpretazione.

Ho voluto concentrare questa disamina sugli studi *cross-sectional* non perché rappresentino il disegno di ricerca migliore per studiare gli effetti cronici del consumo di cannabis, bensì, perché si tratta del disegno sperimentale che è stato maggiormente adottato fino ad ora e che credo continuerà ad essere adottato in futuro. Infatti, gli studi correlazionali sono molto più semplici da svolgere rispetto agli studi prospettici o longitudinali.

Ciò non toglie che sia auspicabile che in futuro venga condotto un numero sempre maggiore di studi prospettici. Solo la conduzione di uno studio prospettico consente di controllare un'ultima variabile confondente comune a tutti gli studi correlazionali: lo stato premorbo. Per stato premorbo intendiamo le condizioni neuroanatomiche, di attività cerebrale e di funzionamento cognitivo precedenti all'inizio del consumo cronico di cannabis.

4.1.3. Possibile interpretazione dei risultati alla luce dell'interazione tra uso di cannabis in età adolescenziale e neurosviluppo

Non è semplice provare a trarre delle conclusioni in merito alla possibilità che il consumo di cannabis in età adolescenziale influenzi il neurosviluppo in modo tale da esitare in modificazioni che permangano nel tempo. Ciò che si può affermare con certezza è che le evidenze fino ad ora prodotte non supportano la conclusione secondo cui il consumo cronico di cannabis è associato ad anomalie neuroanatomiche, a differenze in termini di attività cerebrale o a *deficit* cognitivi di grande o media dimensione che permangano a lungo nel tempo.

Le differenze tra consumatori cronici e non consumatori rilevate dalle metanalisi presentate sono tutte statisticamente piccole. Inoltre, è ragionevole aspettarsi o comunque tenere in considerazione che un maggiore controllo delle variabili confondenti potrebbe ridurre ulteriormente la dimensione dell'associazione tra il consumo cronico di cannabis e le modificazioni nei tre ambiti di interesse. Il fatto che nella stragrande maggioranza degli studi l'età di inizio del consumo cronico (adolescenza o età adulta) non sia presa in considerazione rende pressoché impossibile stimare in maniera attendibile l'influenza dell'inizio del consumo in età adolescenziale sulle modificazioni rilevate.

Si potrebbe speculare sulla metanalisi di Blest-Hopley et al. (2019) che ha rilevato un'attivazione significativamente maggiore a livello di PFC, della corteccia ventrolaterale prefrontale e delle cortecce parietali posteriori in consumatori cronici adolescenti astinenti da un minimo di 25 giorni rispetto ai non consumatori. Negli studi coinvolti nella metanalisi, l'attività cerebrale dei partecipanti veniva raccolta tramite fMRI durante lo svolgimento di compiti cognitivi. Le aree cerebrali che mostravano un *pattern* di attivazione alterato nei

consumatori cronici adolescenti supportano processi cognitivi di ordine superiore come il controllo attentivo, le funzioni esecutive e la memoria di lavoro (Blest-Hopley et al., 2019).

Una delle funzioni principali dell'ECS è la regolazione del rilascio di GABA e glutammato. Una regolazione ottimale di tali neurotrasmettitori in età adolescenziale è associata a un buon funzionamento dei processi cognitivi supportati dalle regioni prefrontali (Bossong & Niesink, 2010). È, quindi, possibile ipotizzare che il *pattern* di attivazione caratteristico dei consumatori rifletta un funzionamento alterato dei processi cognitivi superiori ingaggiati dal compito cognitivo.

Una maggiore attivazione delle strutture cerebrali che supportano la corretta funzionalità di tali processi potrebbe fungere da strategia di compenso durante lo svolgimento del compito. Il consumo cronico di cannabis in età adolescenziale potrebbe, quindi, aver interferito con la regolazione ottimale del rilascio di GABA e glutammato da parte dell'ECS ed essere così associata a una funzionalità anomala delle regioni prefrontali nel lungo termine.

La metanalisi di Scott et al. (2018) sugli effetti del consumo cronico di cannabis sul funzionamento cognitivo ha coinvolto consumatori cronici la cui età media di inizio del consumo corrisponde a circa 15 anni. Ciononostante, non è possibile fare alcuna speculazione dato che le regressioni non hanno rivelato differenze significative nelle dimensioni dell'effetto in base all'età dei partecipanti (adolescenti o giovani adulti) e all'età di inizio del consumo.

4.2. Conclusioni

L'ECS è un importante sistema neuromodulatore diffuso che si occupa di regolare il rilascio di neurotrasmettitori in tutto il sistema nervoso. La regolazione avviene ad opera degli endocannabinoidi, piccole molecole lipidiche che fungono da messaggeri retrogradi (Lu & Mackie, 2016). Essi, infatti, vengono sintetizzati alla necessità a livello postsinaptico per poi legarsi ai recettori cannabinoidi presenti sui terminali assonici dei neuroni presinaptici. Così facendo, inibiscono la capacità dei neuroni presinaptici di rilasciare il loro neurotrasmettitore e di esercitare, quindi, un'azione sui neuroni postsinaptici. Tale meccanismo è mediato, per la maggior parte, da due tipi di recettori cannabinoidi accoppiati alla proteina G, chiamati CB1 e CB2 (Bear, 2016).

Nonostante i recettori CB1 siano largamente diffusi sia nel SNC che nel SNP, sono presenti in concentrazioni particolarmente alte a livello di determinate aree cerebrali: cervelletto, ippocampo, regioni striatali e PFC (Subramaniam & Yurgelun-Todd, 2020). Tali recettori mediano l'inibizione di diversi tipi di neurotrasmissione, tra cui, quella glutammatergica, GABAergica, glicinergica, colinergica, noradrenergica e serotoninergica (Pertwee, 2005).

La pianta di cannabis, al fine di difendersi da raggi ultravioletti e patogeni, produce dei composti lipidici detti cannabinoidi. Tra i numerosi cannabinoidi esistenti, il THC è quello primariamente responsabile degli effetti psicotropi che il consumo di cannabis comporta. La stragrande maggioranza degli effetti che il THC sortisce sul funzionamento cerebrale sono mediati dal suo legame con i recettori CB1, di cui è un agonista parziale (Pertwee, 1997).

In fase acuta, l'assunzione di THC sembrerebbe provocare un incremento del CBF e del metabolismo del glucosio in specifiche aree cerebrali, specialmente in quelle frontali. A parità di dose di THC somministrata, tale effetto sembra

essere influenzato dall'attitudine al consumo di cannabis (consumo occasionale o frequente) di coloro che vengono testati (Mathew et al., 1997; Mathew et al., 1999; Mathew et al., 2002; Volkow et al., 1996).

L'assunzione di agonisti parziali dei recettori CB1 (cannabis, THC e Nabilone) sembrerebbe inoltre risultare, in fase acuta, in una compromissione cognitiva differenziale a seconda del dominio cognitivo indagato tramite la somministrazione di test neuropsicologici standardizzati. Le facoltà cognitive su cui il THC sembrerebbe esercitare l'effetto di compromissione maggiore sono l'apprendimento, la memoria verbale e la memoria di lavoro con una dimensione dell'effetto di, rispettivamente, 0,69 (tra il moderato e il grande), 0,51 (moderato) e 0,51 (moderato) (Zhornitsky et al., 2021).

Questi risultati sono coerenti con la nozione secondo cui la somministrazione di THC altera, in fase acuta, la neurotrasmissione all'interno del circuito mesocorticolimbico (Bossong et al., 2009; Bossong et al., 2015). Infatti, l'ippocampo e la PFC, oltre ad essere due regioni chiave di tale circuito, sono anche densamente popolati da recettori CB1 e supportano i processi di apprendimento e memoria. Nello specifico, l'ippocampo sottostà al processo di consolidazione delle informazioni dalla memoria a breve termine a quella a lungo termine. Mentre, la PFC è coinvolta nella pianificazione, organizzazione e manipolazione in memoria a breve termine delle informazioni utili a guidare ragionamenti ed azioni future (Ramaekers et al., 2021; Zhornitsky et al., 2021).

Studi di neuroimmagine suggeriscono che la somministrazione di THC induca un aumento dell'attività paraippocampale che potrebbe riflettere un incremento della richiesta cognitiva in fase di codifica delle informazioni in memoria (Bhattacharyya et al., 2009). Inoltre, l'assunzione di THC sembrerebbe provocare anche un aumento dell'attività a livello della PFC che potrebbe

riflettere un incremento della richiesta cognitiva in fase di rievocazione delle informazioni (Bhattacharyya et al., 2009). L'interferenza con l'attività ippocampale e prefrontale potrebbe realizzarsi tramite l'inibizione della trasmissione colinergica (Ramaekers et al., 2021).

L'assunzione di agonisti parziali dei recettori CB1 sembrerebbe produrre, in fase acuta, deficit tra il piccolo e il moderato sulle funzioni esecutive e sulla velocità di processamento delle informazioni, con una dimensione dell'effetto di compromissione, rispettivamente, di 0,37 e 0,38. Invece, sarebbe in grado di influenzare l'impulsività con una dimensione dell'effetto stimata di 0,29 (Zhornitsky et al., 2021). Studi di neuroimmagine suggeriscono che una diminuzione del controllo degli impulsi in seguito al consumo di cannabis potrebbe essere associata ad una diminuita attivazione della corteccia frontale inferiore e ad una ridotta connettività funzionale all'interno del circuito mesocorticolimbico (Bhattacharyya et al., 2015; Ramaekers et al., 2016).

In fase acuta, gli agonisti parziali dei recettori CB1 sembrano compromettere il normale funzionamento dell'attenzione con una dimensione dell'effetto stimata di 0,22 e, quindi, molto piccola. Le componenti dell'attenzione che risentirebbero dell'assunzione di THC sono l'attenzione sostenuta, selettiva e divisa (Zhornitksy et al., 2021). Studi di neuroimmagine suggeriscono che la compromissione del processamento attentivo potrebbe essere associata a un decremento della connettività funzionale all'interno del circuito mesocorticolimbico (Bhattacharyya, 2012), a un'alterata attività all'interno del circuito mesocorticolimbico e del *salience network* (Mason et al., 2019), a una ridotta inibizione del *default mode network* (Bossong et al., 2013) e alla deattivazione del *salience* ed *executive network* (Battistella et al., 2013).

Per quanto riguarda gli effetti a lungo termine del consumo regolare di cannabis, a cui ci riferiamo anche con la dicitura di effetti cronici del consumo di cannabis o effetti del consumo cronico di cannabis, le evidenze in letteratura sono piuttosto eterogenee. Prendiamo, quindi, in considerazione i tre ambiti che sono stati trattati nella presente tesi.

Il primo concerne gli effetti cronici del consumo di cannabis sui parametri cerebrali strutturali. In letteratura, i risultati più consistenti derivanti da studi singoli suggeriscono la presenza di differenze neuroanatomiche tra consumatori regolari e non consumatori a livello di ippocampo, amigdala, PFC e cervelletto. Il risultato non stupisce poiché si tratta di regioni notoriamente ad alta concentrazione di recettori CB1 (Lorenzetti et al., 2016). D'altro canto, la letteratura annovera anche diversi studi che non hanno individuato alcuna differenza neuroanatomica significativa tra consumatori cronici e controlli (Lorenzetti et al., 2016; Tzilos et al., 2005; Weiland et al., 2015).

La recente metanalisi di Lorenzetti et al. (2019) suggerisce che consumatori regolari di cannabis, il cui consumo sia ancora in atto o cessato da un massimo di 28 giorni, presentino un ridotto volume a livello di ippocampo e OFC rispetto ai non consumatori. Le differenze volumetriche riscontrate, seppur significative, sono molto piccole, suggerendo una sostanziale sovrapposizione tra le caratteristiche neuroanatomiche di consumatori cronici e controlli.

Ad ogni modo, queste alterazioni strutturali potrebbero essere il risultato di un meccanismo di adattamento all'esposizione ripetuta ai cannabinoidi. Questa ipotesi è coerente con la nozione secondo cui l'esposizione ripetuta ad una sostanza è associata a fenomeni di neuroadattamento delle regioni coinvolte nei circuiti cerebrali che supportano motivazione, ricompensa e apprendimento (Everitt & Robbins, 2005).

Il secondo ambito concerne i possibili effetti neurofunzionali a lungo termine del consumo regolare di cannabis. La metanalisi di Blest-Hopley et al. (2019) suggerisce che, nei consumatori di cannabis adolescenti, alterazioni cerebrali funzionali permangano anche in seguito a un periodo di astensione dal consumo di circa 25 giorni. Nello specifico, i consumatori cronici mostrerebbero un'attivazione maggiore a livello di PFC, corteccia ventrolaterale prefrontale e delle cortecce parietali posteriori rispetto ai non consumatori durante lo svolgimento di compiti cognitivi. È interessante notare che tali regioni cerebrali sono parte dell'*executive network*, la cui alterata funzionalità è stata rilevata anche come effetto acuto dell'assunzione di THC in relazione a un compromesso funzionamento attentivo (Battistella et al., 2013).

Il terzo ambito riguarda gli effetti a lungo termine del consumo cronico di cannabis sul funzionamento cognitivo. Delle quattro metanalisi presentate, una, che è anche quella meno recente, ha fallito nel rilevare un qualche effetto di compromissione cognitiva a lungo termine diverso da zero (-0,16; Grant et al., 2003).

La metanalisi di Schreiner & Dunn (2012) suggerisce l'esistenza di un effetto di compromissione cognitiva di dimensione molto piccola (-0,29) che persiste oltre l'intossicazione acuta ma che svanisce in seguito ad un periodo di astensione dal consumo di almeno 25 giorni. La metanalisi di Scott et al. (2018) ha rilevato delle differenze statisticamente significative in diversi domini cognitivi tra consumatori cronici dell'età media di 26 anni che, mediamente, hanno iniziato a consumare regolarmente cannabis all'età di 15 anni e non consumatori. I domini cognitivi in questione sono: apprendimento, funzioni esecutive, memoria, velocità di processamento delle informazioni e attenzione.

Gli effetti di compromissione cognitiva rilevati sono statisticamente significativi ma piccoli, con una dimensione media dell'effetto sul totale dei domini cognitivi di -0,247 (Scott et al., 2018). Tale grandezza dell'effetto smette di essere statisticamente diversa da zero nel momento in cui le analisi vengono condotte esclusivamente su quegli studi che prevedano un periodo di astensione dal consumo superiore a 72 ore. Questo dato è di grande interesse poiché conferma che periodi di astensione più lunghi sono associati a compromissioni cognitive più piccole o, addirittura, inesistenti.

Infine, anche la metanalisi di Figueiredo et al. (2020) ha rilevato un'associazione tra il consumo cronico di cannabis e la compromissione cognitiva in giovani adulti. I domini cognitivi che risultano essere in qualche misura compromessi sono l'attenzione (0,16), l'impulsività cognitiva (0,3), la flessibilità cognitiva (0,33), la memoria a breve termine (0,48) e la memoria a lungo termine (0,43).

Nel complesso, i dati presentati suggeriscono un'associazione esistente ma limitata tra il consumo regolare di cannabis e una compromissione cognitiva che persista anche in seguito alla fase acuta.

BIBLIOGRAFIA

- Adam, K.C.S., Doss, M.K., Pabon, E., Vogel, E.K., & de Wit, H. (2020). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) impairs visual working memory performance: A randomized crossover trial. *Neuropsychopharmacology*, 45(11), 1807-1816. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0690-3>
- American Psychiatric Association (2013). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Quinta edizione. DSM-5*. Raffaello Cortina.
- Andre, C.M., Hausman, J-F., & Guerriero, G. (2016). Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules. *Frontiers in Plant Science*, 7(19). <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>
- Arain, M., Haque, M., Johal, L., Mathur, P., Nel, W., Rais, A., Sandhu, R., & Sharma, S. (2013). Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 449-461. <https://doi.org/10.2147%2FNDT.S39776>
- Batalla, A., Bhattacharyya, S., Yucel, M., Fusar-Poli, P., Crippa, J.A., Nogu e, S., Torrens, M., Pujol, J., Farr e, M., & Martin-Santos. (2013). Structural and functional imaging studies in chronic cannabis users: A systematic review of adolescent and adult findings. *Plos One*, 8(2), e55821. [10.1371/journal.pone.0055821](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055821)
- Battistella, G., Fornari, E., Thomas, A., Mall, J-F., & Chtioui, H. (2013). Weed or wheel! fMRI, behavioural, and toxicological investigations of how cannabis smoking affects skills necessary for driving. *PLoS ONE*, 8(1), e52545. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052545>
- Bear, M.F., Connors, B.W., & Paradiso, M.A. (2016). *Neuroscienze: Esplorando il cervello* (4th ed.). Edra S.p.A.

- Becker, M.P., Collins, P.F., & Luciana, M. (2014). Neurocognition in college-aged daily marijuana users. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 36(4), 379-398. <https://doi.org/10.1080/13803395.2014.893996>
- Bergamaschi, M.M, Queiroz, R.H.C., Crippa, J.A.S., & Zuardi, A.W. (2011). Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Current Drug Safety*, 6, 237-249. <http://dx.doi.org/10.2174/157488611798280924>
- Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Martin-Santos, R., Nosarti, C., O'Carroll, C., Allen, P., Seal, M.L., Fletcher, P.C., Crippa, J.A., Giampietro, V., Mechelli, A., Atakan, Z., & McGuire, P. (2009). Modulation of mediotemporal and ventrostriatal function in humans by Delta9-tetrahydrocannabinol: a neural basis for the effects of Cannabis sativa on learning and psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 66(4), 442-51. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.17>
- Bhattacharyya, S., Crippa, J.A., Allen, P., Martin-Santos, R., Borgwardt, S., Fusar-Poli, P., Rubia, K., Kambeitz, J., O'Carroll, C., Seal, M.L., Giampietro, V., Brammer, M., Zuardi, A.W., Atakan, Z., & McGuire, P.K. (2012). Induction of psychosis by Δ 9-tetrahydrocannabinol reflects modulation of prefrontal and striatal function during attentional salience processing. *Archives of General Psychiatry*, 69(1), 27-36. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.161>
- Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Martin-Santos, R., Crippa, J.A., Kambeitz, J., Malhi, S., Giampietro, V., Williams, S., Brammer, M., Rubia, K., Collier, D.A., & McGuire, P.K. (2015). Impairment of inhibitory control processing related to acute psychotomimetic effects of cannabis. *European*

Neuropsychopharmacology, 25(1), 26-37.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.018>

Bhattacharyya, S., Sainsbury, T., Allen, P., Nosarti, C., Atakan, Z., Giampietro, V., Brammer, M., McGuire, P.K. (2018). Increased hippocampal engagement during learning as a marker of sensitivity to psychotomimetic effects of δ -9-THC. *Psychological Medicine*, 48(16), 2748-2756.
<https://doi.org/10.1017/s0033291718000387>

Blest-Hopley, G., Giampietro, V., & Bhattacharyya, S. (2019). Regular cannabis use is associated with altered activation of central executive and default mode networks even after prolonged abstinence in adolescent users: Results from a complementary meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 96, 45-55.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.10.026>

Bloomfield, M.A.P., Hindocha, C., Green, S.F., Wall, M.B., Lees, R., Petrilli, K., Costello, H., Ogunbiyi, M.O., Bossong, M.G., & Freeman, T.P. (2019). The neuropsychopharmacology of cannabis: A review of human imaging studies. *Pharmacology & Therapeutics*, 195, 132-161.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.006>

Bolognini, D., Cascio, M.G., Parolaro, D., & Pertwee, R.G. (2012). AM630 behaves as a protean ligand at the human cannabinoid CB2 receptor. *British Journal of Pharmacology*, 165, 2561–2574.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01503.x>

Bonelli, R.M. & Cummings, J.L. (2007). Frontal-subcortical circuitry and behavior. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9(2), 141-151.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2007.9.2/rbonelli>

- Bossong, M.G., Van Berckel, B.N.M., Boellaard, R. Zuurman, L., Schuit, R.C., Windhorst, A.D., Van Gerven, J.M.A., Ramsey, N.F., Lammertsma, A.A., & Kahn, R.S. (2009). Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology*, *34*(3), 759-66. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.138>
- Bossong, M.G., & Niesink, R.J. (2010). Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis-induced schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, *92*(3), 370-385. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.010>
- Bossong, M.G., Jager, G., van Hell, H.H., Zuurman, L., Jansma, J.M., Mehta, M.A., van Gerven, J.M., Kahn, R.S., & Ramsey, N.F. (2012). Effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol administration on human encoding and recall memory function: a pharmacological FMRI study. *Journal of Cognitive Neurosciences*, *24*(3), 588-99. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00156
- Bossong, M.G., Jansma, J.M., van Hell, H.H., Jager, G., Kahn, R.S., & Ramsey, N.F. (2013). Default mode network in the effects of d9- tetrahydrocannabinol (thc) on human executive function. *PLoS ONE*, *8*(7), e70074. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070074>
- Bossong, M.G., Mehta, M.A., Van Berckel, B.N.M., Howes, O.D., Kahn, R.S.; & Stokes, P.R.A. (2015). Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC): Selectivity to limbic striatum. *Psychopharmacology*, *232*(15), 2723-2729. <https://doi.org/10.1007%2Fs00213-015-3915-0>
- Bossong, M.G., van Hell, H.H., Schubart, C.D., van Saane, W., Iseger, T.A., Jager, G., van Osch, M.J.P., Jansma, J.M., Kahn, R.S., Boks, M.P., & Ramsey, N.F. (2019). Acute effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) on

resting state brain function and their modulation by COMT genotype. *European Neuropsychopharmacology*, 29(6), 766-776. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.03.010>

Broyd, S.J., van Hell, H.H., Beale, C., Yücel, M., & Solowij, N. (2016). Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition-A systematic review. *Biological Psychiatry*, 79, 557-567. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.12.002>

Cambridge University Press & Assessment (2023). *Meaning of joint in English*. In Cambridge Dictionary. <https://dictionary.cambridge.org/dictionary/english/joint>

Casey, B.J., Jones, R.M., Hare, T.A. (2008). The adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 111-126. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.010>

Chambers, R.A. (2013). Adult hippocampal neurogenesis in the pathogenesis of addiction and dual diagnosis disorders. *Drug Alcohol Dependence*, 130(1–3), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.druga.2012.12.005>

Chandra, S., Lata, H., & ElSohly, M. A. (2017). *Cannabis sativa L.- Botany and Biotechnology*. Springer.

Chye, Y., Solowij, N., Ganella, E.P., Suo, C., Yücel, M., Batalla, A., Cousijn, J., Goudriaan, A.E., Martin-Santos, R., Whittle, S., Bartholomeusz, C.F., & Lorenzetti, V. (2017). Role of orbitofrontal sulcogyral pattern on lifetime cannabis use and depressive symptoms. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 79, 392-400. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.017>

Chye, Y., Solowij, N., Suo, C., Batalla, A., Cousijn, J., Goudriaan, A.E., Martin-Santos, R., Whittle, S., Lorenzetti, V., & Yücel, M. (2017). Orbitofrontal and

caudate volumes in cannabis users: A multi-site mega-analysis comparing dependent versus non-dependent users. *Psychopharmacology*, 234(13), 1985–1995. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4606-9>

Chye, Y., Lorenzetti, V., Suo, C., Batalla, A., Cousijn, J., Goudriaan, A.E., Jenkinson, M., Martin-Santos, R., Whittle, S., Yucel, M., & Solowij, N. (2018). Alteration to hippocampal volume and shape confined to cannabis dependence: A multi-site study. *Addiction Biology*, 24, 822-834. <https://doi.org/10.1111/adb.12652>

Citri, A., & Malenka, R.C. (2008). Synaptic plasticity: Multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33, 18-41. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301559>

Colizzi, M., & Bhattacharyya, S. (2018). Cannabis use and the development of tolerance: a systematic review of human evidence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 93, 1-25. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.07.014>

Colizzi, M., McGuire, P., Giampietro, V., Williams, S., Brammer, M., & Bhattacharyya, S. (2018). Modulation of acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on psychotomimetic effects, cognition and brain function by previous cannabis exposure. *European Neuropsychopharmacology*, 28, 850–862. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.04.003>

Colizzi, M., Weltens, N., McGuire, P., Lythgoe, D., Williams, S., Van Oudenhove, L., & Bhattacharyya, S. (2020). Delta-9-tetrahydrocannabinol increases striatal glutamate levels in healthy individuals: Implications for psychosis. *Molecular Psychiatry*, 25(12), 3231-3240. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0374-8>

- De Meijer, E. P.M., Bagatta, M., Carboni, A., Crucitti, P., Moliterni, V. M. C., Ranalli, P., & Mandolino, G. (2003). The inheritance of chemical phenotype in *Cannabis sativa* L. *Genetics*, *163*, 335-346. <https://doi.org/10.1093%2Fgenetics%2F163.1.335>
- De Meijer, E. P. M. (2014). The chemical phenotypes (chemotypes) of Cannabis. Oxford University Press. *Handbook of Cannabis*, 89-110. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199662685.003.0005>
- Devane, W.A., Hanus, L., Breuer, A., Pertwee, R.G., Stevenson, L.A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., & Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, *258*(5090), 1946-1949. <https://doi.org/10.1126/science.1470919>
- Di, S., Boudaba, C., Popescu, I.R., Weng, F-J., Harris, C., Marcheselli, V.L., Bazan, N.G., & Tasker, J.G. (2005). Activity-dependent release and actions of endocannabinoids in the rat hypothalamic supraoptic nucleus. *The Journal of Physiology*, *569*(3), 751-760. <https://doi.org/10.1113%2Fjphysiol.2005.097477>
- Dipartimento Politiche Antidroga. (2022). *Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia*. <https://www.politicheantidroga.gov.it/it/notizie/notizie/relazione-annuale-al-parlamento-2022/>
- Dosenbach, N.U.F., Damien, A.F., Miezin, F.M., & Petersen, S.E. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences. USA*, *104*(26), 11073-11078. <https://doi.org/10.1073/pnas.0704320104>
- Ernst, M., Torrisi, S., Balderston, N., Grillon, C., & Hale, E.A. (2015). fMRI functional connectivity applied to adolescent neurodevelopment. *Annual*

Reviews of Clinical Psychology, 11, 361-377.

<https://psycnet.apa.org/doi/10.1146/annurev-clinpsy-032814-112753>

Everitt, B.J., & Robbins, T.W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: From actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1481–1489. <https://doi.org/10.1038/nn1579>

Fair, D.A., Cohen, A.L., Power, J.D., Dosenbach, N.U., Church, J.A., Miezin, F.M., Bradley, L., Schlaggar, S.E., & Petersen, S.E. (2009). Functional brain networks develop from a “local to distributed” organization. *Plos Computational Biology*, 5(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000381>

Figueiredo, P.R., Tolomeo, S., Steele, J.D., & Baldacchino, A. (2020). Neurocognitive consequences of chronic cannabis use: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 108, 358-369. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.10.014>

Filbey, F.M., Aslan, S., Calhoun, V.D., Spence, J.S., Damaraju, E., Caprihan, A., & Segall, J. (2014). Long-term effects of marijuana use on the brain. *Proceedings of the Nation Academy of Sciences*, 111(47), 16913-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1415297111>

Flavel, S.C., White, J.M., & Todd, G. (2013). Abnormal maximal finger tapping in abstinent cannabis users. *Human Psychopharmacology Clin Exp*, 28, 612 – 614. <https://doi.org/10.1002/hup.2351>

Flores-Sanchez, I.J., & Verpoorte, R. (2008). Secondary metabolism in cannabis. *Phytochemistry Review*, 7, 615–39. <https://doi.org/10.1007/S11101-008-9094-4>

Friston, K.J. (2011). Functional and effective connectivity: A review. *Brain Connectivity*, 1, 13-36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>

- Giedd, J.N., Blumenthal, J., Jeffries N.O., Castellanos F.X., Liu, H., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A.C., & Rapoport, J.L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: A longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 2, 861-863. <https://doi.org/10.1038/13158>
- Giedd, J.N., Lenroot, R.K., Shaw, P., Lalonde, F., Celano, M., White, S., Tossel, J., Addington, A., & Gogtay, N. (2008). Trajectories of anatomic brain development as a phenotype. *Novartis Foundation Symposia*, 289, 101-118. <https://doi.org/10.1002/9780470751251.ch9>
- Gogtay, N., Giedd, J.N., Lusk, L., & Thompson, P.M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101, 8174-8179. <https://doi.org/10.1002/9780470751251.ch9>
- Govaerts, S. J., Hermans, E., & Lambert, D. M. (2004). Comparison of cannabinoid ligands affinities and efficacies in murine tissues and in transfected cells expressing human recombinant cannabinoid receptors. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23, 233–243. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2004.07.013>
- Grant, I., Gonzalez, R., Carey, C.L., Natarajan, L., & Wolfson, T. (2003). Non acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: A meta-analytic study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 679-689. <https://doi.org/10.1017/s1355617703950016>
- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics*, 42(4), 327-360. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342040-00003>
- Harvey, M.A., Sellman, J.D., Porter, R.J., & Frampton, C.M. (2007). The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition.

Drug and Alcohol Review, 26, 309-319.

<https://doi.org/10.1080/09595230701247772>

Heng, L., Beverley, J.A., Steiner, H., & Tseng, K.Y. (2011). Differential developmental trajectories for CB1 cannabinoid receptor expression in limbic/associative and sensorimotor cortical areas. *Synapse*, 65(4), 278-286. <https://doi.org/10.1002/syn.20844>

Huestis, M.A. (2007). Human Cannabinoid Pharmacokinetics. *Chemistry & Biodiversity*, 4(8), 1770-804. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790152>

Katona, I., & Freund, T.F. (2012). Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 35, 529-558. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150420>

Kelley, B.G., & Thayer, S.A. (2004). Δ^9 -Tetrahydrocannabinol antagonizes endocannabinoid modulation of synaptic transmission between hippocampal neurons in culture. *Neuropharmacology*, 46, 709–715. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2003.11.005>

Koob, G.F. (1999). The role of the striatopallidal and extended amygdala systems in drug addiction. *Annals of the New York Academy of Science*, 877, 445–460. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09282.x>

Kreitzer, A.C., & Regehr, W.G. (2001). Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cells. *Neuron*, 29, 717-727. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00246-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00246-x)

Lebel, C., Gee, M., Camicioli, R., Wieler, M., Martin, W., & Beaulieu C. (2012). Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *Neuroimage*, 60(1), 340-352. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.094>

- Lorenzetti, V., Solowij, N., & Yucel, M. (2016). The role of cannabinoids in neuroanatomic alterations in cannabis users. *Biological Psychiatry*, *79*(7), e17-e31. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.11.013>.
- Lorenzetti, V., Chye, Y., Silva, P., Solowij, N., & Roberts, C.A. (2019). Does regular cannabis use affect neuroanatomy? An updated systematic review and meta-analysis of structural neuroimaging studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *269*, 59-71. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-00979-1>
- Lorenzetti, V., Hoch, E., & Hall, W. (2020). Adolescent cannabis use, cognition, brain health and educational outcomes: A review of the evidence. *European Neuropsychopharmacology*, *36*, 169-180. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.03.012>
- Lu, H-C., & Mackie, K. (2016). An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological Psychiatry*, *79*, 516-525. <https://doi.org/10.1016%2Fj.biopsych.2015.07.028>
- Luna, B., Thulborn, K.R., Munoz, D.P., Merriam, E.P., Garver, K.E., Minshew, N.J., Keshavan, M.S., Genovese, C.R., Eddy, W.F., & Sweeney, J.A. (2001). Maturation of widely distributed brain function subserves cognitive development. *NeuroImage*, *13*, 786-793. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0743>
- Martin, J.H. (1989). *Neuroanatomy: Text and Atlas*. Appleton & Lange.
- Mason, N.L., Theunissen, E.L., Hutten, N.R.P.W., Tse, D.H.Y., Toennes, S.W., Stiers, P., & Ramaekers, J.G. (2019). Cannabis induced increase in striatal glutamate associated with loss of functional corticostriatal connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, *29*(2), 247-256. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.12.003>

- Mathew, R. J., Wilson, W. H., Coleman, R. E., Turkington, T. G., & DeGrado, T. R. (1997). Marijuana intoxication and brain activation in marijuana smokers. *Life Sciences*, *60*, 2075–2089. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(97\)00195-1](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(97)00195-1)
- Mathew, R., Wilson, W., Chiu, N., Turkington, T., Degrado, T., & Coleman, R. (1999). Regional cerebral blood flow and depersonalization after tetrahydrocannabinol administration. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *100*, 67–75. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1999.tb10916.x>
- Mathew, R. J., Wilson, W. H., Turkington, T. G., Hawk, T. C., Coleman, R. E., DeGrado, T. R., & Provenzale, J. (2002). Time course of tetrahydrocannabinol-induced changes in regional cerebral blood flow measured with positron emission tomography. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *116*, 173–185. [https://psycnet.apa.org/doi/10.1016/S0925-4927\(02\)00069-0](https://psycnet.apa.org/doi/10.1016/S0925-4927(02)00069-0)
- Matsuda, L.A., Lolait, S.J., Brownstein, M.J., Young, A.C., & Bonner, T.I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, *346*, 351-364. <https://doi.org/10.1038/346561a0>
- Meier, M.H., Caspi, A., Ambler, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R.S.E, McDondald, K., Ward, A., Poulton, R., & Moffitt, T.E. (2012). Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*, 2657-2664. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206820109>
- Melis, M., Pistis, M., Perra, S., Muntoni, A.L., Pillola, G., & Gessa, G.L. (2004). Endocannabinoids mediate presynaptic inhibition of glutamatergic transmission in rat ventral tegmental area dopamine neurons through

activation of CB1 receptors. *The Journal of Neuroscience*, 24(1), 53-62.

<https://doi.org/10.1523/jneurosci.4503-03.2004>

Menon V., & Uddin, L.Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*, 214(5-6), 655-67. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>

Meyer, H.C., Lee, F.S., & Gee, D.G. (2018). The role of the endocannabinoid system and genetic variation in adolescent brain development. *Neuropsychopharmacology*, 43(1), 21-33. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.143>

Morgan, C.J.A., Gardener, C., Schafer, G., Swan, S., Demarchi, C., Freeman, T.P., Warrington, P., & Curran, H.V. (2012). Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychological Medicine*, 42(2), 391-400. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001322>

Narushima, M., Uchigashima, M., Hashimoto, K., Watanabe, M., & Kano, M. (2006). Depolarization-induced suppression of inhibition mediated by endocannabinoids at synapses from fast-spiking interneurons to medium spiny neurons in the striatum. *European Journal of Neuroscience*, 24(8), 2246-2252. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05119.x>

Ohno-Shosaku, T., Maejima, T., & Kano, M. (2001). Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neuron*, 29, 729-738. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00247-1](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00247-1)

Oomen, P.P., van Hell, H.H., & Bossong, M.G. (2018). The acute effects of cannabis on human executive function. *Behavioural Pharmacology*, 29(7), 605–616. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000426>.

- Osservatorio europeo delle droghe e delle tossicodipendenze. (2022). *Relazione europea sulla droga 2022: tendenze e sviluppi*.
<https://www.politicheantidroga.gov.it/it/notizie/notizie/relazione-europea-sulla-droga-2022-tendenze-e-sviluppi/>
- Paronis, C. A., Nikas, S. P., Shukla, V. G., & Makriyannis, A. (2012). Δ9-Tetrahydrocannabinol acts as a partial agonist/antagonist in mice. *Behavioural Pharmacology*, 23, 802–805.
<https://doi.org/10.1097%2FFBP.0b013e32835a7c4d>
- Paus, T., Collins, D.L., Evans, A.C., Leonard, G., Pike, B., & Zijdenbos, A. (2001). Maturation of white matter in the human brain: A review of magnetic resonance studies. *Brain Research Bulletin*, 54(3), 255-266.
[https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(00\)00434-2](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(00)00434-2)
- Pertwee, R.G. (1997). Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology and Therapeutics*, 74, 129–180.
[https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(97\)82001-3](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(97)82001-3)
- Pertwee, R.G. (2005). Pharmacological actions of cannabinoids. In R.G. Pertwee, *Handbook of experimental pharmacology* (Volume 168, pp. 1-51). Springer.
- Pertwee, R.G. (2014). *Handbook of Cannabis*. Oxford University Press.
- Piomelli, D. (2003). The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 873-884. <https://doi.org/10.1038/nrn1247>
- Pollio, A. (2016). The name of Cannabis: A short guide for nonbotanists. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 1(1), 234–238.
<https://doi.org/10.1089/can.2016.0027>

- Potvin, S., Stavro, K., Rizkallah, E., & Pelletier, J. Cocaine and cognition: A systematic quantitative review (2014). *Journal of Addiction Medicine*, 8(5), 368-376. <https://doi.org/10.1097/adm.0000000000000066>
- Ramaekers, G.K., van Ruitenbeek, P., Theunissen, E.L., Schneider, E., & Moeller, M.R. (2006). High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2296-2303. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301068>
- Ramaekers, J.G., van Wel, J.H., Spronk, D., Franke, B., Kenis, G., & Toennes, S.W., Kuypers, K.P.C., & Theunissen, E.L., Stiers, P., & Verkes, R.J. (2016). Cannabis and cocaine decrease cognitive impulse control and functional corticostriatal connectivity in drug users with low activity DBH genotype. *Brain Imaging and Behavior*, 10, 1254-1263. [10.1007/s11682-015-9488-z](https://doi.org/10.1007/s11682-015-9488-z)
- Ramaekers, J.G., Mason, N., Kloft, L., & Theunissen, E.L. (2021). The why behind the high: Determinants of neurocognition during acute cannabis exposure. *Nature Reviews Neuroscience*, 22(7), 439–454. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00466-4>
- Rocchetti, M., Crescini, A., Borgwardt, S., Caverzasi, E., Politi, P., Atakan, Z., & Fusar-Poli, P. (2013). Is cannabis neurotoxic for the healthy brain? A meta-analytical review of structural brain alterations in non-psychotic users. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 67(7), 483–492. <https://doi.org/10.1111/pcn.12085>
- Rubia, K. (2013). Functional brain imaging across development. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 22, 719-731. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1007/s00787-012-0291-8>

- Russo, E. B. (2011). Taming THC: Potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*, 163(7), 1344-1364. <https://doi.org/10.1111%2Fj.1476-5381.2011.01238.x>
- Schreiner, A.M., & Dunn, M.E. (2012). Residual effects of cannabis use on neurocognitive performance after prolonged abstinence: A meta-analysis. *Experimental Clinical Psychopharmacology*, 20, 420-429. <https://doi.org/10.1037/a0029117>
- Scott, J.C., Slomiak, M.D., Jones, J.D., Rosen, A.F.G., Moore, T.M., & Gur, R.C. (2018). Association of Cannabis With Cognitive Functioning in Adolescents and Young Adults. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 75(6), 585-595. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0335>
- Small, E. (2015). Evolution and classification of cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in relation to human utilization. *The Botanical Review*, 81, 189-294. <https://doi.org/10.1007/s12229-015-9157-3>
- Spindle, T.S., Cone, E.J., Schlienz, N.J., Mitchell, J.M., Bigelow, G.E., Flegel, R., Hayes, E., & Vandrey, R. (2018). Acute Effects of smoked and vaporized cannabis in healthy adults who infrequently use cannabis. *JAMA Network Open*, 1(7). [10.1001/jamanetworkopen.2018.4841](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.4841)
- Stahl, S.M., & Muntner, N. (2013). *Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications* (4th ed.). Cambridge University Press.
- Stavro, K., Pelletier, J., & Potvin, S. Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: A meta-analysis (2013). *Addiction Biology*, 18(2), 203-213. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2011.00418.x>

- Steinberg., L. (2005). Cognitive and affective development in adolescence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(2), 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.12.005>
- Subramaniam, P., & Yurgelun-Todd, D. (2020). Neural and Behavioral Correlates Associated with Adolescent Marijuana Use. *Current Addiction Reports*, 7, 475-485. <https://doi.org/10.1007%2Fs40429-020-00335-7>
- Sugiura, T., Kondo, S., Sukagawa, A., Nakane, S., Shinoda, A., Itoh, K., Yamashita, A., & Waku, K. (1995). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 215, 89–97. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.2437>
- Theunissen, E.L., Heckman, P., de Sousa Fernandes Perna, E.B., Kuypers, K.P., Sambeth, A., Blokland, A., Prickaerts, J., Toennes, S.W., & Ramaekers, J.G. (2015). Rivastigmine but not vardenafil reverses cannabis-induced impairment of verbal memory in healthy humans. *Psychopharmacology*, 232(2), 343-53. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3667-2>
- Trettel, J., & Levine, E.S. (2003). Endocannabinoids mediate rapid retrograde signalling at interneuron right-arrow pyramidal neuron synapsed of the neocortex. *Journal of Neurophysiology*, 89(4), 2334-2338. <https://doi.org/10.1152/jn.01037.2002>
- Tzilos, G.K., Cintron, C.B., Wood, J.B.R., Simpson, N.S., Young, A.D., Pope, H.G., & Yurgelun-Todd, D.A. (2005). Lack of hippocampal volume change in long-term heavy cannabis users. *The American Journal of Addiction*, 14(1), 64–72. <https://doi.org/10.1080/10550490590899862>
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2022). *World Drug Report 2022*. www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2022.html
- Van Hell, H.H., Bossong, M.G., Jager, G., Kristo, G., Van Osch, M.J., Zelaya, F., Kahn, R.S., & Ramsey, N.F. (2011). Evidence for involvement of the insula

in the psychotropic effects of THC in humans: A double-blind, randomized pharmacological MRI study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(10), 1377-88. <https://doi.org/10.1017/s1461145711000526>

Volkow, N.D., Him, R., Wolf, A.P., Logan, J., Fowler, J.S., Christman, D., Dewey, S.L., Schlyer, D., Burr, G., Vitkun, S. & Hirschowitz, J. (1990). Acute effects of ethanol on regional brain glucose metabolism and transport. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 35, 39-48.

Volkow, N.D., Wang, G.-J., Hitzemann, R., Fowler, J.S., Wolf, A.P., Pappas, N., Biegon, A. & Dewey, S.L. (1993). Decreased cerebral response to inhibitory neurotransmission in alcoholics. *American Journal of Psychiatry*, 150, 417-422. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.3.417>

Volkow, N. D., Gillespie, H., Mullani, N., Tancredi, L., Grant, C., Valentine, A., & al. (1996). Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 67, 29–38. [https://doi.org/10.1016/0925-4927\(96\)02817-x](https://doi.org/10.1016/0925-4927(96)02817-x)

Volkow, N.D., & Fowler, J.S. (2000). Addiction, a disease of compulsion and drive: Involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10(3), 318–325. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.318>. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.3278>

Volkow, N.D., Swanson, J.M., Evins, A.E., DeLisi, L.E., Meier, M.H., Gonzalez, R., & Baler, R. (2016). Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: A review. *JAMA Psychiatry*, 73(3), 292-297. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.3278>

Weiland, X.B.J., Thayer, R.E., Depue, X.B.E., Sabbineni, A., Bryan, A.D., Hutchison, K.E. (2015) Daily marijuana use is not associated with brain

- morphometric measures in adolescents or adults. *Journal of Neuroscience*, 35(4), 1505–1512. <https://doi.org/10.1523/JNEUR OSCI.2946-14.2015>
- Wilson, R.I., & Nicoll R.A. (2001). Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature*, 410, 588-592. <https://doi.org/10.1038/35069076>
- Yucel, M., Solowij, N., Respondek, C., Whittle, S., Fornito, A., Pantelis, C., & Lubman, I.D. (2008). Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Archives Of General Psychiatry*, 65(6), 694-701. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.6.694>
- Zaytseva, Y., Horáček, J., Hlinka, J., Fajnerová, I., Androvičová, R., Tintěra, J., Salvi, V., Balíková, M., Hložek, T., Španiel, F., & Páleníček, T. (2019). Cannabis-induced altered states of consciousness are associated with specific dynamic brain connectivity states. *Journal of Psychopharmacology*, 33(7), 811-821. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1177/0269881119849814>
- Zhornitsky, S., Pelletier, J., Assaf, R., Giroux, S., Li, C.R., & Potvin, S. (2021). Acute effects of partial CB1 receptor agonists on cognition – A meta-analysis of human studies. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 104. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110063>
- Zhu, P.J., & Lovinger, D.M. (2005). Retrograde endocannabinoid signaling in a postsynaptic neuron/synaptic bouton preparation from basolateral amygdala. *Journal of Neuroscience*, 25(26), 6199-6207. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1148-05.2005>