

Introduzione

In questi ultimi anni si è assistito alla legalizzazione dei cannabinoidi per uso terapeutico e al suo utilizzo in un grande numero di condizioni mediche. In particolare essi sono oramai entrati nel bagaglio terapeutico della Sindrome di Tourette. Che cosa possiamo dire a questo riguardo?

1. Vi sono evidenze che la cannabis e i suoi derivati possano avere effetti positivi sulla sintomatologia ticcosa motoria/sonoro-vocale che sono due delle caratteristiche principali di questa sindrome
2. La letteratura scientifica recente aggiornata a Maggio 2019 (fonte Pubmed) cita ben 182 articoli scientifici a riguardo.
3. I consumatori di Cannabis affetti da Sindrome di Tourette che hanno seguito l'iter legale per l'ottenimento della Cannabis, riportano aneddoticamente miglioramenti della sintomatologia, riferendo essenzialmente un maggiore stato di "rilassatezza" a seguito dell'assunzione.
4. e quello della Difesa in data 8 Settembre 2014 hanno siglato un accordo relativo alla preparazione di prodotti a base di Cannabis coinvolgendo la farmacia militare di Firenze. Si tratta della Cannabis FM2 (contenente tetraidrocannabinolo o THC 5-8 % e cannabidiolo o CBD 7.5-12%) e dal 2019 anche la preparazione a maggiore concentrazione di THC la FM1 (THC 13-20 % e CBD < 1%)
5. Il Ministero della Salute Italiano ha incluso tra le indicazioni terapeutiche approvate per la Cannabis la sindrome di Tourette

Anche se da un lato alcuni effetti benefici della cannabis sono stati evidenziati, dall'altro nasce la necessità di stabilire se questo beneficio superi i danni alla salute indotti dai suoi componenti attivi.

La pianta della cannabis e la sintesi del THC e del CBD

La pianta della canapa o *Cannabis*, scoperta da Linnaeus nel 1753, appartiene alla famiglia delle *Cannabaceae*. Oltre alla sostanza psicotropa Δ^9 -**tetraidrocannabinolo [THC]**, che rappresenta il composto chimico maggiormente attivo per chi utilizza la cannabis per scopi ricreativi, almeno un centinaio di altri diversi cannabinoidi sono stati identificati negli estratti di questa pianta anche se moltissimi altri necessitano ancora di una identificazione certa. Tra questi, il principale sono il **cannabidiolo [CBD]**, il cannabinoide più abbondante nella canapa, molti **terpenoidi, flavonoidi, steroidi, fenantreni, acidi grassi, composti azotati** e molte altre molecole attive e/o potenzialmente tossiche come si evidenzia sempre in qualunque estratto di origine vegetale. A differenza del THC, il CBD manca delle proprietà psicotrope della cannabis.

I recettori per il THC e per il CBD

Il THC (ma anche la CBD) hanno delle importanti proprietà farmacologiche che si esplicano a seguito del legame di queste molecole con specifici recettori presenti sulle membrane delle cellule e al loro interno sui mitocondri. Questi recettori si chiamano recettori CB1 e CB2. Il THC è un attivatore dei recettori cannabinoidi di tipo 1 (CB1) che sono localizzati alle sinapsi. I recettori CB1 sono correlati agli effetti psicoattivi dei cannabinoidi, regolando l'appetito, la memoria, l'estinzione della paura, il controllo motorio. Le loro azioni sono mediate dall'attivazione dei recettori CB1 (e forse anche CB2 che sono espressi nelle cellule microgliari del cervello), nell'ippocampo, i gangli della base, l'amigdala basolaterale, l'ipotalamo e il cervelletto.

Effetti Cognitivi dei cannabinoidi

L'esposizione acuta e cronica ai cannabinoidi altera alcune funzioni cognitive specie nel dominio *dell'apprendimento verbale*, della *memoria* e dell'*attenzione*. L'uso dei cannabinoidi può avere effetti anche su altri processi cognitivi, con alterazioni delle prestazioni psicomotorie. Sono spesso presenti deficit nei processi mentali e nell'eloquio, con produzione di pensieri confusi, frammentati, difficoltà a mantenere una conversazione, difficoltà a rimanere concentrati. L'uso prolungato di cannabinoidi può indurre una vera e propria psicopatologia che si caratterizza per uno stato di ansia e di panico generalizzato, spunti paranoici, fino ad arrivare a stati deliranti. Tra i parametri che sembrano correlare con l'aumento di incidenza di questi deficit cognitivi sembrano avere un ruolo dominante la continuità e la frequenza di utilizzo dei cannabinoidi ma anche l'età in cui si è iniziato ad utilizzarla. Un aspetto che merita una grande attenzione è quello relativo agli effetti di questi composti sui processi di plasticità sinaptica, che come dicevamo pocanzi interesseranno molte aree cerebrali, quindi con effetti funzionali molto diversificati. Queste considerazioni vanno attentamente valutate nel contesto dei processi di maturazione dei circuiti cerebrali e quindi delle fasi pre- e post-adolescenziali dei pazienti ma anche nell'età adulta, quando la plasticità di un particolare circuito sinaptico diventi necessaria o importante. Comunque, da tutto questo si intuisce che gli effetti dipenderanno molto dallo stato di attivazione mentale del consumatore, dalla dose utilizzata, dall'età in cui il trattamento è iniziato e dalla storia di utilizzo della cannabis. Qui sotto vengono riassunti gli effetti principali dei cannabinoidi sulle funzioni cognitive.

A) Effetti acuti causati dalla somministrazione di cannabinoidi

- Difficoltà nell'apprendimento verbale e nella memoria
- Alterazioni della memoria di lavoro
- Ridotta attenzione, l'effetto è legato compito ed è dose-dipendente
- Ridotta inibizione
- Alterazione delle funzioni esecutive

- Alterate funzioni psicomotorie

B) Effetti cronici causati dalla somministrazione di cannabinoidi

- Difficoltà nell'apprendimento verbale e nella ritenzione delle memorie
- Attenuazione del processo attentivo e sua distorsione
- Alterazioni delle funzioni psicomotorie
- Alterazioni delle funzioni esecutive
- Alterazioni del processo decisionale

Considerazioni conclusive

In conclusione, la cannabis induce effetti potenzialmente dannosi a carico del sistema nervoso centrale a fronte di effetti terapeutici documentati in letteratura ma che sembrano essere legati molto verosimilmente allo stato di rilassamento e tranquillità che essa induce. A nostro avviso diventa quindi necessario, prima di passare ad un uso farmacologico della Cannabis sulla sindrome di Tourette, aumentare le nostre conoscenze scientifiche al fine di comprendere quali siano gli effetti reali della cannabis sui circuiti cerebrali colpiti dalla sindrome di Tourette, valutandone con maggiore precisione i parametri terapeutici in modo da aumentarne i benefici limitandone però i concomitanti effetti dannosi sul sistema cognitivo. Non vanno dimenticati per finire alcuni altri importanti aspetti:

1. Nella pratica clinica sono ben conosciuti i meccanismi di dipendenza da cannabis, un fenomeno molto importante e che va sempre considerato nella scelta di un trattamento e che interessa anche altre famiglie di composti ad azione terapeutica, quali per esempio le benzodiazepine.
2. A tutt'oggi, al di là delle numerose pubblicazioni sulla cannabis, mancano degli studi strutturati sotto forma di veri e propri trial clinici. Questi trial sono essenziali quando si voglia valutare in modo statisticamente accettabile l'efficacia e i potenziali effetti dannosi di un qualunque trattamento, una prassi consolidata e che viene applicata da decenni a tutti i composti farmacologici, prima della loro immissione in commercio.
3. Le procedure da rispettare per ottenere "legalmente" la cannabis FM2 e FM1 non sono semplici e passano attraverso una serie di tappe ben precise che devono essere rispettate. Questo processo mette spesso in difficoltà i soggetti Tourettiani che per definizione hanno un difficile controllo degli impulsi e una bassa compliance al trattamento farmacologico. Questa condizione li porta di frequente a sviluppare comportamenti trasgressivi che passano talvolta per il mancato rispetto delle leggi e delle norme e che possono portare a condizioni di abuso cronico incontrollato con peggioramento della sintomatologia clinica.

4. L'uso illegale di cannabis porta ad un consumo di cannabinoidi senza un adeguato controllo di qualità. Purtroppo la gamma di composti illegali che possono essere assunti e che presentano una composizione molto variabile, non solo relativamente al contenuto di THC e CBD, ma anche quello delle altre molecole attive, alcune delle quali molto verosimilmente tossiche, complica tutte le problematiche legate all'uso della cannabis ed espone i pazienti Tourettiani ad importanti rischi per la salute.
5. I dati disponibili in letteratura sull'utilizzo terapeutico della cannabis nella sindrome di Tourette sono ancora troppo scarsi per arrivare a conclusioni certe. Come sempre, è fondamentale analizzare con attenzione e con spirito critico quanto pubblicato in letteratura, in modo da filtrare in modo obiettivo e senza pregiudizi supposti effetti benefici e/o nocivi della cannabis, come per un qualunque altro composto ad azione farmacologica, sia in tempi brevi che sul lungo periodo.

La nostra raccomandazione è quindi di applicare una grande cautela relativamente all'uso della cannabis nella sindrome di Tourette che deve essere comunque essere sempre somministrata in modo controllato sotto la guida di un medico specialista, nel rispetto di tutte le leggi e regolamenti vigenti, visto che: 1) essa può indurre effetti collaterali inattesi e molto significativi per quanto riguarda importanti funzioni cognitive; 2) i suoi effetti potenzialmente benefici possono essere transitori e comunque ottenibili in modo certo e controllato utilizzando altri farmaci disponibili in commercio e meglio caratterizzati dal punto di vista del beneficio e del rischio terapeutico.

Mauro Porta - Neurologo

Antonio Malgaroli - Psichiatra-Neurofisiologo

LETTERATURA

Broyd, S. J., van Hell, H. H., Beale, C., Yücel, M. & Solowij, N. Acute and chronic effects of cannabinoids on human cognition—a systematic review. *Biol. Psychiatry* 79, 557–567 (2016).

Marsicano, G. & Lafenêtre, P. Roles of the endocannabinoid system in learning and memory. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 1, 201–230 (2009).