



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA

DIPARTIMENTO DI DIAGNOSTICA E SANITA' PUBBLICA

SCUOLA DI DOTTORATO DI SCIENZE NATURALI E INGEGNERISTICHE

DOTTORATO DI RICERCA IN
NANOSCIENZE E TECNOLOGIE AVANZATE

XXIX CICLO/2014

TITOLO DELLA TESI DI DOTTORATO

EVIDENZE DALLE NEUROSCIENZE SUGLI EFFETTI
DELL'USO DI CANNABIS E POSSIBILI CONSEGUENZE DELLA
LEGALIZZAZIONE SULLA SALUTE PUBBLICA

S.S.D. MED/43

Coordinatore: Prof. FRANCO TAGLIARO

Tutor: Prof. FRANCO TAGLIARO

Dottorando: Dott.ssa CLAUDIA RIMONDO

Claudia Rimondo
*Evidenze dalle neuroscienze sugli effetti dell'uso di cannabis e
possibili conseguenze della legalizzazione sulla salute pubblica*
Tesi di Dottorato

A Marta e Tony

Indice

Sommario	7
Abstract	9
1. Scopo e struttura del documento	11
2. Background	
2.1.Cannabis e derivati: scheda tecnica	15
2.2.I cannabinoidi sintetici	39
2.3.Il quadro epidemiologico dell'uso di cannabis in Italia	61
PARTE 1 - RICERCHE DALLE NEUROSCIENZE SUGLI EFFETTI DELLA CANNABIS SULL'ORGANISMO	87
3. Cannabis e aspetti neuro-scientifici	
3.1.La maturazione del cervello: tempistica, direzione, regole ed eventi	89
3.2.Il sistema endocannabinoide e le sue funzioni	109
3.3.Fattori di vulnerabilità e protezione: genetica, espressione di comportamenti a rischio e influenza dell'ambiente	127
3.4.Disapprovazione sociale e percezione del rischio	141
3.5.Uso precoce di cannabis in adolescenza ed effetto "gateway"	155
3.6.Gli effetti del consumo di cannabis sul cervello degli adolescenti	173
3.7.Alterazioni cerebrali correlate al consumo di cannabis negli adulti	201
3.8.Permanenza di alterazioni cerebrali dopo assunzione di droghe anche dopo un periodo di cessazione dell'uso: il contributo del neuroimaging	235
3.9.Uso di cannabis e alterazioni delle funzioni cognitive	281
4. I danni derivanti dal consumo di cannabis su organi ed apparati	305
5. Genetica ed epigenetica	
5.1.Uso di cannabis: conseguenze genetiche ed epigenetiche	315
5.2.Uso di cannabis in gravidanza e conseguenze per il feto	355
6. Effetti sui comportamenti socialmente rilevanti	375

7. L'uso medico dei cannabinoidi esogeni	399
PARTE 2 - POSSIBILI CONSEGUENZE SULLA SALUTE PUBBLICA ED IMPATTO SOCIO-ECONOMICO DELLA LEGALIZZAZIONE	423
8. Le legislazioni sulla cannabis	425
Il sistema delle Nazioni Unite	425
Il sistema europeo	435
Lo status giuridico della cannabis negli Stati Uniti	453
Il quadro giuridico italiano e la proposta di legislazione sulla cannabis	475
9. Valutazione epidemiologica dell'esperienza statunitense	527
Introduzione	527
Sintesi	528
Consumo di marijuana nelle fasce di popolazione 12-17 anni, 18-26 anni, > 26 anni, 2013-2014	532
Consumo di marijuana tra gli adulti e percezione del rischio	541
Consumo di marijuana tra i minorenni e percezione del rischio	565
Casi di intossicazione e accessi al pronto soccorso	585
Trattamento per dipendenza da marijuana	599
Incidentalità stradale	604
Lavoratori con mansioni a rischio	618
Scolarità	621
Marijuana per uso medico	625
Criminalità	632
Traffico di marijuana al di fuori dei confini statali	654
Tasse	660
Considerazioni	664
10. Aspetti socio-economici della legalizzazione della cannabis: il "big pot business"	671
11. Discussione	689

Sommario

Introduzione

Recentemente, la discussione sulla legalizzazione della cannabis, la sostanza stupefacente più consumata al mondo, soprattutto tra la popolazione giovanile, ha assunto forte rilevanza in seguito alle scelte di alcuni Stati Americani che, dopo averne legalizzato l'uso a scopo medico già 15 anni fa, ora ne hanno autorizzato anche l'uso a scopo ricreativo. In questo contesto, alcuni politici ed esponenti di diverse organizzazioni hanno proposto la revisione delle Tabelle ONU delle sostanze stupefacenti in cui la cannabis è collocata per poter agevolare la legalizzazione di questa sostanza ad uso ricreativo anche in altri Paesi. In Italia, il 16 luglio 2015, è stata presentata alla Camera dei Deputati una proposta di legge (proposta legislativa AC 3235), ad oggi ancora in discussione, che avanza la legalizzazione della cannabis ad uso medico e ricreativo e norma i conseguenti aspetti di produzione, consumo, detenzione, vendita, ecc.

Obiettivi

Considerata l'importanza della proposta legislativa e la serietà delle conseguenze sanitarie, sociali ed economiche che essa potrebbe comportare a livello nazionale, europeo ed internazionale, si è voluto fare una disamina delle evidenze scientifiche disponibili sugli effetti dell'uso di cannabis sull'organismo e un'analisi del possibile impatto della legalizzazione sulla salute pubblica e su particolari aspetti (la variazione dei consumi, le intossicazioni acute registrate presso le unità di emergenza, le patologie psichiatriche, l'incidentalità stradale droga-correlata, il potenziale lavorativo/produttivo, la criminalità, ecc.) alla luce dell'esperienza e dei dati statunitensi ad oggi disponibili.

Metodologia

Per le evidenze scientifiche sugli effetti dell'uso di cannabis sull'organismo, si è guardato alla principale letteratura degli ultimi 15 anni, proveniente da discipline come neuroscienze delle dipendenze, tossicologia, scienze del comportamento, genetica, psichiatria, ecc. Per la valutazione dell'impatto della legalizzazione negli Stati Uniti, sono stati presi in considerazione vari report governativi, realizzati nei quattro Stati americani che hanno legalizzato la cannabis ad uso ricreativo, nonché dati derivanti da indagini istituzionali statali e federali e da ricerche ad hoc condotte da centri di ricerca accreditati. Infine, è stata realizzata una sinossi delle principali posizioni a favore della legalizzazione che è stata messa a confronto con le evidenze scientifiche rilevate ed altre posizioni alternative.

Risultati

I risultati delle principali ricerche scientifiche esaminate hanno confermato l'associazione dell'uso di cannabis con anomalie cerebrali strutturali della materia grigia e della materia bianca (con alterazione della maturazione cerebrali in caso di assunzione in giovane età), compromissione di numerose funzioni cognitive (decision making, memoria, velocità psicomotoria, attenzione, inibizione cognitiva, apprendimento, ecc.), comparsa di disturbi d'ansia e disturbi psicotici, crisi amotivazionale, riduzione del QI, dipendenza, ecc. A ciò si aggiungono le conseguenze dell'uso di cannabis su organi e apparati, tra cui patologie respiratorie e cardiache e compromissione del sistema riproduttivo ed immunitario. È stata evidenziata anche l'influenza che il consumo di cannabis può avere sulle alterazioni del DNA e sulla conseguente compromissione dell'epigenoma umano. Queste condizioni negative risultano tanto più gravi quanto più precoce è l'inizio dell'uso della sostanza, rendendo le giovani generazioni particolarmente vulnerabili.

A livello sociale, sono state poi registrate numerose problematiche legate all'uso di cannabis quali l'incidentalità stradale e gli incidenti sul lavoro droga-correlati, una scarsa performance scolastica e un aumentato rischio di condotte criminali.

A fronte di ciò, sono stati raccolti numerosi dati provenienti dagli Stati americani in cui la cannabis è stata recentemente legalizzata a scopo ricreativo (Colorado, Washington, Alaska, Oregon) al fine di comprendere quale sia stato l'impatto di questa scelta. Nonostante i dati possano essere considerati preliminari, visto il breve tempo trascorso dall'entrata in vigore della legge, e con le dovute cautele metodologiche, lo scenario che ne emerge non risulta particolarmente rassicurante. Infatti, l'analisi ha mostrato:

- Secondo l'indagine Monitoring The Future 2016, negli USA, i consumi di tutte le sostanze, eccetto la cannabis, stanno diminuendo nella popolazione giovanile. Il consumo di cannabis, invece, risulta stabile, concentrandosi soprattutto tra i giovani residenti in Stati dove la cannabis è stata legalizzata a scopo medico. Negli Stati che hanno legalizzato la cannabis a scopo ricreativo, è stato registrato un generale aumento dei consumi di cannabis in tutte le fasce di età considerate (12-17 anni, 18-26 anni, > 26 anni) ed in particolare nella fascia 18-26 anni, dove si è registrato anche un aumento dei consumi di alcol;
- Una diminuzione della percezione del rischio derivante dall'uso di cannabis in tutte le fasce di età; un aumento dei casi di intossicazione acuta registrati presso i Dipartimenti di Emergenza ed un aumento delle ospedalizzazioni in relazione all'assunzione di cannabis;
- Un incremento molto forte delle positività per THC riscontrate nei controlli su strada sugli incidenti stradali e un aumento contemporaneo del numero di decessi stradali cannabis-correlati;
- Un forte aumento della prevalenza di positività al THC nei drug test dei lavoratori con mansioni a rischio; un aumento del tasso di dispersione scolastica.

A fronte di un generalizzato decremento degli arresti in relazione all'uso ed al possesso di marijuana (non più reati), si è assistito ad un aumento dei crimini violenti e contro la proprietà, nonché ad un aumento degli arresti di minorenni per possesso ed uso illegale di cannabis. Un rilevante fenomeno è l'aumento del traffico illegale di cannabis dallo Stato che ha legalizzato la sua coltivazione ed il suo consumo, verso gli Stati limitrofi che non hanno ancora legalizzato tale sostanza. Infine, il gettito fiscale risulta sicuramente aumentato per via delle accise imposte alla produzione ed al commercio legale della cannabis ma gli introiti non sembrerebbero essere stati allocati per interventi di prevenzione, cura e ricerca, come inizialmente programmato.

Conclusioni

I primi dati epidemiologici, derivanti da un'esperienza di legalizzazione, uniti alle evidenze scientifiche delle neuroscienze qui descritte possono fornire elementi evidence based utili al legislatore per orientare la definizione della futura normativa in Italia e la presa di decisioni su questo argomento. Pertanto, è auspicabile che il legislatore prenda maggiormente in considerazione le evidenze scientifiche e le indicazioni provenienti dalle organizzazioni e dalle società scientifiche operanti a livello nazionale ed internazionale, soprattutto nel campo delle neuroscienze, della tossicologia, delle scienze del comportamento e della salute mentale. Inoltre, è necessario che il legislatore tenga conto non solo degli aspetti economico-finanziari della legalizzazione, ma soprattutto dell'impatto sanitario nel medio e lungo termine che l'aumento dell'uso di cannabis comporterà. Sarà importante valutare anche le conseguenze della legalizzazione sull'aumento dell'incidentalità stradale e sul posto di lavoro e sulla nuova regolamentazione che dovrà essere messa in atto a tale proposito per l'adattamento della legislazione vigente. Sia per quanto riguarda la valutazione dell'impatto della legalizzazione, sia gli effetti della cannabis per uso medico, rimangono necessari ulteriori studi ed approfondimenti per consolidare i primi dati e per determinare la reale

portata terapeutica che la cannabis può avere. La strada per una scelta legislativa consapevole e di tutela dei cittadini sembra ancora irta e lastricata da numerosi interrogativi a cui si è voluto contribuire con questo lavoro, nei riguardi di un argomento estremamente complesso e oggetto di grande discussione in tutto il mondo.

Abstract

Background

Recently, the discussion on the legalization of cannabis, the most widely consumed drug in the world, especially among the young population, has assumed great importance because of the choices of some American States, which, after legalizing the use for medical purposes already 15 years ago, now have also authorized the use for recreational purposes. In this context, some politicians and members of various organizations have proposed a review of UN Drugs Schedules cannabis is placed in, to legalize the drug for recreational use in other countries. In Italy, on 16 July 2015, a number of politicians submitted to the Chamber of Deputies a bill (legislative proposal AC 3235), currently under discussion, which advances the legalization of cannabis for medical and recreational use and rules issues of production, consumption, possession, sale, etc.

Objective

Given the importance of the legislative proposal and the seriousness of health, social and economic consequences it could lead to at national, European and international level, we made both a close examination of scientific evidences on the effects of cannabis use and an analysis of the possible impact of cannabis legalization on public health and other crucial aspects (consumption, intoxications, psychiatric disorders, driving under the influence of cannabis, working/productive potential, criminality, etc.), in the light of US experience.

Methodology

For the scientific evidences on the effects of cannabis on the human organism, we looked at the main literature of the last 15 years, coming from disciplines such as neuroscience of addiction, toxicology, behavioral science, genetics, psychiatry, etc. To assess the impact of legalization in the United States, we took into account several government reports, made in the four US States that legalized cannabis for recreational use, as well as data from state and federal institutional investigations and ad hoc surveys carried out by accredited research centers. Finally, we made a synopsis of the main positions in favor of the legalization, which has been confronted with the scientific evidences found and other alternative positions.

Results

The results of the main scientific researches examined have confirmed that the use of cannabis is associated with structural brain abnormalities of gray and white matter (with impairment of brain maturation in case of early onset), impairment of cognitive functions (decision making, memory, psychomotor speed, attention, cognitive inhibition, learning, etc.), anxiety and psychotic disorders, amotivational crisis, reduced IQ, addiction, etc. Moreover, there are consequences on organ systems, including respiratory and heart diseases and impairment of the reproductive and immune systems. The influence that cannabis consumption may have on DNA damage and the resulting human epigenome impairment

has also been highlighted. These negative conditions are the more severe the earlier the substance onset, making the younger generations particularly vulnerable.

At social level, many issues related to the use of cannabis have been registered such as drug-related road accidents and accidents at work, poor school performance and increased risk of criminal behavior.

In addition, several data have been collected from the American States where cannabis was recently legalized for recreational purposes (Colorado, Washington, Alaska, Oregon) in order to understand the impact of this choice. Although data can be considered preliminary, given the short time since the entry into force of the law, and with the necessary methodological precautions, the scenario that emerges is not particularly reassuring. Indeed, the analysis showed:

- According to the survey Monitoring The Future 2016, in the USA, the consumption of all substances, except cannabis, is decreasing among students. However, at federal level, the consumption of cannabis is stable, focusing especially among young people living in States where cannabis has been legalized for medical purposes. In States that have legalized cannabis for recreational purposes, there has been a general increase in cannabis consumption in all age groups considered (12-17 years, 18-26 years, > 26 years) and in particular in the range 18-26 years, where there has also been an increase in alcohol consumption;
- An increase in acute poisoning cases registered at Emergency Departments and increased hospitalizations in relation to cannabis-intake;
- A strong increase in THC positivity in road accidents and a simultaneous increase in the number of cannabis-related road deaths;
- A sharp increase in the prevalence of THC positivity in workplace drug testing;
- An increase in the school dropout rate

Together with a general decrease in arrests related to cannabis use and possession (no more offenses), there has been an increase in violent crimes and crimes against property, as well as an increase in juvenile arrests for illegal possession and use of cannabis. A significant phenomenon is also the increase in illegal trafficking of cannabis from the State that has legalized its cultivation and consumption, towards neighboring States that have not legalized it. Finally, the tax revenue is definitely increased because of the excise on cannabis legal production and trade. However, the revenues do not appear to have been allocated for prevention, treatment and research, as originally scheduled.

Conclusion

First epidemiological data, resulting from an experience of legalization, combined with scientific neuroscience evidence described herein, can provide evidence based elements useful for the legislator to guide the future legislation in Italy and decision-making on this topic. Therefore, it is desirable that the lawmaker takes in greater account scientific evidences and indications from scientific organizations and societies operating at national and international level, especially in the field of neuroscience, toxicology, behavioral sciences and mental health. In addition, it is necessary that the legislator takes into account not only the economic and financial aspects of legalization, but especially the health impact in the medium and long term that will result from the increased use of cannabis. It will also be important to assess the consequences of legalization on the increase of road accidents and workplace accidents and on the new regulations to be implemented in this context to adapt to the incoming legislation. Both in terms of assessing the impact of legalization and the effects of cannabis for medical use, further studies and investigations are needed to consolidate the first data and to determine the actual therapeutic scope that cannabis can have. The road to a conscious legislative choice, oriented towards citizens protection, still seems fraught and paved with many questions we wanted to help with by means of this work, in respect of a very complex topic and object of great discussion all around the world.

1. Scopo e struttura del documento

La cannabis è la droga più utilizzata a livello internazionale, soprattutto tra le fasce più giovani della popolazioni. Nota già nel VII secolo A.C. alle popolazioni semi-nomadi dell'Asia Meridionale, ha avuto un'ampia diffusione in varie regioni del mondo ed è stata utilizzata per numerosi scopi, dalla fabbricazione di tessuti ai decotti per alleviare i dolori. Attualmente, oltre al suo uso ricreativo non consentito dalla legge per gli effetti psicoattivi che la cannabis è in grado di dare, in alcuni Paesi è ammesso il suo uso per scopi medici. Tuttavia, negli ultimi anni, si è levato a livello globale un forte movimento a favore della legalizzazione della cannabis ad uso ricreativo. Ciò ha portato alla sua legalizzazione in alcuni Stati Americani, nel 2012, e in Uruguay nel 2014, aprendo così un dibattito molto sostenuto tra i sostenitori e gli oppositori di un nuovo statu giuridico nazionale ed internazionale della cannabis. La discussione sta prendendo piede in numerosi contesti, da quello politico a quello giuridico, da quello economico a quello di ordine pubblico, da quello sanitario a quello sociale, e rimane ad oggi estremamente controversa. Troppo spesso, anche in Italia, a guidare le posizioni a favore o contro una legalizzazione dell'uso ricreativo della cannabis sono più le ideologie che le argomentazioni oggettive, basate su evidenze scientifiche, ed in grado quindi di supportare delle scelte legislative veramente a favore dei cittadini. Ciò rappresenta un aspetto molto critico del dibattito a cui si è voluto dare un contributo attraverso la presente pubblicazione. Infatti, il principale scopo di questo documento è quello di presentare nuovi dati provenienti dalle ricerche condotte nell'ambito delle neuroscienze sugli effetti della cannabis sull'organismo umano ed esporre le possibili conseguenze sulla salute pubblica e l'impatto socio-economico della legalizzazione della cannabis.

Più specificatamente, il documento è finalizzato a:

1. Aggiornare la rassegna delle evidenze scientifiche, anche provenienti dalle neuroscienze, su:
 - a. effetti della cannabis su:
 - i. organi e apparati

- ii. funzionamento neuro-psichico
 - b. fattori di vulnerabilità alla dipendenza
 - c. genetica ed epigenetica correlate all'uso di cannabis
 - d. prevalenza ed incidenza dell'uso di cannabis in Italia
 - e. possibile uso medico della cannabis
- 2. Analizzare i possibili impatti sanitari e socio-economici della legalizzazione della cannabis, sulla base dei dati disponibili per alcuni Paesi negli Stati Uniti dove tale misura è stata adottata;
- 3. Analizzare la proposta legislativa italiana sulla legalizzazione della cannabis alla luce delle Convenzioni internazionali ONU, delle indicazioni dei maggiori enti internazionali competenti in materia, del contesto giuridico europeo, della normativa nazionale e delle implicazioni pratiche che l'attuazione della legge implicherebbe;
- 4. Fornire elementi utili basati sulle evidenze scientifiche per il decision making del legislatore.

Per raggiungere i sopracitati obiettivi, il documento è stato articolato in 2 parti. La prima parte è dedicata alla presentazione delle nuove ricerche scientifiche provenienti dalle neuroscienze relative agli effetti del consumo di cannabis sull'essere umano, soprattutto in giovane età, partendo dalla descrizione delle caratteristiche della cannabis e della sua diffusione in Italia. Il lavoro descrive quindi alcuni aspetti neuro-scientifici importanti per la comprensione degli effetti dell'uso di cannabis, quali i meccanismi della maturazione cerebrale, il sistema endocannabinoide e le sue funzioni, i fattori di vulnerabilità e di protezione della dipendenza. Il documento passa poi attraverso la presentazione delle conseguenze dell'uso di cannabis sul cervello a livello strutturale e funzionale, delle conseguenze su organi e apparati nonché delle conseguenze sull'epigenetica e quindi sulle future generazioni. La ricerca prosegue esponendo gli effetti dell'uso di cannabis sui comportamenti socialmente rilevanti, come la guida, l'esecuzione di mansioni a rischio, le condotte criminali e la scolarità, e conclude questa prima parte con un approfondimento dell'uso di cannabis a scopo medico.

La seconda parte presenta le possibili conseguenze della legalizzazione della cannabis sulla salute pubblica e quale potrebbe essere l'impatto sociale ed economico

che ne deriverebbe. Più dettagliatamente, il documento presenta una rassegna degli attuali riferimenti normativi in vigore a livello internazionale, in Europa e negli Stati Uniti rispetto alla legalizzazione della cannabis, dando particolare risalto alla proposta legislativa italiana. Successivamente, alla luce della valutazione epidemiologica dell'esperienza statunitense rispetto a diversi indicatori (consumi, reati, violazioni delle norme di guida e incidenti, costi sanitari, accessi ai pronto soccorsi, ecc.) e della posizione ufficiale in merito alla legalizzazione della cannabis, viene svolta una valutazione sistemica dell'impatto della legalizzazione, che prende in considerazione i numerosi aspetti che riguardano il fenomeno (aspetti sanitari, economici, sociali, di ordine pubblico, laboratoristici, ecc.).

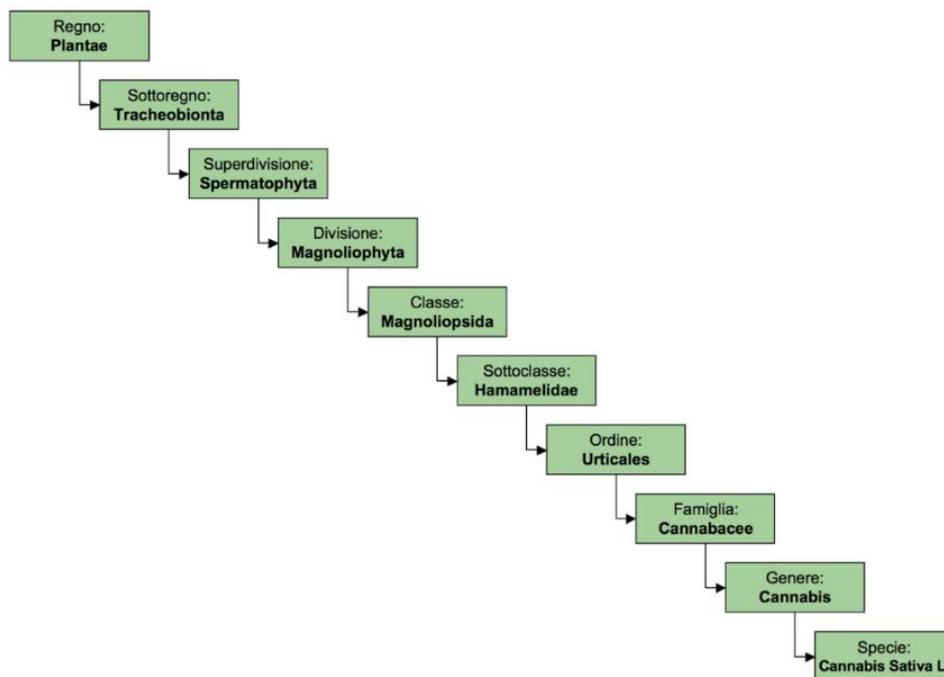
Il lavoro si conclude con una discussione finalizzata a fornire, sulla base delle evidenze scientifiche fin qui presentate e in risposta alle posizioni a sostegno della legalizzazione della cannabis a scopo ricreativo, elementi evidence based utili al legislatore per orientare la definizione della futura normativa in Italia e la presa di decisioni su questo argomento così complesso e oggetto di grande discussione in tutto il mondo.

2.1 Cannabis e derivati: scheda tecnica

Caratteristiche generali

Il sistema di Cronquist per la classificazione delle Angiosperme (o Magnoliophyta), include la *Cannabis sativa* L. (Linnaeus), nome botanico della Canapa, nella famiglia delle Cannabacee (Cannabaceae o Cannabinaceae), appartenente all'ordine delle Urticali, rientrante nella sottoclasse Hamamelidae, e facente parte della classe Magnoliopsida (Cronquist A, 1981; NRCS, 2010) (Figura 1).

Figura 1 - Tassonomia della *Cannabis sativa* L. secondo il sistema di Cronquist, 1981.



La *Cannabis sativa*, in normali condizioni di coltivazione, è una pianta annuale, cioè impiega un anno a compiere il proprio ciclo vitale. La particolarità delle piante annuali consiste nel garantire la moltiplicazione della specie tramite la produzione di semi durante l'ultimo periodo della loro vita. Inoltre, la *Cannabis sativa* è una pianta dioica, cioè all'interno della stessa specie crescono piante con caratteristiche sessuali distinte, maschili o femminili. Le piante con caratteristiche maschili hanno

solitamente un fusto più alto (in grado di raggiungere anche i 4 metri) e sottile rispetto a quelle che presentano caratteristiche femminili (Figura 2).

La canapa presenta radici fittonate, che permettono alla pianta maggiore autonomia dal punto di vista dell'approvvigionamento idrico, e un fusto eretto. Presenta foglie palmato-composte caratteristiche, con penne lanceolate allungate e strette di colore verde scuro con margine seghettato (la cui iconografia ha finito per rappresentare la droga derivata da questa pianta). Le foglie sono prevalentemente opposte, picciolate, palmate, con 3-9 segmenti lanceolati, acuminati, seghettati, pubescenti.

Figura 2 - Aspetti morfologici della *Cannabis sativa* L. (UNODC, 2009).



A	Infiorescenza della pianta maschile	7	Fiore pistillato con ovaie
B	Infiorescenza della pianta femminile	8	Seme con bracteolo
1	Fiore staminato	9	Seme senza bracteolo
2	Organo riproduttivo del fiore stami-	10	Seme (visione laterale)
3	Organo riproduttivo del fiore stami-	11	Seme (sezione trasversale)
4	Grani di polline	12	Seme (sezione longitudinale)
5	Fiore pistillato con bracteolo	13	Seme (senza pericarpio)
6	Fiore pistillato senza bracteolo		

Composizione

La pianta di cannabis e i suoi prodotti sono costituiti da un elevato numero di componenti chimici con attività biologica più o meno nota. Si annoverano, infatti, quasi 500 composti identificati fino ad ora, tra cui più di 60 fitocannabinoidi (cannabinoidi di origine vegetale), ovvero molecole a struttura terpenofenolica che appartengono esclusivamente a questa specie vegetale e dalla quale prendono il nome.

A seconda della parte della pianta, del tipo di cannabis considerata e delle condizioni di coltivazione, la percentuale di fitocannabinoidi presenti varia notevolmente. I fitocannabinoidi sono cannabinoidi di origine naturale, contenuti nella pianta di cannabis, alla quale devono il loro nome. Sono una classe di composti a struttura terpenofenolica. E' solo nell'era moderna che gli scienziati hanno scoperto i primi tipi di fitocannabinoidi, i composti chimici presenti nella pianta di cannabis e responsabili degli effetti fisiologici e psicoattivi. I fitocannabinoidi sono idrocarburi aromatici contenenti ossigeno. Per la loro natura lipofila, sono quasi del tutto insolubili in acqua. A tutt'oggi, nella cannabis, sono stati identificati più di 60 cannabinoidi, molti dei quali ancora poco studiati (Seri C. in Serpelloni G. et al., 2011). I fitocannabinoidi generalmente più rappresentati nella cannabis sono il tetraidrocannabinolo, il cannabidiolo, il cannabinolo, il cannabigerolo ed il cannabichromene. Al 2007 sono 66 i fitocannabinoidi identificati nella pianta di cannabis (Brenneisen R, 2007; ElSohly et al. 2005) i quali si possono suddividere in dieci sottoclassi che li includono tutti:

1. Cannabigerolo (CBG): il CBG è stato il primo cannabinoide ad essere identificato. A questa sottoclasse appartengono l'acido cannabigerolico (CBGA) ed analoghi, con catene metilica o isopropilica. In totale, si contano 7 molecole del tipo CBG.
2. Cannabichromene (CBC): sono stati identificati cinque molecole del tipo CBC, principalmente con catena C5.
3. Cannabidiolo (CBD): Il CBD è stato isolato dall'olio estratto dalla cannabis sativa nel 1940 (Adams R et al.,1940) ma la sua struttura corretta è stata determinata solo nel 1963 (Mechoulam et al., 1963). A questo gruppo appartengono 7 analoghi con catene laterali a 1 fino a 5 atomi di carbonio. Il CBD e il suo corrispondente acido, l'acido cannabidiolico (CBDA) sono

presenti in percentuali elevate nella cannabis utilizzata per produrre fibre tessili. Il cannabidiolo (CBD), importante componente della cannabis per l'attività sul Sistema Nervoso Centrale (SNC), non induce effetti psicotici come avviene per il THC, ma sembra, al contrario, avere delle proprietà protettive, antipsicotiche (Morgan CJA, 2008), come a contrastare alcuni degli effetti provocati dal THC. Negli ultimi anni si è assistito alla comparsa sul mercato illecito di varietà di cannabis dove la concentrazione di THC risulta essere notevolmente aumentata fino a raggiungere percentuali del 12-18% e oltre, a fronte di percentuali di CBD dell'1.5% circa (Di Forti, 2009). Questo sbilanciamento verso un prodotto molto potente si riflette in un'amplificazione degli effetti psicotici di queste particolari varietà di cannabis, con aumento del rischio di sviluppare psicosi, come osservato in alcuni utilizzatori di questa specie di cannabis definita "molto potente" (Di Forti, 2009).

4. Delta-9-Tetraidrocannabinolo (THC): sono nove gli appartenenti a questo gruppo (incluso il corrispondente acido tetraidrocannabinolico, THCA), con catene laterali che vanno da uno a cinque atomi di carbonio (C1-C5). Il THC rappresenta il principale costituente psicoattivo essendo il primo responsabile dell'attività che i derivati della pianta di cannabis esercitano sul SNC di chi li assume e la percentuale presente nella pianta ne definisce la potenza. Anche il THC è stato isolato per la prima volta nel 1940 (Wollner H et al., 1942) ma la sua struttura corretta è stata determinata solo nel 1964 (Gaoni et al., 1964).
5. Delta-8-Tetraidrocannabinolo (Δ 8-THC): il Δ 8-THC e il corrispondente acido Δ 8-THCA, sono analoghi del Δ 9-THC dal quale differiscono per la posizione del doppio legame. Il Δ 8-THC è circa il 20% meno attivo del Δ 9-THC.
6. Cannabiciclololo (CBL): sono tre i cannabinoidi con questa struttura caratterizzata dalla presenza di un anello a cinque termini e un ponte C1, al posto dell'anello denominato anello A, tipico nella struttura del THC. Il CBL si forma in seguito al riscaldamento del CBC.
7. Cannabielsoino (CBE): sono cinque e derivano dal CBD.

8. Cannabinolo (CBN) e cannabinodiolo (CBND): a questo gruppo appartengono nove molecole caratterizzate da un anello aromatico al posto dell'anello A. La loro concentrazione nella pianta di cannabis dipende dall'età e dalle condizioni di conservazione della pianta.
9. Cannabitriolo (CBT): sono 9 i cannabinoidi del tipo CBT identificati fino ad ora. Sono caratterizzati dalla presenza di un ulteriore gruppo ossidrilico, da cui il suffisso "triol".
10. Miscellanea: sono 14 i cannabinoidi con strutture non correlate a quelle sopra riportate. Tra esse, il cannabifurano, il cannabicromanone, il cannabiripsol.

Terpenoidi

Il tipico odore della pianta di cannabis è dovuto proprio alla presenza di terpenoidi volatili. I terpenoidi sono molecole che derivano da unità isopreniche (C₅H₈) per formare mono, sesqui, di e tri terpenoidi (scheletro rispettivamente C₁₀, C₁₅, C₂₀ e C₃₀) (Brenneisen R, 2007; Grotenhermen F, 2002).

La pianta produce fino circa 140 terpenoidi i quali si ritrovano nell'olio essenziale di cannabis che si ottiene per distillazione dei vapori della pianta. Uno studio su oli essenziali derivati da cinque diverse coltivazioni di cannabis sativa di provenienza europea, ha evidenziato come questi contenessero quali composti terpenoidi principali il pinene, il mircene, il terpinolene, transcariofillene e l'umulene. Il THC e altri cannabinoidi erano invece assenti (Novak J et al., 2001).

Idrocarburi

Nell'olio essenziale di cannabis sono stati identificati numerosi idrocarburi. Essi appartengono alla serie dei normalalcani con catene che vanno da C₉ a C₃₉, differenzialmente metilati, tra cui alcuni dimetilalcani (Hendriks H et al., 1977).

Composti azotati

La Cannabis sativa L. è una delle rare piante con proprietà psicotropiche dove l'attività non è dovuta ad un alcaloide. I cannabinoidi sono infatti molecole che non contengono atomi di azoto come gli alcaloidi. Nella cannabis, comunque, esistono

più di 70 composti azotati tra cui anche due alcaloidi, quattro basi quaternarie come la colina, la trigonellina, la muscarina, alcune ammidi, lignanamidi e diverse ammine semplici tra cui la piperidina, la metilamina, l'etilamina e la pirrolidina, poliammine come le sperimidine. Sono inoltre state isolate anche alcune proteine e amminoacidi tra i più comuni nel regno vegetale (Klein FK et al. 1971; Mechoulam R. 1989; Brenneisen R, 2007).

Carboidrati

Nella cannabis sono stati identificati numerosi zuccheri comuni, inclusi zuccheri a basso peso molecolare, tra cui monosaccaridi come il fruttosio, il galattosio, il glucosio, l'inositolo, disaccaridi quali sucrosio e maltosio, polisaccaridi come il raffinosio, la cellulosa, lo xilano e due amminozuccheri (Brenneisen R, 2007; Haustveit G et al., 1973)

Flavonoidi

I flavonoidi sono molecole policicliche e nella cannabis ne sono stati identificati 23, la maggior parte comuni a diverse piante. Alcuni, come la cannflavin (Barrett ML, 1985), sono tipici della sola cannabis. Sono presenti nella forma libera, ma principalmente nella forma O-glicosidica (Grotenhermen F, 2002).

Acidi grassi

Sono stati isolati numerosi acidi grassi dall'olio di semi di cannabis. Si tratta principalmente di acidi grassi insaturi, tra cui l'acido linoleico, l'alfa linoleico e l'acido oleico come i più comuni. Il rapporto tra acidi grassi saturi ed insaturi varia in funzione del grado di maturazione del seme: più il seme è maturo, maggiore è la percentuale degli insaturi rispetto ai saturi. Uno studio di Ross e colleghi ha mostrato che non c'è differenza tra la composizione in acidi grassi nei semi di cannabis psicoattiva e in quello proveniente da semi di cannabis per produrre fibre (Ross SA et al., 1996).

Altro

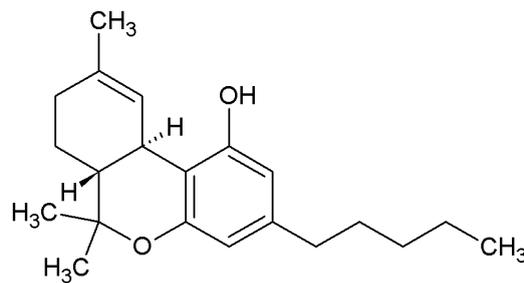
Nella cannabis sono stati identificati anche dei fenoli non cannabinoidi, numerose molecole semplici costituite da alcoli, aldeidi, chetoni, acidi, esteri e lattoni. 11 fitosteroli della tipologia del stigmasterolo, beta-sitosterolo, campesterolo e ergosterolo. La vitamina K è l'unica vitamina identificata nella cannabis (Brenneisen R, 2007). Nella pianta sono inoltre presenti elementi quali sodio, potassio, calcio, magnesio, ferro, rame, manganese, zinco e mercurio.

Il metabolismo del THC

Il THC è considerato il cannabinoide psicoattivo della pianta di cannabis e dei suoi derivati, con attività agonista sia sui recettori cannabinoidi CB1 che sui CB2 (Seri et al., in Serpelloni G., et al., 2011)(Figura 3). Negli esseri umani, il THC viene rapidamente convertito nell'11-idrossi- Δ^9 -THC, metabolita attivo nel Sistema Nervoso Centrale, nell'11-nor-9-carbossi-THC e nel cannabidiolo (Reynolds, 1982). L'11-idrossi- Δ^9 -THC viene quindi convertito in metaboliti più polari, inattivi, tra i quali l'acido carbossilico 11-nor- Δ^9 -THC, che vengono escreti nelle urine e nelle feci (Gilman, 1985).

Il THC è un prodotto piuttosto instabile che si decompone in una serie di molecole inattive, quando esposto all'aria o alla luce.

Figura 3 - Struttura della molecola di THC.



La concentrazione (%) di THC contenuta nella pianta è generalmente utilizzata come misura della potenza della cannabis e, conseguentemente, dei suoi effetti. La cannabis e la resina di cannabis contengono generalmente una quantità pari a 2–8 % di THC (EMCDDA, 2008). Il contenuto del Δ^9 -THC varia in funzione della parte della pianta in cui si trova (UNODC, 2009).

Tabella 1 - Contenuto di Δ^9 -THC nelle varie parti della pianta della cannabis.

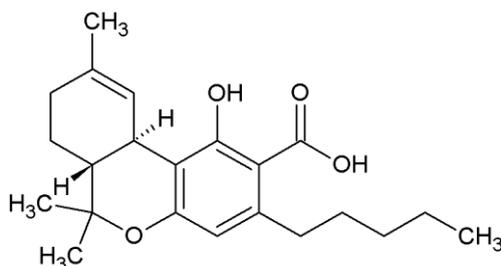
Parte della pianta	%
Pistilli del fiore	10-12
Foglie	1-2
Gambi	0.1-0.3
Radici	<0.03

Il contenuto in THC dei differenti prodotti della cannabis (erba, resina e olio) dipende dai metodi di coltivazione e dal rapporto tra le diverse parti della pianta usate nella loro produzione. Dall'estrazione della resina o delle infiorescenze, per esempio, può derivare un olio di cannabis con un contenuto di THC fino al 60% o addirittura un "butan hash oil" fino al 90% (DEA, 2014).

I moderni metodi di coltivazione e l'introduzione delle tecniche di ingegneria genetica hanno condotto alla produzione di varietà di cannabis ad elevato contenuto di THC, arrivando anche fino al 20%. Nel commercio al dettaglio si può trovare marijuana con un contenuto medio di THC del 5%, hashish con un contenuto medio di THC pari al 10%, e la sansimiglia (tipo di marijuana fatta con le sole infiorescenze femminili) con THC medio del 12%. Nel fumo inalato da una intera sigaretta di cannabis è contenuto fino al 50% del THC totale presente nella cannabis contenuta nella sigaretta stessa (Reynolds, 1982).

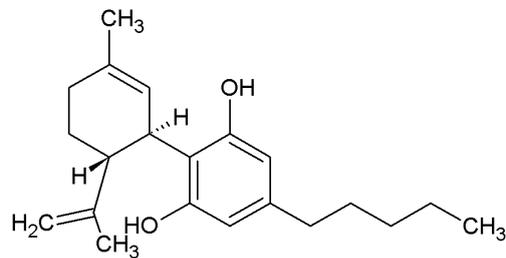
Il precursore del THC è l'acido tetraidrocannabinolico (THCA, Figura 4), il quale, secondo recenti studi, si forma a partire dall'acido cannabigerolico (CBGA) attraverso una ossidociclizzazione da parte dell'enzima THCA-sintase. Pertanto, a differenza di quanto si riteneva in passato, sembra non derivare dalla ciclizzazione dell'acido cannabidiolico (CBDA).

Figura 4 - Struttura dell'acido Δ^9 -tetraidrocannabinolico (THCA).



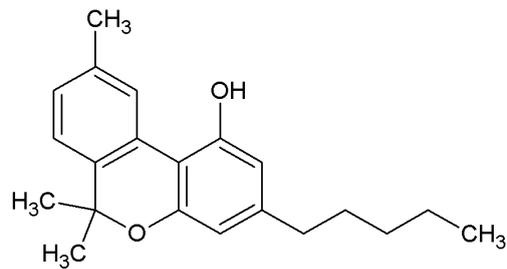
Il THC, dunque, viene biosintetizzato per decarbossilazione del THCA il cui precursore, il CBGA, è il precursore anche del CBDA e dell'acido cannabicromico (CBCA). Anche i corrispondenti cannabidiolo (CBD) e cannabicromone (CBC) sono generati per decarbossilazione (UNODC, 2009 e riferimenti in esso riportati). Il cannabidiolo (CBD, Figura 5) è un altro dei principali fitocannabinoidi presenti nella cannabis. Non possiede proprietà psicoattive ma pubblicazioni scientifiche riportano, per questa molecola, delle proprietà antipsicotiche (Morgan, 2008), neuroprotettive sedative, ipnotiche, anticonvulsive, antiinfiammatorie (Scuderi C et al., 2009). Possiede bassa attività per entrambi i recettori cannabinoidi, CB1 e CB2; il cannabidiolo dunque non esercita i suoi effetti biologici attraverso un'azione intrinseca su questi recettori ed è privo degli effetti psicotropici indesiderati, tipici del THC, rendendo il CBD di interesse per un potenziale uso terapeutico (Scuderi C et al., 2009).

Figura 5 - Struttura della molecola di cannabidiolo (CBD).



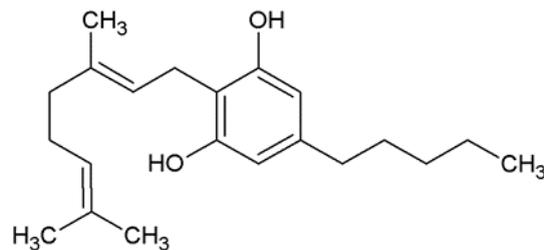
Il cannabinolo (CBN, Figura 6) deriva dalla ossidazione del THC e si trova in quantità crescenti nel tempo, nei prodotti di cannabis, man mano che questi invecchiano. Il CBN è presente in minime quantità nella cannabis fresca e il rapporto CBN/THC può fornire un'indicazione sull'età dei prodotti di cannabis eventualmente analizzati (EMCDDA, 2008).

Figura 6 - Struttura della molecola di cannabinolo (CBN).



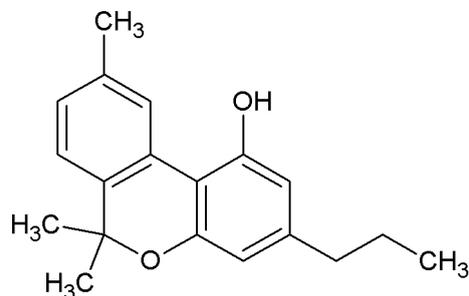
Il cannabigerolo (CBG, Figura 7) è stato poco studiato fino ad ora, ma una pubblicazione del 2009 ha dimostrato che possiede attività biologica su diversi recettori, in particolare è in grado di attivare l' α 2-adrenocettore, di legarsi ai recettori cannabinoidi CB1 e CB2 e di bloccare i recettori 5-HT1A e CB1 (Cascio, 2009).

Figura 7 - Struttura della molecola di cannabigerolo (CBG).



La cannabivarina (CBV, Figura 8) è presente in piccole quantità nella cannabis. Non ha proprietà psicoattive ed è un analogo del cannabinolo.

Figura 8 - Struttura della molecola di cannabivarina (CBV).



La cannabis viene di solito fumata, ma può essere assunta anche per via orale, a volte mescolata a tè o a cibo. La cannabis (soprattutto la marijuana) può essere mescolata e fumata con oppiacei e fenciclidina (PCP) per ottenere effetti più intensi

(Ellenhorn, 1997). Essa viene spesso assunta anche insieme ad altre sostanze, specialmente nicotina, alcol e cocaina.

Una tipica sigaretta di cannabis contiene dai 0,5 a 1,0 g di pianta di cannabis con quantità di THC variabili tra i 5 e i 150 mg. La quantità di THC assunto con il fumo viene stimato essere tra il 20 e il 70% della quantità totale, in quanto in parte viene degradato durante il processo di combustione.

La biodisponibilità del THC, ovvero la quantità di sostanza che raggiunge il circolo sanguigno una volta assunta, è molto variabile, compresa tra il 5 e il 24%. 2-3 mg di THC biodisponibile sono sufficienti per produrre degli effetti su assuntori occasionali. Fumatori di cannabis arrivano a consumare fino a 420 mg di THC al giorno. Negli studi clinici invece, dove si sperimenta l'uso terapeutico del THC, le dosi più comunemente utilizzate vanno dai 2,5 ai 20 mg (WHO, 1997).

Le conseguenze farmacologiche e tossicologiche dell'uso di cannabis sono legate non solo all'assunzione delle sostanze psicotrope in essa contenute, ma anche all'esposizione alle numerose sostanze che si producono durante la pirolisi, il processo di combustione della sigaretta. I vapori che si producono, infatti, contengono ossidi di azoto, monossido di carbonio, cianuri, nitrosammine, mentre il particolato contiene fenoli, cresoli e vari idrocarburi aromatici potenzialmente cancerogeni (WHO, 1997).

Origine e diffusione

La Cannabis Sativa è una pianta originaria dell'Asia Meridionale, la vasta regione che comprende il subcontinente indiano e l'altopiano iraniano. Questi territori furono storicamente abitati da popolazioni seminomadi che, conoscendo la canapa e utilizzandola per gli scopi più diversi, la diffusero in Europa, attraverso le loro migrazioni, già a partire dal VII secolo a.C. Nel corso del XVI secolo, la canapa si diffuse nel continente americano per la richiesta espressa dai primi insediamenti europei di avere un'importante risorsa per la produzione in loco di tessuti, filati e altri prodotti di prima necessità.

La diffusione della Cannabis sativa L. in varie regioni del mondo e la sua adattabilità a climi e ambienti differenti hanno conferito alla specie caratteristiche diverse a seconda del luogo di crescita. I botanici hanno classificato tali caratteristiche in

tre varietà di Cannabis - *Sativa*, *Indica* e *Ruderalis* - anche se dai dati chemiotassonomici, esiste un dibattito sull'effettivo numero di specie (Hillig KW e Mahlberg PG. 2004).

La cannabis sativa ha dimensioni piuttosto ragguardevoli, potendo raggiungere un'altezza fino a 4 metri. Presenta una forma slanciata con cime ampie e dilatate, internodi allungati, ramificazione apicale, foglie di colore verde chiaro, mentre la produzione di resina non è particolarmente abbondante ed il periodo di fioritura varia tra le 9 e le 12 settimane.

La cannabis indica non supera gli 1,5-2 metri di altezza, ha una forma tarchiata, le cime crescono a grappoli e si raggruppano attorno agli internodi. Il colore delle foglie è verde scuro, la produzione di resina è generosa ed il periodo di fioritura è compreso tra le 6 e le 9 settimane.

La cannabis ruderalis arriva a malapena al metro di altezza, il periodo di fioritura è molto breve, nell'ordine delle 4 settimane, e non dipende dal periodo di esposizione al sole. Quest'ultima caratteristica le permette di resistere alle basse temperature e crescere spontaneamente a latitudini più elevate. Da segnalare, inoltre, la scarsa concentrazione di THC, a favore di un più elevato contenuto di CBD rilevabile in natura (Stafford PG e Bigwood J, 1982).

Derivati

I prodotti illeciti della cannabis rientrano in tre categorie principali: la marijuana, l'hashish e la cannabis liquida (olio di cannabis). Essi presentano diverse percentuali medie di Δ^9 -THC (Tabella 2).

Le infiorescenze femminili della cannabis contengono la percentuale maggiore di Δ^9 -THC (10-12%; UNODC, 2009). Per questo motivo i produttori sono interessati quasi esclusivamente ad esse. La marijuana è il termine con cui si indica la sostanza stupefacente ottenuta dalle infiorescenze femminili essiccate delle piante di cannabis (Figura 9). La percentuale di Δ^9 -THC varia tra il 2% e il 12% (UNODC, 2009) con un contenuto medio più comune pari al 5%. Essa viene solitamente fumata da sola o miscelandola con del tabacco in un sigaro. Alternativamente, può essere ingerita per via orale, aggiungendola come ingrediente in preparati alimentari, o bevuta in infusi o tisane.

Figura 9 - Germogli di cannabis essiccati (DEA Multimedia Library).



L'hashish (Figura 10) è il nome attribuito ai prodotti ottenuti dalla lavorazione della resina di cannabis. Esso contiene una percentuale di Δ^9 -THC oscillante tra il 4% e il 21% (UNODC, 2009). Analogamente alla marijuana, l'hashish può essere fumato, sminuzzandolo e miscelandolo con del tabacco, in un sigaro, oppure ingerito direttamente per via orale. Nel corso del tempo, sono state sviluppate diverse tecniche per ottenere l'hashish. Queste tecniche si caratterizzano a seconda della località in cui viene effettuata la lavorazione. Le tecniche principali sono:

- quella dei paesi islamici, soprattutto Marocco, Libano ed Egitto, che prevede la raccolta delle piante mature che vengono battute più volte all'interno di sacchetti di materiale di diversa composizione, al fine di ottenere una polvere da pressare per la produzione di hashish commerciale.
- quella della zona del subcontinente indiano, dove si raccolgono solo i fiori delle piante. Questi vengono sfregati tra le mani e quindi, con un coltellino, si raschiano le mani. Sulla lama del coltellino rimane la resina gommosa che verrà poi venduta come hashish indiano, afgano o nepalese.
- quella olandese, che prevede la frullatura delle infiorescenze seccate e spezzettate assieme a del ghiaccio. Il materiale che ne risulta viene filtrato più volte fino ad ottenere una polvere sottile che, compressa ed essiccata, diventa hashish.

Figura 10 - Hashish (DEA Multimedia Library).



La cannabis liquida è un estratto liquido concentrato sia di materiale erboso di cannabis che di resina di cannabis. Il motivo della produzione di cannabis liquida (olio di hashish) è quello di concentrare l'ingrediente psicoattivo, il THC, presente in percentuali anche superiori al 60% (UNODC, 2009). Questo può agevolare i trafficanti ad evitare i controlli in quanto molto più materiale psicoattivo può essere contenuto in piccole quantità di prodotto. L'estrazione viene effettuata in un recipiente adatto con un solvente organico (per esempio etere di petrolio, etanolo, metanolo, acetone) a temperatura ambiente sotto agitazione, per estrazione passiva o all'ebollizione. Quando il lotto di cannabis o di resina di cannabis è presumibilmente tutto estratto, la sospensione viene filtrata ed il materiale estratto viene scartato. Questo processo può essere ripetuto numerose volte usando diversi lotti di cannabis o di resina di cannabis con lo stesso lotto di solvente di estrazione. Dopo che il lotto finale è stato estratto, il solvente viene evaporato per ottenere la consistenza dell'olio richiesta. In generale, il liquido di cannabis, prodotto dalla cannabis o dalla resina di cannabis, è marrone scuro o verde scuro e ha la consistenza di un olio denso o una consistenza pastosa (UNODC, 2009).

Un metodo utilizzato per estrarre THC dalla cannabis è anche quello per mezzo del gas butano che permette di ottenere un prodotto denominato "Butan Hash Oil" (BHO). La cannabis viene sminuzzata ed inserita in un tubo di vetro, metallo o plastica alla cui estremità è posto un filtro. Dall'estremità opposta viene spinto il butano dentro al tubo. Il gas attraversa il materiale vegetale da cui quindi viene estratto il THC che passa attraverso il filtro e cade in un recipiente. Quest'ultimo viene

quindi riscaldato, facendo evaporare il butano rimanente. Il materiale che resta nel recipiente può contenere una concentrazione di THC fino ad oltre il 90% (DEA, 2014). Questo processo è particolarmente pericoloso in quanto il gas butano, altamente infiammabile e volatile, può causare importanti esplosioni durante la procedura di estrazione. Nei Stati Uniti, soprattutto negli Stati occidentali, sono state segnalate numerosi esplosioni causate proprio dall'impiego di butano per l'estrazione di THC in laboratori clandestini (Figura 11)

Figura 11 – Fotografie di laboratori clandestini esplosi a seguito dell'impiego di butano per l'estrazione di THC (DEA - USA, 2014).



Tabella 3 - Percentuali medie di Δ^9 -THC contenuti nei derivati della cannabis.

	Marijuana	Hashish	Olio di hashish	Hash Butan Oil (BHO) "Honey"
% Δ^9-THC	2-12%	4-21%	> 60%	> 90%

Il termine sinsemilla, anche chiamata sansimiglia, si riferisce alla tecnica di coltivazione piuttosto che alla varietà genetica. La cannabis con il più elevato livello di THC è composta esclusivamente di fiori femminili che non vengono fecondati nel corso della maturità e che quindi non contengono semi. Per produrre la sinsemilla è necessario identificare le piante femminili e assicurarsi che queste non vengano esposte al polline (UNODC, 2009).

I semi di cannabis sono una fonte poco conosciuta di acidi grassi Ω -3. L'olio di semi di cannabis è un liquido trasparente giallo. Il seme contiene approssimativamente dal 29% al 34% in peso di olio. 100 g di olio di semi di cannabis contengono

circa 19 g di acido alfa-linoleico. Il rapporto di circa 3:1 di acidi grassi Ω -6 e Ω -3 rende l'olio di semi di cannabis un nutrimento di alta qualità. Tuttavia, a causa della elevata presenza di acidi grassi insaturi, questo olio tende ad irrancidire rapidamente, se non viene conservato in un luogo fresco ed al buio. Anche se il seme è racchiuso nel bracteolo, che è la parte della pianta con la più elevata quantità di tricomi ghiandolari, quindi la più elevata concentrazione di THC, i semi stessi non contengono THC. Tuttavia, possono essere contaminati con materiale della cannabis (per esempio, infiorescenze, resina) dando quantità rilevabili di THC (UNODC, 2009).

Nel corso degli ultimi quarant'anni, gli incroci tra Cannabis Sativa e Cannabis Indica hanno dato origine a diverse varietà di cannabis:

- la Haze, originaria della California, è stata prodotta a partire dagli anni '70 incrociando piante di cannabis provenienti dalla Colombia, dalla Thailandia e dalla Giamaica. Secondo quanto riferito dai consumatori, l'effetto conseguente il consumo di questo tipo di cannabis sarebbe molto intenso.
- la Skunk è stata creata negli anni '80 grazie alla fusione di piante provenienti dalla Colombia, dal Messico e dall'Afghanistan. Il contenuto di THC è stimato intorno al 10-12% e sembra avere una potenza variabile a seconda che si tratti di un incrocio "indica dominante" (effetto corporeo rilassante) o "sativa dominante" (effetto euforizzante). La Skunk (Figura 12) possiede inoltre un caratteristico odore pungente (Atha MJ, 1997). Molto probabilmente è stata chiamata in questo modo poiché la traduzione letterale del termine inglese Skunk significa appunto "puzzola".
- la White Widow (Figura 12) è una varietà di cannabis ottenuta nel 1995 in una serra olandese di una società privata. La qualità, che si distingue per l'elevato contenuto di THC, oltre che per il colore delle sue foglie che diventano bianche durante il periodo della fioritura, è ottenuta dall'incrocio tra piante brasiliane e indiane.

Figura 12 - Varietà di Cannabis Skunk (sinistra) e White Widow (destra) a confronto (DEA Multimedia Library).



Produzione e vendita

La cannabis è una pianta molto adattabile a suoli e condizioni climatiche differenti (Duke J, 1983) (Figura 13). Essa preferisce terreni franchi, composti da una percentuale di sabbia (dal 35 al 55%), che permette la circolazione idrica, l'ossigenazione e la ramificazione delle radici, di argilla (dal 10 al 25%), capace di mantenere un'umidità sufficiente nei periodi asciutti e trattenere i nutrienti, e di limo (dal 25 al 45%). La cannabis è in grado di tollerare un range di precipitazioni dai 30 ai 400 cm all'anno, una temperatura media annuale compresa tra i 6 e i 27°C e un valore di pH tra 4.5 e 8.2.

La maggior parte della coltivazione di cannabis al mondo avviene ancora all'aperto ed in genere, ma non necessariamente, a partire dai semi. La coltivazione di sinsemilla all'aperto viene effettuata identificando e distruggendo le piante maschili prima dell'impollinazione, oppure utilizzando femmine ermafrodite indotte artificialmente. Far crescere la cannabis a partire dai semi significa che metà del raccolto potrebbe essere costituito da piante maschili non desiderate. Nella coltivazione intensiva in serra questo viene, in genere, evitato, attraverso la clonazione. La clonazione e la produzione al coperto vanno di pari passo.

La produzione al coperto è più frequente in paesi tecnologicamente avanzati, dove vengono in genere utilizzati grossi seminterrati o fabbriche chiuse. Una o più stanze nelle abitazioni o in altre dimore vengono di frequente convertite in stanze dove far crescere le piante, utilizzando spesso tecniche idroponiche, ossia coltivazione in soluzioni nutrienti invece che nel suolo.

Nel suolo, il pH ottimale per la pianta è 6.5-7.2. Nella coltivazione idroponica, la soluzione nutriente è nella sua condizione ottimale ad un pH compreso tra 5.2 e 5.8, il che rende la cannabis ben adatta alla coltivazione idroponica e quindi al coperto, poiché questi valori di pH contrastano la maggior parte dei batteri e dei funghi.

La cannabis industriale viene coltivata e prodotta per ottenere i suoi semi e le sue fibre. Comprende diverse varietà di Cannabis sativa, specifiche per usi agricoli e industriali ed è caratterizzata da un basso contenuto di THC e da un elevato contenuto di cannabidiolo (CBD). Nella maggior parte dei paesi europei, il limite legale massimo di contenuto di THC nelle fibre è pari allo 0.2%. La raccolta delle fibre avviene alla fine della fioritura delle piante femminili e prima della formazione dei semi. La fioritura in genere ha inizio quando le ore di buio sono superiori a 11 al giorno. Il ciclo della fioritura può durare ovunque tra le 4 e le 12 settimane, a seconda della varietà e delle condizioni ambientali. I tempi della fioritura riportati dalle compagnie di semi generalmente si riferiscono al momento necessario al fiore per crescere dal seme. Un buon segno di maturazione è il colore degli stigmi, struttura simile ad una peluria. Non appena il fiore matura, questi in genere si raggrinzano e diventano marroni. Quando all'incirca il 75% degli stigmi è marrone, le piante sono pronte per la raccolta.

Nel periodo 2009-2014, la coltivazione di piante di cannabis è stata segnalata alle Nazioni Unite (UNODC) da 129 paesi, ben oltre i 49 paesi (per lo più in Asia e nelle Americhe) che hanno riportato la coltivazione del papavero da oppio e i 7 paesi (nelle Americhe) che hanno riferito coltivazioni di cocaina. Secondo le ultime stime dell'UNODC, in termini di superficie, la cannabis è anche la coltura di droga più estesamente coltivata, con una produzione mondiale di marijuana che varia tra le 13.300 e le 66.100 tonnellate, e una produzione di hashish che varia tra le 2.200 e le 9.900 tonnellate (UNODC, 2015). L'estensione e i trend della coltivazione di cannabis sono, tuttavia, difficile da valutare, dato che non esistono misurazioni sistematiche e visto che la cannabis è coltivabile in quasi tutti i Paesi del mondo (Tabella 4). Infatti, oltre a poter essere coltivata in grandi spazi aperti, essa può crescere anche in serra grazie alla luce proveniente da lampade elettriche e all'acqua somministrata dal coltivatore.

Figura 13 - Aree climatologicamente adatte a coltivare la cannabis in esterno (UNODC, World Drug Report 2009).

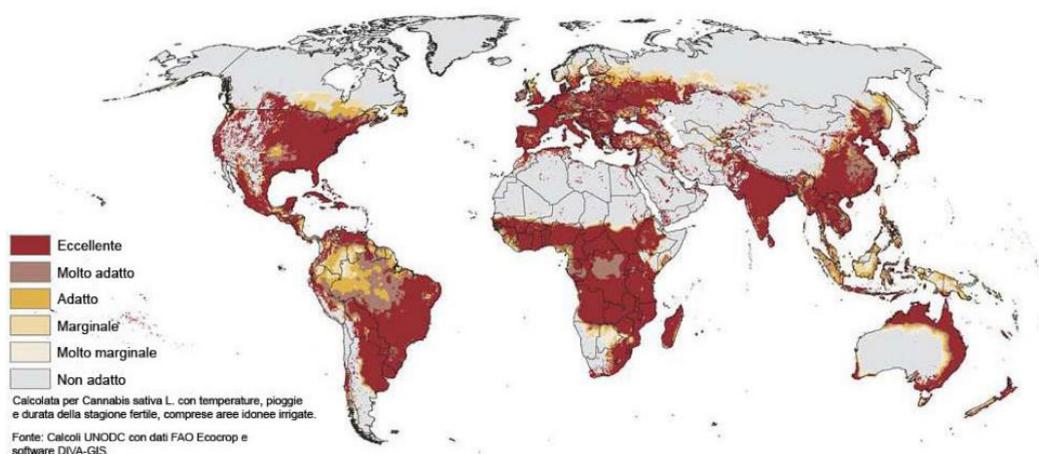


Tabella 4 - Informazioni disponibili sulla produzione di cannabis nei principali Paesi produttori nel 2008 o altri anni quando menzionati (UNODC, 2009 e 2010 e riferimenti in essi contenuti).

Paese (ettari)	Area coltivata (ettari)	Area sradicata (ettari)	Area di raccolta (t)	Produzione di cannabis
Marocco	60.000		60.000	43.850
Messico		21.357/27.806 (2007)	8.900 (2007) 12.000 (2010)	27.806 (2007) 15.800(2008)
Paraguay	6.000	1.963 (2007)	6.000	16.500
Kazakhstan	329.627 (1999)			3.000 – 6.000
Sud Africa	2.000		2.000	
Colombia	5.000 (2006)			4.000 (2006)
USA		7,6 milioni di piante outdoor/451.000 piante indoor (2010)		3.149/7.349
Canada	1.399 – 3.498			
Olanda		851.510 piante (2009) 1.053.368 piante (2010)		99.625
Libano	3.500		3.500	
Totale	406.000			109.628

Tra il 2009 ed il 2014, la coltivazione della pianta di cannabis si è concentrata soprattutto in Albania, Colombia, Jamaica, Olanda e Paraguay. Per lo stesso periodo è stato evidenziato che i Paesi maggiori produttori di resina di cannabis continuano ad essere il Marocco, l’Afghanistan, il Libano, l’India ed il Pakistan (UNODC, 2016). Secondo il World Drug Report 2016, le Americhe, ed in particolare il Nord America, risultano essere la maggior area importatrice di cannabis, con circa i 3 quarti di cannabis sequestrata in tutto il mondo. La maggior quantità di resina di cannabis, invece, risulta essere stata sequestrata nell’Europa centrale e occidentale, soprattutto in Spagna. In generale, secondo la Direzione Centrale per i Servizi Antidroga (2016), proprio grazie ai progressi ottenuti con le nuove tecniche intensive di coltivazione della pianta di cannabis e con l’uso di varietà geneticamente modificate di piante, i raccolti annuali si sono intensificati raggiungendo sempre maggiori concentrazioni di THC (DCSA, 2016; WDR, 2015; Cavazos-Rehg PA et al. 2016).

Internet va confermandosi, inoltre, quale strumento agevolatore per la coltivazione della cannabis, fornendo accesso al know-how e a quei siti nei quali sono in vendita attrezzature di coltivazione e sementi (DCSA, 2016; EMCDDA, 2015).

Nel 2015, il prezzo di vendita al dettaglio tipico per la resina di cannabis nell’Unione Europea era riportato come variabile tra i 9 e i 12 euro per grammo, mentre il prezzo della marijuana ha oscillato tra i 7 e gli 11 euro per grammo (EMCDDA, 2016). Secondo la Relazione annuale al Parlamento sulle Droghe e le Tossicodipendenze (DPA, 2015), in Italia il prezzo dell’hashish varia da 8,8 a 12,8 euro per grammo, mentre il prezzo della marijuana varia da 7,5 a 8,9 euro per grammo.

Bibliografia

- Adams R, Hunt, M, Clark J. (1940) Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. *I. J. Am. Chem. Soc.* 62, 196–199
- Atha MJ. (1997). (Independent Drug Monitoring Unit), Types of Cannabis Available in the United Kingdom (UK)
- Barrett ML, Gordon D and Evans FJ. Isolation from cannabis sativa L. of cannflavin-a novel inhibitor of prostaglandin production. *Biochemical Pharmacology* Volume 34, Issue 11, 1 June 1985, Pages 2019-2024
- Brenneisen R. (2007) Chemistry and analysis of phytocannabinoids and other cannabis constituents. In “Marijuana and the Cannabinoids”. *Marijuana and the Cannabinoids, Forensic Science And Medicine*, 2007, 17-49, DOI: 10.1007/978-1-59259-947-9_2 Edited by Mahmoud A.E ISohly. Humana Press Inc
- Cascio MG, Gauson LA, Stevenson LA et al. Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent α 2-adrenoceptor agonist and moderately potent 5ht receptor antagonist. *British Journal of Pharmacology*, Volume 159 Issue 1, Pages 129 – 141. 2009
- Cavazos-Rehg PA, Sowles SJ, Krauss MJ, Agbonavbare V, Grucza R, Bierut L., A content analysis of tweets about high-potency marijuana, *Drug Alcohol Depend.* 2016 Jul 4
- Cronquist Arthur. (1981). *An Integrated System of Classification of Flowering Plants*
- Drug Enforcement Administration, United States Department of Justice, Demand Reduction Section, 2014
- DCSA - Direzione Centrale Servizi Antidroga, *Relazione annuale antidroga*, 2016
- DPA - Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, *Relazione annuale al Parlamento sulle Droghe e le Tossicodipendenze*, 2015
- Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Reis Marques T, Handley R, Luzi S, Russo M, Paparelli A, Butt A, Stilo SA, Wiffen B, Powell J, Murray RM. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry* (2009) 195: 488-491
- Duke J. *Handbook of Energy Crops*, NewCROPS, 1983
- Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J. *Ellenhorn’s Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1997, p. 394
- ElSohly MA and Slade D. (2005) Chemical constituents of marijuana: The complex mixture of natural cannabinoids. *Minireview. Life Sciences*. Volume 78, Issue 5, Pages 539-548
- EMCDDA, *European Drug Report*, 2016
- EMCDDA, *Perspectives on drugs - New developments in Europe’s cannabis market*, 2015
- Gaoni Y & Mecbonlam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Amer. Chem. Soc.* 86:1646-7, 1964
- Grotenhermen F, Russo E. Cannabis and cannabinoids: pharmacology, toxicology, and therapeutic potential. *Apr* 15, 2002

- Gilman AG, Goodman LS, Gilman A. (eds.). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc., p. 560. (1985)
- Hautveit G, Wold JK. Some carbohydrates of low molecular weight present in *Cannabis sativa* L. Carbohydrate Research. Volume 29, Issue 2, August 1973, Pages 325-329
- Hendriks H, Malingré TM, Batterman S, Bos R. Alkanes of the essential oil of *Cannabis sativa*. Phytochemistry. Volume 16, Issue 6, 1977, Pages 719-721
- Hillig KW and Mahlberg PG. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in *Cannabis* (Cannabaceae). American Journal of Botany. 2004;91:966-975
- Klein FK, Henry Rapoport H, Elliott HW. Cannabis Alkaloids. Nature 232, 258 - 259 (23 July 1971)
- Mechoulam, R. and Shvo, Y. (1963) Hashish I. The structure of cannabidiol. Tetrahedron 19, 2073–2078
- Mechoulam R. Chapter 2 Alkaloids in *Cannabis Sativa* L. The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology. Volume 34, 1989, Pages 77-93
- Morgan CJA, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. The British Journal of Psychiatry (2008) 192, 306–307
- Novak J, Zitterl-Eglseer K, Deans SG, Franz CM. Essential oils of different cultivars of *Cannabis sativa* L. and their antimicrobial activity. Flavor and Fragrance Journal. 2001. Volume 16 Issue 4, Pages 259 – 262
- Reynolds JEF, Prasad AB. (eds.) Martindale-The Extra Pharmacopoeia. 28th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1982, p. 354
- Ross SA, ElSohly HN, ElKashoury EA, Mahmoud A. ElSohly MA. Fatty Acids of Cannabis Seeds. Phytochemical Analysis. Volume 7, Issue 6, Pages 279–283. 1996 John Wiley & Sons, Ltd
- Scuderi C, Filippis DD, Iuvone T, Blasio A, Steardo A, Esposito G. Cannabidiol in medicine: a review of its therapeutic potential in CNS disorders. Phytother Res. 2009 May;23(5):597-602
- Seri C. Cannabis e derivati, in Serpelloni G., Diana M.; Gomma M.; Rimondo C., Cannabis e danni alla salute, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2011
- Seri C., Bellamoli E., Serpelloni G., Cannabinoidi esogeni: i fitocannabinoidi, in Serpelloni G., Diana M.; Gomma M.; Rimondo C., Cannabis e danni alla salute, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2011
- Stafford PG, Bigwood J. (1982). Psychedelics encyclopedia
- UNODC, World Drug Report 2009
- UNODC, World Drug Report 2010
- UNODC, World Drug Report 2015
- UNODC, World Drug Report 2016
- WDR 2015 ed AWF SOC “FP Cannabis Analysis Group Meeting” ottobre 2015, relazione Direttore Sezione Analisi Operativa
- Wollner H, Matchett J, Levine J, Loewe S. (1942) Isolation of a physiologically active tetrahydrocannabinol from *Cannabis sativa* resin. J. Am. Chem. Soc., 1942, 64 (1), pp 26–29
- World Health Organization, 1997. Cannabis: a health perspective and research agenda

Sitografia

https://www.dea.gov/pr/multimedia-library/image-gallery/images_marijuana.shtml

<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis>

<http://www.pfaf.org/database/plants.php?Cannabis+sativa>

<http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/taxon.pl?8862>

NRCS (accessed August 2014), Natural Resources Conservation Service. United States Department of Agriculture. <http://plants.usda.gov/java/ClassificationServlet?source=display&classid=CANNA>

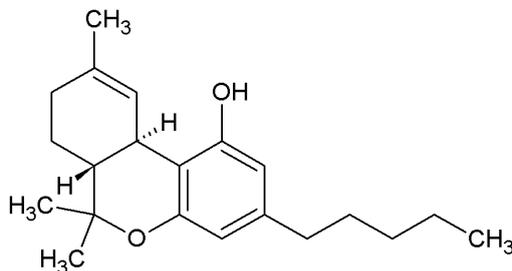
2.2 I cannabinoidi sintetici

La ricerca sui cannabinoidi

I fitocannabinoidi sono stati usati per anni nel trattamento di numerosi condizioni mediche, quali malesseri generalizzati e disturbi come dolore, nausea, spasmi muscolari, ecc. Negli anni '90, con la scoperta dei recettori cannabinoidi ai quali il THC si lega (CB1 e CB2) e la successiva identificazione del ligando endogeno, l'anandamide, la ricerca sul possibile meccanismo d'azione dei cannabinoidi, sia esogeni che endogeni, ha subito un'accelerazione. L'interesse è stato dimostrato anche da parte della chimica medicinale che ha cercato di individuare, attraverso studi di relazione struttura-attività (SAR), delle molecole di sintesi in grado di mimare gli effetti dei cannabinoidi. L'obiettivo era quello di progettare e sintetizzare molecole che conservassero le proprietà potenzialmente terapeutiche del THC, privandole però dei suoi tipici effetti indesiderati, inclusi quelli relativi alla capacità di sviluppare dipendenza (Seri C et al., 2011).

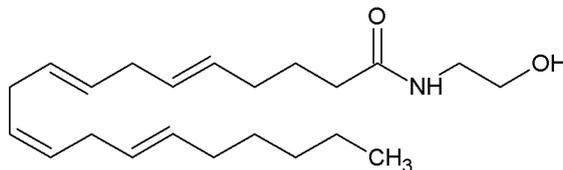
I primi tentativi di sintesi si sono orientati verso la preparazione di molecole del tutto analoghe al THC. Tra queste, il nabilone (attualmente in commercio) ed il composto HU-210. Successivamente, si è assistito ad una evoluzione delle caratteristiche strutturali delle molecole, a seguito dell'introduzione di ipotesi di farmacoforo: si è cercato, cioè, di individuare quali fossero i punti, nella molecola del THC, importanti nell'interazione con il suo recettore cannabinoide CB1 e di riprodurre queste porzioni di molecola in modo analogo su nuove molecole di sintesi che si discostassero dalla classica struttura tricyclica benzopirana, tipica dello scheletro del THC (Figura 1).

Figura 1 - Struttura tricyclica benzopiranic e numerazione degli atomi di carbonio del THC ($C_{21}H_{30}O_2$).



L'ipotesi iniziale prevedeva tre siti di interazione tra il THC e il recettore CB1, individuabili nella posizione C-9 dell'anello cicloesenoico del THC, nell'ossidril fenolico e nella zona lipofila, costituita dalla catena laterale a cinque atomi di carbonio, in posizione C-3 (Wiley et al. 1998 e riferimenti in esso contenuti). La scoperta dell'anandamide (Figura 2), la molecola prodotta dal nostro organismo e specifica per i recettori cannabinoidi, ha messo in discussione questo modello, che però risulta ancora valido per comprendere l'attività di numerosi cannabinoidi sintetici sviluppati nei laboratori di ricerca nel corso degli anni, anche in considerazione del fatto che l'anandamide possiede una struttura flessibile che può ancora "adattarsi" a questo modello recettoriale. Si può cioè ipotizzare che i tre siti di interazione potrebbero corrispondere alla porzione olefinica dell'anandamide, alla sua porzione etanolamminica ed infine alla catena laterale lipofila, presente anche nei fitocannabinoidi e nei cannabinoidi sintetici (Wiley et al. 1998 e riferimenti in esso contenuti).

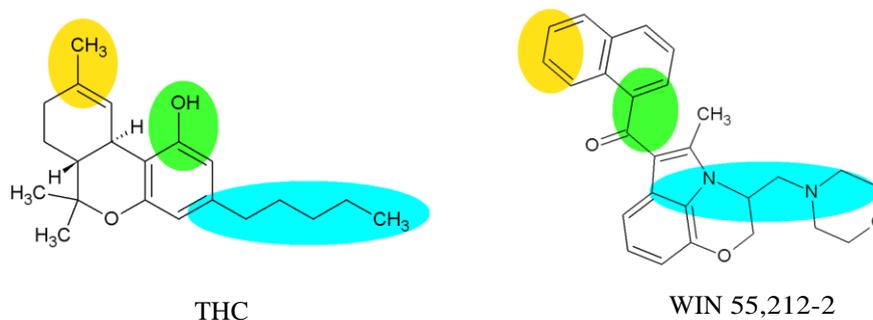
Figura 2 – Anandamide ($C_{22}H_{37}NO_2$).



Come si può osservare in Figura 3, quando si è passati a strutture diverse dallo scheletro tipico del THC, come ad esempio agli amminoalchilindoli dei quali il WIN-55,212-2 può considerarsi il capostipite, è possibile riconoscere nuovamente i tre siti di interazione con il recettore. Come suggerito in una pubblicazione del

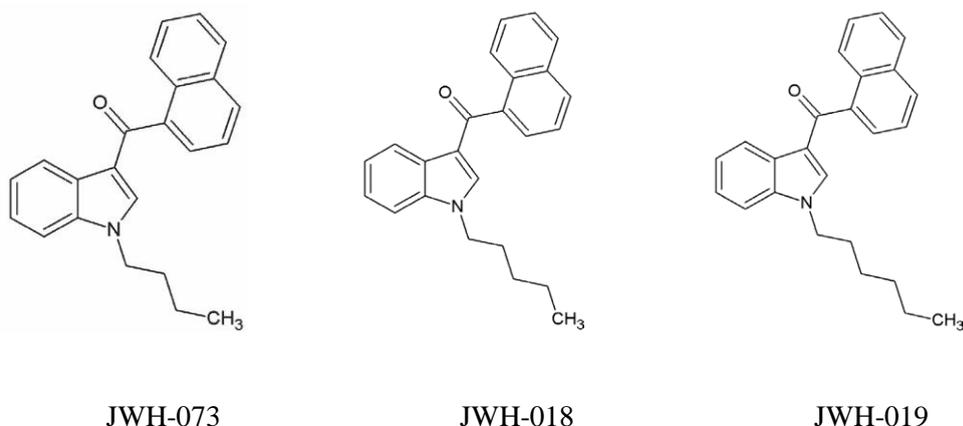
1994 (Huffman et al. 1994), i siti sono riconoscibili nella posizione C-7 all'anello naftalenico, nel gruppo carbonilico e nella catena laterale lipofila del WIN-55,212-2. La catena lipofila, oltre che nel THC, è presente anche nell'anandamide. Questa porzione si è dimostrata molto importante nella modulazione della potenza di questa classe di cannabinoidi sintetici.

Figura 3 - Molecola del THC e del WIN-55,212-2 e analogie strutturali. I tre possibili siti di interazione con il recettore sono rappresentati in giallo per la posizione C-9 dell'anello cicloesenico del THC e la posizione C-7 all'anello naftalenico nel WIN-55,212-2; in verde rispettivamente l'ossidrilico fenolico e il gruppo carbonilico; in azzurro la zona lipofila costituita dalla catena laterale in posizione C-3, a cinque atomi di carbonio per il THC e la catena laterale lipofila nel WIN-55,212-2 (Wiley JL et al. 1998).



Uno studio dell'attività in vitro di alcuni cannabinoidi sintetici appartenenti alla serie alchilamminoindolica è stato realizzato da Wiley e collaboratori (Wiley et al. 1998). Numerosi derivati con struttura analoga al WIN-55,212-2, sono stati sintetizzati e testati. Tra questi, il JWH-073, il JWH-018 e il JWH-019 (Figura 4) sono quelli che hanno mostrato attività cannabimimetica.

Figura 4 - Strutture a scheletro amminoalchilindolico del JWH-073, del JWH-018 e del JWH-019.



Le potenze in esperimenti di binding (ovvero, esperimenti nei quali si misura l'entità del legame tra le molecole in studio ed il recettore) sono riportate in Tabella 1 dalla quale si può osservare che i derivati sintetici chiamati "JWH" mostrano un'affinità per il recettore CB1 circa 2,5 volte superiore rispetto al WIN 55,212-2 e quattro volte superiore rispetto al THC. In questi prodotti, le catene alchiliche hanno lunghezze che vanno dai 4 ai 6 atomi di carbonio. La pubblicazione riporta, invece, potenze nettamente inferiori per derivati con catene più corte o più lunghe, confermando l'importanza di questa porzione di molecola nell'interazione con il recettore.

Tabella 1 - Affinità (binding sui recettori CB1) e potenza in vivo del THC e di alcuni cannabinoidi sintetici. Le attività in vivo sono state misurate con esperimenti su modelli animali, quali la soppressione dell'attività spontanea (SA); la temperatura rettale (TR) espressa come differenza di temperatura prima e dopo la somministrazione del cannabinoide; la % di massimo effetto antinocicettivo nel test "tail-flick" (MPE) (Wiley JL et al. 1998).

Molecola	Ki (nM)	SA	TR ($\Delta^{\circ}\text{C}$)	MPE
THC	41	0.92	2.5	2.7
WIN 55,212-2	24	0.19	1.5	1.4
JWH-073	8.9 \pm 1.8	0.34	3.3	1.3
JWH-018	9 \pm 5	0.44	1.7	~0.09
JWH-019	9.8 \pm 2	0.96	1.5	0.73

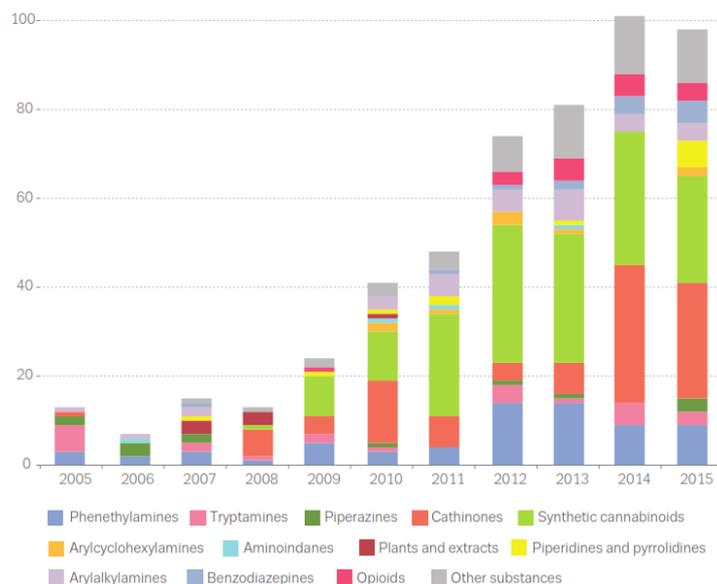
Per quanto riguarda l'attività in vivo misurata in esperimenti su modelli animali (ratto e topo), sia il THC che il WIN 55,212-2 mostrano un profilo caratteristico dei cannabinoidi che include la soppressione dell'attività spontanea, l'effetto antinocicettivo e l'ipotermia, tutte attività dove il WIN 55,212-2 mostra una potenza superiore rispetto al THC (Seri C et al., 2011).

Nuove droghe e cannabinoidi sintetici

Negli ultimi anni si è assistito ad un fenomeno del tutto nuovo che ha rivoluzionato le tendenze giovanili, e non solo, rispetto all'uso di droghe. Alle sostanze comunemente utilizzate per lo "sballo", si sono aggiunte le molecole di sintesi, quelle cioè preparate artificialmente in laboratorio, denominate Nuove Sostanze Psicoattive (NPS) (Serpelloni G, 2013a). Le NPS rappresentano un gruppo molto ampio di molecole, principalmente di natura sintetica, caratterizzate da proprietà farmacologiche e tossicologiche particolarmente pericolose per la salute dei consumatori (Serpelloni G, 2013a; EMCDDA, 2015; UNODC, 2013). La comparsa delle NPS negli ultimi anni rappresenta un fenomeno che sta assumendo dimensioni sempre più imponenti e che interessa tutto il mondo, Italia compresa, rappresentando un problema emergente a livello internazionale, tanto che le Nazioni Unite, l'International Narcotics Control Board e l'Unione Europea stanno dedicando grande attenzione a quella che viene presentata come una nuova minaccia per la salute pubblica (UNODC, 2013 e 2014; INCB, 2015, EMCDDA, 2015).

Secondo le stime dell'Osservatorio Europeo sulle Droghe di Lisbona (EMCDDA) e quelle dell'EURPOL (2015), solo nel 2015 sono state 98 le Nuove Sostanze Psicoattive segnalate dai Paesi Membri, portando a oltre 560 le NPS registrate dal 2005. I principali gruppi di NPS segnalati sono stati cannabinoidi e catinoni sintetici, fenetilammine, piperazine, triptamine, piperidine e oppioidi sintetici.

Figura 5 - Numero di Nuove Sostanze Psicoattive segnalate per la prima volta al Sistema di Allerta europeo, classificate per categoria (2005 – 2015), (EMCDDA-EUROPOL, 2015).



Per quanto riguarda l'Italia, dal 2009, il Sistema Nazionale di Allerta Precoce per le droghe del Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri ha eseguito un monitoraggio costante della comparsa di NPS sul territorio italiano. Attraverso segnalazioni provenienti dai centri collaborativi del Sistema di Allerta (laboratori, pronto soccorso, tossicologie forensi, Forze dell'Ordine, centri antiveleno, ecc.) e dall'EMCDDA, è stato possibile registrare circa 500 nuove sostanze psicoattive. In Italia, sono stati anche rilevati anche circa 200 casi di intossicazione acuta correlati all'assunzione di NPS che hanno avuto bisogno di cure intensive presso il pronto soccorso (Serpelloni G, 2013a). Tali fenomeni sono stati ampiamente registrati anche in Europa e in altri Paesi oltre oceano.

L'evoluzione del fenomeno delle NPS ha condotto alla comparsa sul mercato di molecole di sintesi con attività sul recettore CB1, ovvero proprio i cannabinoidi sintetici. I consumatori spesso ritengono di assumere dei prodotti naturali molto potenti, simili alla cannabis, mentre in realtà la loro attività psicotropa è dovuta alla presenza di molecole di sintesi. Tra i cannabinoidi sintetici, alla fine del 2008, quando ci fu l'esplosione del fenomeno in Europa e nel mondo, i più comunemente riscontrati in diverse miscele vegetali, definite anche "herbal mixture" o

“herbal blend”, sono stati il JWH-018 e il JWH-073, molecole di sintesi che vengono aggiunte alle miscele stesse (Serpelloni G., 2013a). Successivamente, numerosi altri cannabinoidi sintetici sono stati immessi sul mercato, come ad esempio JWH-200, JWH-250, JWH-122, 5F-THJ, 5F-THJ-018, THJ-018, A-796,260, A-834,735, CUMYL-BICA, CUMYL-PINACA, RCS-3, trans-CP 47,497-C8, LS-91297, 5-Cl-MN-24, 5F-APINACA, 5F-AB-144, 5F-ABICA, 5F-NPB-22, 5F-ADBICA, 5F-SDB-006, 5F-ADB, FUBINIMA, AM-678 e tante altre (EMCDDA, 2015, EMCDDA-EUROPOL, 2015; Serpelloni G, 2013b).

Figura 6 - Strutture del JWH-200, del JWH-250 e del JWH-122, analoghi del JWH-018.

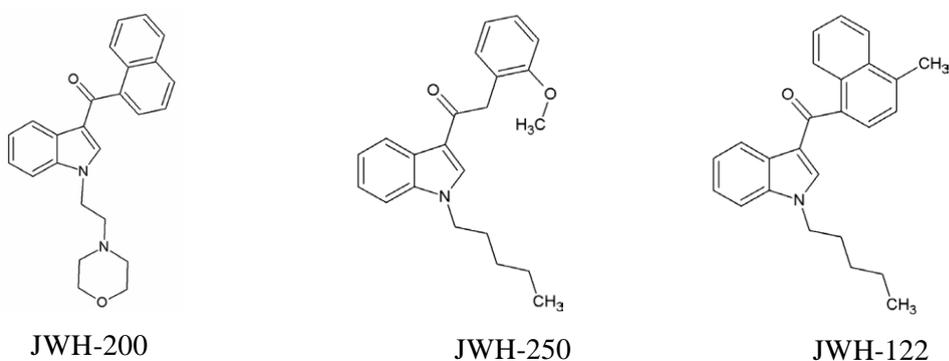
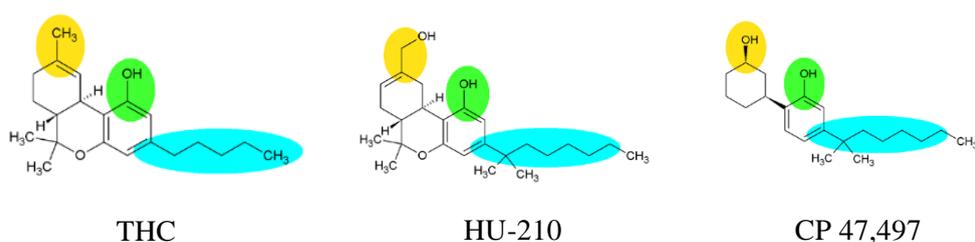


Figura 7 - Analogie strutturali tra THC e i cannabinoidi sintetici HU-210 e CP 47,497.



L'attività farmacologica dei cannabinoidi sintetici sopra riportati è analoga a quella del JWH-018 e del JWH-073 (Huffmann et al., 2009; Aung et al., 2000). Pertanto, gli effetti sull'organismo umano prodotti sono simili a quelli che si manifestano nel caso di assunzione di prodotti “herbal mixture” contenenti JWH-018 e JWH-073.

Come precedentemente riportato, l'attività in vitro del JWH-018 e dei suoi analoghi JWH-073 e JWH-019 risulta essere superiore a quella del Δ^9 -THC (Tabella 1, Wiley JL et al.1998). Analogamente, il CP 47,497 mostra attività agonista sui recettori CB1 dalle 3 alle 28 volte superiore a quella del Δ^9 -THC (Weissman A et al., 1982).

Infine, a causa della capacità dei cannabinoidi sintetici individuati di agire come agonisti sui recettori CB1 (Atwood BK et al., 2010), è possibile sviluppare facilmente tolleranza a queste molecole.

Questi cannabinoidi sintetici, una volta sintetizzati, vengono dissolti in etanolo o acetone e spruzzati su materiale vegetale che viene quindi venduto in bustine come incenso, profumatore per ambiente a base di erbe, pot-pourri. Generalmente, sulle bustine viene apposta un'etichetta in cui si indica che il materiale "non è per uso umano". Questi prodotti vengono venduti con i nomi più svariati, tra cui "Spice," "K2," "Black Mamba," "Scooby Snax" ecc. (Cooper, 2016). I componenti chimici e le concentrazioni dei composti variano all'interno della singola bustina e anche tra bustine dello stesso tipo (Seely KA et al., 2013; Vardakou I et al., 2010; Lindigkate R et al., 2009.)

Figura 8 - Esempi di prodotti tipo "Spice" disponibili all'acquisto su Internet (Serpelloni G, 2013).



Effetti dei cannabinoidi sintetici sull'organismo

I cannabinoidi sintetici, come la maggior parte delle NPS, erano stati originariamente sviluppati per scopi di ricerca. Pertanto, molti dei metodi di sintesi per ottenere i composti sono stati pubblicati in letteratura, mettendo a disposizione di veri

e propri “chimici clandestini” importanti informazioni per la loro produzione a fini commerciali (Baumann MH et al., 2014). E’ importante osservare che nessuna delle molecole sopra descritte è stata progredita in fase di sviluppo farmaceutico e che spesso non sono disponibili in letteratura i dati di tossicità associati all’uso di tali sostanze, come invece richiesto da qualsiasi studio clinico e preclinico. Esiste quindi un effettivo rischio che si manifestino effetti non noti, inclusi effetti tossici, in seguito all’assunzione di queste molecole, effetti che sono stati realmente riscontrati in numerosi casi di intossicazione in Italia, in Europa e nel resto del mondo, come di seguito riportato.

I cannabinoidi sintetici vengono generalmente assunti per via respiratoria attraverso il consumo di sigarette contenenti sostanza vegetale o polvere a cui vengono aggiunte tali molecole di sintesi. Gli effetti dei cannabinoidi sintetici sono simili, quando non superiori, a quelli provocati dal consumo di cannabis. La loro assunzione, infatti, genera, dopo soli dieci minuti, congiuntivite, tachicardia, xerostomia e una alterazione della percezione e dell’umore, effetti che perdurano per circa sei ore (Serpelloni G, 2013a). In Germania, dal 2009, sono stati registrati numerosi casi di soggetti giunti in pronto soccorso dopo il consumo di “herbal mixture” con disturbi del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso, quali tachicardia e temporanea perdita di conoscenza. In alcuni casi sono stati registrati effetti quali agitazione psicomotoria, attacchi di panico e stati confusionali, convulsioni. Casi simili sono stati registrati in Svezia, Austria, Romania e Italia, dove circa 50 casi di intossicazione sono stati registrati dal 2010 (DPA, Relazione al Parlamento 2015). Casi di gravi effetti cardiovascolari (es. sindrome coronarica acuta, bradicardia grave e prolungata) e neuro-comportamentali (es. psicosi acute) sono ormai già riportati nella letteratura scientifica e riscontrati anche nella casistica italiana (Serpelloni G, 2013a; DPA, 2015).

Gli ultimi anni hanno visto un forte incremento di eventi avversi correlati all’assunzione di NPS, incluse intossicazioni di massa, decessi, diffusione di infezioni associate al loro uso. Dal 2014, sono state 34 le allerte sanitarie attivate dal Sistema di Allerta europeo di Lisbona collegate al consumo di NPS (EMCDDA, 2016b; EMCDDA, 2016c).

Case report e studi retrospettivi di intossicazioni acute correlate all'assunzione di cannabinoidi sintetici indicano che queste molecole sono in grado di generare numerosi effetti negativi a livello psicologico e psichiatrico, effetti che variano in durata e gravità (Hermanns-Clausen M et al., 2013). Sono stati segnalati anche effetti gravi quali psicosi (Meijer KA et al., 2014), depressioni respiratoria (Jinwala FN et al., 2012), infarto (Mir A et al., 2011; Davis C et al., 2015), nefrotossicità (Bhanushali GK et al., 2013), problemi gastrointestinali inclusa iperemesi (Sevinc MM et al., 2015), grave rabdomiolisi (Sweeney B et al., 2015) e ischemia cerebrale (Takematsu M et al., 2014).

Le differenze di effetti causati dalla cannabis o dai cannabinoidi sintetici si spiegano con i diversi profili farmacologici tra cannabinoidi sintetici (e metaboliti) e THC (e metaboliti): molti cannabinoidi sintetici hanno una affinità recettoriale con i recettori CB1 più forte rispetto al THC e ciò potrebbe spiegare gli effetti sul sistema nervoso centrale e su quello periferico (Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend.* 2014). Inoltre, alcuni cannabinoidi sintetici si legano a recettori non cannabinoidi (Baumann MH et al., 2014) contribuendo, almeno in parte, alle conseguenze psicologiche e comportamentali riportate in letteratura (Cooper, 2016). E' difficile comprendere fino a che punto i cannabinoidi sintetici sono responsabili di determinati effetti poiché molti pazienti presentano condizioni psichiatriche e mediche precedenti e/o consumano già altre sostanze che possono variare l'intensità degli effetti. Aggiungendo questo aspetto alla variabilità dei cannabinoidi sintetici e alla mancanza di screening tossicologici, determinare l'uso di tali molecole dipende spesso dalle circostanze e dal riferito del paziente (Lapoint J et al., 2011).

Alcuni studi condotti in vivo in Italia hanno interessatamente evidenziato alcuni effetti causati da diversi tipi di cannabinoidi sintetici assunti in associazione (Osato A et al., 2016; Canazza I et al., 2015). Ad esempio, investigando l'attività farmacologica in vivo dei cannabinoidi sintetici JWH-250 e JWH-073 somministrati contemporaneamente in modello animale (topi CD1) e dei cannabinoidi AKB48 e 5F-AKB48, si è visto che le due coppie di molecole provocano ipotermia, aumento della soglia del dolore a stimolo termico e meccanico, catalessia,

ridotta attività motoria, compromissione della risposta a stimoli visivi, acustici e tattili, convulsioni, mioclonia e forte aggressività (Ossato A. et al., 2016; Canazza I et al., 2015). Ciò documenta quindi gli effetti dannosi che la loro assunzione congiunta può causare all'organismo.

La disponibilità dei cannabinoidi sintetici via Internet

Prima che i cannabinoidi sintetici venissero inseriti nelle Tabelle delle sostanze stupefacenti e rese illegali, in Italia come all'estero, essi venivano generalmente commercializzati come sostituti legali della cannabis e utilizzati per evitare di risultare positivi agli screening tossicologici (Fattore L et al., 2011). Inizialmente, i cannabinoidi sintetici venivano venduti negli smart shop; successivamente, grazie anche alla modifica del loro status legale che li rendeva illegali e che quindi ne contrastava la libera vendita (Serpelloni G, 2013), il loro commercio si è spostato su Internet, attraverso cui la loro diffusione ha subito un enorme incremento, anche grazie anche alla facilità con cui nuovi composti emergono con strutture chimiche minimamente diverse da quelli illegali ma sufficienti per essere considerate molecole legali e aggirare quindi i bandi nazionali, europei ed internazionali (Serpelloni G., 2013; Cooper ZD, 2016; US-DEA, 2014).

Negli ultimi 5 anni, i cannabinoidi sintetici hanno iniziato ad essere venduti anche sotto forma di “sostanze per la ricerca”, in varie forme, e principalmente via Internet attraverso siti web di diverso tipo: dai siti che promuovono finte aziende per la ricerca scientifica, a siti di vendita di prodotti di vario genere, a pagine di social network usate per promuovere attività commerciali legate alla vendita di NPS (EMCDDA, 2016a).

La disponibilità di sostanze stupefacenti su Internet rappresenta un grave problema dal punto di vista sanitario poiché le sostanze psicoattive così liberamente messe a disposizione espongono i consumatori ad un alto rischio di intossicazioni acute. Inoltre, in caso di intossicazione, la mancanza di informazioni precise relative ai principi attivi contenuti nei prodotti acquistati online rende difficile per il personale sanitario formulare una diagnosi precisa e, quindi, provvedere ad un soccorso immediato del paziente. A ciò si aggiunge anche il problema del controllo e contrasto della produzione, del traffico e dello spaccio delle NSP. Internet,

infatti, costituisce un ambiente estremamente mutevole, senza confini, di libero accesso, presso cui risulta difficile eseguire sistematici controlli e azioni di indagine anche da parte delle Forze dell'Ordine (Serpelloni G, 2013). Tale problematica è stata sollevata anche a livello internazionale dove lo stesso International Narcotics Control Board (INCB, 2015) ha incoraggiato un'azione coordinata globale per contrastare il fenomeno della vendita online di sostanze.

Il traffico e lo spaccio delle NSP avvengono prevalentemente attraverso la rete Internet (oltre che attraverso smart shop e sexy shop) secondo una filiera produttiva composta da specifici elementi, di cui:

- a. “Produzione delle molecole”: le NSP possono venire prodotte da industrie chimiche del tutto legali o da laboratori clandestini che normalmente forniscono tali sostanze a chiunque ne faccia richiesta. I produttori che gestiscono questi spazi sono spesso localizzati in Paesi diversi rispetto a quelli in cui si trova chi invece, successivamente, commercializza le NSP attraverso il web.
- b. “Confezionamento e packaging”: una volta prodotte, per essere commercializzate, le NSP devono essere confezionate. Di ciò si occupano organizzazioni, o singoli privati, che generalmente aggiungono la nuova molecola, o più molecole, a prodotti di tipo vegetale, polveri o compresse, senza però alcuna precisione nei quantitativi inclusi, né seguire procedure di lavorazione standard del prodotto. Così confezionato, il prodotto viene quindi messo all'interno di bustine più o meno colorate o piccole scatole. Talvolta, ai prodotti imballati vengono apposte etichette che riportano la struttura chimica della sostanza contenuta. Tuttavia, ciò avviene raramente, lasciando il prodotto sguarnito della descrizione della propria composizione, oppure l'etichetta riporta contenuti che non corrispondono a quanto effettivamente presente nel prodotto.
- c. “Distribuzione”: i prodotti così costituiti vengono posti in commercio da organizzazioni o singoli privati e vengono distribuiti ai rivenditori. Costoro possono quindi operare la vendita via web, in smart shop o in altri esercizi commerciali specializzati. La distribuzione può avvenire in pochi giorni.

- d. “Venditore”: è colui che vende direttamente le NSP. Molto spesso, in rete, questa figura coincide con quella del distributore, mentre negli smart shop le due figure risultano diversificate.
- e. “Riscossore di credito”: è l’organizzazione legale che opera e gestisce i pagamenti da parte dei clienti riversando regolarmente gli introiti al venditore attraverso i normali e legali flussi bancari elettronici che si avvalgono dell'uso di normali carte di credito (spesso anonime) per i pagamenti.
- f. “Corriere postale”: è l’organizzazione indipendente che consegna il pacco postale contenente le NSP. Tale organizzazione è generalmente ignara del contenuto trasportato. Ciò è supportato anche dal fatto che i pacchi confezionati dal venditore risultano anonimi rispetto alla fonte e non riportano alcun riferimento alla propria provenienza. Normalmente vengono utilizzati corrieri di consegna classici quali Fedex, SDA, TNT, ecc.

Questa forma di mercato on line, che provvede alla consegna a domicilio tramite corriere e che è stata sperimentata con successo per la commercializzazione di NSP, sta prendendo piede anche per le sostanze tradizionali quali cannabis, cocaina, amfetamina. Infatti, alcuni siti che offrono NSP, infatti, offrono contemporaneamente qualsiasi altro tipo di sostanza stupefacente o farmaco contraffatto.

Figura 9 - Immagine di alcuni prodotti venduti anche via Internet.



Figura 10 - Confezione del prodotto “n-Joy” acquistato via Internet e analizzato dall’Istituto di Medicina Legale dell’Università di Verona (Serpelloni G, 2013).



Deep web e Dark net

Recentemente, la disponibilità delle Nuove Sostanze Psicoattive è andata estendendosi anche ad un’area del web non accessibile attraverso i normali motori di ricerca tipo Google, Yahoo o Bing. Si tratta infatti di un’area del web accessibile solo dopo aver anonimizzato l’IP del computer che si sta utilizzando (attraverso software quali TOR Browser, Ultrasurf, SafeIP o Fregate) ed entro la quale è praticamente impossibile capire chi esegua qualsiasi azione, garantendo l’anonimato dei vari utenti (EMCDDA, 2016a). Quest’area del web è nota come “Deep web”. Proprio per l’impossibilità di essere identificati, alcuni utenti utilizzano il Deep web per commettere azioni criminali, quali la vendita non autorizzata di armi, la contraffazione di denaro e la vendita di sostanze stupefacenti, inclusi cannabis e cannabinoidi sintetici. Questo spazio all’interno del Deep Web viene definito “Dark net” o “cryptomarket” (EMCDDA, 2016a; Serpelloni G, 2014).

Nei cryptomarket è possibile eseguire transazioni economiche, incluso il pagamento di beni e servizi, attraverso una particolare forma di valuta denominata “bitcoin”, praticamente impossibile da rintracciare e quindi in grado di eludere facilmente qualsiasi controllo da parte delle Forze dell’Ordine.

Anche la comunicazione viene codificata: in questo modo, nessun messaggio che potrebbe essere intercettato verrebbe letto né verrebbe compreso chi ne sia il destinatario od il mittente (EMCDDA, 2016a; Serpelloni G, 2014).

Tutti questi rappresentano elementi che agevolano molto la commercializzazione di sostanze illegali via web e soprattutto che permettono a trafficanti, spacciatori e acquirenti di agire liberi ed indisturbati, nel più completo anonimato. C'è ampio consenso sul fatto che Internet abbia radicalmente cambiato il mercato della droga, espandendo le possibilità del traffico e dello spaccio. Il mercato, infatti, sembra diventato "ibrido", combinando le strutture socio-economiche tradizionali con le nuove possibilità offerte da Internet. Inoltre, le modalità operative che la Dark net consente a spacciatori e trafficanti hanno permesso l'instaurarsi di nuove forme di criminalità che vedono singoli attori coinvolti nella compra-vendita di droga, semplicemente collegandosi ad Internet, a discapito delle tradizionali organizzazioni criminali basate su ampi gruppi di persone. Attraverso il web, anche le relazioni tra venditori ed acquirenti si sono modificate, rendendo la vendita molto più diretta, in quanto non sono necessari intermediari, ma allo stesso tempo facendo sentire l'acquirente più "sicuro" perché non obbligato ad interagire fisicamente con il venditore (EMCDDA, 2016a; Serpelloni G, 2014).

Status legale delle NPS in Italia

L'ampia disponibilità delle NPS, inclusi i cannabinoidi sintetici, è supportata anche dal fatto che esse non hanno lo stesso status legale in tutto il mondo. Mentre a livello europeo alcune NPS sono state apertamente dichiarate illegali - es. mefedrone, metilendiossiprovalerone, 25I-NBOMe, AH-7921, MT-454 e α -PVP (EMCDDA, 2015c), molte altre sostanze rimangono legali e quindi libere di circolare sul territorio. Oltre a ciò, i singoli Paesi hanno definito lo status legale di tali NPS rendendone alcune illegali e lasciandone altre legali. Ciò costituisce un'opportunità di approvvigionamento per coloro che vivono in quei Paesi dove certe NPS sono illegali perché possono comunque acquistarle e consumarle in (e talvolta importarle da) Paesi limitrofi.

In Italia, le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo del Ministero della Salute sono raggruppate, in conformità ai criteri di cui

all'articolo 14 del DPR 309/90, in due tabelle, allegate al testo unico. Il Ministero della Salute stabilisce con proprio decreto il completamento e l'aggiornamento delle tabelle con le modalità di cui all'articolo 2, comma 1, lettera e), numero 2). Le tabelle di cui al comma 1 devono contenere l'elenco di tutte le sostanze e dei preparati indicati nelle convenzioni e negli accordi internazionali e sono aggiornate tempestivamente anche in base a quanto previsto dalle convenzioni e accordi medesimi ovvero a nuove acquisizioni scientifiche. A seguito delle segnalazioni ricevute dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce, dal 2010 sono stati emanati diversi decreti per l'aggiornamento della Tabella I del DPR 309/90 e s.m.i. Si riporta quindi di seguito l'elenco delle NPS incluse nella Tabella I allegata al Testo Unico dal giugno 2010 ad oggi e i riferimenti ai relativi decreti; in blu si evidenziano i cannabinoidi sintetici:

Tabella 2 – NPS incluse nella Tabella I allegata al Testo Unico dal giugno 2010, 2016.

Denominazione comune	Denominazione chimica	Decreto ministeriale
JWH-018,	(naftalen-1-il)(1-pentil-1H-indol-3-il) metanone	DM 16 giugno 2010 (G.U. Serie Generale n. 146 del 25 giugno 2010)
JWH-073,	(naftalen-1-il)(1-butil-1H-indol-3-il) metanone	DM 16 giugno 2010 (G.U. Serie Generale n. 146 del 25 giugno 2010)
Mefedrone,	4-Metilmetcatinone	DM 16 giugno 2010 (G.U. Serie Generale n. 146 del 25 giugno 2010)
3,4Metilendioossi-pirovalerone	(RS)-1-(benzo[d][1,3]diossol-5-il)-2-(pirrolidin-1-il)pentan-1-one	DM 11 maggio 2011 (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011)
JWH-250 denominazione comune	1-pentil-3-(2-metossifenilacetil)indolo,	DM 11 maggio 2011 (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011)
JWH-122	[1-pentil-3-(4-metil-1-naftoil)indolo]	DM 11 maggio 2011 (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011)

Analoghi di struttura derivanti dal 3-fenilacetilindolo		DM 11 maggio 2011 (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011)
Analoghi di struttura derivanti dal 3-(1-naftoil)indolo		DM 11 maggio 2011 (G.U. Serie Generale n. 112 del 16 maggio 2011)
Butilone	1-(1,3-benzodiossol-5-il)-2-(metilamino)butan-1-one	DM 29 dicembre 2011 (G.U. Serie Generale n. 3 del 4 gennaio 2012)
AM-694	1-[(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il]-(2-iodofenil)metanone	DM 29 dicembre 2011 (G.U. Serie Generale n. 3 del 4 gennaio 2012)
Analoghi di struttura derivanti dal 2-amino-1-fenil-1-propanone, per una o più sostituzioni sull'anello aromatico e/o sull'azoto e/o sul carbonio terminale *		DM 29 dicembre 2011 come modificato dal DM 11 giugno 2012 (G.U. Serie Generale n. 142 del 20 giugno 2012)
Analoghi di struttura derivanti dal 3-benzoilindolo		DM 29 dicembre 2011 come modificato dal DM 11 giugno 2012 (G.U. Serie Generale n. 142 del 20 giugno 2012)
6-Monoacetilmorfina	3-idrossi-6-acetil-7,8-dideidro-4,5-epossi-N-metilmorfinano	DM 11 giugno 2012 (G.U. Serie Generale n. 142 del 20 giugno 2012)
3-Monoacetilmorfina	3-acetil-6-idrossi-7,8-dideidro-4,5-epossi-N-metilmorfinano	DM 11 giugno 2012 (G.U. Serie Generale n. 142 del 20 giugno 2012)
Metossietamina,	2-(etilamino)-2-(3-metossifenil)cicloesano,	DM 24 ottobre 2012 (GU n. 264 del 12 novembre 2012)
4-Metilamfetamina	1-(4-metilfenil)propan-2-amina	DM 24 ottobre 2012 (GU n. 264 del 12 novembre 2012)
CP 47,497	(2-[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]-5-(2-metilottan-2-il)fenolo	DM 24 ottobre 2012 (GU n. 264 del 12 novembre 2012)
CP 47.497-omologo C8	(2-[(1R,3S)-3-idrossicicloesil]-5-(2-metilnonan-2-il)fenolo	DM 24 ottobre 2012 (GU n. 264 del 12 novembre 2012)

4-Fluoroamfetamina	(RS)-1-(4-fluorofenil)propan-2-amina)	DM 24 ottobre 2012 (GU n. 264 del 12 novembre 2012)
MDAI	5,6-Metilendiossi-2-aminoindano	DM 24 ottobre 2012 (GU n. 264 del 12 novembre 2012)
5-(2-aminopropil)indolo,	(1H-indol-5-yl)propan-2-amine)	DM 10 dicembre 2012 (GU n. 303 del 31 dicembre 2012)
6-APB	6-(2-aminopropil)benzofurano	DM 25 giugno 2013 (G.U. n. 158 dell'8 luglio 2013)
5-APB	5-(2-aminopropil)benzofurano	DM 25 giugno 2013 (G.U. n. 158 dell'8 luglio 2013)
6-APDB	6-(2-aminopropil)-2,3-didrobenzofurano	DM 25 giugno 2013 (G.U. n. 158 dell'8 luglio 2013)
5-APDB	5-(2-aminopropil)-2,3-didrobenzofurano	DM 25 giugno 2013 (G.U. n. 158 dell'8 luglio 2013)

*con espressa esclusione del Bupropione e del Pirovalerone

Bibliografia

- Atwood BK, Huffman J, Straiker, Ken Mackie K. JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB1 receptor agonist. *British Journal of Pharmacology* (2010), 160, 585–593
- Aung MM, Griffin G, Huffman JW et al. Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding. *Drug and Alcohol Dependence* 60 (2000) 133–140
- Auwärter V, Dresen S, Weinmann W et al. 'Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs?' *Journal of Mass Spectrometry* 44 (5), pp. 832–837. 2009
- Bhanushali GK, Jain G, Fatima H, Leisch LJ, Thomley-Brown D. AKI associated with synthetic cannabinoids: a case series. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8:523–526
- Baumann MH, Solis E, Watterson LR, Marusich JA, Fantegrossi WE, Wiley JL. Bath salts, Spice, and related designer drugs: the science behind the headline. *J Neurosci*. 2014; 34:15150–15158
- Canazza I, Ossato A, Trapella C, Fantinati A, De Luca MA, Margiani G, Vincenzi F, Rimondo C, Di Rosa F, Gregori A, Varani K, Borea PA, Serpelloni G, Marti M., Effect of the novel synthetic cannabinoids AKB48 and 5F-AKB48 on "tetrad", sensorimotor, neurological and neurochemical responses in mice. In vitro and in vivo pharmacological studies, *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 Aug 15
- Cooper Ziva D. Adverse Effects of Synthetic Cannabinoids: Management of Acute Toxicity and Withdrawal, *Curr Psychiatry Rep*. 2016 May; 18(5): 52
- Davis C, Boddington D. Teenage cardiac arrest following abuse of synthetic cannabis. *Heart Lung Circ*. 2015; 24:e162–e163
- Dipartimento Politiche Antidroga (DPA), Presidenza del Consiglio dei Ministri, Rapporto annuale al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze in Italia, 2015
- EMCDDA, Understanding the "Spice" phenomenon, Thematic Papers, 2009
- EMCDDA-EUROPOL, 2014 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA
- EMCDDA, New psychoactive substances in Europe. An update from the EU Early Warning System, March 2015a
- EMCDDA-EUROPOL, 2015b Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA
- EMCDDA, New psychoactive substances in Europe. Innovative legal responses, June 2015c
- EMCDDA, The Internet Drug Markets, 2016a
- EMCDDA, Hospital emergency presentations and acute drug toxicity in Europe. Update from the Euro-DEN Plus research group and the EMCDDA, August 2016b
- EMCDDA, European Drug Report. Trends and developments, 2016c
- Fattore L, Fratta W. Beyond THC: the new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci*. 2011; 5:60

- Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction*. 2013; 108:534–544
- Huffman JW, Dai D, Martin BR and Compton DR. Design, synthesis and pharmacology of cannabimimetic indoles. *Biomed Chem Lett* 4:563–566. 1994
- Huffman JW, Cannabimimetic Indoles, Pyrroles, and Indenes: Structure-Activity Relationships and Receptor Interactions, P.H. Reggio (ed.), *The Cannabinoid Receptors, The Receptors*, 2009
- International Narcotics Control Board (INCB), Annual report, 2015
- Jinwala FN, Gupta M. Synthetic cannabis and respiratory depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012; 22:459–462
- Jörg Teske J, Wellwer J-P, Fieguth A et al. Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. Volume 878, Issue 27, 1 October 2010, Pages 2659–2663
- Lapoint J, James LP, Moran CL, Nelson LS, Hoffman RS, Moran JH. Severe toxicity following synthetic cannabinoid ingestion. *Clin Toxicol*. 2011; 49:760–764
- Lindigkeit R, Boehme A, Eiserloh I, Luebbecke M, Wiggermann M, Ernst L, Beuerle T. Spice: a never ending story? *Forensic Sci Int*. 2009 Oct 30;191(1-3):58–63.
- Meijer KA, Russo RR, Adhvaryu DV. Smoking synthetic marijuana leads to self-mutilation requiring bilateral amputations. *Orthopedics*. 2014; 37:391–394
- Nahoko Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Ogata J, Goda Y. Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Science International*. Volume 198, Issue 1, Pages 31–38, 20 May 2010
- Mir A, Obafemi A, Young A, Kane C. Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics*. 2011; 128:1622–1627
- Nakajima J, Takahashi M, Seto T, Suzuki J. Identification and quantitation of cannabimimetic compound JWH-250 as an adulterant in products obtained via the Internet. *Forensic Toxicology*. 2010
- Seely KA, Patton AL, Moran CL, Womack ML, Prather PL, Fantegrossi WE, et al. Forensic investigation of K2, Spice, and “bath salt” commercial preparations: a three-year study of new designer drug products containing synthetic cannabinoid, stimulant, and hallucinogenic compounds. *Forensic Sci Int*. 2013; 233:416–422
- Ossato A, Canazza I, Trapella C, Vincenzi F, De Luca MA, Rimondo C, Varani K, Borea PA, Serpelloni G, Marti M, Effect of JWH-250, JWH-073 and their interaction on “tetrad”, sensorimotor, neurological and neurochemical responses in mice, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2016 Jun 3;67:31–50
- Seri C, Rimondo C, Serpelloni G, I cannabinoidi sintetici in Serpelloni G, Diana M., Gomma M., Rimondo C, Cannabis e danni alla salute, 2011 (http://www.dronetplus.it/pubblicazioni_new/pubbl_det.php?id=654)
- Serpelloni G., Varianti delle piante di cannabis e danni alla salute. Rassegna iconografica sulle nuove tipologie di cannabis e delle modalità di coltivazione intensiva, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2014

- Serpelloni G, New Drugs: Update e Piano di Azione Nazionale per la prevenzione della diffusione delle Nuove sostanze Psicoattive (NSP) e dell'offerta in internet, Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2013 (http://www.dronetplus.it/pubblicazioni_new/pubb_det.php?id=689)
- Serpelloni G, Macchia T, Locatelli C, Rimondo C, Seri C, Nuove Sostanze Psicoattive (NSP): schede tecniche relative alle molecole registrate dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce, 2013b
- Serpelloni G.; Diana M.; Gomma M.; Rimondo C., Cannabis e danni alla salute, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2011
- Sevinc MM, Kinaci E, Bayrak S, Yardimci AH, Cakar E, Bektaş H. Extraordinary cause of acute gastric dilatation and hepatic portal venous gas: chronic use of synthetic cannabinoid. *World J Gastroenterol.* 2015; 21:10704–10708
- Sobolevsky T et al. Detection of JWH-018 metabolites in smoking mixture post-administration urine. *Forensic Science International.* Volume 200, Issue 1, Pages 141-147, 15 July 2010.
- Sweeney B, Talebi S, Toro D, Gonzalez K, Menoscal JP, Shaw R, et al. Hyperthermia and severe rhabdomyolysis from synthetic cannabinoids. *Am J Emerg Med.* 2015
- Takematsu M, Hoffman RS, Nelson LS, Schechter JM, Moran JH, Wiener SW. A case of acute cerebral ischemia following inhalation of a synthetic cannabinoid. *Clin Toxicol.* 2014; 52:973–975
- Uchiyama N, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. Identification and quantitation of two cannabimimetic phenylacetylindoles JWH-251 and JWH-250, and four cannabimimetic naphthoylindoles JWH-081, JWH-015, JWH-200, and JWH-073 as designer drugs in illegal products. *Forensic Toxicology.* 2010
- United States Drug Enforcement Administration (US-DEA). DEA news: huge synthetic drug takedown. Washington: United States Department of Justice; 2014
- UNODC, The challenge of new psychoactive substances, 2013
- UNODC, Global Synthetic Drugs Assessment. Amphetamine-type stimulants and new psychoactive substances, 2014
- Vardakou I, C. Pistos C, Spiliopoulou C. Spice drugs as a new trend: Mode of action, identification and legislation. *Toxicology Letters.* Volume 197, Issue 3, 1 September 2010, Pages 157-162.
- Weissman A, Milne GM and Melvin LS Jr. Cannabimimetic activity from CP-47,497, a derivative of 3-phenylcyclohexanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 223 (2), pp. 516–523. 1982
- Wiley JL, Compton DR, Dai D, Lainton JAH, Phillips M, Huffman JW, Martin BR. Structure- Activity Relationships of Indole- and Pyrrole-Derived Cannabinoids. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 285:995–1004, 1998

2.3 Il quadro epidemiologico dell'uso di cannabis in Italia

Gli ultimi dati disponibili rispetto ai consumi della cannabis nel nostro Paese sono, per la maggior parte, contenuti nella Relazione Annuale al Parlamento sullo stato delle Tossicodipendenze in Italia pubblicata nel 2015 dal Dipartimento Politiche Antidroga (DPA) della Presidenza del Consiglio dei Ministri. La base dati di tale report nazionale arriva fino all'anno 2014. Pertanto, ad oggi, non sono disponibili dati ufficiali a livello nazionale che coprano il periodo 2015-2016.

Consumi nella popolazione generale

Con riferimento agli anni 2013-2014, secondo l'indagine nazionale che ha coinvolto 8.465 soggetti tra i 15 e i 64 anni, il 32% del campione ha provato cannabis almeno una volta nella vita, cioè poco più di 12 milioni e mezzo di persone. La prevalenza dei consumatori di cannabis sale a circa il 40% se si considera la fascia d'età 15-34anni, coinvolgendo oltre 5milioni di sperimentatori tra i giovani (DPA, 2015). Dalla rilevazione IPSAD®2013-2014 pubblicata nella sopra citata Relazione al Parlamento emerge che la cannabis è stata anche la sostanza maggiormente utilizzata dalla popolazione generale negli ultimi 12 mesi, ovvero dal 9,2% dei 15-64enni, cioè oltre 3 milioni e mezzo di italiani di pari età. Il consumo nell'ultimo mese ha riguardato oltre un milione e mezzo di persone (4,4%). Inoltre, sono quasi 400mila coloro che hanno riferito di aver consumato cannabis frequentemente, cioè 20 o più volte nei 30 giorni prima lo svolgimento dello studio ("frequent users" - circa l'1% dei 15-64enni). La cannabis sembra generalmente più diffusa tra la popolazione dei 15-34enni: tra questi, circa 2 milioni e mezzo hanno dichiarato di aver consumato cannabis negli ultimi 12 mesi (consumo recente: 19%), quasi 1 milione e 200mila hanno dichiarato di aver consumato nell'ultimo mese (8,9%) e quasi 250mila sono frequent users (20 o più volte negli ultimi trenta giorni) (1,9%) (DPA, 2015). Tra coloro che hanno consumato cannabis nell'ultimo mese, il 18% ha dichiarato di aver speso 50 euro o più nel periodo di tempo considerato per acquistare la sostanza.

Figura 1 - Stime di prevalenza degli italiani che hanno dichiarato il consumato cannabis, popolazione 15-34 anni - Anni 2013-2014 (IPSAD@2013-2014).

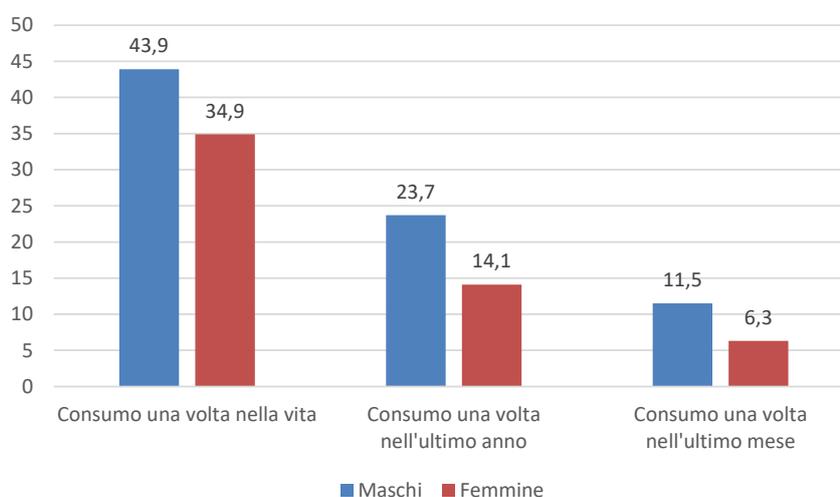
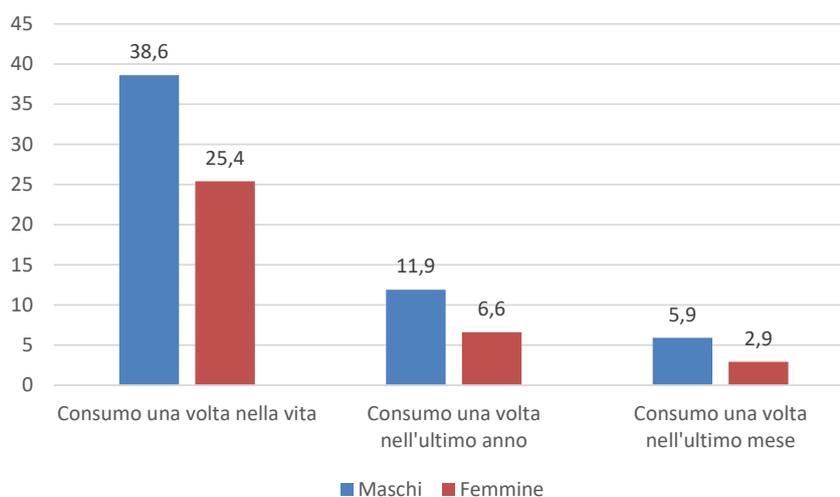
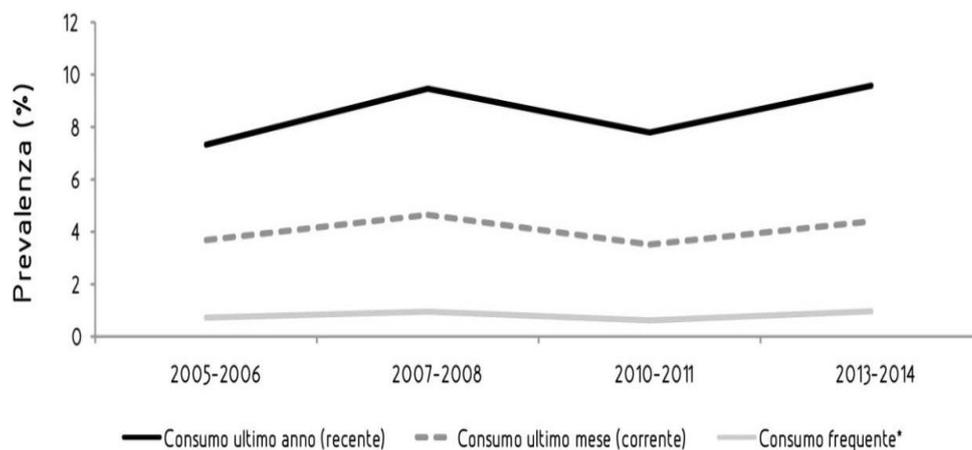


Figura 2 - Stime di prevalenza degli italiani che hanno dichiarato il consumato cannabis, popolazione 15-64 anni - Anni 2013-2014 (IPSAD@2013-2014).



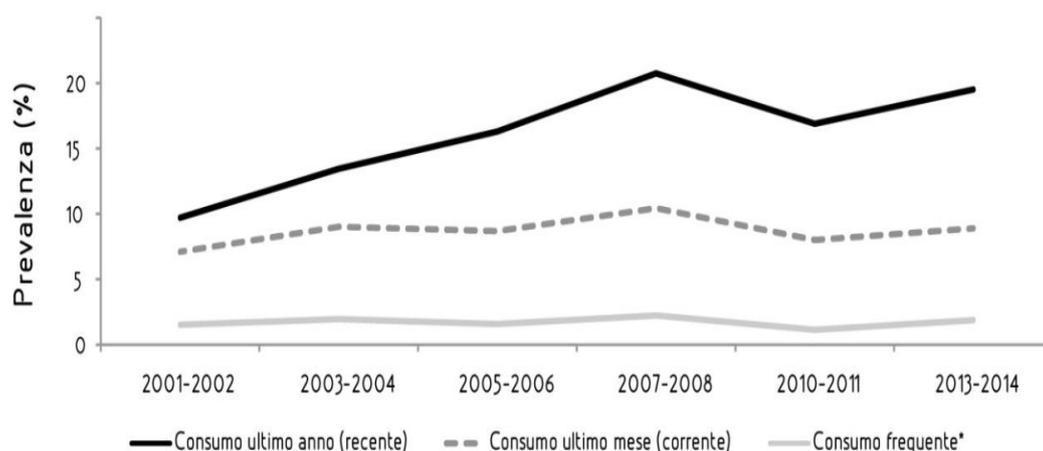
Da un confronto tra i tassi di consumo dal 2005 al 2014, l'indagine del Dipartimento Politiche Antidroga ha messo in luce che un incremento dei consumi dal 2010-2011, sia per quanto riguarda il consumo negli ultimi 12 mesi, sia per quello nell'ultimo mese. Il tasso dei frequent user, invece, sembra stabile nel tempo (Figura 2).

Figura 3 - Andamento temporale della prevalenza di consumo di cannabis nella popolazione 15-64 anni (tassi standardizzati) (IPSAD® in DPA, 2015).



Per quanto riguarda il consumo recente (ultimi 12 mesi) da parte dei 15-34enni, la ricerca ha osservato un costante aumento dal 2002 al 2008, per stabilizzarsi poi nelle indagini successive. Stesso andamento, anche se con variazioni decisamente più ridotte, si è osservato in riferimento al consumo corrente (ultimo mese) e a quello frequente (20 o più volte negli ultimi trenta giorni).

Figura 4 - Andamento temporale della prevalenza di consumo di cannabis nella popolazione 15-34 anni (tassi standardizzati) (IPSAD® in DPA, 2015).

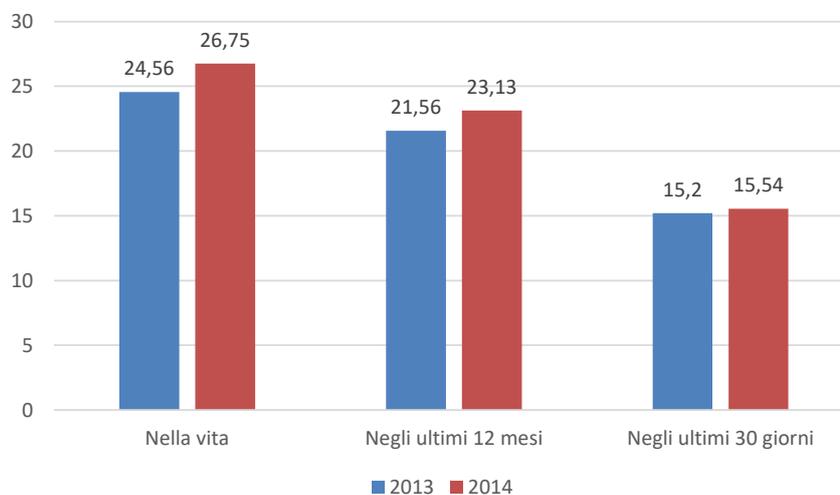


Il 15% dei consumatori recenti con età compresa tra i 15 e i 64 anni ha dimostrato, utilizzando la metodica del test di screening CAST (Legleye S et al., 2007 - opportunamente validato a livello nazionale (Bastiani L et al., 2013), di essere un consumatore problematico, cioè coloro la cui condizione richiederebbe un trattamento sanitario adeguato presso centri specialistici. In questo dato si riscontra una prevalenza più elevata tra i maschi (18%) rispetto alle femmine (9%). Tale quota corrisponde a poco più dell'1% della popolazione italiana 15-64enne, ed al 2,7% della popolazione dei 15-34enni. Il valore risulta in leggero aumento rispetto alla rilevazione precedente condotta nel 2010-2011, quando la percentuale era risultata essere del 12%.

Consumi nella popolazione studentesca - Student Population Survey (SPS)

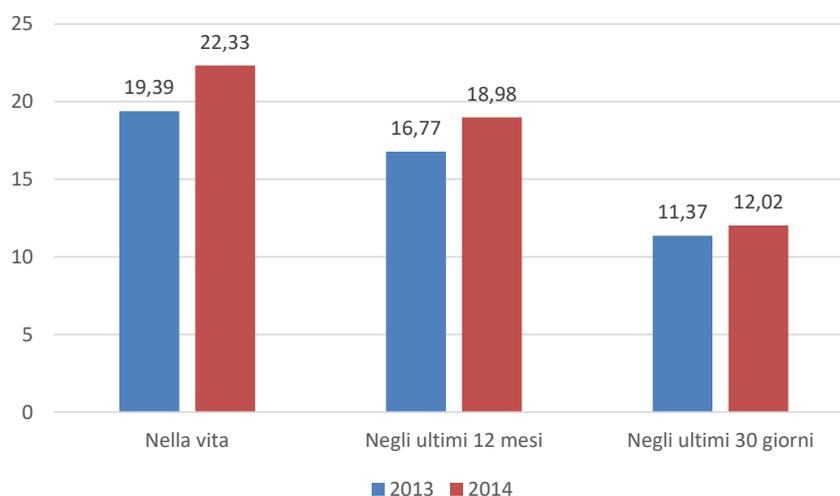
Secondo le due indagini denominate Student Population Survey (SPS) condotti dal Dipartimento Politiche Antidroga nel 2013 e nel 2014, negli ultimi 10 anni, la sostanza illecita maggiormente consumata dagli studenti italiani di 15-19 anni risulta essere la cannabis, con una prevalenza che si attesta su valori superiori al 20% (consumo negli ultimi 12 mesi). Più dettagliatamente, l'indagine del 2014 ha rilevato che in quell'anno la cannabis è stata consumata almeno una volta nella vita dal 26,7% degli studenti italiani, con una prevalenza che si riscontra in aumento rispetto al 2013 (24,6%). Il 23,1% ha riferito di averla provata almeno una volta nel corso dei 12 mesi precedenti all'indagine (21,6% nel 2013), mentre il 15,5% ha sostenuto di aver assunto cannabis almeno una volta negli ultimi 30 giorni (15,2% nel 2013).

Figura 5 - Prevalenza (%) di consumatori di cannabis (marijuana o hashish) nella popolazione scolastica 15-19 anni, secondo tre distinti intervalli temporali di consumo - Anni 2013-2014 (SPS 2013-2014 in DPA, 2015).



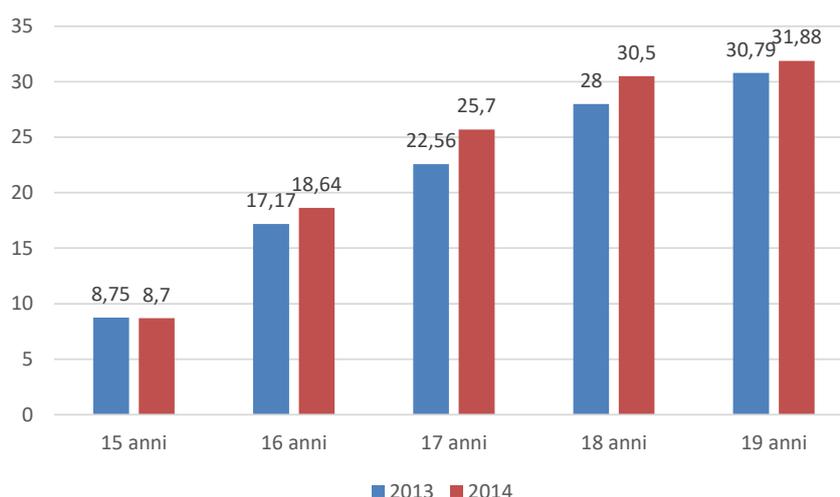
Considerando la prevalenza per le femmine, nel 2013 e nel 2014, si riscontra un aumento più netto rispetto a tutta la popolazione scolastica indagata (Figura 6). In particolare, per l'uso almeno una volta nella vita (LTP) si ha un aumento del 15,16%, per l'uso almeno una volta nell'ultimo anno (LYP) del 13,18% e per l'uso almeno una volta nell'ultimo mese (LMP) del 5,72%.

Figura 6 - Prevalenza (%) di consumatori di cannabis (marijuana o hashish) nella popolazione scolastica femminile 15-19 anni, secondo tre distinti intervalli temporali di consumo - Anni 2013-2014 (SPS 2013-2014 in DPA, 2015).



Concentrando l'attenzione sui consumi negli ultimi 12 mesi, si osserva un incremento sia per i maschi sia per le femmine, con un dato maggiore nelle femmine (16,8% nel 2013 vs 19,0% nel 2014) rispetto ai coetanei maschi (26,3% nel 2013 vs 27,0% nel 2014). Nel 2014, analogamente al 2013, i consumatori di cannabis aumentano in frequenza al crescere dell'età dei soggetti, in entrambi i generi: tra i maschi, le prevalenze di consumatori almeno una volta negli ultimi 12 mesi sono passati dal 9,8% dei 15enni al 37,5% dei 19enni; tra le studentesse, si è passati dal 7,6% al 25,5%. In entrambi i generi, le prevalenze dei consumatori aumentano progressivamente con l'età, soprattutto nel passaggio dai 15 ai 16 anni.

Figura 7 - Prevalenza (%) di consumatori di cannabis (marijuana o hashish) negli ultimi 12 mesi nella popolazione scolastica 15-19 anni, secondo l'età - Anni 2013-2014 (SPS 2013-2014 in DPA, 2015).



In riferimento alla frequenza di assunzione, l'indagine SPS ha rilevato che in entrambi i generi prevale il consumo occasionale di cannabis, circoscritto a 1-9 volte nel corso dell'ultimo anno (68,2% per le femmine e 56,5% per i maschi). Il 33,3% degli studenti maschi consumatori ed il 21,9% delle studentesse consumatrici riferisce di aver utilizzato cannabis 20 o più volte negli ultimi 12 mesi (frequent users). Questo dato può includere anche il consumo assiduo (giornaliero o più che giornaliero) che tuttavia non è stato rilevato con questa indagine.

Con riferimento alle diverse aree geografiche, si nota una frequenza di consumatori negli ultimi 12 mesi più elevata nell'Italia centrale, sia per i maschi (30,1%) che per

le femmine (22,6%). Per quanto riguarda le tipologie di istituto scolastico, si nota una maggior frequenza di consumatori negli istituti e nei licei artistici (34,3% nei maschi, 25,8% nelle femmine).

Figura 8 - Prevalenza (%) di consumatori di cannabis (marijuana o hashish) negli ultimi 12 mesi nella popolazione scolastica 15-19 anni, secondo il genere e la tipologia di istituto e l'area geografica - Anni 2011-2014 (SPS 2013-2014 in DPA, 2015).

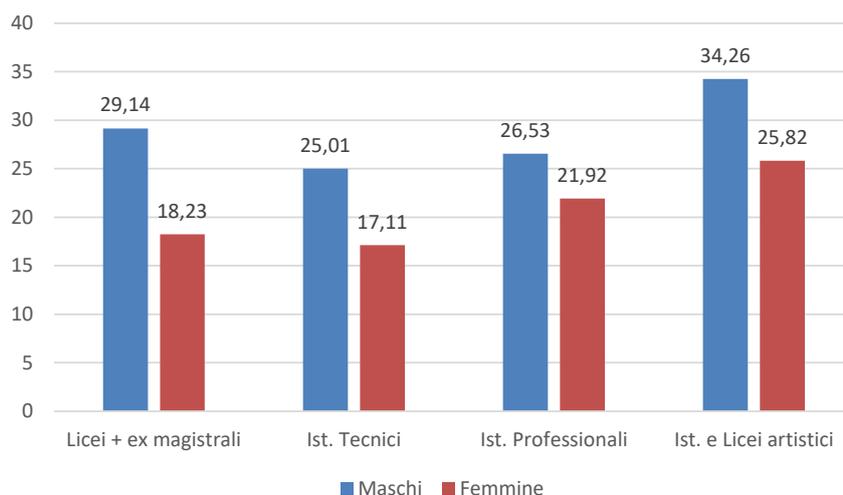
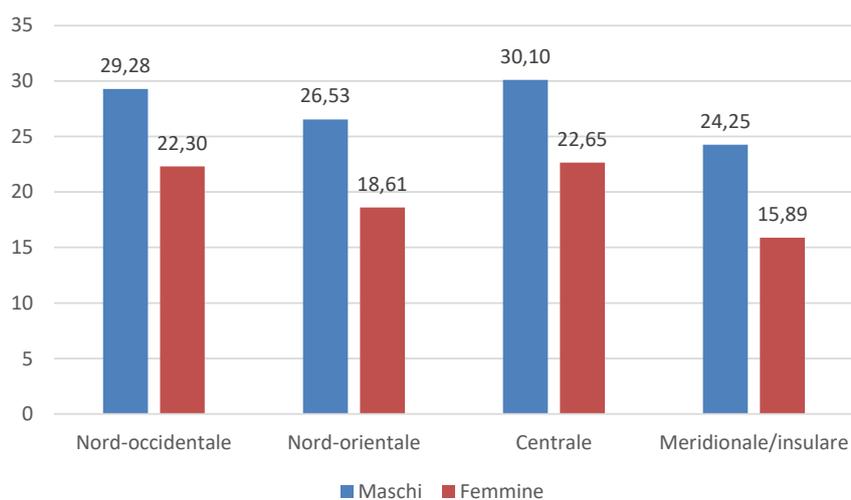


Figura 9 - Prevalenza (%) di consumatori di cannabis (marijuana o hashish) negli ultimi 12 mesi nella popolazione scolastica 15-19 anni, secondo il genere e l'area geografica - Anni 2011-2014 (SPS 2013-2014 in DPA, 2015).



Nel biennio 2013-2014, si è osservato un generale aumento della frequenza dei consumatori di cannabis, in tutte le aree geografiche italiane ed in tutte le tipologie di scuole considerate, ad eccezione degli istituti tecnici nei quali si nota una stabilità del dato rilevato. Gli aumenti più consistenti nella prevalenza di consumatori di cannabis negli ultimi 12 mesi si rilevano in particolare negli istituti professionali dell'Italia nord-orientale (+27,4%) e negli istituti e licei artistici ubicati nel Centro Italia (+42,4%) e nel Sud e Isole (+37,4%).

Policonsumo

La poliassunzione di sostanze psicoattive, legali ed illegali, caratterizza e definisce uno stile di consumo sempre più diffuso tra i giovani che vede l'assunzione contemporanea di più di una sostanza. Nelle tabelle illustrate di seguito vengono esaminate le diverse sostanze assunte negli ultimi 30 giorni dai poliassuntori. Considerando gli studenti che hanno assunto più di una sostanza negli ultimi 30 giorni, l'indagine evidenzia che la combinazione più diffusa risulta quella di alcol, tabacco e cannabis, pari al 63,4% (62,8% nei maschi e 64,2% nelle femmine). Percentuali inferiori si osservano considerando le assunzioni di alcol e cannabis, pari all'8,9% (11,6% per i maschi e 4,6% per le femmine) e di tabacco e cannabis, pari al 6,9% (5,8% per i maschi e 8,6% per le femmine).

Tabella 1 - Distribuzione (%) degli studenti di 15-19 anni che hanno assunto più sostanze psicotrope, legali o illegali, negli ultimi 30 giorni, secondo diverse combinazioni delle sostanze assunte - Anni 2013-2014 (SPS 2013-2014 in DPA, 2015).

	Maschi		Femmine		Totale	
	2013	2014	2013	2014	2013	2014
Alcol+Cannabis	10,9	11,6	5,0	4,6	8,6	8,9
Tabacco+Cannabis	5,7	5,8	8,2	8,6	6,7	6,9
Consumo di 2 sostanze - altro	1,6	2,6	4,0	3,8	2,5	3,0
Alcol+Tabacco+Cannabis	65,1	62,8	64,5	64,2	64,8	63,4
Consumo di 3 sostanze - altro	3,3	2,6	5,0	5,2	4,0	3,6
Più di 3 sostanze	13,5	14,6	13,2	13,6	13,4	14,2
Totale	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Rispetto al profilo delle sostanze assunte, si osserva nell'ultimo anno un lieve aumento della propensione ad associare il consumo di alcol o tabacco con la cannabis; mentre risulta in calo la frequenza percentuale relativa all'associazione di alcol+tabacco+cannabis. Di seguito vengono riportate le prevalenze condizionate di policonsumo con riferimento a diverse combinazioni di sostanze legali ed illegali assunte negli ultimi 30 giorni: alcol, tabacco, cannabis, cocaina, eroina (Tabella 2).

Tabella 2 - Distribuzione (%) della prevalenza condizionata di policonsumatori nella popolazione scolastica 15-19 anni, secondo diverse combinazioni di sostanze assunte. Consumo dichiarato negli ultimi 30 giorni - Anno 2014 (SPS 2013-2014 in DPA, 2015). Vengono presentati i valori delle frequenze percentuali di consumo di una determinata sostanza, calcolata condizionatamente a coloro che indicano di consumarne un'altra.

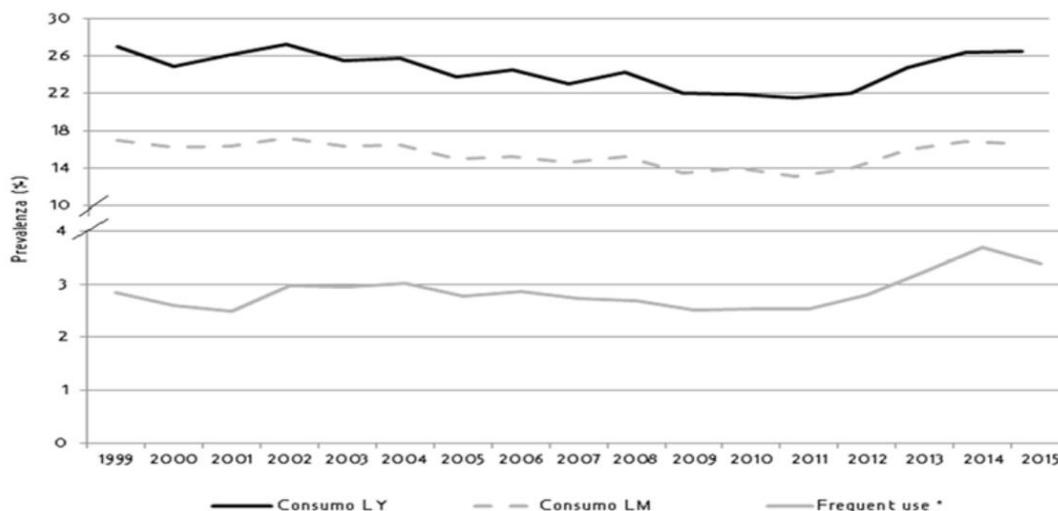
Sostanze	Alcol	Tabacco	Cannabis	Cocaina	Eroina
Non uso di sostanze illegali (83,8%)	54,7%	29,3%	-	-	-
Cannabis (15,5%)	90,1%	88,0%	-	4,1%	0,6%
Cocaina (0,85%)	92,6%	91,0%	85,1%	-	12,0%
Eroina (0,13%)	82,1%	68,4%	76,0%	69,8%	-

L'indagine nazionale SPS riportata dal Dipartimento Politiche Antidroga ha riguardato anche i consumi delle nuove sostanze psicoattive. Pur nella difficoltà di definire nel questionario queste nuove sostanze, l'indagine ha evidenziato che il 53% degli studenti ha assunto un miscuglio di erbe sconosciute; per il 47% di loro le sostanze non note si presentavano in forma liquida e per il 43% erano sotto forma di pasticche/pillole. Rispetto al genere, quasi il 3% dei maschi e poco meno del 2% delle femmine ha riportato di aver consumato sostanze psicoattive senza sapere cosa fossero. Il dato interessante che emerge ai fini del presente documento è che gli utilizzatori di sostanze psicoattive "sconosciute" sono in misura maggiore tra coloro che durante l'anno hanno utilizzato sostanze diverse dalla cannabis: il 7% tra chi ha utilizzato unicamente cannabis, il 36% di chi ha utilizzato cocaina, stimolanti e/o allucinogeni e quasi il 60% di chi ha utilizzato eroina.

Consumi nella popolazione studentesca – ESPAD

Secondo l'indagine European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD) condotta per l'Italia dall'Istituto di Fisiologia clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) di Pisa e pubblicata all'interno della Relazione Annuale al Parlamento sullo stato delle dipendenze 2016, il consumo di cannabis tra gli studenti 15-19 anni, nel corso degli ultimi anni ha fatto registrare una ripresa, soprattutto rispetto ai “frequent users” (consumo 20 o più volte nel mese antecedente lo svolgimento dello studio). Infatti, dal 2,5% degli studenti consumatori, rilevato negli anni 2009-2011, si è passati al 2,8% nel 2012, al 3,7% nel 2014 e quindi al 4% nel 2015.

Figura 10 - Stime di prevalenza degli studenti italiani che hanno consumato cannabis. Trend anni 1999-2015 (ESPAD@Italia in DPA, 2016).



* 20 o più volte negli ultimi trenta giorni

Un terzo degli studenti italiani di 15-19 anni ha provato cannabis almeno una volta nella vita (38% dei maschi e 28% delle femmine), mentre quasi il 27% l'ha utilizzata nei 12 mesi precedenti lo studio, con la prevalenza annuale maschile superiore a quella femminile (31% e 22%). Coloro cioè che hanno utilizzato cannabis nei 30 giorni antecedenti alla somministrazione del questionario, rappresentano il 17% degli studenti italiani (21% tra i maschi e 12,7% tra le femmine) e di questi poco più di uno studente ogni quattro ha consumato la sostanza 20 o più volte nel mese antecedente (frequent user), pari al 3% di tutti gli studenti

italiani. In riferimento a tutti gli intervalli temporali di consumo, nel genere maschile e tra i maggiorenni si riscontrano le prevalenze superiori.

Figura 11 - Stime di prevalenza degli studenti italiani che hanno consumato cannabis, popolazione 15-17 anni - Anno 2014 (ESPAD®Italia in DPA, 2016).

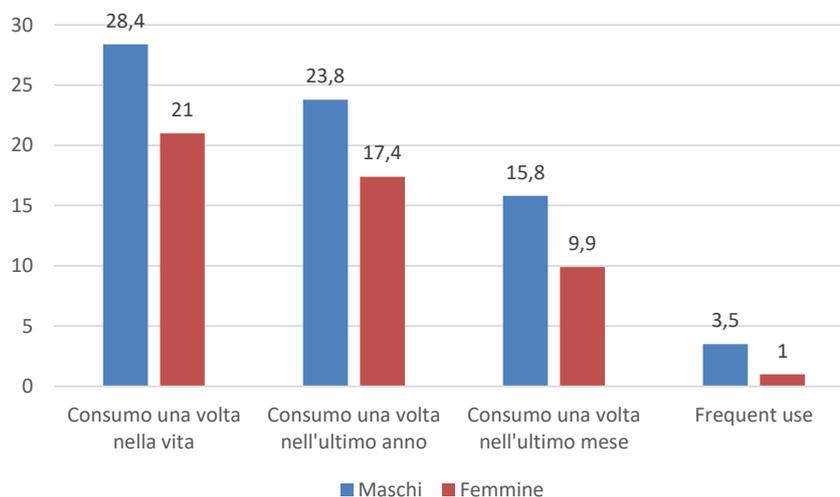
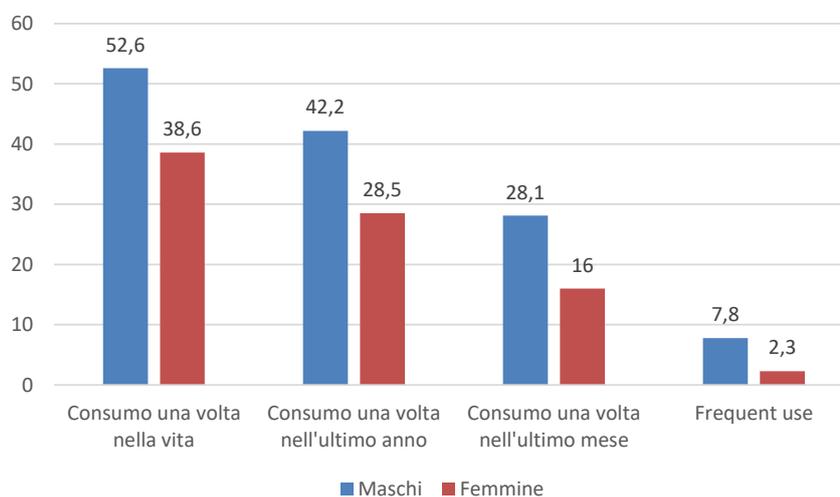


Figura 12 - Stime di prevalenza degli studenti italiani che hanno consumato cannabis, popolazione 18-19 anni - Anno 2014 (ESPAD®Italia in DPA, 2016).



Rispetto alla distribuzione regionale delle prevalenze di consumo di cannabis durante l'anno, sono Piemonte, Emilia Romagna, Marche, Lazio e Sardegna a far registrare i valori superiori alla media nazionale, risultando compresi tra 27% e 30%. Nel nord-est (Veneto, Trentino Alto Adige e Friuli Venezia Giulia), in

Abruzzo e nelle regioni del sud (Campania, Basilicata e Calabria) si concentrano le prevalenze che si pongono al di sotto di quella nazionale, con valori che vanno da 19% a 26% circa (ESPAD®Italia in DPA, 2016).

Considerata la diffusione della cannabis anche in Italia, al fine di definire e monitorare il grado di problematicità del consumo recente di cannabis, lo studio ESPAD®Italia ha inserito nell'indagine il test di screening CAST. Sono il 6% gli studenti italiani per i quali il consumo di cannabis è definibile "problematico", corrispondenti al 23% di coloro che hanno assunto la sostanza durante i 12 mesi precedenti, circa 1 ogni 4. Non si evidenziano differenze tra maggiorenni e minorenni, mentre percentuali superiori si registrano tra i maschi (27% contro 18% delle coetanee). E' interessante notare, però, che il 28% dei consumatori frequenti risulta non avere un profilo problematico, così come il 62% dei consumatori con uso problematico non ha un consumo frequente (ESPAD®Italia in DPA, 2016).

Rispetto alla percezione del rischio associato al consumo di cannabis, si osserva che sono coloro che la consumano, in particolare quelli che lo fanno occasionalmente, ad attribuire al consumo regolare della sostanza un elevato grado di rischio per lo stato di salute (58% e 52% dei consumatori rispettivamente occasionali e problematici contro il 46% dei non consumatori) (ESPAD®Italia in DPA, 2016).

Tra i consumatori problematici di cannabis, il 35% è un policonsumatore di sostanze illegali; 30% è anche un forte fumatore (10 o più sigarette al giorno), il 18% beve alcolici quotidianamente o quasi, ed il 6% ha frequentemente utilizzato psicofarmaci senza prescrizione medica nell'ultimo mese (10 o più volte) (ESPAD®Italia in DPA, 2015).

Gli studenti che hanno assunto frequentemente cannabis (20 o più volte nel mese) evidenziano un'associazione positiva con il bere 5 o più unità alcoliche in un tempo ristretto (binge drinking), con l'aver rapporti sessuali non protetti, con il fumare quotidianamente sigarette così come con l'aver avuto incidenti alla guida di veicoli. I "frequent users" di cannabis, inoltre, mostrano una maggiore probabilità di aver danneggiato di proposito beni pubblici, così come aver usato altre sostanze. Oltre alla maggiore propensione ai comportamenti a rischio, i "frequent users" evidenziano associazioni positive anche rispetto ad alcune caratteristiche relative alla famiglia d'origine, alla gestione del tempo libero e all'andamento scolastico

(ESPAD®Italia in DPA, 2016). Vivere in una famiglia “non tradizionale” (ad esempio famiglia monogenitoriale, allargata, etc.), avere fratelli che utilizzano sostanze psicoattive illegali e genitori che non controllano la gestione dei soldi da parte dei figli sono caratteristiche che risultano fortemente associate all’essere un frequent users di cannabis. Dall’altra parte, coloro che riferiscono di avere una situazione economica familiare mediamente elevata, di essere monitorati dai genitori nelle attività del sabato sera o di essere soddisfatti del rapporto con i propri genitori e/o con i fratelli evidenziano una minore probabilità di essere un consumatore frequente di cannabis. Anche rispetto al rapporto con i pari, i frequent users evidenziano un’associazione fortemente positiva con l’aver amici che usano sostanze psicoattive illegali, uscire frequentemente la sera (andare in discoteca, al bar, ecc.) e/o andare in giro con gli amici (stare per strada, andare al centro commerciale, ecc.) (ESPAD®Italia in DPA, 2015).

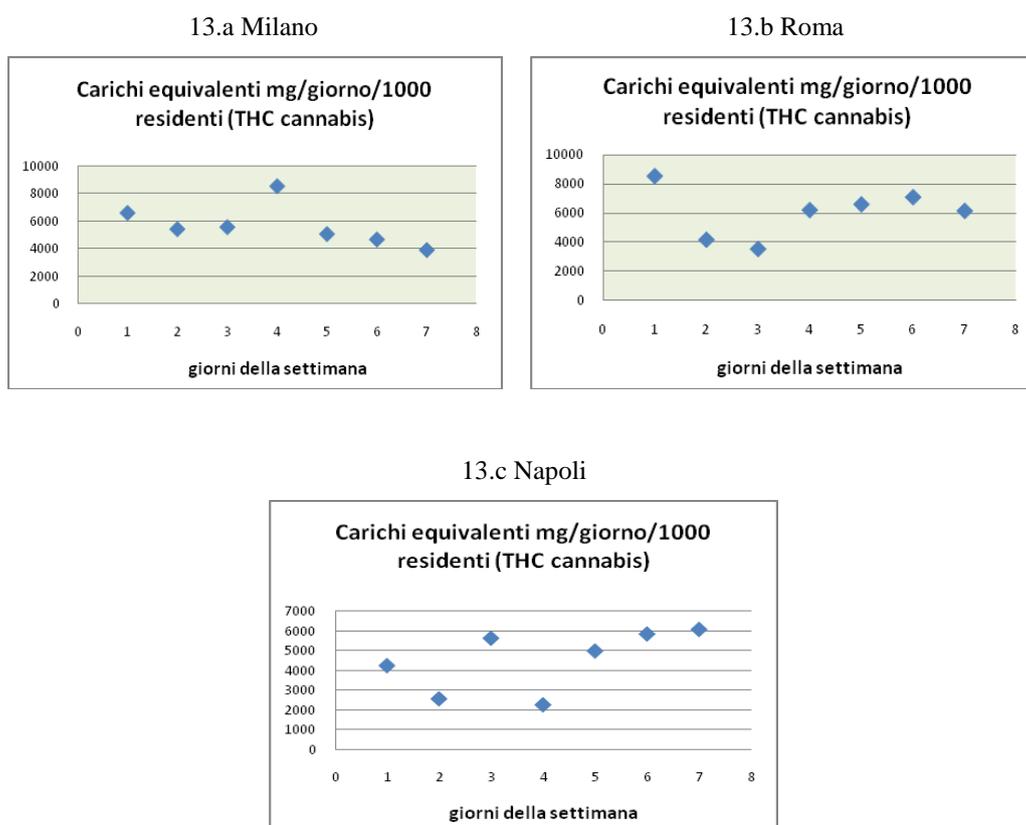
Rilevazione dei consumi di sostanze stupefacenti mediante l’analisi delle acque reflue

Il Dipartimento Politiche Antidroga ha affidato all’Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano i prelievi e l’analisi di campioni di acque reflue per la misura dei residui di sostanze psicotrope in essi presenti. L’Istituto Mario Negri ha infatti sviluppato un metodo di stima dei consumi di sostanze psicotrope a partire dalla misurazione, nelle acque reflue, dei principali residui metabolici escreti per via urinaria (sostanze parentali e/o metaboliti). Tale metodo è oggi applicato in numerose città europee e consente, in tempo reale, di valutare i consumi qualitativi e quantitativi, anche se limitati al periodo di rilevazione e non estendibili nel tempo e nello spazio. Tale metodo integra la stima della dimensione complessiva del consumo. A partire dal 2013, l’indagine è stata svolta per una settimana all’anno in 17 centri urbani e in tre scuole (a Roma, a Torino e a Verona). La prima campagna analitica è stata effettuata in tutti i centri selezionati nei mesi di ottobre/novembre 2013. Sono stati raccolti 7 campioni giornalieri consecutivi in tutti gli impianti selezionati delle 17 città. La seconda campagna analitica è stata effettuata nel mese di maggio 2014 in 6 città (nella città di Napoli i prelievi non sono stati effettuati a causa di un guasto all’impianto di depurazione di Napoli

Cuma). Sono stati di nuovo raccolti 7 campioni giornalieri consecutivi in tutti gli impianti campionati.

Di seguito si riportano i risultati ottenuti dall'analisi delle acque reflue ottenute a Milano, Roma e Napoli in relazione al consumo di cannabis (DPA, 2015).

Figure 13a, b, c – Quantità media di THC (mg) riscontrato nell'analisi delle acque reflue nei giorni della settimana ogni 1000 residenti – Anno 2014 (DPA, 2015)



In un interessante articolo redatto dal gruppo di lavoro dell'Istituto Mario Negri (Zuccato E et al., 2016), viene messa in evidenza la complementarità del metodo dell'analisi delle acque reflue con l'indagine nazionale sui consumi di sostanze nella popolazione generale. Nel lavoro sono stati messi a confronto i dati rispetto alla prevalenza di consumo dell'indagine sulla popolazione generale con i dati di prevalenza dell'uso di sostanze rilevato nelle acque reflue. Le sostanze prese in considerazione sono state cocaina, oppiacei, cannabis, metanfetamina e MDMA (ecstasy). L'analisi è stata eseguita per il periodo 2010-2014. I risultati hanno

evidenziato che, rispetto all'indagine sulla popolazione generale, la cannabis e la cocaina rappresentavano le droghe più utilizzate in Italia (prevalenza dell'ultimo mese 3,0% e 0,43% rispettivamente nel 2010). A seguire, gli oppiacei (0,17%) e le amfetamine (0,14%). L'analisi delle acque reflue ha mostrato risultati simili, riportando la cannabis come sostanza più consumata (4,35 g THC/giorno/1000 abitanti), a cui seguono cocaina (0,78 g), eroina (0,092 g), metamfetamina e MDMA (0,103 g). Il trend temporale considerato dall'indagine sulla popolazione generale ha mostrato un decremento significativo per l'uso di tutte le droghe tra il 2010 ed il 2014, eccetto che per la cannabis. Similmente, anche l'analisi delle acque reflue ha mostrato un trend in discesa per metamfetamina ed eroina; un trend stabile per la cocaina e un trend in aumento per la cannabis, confermando quindi, al pari dell'indagine nazionale sulla popolazione, un incremento dei consumi di questa sostanza dal 2010 al 2014. Per quanto riguarda l'analisi spaziale, l'analisi delle acque reflue ha evidenziato che l'uso di cannabis e cocaina è concentrato nell'Italia centrale, piuttosto che al Nord o al Sud. L'analisi di popolazione ha confermato questo dato solo per la cannabis. Infine, l'analisi delle acque reflue ha consentito anche di misurare i consumi di droghe nel corso della settimana (aspetto questo difficile da rilevare per l'indagine di popolazione). Ciò ha permesso di dimostrare l'aumento dell'uso di cocaina e MDMA nei fine settimana, mentre l'uso di cannabis sembra stabile durante tutta la settimana (Zuccato E et al., 2016). Resta doveroso evidenziare che, in parte, la stabilità dei riscontri in acque reflue potrebbe essere attribuita anche al maggiore tempo di metabolizzazione ed escrezione del THC rispetto alle altre droghe, con conseguente effetto di "smoothing" (Vincenti M, 2017).

Figura 14 – Consumo di THC (grammi di sostanza pura/giorno/1000 abitanti) riscontrato dall'analisi delle acque reflue ad ottobre 2011 (Zuccato E et al., 2016).

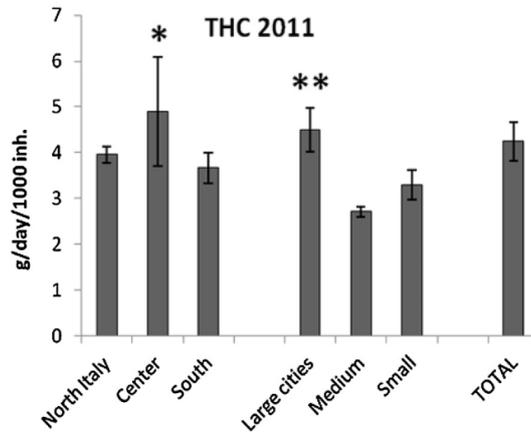


Figura 15 - Consumo di THC (grammi di sostanza pura/giorno/1000 abitanti) riscontrato dall'analisi delle acque reflue ad ottobre 2011, ottobre 2012 e novembre 2013, stratificato per area (Nord, Centro e Sud Italia) e dimensione della città (Zuccato et al., 2016).

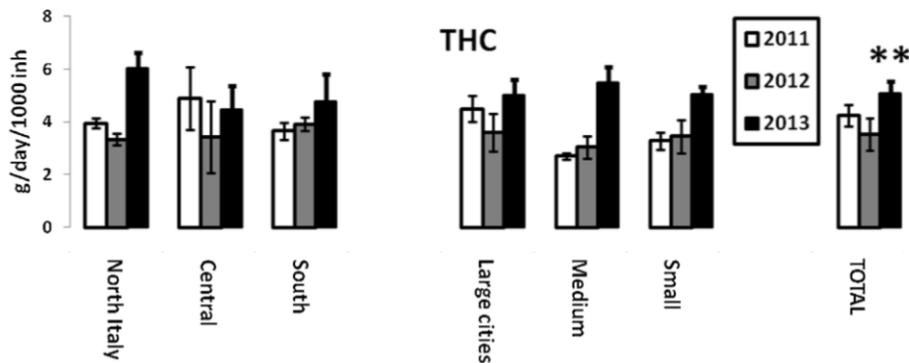
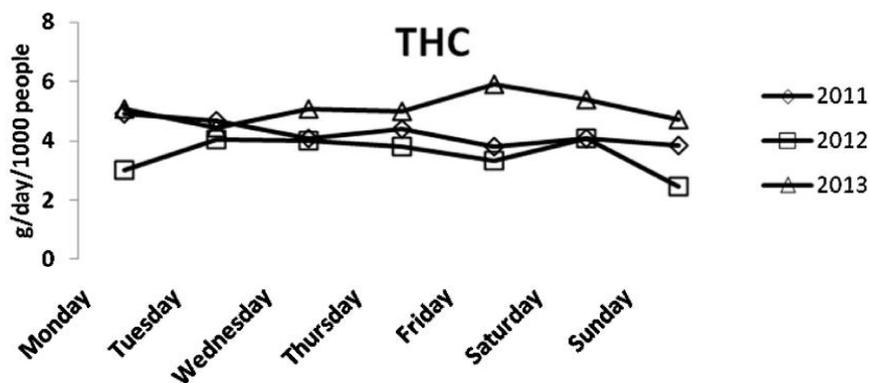


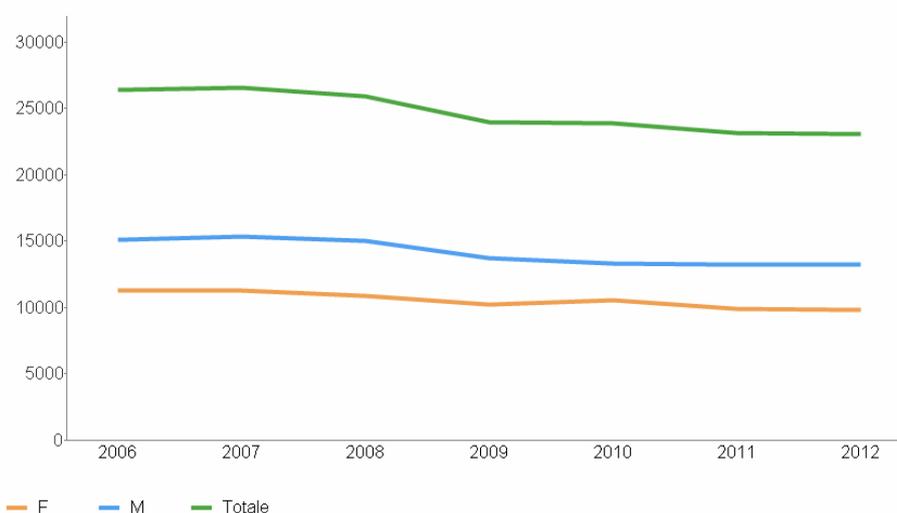
Figura 16 – Profilo settimanale del consumo di THC riscontrato dall'analisi delle acque reflue in 17 città italiane (media) nel 2011, 2012, 2013.



Ricoveri ospedalieri droga-correlati

Dall'analisi delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) riportata nella Relazione Annuale al Parlamento sullo stato delle dipendenze del 2014 (ultimo dato nazionale disponibile), si osserva in Italia un trend dei ricoveri ospedalieri droga-correlati in lieve contrazione negli ultimi anni. La maggior parte di pazienti accedono all'ospedale e, quindi al ricovero, dal pronto soccorso (63,8% di ricoveri urgenti) (Figura 15). Si osserva, inoltre, una percentuale piuttosto rilevante di dimissioni volontarie, sebbene stabile rispetto al precedente biennio (9,8%).

Figura 17 - Ricoveri ospedalieri droga-correlati distribuiti per genere - Anni 2006 – 2012 (DPA, 2014 su dati SDO del Ministero della Salute).

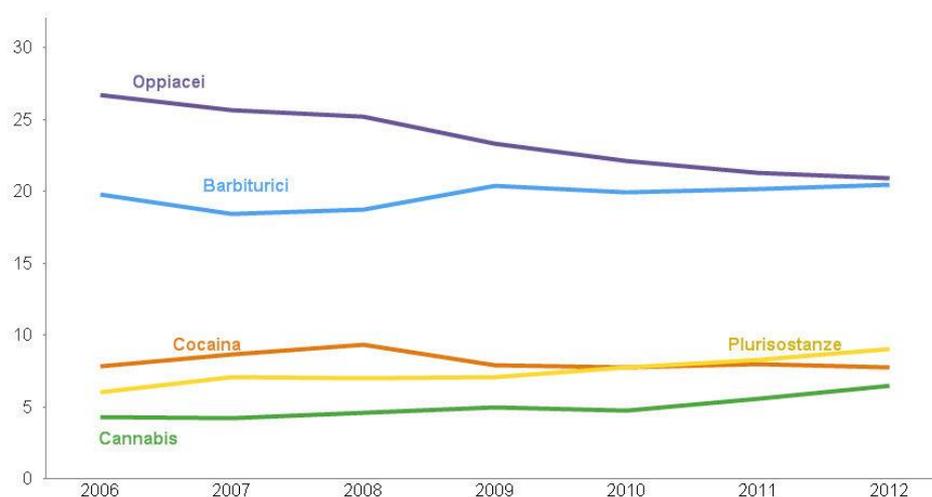


In accordo con l'aumento dei consumi di cannabis riscontrati nelle indagini epidemiologiche e nelle rilevazioni campionarie di acque reflue, anche il ricorso alle cure ospedaliere da parte dei consumatori di queste sostanze è aumentato nel 2012 (5,6% nel 2011 e 6,5% nel 2012). Si registra anche un lieve aumento dei ricoveri per uso di allucinogeni (0,5% nel 2011 e 0,6% nel 2012), di antidepressivi (2,8% nel 2011 e 2,9% nel 2012), di barbiturici (20,1% nel 2011 e 20,5% nel 2012) e di soggetti poliassuntori (8,3% nel 2011 e 9,0% nel 2012). Si segnala, invece, una contrazione dei ricoveri per uso di oppiacei (21,3% nel 2011 e 20,9% nel 2012), per uso di amfetamine (0,4% nel 2011 e 0,3% nel 2012) e per uso di cocaina (7,9% nel 2011 e 7,7% nel 2012).

E' interessante notare che l'età dei pazienti ricoverati varia notevolmente a seconda della tipologia di sostanza d'abuso. L'età più rappresentata tra i pazienti ricoverati

per abuso di cannabis è la fascia 20-24 anni, tra i ricoverati per abuso di cocaina è 35-39 anni, tra i ricoverati per eroina è 40-44 anni e per i pazienti ricoverati per abuso di barbiturici è 45-49 anni.

Figura 18 - Ricoveri ospedalieri droga-correlati distribuiti percentualmente per sostanza d'abuso - Anni 2006 – 2012 (DPA, 2014 su dati SDO del Ministero della Salute).



A livello nazionale, purtroppo non sono disponibili altri dati circa i ricoveri ospedalieri droga-correlati, tantomeno più recenti. Tuttavia, andando a guardare il fenomeno da un punto di vista europeo per capire quanto la cannabis sia responsabile degli accessi in pronto soccorso anche in altri Paesi, e comprendere meglio quindi il livello di tossicità di cui può essere responsabile, si evidenzia qui un recente studio di Dines AM e colleghi (2015). Esso riporta i risultati di una ricerca condotta in 10 Stati Membri (Danimarca, Estonia Francia, Germania, Irlanda, Norvegia, Polonia, Spagna, Svizzera e Regno Unito) che ha coinvolto 16 centri clinici di riferimento per le intossicazioni droga-correlate (centri antiveleno, laboratori di pronto soccorsi, ecc.). Dal 1 ottobre 2013 al 31 marzo 2014 sono stati raccolti sugli accessi ai pronto soccorsi correlati all'assunzione di cannabis. I dati riportavano caratteristiche cliniche, trattamenti ed esiti ed erano riferiti a tutti i casi di intossicazione droga-correlata che avevano accesso al pronto soccorso. Dei 2.198 accessi riportati da 14 dei 16 centri partecipanti alla ricerca, 356 (16,2%) erano correlati all'uso di cannabis (dato superiore rispetto a quello italiano), assunta sia da sola o in combinazione con altre droghe e/o alcol. 35 sono stati i casi non fatali

di intossicazione correlata all'assunzione della sola cannabis. Per questi, le caratteristiche cliniche più frequentemente registrate sono state di tipo neuro-comportamentale: agitazione/aggressività (22,9%), psicosi (20%), ansia (20%) e vomito (17,1%). La maggior parte dei pazienti (71,4%) non hanno ricevuto alcun trattamento e l'85,7% è stato dimesso dal pronto soccorso senza richiedere un ricovero in reparto (Dines AM et al., 2015; EMCDDA, 2016). Tra i casi registrati è da segnalare anche un decesso correlato all'assunzione di cannabis da sola (dati analitici confermati): il soggetto, maschio di 18 anni, ha avuto un arresto cardiaco mentre fumava cannabis ed è deceduto per ipossia cerebrale. Episodi di questo tipo, se pur non comuni, indicano l'importante tossicità della cannabis e sono comunque riportati anche in letteratura (Hartung B et al., 2014; Bachs L et al., 2001), a dimostrazione degli effetti che il consumo di cannabis può avere sugli esseri umani.

Cannabis e attività di contrasto al suo traffico e spaccio in Italia

Di seguito si vuole descrivere l'azione di contrasto svolta in Italia nel corso del 2015 dal personale della Polizia di Stato, dai militari dell'Arma dei Carabinieri e dalla Guardia di Finanza - talora con il supporto degli esperti per la Sicurezza della DCSPA all'Estero - nel comparto della lotta alla diffusione delle sostanze stupefacenti e psicotrope, con particolare riferimento alla cannabis. I dati per questa e per tutte le altre sostanze illegali sono disponibili nel Rapporto Annuale 2016 (base dati 2015) della Direzione Centrale dei Servizi Antidroga del Ministero dell'Interno, che costituisce la fonte nazionale ufficiale per questo aspetto del fenomeno.

Nel corso del 2015, l'azione di contrasto ha portato al sequestro di kg 84.066,38 (-45,59%) complessivi di droga, dato che, nonostante la marcata flessione rispetto all'anno precedente, è comunque leggermente superiore al quantitativo medio di droga sequestrato negli ultimi cinque anni (kg 80.000). Inoltre, grazie a queste azioni si è giunti alla denuncia presso l'Autorità Giudiziaria, a vario titolo, di 27.718 soggetti responsabili (-7,37%). Dal rapporto nazionale è possibile rilevare che l'andamento dei sequestri di cannabis, raffrontato all'anno 2014, ha registrato nel 2015, per la marijuana, un decremento del 73,95%, per l'hashish un decremento del 40,06% e per le piante un aumento del 13,42%. Nella tabella di seguito sono

disponibili i dati dei quantitativi di sostanze illegali sequestrate in Italia nel 2015, in riferimento al 2014 (DCSA, 2016).

Tabella 3 - Quantitativi di sostanze illegali sequestrate in Italia nel 2015 - confronto con il 2014 (DCSA, 2016).

			2015	% sul 2014
Sostanze sequestrate		Kg	84.0666,38	-45,59
Cocaina		Kg	4.047,68	4,16
Eroina		Kg	767,50	-18,12
Cannabis	Hashish	Kg	67.829,49	-40,06
	Marijuana	Kg	9.313,01	-73,95
	Piante di cannabis	nr	138.015	13,42
Amfetaminici	In dosi	nr	18.177	175,53
	In polvere	Kg	29,17	161,73
LSD		nr	8.395	441,96
Operazioni		nr	19.091	-2,87

Con riferimento, invece, alle singole tipologie di stupefacenti, nelle aree di frontiera, nel 2015, sono stati sequestrati kg 3.125,27 di marijuana, di cui 94% presso le frontiere marittime, 4,5% presso quelle terrestri e 1,5% presso quelle aeree.

Tabella 4 – Sequestri delle principali droghe nel 2015 (DCSA, 2016).

		Cocaina	Eroina	Hashish	Marijuana	Droghe sintetiche	Altre droghe	
		Kg	Kg	Kg	Kg	nr	Kg	nr
Frontiera	Aerea	320,72	186,51	18,13	46,83	11,92	402	1.995,99
	Marittima	1.739,72	66,62	53.360,57	2.937,93	0,02	3	0,01
	Terrestre	92,50	1,75	639,83	140,51	1,47	134	0,07
Totale spazi doganali		2.153	254,88	54.018	3.125	13,41	539	1.996

Nel 2015 sono state segnalate all'Autorità Giudiziaria 27.718 persone, con un decremento del 7,37% rispetto all'anno precedente, delle quali 19.524 in stato di arresto. Più in dettaglio, è stata rilevata una diminuzione delle denunce per i reati correlati alla marijuana (-41,87%), all'eroina (-22,65%), alle piante di cannabis (-7,20%) e alle altre droghe (-6,57%) ed un aumento per quelle relative alle droghe sintetiche (+45,90%) e all'hashish (+44,77%). La sostanza stupefacente che ha prodotto il più alto numero di denunce è stata la cocaina (9.206 casi), seguita dall'hashish (7.214), dalla marijuana (4.728), dall'eroina (3.271) e dalle piante di cannabis (1.418). Più specificatamente, per quanto riguarda la cannabis, nel 2015 è

stato registrato un marcato decremento nei sequestri di marijuana (-73,95%) e di hashish (-40,06%) sul territorio nazionale. Per l'hashish, il segno è positivo sia per le operazioni (+47,49%) che per le segnalazioni all'Autorità Giudiziaria (+44,77%); sono, invece, entrambe di segno negativo per la marijuana, rispettivamente con -40,65% e con -41,87%.

Nel complesso le operazioni di polizia finalizzate al contrasto dei derivati della cannabis sono state 10.751; le denunce per hashish 7.214 (di cui 4.814 in stato di arresto), quelle per la marijuana 4.728 e quelle per la coltivazione di piante 1.418. Tra le 13.360 persone denunciate per condotte concernenti i derivati della cannabis, 808 (6,05%) sono donne e 864 (6,47%) minori. Rispetto al tipo di reato, le denunce hanno riguardato per il 96,86% il traffico/spaccio e per il 3,13% il reato più grave di associazione finalizzata al traffico.

I responsabili di nazionalità straniera sono 4.093, corrispondenti al 30,64% del totale dei denunciati per reati aventi per oggetto questo tipo di sostanze. Le nazionalità straniere maggiormente coinvolte nel traffico dei derivati della cannabis sono quelle marocchina, tunisina, gambiana, albanese, senegalese e nigeriana.

I sequestri più significativi sono stati effettuati, per la resina di cannabis, nel porto di Cagliari (con kg 22.406) e nelle acque antistanti l'isola di Pantelleria (TP) (kg 13.606) e, per la marijuana, nel porto di Bari (kg 1.650) e nel porto di Riposto (CT) (kg 880). I quantitativi di cannabis sequestrati sono stati rinvenuti per lo più in abitazioni (656 casi), sulla persona (404 casi), in auto (266 casi) e all'interno di corrispondenza postale (224 casi). L'esame dei casi in cui la provenienza è stata puntualmente accertata, consente di affermare che il mercato italiano è stato rifornito prevalentemente dall'hashish proveniente dal Marocco e dalla marijuana albanese.

Figura 19 – Operazioni per cannabis nel 2015 (DCSA, 2016).

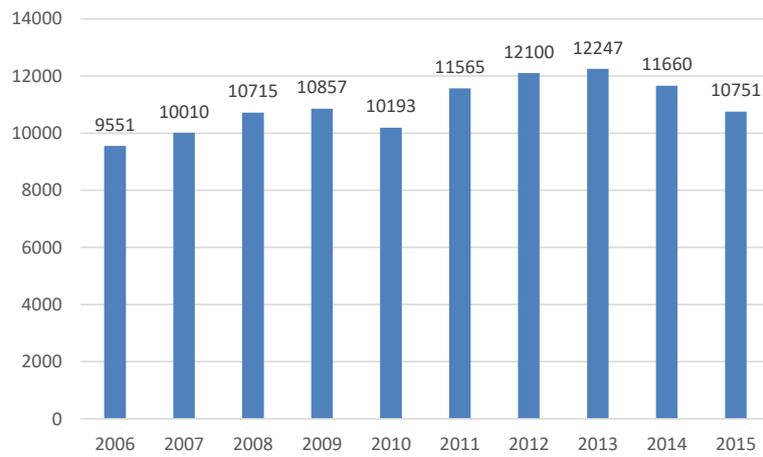
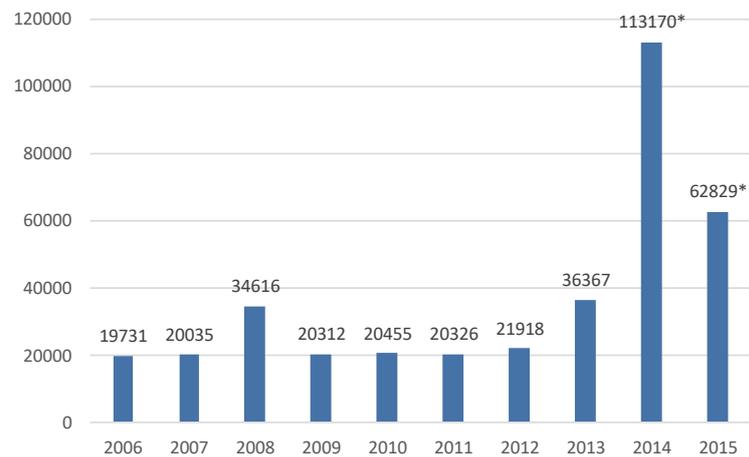
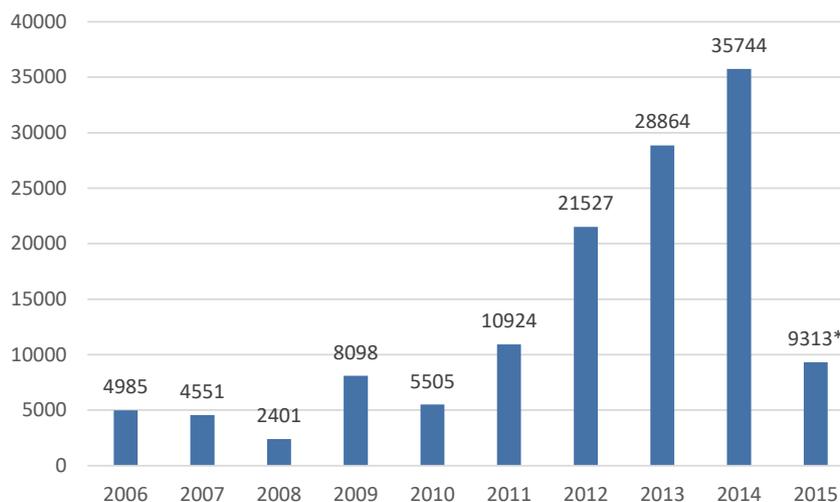


Figura 20 – Operazioni per hashish (nr) nel 2015 (DCSA, 2016).



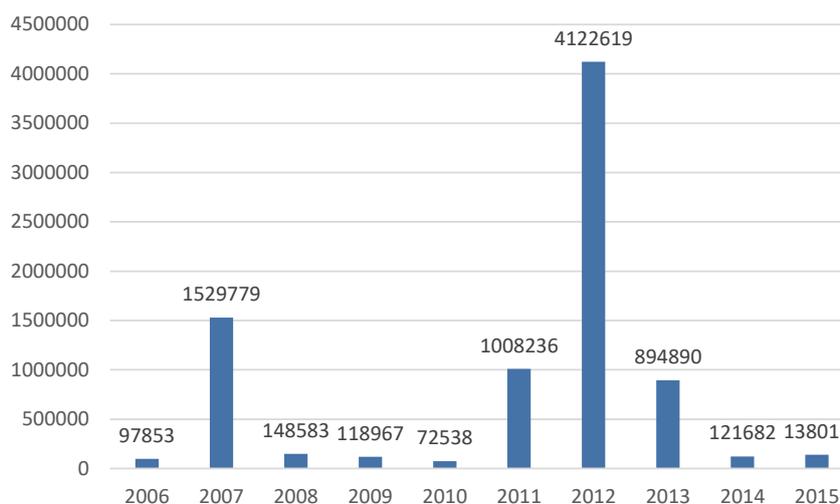
* I sequestri del 2014 e 2015 sono stati effettuati su imbarcazioni sequestrate ai sensi dell'art. 17 della Convenzione ONU del 1988.

Figura 21 – Sequestri di marijuana (Kg) nel 2015 (DCSA, 2016).



* Nel 2015 è stata ampiamente intensificata l'attività di contrasto della Polizia albanese finalizzata all'individuazione ed alla radicazione delle piante di Cannabis Sativa.

Figura 22 – Sequestri di piante di cannabis (nr) nel 2015 (DCSA, 2016).



* Nel 2015 è stata ampiamente intensificata l'attività di contrasto della Polizia albanese finalizzata all'individuazione ed alla radicazione delle piante di Cannabis Sativa.

Le Regioni nelle quali sono stati sequestrati i maggiori quantitativi di hashish sono la Sicilia con kg 30.166,65, la Sardegna con kg 22.504,38 e la Lombardia con kg 4.843,77. Per la marijuana i sequestri più consistenti sono stati effettuati in Puglia con kg 3.519,02, in Sicilia con kg 1.370,30 e nel Lazio con kg 1.002,85.

Per quanto riguarda le piante di cannabis coltivate illegalmente sul territorio nazionale l'anno 2015 ha fatto registrare un incremento del 13,42% rispetto al 2014. Il maggior numero di sequestri è stato operato in Calabria con 45.210 piante

eradicate, in Sicilia con 23.984 e in Toscana con 13.520 piante, avendo anche cura di precisare che, per le favorevoli condizioni geoclimatiche, queste regioni rappresentano luoghi particolarmente adatti a questo tipo di coltivazioni.

Rispetto al 2014 sono stati registrati aumenti consistenti di sequestri, per l'hashish, in Sardegna (+2.977,73%), in Puglia (+1.415,55%) e in Calabria (+724,10%), per la marijuana, in Liguria (+130,71%), in Piemonte (+8,23%) e, per le piante di cannabis, nelle Marche (+427,08), in Piemonte (+394,33%) e in Calabria (+248,17).

I cali più vistosi, in percentuale, per l'hashish, sono stati registrati in Basilicata (-89,87%), in Piemonte (-72,88%), in Sicilia (-61,66%), per la marijuana, in Molise (-99,54%), in Trentino Alto Adige (-96,07%) e in Abruzzo (-94,66%) e, per le piante di cannabis, in Puglia (-77,71), in Molise (-75,26%) e in Basilicata (-68,18%).

Bibliografia

- Bachs L, Mørland H, Acute cardiovascular fatalities following cannabis use, *Forensic Science International*, Volume 124, Issues 2-3, Pages 200–203, December 27, 2001
- Bastiani L, Siciliano V, Curzio O, Luppi C, Gori M, Grassi M, Molinaro S, Optimal scaling of the CAST and of SDS Scale in a national sample of adolescents, *Addictive Behaviors*, Volume 38, Issue 4, Pages 2060-2067, 2013
- Dines AM, Wood DM, Galicia M, Yates CM, Heyerdahl F, Hovda KE, Giraudon I, Sedefov R; Euro-DEN Research Group, Dargan PI. Presentations to the Emergency Department Following Cannabis use-a Multi-Centre Case Series from Ten European Countries. *J Med Toxicol*. 2015 Dec;11(4):415-21
- Dipartimento Politiche Antidroga (DPA), Presidenza del Consiglio dei Ministri, Relazione Annuale al Parlamento sullo stato delle dipendenze in Italia, 2014
- Dipartimento Politiche Antidroga (DPA), Presidenza del Consiglio dei Ministri, Relazione Annuale al Parlamento sullo stato delle dipendenze in Italia, 2015
- Dipartimento Politiche Antidroga (DPA), Presidenza del Consiglio dei Ministri, Relazione Annuale al Parlamento sullo stato delle dipendenze in Italia, 2016
- Direzione Centrale per i Servizi Antidroga (DCSA), Ministero dell'Interno, Relazione annuale, 2015
- European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), EU Drug Report, 2016
- Legleye S, Karila L, Beck F, Reynaud M, Validation of the CAST, a general population Cannabis Abuse Screening Test, *Journal of Substance Use*, Volume 12- Issue 4, 2007
- Hartung B, Kaufenstein S, Ritz-Timme S, Daldrup T, Sudden unexpected death under acute influence of cannabis, *Forensic Science International*, Volume 237, Pages e11–e13, April 2014
- Vincenti M, Valutazione/Review Id: 13 71, Università di Verona, 2017
- Zuccato E, Castiglioni S, Senta I, Borsotti A, Genetti B, Andreotti A, Pieretti G, Serpelloni G. Population surveys compared with wastewater analysis for monitoring illicit drug consumption in Italy in 2010-2014. *Drug Alcohol Depend*. 2016 Apr 1

PARTE 1

NUOVE RICERCHE DALLE NEUROSCIENZE SUGLI EFFETTI DELLA CANNABIS SULL'ORGANISMO

3.1 La maturazione del cervello: tempistica, direzione, regole ed eventi

Le regole dello sviluppo cerebrale: top-down e bottom-up

La condizione ideale per la crescita sana di ogni essere umano prevede il possesso di un patrimonio genetico adeguato e l'inserimento in un ambiente nel quale sia gli aspetti fisici, sia le regole educative siano in grado di dare stimoli adeguati ad ogni epoca di vita (Serpelloni G et al., 2014). Il tema della maturità cerebrale sta riscuotendo un notevole interesse nell'ambito scientifico e in quello educativo. Ci si rende conto, infatti, di come le informazioni che provengono dalle neuroscienze possono avere forti ricadute pratiche e influenzare profondamente il vivere quotidiano.

Recenti studi hanno dimostrato come il cervello di un adolescente risulti ancora immaturo, cioè non abbia ancora terminato completamente il proprio sviluppo, e come la sostanza bianca cerebrale e la sostanza grigia subiscano cambiamenti strutturali anche dopo la pubertà (Bricolo F et al., 2012). L'essere umano, infatti, cresce seguendo due regole principali: la regola del "Top-Down" e la regola del "Bottom-Up" (Taylor AG, 2010; Timothy J et al., 2007, Connor CCE et al., 2004). Ciò significa che l'individuo si sviluppa secondo l'interazione tra potenzialità geneticamente prestabilite e stimoli provenienti dall'ambiente. Per meccanismo di Top-Down s'intende in genere il drive interno genetico, mentre per meccanismo di Bottom-Up s'intende la stimolazione proveniente dall'ambiente esterno (Taylor AG, 2010). È necessario considerare questa interazione per comprendere a pieno i fenomeni che avvengono durante la crescita in un adolescente. Il rapporto ormone/cervello incentiva il bisogno di emozioni e sensazioni forti, mentre le aree cerebrali preposte alla capacità di giudizio sono ancora immature: per questo gli adolescenti hanno più difficoltà a prendere decisioni mature e a comprendere le conseguenze delle proprie azioni. Questo li porta ad essere più vulnerabili alle si-

tuazioni a rischio, quali, ad esempio, il consumo di sostanze stupefacenti o l'assunzione di comportamenti di tipo trasgressivo (Andersen SL, 2003; Squeglia LM et al., Bava S et al., 2010).

A partire dal concepimento, il sistema nervoso si sviluppa da uno strato cellulare chiamato ectoderma. Alla fine delle prime otto settimane, l'embrione umano presenta abbozzi di quasi tutti gli organi del corpo (Lenroot RK et al., 2006; Johnson MH, 2001). Tuttavia, il cervello è l'organo che cresce più rapidamente e rappresenta da solo metà della grandezza totale dell'embrione. Il peso del cervello varia nei diversi stadi della vita e può quindi essere considerato un indicatore dei molti processi che portano alla piena maturazione cerebrale (Epstein HT, 1974; Dobbing J et al., 1973). La forma e le connessioni cerebrali dipendono principalmente dalle disposizioni genetiche che dirigono la produzione di ogni proteina cellulare. I geni rappresentano quindi fattori intrinseci, in grado di influenzare lo sviluppo cerebrale (Bricolo F et al., 2012).

Lo sviluppo cerebrale è influenzato anche da fattori estrinseci. Per l'essere umano, che dipende dall'alimentazione della madre per svilupparsi, un fattore estrinseco importante è il nutrimento dato al feto, ossia i nutrienti necessari affinché le disposizioni genetiche possano costituirsi. In mancanza di nutrimento, o in caso di alterazioni nella distribuzione dei nutrienti, si possono verificare gravi effetti sullo sviluppo cerebrale (Ford SP et al., 2011; Belkacemi L et al., 2010). Nel bambino, anche l'esperienza, l'insieme delle conoscenze acquisite attraverso gli stimoli forniti dall'ambiente esterno, porta allo sviluppo di nuove connessioni cerebrali e rafforza quelle già esistenti. Tale fenomeno sta alla base dell'apprendimento e influisce sulla maturazione cerebrale (Paus T, 2005; Johnson MH, 2001).

La neuroplasticità

Il cervello ha la capacità di modificarsi continuamente nel corso della vita. Questa capacità viene definita "neuroplasticità" e dipende dalle caratteristiche dei singoli neuroni, in grado di modificare la loro capacità di comunicare l'uno l'altro attraverso le sinapsi e la neurotrasmissione (Ismail FY et al., 2016; Kalia M, 2008; Johnston MV et al., 2001). In altre parole, nel cervello avvengono dei cambiamenti che riguardano le risposte chimiche e molecolari dei neuroni in grado di determinare la

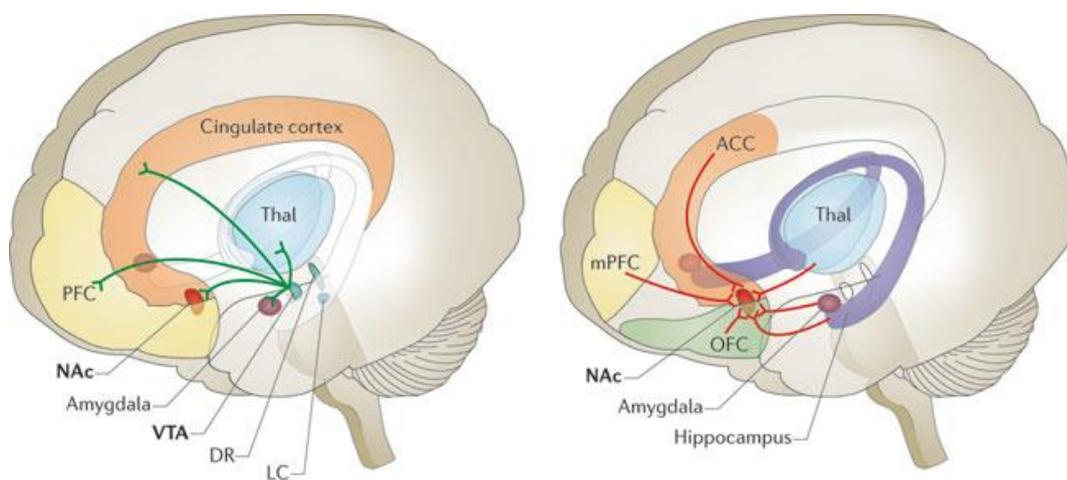
riorganizzazione di interi circuiti neurali: la plasticità neurale coinvolge infatti non singole regioni ma veri e propri sistemi di intercomunicazione tra aree cerebrali, con conseguenti cambiamenti cognitivi e comportamentali (Ismail FY et al., 2016; Kalia M, 2008). La neuroplasticità è quindi un meccanismo fisiologico che permette la maturazione cerebrale nel bambino, ma avviene anche in età adulta, durante l'apprendimento e la memorizzazione, oppure dopo un trauma e la successiva riabilitazione (Vose LR et al., 2016; Xu Y et al., 2015). Comprendere i meccanismi implicati nella neuroplasticità del cervello maturo è quindi rilevante per la comprensione della plasticità normale e patologica.

“Driver” e “controller”

La capacità dell'uomo di perseguire uno o più obiettivi, organizzando comportamenti complessi che gli permettano di conseguirli, si fonda su meccanismi che potremmo indicare con il termine di “driver” e “controller”. Per “driver” s'intende la pulsione che può riguardare, per esempio, la sete, la fame, il sonno, il sesso. Per “controller” s'intende invece la funzione che ci permette di decidere se, dove, quando e come realizzare quel bisogno. Il controller ha la funzione di filtrare i nostri bisogni secondo le variabili del luogo, del tempo e delle modalità.

Come indicato in Figura 1, le aree del “drive” sono quelle sottocorticali, rappresentate dal sistema limbico, mentre le aree del “controller” coinvolgono la corteccia frontale e la corteccia cingolata anteriore (Robison AJ et al., 2011).

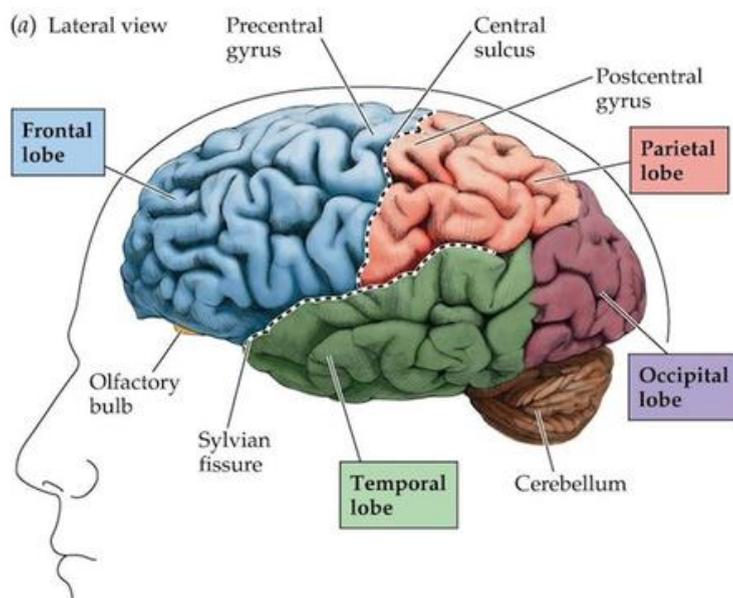
Figura 1 - Il cervello di sinistra raffigura afferenze dopaminergiche che hanno origine nell'area ventrale tegmentale (VTA) e il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens (NAc) e molti altri obiettivi limbiche. Anche mostrato sono altri nuclei monoaminergici - coeruleus noradrenergico locus (LC) e rafe dorsale serotoninergici (DR) - che modulano ricompensa di droga e di altre azioni. Il cervello di destra evidenzia regioni glutamatergiche che sono importanti per la ricompensa: corteccia prefrontale mediale (mPFC), corteccia orbitofrontale (OFC), corteccia cingolata anteriore (ACC), il talamo (Thal), ippocampo e amigdala, i quali inviano proiezioni eccitatorie a NAc. Droghe d'abuso alterano questo circuito ricompensa in modi complessi, e questo porta alla dipendenza (Robison AJ et al., 2011).



I cambiamenti legati all'età

La corteccia cerebrale è suddivisa in 4 lobi (frontale, parietale, temporale e occipitale), ognuno caratterizzato da specifiche funzioni (Figura 2): il lobo frontale (in blu), sede delle funzioni cognitive superiori come il ragionamento, il pensiero astratto e il linguaggio; il lobo temporale (in giallo) sede della percezione uditiva, della memoria e dell'emozione. Il lobo parietale (in verde) elabora le relazioni visuo-spaziali, per l'integrazione della propriocezione con le altre sensibilità. Infine, il lobo occipitale (in rosso) specializzato nell'elaborazione ed integrazione degli stimoli visivi.

Figura 2 - Visione laterale dell'emisfero sinistro suddiviso in 4 lobi (Cappelli E, 2015).



Il cervello di un adolescente di 14-15 anni è parzialmente sviluppato e fortemente legato alle emozioni (Casey BJ et al., 2008; Blakemore SJ et al., 2010; Blakemore SJ et al., 2006). Il sistema limbico che media l'emotività e gli impulsi si sviluppa infatti precocemente, ed è situato nelle strutture profonde del cervello. La corteccia prefrontale e frontale, che sono le parti legate alla razionalità, alla cognizione, alle funzioni sociali ed al linguaggio, maturano più tardi, attorno ai 25 anni (Casey BJ et al., 2008; Blakemore SJ et al., 2010; Blakemore SJ et al., 2006). Sono le regioni che modulano le decisioni prese d'impulso sotto la spinta delle emozioni. La prevalenza di comportamenti a rischio durante l'adolescenza può essere quindi facilmente spiegabile dall'immaturità di alcune regioni cerebrali rispetto ad altre, come per esempio dal basso controllo delle regioni corticali frontali sugli impulsi primari.

Le diverse aree corticali raggiungono il loro picco di densità di materia grigia a differenti età: nel lobo frontale, ad esempio, il picco può giungere anche nella terza decade di vita (Sowell ER et al., 2003), tanto che la corteccia prefrontale dorso laterale è l'ultima area corticale a raggiungere lo spessore definitivo (Lenroot RK et al., 2006). Durante gli anni '90 del secolo scorso, il National Institute of Mental Health (NIMH), aveva intrapreso degli studi sul cervello indagando la maturità cerebrale. Ricercatori come J. Giedd e N. Gogtay hanno cercato di comprendere che

cosa fosse la maturità cerebrale e come questa avvenisse. La Figura 3 riportata mostra con chiarezza l'evoluzione della materia grigia cerebrale verso la piena maturazione nel corso degli anni. Le aree di colore rosso, giallo e verde, che caratterizzano i primi anni di vita e l'adolescenza, rappresentano circuiti neurali non ancora strutturati. Attorno ai 20 anni, la corteccia cerebrale, rappresentata con il blu, raggiunge la piena maturazione cerebrale. La corteccia prefrontale dorso laterale (DLPFC) è quindi l'ultima parte della corteccia a maturare. Le immagini in basso mostrano in 4 tappe evolutive (dai 5 ai 20 anni di età) lo slittamento dal rosso (meno maturo) al viola (più maturo), della maturazione cerebrale della DLPFC (quadrato bianco) (Toga AW et al., 2006).

Figura 3 - Evoluzione nel tempo (dai 5 ai 20 anni d'età) della normale maturazione cerebrale. Le regioni corticali per l'elaborazione delle funzioni primarie si sviluppano velocemente e prima delle regioni per le funzioni cognitive di ordine superiore (emozioni e autocontrollo). In particolare, la corteccia prefrontale, per il suo ruolo nel controllo delle funzioni esecutive, conclude tardivamente il proprio percorso maturativo, attorno ai 20 anni d'età (Toga AW et al., 2006).

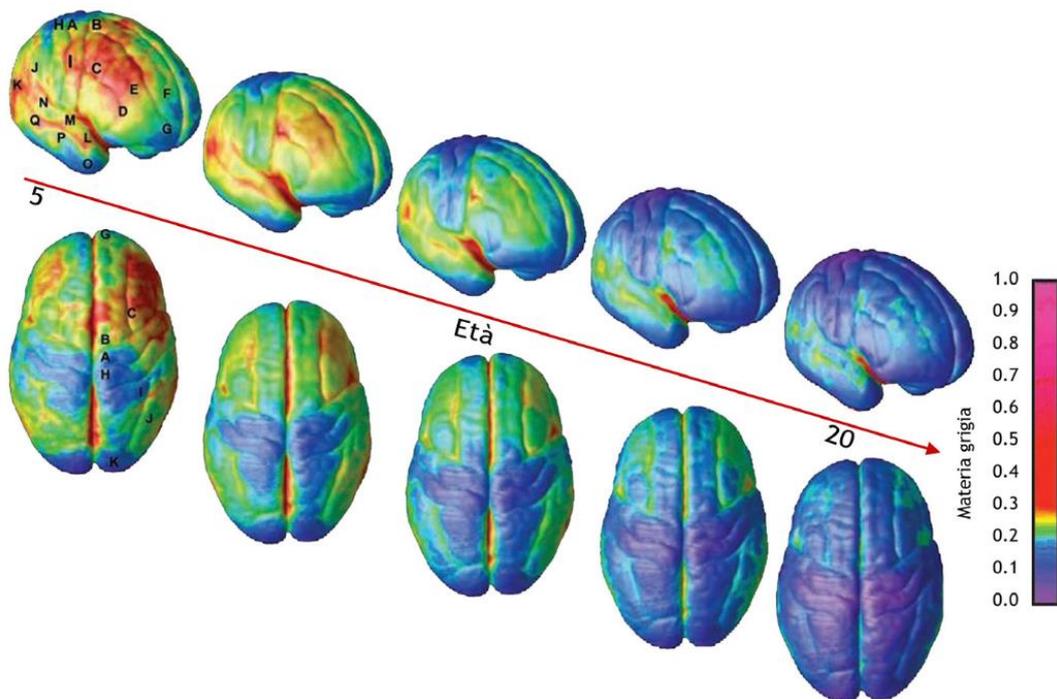
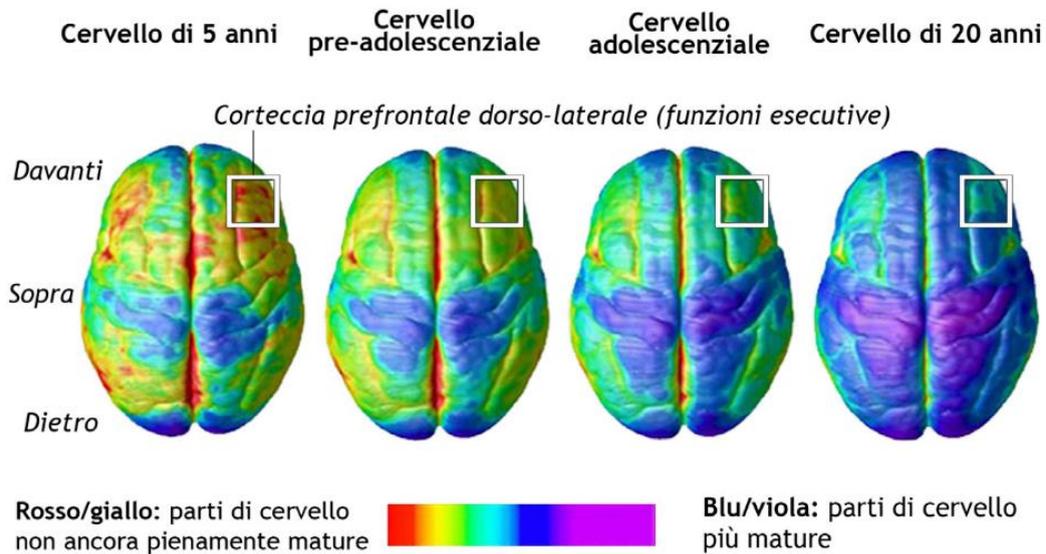


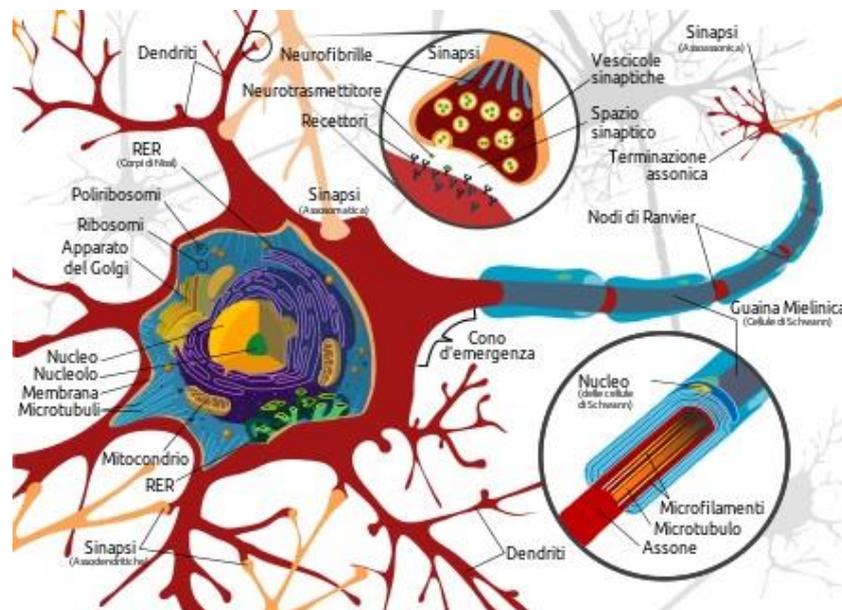
Figura 4 - Sviluppo temporale della corteccia prefrontale dorso laterale (DLPFC): in rosso viene mostrata l'area nella fase ancora immatura, in viola nella piena maturazione funzionale (Thompson PM et al., 2005).



Lo sviluppo cerebrale oltre l'adolescenza: la sinaptogenesi e la regola del “use it or loose it”

Lo sviluppo cerebrale non si conclude comunque con l'adolescenza ma continua in età adulta, anche se con modalità meno impetuose. Studi longitudinali di neuroimmagine strutturale che hanno seguito lo sviluppo cerebrale di centinaia di adolescenti (per una rassegna si vedano Giedd JN, 2008; Lenroot RK et al., 2006) dimostrano come durante l'adolescenza esista un incremento lineare della sostanza bianca, grazie ad una continua mielinizzazione degli assoni. Tutti i nervi nel sistema nervoso periferico e alcune fibre nervose nel sistema nervoso centrale sono ricoperte da una guaina mielinica. La mielina è una sostanza lipidica che isola elettricamente l'assone del neurone e consente la massima velocità nella conduzione dell'impulso nervoso (Morrel P, 1984).

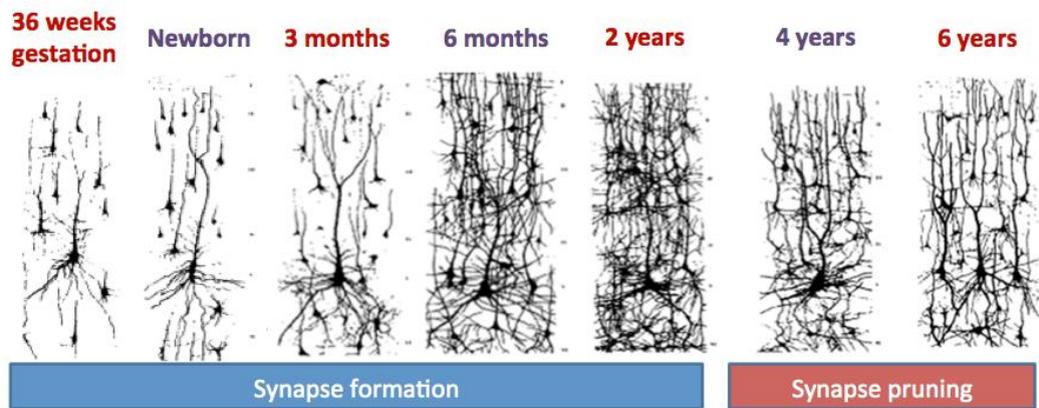
Figura 5 – Componenti del neurone e guaina mielinica. La guaina mielinica avvolge l'assone neuronale come una guaina protettiva e isolante e consente la massima velocità dell'impulso nervoso.



All'inizio dell'adolescenza si ha un nuovo periodo di intensa sinaptogenesi, cioè di proliferazione di nuove sinapsi, successivo a quello dei primi anni di vita, e che termina solo con la morte dell'individuo. In questo periodo di vita, infatti, si assiste ad un progressivo aumento della sostanza grigia, che raggiunge un picco di densità, oltre il quale si verifica un momento di stasi. La sinaptogenesi, quindi, è un processo di formazione e maturazione delle sinapsi neuronali necessario all'alta specificità delle connessioni cellulari (Huttenlocker PR et al., 1997).

Ad un certo punto, per ogni area corticale, inizia il processo di pruning sinaptico, cioè lo sfoltimento delle sinapsi scarsamente utilizzate (Edelman GM, 1987). Questi meccanismi portano alla ridefinizione dei circuiti cerebrali che acquistano maggiore efficienza funzionale. Lo sfoltimento delle sinapsi è stato definito come “darwinismo neurale”, secondo la logica “use-it-or-lose-it” (Edelman GM, 1987). In altre parole, rimangono e si strutturano solo quelle connessioni che vengono effettivamente utilizzate. Al contrario, le connessioni meno utilizzate, vengono eliminate e/o sostituite (McDowell JJ, 2010).

Figura 6 - Nel cervello dell'adolescente si formano nuove sinapsi che mettono in comunicazione tra loro neuroni vicini. Le sinapsi non utilizzate vengono eliminate per rafforzare altri canali comunicativi (efficienza funzionale) (Center on the developing child, 2008).



La regola del “use it or loose it” (usalo o perdilo) aiuta a comprendere con maggior precisione il modello del “drive” e del “controller” e a collocarlo nelle varie fasi di vita. Questa regola prevede che le connessioni neuronali maggiormente utilizzate vengano strutturate e rafforzate mentre le connessioni poco utilizzate tendono a strutturarsi meno (Edelman GM, 1987). In altre parole, è importante che dall’ambiente arrivino continuamente stimoli che mantengano un equilibrio tra drive e controller.

Un fenomeno simile alla sinaptogenesi accade usualmente nei primi anni di vita. La sostanza grigia aumenta di densità e raggiunge il plateau con un andamento ad “U rovesciata” (Figura 7) (Tapert SF et al., 2005). La massima densità neuronale della sostanza grigia nella corteccia frontale si ottiene attorno ai 12-13 anni di vita. Successivamente, per il fenomeno del “pruning sinaptico”, c’è una riduzione del volume totale corticale dato dall’eliminazione delle connessioni neuronali meno usate, e dal consolidamento dei network più fortemente utilizzati.

Figura 7 - Dal concepimento alla nascita si verificano una serie di fenomeni di sviluppo cellulare (neurogenesi e sinaptogenesi) che portano alla formazione o eliminazione di sinapsi, e guidano lo sviluppo del cervello umano nelle diverse fasce d'età (Tapert SF et al., 2010).

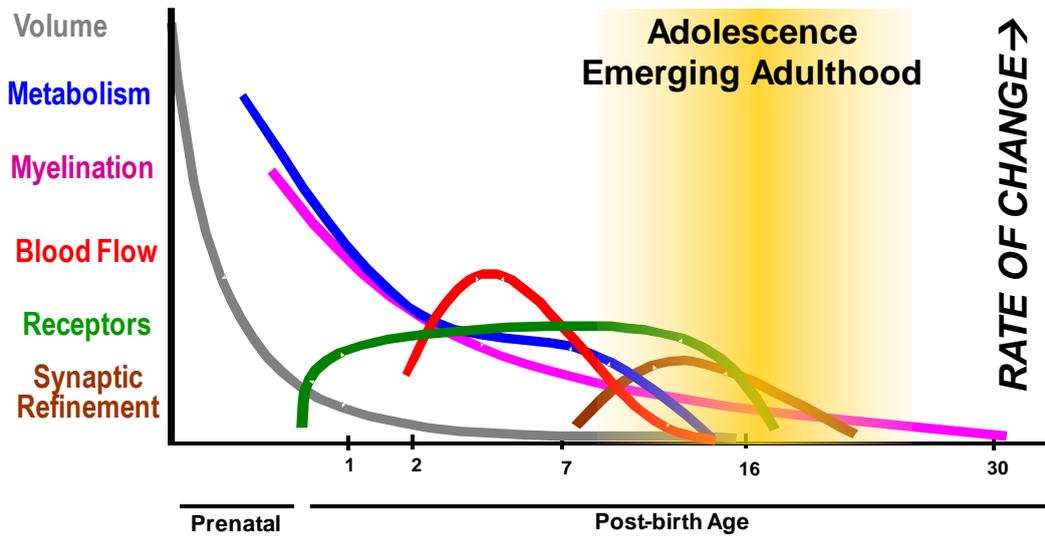
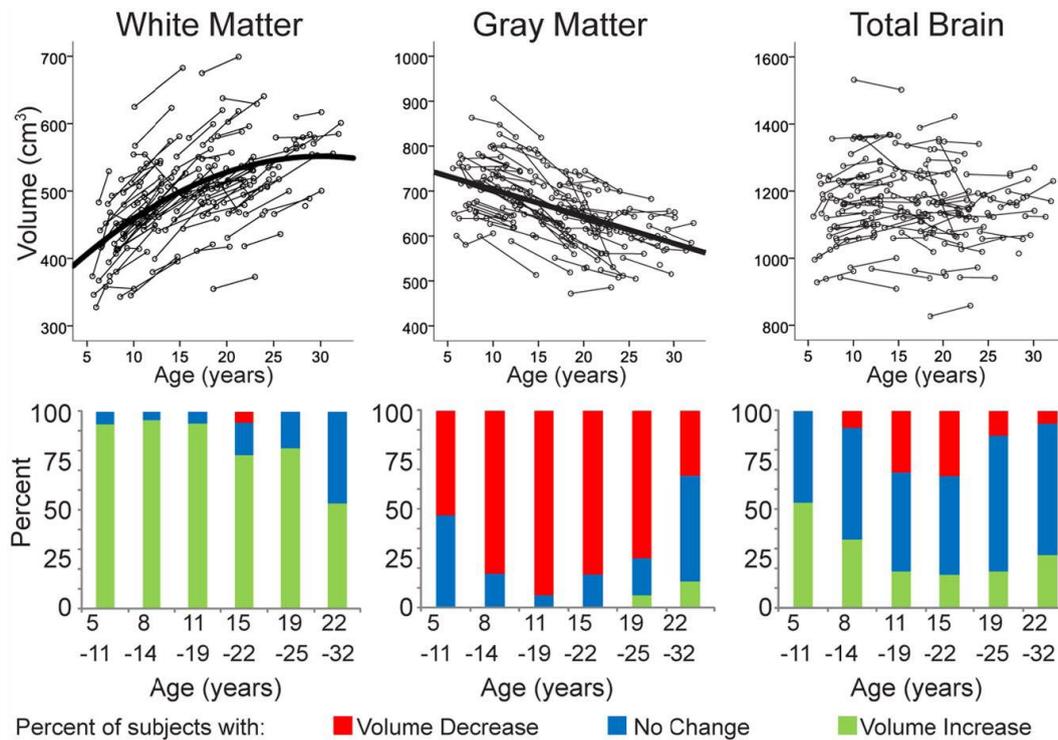


Figura 8 - Rappresentazione grafica dello sviluppo della materia bianca e grigia cerebrale. (Lebel C et al., 2011).



La direzione della maturazione cerebrale

L'ultimo elemento che caratterizza la maturazione cerebrale è la direzione. Il cervello umano contiene tre diversi "cervelli" interni: il tronco encefalico (struttura più antica), il mesencefalo/diencefalo e gli emisferi cerebrali, con la neocorteccia (struttura più recente) (Casey BJ et al., 2008). La maturazione cerebrale avviene prima nelle parti di corteccia più antiche e poi in quelle più recenti, in modo che alla nascita siano assicurate le funzioni vitali, mentre le funzioni più complesse hanno il tempo di strutturarsi in maniera completa anche dopo la nascita. La neocorteccia, infine, matura in una direzione rostro caudale, cioè da dietro in avanti.

Tabella 2 - Elementi dello sviluppo cerebrale.

N	Maturità	Descrizione
1	Tempo	20° anno di vita
2	Eventi	Sinaptogenesi Pruning Mielinizzazione
3	Regole	Usare/perdere
4	Direzione	Dal basso verso l'alto

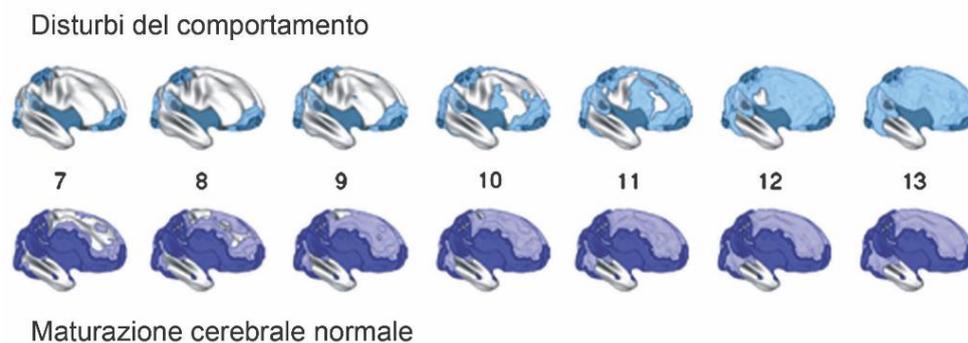
Alterazioni del normale sviluppo cerebrale

Da studi condotti dal National Institute of Health (NIH) è emerso che disturbi del comportamento che si manifestano negli adolescenti possono derivare da alterazioni del normale sviluppo cerebrale. In particolare, tale alterazione si manifesta con un significativo ritardo della maturazione della corteccia, dovuto a diverse ragioni, rispetto ai ragazzi sani (Lawrence NS et al., 2009; Zeanah CH et al., 2009; Tanabe J et al., 2007; Pluye P et al., 2001).

Le nuove scoperte sullo sviluppo cerebrale degli adolescenti hanno stimolato varie teorie sull'insorgenza delle malattie mentali infantili e dei disordini cognitivi. Alcuni scienziati americani dell'NIH ora ritengono che i disturbi comportamentali riscontrati in bambini e adolescenti possano essere correlati al periodo di proliferazione cerebrale. La rapida crescita del tessuto cerebrale nella prima infanzia, specialmente nelle regioni ricche di dopamina, può creare la base per l'aumento delle attività motorie e dei deficit attentivi. La maturazione cerebrale avviene in maniera

diversa rispetto a quella sopra descritta nei ragazzi con disturbi comportamentali rispetto ai sani (Zeanah CH et al., 2009; Pluye P et al., 2001).

Figura 9 - Uno studio svolto dai ricercatori dell'NIH mostra la differenza nella maturazione corticale di bambini con deficit comportamentali (fila in alto) e un gruppo di controllo di pari età (fila in basso), in un periodo temporale che va dai 7 ai 13 anni. I bambini con disturbi del comportamento mostrano una ridotta crescita cerebrale (aree in azzurro) rispetto a coetanei sani (aree in violetto) (Asato MR et al., 2010).

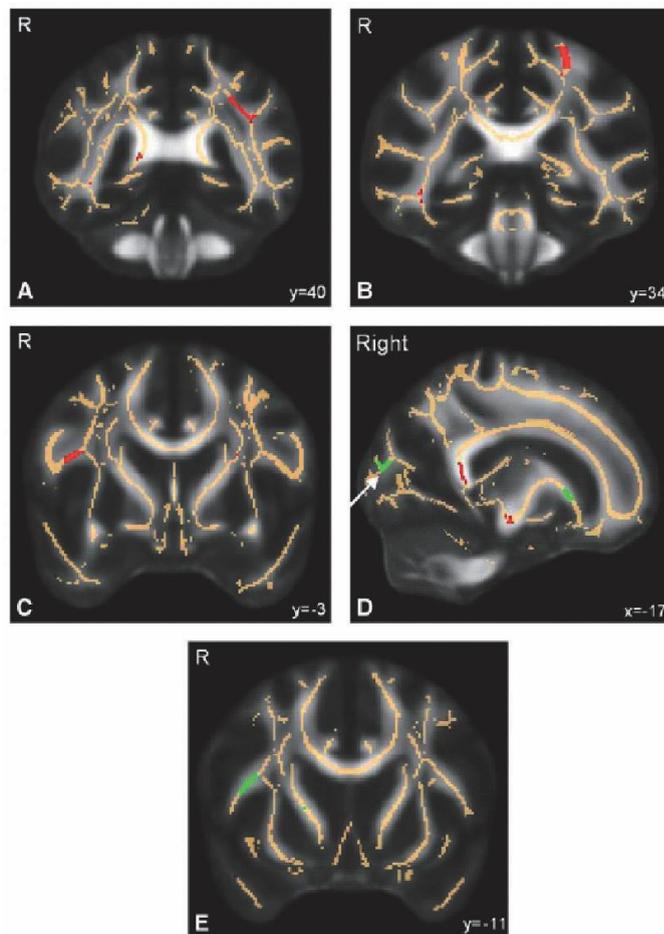


La dipendenza da sostanze, fin dalla giovane età, porta a gravissime modificazioni del normale sviluppo cerebrale, poiché altera i delicati meccanismi neurali ancora immaturi. Queste modificazioni interessano il Sistema Nervoso Centrale a vario livello (Bava S et al., 2013; Baker ST et al., 2013; Bava S et al., 2009;). Le moderne tecniche di neuroimmagine hanno dimostrato oltre a danni strutturali, anche danni metabolici consistenti, rilevabili con le tecniche di spettroscopia all'idrogeno.

La cocaina è considerata una droga in grado di provocare danni al cervello e di alterare significativamente le cellule nervose e le sinapsi. Nello specifico, alcuni studi sul funzionamento metabolico cerebrale dopo assunzione di cocaina, hanno dimostrato una drastica riduzione del metabolismo sanguigno addirittura dopo 100 giorni di astinenza dalla sostanza. Gli effetti negativi della cocaina permangono quindi molto a lungo nell'organismo di chi ne fa uso, modificando in modo significativo il funzionamento del cervello che risulta essere "spento" rispetto alla normalità, ma che con tempi adeguati può ripristinare la funzione originaria (Volkow N et al., 2004).

Con la tecnica DTI, alcuni ricercatori americani hanno dimostrato la presenza di nette alterazioni nella sostanza bianca cerebrale, in adolescenti che consumano abitualmente alcol e cannabis (Serpelloni G et al., 2014). Dalla letteratura scientifica emerge inoltre come una precoce esposizione all'alcol possa attivare il circuito della dipendenza con rimodellamenti a livello cromosomico, eventi che potrebbero indurre alterazioni neurochimiche aumentando la vulnerabilità alla dipendenza da droghe e alcol (Serpelloni G et al., 2014).

Figura 10 - Regioni di alterato orientamento delle fibre di sostanza bianca cerebrale con tecnica DTI (Tensore di Diffusione) in adolescenti che fanno uso di alcol e cannabis. In beige è visibile la direzione delle fibre in base all'anisotropia frazionaria (FA), un indice di integrità ed orientamento delle fibre. In rosso, le zone dove c'è una riduzione della FA nel: A) fascicolo longitudinale superiore sinistro, B) giro post-centrale, C) giro frontale inferiore. In verde vengono mostrate le aree di aumentata FA nel D) lobo occipitale (parte del cuneo), E) fascicolo longitudinale superiore DX (Serpelloni G et al., 2011).

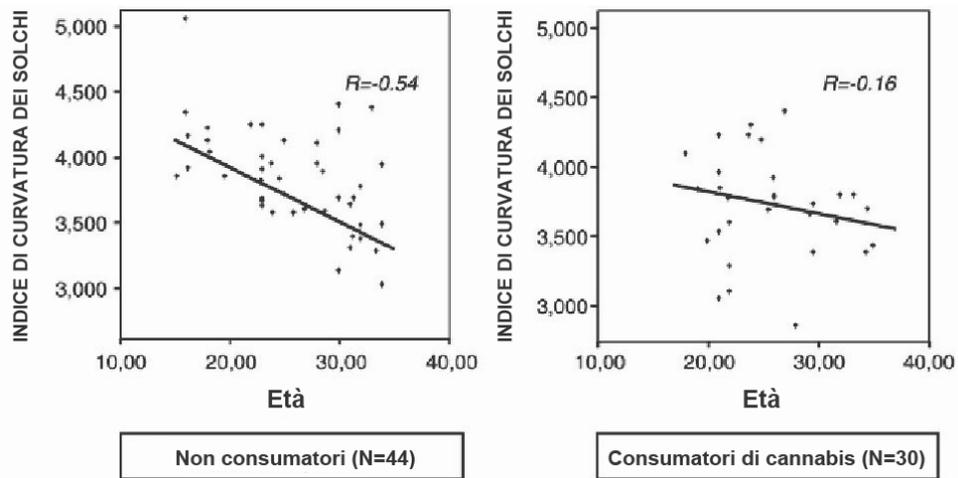


Le anfetamine e le metanfetamine causano gravi danni al Sistema Nervoso Centrale. L'uso e la dipendenza da queste sostanze portano a seri problemi cardiovascolari e cerebrali (Serpelloni G et al., 2012). Le alterazioni strutturali date dal consumo di amfetamine sono risultate essere molto estese con un coinvolgimento delle aree cerebrali legate alle funzioni mnestiche, alle emozioni e al sistema di gratificazione. Nello specifico, il volume del tessuto cerebrale si riduce di circa il 5% dopo un consumo di metamfetamine, corrispondente a 4g alla settimana per 10 anni (Thompson PM et al., 2004)

Il primo studio ad esaminare l'influenza dell'uso della cannabis sulla "girificazione" del cervello, ossia la formazione dei giri e dei solchi cerebrali, è stato pubblicato da un team di ricercatori spagnoli che hanno studiato la morfologia del cervello in un campione di trenta ragazzi utilizzando la Risonanza Magnetica encefalica, per determinare se gli adolescenti ed i giovani che fanno uso di questa sostanza presentino anomalie cerebrali (Mata I et al., 2010). I ricercatori hanno confrontato la conformazione strutturale dell'encefalo di questi ragazzi con un gruppo di quarantaquattro volontari sani. I risultati ottenuti dalla ricostruzione della morfologia cerebrale hanno dimostrato che assumendo cannabis, si assiste ad una riduzione dei solchi cerebrali in entrambi gli emisferi, oltre ad uno spessore corticale più sottile nel lobo frontale destro.

La formazione dei giri e dei solchi del cervello rappresenta un normale processo evolutivo, mentre l'uso di cannabis in giovane età sembra portare ad importanti alterazioni morfologiche e asimmetrie emisferiche, che si manifestano attraverso una rallentata girificazione cerebrale. Un cervello sotto l'effetto della cannabis sembra infatti rallentare o distruggere il suo normale processo evolutivo, mostrando una morfologia prematura, simile per struttura ad un cervello di età inferiore rispetto alla propria tappa evolutiva.

Figura 11 - I grafici mostrano la correlazione esistente tra l'età dei soggetti e la curvatura dei solchi cerebrali nei consumatori di cannabis e nei non consumatori. Nei ragazzi che non fanno uso di cannabis si assiste ad una minore convessità dei solchi al progredire dell'età ($R=0,54$), nei consumatori di cannabis il coefficiente di correlazione tra curvatura dei solchi ed età è significativamente più basso ($R=0,03$). In altre parole, i consumatori di cannabis mostrano una morfologia cerebrale prematura, simile ad un cervello di età inferiore rispetto alla propria tappa evolutiva (Mata I et al., 2010).



Bibliografia

- Andersen SL, Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity?, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 27, Issues 1–2, January–March 2003, Pages 3–18
- Asato MR, Terwilliger R, Woo J, Luna B. White Matter Development in Adolescence: A DTI Study. *Cereb Cortex*. 2010 Jan 5
- Ashtari M, Cervellione K, Cottone J, Ardekani BA, Sevy S, Kumra S. Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *Psychiatr Res*. 2009 Jan;43(3):189-204
- Bava S, Jacobus J, Thayer RE, Tapert SF, Longitudinal changes in white matter integrity among adolescent substance users. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013 Jan;37
- Bava S, Frank LR, McQueeney T, Schweinsburg BC, Schweinsburg AD, Tapert SF. Altered white matter microstructure in adolescent substance users. *Psychiatry Res*. 2009 Sep 30;173(3):228-37. Epub 2009 Aug 20
- Bava S, Tapert SF, Adolescent Brain Development and the Risk for Alcohol and Other Drug Problems, *Neuropsychology Review*, December 2010, Volume 20, Issue 4, pp 398–413
- Bava S, Jacobus J, Mahmood O, Yang TT, Tapert SF. Neurocognitive correlates of white matter quality in adolescent substance users. *Brain Cogn*. 2010 Apr;72(3):347-354. Epub 2009 Nov 22
- Baker ST, Yücel M, Fornito A, Allen NB, Lubman DI, A systematic review of diffusion weighted MRI studies of white matter microstructure in adolescent substance users. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Sep;37(8):1713-23. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.06.015. Epub 2013 Jul 8
- Behen ME, Muzik O, Saporta AS, Wilson BJ, Pai D, Hua J, Chugani HT. Abnormal fronto-striatal connectivity in children with histories of early deprivation: A diffusion tensor imaging study. *Brain Imaging Behav*. 2009 Sep;3(3):292-297
- Belkacemi L, Nelson DM, Desai M, Ross MG, Maternal undernutrition influences placental-fetal development, *Biol Reprod*. 2010 Sep;83(3):325-31
- Berns GS, Moore S, Capra CM. Adolescent engagement in dangerous behaviors is associated with increased white matter maturity of frontal cortex. *PLoS One*. 2009 Aug 26;4(8):e6773
- Blakemore SJ, Choudhury S, Development of the adolescent brain: implications for executive function and social cognition, Volume 47, Issue 3-4, March/April 2006, Pages 296–312
- Blakemore SJ, Burnett S, Dahl RE, The role of puberty in the developing adolescent brain, *Human Brain Mapping*, Volume 31, Issue 6, June 2010, Pages 926–933
- Bricolo F, Zoccatelli G, Serpelloni G, La maturazione del cervello: tempistica, direzione, regole ed eventi, in Serpelloni G, Bricolo F, Gomma M, *Elementi di Neuroscienze e Dipendenze*, 2a edizione, 2010
- Campbell IG, Feinberg I. Longitudinal trajectories of non-rapid eye movement delta and theta EEG as indicators of adolescent brain maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 31;106(13):5177-80. Epub 2009 Mar 23

- Campbell IG, Higgins LM, Trinidad JM, Richardson P, Feinberg I. The increase in longitudinally measured sleepiness across adolescence is related to the maturational decline in low-frequency EEG power. *Sleep*. 2007 Dec 1;30(12):1677-87
- Cappelli E, Cervello, disturbi e cure naturali, 2015
- Casey BJ, Jones RM, The Adolescent Brain, Volume 1124, The Year in Cognitive Neuroscience 2008, Pages 111–126
- Center on the developing child, The Timing and Quality of Early Experiences Combine to Shape Brain Architecture, Working paper 5, February, 2008
- Connor CE, Egeth HE, Yantis S, Visual Attention: Bottom-Up Versus Top-Down, *Current biology*, Volume 14, Issue 19, 5 October 2004, Pages R850–R852
- Chugani HT, Behen ME, Muzik O, Juhász C, Nagy F, Chugani DC. Local brain functional activity following early deprivation: a study of postinstitutionalized Romanian orphans. *Neuroimage*. 2001 Dec; 14(6):1290-301
- Crombie HD. The power of narrative: use it or lose it. *Conn Med*. 2010 Feb;74(2):119-20
- De Bellis MD, Keshavan MS, Beers SR, Hall J, Frustaci K, Masalehdan A, Noll J, Boring AM. Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. *Cereb Cortex*. 2001 Jun; 11(6):552-7
- Dobbing J, Sands J, Quantitative growth and development of human brain, *Arch Dis Child* 1973;48: 757-767
- Edelman GM, Epigenetic rules for expression of cell adhesion molecules during morphogenesis, *Ciba Found Symp*. 1987;125:192-216. Review
- Eluvathingal TJ, Chugani HT, Behen ME, Juhász C, Muzik O, Maqbool M, Chugani DC, Makki M. Abnormal brain connectivity in children after early severe socioemotional deprivation: a diffusion tensor imaging study. *Pediatrics*. 2006 Jun; 117(6):2093-100
- Epstein HT, Phrenoblysis: Special brain and mind growth periods. I. Human brain and skull development, *Developmental Psychobiology*, Volume 7, Issue 3, May 1974, Pages 207–216
- Feinberg I, Higgins LM, Khaw WY, Campbell IG. The adolescent decline of NREM delta, an indicator of brain maturation, is linked to age and sex but not to pubertal stage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Dec; 291(6):R1724-9. Epub 2006 Jul 20
- Ford SP, Long NM, Evidence for similar changes in offspring phenotype following either maternal undernutrition or overnutrition: potential impact on fetal epigenetic mechanisms, *Reprod Fertil Dev*. 2011;24(1):105-11
- Giedd JN, The teen brain: insights from neuroimaging. *J Adolesc Health*. 2008 Apr;42(4):335-43
- Giorgio A, Watkins KE, Chadwick M, James S, Winmill L, Douaud G, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM, Johansen-Berg H, James AC. Longitudinal changes in grey and white matter during adolescence. *Neuroimage*. 2010 Jan 1;49(1):94-103. Epub 2009 Aug 11
- Govindan RM, Behen ME, Helder E, Makki MI, Chugani HT. Altered water diffusivity in cortical association tracts in children with early deprivation identified with Tract-Based Spatial Statistics (TBSS). *Cereb Cortex*. 2010 Mar; 20(3):561-9. Epub 2009 Jun 22
- Huttenlocher PR, Dabholkar AS, Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex, *J Comp Neurol*. 1997 Oct 20;387(2):167-78

- Ismail FY, Fatemi A, Johnston MV, Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain, *Eur J Paediatr Neurol*. 2016 Aug 9
- Johnson MH, Functional brain development in humans, *Nature Reviews Neuroscience* 2, 475-483, July 2001
- Johnston MV, Nishimura A, Harum K, Pekar J, Blue ME, Sculpting the developing brain, *Adv Pediatr*. 2001;48:1-38
- Kalia M, Brain development: anatomy, connectivity, adaptive plasticity, and toxicity, *Metabolism*. 2008 Oct;57 Suppl 2:S2-5
- Lebel C, Beaulieu C, *The Journal of Neuroscience*, July 27, 2011
- Lawrence N.S., Jollant F., O'Daly O., Zelaya F., Phillips M.L. Distinct Roles of Prefrontal Cortical Subregions in the Iowa Gambling Task. 2009 Nov; 19(5): 1134-1143
- Lenroot RK, Schmitt JE, Ordaz SJ, Wallace GL, Neale MC, Lerch JP, Kendler KS, Evans AC, Giedd JN. Differences in genetic and environmental influences on the human cerebral cortex associated with development during childhood and adolescence. *Hum Brain Mapp*. 2007 Nov 27
- Lenroot RK, Giedd JN, Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 30, Issue 6, 2006, Pages 718–729
- Luna B, Velanova K, Geier CF. Development of eye-movement control. *Brain Cogn*. 2008 Dec; 68(3):293-308. Epub 2008 Oct 19
- Luna B, Sweeney JA, The emergence of collaborative brain function: FMRI studies of the development of response inhibition, *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Jun;1021:296-309
- Mata I, Perez-Iglesias R, Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutierrez D, Pazos A, Gutierrez A, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B. Gyrification brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood cannabis use. *Brain Research*. 2010:297-304
- McDowell JJ, Behavioral and neural Darwinism: selectionist function and mechanism in adaptive behavior dynamics, *Behav Processes*. 2010 May;84(1):358-65
- Morrel P (ed), *Myelin*, 2nd edition, 1984
- Nelson CA 3rd, Zeanah CH, Fox NA, Marshall PJ, Smyke AT, Guthrie D. Cognitive recovery in socially deprived young children: the Bucharest Early Intervention Project. *Science*. 2007 Dec 21; 318(5858):1937-40
- Paus T, Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence, *Trends in cognitive sciences*, Volume 9, Issue 2, February 2005, Pages 60–68
- Paus T, Collins DL, Evans AC, Leonard G, Pike B, Zijdenbos A, Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies, *Brain Research Bulletin*, Volume 54, Issue 3, February 2001, Pages 255–266
- Perrin JS, Leonard G, Perron M, Pike GB, Pitiot A, Richer L, Veillette S, Pausova Z, Paus T. Sex differences in the growth of white matter during adolescence. *Neuroimage*. 2009 May 1;45(4):1055-66. Epub 2009 Jan 24
- Plessen KJ, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush GA, Martin L, Durkin K, Blair C, Royal J, Hugdahl K, Peterson BS. Hippocampus and Amygdala Morphology in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Jul; 63(7):795-807

- Pluye P, Lehingue Y, Aussilloux C, Popa I, Aiguesvives C. Mental and behavior disorders in children placed in long term care institutions in Hunedoara, Cluj and Timis, Romania Sante. 2001 Jan-Feb;11(1):5-12
- Robison AJ, Nestler EJ, Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction, *Nature Reviews Neuroscience*, 623-637, novembre 2011
- Serpelloni G, Alessandrini F, Zoccatelli G, Rimondo C, Droghe e prevenzione. Diapositive didattiche per operatori, 2014 - <http://www.drogaprevenzione.it/slide.html>
- Serpelloni G, Alessandrini A, Giada Z, Rimondo C, *Neuroscienze delle Dipendenze: il neuroimaging*, 2012 - http://www.dronetplus.it/pubblicazioni_new/pubbl_det.php?id=674
- Shaw P, Kabani NJ, Lerch JP, Eckstrand K, Lenroot R, Gogtay N, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Rapoport JL, Giedd JN, Wise SP. Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *J Neurosci*. 2008 Apr 2; 28(14):3586-94.PMID: 18385317
- Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, Giedd J, Castellanos FX, Rapoport J. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 May; 63(5):540-9
- Smyke AT, Zeanah CH Jr, Fox NA, Nelson CA 3rd. A new model of foster care for young children: the Bucharest early intervention project. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2009 Jul;18(3):721-34
- Sowell, E.R. et al., Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J. Neurosci*. 24, 8223-8231, 2004
- Sowell ER, Peterson BS, Kan E, Woods RP, Yoshii J, Bansal R, Xu D, Zhu H, Thompson PM, Toga AW. Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cereb Cortex*. 2007 Jul; 17(7):1550-60. Epub 2006 Aug 31
- Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci*. 2003 Mar;6(3):309-15
- Squeglia LM, Jacobus J, Tapert SF, The Influence of Substance Use on Adolescent Brain Development, *Clin EEG Neurosci* January 2009 40: 31-38
- Tanabe J, Thompson L, Claus E, Dalwani M, Hutchison K, Banich MT, Prefrontal cortex activity is reduced in gambling and nongambling substance users during decision-making. *Hum Brain Mapp*. 2007 Dec;28(12):1276-86
- Tapert SF, Schweinsburg AD. The human adolescent brain and alcohol use disorders. *Recent Dev Alcohol*. 2005;17:177-97. Review
- Taylor AG, Goehler LE, Galper DI, Innes KE, Bourguignon C. Top-down and bottom-up mechanisms in mind-body medicine: development of an integrative framework for psychophysiological research. *Explore (NY)*. 2010 Jan; 6(1):29-41
- Thompson PM, Sowell ER, Gogtay N, Giedd JN, Vidal CN, Hayashi KM, Leow A, Nicolson R, Rapoport JL, Toga AW, Structural MRI and brain development. *Int Rev Neurobiol*. 2005;67:285-323
- Thompson PM, Hayashi KM, Simon SL, Geaga JA, Hong MS, Sui Y, Lee JY, Toga AW, Ling W, London ED, Structural abnormalities in the brains of human subjects who use methamphetamine. *J Neurosci*. 2004 Jun 30;24(26):6028-36
- Timothy J. Buschman, Earl K. Miller, Top-Down Versus Bottom-Up Control of Attention in the Prefrontal and Posterior Parietal Cortices, *Science*, 30 Mar 2007, Vol. 315, Issue 5820, pp. 1860-1862

Toga AW, Thompson PM, Mori S, Amunts K, Zilles K, Towards multimodal atlases of the human brain, *Nat Rev Neurosci*. 2006 Dec;7(12):952-66

Volkow N, Fowler JS, Wang GJ, The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies, *Neuropharmacology*. 2004;47 Suppl 1:3-13

Vose LR, Stanton PK, Synaptic Plasticity, Metaplasticity and Depression, *Curr Neuropharmacol*. 2016 Feb 2

White T, Su S, Schmidt M, Kao CY, Sapiro G. The development of gyrification in childhood and adolescence. *Brain Cogn*. 2010 Feb;72(1):36-45. Epub 2009 Nov 25

Xu Y, Hou QH, Russell SD, Bennett BC, Sellers AJ, Lin Q, Huang DF, Neuroplasticity in post-stroke gait recovery and noninvasive brain stimulation, *Neural Regen Res*. 2015 Dec;10(12):2072-80

Zeanah CH, Egger HL, Smyke AT, Nelson CA, Fox NA, Marshall PJ, Guthrie D. Institutional rearing and psychiatric disorders in Romanian preschool children. *Am J Psychiatry*. 2009 Jul;166(7):777-85

3.2 Il sistema endocannabinoide e le sue funzioni

Il sistema endocannabinoide è un complesso sistema endogeno di comunicazione tra cellule. Esso è composto da recettori endocannabinoidi, i loro ligandi endogeni (gli endocannabinoidi) e le proteine coinvolte nel metabolismo e nel trasporto degli endocannabinoidi. Questo sistema è di grande importanza per il normale funzionamento dell'organismo (Bellamoli E et al., 2011). Il sistema endocannabinoide prende il suo nome dalla pianta di cannabis poiché alcuni fitocannabinoidi in essa presenti, tra cui il THC, mimano gli effetti degli endocannabinoidi legandosi ai medesimi recettori (McPartland JM et al., 2006). La maggior parte dei neurotrasmettitori sono stati scoperti molto prima dei recettori corrispondenti ai quali si legano per svolgere la loro azione sul Sistema Nervoso Centrale (SNC). Tuttavia, nuove tecniche di studio e di ricerca hanno teso a rovesciare questa tradizione e, come già nel caso della scoperta del sistema oppioide endogeno, anche nel caso degli endocannabinoidi, essi sono stati individuati dopo la scoperta dei loro recettori, i quali erano stati identificati grazie ai fitocannabinoidi (McPartland JM et al., 2006).

Le funzioni del sistema endocannabinoide

La produzione in tutto l'organismo di componenti del sistema endocannabinoide e la presenza di questo sistema in organismi di livello inferiore, indicano un ruolo vitale di questo sistema nella filogenesi (De Petrocellis L et al., 2004; McPartland JM et al., 2006).

In base alla localizzazione dei recettori, è stato dimostrato che il sistema endocannabinoide sia coinvolto in un elevato numero di processi fisiologici (Figura 1, Tabella 1), tra i quali il controllo motorio, la memoria e l'apprendimento, la percezione del dolore, la regolazione dell'equilibrio energetico, e in comportamenti come l'assunzione di cibo (Di Patrizio NV, 2016; Ameri A, 1999; Di Marzo V et al., 1998). Altre funzioni del sistema endocannabinoide, nella normale fisiologia, sembrerebbero correlate alle funzioni endocrine, alle risposte

vascolari, alla modulazione del sistema immunitario, alla neuroprotezione, alla regolazione dell'equilibrio psichico, alle funzioni sessuali ed alla sessualità, allo sviluppo del Sistema Nervoso Centrale, alla plasticità sinaptica e alla risposta ad insulti endogeni ed ambientali (Lu HC, 2016; Fakhoury C., 2016; Costa MA, 2016; De Oliveira AL et al., 2006; Arenos JD et al., 2006; Mikics E et al., 2006; Guindon J et al., 2006; Correa F. et al., 2005; Van der Stelt Met al., 2005; Wang X et al., 2006; Idris AI et al., 2005).

Figura 1 - Le principali funzioni del sistema endocannabinoide in normali condizioni fisiologiche.



Tabella 1 - Funzioni in cui è coinvolto il sistema endocannabinoide in normali condizioni fisiologiche.

Funzioni	Descrizione delle risposte mediate dal sistema endocannabinoide
Funzioni cognitive superiori	<ul style="list-style-type: none"> - Attenzione, memoria, apprendimento - Emozioni - Capacità di prendere decisioni (decision making) e controllo del comportamento
Controllo motorio	<ul style="list-style-type: none"> - Controllo e coordinazione del movimento - Mantenimento della postura corporea e dell'equilibrio
Percezione del dolore e gratificazione	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilità agli stimoli dolorosi - Sensibilità agli stimoli piacevoli
Neuroprotezione	<ul style="list-style-type: none"> - Azione protettiva del SNC dalla sovra-stimolazione o sovra-inibizione esercitata da altri neurotrasmettitori
Sviluppo cerebrale	<ul style="list-style-type: none"> - Sviluppo neuronale - Controllo della plasticità sinaptica
Funzioni immunitarie	<ul style="list-style-type: none"> - Attività immunomodulatoria - Infiammazione
Funzioni sessuali e fertilità	<ul style="list-style-type: none"> - Processi di maturazione degli spermatozoi - Interazioni con la funzione ovarica - Effetti sulla libido
Gestazione	<ul style="list-style-type: none"> - Attecchimento dell'embrione - Meccanismi che regolano le prime fasi della gravidanza - Meccanismi che regolano la formazione della placenta
Equilibrio energetico	<ul style="list-style-type: none"> - Regolazione dell'assunzione di cibo - Modulazione dell'omeostasi metabolica
Regolazione dell'appetito	<ul style="list-style-type: none"> - Modulazione della sensazione di sazietà - Sensibilità viscerale, nausea e vomito
Funzioni endocrine	<ul style="list-style-type: none"> - Modulazione della secrezione di ghiandole endocrine

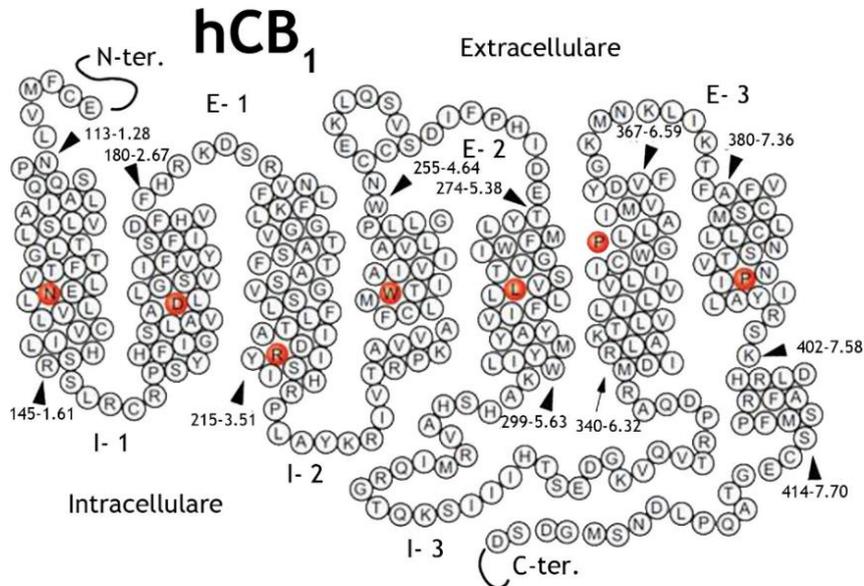
Funzioni cardiovascolari	-	Risposta vascolare (azione vasodilatatoria e ipotensiva)
Regolazione cellule neoplastiche	-	Ruolo del sistema endocannabinoide nella regolazione dei processi di proliferazione cellulare alla base della crescita dei tumori

I recettori cannabinoidi

Il corpo umano possiede specifici siti di legame per i cannabinoidi, distribuiti sulla superficie di molti tipi di cellule. Il nostro organismo produce i ligandi endogeni dei cannabinoidi, chiamati endocannabinoidi, i quali si legano proprio ai recettori cannabinoidi (CB), attivandoli. I recettori cannabinoidi appartengono alla numerosa famiglia dei recettori accoppiati alla proteina G (GPCR), famiglia della quale fa parte la maggioranza dei recettori più comuni. I GPCR sono recettori di membrana che consistono in sette domini trans-membrana (7TM) con un terminale amminico extracellulare ed un terminale carbonilico intracellulare (Howlett AC et al., 2002).

Fino a qualche anno fa, si pensava che esistessero solo due tipi di recettori cannabinoidi, i CB1 (Figura 2), scoperti nel 1990 (Matsuda LA et al., 1990; Gerard CM et al., 1991), e i CB2, scoperti nel 1993 (Munro S et al., 1993; Griffin G et al., 2000). Tuttavia, esistono sempre più evidenze circa l'esistenza di ulteriori recettori cannabinoidi sia a livello centrale, sia periferico. Uno di questi potrebbe essere il recettore "orfano" accoppiato alla proteina G, denominato GPR55 (Lauckner JE et al., 2008; Ryberg E et al., 2007).

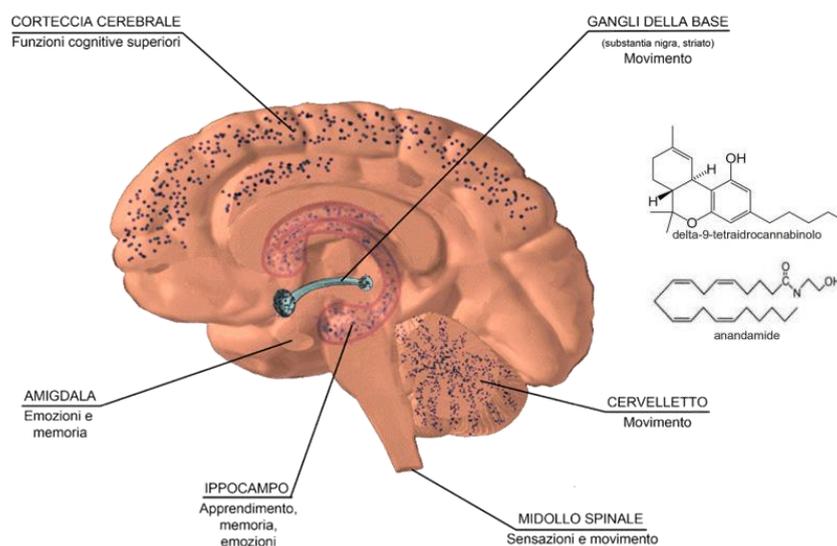
Figura 2 - Il recettore cannabinoide CB1 ha una struttura a sette domini trans-membrana (7TM). Fonte: The endocannabinoid system handbook, ECSN 2009.



I recettori cannabinoidi hanno differenti meccanismi di distribuzione tissutale e di segnalazione. I CB1 sono tra i più abbondanti e i più ampiamente distribuiti GPCR nell'encefalo. Si trovano principalmente sulle cellule nervose (neuroni) del SNC (oltre che nell'encefalo quindi, anche nel midollo spinale). A livello dell'encefalo, la distribuzione dei CB1 (Figura 3) è particolarmente marcata nelle regioni responsabili della coordinazione motoria e del movimento (per esempio, il cervelletto, i gangli della base, nello specifico, lo striato e la substantia nigra), dell'attenzione e delle funzioni cognitive complesse come il giudizio (ad esempio, la corteccia cerebrale), dell'apprendimento, della memoria e delle emozioni (ad esempio, amigdala e ippocampo) (Biegon A et al., 2001; Glass M et al., 1997; Herkenham M et al., 1990; Maileux P et al., 1992; Pettit DA et al., 1998).

I recettori CB1 sono presenti, seppur in minor quantità, anche in alcuni organi e tessuti periferici, tra cui ghiandole endocrine, ghiandole salivari, leucociti, milza, cuore e parte dell'apparato riproduttivo, urinario e gastrointestinale (Herkenham M et al., 1990).

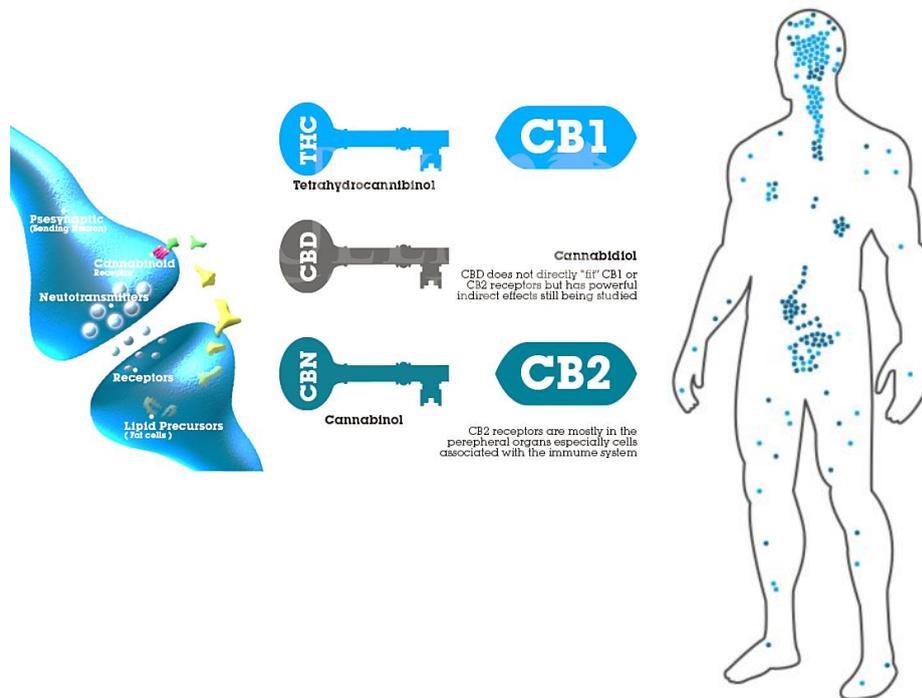
Figura 3 - Distribuzione dei recettori CB1 nel cervello. Nello specifico, le aree indicate con i puntini neri sono quelle in cui maggiormente si lega il cannabinoide esogeno THC, modificandone il normale funzionamento e sviluppo (NIDA, 2016 – adattato da Serpelloni G).



A differenza dei CB1 invece, i recettori CB2 sono espressi principalmente a livello periferico. Sono presenti prevalentemente nelle cellule immunocompetenti, tra cui i leucociti, la milza e le tonsille, il midollo osseo ematopoietico, ma anche nel pancreas. Essi sono stati identificati anche nel SNC, pur se a basse concentrazioni (Van Sickle MD et al., 2005), in particolare sulle cellule gliali e microgliali.

Il ruolo dei recettori cannabinoidi è essenzialmente quello di regolare il rilascio di altri messaggeri chimici. I recettori CB1 interferiscono con il rilascio di alcuni neurotrasmettitori e la loro attivazione protegge il SNC dalla sovra-stimolazione o dalla sovra-inibizione prodotta da altri neurotrasmettitori (Bellamoli E et al., 2011). I recettori CB2 invece, svolgono prevalentemente un'azione periferica con attività immunomodulatoria (Bellamoli E et al., 2011). Nel sistema immunitario, infatti, una delle funzioni dei recettori cannabinoidi è la modulazione del rilascio di citochine, molecole proteiche responsabili della regolazione della funzione immune e delle risposte infiammatorie (Bellamoli E et al., 2011; Pagotto U et al., 2006).

Figura 4 – Distribuzione dei recettori CB1 e CB2 nel corpo umano.



Tipologie di cannabinoidi

Il termine cannabinoide si riferisce ad ogni composto che ha la capacità di interagire con i recettori cannabinoidi. Con la definizione di alcune sottocategorie chimiche è possibile prendere in considerazione varie forme di prodotti, sia naturali, sia sintetici. Ad oggi sono state descritte tre tipologie di cannabinoidi: i cannabinoidi endogeni, i fitocannabinoidi, e i cannabinoidi sintetici realizzati in laboratorio a scopo, per lo meno inizialmente, terapeutico e/o di ricerca scientifica (Bellamoli E. et al., 2011).

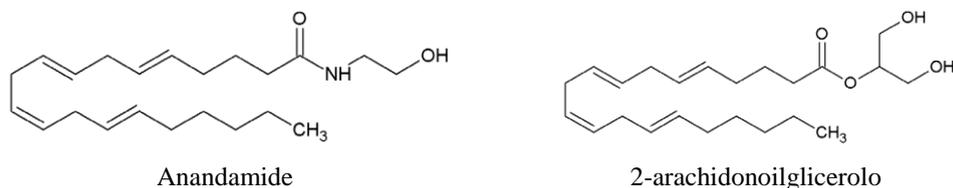
Con il termine cannabinoidi endogeni o *endocannabinoidi* si identifica una classe di messaggeri lipidici endogeni, accomunati dalla capacità di interagire con almeno uno dei recettori cannabinoidi a livello centrale o periferico, regolando alcune funzioni fisiologiche e comportamentali. Tutti gli endocannabinoidi sono derivati di acidi grassi polinsaturi, che si differenziano, nella struttura chimica, dai fitocannabinoidi.

Gli endocannabinoidi al momento conosciuti sono i seguenti:

- N-arachidonoiletanamide (anandamide, AEA)
- 2-arachidonoilglicerolo (2-AG)
- 2-arachidonil gliceril etere (noladina, 2-AGE)
- virodamina (O-arachidonoil etanolamina)
- N-arachidonoil-dopamina (NADA)

L'anandamide è stata isolata ed identificata nel 1992 nel cervello di maiale (Devane WA et al., 1992), subito dopo la scoperta dei recettori CB1 e rappresenta la prima molecola endogena individuata in grado di legarsi selettivamente ad essi. Si tratta di un derivato ammidico dell'acido arachidonico, componente delle membrane cellulari. L'anandamide e il 2-AG (Figura 4) costituiscono i due primi endocannabinoidi ad essere stati isolati e per questo sono anche i più studiati fino ad ora. Essi si trovano in diverse regioni del cervello, particolarmente nel tronco encefalico, nel midollo, nel limbico anteriore, nello striato e nell'ippocampo (Basavarajappa BS, 2007).

Figura 5 - Struttura dell'anandamide e del 2-arachidonoilglicerolo.

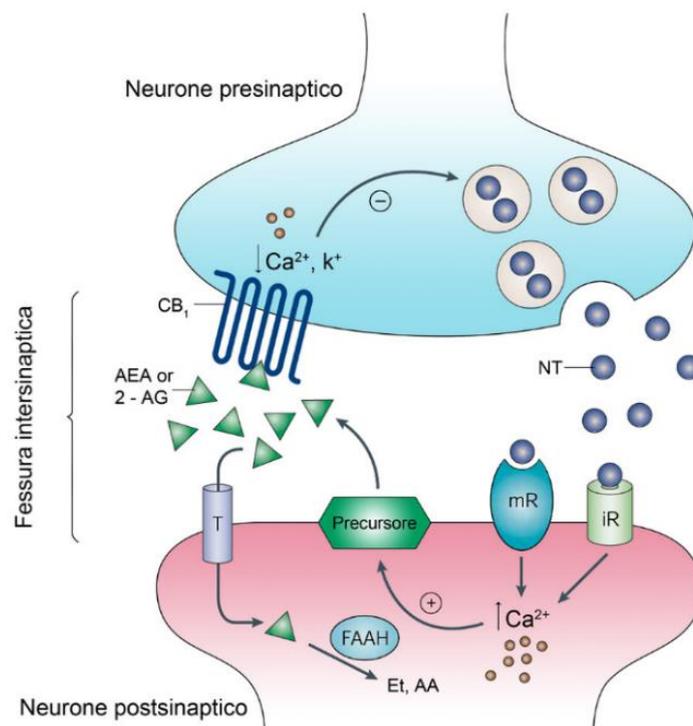


Sono entrambe piccole molecole lipidiche, piuttosto diverse da qualunque altro neurotrasmettitore conosciuto. A causa della loro natura lipidica, gli endocannabinoidi non vengono immagazzinati nelle vescicole sinaptiche, come accade per numerosi altri neurotrasmettitori monoamminici, ma sono sintetizzati all'occorrenza dai neuroni, in seguito alla depolarizzazione della membrana e all'aumento intracellulare dei livelli del calcio (Ca^{2+}) (Freund TF et al., 2003; Piomelli D et al., 2003). La sintesi avviene a partire da fosfolipidi di membrana, precursori che dopo idrolisi enzimatica, ad opera di due enzimi NA-PE-PLD e DAGL alfa e beta, liberano, rispettivamente, gli endocannabinoidi AEA o 2-AG dalla membrana pre o post sinap-

tica, nello spazio intersinaptico (Figura 6). Una volta rilasciati, i nuovi endocannabinoidi sintetizzati possono viaggiare in direzione retrograda lungo la fessura sinaptica, legandosi anche ai recettori cannabinoidi sui terminali presinaptici (Freund TF et al., 2003). L'attivazione di recettori cannabinoidi CB1 comporta l'inibizione dell'attività dell'adenilato ciclasi che, con minor produzione del secondo messaggero cAMP, avvia la chiusura dei canali Ca^{2+} , inibendo l'ingresso di ioni Ca^{2+} , e apre i canali del potassio (K^{+}) causando una iperpolarizzazione delle membrane. Inoltre, è presente anche una attivazione di alcune chinasi, tra cui le MAP chinasi. L'inibizione o l'attivazione di canali ionici è una delle conseguenze principali che risulta dal legame degli endocannabinoidi ai loro recettori CB1 (Szabo et al., 2005). Attraverso questa influenza sui canali ionici, gli endocannabinoidi possono inibire il rilascio di neurotrasmettitori dai terminali assonici, perciò hanno un ruolo importante in alcune forme di plasticità sinaptica sia a breve, sia a lungo termine (Chevalleyre V et al., 2006; Mackie K et al., 2006).

Riassumendo, gli endocannabinoidi vengono rilasciati dai neuroni postsinaptici per agire sui terminali presinaptici. I recettori CB1 si trovano principalmente nei terminali presinaptici del SNC. La comunicazione in questa direzione, dal "post" al "pre", viene chiamata segnalazione retrograda (Wilson RI et al., 2002).

Figura 6 - Il sistema endocannabinoide endogeno. Uno dei ruoli accertati del sistema endocannabinoide è quello di agire da neuromodulatore nel cervello. Le membrane neuronali postsinaptiche contengono i precursori degli endocannabinoidi per rilasciare gli endocannabinoidi attivi (anandamide (AEA), 2-arachidonoilglicerolo (2-AG)) nella fessura intersinaptica. La sintesi ed il rilascio avvengono in seguito all'aumento degli ioni calcio (Ca^{2+}) provocato dall'interazione di altri neurotrasmettitori (NT) con i rispettivi recettori che possono essere metabotropici (mR) o ionotropici (iR). Gli endocannabinoidi così liberati possono funzionare da messaggeri retrogradi, legandosi ai recettori cannabinoidi CB_1 presinaptici, i quali a loro volta, inibiscono i canali del calcio voltaggio dipendente (Ca^{2+}) e attivano quelli del potassio (K^+). Questo effetto sulla polarizzazione di membrana comporta una inibizione del rilascio di altri neurotrasmettitori (quali glutammato, dopamina, GABA). Il processo neuromodulatorio degli endocannabinoidi termina con un meccanismo di ricaptazione all'interno dei neuroni, che coinvolge la presenza di un possibile trasportatore (T) o per diffusione. Una volta all'interno del neurone, vengono degradati dal FAAH, un enzima che scinde l'anandamide (AEA) nelle sue componenti, l'acido arachidonico (AA) e l'etanolamina (Et) (Guzman M, 2003).



Successivamente, la rimozione di AEA e 2-AG dallo spazio presinaptico avviene rapidamente attraverso un processo di ricaptazione (reuptake) selettivo che suggerisce un trasporto all'interno della cellula, mediato da un trasportatore di membrana (Beltramo M et al., 1997; Piomelli D et al., 1999) o per diffusione passiva degli endocannabinoidi attraverso la membrana. Una volta all'interno della cellula, gli endocannabinoidi vengono rapidamente metabolizzati con la loro conseguente disattivazione. Il metabolismo dell'anandamide e del 2-AG avviene principalmente per idrolisi, da parte di un enzima denominato FAAH, specifico per l'idrolisi delle ammidi degli acidi grassi (Cravatt BF et al., 1996; Hillard CJ et al., 1995; Ueda N et al., 1995) e per il solo 2-AG, anche da parte della monoacilglicerollipasi, MAGL (Dinh et al. 2002, Goparaju SK et al., 1999).

Il meccanismo con il quale gli endocannabinoidi agiscono prevede quindi la loro sintesi indotta da determinati eventi, l'attivazione locale di recettori cannabinoidi, seguita da una rapida degradazione. L'attivazione dei recettori CB1 con gli endocannabinoidi dunque, diminuisce il rilascio di altri neurotrasmettitori. Gli endocannabinoidi vengono sintetizzati quando persiste un'intensa attività neuronale. La localizzazione dei recettori CB1 suggerisce che potrebbero partecipare ad una sorta di meccanismo di inibizione feedback dove la produzione di endocannabinoidi nelle cellule post sinaptiche inibisce il rilascio di trasmettitori. Questo fenomeno, indicato come "plasticità mediata dagli endocannabinoidi" (Mackie K et al., 2008) è un meccanismo che serve sia ad attenuare sia ad aumentare l'eccitabilità neuronale, a seconda che si tratti della riduzione del rilascio di un neurotrasmettitore eccitatorio (come ad esempio il glutammato) o di uno inibitorio (il GABA). Il maggior effetto dei recettori CB1, infatti, è spesso quello di ridurre l'apertura dei canali presinaptici del calcio. Quando i canali del calcio vengono inibiti, la capacità del terminale presinaptico di rilasciare neurotrasmettitori (come dicevamo, principalmente glutammato o GABA) è ridotta. Pertanto, quando un neurone postsinaptico è molto attivo, esso rilascia endocannabinoidi, i quali reprimono sia l'impulso inibitorio che eccitatorio sul neurone. I recettori cannabinoidi svolgono dunque una sorta di azione protettiva del Sistema Nervoso Centrale dalla sovra-stimolazione o sovra-inibizione esercitata da altri neurotrasmettitori. La rapida induzione della sintesi di endocannabinoidi con la conseguente attivazione dei recettori e successiva degradazione

degli stessi, suggerisce che questi composti agiscono nel cervello primariamente come neuromodulatori, piuttosto che come classici neurotrasmettitori (Trezza V et al., 2008).

Riassumendo, le caratteristiche peculiari che i cannabinoidi endogeni presentano rispetto agli altri neurotrasmettitori, sono le seguenti:

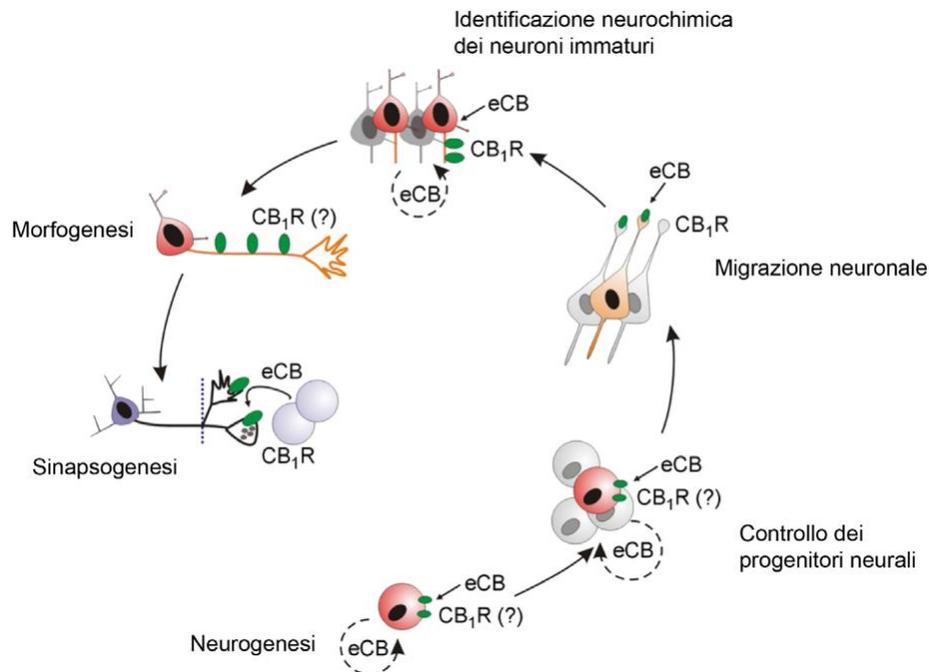
- Non vengono prodotti né immagazzinati nelle vescicole come la maggior parte dei neurotrasmettitori, ma vengono prodotti rapidamente “on-demand” (solo quando necessario) a partire dai loro precursori.
- Sono piccoli e permeabili alla membrana; una volta sintetizzati, possono diffondersi rapidamente attraverso la membrana della loro cellula di origine per influenzare le cellule vicine.
- Possono venire rilasciati dai neuroni postsinaptici per agire sui terminali presinaptici. La comunicazione in questa direzione, dal “post” al “pre”, è chiamata segnalazione retrograda; dunque gli endocannabinoidi vengono indicati come messaggeri retrogradi. Questo tipo di messaggio offre una sorta di sistema a feedback per regolare le forme convenzionali di trasmissione sinaptica, che tipicamente vanno dal “pre” al “post”.
- Si legano selettivamente al tipo CB1 dei recettori cannabinoidi, che è maggiormente localizzato su determinati terminali presinaptici.

L'importanza del ruolo dei cannabinoidi endogeni nello sviluppo cerebrale

Oltre al suo noto coinvolgimento in specifiche funzioni corporee, il sistema endocannabinoide ha un ruolo importante in processi fondamentali dello sviluppo. Il rilascio dei cannabinoidi endogeni controlla la plasticità sinaptica, ovvero, la capacità del sistema nervoso di modificare l'efficienza del funzionamento delle connessioni tra neuroni (sinapsi), di instaurarne di nuove e di eliminarne alcune, in molte aree cerebrali comprese la neocorteccia, l'ippocampo, il cervelletto, e i gangli della base. Il signaling endocannabinoide ha un ruolo fondamentale nelle sinapsi, con un chiaro continuum d'azione dallo stabilirsi delle sinapsi nell'inizio del neurosviluppo alla funzione delle sinapsi nel cervello adulto (Harkany T et al., 2008). Il sistema endocannabinoide, infatti, è presente nel Sistema Nervoso Centrale fin dalle prime fasi

dello sviluppo cerebrale ed esso possiede un ruolo rilevante nell'organizzazione cerebrale durante la vita pre- e post- natale (Fride E., 2004; Fernandez-Ruiz J et al., 2000). Le evidenze scientifiche indicano infatti che gli endocannabinoidi intervengono durante il neurosviluppo. Sono coinvolti nel controllo della neurogenesi, nella proliferazione dei progenitori neurali, nella migrazione e nella specificazione fenotipica dei neuroni immaturi influenzando la formazione di complessi network neurali (Figura 7) (Harkany T et al., 2008).

Figura 7 - La specificazione neurale è controllata dagli endocannabinoidi che agiscono sui recettori cannabinoidi CB1 (Harkany T et al., 2008). La specificazione neuronale è controllata dagli endocannabinoidi (eCBs) attraverso l'azione sui recettori CB1 (CB1Rs rappresentati dagli ovali verdi). Le frecce indicano il possibile coinvolgimento degli eCB nel processo di specificazione. Le frecce circolari invece si riferiscono ad un probabile meccanismo cellulare autonomo di regolazione del rilascio degli eCB. I punti interrogativi si riferiscono invece a dati che suggerirebbero il possibile coinvolgimento di altri recettori sensibili ai cannabinoidi (CB2R, GPR55) durante alcuni stadi dello sviluppo neuronale (Harkany T et al., 2008).



I recettori CB1 compaiono durante gli stadi più precoci dello sviluppo cerebrale (Begbie J et al., 2004, Buckley NE et al., 1998; Romero J et al., 1997) e sono localizzati nelle aree di materia bianca, cioè aree composte dagli assoni dei neuroni e nelle zone di proliferazione cellulare (Wang X et al., 2003; Berrendero F et al., 1999; Romero J et al., 1997). La localizzazione transitoria atipica dei recettori cannabinoidi CB1 durante il periodo perinatale suggerisce uno specifico coinvolgimento del sistema endocannabinoide nello sviluppo cerebrale; esso sarebbe implicato in processi del neurosviluppo come la proliferazione, la migrazione, e la genesi delle sinapsi delle cellule nervose (Harkany T et al., 2008; Watson S et al., 2008; Berghuis P et al., 2007 e 2005; Galve-Roperh I et al., 2007; Fernandez-Ruiz J et al., 2000). Inoltre, la presenza dei recettori cannabinoidi CB1 durante lo sviluppo cerebrale è stato associato ad effetti neuroprotettivi nella maturazione del SNC e delle sue funzioni (Fernandez-Ruiz J et al. 2000, Fride E, 2004).

Recentemente è stato dimostrato che il sistema endocannabinoide aiuta lo stabilirsi di connessioni di assoni a lunga distanza (Mulder J et al., 2008) e agisce come indicazione di orientamento degli assoni locali per gli interneuroni GABAergici nel cervello in fase di sviluppo (Berghuis P et al., 2005 e 2007).

La densità dei recettori CB1 aumenta progressivamente durante lo sviluppo postnatale, con il picco poco prima dell'inizio della pubertà (Rodriguez de Fonseca F et al., 1993; McLaughlin CR et al., 1993). I livelli del recettore cannabinoide CB1, in seguito, diminuiscono fino a raggiungere i valori adulti (Rodriguez de Fonseca F et al., 1993).

In conclusione, con il termine “sistema endocannabinoide” si intende un complesso insieme di ligandi, recettori, enzimi e trasportatori che svolgono molteplici funzioni nel Sistema Nervoso Centrale e periferico, nonché in periferia. La specifica e peculiare azione di regolazione retrograda svolta da questo sistema è estremamente importante per il mantenimento di una equilibrata attivazione neuronale (Bellamoli E et al., 2011). Infine, l'importante ruolo da esso svolto durante lo sviluppo neuronale, suggerisce come una eventuale perturbazione del sistema cannabinoide endogeno, ad esempio attraverso l'utilizzo di fitocannabinoidi, possa influire in modo anche drammatico sul sistema nervoso durante lo sviluppo (Serpelloni G et al., 2011).

Bibliografia

- Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol.* 1999; 58:315-348.
- Arenos JD, Musty RE, Bucci DJ. Blockade of cannabinoid CB1 receptors alters contextual learning and memory. *Eur J Pharmacol.* 2006;539:177-183.
- Basavarajappa BS (2007) Neuropharmacology of the endocannabinoid signaling system-molecular mechanisms. Biological actions and synaptic plasticity. *Curr Neuropharmacol* 5:81–97
- Begbie J, Doherty P, Graham A (2004) Cannabinoid receptor, CB1, expression follows neuronal differentiation in the early chick embryo. *J Anat* 205:213–218.
- Bellamoli E, Seri C, Rimondo C, Serpelloni G, Schifano F, Il sistema endocannabinoide e le sue funzioni, in Serpelloni G; Diana M; Gomma M; Rimondo C, Cannabis e danni alla salute, 2011
- Beltramo M, Stella N, Calignano A, Lin SY, Makriyannis A, Piomelli D, 1997. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. *Science* 277, 1094–1097.
- Berghuis P, Dobszay MB, Wang X, Spano S, Ledda F, Sousa KM, Schulte G, Ernfors P, Mackie K, Paratcha G, Hurd YL, Harkany T., (2005) Endocannabinoids regulate interneuron migration and morphogenesis by transactivating the TrkB receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102, 19115–19120.
- Berghuis P, Rajniecek AM, Morozov YM, Ross RA, Mulder J, Urbán GM, Monory K, Marsicano G, Matteoli M, Canty A, Irving AJ, Katona I, Yanagawa Y, Rakic P, Lutz B, Mackie K, Harkany T. Hardwiring the brain: endocannabinoids shape neuronal connectivity. *Science.* 2007 May 25;316 (5828):1212-6.
- Berrendero F, Sepe N, Ramos JA, Di Marzo V, Fernandez-Ruiz JJ (1999) Analysis of cannabinoid receptor binding and mRNA expression and endogenous cannabinoid contents in the developing rat brain during late gestation and early postnatal period. *Synapse* 33:181–191.
- Biegon A., Kerman I.A. (2001) Autoradiographic study of pre- and postnatal distribution of cannabinoid receptors in human brain. *Neuroimage* 14:1463-1468.
- Buckley NE, Hansson S, Harta G, Mezey E (1998) Expression of the CB1 and CB2 receptor messenger RNAs during embryonic development in the rat. *Neuroscience* 82:1131–1149.
- Chevalyere V, Takahashi KA, Castillo PE, 2006. Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. *Annu. Rev. Neurosci.* 29, 37–76.
- Correa F, Mestre L, Molina-Holgado E, et al. The role of cannabinoid system on immune modulation: therapeutic implications on CNS inflammation. *Mini Rev Med Chem.* 2005;5:671-675.
- Costa MA, The endocannabinoid system: an emergent player in human placentation. *Reproductive Toxicology*, Volume 61, June 2016, Pages 58–67
- Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB, 1996. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature* 384, 83–87.

- De Oliveira AL, Genro BP, Vaz Breda R, Pedroso MF, Da Costa JC, Quillfeldt JA. AM251, a selective antagonist of the CB1 receptor, inhibits the induction of long-term potentiation and induces retrograde amnesia in rats. *Brain Res.* 2006;1075:60-67.
- De Petrocellis L, Cascio MG, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol.* 2004;141:765-774.
- Devane WA, Manus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992;258:1946-1949.
- Di Marzo V, Melck D, Bisogno T, De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci.* 1998;21:521-528.
- Di Patrizio NV, Endocannabinoids in the Gut. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016 Feb;1(1):67-77. Epub 2016 Feb 24.
- Dinh TP, Carpenter D, Leslie FM, Freund TF, Katona I, Sensi SL, Kathuria S, Piomelli D, 2002. Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 10819–10824.
- Fakhoury M, Role of the Endocannabinoid System in the Pathophysiology of Schizophrenia. *Mol Neurobiol.* 2016 Jan 15
- Fernandez-Ruiz J, Berrendero F, Hernandez ML, Ramos JA (2000) The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci.* 23, 14-20.
- Freund TF, Katona I, Piomelli D, 2003. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol. Rev.* 83, 1017–1066.
- Fride E, The endocannabinoid-CB(1) receptor system in pre- and postnatal life. *Eur J Pharmacol.* 2004 Oct 1;500(1-3):289-97. Review.
- Galve-Roperh I, Aguado T, Palazuelos J, Guzman M, 2007. The endocannabinoid system and neurogenesis in health and disease. *Neuroscientist* 13, 109–114.
- Gerard CM, Mollereau C, Vassart G, Parmentier M (1991) Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J* 279(Pt 1):129-134.
- Glass M, Dragnunow M, Faull RL, Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neurosci.* 1997, 77:299-318.
- Goparaju SK, Ueda N, Taniguchi K, Yamamoto S, 1999. Enzymes of porcine brain hydrolyzing 2-arachidonoylglycerol, an endogenous ligand of cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.* 57, 417–423.
- Griffin G, Tao Q, Abood ME (2000) Cloning and pharmacological characterization of the rat CB2 cannabinoid receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 292:886-894.
- Guindon J, De Lean A, Beaulieu P. Local interactions between anandamide, an endocannabinoid, and ibuprofen, a nonsteroidal antiinflammatory drug, in acute and inflammatory pain. *Pain.* 2006;121:85-93.
- Guzmán M., Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nature Reviews Cancer* 3, 745-755 (2003).
- Harkany T, Keimpema E, Barabàs K, Mulder J, Endocannabinoid functions controlling neuronal specification during brain development, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2008;2865 584-590.

- Herkenham M, Lynn A, Little M, Johnson M, Melvin L, De Costa B, Rice K (1990) Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:1932.
- Hillard CJ, Wilkison DM, Edgemon WS, Campbell WB. Characterization of the kinetics and distribution of N-arachidonylethanolamine (anandamide) hydrolysis by rat brain. *Biochim Biophys Acta*. 1995 Aug 3;1257(3):249-56.
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54(2):161-202.
- Idris AI, van't Hof RJ, Greig IR, et al. Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2005;11:774-779.
- Lauckner JE, Jensen JB, Chen HY, Lu HC, Hille B, Mackie K. (2008) GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:2699-2704.
- Lu HC, Mackie K, An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System, *Biol Psychiatry*. 2016 Apr 1;79(7):516-25
- Mackie K, 2006. Mechanisms of CB1 receptor signaling: endocannabinoid modulation of synaptic strength. *Int. J. Obes. (Lond)*. 30 (Suppl. 1), S19–S23.
- Mackie K, Signaling via CNS Cannabinoid Receptors. *Mol Cell Endocrinol*. 2008 April 16;286(1-2): S60–S65.
- Mailleux P, Parmentier M, Vanderhaeghen JJ (1992) Distribution of cannabinoid receptor messenger RNA in the human brain: an in situ hybridization histochemistry with oligonucleotides. *Neurosci Lett* 143:200–204.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI (1990) Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346: 561-564.
- McLaughlin CR, Abood ME. Developmental expression of cannabinoid receptor mRNA. *Brain Res Dev Brain Res*. 1993 Nov 19;76(1):75-8.
- McPartland JM, Matias I, Di Marzo V, Glass M. Evolutionary origins of the endocannabinoid system. *Gene*. 2006;370:64-74.
- Mikics E, Dombi T, Barsvari B, et al. The effects of cannabinoids on contextual conditioned fear in CB1 knockout and CD1 mice. *Behav Pharmacol*. 2006;17:223-230.
- Mulder J, Aguado T, Keimpema E, Barabas K, Ballester Rosado CJ, Nguyen L, Monory K, Marsicano G, Di Marzo V, Hurd YL, Guillemot F, Mackie K, Lutz B, Guzman M, Lu HC, Galve-Roperh I, Harkany T (2008) Endocannabinoid signaling controls pyramidal cell specification and long-range axon patterning. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:8760–8765.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. 1993. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365, 61–65
- National Institute on Drug Abuse, DrugFacts: Marijuana, last update March 2016 <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/marijuana>
- Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R, The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance, *Endocr Rev*. 2006 Feb;27(1):73-100
- Pettit DA, Harrison MP, Olson JM, Spencer RF, Cabral GA. Immunohistochemical localization of the neural cannabinoid receptor in rat brain. *J Neurosci Res*. 1998 Feb 1;51(3):391-402.

- Piomelli D, Beltramo M, Glasnapp S, Lin SY, Goutopoulos A, Xiang-Qun Xie, Makriyannis A. Structural determinants for recognition and translocation by the anandamide transporter. PNAS May 11, 1999 vol. 96 no. 10 5802-5807.
- Piomelli D., 2003. The molecular logic of endocannabinoid signalling. Nat. Rev. Neurosci. 4, 873–884.
- Rodríguez de Fonseca F, Ramos JA, Bonnin A, Fernández-Ruiz JJ. Presence of cannabinoid binding sites in the brain from early postnatal ages. Neuroreport. 1993 Feb;4(2):135-8.
- Romero J, Garcia-Palomero E, Berrendero F, Garcia-Gil L, Hernandez ML, Ramos JA, Fernandez-Ruiz JJ, Atypical location of cannabinoid receptors in white matter areas during rat brain development. Synapse, 1997, 26:317–323.
- Ryberg E, Larsson N, Sjogren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, Elebring T, Nilsson K, Drmota T, Greasley PJ. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. Br J Pharmacol. 2007 Dec;152(7):984-6.
- Serpelloni G; Diana M; Gomma M; Rimondo C, Cannabis e danni alla salute, 2011 http://www.dronetplus.it/pubblicazioni_new/pubb_det.php?id=654
- Szabo B, Schlicker E, 2005. Effects of cannabinoids on neurotransmission. Handb. Exp. Pharmacol. 327–365.
- Trezza V, Cuomo V, Vanderschuren LJMJ, Cannabis and the developing brain: Insights from behavior. European Journal of Pharmacology, 2008, 585 441-452.
- Ueda N, Kurahashi Y, Yamamoto S, Tokunaga T, 1995. Partial purification and characterization of the porcine brain enzyme hydrolyzing and synthesizing anandamide. J. Biol. Chem. 270, 23823–23827.
- Van der Stelt M, Di Marzo V. Cannabinoid receptors and their role in neuroprotection. Neuromolecular Med. 2005;7:37-50.
- Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, Stella N, Makriyannis A, Piomelli D, Davison JS, Marnett LJ, Di Marzo V, Pittman QJ, Patel KD, Sharkey KA. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. Science. 2005 Oct 14;310(5746):329-32.
- Wang H, Dey SK, Maccarrone M. Jekyll and Hyde: two faces of cannabinoid signaling in male and female fertility. Endocr Rev. 2006;27:427-448.
- Wang X, Dow-Edwards D, Keller E, Hurd YL (2003) Preferential limbic expression of the cannabinoid receptor mRNA in the human fetal brain. Neuroscience 118:681–694.
- Watson S, Chambers D, Hobbs C, Doherty P, Graham A. The cannabinoid receptor, CB1, is required for normal axonal growth and fasciculation. Molecular and Cellular Neuroscience. Volume 38, Issue 1, May 2008, Pages 89-97.
- Wilson RI, Nicoll RA. Endocannabinoid Signaling in the Brain. Science 26 April 2002: Vol. 296. no. 5568:678–682.

3.3. Fattori di vulnerabilità e protezione: genetica, espressione di comportamenti a rischio ed influenza dell'ambiente

Esistono una serie di fattori, detti “fattori condizionanti”, in grado di influenzare l'espressione dei comportamenti individuali (Serpelloni G et al., 2002; Kilpatrick DG et al., 2000; Bates M et al., 1997; Smith C et al., 1995; Hawkins JD et al., 1992). A seconda dell'azione di tali “fattori condizionanti”, i comportamenti individuali possono orientarsi verso comportamenti a rischio o comportamenti preventivi. Per poter meglio interpretare le dinamiche di espressione comportamentale, alcuni autori evidenziano che i fattori condizionanti possono agire sull'individuo nel corso delle varie fasi della sua vita e della sua crescita, con effetti diversificati che dipendono sia dal contesto in cui il soggetto vive sia dalle caratteristiche personali ed intrinseche del soggetto stesso (Serpelloni G et al., 2002; Van den Bree M et al., 1998). Per comprendere come i fattori condizionanti possano agire sul soggetto, si consideri che, durante l'adolescenza per esempio, essi possono fortemente modulare la tendenza e la modalità di ricerca e sperimentazione di sostanze come droghe e alcol (Donovan JE, 2004; Serpelloni G et al., 2002). Ciò costituisce un primo livello di rischio per l'individuo. Successivamente, durante la fase adolescenziale, i fattori condizionanti possono influenzare l'uso abitudinario di sostanze da parte del soggetto e, quindi, la possibilità futura di sviluppare dipendenza. Questo rappresenta il terzo livello di rischio (George O et al., 2010; Gerra G et al., 2002; Kilpatrick DG et al., 2000).

E' necessario prendere in considerazione la variabilità e la mutabilità dell'azione dei vari fattori condizionanti, in relazione sia alla dinamicità dell'evoluzione dell'individuo, sia del contesto. I principali fattori in grado

di condizionare il comportamento dell'individuo sono (Gerra G et al., 2002):

- fattori individuali
- fattori ambientali
- fattori dipendenti dalle caratteristiche della sostanza

A seconda della loro presenza o assenza, della tipologia di espressione/manifestazione e della loro reciproca interazione, si possono creare diverse condizioni in grado di articolare il comportamento espresso dal soggetto. La modalità di azione di questi fattori può essere di due tipi: una modalità diretta nei confronti dell'individuo e una modalità interattiva attraverso la quale essi possono reciprocamente modificarsi (Gerra G et al., 2002; Serpelloni G et al., 2002; Van den Bree M et al., 1998; Clayton R, 1992).

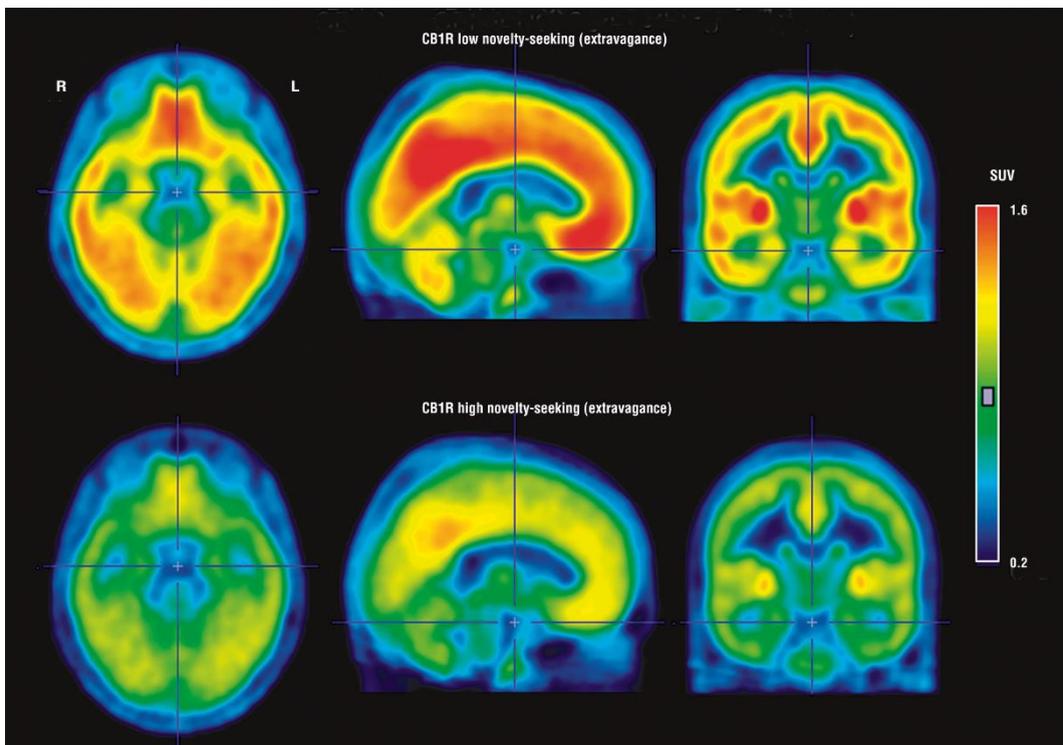
I principali fattori individuali sono (Walton MA et al., 2003; Swadi H et al., 1999):

- l'assetto genetico ed il conseguente assetto neurobiologico dei sistemi di gratificazione e del controllo volontario del comportamento;
- il tipo di temperamento (es. novelty seekers, harm avoidance, ecc.);
- altri fattori correlati all'espressione di comportamenti aggressivi precoci.

Tra i fattori individuali che riguardano l'assetto genetico dell'individuo (Yu C et al., 2016; Wang JC et al., 2012; Kreek MJ et al., 2005; Uhl GR et al., 1997; Comings DE et al., 1997), un ruolo particolarmente importante è ricoperto dai alcuni geni tra cui il DRD4, il CN1R ed il MAOA, implicati nel funzionamento dei recettori della dopamina (Godar SC et al., 2016; Mallard TT et al., 2015; McGeary J, 2009; Van Laere K et al., 2009). In particolare, alcuni studi (Rosenthal RJ et al., 1999) hanno evidenziato che tali geni, e soprattutto il DRD4, sembrerebbero legati ad un deficit dei recettori della dopamina nei soggetti. Ciò determinerebbe quindi, nei soggetti, un temperamento di continua "ricerca delle novità" o, per definirlo come Cloninger

(Cloninger CR et al., 1993), un temperamento “novelty seeking”, cioè teso alla ricerca “di novità” e quindi più propenso all’assunzione di comportamenti a rischio (incluso quindi l’uso di sostanze). Inoltre, altre ricerche hanno mostrato che il gene CN1R codifica i recettori cannabinoidi di tipo 1 (CB1) ed è stata dimostrata una relazione tra la scarsa presenza di CB1 nel cervello umano ed un temperamento “novelty seeking” (Van Laere K et al., 2009). Dalle immagini della PET (Figura 1) è risultato evidente come la scarsità di CB1, associata al gene CN1R, risulti particolarmente marcata nell’amigdala, area cerebrale sottocorticale tipicamente responsabile dell’impulsività e delle emozioni nell’essere umano (Van Laere K et al., 2009). Questa scarsità è correlata a comportamenti “novelty seeking”.

Figura 1 – Presenza dei recettori CB1 nel cervello. Le zone in blu indicano le aree di maggior scarsità dei recettori. Tali aree sono state associate a temperamenti di tipo “novelty seeking”. In giallo e rosso le aree di maggior presenza di tali recettori (Van Laere K et al., 2009). Tali aree sono state associate a temperamenti di tipo “harm avoidance”, cioè meno predisposti a comportamenti rischiosi (Cloninger CR et al., 1993).



Un ulteriore esempio di come i geni possono rappresentare dei fattori individuali importanti per l'assunzione o meno di comportamenti a rischio per l'individuo, si ricordano gli studi di Pavlov KA (2011) e di McDermott R e colleghi (2009) in cui si mette in luce come anche il gene delle monoammino ossidasi A (MAOA), soprannominato anche il "gene guerriero", sia coinvolto nella messa in atto di comportamenti aggressivi in risposta a stimoli provocatori. Più specificatamente, si è visto che a parità di provocazione, i soggetti con una maggior espressione del gene MAOA rispondono in maniera più aggressiva alle provocazioni (McDermott R et al., 2009). Ciò risulterebbe avere importanti implicazioni per il ruolo della varianza individuale nei fattori genetici che contribuiscono ai comportamenti ed alle decisioni quotidiane degli individui.

Tuttavia, se da un lato è evidente come i fattori individuali, ed in particolare i geni, possano determinare il comportamento delle persone e la propensione o meno all'assunzione di comportamenti a rischio, è importante evidenziare che la genetica non deve essere considerata come un ineludibile destino (Lahiri DK et al., 2006; Watters E, 2006). Basti pensare che mentre il genoma umano contiene circa 25.000 geni, il numero di modelli epigenetici è dalle 50 alle 100 volte più grande (Cloud J, 2010). Esistono quindi una serie di altri fattori in grado di influenzare l'espressione dei geni e, di conseguenza, i comportamenti delle persone. Tali fattori sono definiti "fattori ambientali" e tra di essi vengono annoverati (Kendler KS et al., 2003; Brook JS et al., 2001):

- La famiglia ed il tipo di relazioni esistenti tra i membri famigliari, le cure, il controllo parentale che vengono espressi dai genitori;
- Il gruppo dei pari e la prevalenza d'uso di sostanze al loro interno, l'atteggiamento sociale del gruppo verso l'uso di sostanze, la polarizzazione verso obiettivi di competenza sociale positiva;
- La scuola, le politiche e le attività messe in atto in questi contesti contro la diffusione e l'uso di droga.
- L'ambiente sociale esterno, l'esistenza di regole anti-droga, l'esistenza di messaggi promozionali contro l'uso di sostanze e di una

cultura prevalente che stigmatizzi il comportamento d'uso di queste, e non la persona consumatrice.

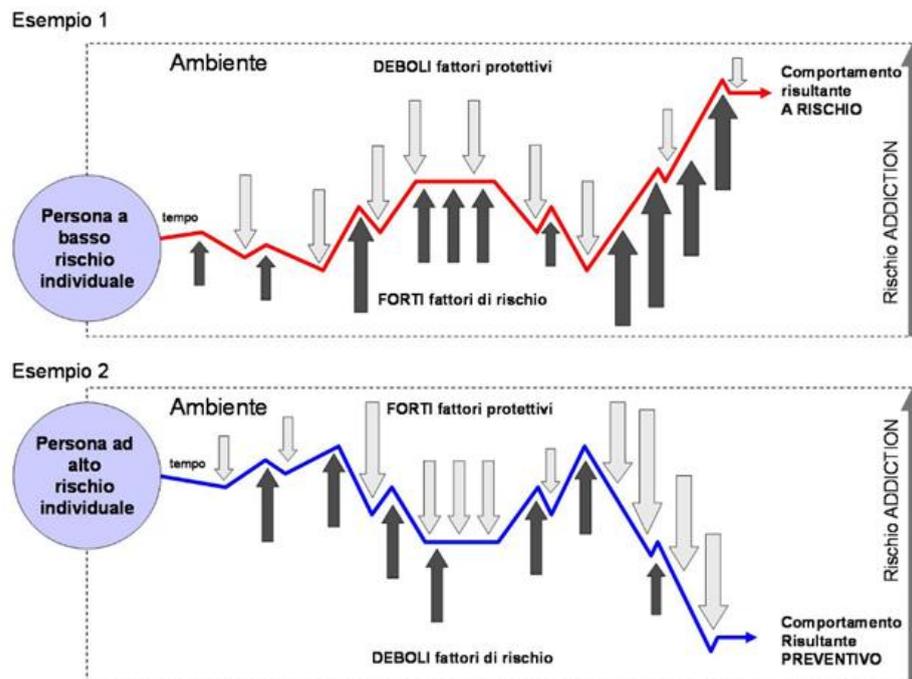
- La densità di ambienti di intrattenimento incentivanti la disponibilità e l'uso di sostanze legali o illegali (alcol, tabacco, droghe).
- La presenza, la forza e la direzione della comunicazione delle “agenzie educative virtuali” (Internet, TV e altri media, pubblicità, mondo dello spettacolo, ecc.) che possono sensibilizzare particolarmente gli adolescenti.
- la disponibilità e l'accessibilità di sostanze sul territorio, che dipendono dalla rete di traffico e spaccio e dalle forme di contrasto messe in atto e presenti sul territorio.

I fattori dipendenti dalle caratteristiche della sostanza sono costituiti principalmente dalle caratteristiche farmacologiche della sostanza stessa che può risultare più o meno legante in base alle sue caratteristiche farmacologiche, all'effetto gratificante evocabile e percepito dal soggetto in maniera più o meno forte, alla rispondenza ai bisogni funzionali del consumatore, alla possibilità di instaurare sindrome da astinenza, craving, tolleranza, ecc. Le sostanze, infatti, possono indurre dipendenza in diversi modi e possono dare effetti diversamente percepiti come gratificanti e/o funzionali dal soggetto in relazione ai suoi bisogni, alle sue aspettative e alle sue condizioni psichiche. Inoltre, tra i fattori dipendenti dalla sostanza si inserisce anche la disponibilità che di essa si ha nell'ambiente (Serpelloni G et al., 2002; Serpelloni G et al., 2009).

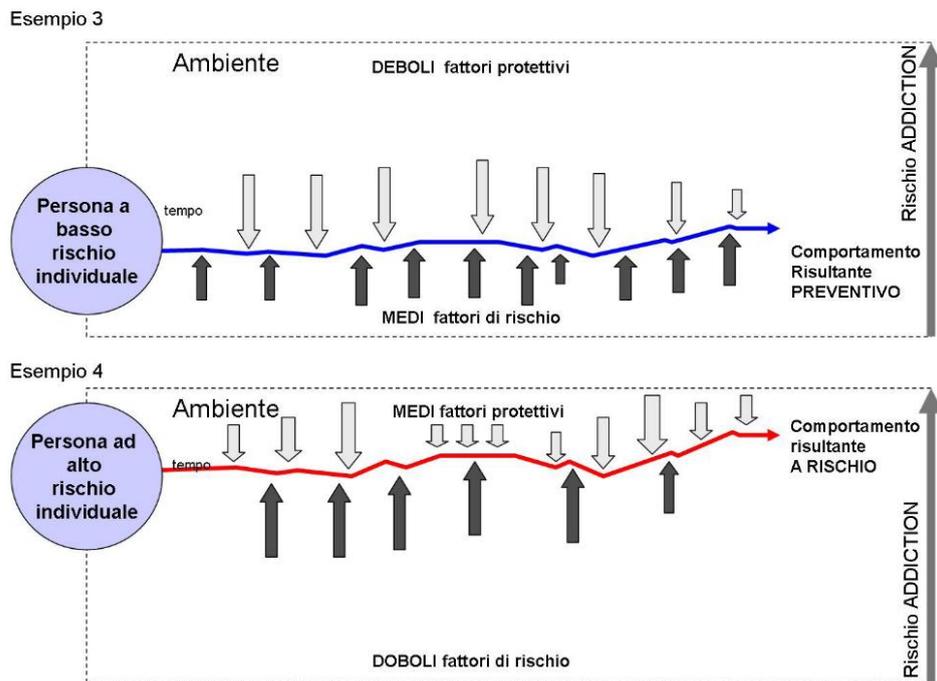
I vari fattori condizionanti si possono esprimere come fattori di rischio quando incentivano le condizioni di rischio d'uso di droghe, oppure come fattori protettivi quando, invece, sono in grado di controllare e limitare quelle condizioni (Serpelloni G et al, 2009). In altre parole, lo stesso fattore condizionante (individuale, ambientale, della sostanza) può agire sul soggetto in una duplice direzione: se si esprime in un modo, la sua presenza

può indurre ad un maggior rischio di uso di sostanze o di sviluppo di dipendenza (fattori di rischio), se si esprime in un altro modo, esso può inibire o ritardare tale problema (fattore protettivo).

Figura 2 - Esempi di possibili evoluzioni comportamentali in base al bilanciamento delle azioni dei fattori di rischio e dei fattori protettivi (Serpelloni G et al., 2009).



Nota 1: il rischio individuale di base può variare in relazione alla presenza di condizioni in grado di creare uno stato di vulnerabilità del soggetto indipendentemente dall'ambiente. L'esempio 1 riporta la possibile evoluzione di una persona con basso rischio individuale che nel tempo viene condizionata nei comportamenti da deboli fattori protettivi e forti fattori di rischio, con la risultante di un comportamento espresso a rischio d'uso di sostanze e, quindi, di dipendenza. In questo caso, si tratta di una vulnerabilità sostenuta soprattutto da fattori ambientali. L'esempio 2 mostra la possibile evoluzione di una persona con stato di vulnerabilità individuale elevato (e quindi potenzialmente più a rischio) già all'inizio del suo percorso evolutivo, che però, nel tempo, incontra forti fattori protettivi di tipo ambientale a fronte di deboli fattori di rischio, esprimendo quindi un comportamento risultante di tipo preventivo, a basso rischio di dipendenza.



Nota 2: in questi esempi, invece, sono i fattori individuali a giocare un ruolo preponderante. Nell'esempio 3, la persona a basso rischio individuale è inserita in un ambiente con medi fattori di rischio e deboli fattori protettivi, ma verosimilmente per le proprie caratteristiche sviluppa un comportamento risultante di tipo preventivo. Nell'esempio 4, per la presenza di forti fattori di rischio di tipo individuale, anche a fronte di deboli fattori di rischio ambientali e nonostante la presenza di medi fattori protettivi, l'individuo sviluppa un comportamento risultante a rischio.

La direzione dipende da come i fattori condizionanti agiscono sull'individuo (Serpelloni G et al., 2009; Gerra G et al., 2002): se agiscono come fattori di rischio, il soggetto avrà una condizione di "vulnerabilità" alla dipendenza con aumentate possibilità di cominciare a fare uso di sostanze o di sviluppare la patologia; se agiscono come fattori protettivi, il soggetto avrà maggiori possibilità di non iniziare a fare uso di sostanze. Come evidenziato in Tabella 1 (Serpelloni G et al., 2009), se un soggetto presenta dei disturbi comportamentali che si manifestano, ad esempio, in un comportamento aggressivo precoce, ciò può rappresentare il sintomo della presenza di un fattore di rischio per un futuro uso di sostanze da parte del ragazzo.

Tuttavia, spesso, se si interviene su tale disturbo lavorando sui meccanismi di auto-controllo del soggetto (fattore di protezione), aumenta la possibilità che il ragazzo non assuma atteggiamenti e abitudini che possono implicare il consumo di droghe. Similmente, se il fattore ambientale condizionante “famiglia” agisce sul soggetto esercitando poca, o alcuna, supervisione sul soggetto, questo vedrà aumentato il rischio d’uso. Al contrario, una famiglia in cui il controllo genitoriale è forte, il soggetto sarà maggiormente protetto rispetto all’assunzione di comportamenti d’uso di sostanze. Analogamente, qualora il gruppo dei pari (fattore condizionante) eserciti una pressione sull’individuo indirizzata all’uso di sostanze, ciò costituirà un fattore di rischio. Tuttavia, se il soggetto viene coinvolto in ambienti ed attività che rafforzino le sue capacità di decision making, ad esempio, ciò costituirà un fattore di protezione che lo incentiverà a prendere le distanze da atteggiamenti favorevoli all’uso. Inoltre, anche la disponibilità di sostanze negli ambienti scolastici può rappresentare un alto fattore di rischio che trova, però, la sua controparte nel fatto che adeguate politiche antidroga possono contribuire a limitare e a porre fine a tale disponibilità, rappresentando, quindi, un fattore di protezione per il soggetto.

E’ opportuno, comunque, ricordare che la maggior parte degli individui a rischio d’uso di droghe non inizia sempre a fare uso di droghe, o non sviluppa sempre dipendenza (Serpelloni G et al.,2009; Chambers RA et al., 2003), e che ciò che può costituire un fattore di rischio per un soggetto può non costituirlo per un altro in quanto tale fattore potrebbe essere mitigato o soppresso, nella sua azione negativa, dalla presenza di fattori protettivi come, ad esempio, l’influenza positiva genitoriale (Van Ryzin MJ et al., 2012 Andrews JA, 1993). Infatti, persone con uguali fattori di rischio individuali possono avere destini diversi in relazione alla presenza di diversi fattori protettivi famigliari e/o ambientali. La presenza di un’alta concentrazione di fattori di rischio definisce la condizione di “vulnerabilità” alla dipendenza per un individuo (Serpelloni G et al., 2002).

I fattori di rischio possono influenzare l’uso di droghe in modi diversi. Più sono le condizioni di rischio cui un bambino viene esposto, maggiori sono

le probabilità che quell'individuo inizi a consumare sostanze. Alcuni fattori di rischio possono essere più forti rispetto ad altri, soprattutto in corrispondenza di alcuni momenti cruciali nello sviluppo dell'individuo, come, ad esempio, la pressione del gruppo dei pari durante l'adolescenza. Similmente, alcuni fattori protettivi, come un forte controllo da parte dei genitori, hanno un maggior impatto durante il periodo dell'infanzia. L'importante ruolo delle politiche di prevenzione sarà quello di lavorare sulla bilancia dei fattori di rischio e di quelli di protezione per fare in modo che i secondi siano di più e più pesanti dei primi.

Tabella 1 - I principali fattori condizionanti e le possibilità di espressione (Serpelloni G et al., 2009).

Espressione come fattore di rischio	FATTORE CONDIZIONANTE	Espressione come fattore protettivo
Novelty seeker	Temperamento	Harm avoidance
Alta attitudine al rischio e bassa percezione del rischio	Attitudine al rischio e percezione del rischio	Bassa attitudine al rischio e alta percezione del rischio
Scarsa capacità con alta e precoce aggressività espressa	Capacità di autocontrollo (efficacia della corteccia prefrontale) e livello di aggressività comportamentale	Buona capacità con basso livello di aggressività espressa
Timidezza eccessiva, bassa assertività	Modalità relazionali e grado di assertività	Estroversione, alta assertività
Assente o ridotta	Social conformity	Presente
Deboli e negativi	Legami famigliari di attaccamento	Forti e positivi
Assente o discontinuo e incapace	Controllo genitoriale, supervisione genitoriale dei comportamenti dei figli e delle attività che conducono con i pari	Presente, costante e capace
Assenti, incoerenti o non fatte rispettare	Regole di condotta in famiglia	Presenti, coerenti e fatte rispettare
Presente	Uso di sostanze, abuso alcolico o farmaci non prescritti da parte dei genitori	Assente
Tollerante, di approvazione anche implicita del consumo	Atteggiamento dei genitori nei confronti dell'uso di droghe o abuso alcolico	Non tollerante, di stigmatizzazione del comportamento di consumo (e non della persona che usa droghe o con dipendenza)
Alta prevalenza di uso, atteggiamento di accettazione e promozione dell'uso	Uso di sostanze nel gruppo dei pari	Assenza o bassa prevalenza di uso, atteggiamento di non accettazione e stigmatizzazione dell'uso

Assenti e/o orientati a modelli negativi	Atteggiamento del gruppo verso obiettivi di competenza sociale positiva	Presenti e persistenti
Presente (occasionale o abitudinario)	Uso di sostanze stupefacenti	Assente
Presente e precoce	Abuso di alcol	Assente
Presente e precoce	Tabagismo	Assente
Assente, insuccessi e non acquisizione di competenze scolastiche, uscita precoce dai circuiti scolastici	Impegno e competenze scolastiche	Presente con successo, acquisizione di competenze e permanenza nei circuiti scolastici
Alta	Disponibilità, accessibilità delle sostanze sul territorio	Bassa
Povertà diffusa, alto grado di disoccupazione, basso livello di scolarizzazione	Condizioni sociali	Povertà ridotta, basso grado di disoccupazione, alto livello di scolarizzazione
Presenza di organizzazioni criminali (es. Mafia, ecc.) e microcriminalità diffusa	Condizioni di legalità sociale	Legalità istituzionale presente e percepita, bassa microcriminalità
Assente o mal funzionante e non nota	Rete dei servizi territoriali per famiglie e giovani	Presente, nota, accessibile e ben organizzata
Tolleranti e normalizzanti il consumo	Politiche e cultura sociale	Antidroga, esplicite e permanenti
Presente e tollerata	Drugs advertising	Assente e non tollerata
Presente e tollerata	Alcohol advertising	Assente e non tollerata
Presente e tollerata	Tobacco advertising	Assente e non tollerata
Presenti, con messaggi promozionali, accessibili e non controllate	Agenzie "educative" virtuali non regolamentate (Internet, TV, ecc.)	Presenti, con messaggi promozionali, accessibili e non controllate
Assente o poco attivo	Controllo e repressione del traffico e dello spaccio	Presente ed attivo

Bibliografia

- Andrews JA, *The Journal of Early Adolescence* August 1993 vol. 13 no. 3 285-310
- Bates M, Labouvie EW, Adolescent Risk Factors and the Prediction of Persistent Alcohol and Drug Use into Adulthood, *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, Volume 21, Issue 5, August 1997:944–950
- Brook JS, Brook DW, De La Rosa M, Whiteman M, Johnson E, Montoya I, Adolescent Illegal Drug Use: The Impact of Personality, Family, and Environmental Factors, *Journal of Behavioral Medicine*, April 2001, Volume 24, Issue 2, pp 183–203
- Chambers RA, Taylor JR, Potenza MN, Developmental Neurocircuitry of Motivation in Adolescence: A Critical Period of Addiction Vulnerability, *Am J Psychiatry* 2003; 160:1041–1052
- Clayton RR, Transitions in drug use: Risk and protective factors, in Glantz, Meyer D. (Ed); Pickens, Roy W. (Ed). (1992). *Vulnerability to drug abuse*, (pp. 15-51). Washington, DC, US: American Psychological Association, xvi, 533 pp
- Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR, A psychobiological model of temperament and character *Archives of General Psychiatry* 1993 vol 50 dec 1993
- Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D, Saucier G, Ferry L, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Ruge LJ., MacMurray P., Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors *Mol Psychiatry*, 1997 Jan;2(1):44-56
- Comings DE, Gonzalez N, Wu S, Gade R, Muhleman D, Saucier G, Johnson P, Verde R, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Ruge LJ, Miller WB, MacMurray JP. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse *Am J Med Genet* 1999 Aug 20;88(4):358-68
- Cloud J, *Why Your DNA Isn't Your Destiny*, Time, Wednesday, Jan. 06, 2010
- Deykin E, Alpert J, Mcnamarra JA: Pilot study of the effect of exposure to child abuse or neglect in adolescent suicidal behavior. *Am. J. Psychiatry* 142: 11, 1985
- Farwell K, Blake H, Dietz G, MacMurray JP, Lesieur HR, Ruge LJ, Rosenthal RJ, The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling *Clin Genet* 2001 Aug;60(2):107-16
- George O, Koob GF, Individual differences in prefrontal cortex function and the transition from drug use to drug dependence, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 35, Issue 2, November 2010, Pages 232–247
- Gerra G, Zaimovic A, Vulnerabilità per la tossicodipendenza: fattori di rischio e fattori protettivi, in Serpelloni G, Gerra G, Zaimovic A (op. cit.)
- Godar SC, Fite PJ, McFarlin KM, Bortolato M, The role of monoamine oxidase A in aggression: Current translational developments and future challenges, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Aug 1;69:90-100, 2016 Jan 9
- Hawkins JD, Catalano RF, Miller JY, Risk and protective factors for alcohol and other drug problems in adolescence and early adulthood: Implications for substance abuse prevention, *Psychological Bulletin*, Vol 112(1), Jul 1992, 64-105
- Kendler KS, Jacobson KC, Prescott CA, Neale MC, Specificity of Genetic and Environmental Risk Factors for Use and Abuse/Dependence of Cannabis, Cocaine, Hallucinogens,

- Sedatives, Stimulants, and Opiates in Male Twins, *The American Journal of Psychiatry*, Volume 160, Issue 4, April 2003, pp. 687-695
- Kilpatrick DG, Acierno R, Saunders B, Resnick HS, Best CL, Schnurr PP, Risk factors for adolescent substance abuse and dependence: Data from a national sample, *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, Vol 68(1), Feb 2000, 19-30
- Donovan JE, Adolescent alcohol initiation: A review of psychosocial risk factors, *Journal of Adolescent Health*, December 2004, Volume 35, Issue 6, Pages 529.e7–529.e18
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1268>
- Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS, Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction, *Nature Neuroscience* 8, 1450 – 1457, 2005
- Lahiri DK, Maloney B, Genes are not our destiny: the somatic epitype bridges between the genotype and the phenotype, *Nature Reviews Neuroscience* 7, December 2006
- Leshner AI. The disease of addiction. *Lippincotts Prim Care Pract* 2000 May-Jun;4(3):249-53
- Mallard TT, Doorley J, Esposito-Smythers CL, McGeary JE, Dopamine D4 receptor VNTR polymorphism associated with greater risk for substance abuse among adolescents with disruptive behavior disorders: Preliminary results, *Am J Addict*. 2016 Jan;25(1):56-61, 2015 Dec 20
- MacMurray JP, Lesieur HR, Rugle LJ, Rosenthal RJ. The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling *Clin Genet* 2001 Aug;60(2):107-16
- McDermott R, Tingley D, Cowden J, Frazzetto G, Johnson DDP, Monoamine oxidase A gene (MAOA) predicts behavioral aggression following provocation, *PNAS*, vol. 106 no. 7: 2118-2123, February 17, 2009
- McGeary J, The DRD4 exon 3 VNTR polymorphism and addiction-related phenotypes: a review, *Pharmacol Biochem Behav*. 2009 Sep;93(3):222-9, 2009 Mar 29
- Martin-Soelch C, Leenders KL, Chevalley AF, Missimer J, Kunig G, Magyar S, Mino A, Schultz W Reward mechanisms in the brain and their role in dependence: evidence from neurophysiological and neuroimaging studies *Brain Res Brain Res Rev* 2001 Oct;36(2-3):139-49
- Pavlov KA, Chistiakov DA, Chekhonin VP, Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans, *J Appl Genet*. 2012 Feb;53(1):61-82, 2011 Oct 13
- Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Miller WB, MacMurray JP. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse *Am J Med Genet* 1999 Aug 20;88(4):358-68
- Serpelloni G, Gerra G, Zaimovic A, Bertani ME, Modellistica interpretativa della “vulnerabilità all’addiction”, in Serpelloni G, Gerra G (a cura di), op. cit
- Serpelloni G, Gerra G (a cura di), Vulnerabilità all’addiction, 2002 http://www.dronet-plus.it/pubblicazioni_new/pubbl_det.php?id=601
- Serpelloni G, Bonci A, Rimondo C, Cocaina e minori, 2009 http://www.dronetplus.it/pubblicazioni_new/pubbl_det.php?id=645
- Smith C, Lizotte AJ, Thornberry TP, Krohn MD. Current Perspectives on Aging and the Life Course 1995; 4: 217-247

- Swadi H, Individual risk factors for adolescent substance use, *Drug and Alcohol Dependence*, Volume 55, Issue 3, 1 July 1999, Pages 209–224
- Uhl GR, Gold LH, Risch N, Genetic analyses of complex behavioral disorders, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94:2785-2786, 1997
- Van den Bree M, Johnson E, Neale M, Pickens R, “Genetic and environmental influences on drug use and abuse/dependence in male and female twins”, in *Drug and alcohol Dependence* n.52 (3), p.231-241, 1998
- Van Laere K, Goffin K, Bormans G, Casteels C, Mortelmans L, de Hoon J, Grachev I, Vandebulcke M, Pieters G.. Relationship of type 1 cannabinoid receptor availability in the human brain to novelty-seeking temperament. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Feb;66(2):196-204
- Van Ryzin MJ, Fosco GM, Dishion TJ, Family and peer predictors of substance use from early adolescence to early adulthood: an 11-year prospective analysis, *Addict Behav*. 2012 Dec;37(12):1314-24, 2012 Jul 6
- Walton MA, Blow FC, Bingham CR, Chermack ST, Individual and social/environmental predictors of alcohol and drug use 2 years following substance abuse treatment, *Addictive Behaviors*, Volume 28, Issue 4, June 2003, Pages 627–642
- Wang JC, Kapoor M, Goate AM, The genetics of substance dependence, *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:241-61, 2012 Jun 11
- Watters E, DNA Is Not Destiny. The new science of epigenetics rewrites the rules of disease, heredity, and identity, *Discover* Vol. 27 No. 11, November 2006
- Yu C, McClellan J, Genetics of Substance Use Disorders, *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2016 Jul;25(3):377-85, 2016 Apr 9

3.4 Disapprovazione sociale e percezione del rischio

Come visto nei capitoli precedenti, la cannabis è la sostanza illecita più utilizzata in Europa, negli Stati Uniti e nel resto del mondo (EMCDDA, 2016; SAMSHA, 2015; Johnston LD et al., 2015). Il primo uso avviene di solito nel periodo dell'adolescenza (Chen CY et al., 2009; King KM et al., 2007; Kandel DB et al., 1992) e studi prospettici hanno dimostrato che l'uso di cannabis in adolescenza è associato ad importanti effetti nel breve e nel lungo periodo (Volkow ND et al., 2016; Feeney KE et al., 2016, Peyret E et al., 2014; Lynskey M et al., 2000).

Come esplicitato nel capitolo precedente, l'uso di cannabis in adolescenza può trovare origine in molteplici fattori (individuali, familiari, ambientali, ecc.) che vanno dall'uso di droghe da parte dei genitori (Fergusson DM et al., 1998), il controllo dei genitori sul soggetto (Pilgrim CC et al., 2006; Hill KG et al., 2005), l'ambiente familiare (Burt SA et al., 2004; Fergusson DM et al., 1994), tratti di personalità (Krueger RF et al., 2002; Cloninger CR et al., 1993), ecc. Questi fattori esprimono molto bene le differenze individuali nell'uso di cannabis.

Tuttavia, esistono altri fattori a livello di popolazione, come quelli legati all'ambito scolastico, al vicinato, al periodo storico, che possono avere la loro significativa influenza sull'uso di sostanze, e di cannabis in particolare (Galea S et al., 2009; Wells JE et al., 2009). E' quindi importante prendere in considerazione anche questa tipologia di fattori considerato come cambia l'uso di cannabis nel tempo, fermi restando i fattori di rischi individuali.

Le stime epidemiologiche americane indicano che l'uso di cannabis tra gli adolescenti ha storicamente raggiunto un picco alla fine degli anni '70, è quindi diminuito in maniera importante durante gli anni '80 per poi risalire negli anni '90 e riprendere a ridursi e poi ad aumentare successivamente (Johnston LD et al., 2015). Un meccanismo alla base dell'aumento e della diminuzione della prevalenza dell'uso di cannabis nella popolazione risiede anche nelle norme sociali che riguardano l'uso stesso, come l'attitudine alla disapprovazione o approvazione sociale. A livello individuale, infatti, la disapprovazione dell'uso di cannabis e la percezione delle

norme sociali rispetto all'uso giocano un ruolo importante nello spiegare l'uso di sostanze (Wells JE et al., 2009; Baranowski T et al., 1997). Infatti, le percezioni degli individui possono essere influenzate da errati processi di valutazione (es. i consumatori adolescenti di sostanze possono riferire che la comunità ha norme permissive mentre adolescenti della stessa comunità che non consumano sostanze potranno dire il contrario (Nurco DN et al., 1996; Dembo R et al., 1986). In pratica, l'ampio contesto sociale in cui si trovano i giovani può influenzare i comportamenti come l'uso di cannabis in aggiunta ai fattori individuali, familiari, ambientali, ecc. In linea con questa tesi, diversi studi condotti su adulti bevitori hanno indicato che le norme sociali presenti nel gruppo, nel vicinato e sul posto di lavoro possono predire il consumo individuale di alcol, anche dopo il controllo dei fattori di rischio individuali (Ahern J et al., 2008; Barrientos-Gutierrez T et al., 2007).

Ad esprimere bene cosa si intenda per disapprovazione sociale si ricorda lo studio di Johnson BD et al. (2008) in cui si evidenziava che i consumatori di cannabis erano trattenuti dal consumo della sostanza nei frangenti in cui temevano di essere stigmatizzati da familiari, conoscenti, amici e colleghi. L'interesse per le opinioni di questi gruppi risultava più forte della paura di essere identificati e arrestati dalle forze dell'ordine (Johnson BD et al., 2008).

Negli ultimi 10 anni, sempre più ricercatori si sono dedicati allo studio degli effetti delle norme sociali a livello di gruppo e di popolazione sull'uso di sostanze (Roditis ML et al., 2016; Salvy SJ et al., 2014; Eisenberg ME et al., 2014; Keyes KM et al., 2011; Nicitopoulos KP et al., 2010; LaBrie JW et al., 2010).

Il ruolo della disapprovazione sociale sull'uso di cannabis

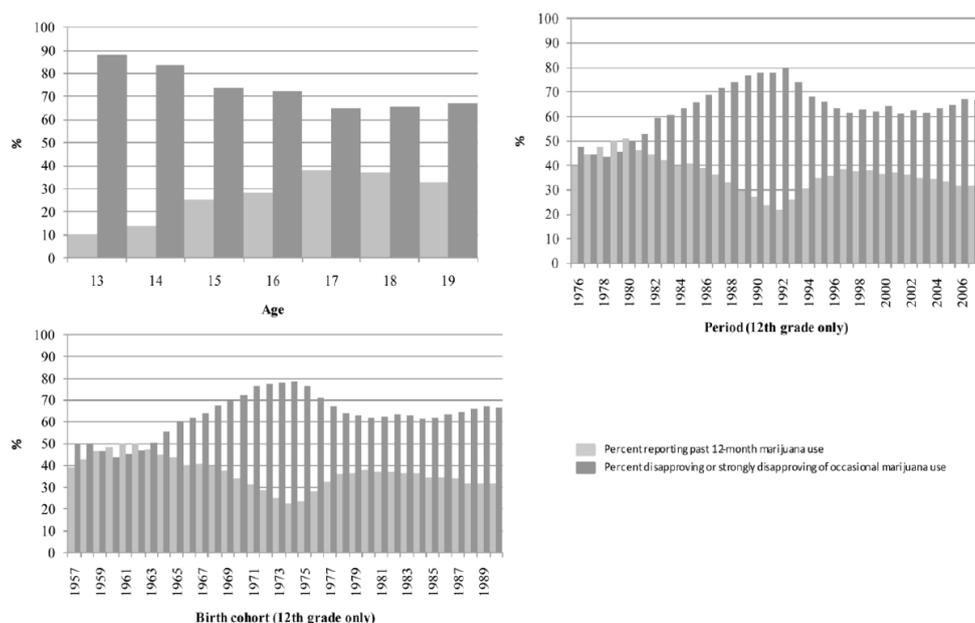
Tra i lavori più importanti sia per numerosità campionaria, sia per estensione del periodo di osservazione, è da ricordare il lavoro di Keyes KM e colleghi (2011). Attraverso questionari anonimi, in questo studio, sono stati osservati i consumi di sostanze e le relative attitudini di 986.003 adolescenti dall'età di 13 anni all'età di 19 anni, dislocati in scuole superiori americane aderenti alla biennale indagine *Monitoring The Future*, dal 1976 al 2006.

Come variabili di controllo a livello individuale, agli studenti è stato chiesto se disapprovassero "l'uso occasionale di cannabis", "quanti amici fumassero cannabis"

e “quanto fosse difficile entrare in contatto con la cannabis”. A livello di popolazione, invece, sono state create due misure aggregate di disapprovazione, una per valutare le norme a seconda del periodo (anno) e una per valutare le norme a seconda della coorte.

La figura sottostante mostra il trend dell'uso di cannabis e la disapprovazione sociale per età, periodo e coorte. Per i trend per periodo e coorte, è stata utilizzata la coorte dei 19enni (12th grade) in quanto quella più completa (dal 1976). I trend per i grade 8th e 10th mostravano un prevalenza d'uso di cannabis più bassa e una disapprovazione sociale più alta. Infatti, per il gruppo del 13enni, l'uso di cannabis nell'ultimo anno era del 10,1% (il più basso) con una disapprovazione sociale molto alta (87,9%) rispetto a tutte le altre età. Per quanto riguarda il periodo, l'uso di cannabis è stato più alto nel 1978 (51,8%) quando la disapprovazione sociale era al minimo (43%); nel 1992, l'uso è stato più basso (14,5%) quando la disapprovazione sociale era alta (86,3%). I trend specifici di coorte hanno mostrato una simile relazione inversa tra uso di cannabis e disapprovazione sociale, sia per età che per periodo.

Figura 1 – % di uso di cannabis nell'ultimo anno e percentuale di disapprovazione sociale dell'uso di cannabis per età, periodo di osservazione (solo grade 12*) e coorte di nascita (solo grade 12*) tra gli adolescenti degli Stati Uniti, 1976-2006 (Keyes KM et al., 2011).



* Gli studenti dei grade 8 e 10 sono stati aggiunti dal 1991.

I trend sono simili tra loro con la differenza che l'uso di marijuana è più basso e la disapprovazione sociale è più alta.

Lo studio di Keyes KM e colleghi (2011) ha documentato che gli adolescenti che crescono in coorti a basso grado di disapprovazione sociale rispetto all'uso di cannabis hanno maggiori probabilità di usare cannabis, a prescindere dal livello di disapprovazione a livello individuale, della percezione delle norme sociali e della disponibilità percepita. La disapprovazione sociale tra le coorti, definita a livello della popolazione attraverso un modello multi-livello, rimane un forte fattore di rischio. Questi risultati sono in linea con precedenti studi di coorte sull'attitudine all'uso di droghe, che però si riferivano a periodi successivi a quelli della scuola superiore (Johnston LD, 2009). Dallo studio di Keynes KM si evince che ad influenzare l'uso di cannabis negli adolescenti siano sia i coetanei (medesima coorte), sia le influenze socio-economiche (come le politiche o i cambiamenti normativi): le norme aggregate misurate a livello di gruppo forniscono forza esplicativa per predire l'uso di cannabis al di sopra delle attitudini individuali e della personale percezione delle norme.

La ricerca sociologica ha documentato già da tempo che gli individui sono fortemente influenzati dalle norme (Cullen FT, 1983; Durkheim E, 1938) e che la pressione sociale verso la conformità del gruppo influenza l'acquisizione di norme e la decisione di adottare certi comportamenti una volta che le norme sono interiorizzate (. La forza collettiva e coesiva delle società e delle comunità (definita anche come "efficacia collettiva" – Kawachi I et al., 2000; Sampson JR et al., 1997) per influenzare i comportamenti individuali è stata documentata anche per una serie di outcome di tipo sanitario (Kawachi I et al., 2000). Questi risultati indicano che le coorti di nascita possono essere concettualizzate come "agenzie collettive" a livello strutturale (Alwin DF et al., 2007), con specifiche (come ad esempio l'accettazione dell'uso di cannabis) che non hanno analoghi esatti a livello individuale.

Un'interessante aggiunta di informazioni sul ruolo della disapprovazione sociale rispetto all'uso di droghe viene fornita da Eisenberg ME e colleghi (2014). Il gruppo di lavoro ha esaminato il ruolo delle norme sociali ingiuntive (ciò che pensiamo le altre persone approvino o disapprovino, Reno R et al., 1993) e delle norme sociali descrittive (le nostre percezioni su come le persone si comportano realmente in una data situazione, indipendentemente dal fatto che il comportamento sia approvato o meno, Reno R et al., 1993) sull'uso di droga in adolescenti dai 12 ai 15 anni. I dati

sono stati raccolti dall'International Youth Development Study e hanno coinvolto 2.248 studenti (51,2% femmine) tra Stati Uniti e Australia, seguiti quindi per 2 anni. Utilizzando una regressione logistica multi-livello, i risultati hanno evidenziato che entrambi i tipi di norme sono predittive dell'uso di cannabis. In particolare, però, risulta siano le norme descrittive ad avere un peso maggiore (Eisenber ME et al., 2014). Pertanto, confermando l'importanza delle norme sociali sull'uso di cannabis tra gli adolescenti, è importante tenere a mente che non solo la percezione di ciò che gli altri pensano ma ancora di più la percezione di ciò che gli altri fanno sono fattori importanti che possono predire o meno l'uso di cannabis. Ciò risulta particolarmente importante, quindi, quando si parla di legalizzare l'uso di una sostanza e dei conseguenti comportamenti che la popolazione adotta a seguito della variazione della norma giuridica.

L'influenza delle norme sociali secondo l'età

In merito all'influenza da parte dei coetanei, interessanti risultati sono stati ottenuti da Salvy SJ e colleghi (2014) che hanno evidenziato l'influenza sociale prossimale e distale sul consumo di alcol e sull'uso di cannabis tra gli adolescenti delle scuole medie. Vari lavori avevano già mostrato che i coetanei giocano un ruolo importante nel contribuire sia all'inizio di uso di droghe, sia all'incremento dell'uso durante l'adolescenza (Kelly AB et al., 2012; Trucco EM et al., 2011; Simons-Morton BG et al., 2010). Questi studi si basano sulla percezione delle norme che suggerisce che i giovani sovrastimano l'uso di droghe e alcol da parte dei propri coetanei (Page RM et al., 2002; Borsari B et al., 2003; Neighbors C et al., 2007; Pedersen ER et al., 2013b). Studi con adolescenti e studenti al college suggeriscono che queste percezioni sovrastimate contribuiscano a rendere l'uso di alcol e droghe più comune e socialmente accettabile e, di conseguenza, influenzano l'uso di droghe da parte dei giovani (Olds RS et al., 2005; Perkins HW et al., 2005; D'Amico EJ, 2006; Primack BA et al., 2007). Per altro, queste osservazioni sono coerenti con quelle provenienti da altre studi condotti su altri comportamenti a rischio, come il fumo (Zhang L et al., 2000; Etcheverry PE et al., 2008) o i comportamenti sessuali non protetti (Baker SA et al., 1988; Fisher TD, 2007, 2009).

Salvy SJ definisce le norme come influenze sociali “distali” rispetto all’individuo, che hanno su di lui un’influenza “alla lontana” sui suoi comportamenti; mentre l’essere in compagnia di qualcuno che consuma droghe (tra cui cannabis) o avere un amico che consuma vengono definite come influenze “prossimali”. Secondo gli autori, entrambe le tipologie di influenze esercitano un ruolo importante sull’uso di alcol e di altre droghe in adolescenza ma con alcune differenze. Analizzando un campione di 11.667 adolescenti tra gli 11 e i 13 anni presenti in 16 scuole della California del Sud dal 2008 al 2012, sono stati esaminati in 5 turnate (una all’anno) gli effetti indipendenti e combinati della percezione delle norme, dell’uso da parte di un amico e dell’essere alla presenza di qualcuno che usa droghe sull’uso di alcol e droghe, utilizzando un modello di regressione degli effetti fissi.

I risultati dello studio hanno evidenziato che per la cannabis, tutti e tre i tipi di influenza sociale erano associati con l’uso della sostanza ma con una variabilità dipendente dall’età del soggetto. Infatti, l’influenza delle norme (influenza distale) diveniva meno forte all’aumentare dell’età del giovane mentre il consumo da parte di un amico o l’essere in compagnia di qualcuno che consuma cannabis (influenza prossimale) avevano un’influenza minore durante la giovinezza e aumentavano all’aumentare dell’età. Quanto emerso da questa ricerca risulta di particolare importanza nella definizione delle strategie di prevenzione dell’uso di alcol e droghe nella popolazione. Infatti, volendo orientarsi verso una prevenzione sempre più precoce, sarà importante mantenere delle norme sociali orientate alla disapprovazione dell’uso di alcol e droghe ed impegnarsi affinché ciò venga percepito quanto prima dai giovani studenti poiché in età più avanzata, ciò potrebbe non avere più lo stesso effetto e dovranno prediligersi forme di intervento/prevenzione basate sulle abilità di rifiuto, sull’apprendimento di strategie efficaci alla gestione dello stress, sulla fornitura di opportunità di divertimento alternative all’uso di droghe, ecc. (Salvy SJ et al., 2014).

Risultati simili, ma riferiti ad una popolazione un po’ più adulta, erano stati individuati da Arbour-Nicitopoulos KP e colleghi e da LaBrie JW e colleghi, entrambi nel 2010.

Lo studio di Nicitopoulos KP (2010), che ha visto coinvolti 1.203 studenti universitari, voleva analizzare, attraverso questionari anonimi, l'uso effettivo e l'uso percepito in una popolazione di studenti canadesi e mettere a confronto i risultati riscontrati con i coetanei americani. I risultati hanno messo in evidenza che, in questa specifica popolazione, la cannabis era la seconda sostanza utilizzata (13,5%) dopo l'alcol (65,8%), a pari merito con il tabacco (13,5%).

Tabella 1 – Regressione logistica predittiva dell'uso di cannabis (Nicitopoulos KP et al., 2010).

Predictor	B	SE	Wald	Significance	OR	95.0% CI (OR)	
						Lower	Upper
Ethnicity	1.36	.24	31.01	< .001			
White					3.89	2.41	6.27
Other					1.00		
Marijuana norm	1.30	.34	14.48	< .001			
Perceived use					3.68	1.88	7.21
Perceived nonuse					1.00		

Note. OR indicates the likelihood of using marijuana in the past 30 days. Data only shown for significant predictors ($p < .05$).

Riguardo le norme sociali, in generale, i rispondenti pensavano invece che gli studenti canadesi consumassero tutte e tre le sostanze. Pertanto, era evidente come le norme percepite fossero predittori significativi dell'uso in quanto gli studenti erano più propensi a consumare alcol, cannabis o tabacco se pensavano che anche i coetanei lo facevano. Questi risultati hanno trovato similitudini con quelli riferiti alla popolazione degli studenti universitari americani.

Lo studio di LaBrie JW et al. (2010) si proponeva di valutare la relazione tra norme ingiuntive (ciò che pensiamo le altre persone approvino o disapprovino, Reno RR et al., 1993) e uso di cannabis in 3.753 studenti (61% femmine) provenienti da due campus della costa occidentale. In particolare, il lavoro voleva stabilire l'esistenza di discrepanze tra le norme ingiuntive percepite dagli studenti e l'effettiva disapprovazione sociale tra costoro e, quindi, l'effetto sulla prevalenza d'uso di cannabis. I risultati della ricerca hanno evidenziato che effettivamente gli studenti sovrastimano il grado di approvazione dell'uso di cannabis da parte degli studenti. In particolare, credere che gli amici e i genitori approvino l'uso di cannabis è risultato essere un fattore predittivo sia dell'approvazione sia dell'uso di cannabis nel soggetto. Alla luce di quanto sopra riportato, è importante prendere in considerazione

le dispercezioni che anche i giovani adulti possono avere rispetto all'uso di alcol e droghe in quanto ciò può influenzare negativamente la prevalenza dell'effettivo uso di queste sostanze in quella popolazione (Nicitopoulos KP et al., 2010; LaBrie JW et al., 2010).

L'influenza delle norme sociali e dell'esposizione a messaggi pro-cannabis sull'uso tra gli adolescenti

La percezione del rischio rispetto all'uso di cannabis è diminuita notevolmente tra gli adolescenti negli ultimi 10 anni, passando da un 34% nel 2006 ad un 17% nel 2014 (SAMSHA, 2015). Secondo Thompson L e colleghi (2015), i social media sono una sede chiave per lo scambio di informazioni sulla cannabis, in particolare tra gli adolescenti che di tali social media fanno ampio uso. Ad esempio, tra il 2012 ed il 2013, più adolescenti che adulti avevano postato messaggi sulla cannabis sul social network "Twitter" e la maggior parte di questi messaggi rifletteva un'attitudine favorevole al consumo della sostanza (Thompson L et al., 2015). L'accettabilità sociale e la percezione dei rischi e dei benefici, inclusa la condivisione attiva delle credenze sui social media, sono importanti predittori delle scelte sui comportamenti di salute (Ennett ST et al., 2008; Alexander C et al., 2001; Song AV et al., 2009; Rodriguez D et al., 2007; Halpern-Felsher BL et al., 2004).

Lo studio di Roditis ML (2016) ha esaminato e messo a confronto la percezione della prevalenza d'uso, dell'approvazione sociale e dei rischi/benefici legati all'uso di cannabis e fino a che punto questi fattori fossero associati con l'effettivo uso di cannabis. Tali informazioni risultano importanti al fine di definire messaggi educativi efficaci, soprattutto in un contesto sociale e normativo in cui l'uso di cannabis sta aumentando la propria popolarità e in cui ci si sta muovendo da un uso illegale delle droghe ad un uso ricreativo della cannabis consentito dalla legge (Lyman R et al, 2014). Lo studio ha analizzato un campione di 786 studenti fra i 14 e i 19 anni (63,3% femmine; 36.7% maschi; età media 16,1; di diversa etnia) provenienti da 10 scuole della California e rappresentative della popolazione scolastica di tutto lo Stato.

I risultati hanno evidenziato che la percezione delle norme sociali (disapprovazione sociale), dei rischi sanitari e sociali legati all'uso di cannabis e l'età erano tutti associati con l'uso di cannabis. Gli individui che riferivano l'uso da parte di amici avevano il 27% delle probabilità in più di usare sostanza; individui che riferivano di aver visto messaggi pro-cannabis sui social media avevano il 6% delle probabilità in più di usare cannabis. Inoltre, maggiore la percezione dei rischi sanitari e sociali, minore la probabilità di usare cannabis. Infine, per ogni anno di aumento dell'età, è stato registrato un aumento del 6% delle probabilità di usare cannabis (Roditis ML et al., 2016).

Tabella 2 – Odds ratio dei fattori predittivi di uso di cannabis (Roditis ML et al., 2016).

	Odds ratio	95% confidence interval
Social acceptability		
Father uses marijuana	1.08	0.95–1.23
Close friends use marijuana	1.27	1.20–1.34
Out of 100 youth your age and ethnicity, how many do you think use marijuana	1.00	1.00–1.00
Risks and benefits		
Health and social risks of marijuana use	0.999	0.997–0.999
Benefits of marijuana use	1.00	1.00–1.00
Risk of addiction (marijuana)	1.00	1.00–1.00
Social media		
Ever seen a message posted on social media about the benefits or good things of using marijuana	1.06	1.00–1.12
Ever seen a message posted on social media about the risks or bad things of using marijuana	1.02	0.94–1.10
Age	1.06	1.03–1.09

Bibliografia

Ahern J, Galea S, Hubbard A, Midanik L, Syme SL. "Culture of drinking" and individual problems with alcohol use. *Am J Epidemiol.* 2008; 167:1041–9

Alwin DF, McCammon RJ. Rethinking Generations. *Research in Human Development.* 2007; 4:219–237

Arbour-Nicitopoulos KP, Kwan MY, Lowe D, Taman S, Faulkner GE. Social norms of alcohol, smoking, and marijuana use within a Canadian university setting. *J Am Coll Health.* 2010;59(3):191-6

Baker SA, Thalberg SP, Morrison DM. Parents' behavioral norms as predictors of adolescent sexual activity and contraceptive use. *Adolescence.* 1988; 23:265–282

Baranowski T, Perry CL, Parcel GS. How individuals, environments, and health behaviors interact: Social Cognitive Theory. In: Glanz, K.; Lewis, FM.; Rimer, BK., editors. *Health Behavior and Health Education: Theory, Research, and Practice.* San Francisco: Jossey-Bass Inc; 1997

Barrientos-Gutierrez T, Gimeno D, Mangione TW, Harrist RB, Amick BC. Drinking social norms and drinking behaviours: a multilevel analysis of 137 workgroups in 16 worksites. *Occup Environ Med.* 2007; 64:602–8

Borsari B, Neal DJ, Collins SE, Carey KB. Differential utility of three indexes of risky drinking for predicting alcohol problems in college students. *Psychol Addict Behav.* 2001; 15:321–324

Burt SA, Barnes AR, McGue M, Iacono WG. Parental divorce and adolescent delinquency: ruling out the impact of common genes. *Dev Psychol.* 2008; 44:1668–77

Chen CY, Storr CL, Anthony JC. Early-onset drug use and risk for drug dependence problems. *Addict Behav.* 2009; 34:319–22

Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character *Archives of General Psychiatry* 1993 vol 50 dec 1993

Cullen, FT. *Rethinking Crime and Deviance Theory: The Emergence of a Structuring Tradition.* Totowa, NJ: Roman & Allenheld; 1983

D'Amico EJ, McCarthy DM. Escalation and initiation of younger adolescents' substance use: the impact of perceived peer use. *J Adolesc Health.* 2006; 39:481–487

Dembo R, Blount WR, Schmeidler J, Burgos W. Perceived environmental drug use risk and the correlates of early drug use or nonuse among inner-city youths: the motivated actor. *Int J Addict.* 1986; 21:977–1000

Durkheim, E. *The Rules of Sociological Method.* New York: The Free Press; 1938

Eisenberg ME, Toumbourou JW, Catalano RF, Hemphill SA. Social norms in the development of adolescent substance use: a longitudinal analysis of the International Youth Development Study. *J Youth Adolesc.* 2014 Sep;43(9):1486-97

EMCDDA, EU Drug Report, 2016

Ennett ST, Faris R, Hipp J, Foshee VA, Bauman KE, Hussong A, Cai L, 2008. Peer smoking, other peer attributes, and adolescent cigarette smoking: a social network analysis. *Prev. Sci.* 9 (2), 88–98 Alexander C, Piazza M, Mekos D, Valente T, 2001. Peers, schools, and adolescent cigarette smoking. *J. Adolesc. Health* 29 (1), 22–30

- Etcheverry PE, Agnew CR. Romantic partner and friend influences on young adult cigarette smoking: comparing close others' smoking and injunctive norms over time. *Psychol Addict Behav.* 2008; 22:313–325
- Feeney KE, Kampman KM. Adverse effects of marijuana use. *Linacre Q.* 2016 May;83(2):174-178
- Fergusson DM, Woodward LJ, Horwood LJ. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Archives of General Psychiatry.* 1998; 55:721–727
- Fisher TD. Sex of experimenter and social norm effects on reports of sexual behavior in young men and women. *Arch Sex Behav.* 2007; 36:89–100
- Galea S, Hall C, Kaplan GA. Social epidemiology and complex system dynamic modelling as applied to health behaviour and drug use research. *Int J Drug Policy.* 2009; 20:209–16
- Halpern-Felsher BL, Biehl M, Kropp RY, Rubinstein ML, 2004. Perceived risks and benefits of smoking: differences among adolescents with different smoking experiences and intentions. *Prev. Med.* 39 (3), 559–567
- Hill KG, Hawkins JD, Catalano RF, Abbott RD, Guo J. Family influences on the risk of daily smoking initiation. *J Adolesc Health.* 2005; 37:202–10
- Johnson BD, Ream GL, Dunlap E, Sifaneck SJ. Civic norms and etiquettes regarding marijuana use in public settings in New York City. *Subst Use Misuse.* 2008;43(7):895-918
- Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE, Miech RA, Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975–2015: Volume II, Secondary school students. Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse; 2015. <http://monitoringthefuture.org/>
- Kandel DB, Yamaguchi K, Chen K. Stages of progression in drug involvement from adolescence to adulthood: further evidence for the gateway theory. *J Stud Alcohol.* 1992; 53:447–57
- Kawachi I, Berkman L, Social cohesion, social capital, and health. In: Berkman, L.; Kawachi, I., editors. *Social Epidemiology.* New York: Oxford University Press; 2000. p. 174-190
- Kelly AB, Chan GC, Toumbourou JW, O'Flaherty M, Homel R, Patton GC, Williams J. Very young adolescents and alcohol: evidence of a unique susceptibility to peer alcohol use. *Addict Behav.* 2012; 37:414–419
- Keyes KM, Schulenberg JE, O'Malley PM, Johnston LD, Bachman JG, Li G, Hasin D. The social norms of birth cohorts and adolescent marijuana use in the United States, 1976-2007. *Addiction.* 2011 Oct;106(10):1790-800
- King KM, Chassin L. A prospective study of the effects of age of initiation of alcohol and drug use on young adult substance dependence. *J Stud Alcohol Drugs.* 2007; 68:256–65
- Krueger RF, Hicks BM, Patrick CJ, et al. Etiologic connections among substance dependence, antisocial behavior, and personality: modeling the externalizing spectrum. *J Abnorm Psychol.* 2002; 111:411–24
- LaBrie JW, Hummer JF, Lac A, Lee CM, Direct and indirect effects of injunctive norms on marijuana use: the role of reference groups. *J Stud Alcohol Drugs.* 2010 Nov;71(6):904-8
- Lyman R, Haugh K, Pivotal Point is Seen as More States Consider Legalizing Marijuana. *The New York Times.* 2014

- Lynskey M, Hall W. The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction*. 2000; 95:1621–30
- Neighbors C, Lee CM, Lewis MA, Fossos N, Larimer ME. Are social norms the best predictor of outcomes among heavy-drinking college students? *J Stud Alcohol Drugs*. 2007; 68:556–565
- Nurco DN, Kinlock T, O’Grady K, Lerner M, Hanlon TE. Perceptions of social pathology in the neighborhood and the etiology of narcotic addiction. A retrospective study. *J Nerv Ment Dis*. 1996; 184:35–42
- Olds RS, Thombs DL, Tomasek JR. Relations between normative beliefs and initiation intentions toward cigarette, alcohol and marijuana. *J Adolesc Health*. 2005; 37:75
- Page RM, Hammermeister J, Roland M. Are high school students accurate or clueless in estimating substance use among peers? *Adolescence*. 2002; 37:567–573
- Pedersen ER, Miles JNV, Ewing BA, Shih RA, Tucker JS, D’Amico EJ. A longitudinal examination of alcohol, marijuana, and cigarette perceived norms among middle school adolescents. *Drug Alcohol Depend*. 2013b; 133:647–653
- Perkins HW, Haines MP, Rice R. Misperceiving the college drinking norm and related problems: a nationwide study of exposure to prevention information, perceived norms and student alcohol misuse. *J Stud Alcohol*. 2005; 66:470–478
- Peyret E, Delorme R. Cannabis use among children and adolescents: impacts and consequences, *Bull Acad Natl Med*. 2014 Mar;198(3):579-88. Review
- Pilgrim CC, Schulenberg JE, O’Malley PM, Bachman JG, Johnston LD. Mediators and moderators of parental involvement on substance use: a national study of adolescents. *Prev Sci*. 2006; 7:75–89 Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. Parental Separation, Adolescent Psychopathology, and Problem Behaviors. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1994; 33:1122–1131
- Primack BA, Switzer GE, Dalton MA. Improving measurement of normative beliefs involving smoking among adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007; 161:434–439
- Reno RR, Cialdini RB, Kallgren CA, The trans-situational influence of social norms, *Journal of Personality and Social Psychology*, Vol 64(1), Jan 1993, 104-112
- Roditis ML, Delucchi K, Chang A, Halpern-Felsher B, Perceptions of social norms and exposure to pro-marijuana messages are associated with adolescent marijuana use. *Prev Med*. 2016 Dec;93:171-176
- Rodriguez D, Romer D, Audrain-McGovern J, 2007. Beliefs about the risks of smoking mediate the relationship between exposure to smoking and smoking. *Psychosom. Med*. 69 (1), 106–113
- Salvy SJ, Pedersen ER, Miles JN, Tucker JS, D’Amico EJ, Proximal and distal social influence on alcohol consumption and marijuana use among middle school adolescents, *Drug Alcohol Depend*. 2014 Nov 1;144:93-101
- Sampson JR, Raudenbush SW, Earls F. Neighborhoods and violent crime: a multilevel study of collective efficacy. *Science*. 1997; 277:918–924
- Simons-Morton BG, Farhat T. Recent findings on peer group influences on adolescent smoking. *J Prim Prev*. 2010; 31:191–208
- Song AV, Morrell HE, Cornell JL, et al., 2009. Perceptions of smoking-related risks and benefits as predictors of adolescent smoking initiation. *Am. J. Public Health* 99 (3), 487

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). N S H-, DHHS, Results from the 2015 National Survey on Drug Use and Health: National Findings, 2015

Thompson L, Rivara FP, Whitehill JM, 2015. Prevalence of marijuana-related traffic on twitter, 2012–2013: a content analysis. *Cyberpsychol. Behav. Soc. Netw.* 18 (6), 311–319

Trucco EM, Colder CR, Wieczorek WF. Vulnerability to peer influence: a moderated mediation study of early adolescent alcohol use initiation. *Addict Behav.* 2011; 36:729–736

Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, Gonzalez R, Bloomfield MA, Curran HV, Baler R. Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review. *JAMA Psychiatry.* 2016 Mar;73(3):292-7

Wells JE, Degenhardt L, Bohnert KM, et al. Geographical clustering of cannabis use: results from the New Zealand Mental Health Survey 2003–2004. *Drug Alcohol Depend.* 2009

Zhang L, Wang W, Zhao Q, Vartiainen E. Psychosocial predictors of smoking among secondary school students in Henan, China. *Health Educ Res.* 2000; 15:415–422

3.5 Uso precoce di cannabis in adolescenza ed effetto “gateway”

Per comprendere se la cannabis assunta in giovane età (prima dei 18 anni) possa giocare un ruolo importante nel fare da ponte verso la sperimentazione e quindi l'uso, fino alla dipendenza, di sostanze stupefacenti quali eroina e cocaina, molti si sono chiesti quanti soggetti, su 100 che iniziano ad usare cannabis, sviluppano dipendenza da altre droghe. E' noto infatti che non tutti coloro che usano cannabis andranno necessariamente verso la sperimentazione di altre sostanze, ma è altrettanto noto che la quasi totalità delle persone dipendenti da eroina ha iniziato la propria storia tossicomana con l'uso di cannabis (Dipartimento Politiche Antidroga, 2012).

La diversa evolutività verso forme di consumo che si auto-estinguono o verso la ricerca di altre sostanze a più alta efficacia psicoattiva dipende da vari fattori presenti nell'individuo che condizionano la diversa vulnerabilità alla dipendenza (Serpelloni G et al., 2002; Kilpatrick DG et al., 2000; Bates M et al., 1997). Sempre di più si conferma che fattori individuali sia di tipo neurobiologico che cognitivo comportamentale (spesso correlati) possono creare una condizione di vulnerabilità e predisporre l'individuo ad un rischio aumentato di sviluppo di dipendenza nel momento in cui entra in contatto ed utilizza le sostanze, fissando tale abitudine nei propri comportamenti (Wang JC et al., 2012; Yu C et al., 2016; Volkow N et al., 2004). Oltre a ciò, anche il tipo e l'offerta di sostanze presenti nell'ambiente in cui vive possono influenzare il grado di vulnerabilità che interessa l'individuo (Gerra G et al., 2002).

Un concetto fondamentale da tenere in considerazione per analizzare la potenzialità evolutiva dell'uso di cannabis e del suo possibile ruolo come sostanza gateway verso altre sostanze e verso lo sviluppo di gravi forme di dipendenza, è quello che gli individui presentano diverse caratteristiche neuro-psico-biologiche cui corrispondono diverse attrattività iniziali e reazioni neuro-psicologiche (sensibilizza-

zione) nei confronti delle sostanze stupefacenti (Kaliwas PW et al., 2005). E' necessario, pertanto, considerare che esistono diversificati gruppi di popolazione che hanno diversa attitudine al rischio ed alla sperimentazione e che, una volta entrati in contatto con le sostanze, stimolati e resi sensibili ai loro effetti, possono evolvere in maniera completamente diversa. Inoltre, l'ambiente sociale e quello familiare giocano un ruolo importantissimo sull'evoluzione del comportamento dall'uso occasionale verso la ricerca di altre sostanze alla dipendenza. Essi possono condizionare sia la probabilità di uso "sperimentale" (e quindi la sensibilizzazione neuronale che ne deriva), sia la successiva evoluzione verso forme di ricerca e sperimentazione, la selezione di altre sostanze (anche usate contemporaneamente) e lo sviluppo di dipendenza (Serpelloni G et al., 2002; Kilpatrick DG et al., 2000; Bates M et al., 1997).

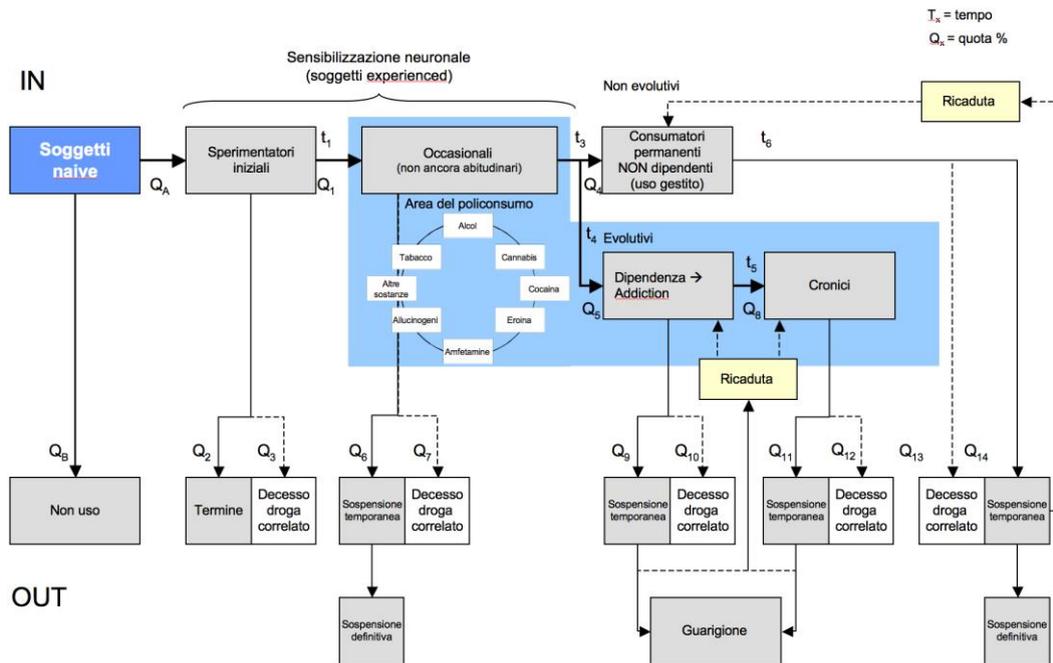
Altri fattori importanti che entrano in gioco sono il potere di acquisto (soprattutto nella fase di consumo occasionale), la disponibilità, l'accessibilità e le proprietà bio-tossicologiche della sostanza (capacità di legare l'individuo e, quindi, di instaurare meccanismi di dipendenza, ecc.).

Un modello multicomportamentale equiponderale dei consumatori

Zermiani e Serpelloni (2011) hanno sviluppato un multicomportamentale che descrive i possibili percorsi che i soggetti possono intraprendere rispetto all'uso di sostanze, e quindi anche rispetto al consumo di cannabis, al variare di tali fattori. La Figura 1 viene descritta da sinistra a destra. I soggetti che non hanno mai fatto uso di sostanze possono continuare a mantenere questo comportamento e non entrare mai a contatto con le droghe. Alternativamente, una quota di tali soggetti può cominciare a farne uso come sperimentatore. In questo caso, dopo un certo periodo di tempo, i soggetti possono terminare la sperimentazione in maniera autonoma e cessare di consumare droghe volontariamente e autonomamente. Tuttavia, esiste la possibilità che alcuni di questi soggetti, consumando droga, vadano incontro a decessi droga correlati (malattie infettive, ictus, infarto del miocardio, ecc.). Parte di coloro che hanno usato sostanze come sperimentatori passano ad utilizzarle come consumatori occasionali. Alcuni di questi possono terminare temporaneamente di

consumare droghe e, quindi, cessare il consumo definitivamente. Altri possono incorrere in decessi correlati all'uso occasionale di droghe. E' generalmente nella fase del consumo occasionale che i soggetti adottano comportamenti di policonsumo, assumendo contemporaneamente tabacco, alcol e droghe oppure più droghe insieme (cannabis, cocaina, eroina, amfetamine, allucinogeni). Una quota dei consumatori occasionali può trasformarsi in consumatori permanenti non dipendenti oppure sviluppare un'effettiva dipendenza da sostanze stupefacenti. Tra coloro che diventano consumatori permanenti non evolutivi, nel senso che non evolveranno verso una condizione di tossicodipendenza, alcuni possono temporaneamente smettere di fare uso di sostanze, rendendo poi, eventualmente, definitiva la sospensione. Altri possono incorrere in decessi droga correlati. Dei soggetti che sviluppano una vera e propria dipendenza da sostanze, alcuni possono riuscire a sospendere l'uso e quindi giungere alla completa guarigione dalla malattia. Altri possono andare incontro a decessi droga correlati. Alcuni dei soggetti in stato di dipendenza possono diventare nel tempo tossicodipendenti cronici. Di questi, parte è verosimile che deceda per l'uso stesso delle sostanze e per le patologie ad esse correlate; parte, invece, potrebbe cessare l'uso di sostanze e giungere alla guarigione. Sia per i soggetti cronici ristabiliti, sia per quelli in stato di dipendenza non cronicizzata che hanno smesso di fare uso di sostanze, esiste la possibilità di riprendere il comportamento assuntivo e quindi di incorrere in ricadute. La ricaduta li può riportare in una condizione di dipendenza anche cronica. Il ritorno all'uso di sostanze, infine, è contemplato anche per i consumatori permanenti, non dipendenti, che siano tornati ad un comportamento assuntivo dopo aver cessato l'uso di sostanze.

Figura 1 - Modello multicomportamentale equiponderale dei consumatori (Serpelloni G, 2011).



Alla luce del modello sopra descritto, la cannabis, come tutte le sostanze psicoattive, potrebbe essere considerata una droga gateway in relazione ad una serie di fattori che determinano un diverso grado di vulnerabilità nel soggetto e quindi una diversa evolutività dell'uso di sostanze e, nel caso specifico, di cannabis (Zermiani M et al., 2011). In altre parole, se le sostanze psicoattive di iniziazione vengono utilizzate da una persona che ha propri fattori di vulnerabilità magari all'interno di un ambiente predisponente e tollerante l'uso di sostanze, la cannabis potrà diventare la droga gateway. Alternativamente, se tali sostanze vengono utilizzate in via sperimentale da persone con bassi o assenti fattori di vulnerabilità e forti fattori preventivi, magari in un ambiente a bassa disponibilità di sostanze e poco tollerante il comportamento di assunzione, l'uso di cannabis non produrrà un percorso evolutivo e quindi tale sostanza, in quel caso specifico, non potrà considerarsi "gateway". Da qui se ne deduce che qualsiasi sostanza psicoattiva, ed in particolare la cannabis, può essere droga gateway in quanto fa sperimentare al soggetto sensazioni e alterazioni dello stato di coscienza che possono indurlo a reiterare tale comportamento, in quanto crea una sensibilizzazione neuronale in grado di attivare comportamenti d'abuso

nel futuro con ricerca di sostanze a maggior attività farmacodinamica (Evans AH et al., 2006; Hyman SE et al., 2006; Everitt BJ et al., 2005; Kaliwas PW et al., 2005).

Criteria per la definizione di sostanza gateway

L'azione gateway di una sostanza, ovvero a sua capacità di indurre il successivo uso di altre sostanze, dovrebbe essere sostenuta dalle seguenti caratteristiche e condizioni correlate alla sostanza stessa (Serpelloni G et al., 2011):

- La sostanza deve essere psicoattiva
- Prima ancora di essere utilizzata deve essere percepita come possibile fonte di piacere e gratificazione per il soggetto sperimentatore (alto grado di attrattività)
- Al momento della sperimentazione, deve produrre un rinforzo positivo, essere percepita come gratificante e piacevole e quindi in grado di creare una traccia mnemonica
- Deve essere in grado di produrre una possibile ulteriore ricerca di altre sostanze da parte dell'individuo, attivando quindi un comportamento tendente all'abitudine del consumo
- Deve essere stata riscontrata come sostanza di primo uso, negli studi di prevalenza, sulle persone in trattamento per tossicodipendenza
- Devono essere presenti studi longitudinali di corte che dimostrino l'evolutivezza di alcuni soggetti vulnerabili dopo il primo uso della sostanza in giovane età verso l'uso di altre sostanze
- Deve essere presente nel soggetto ad alta attitudine al rischio
- Il soggetto consumatore deve presentare caratteristiche individuali e fattori ambientali di rischio. Pertanto, come sopra esplicitato, le sostanze potranno essere considerate potenzialmente gateway anche in relazione alle caratteristiche dell'individuo e dell'ambiente in cui egli vive

Le sostanze per le quali si parla di effetto gateway sono il tabacco, l'alcol e la cannabis, su cui qui ci si sofferma. Nella pratica clinica è emerso che i pazienti riferiscono come la loro sostanza di iniziazione fosse stata la cannabis. Su un campione

di 1.231 soggetti (80% maschi, 20% femmine) visti presso i Servizi per le Tossicodipendenze di Verona, in carico per una dipendenza da eroina e cocaina, il 63% dei soggetti ha dichiarato come sostanza d'iniziazione la cannabis (Dipartimento Dipendenze ULSS 20, 2011).

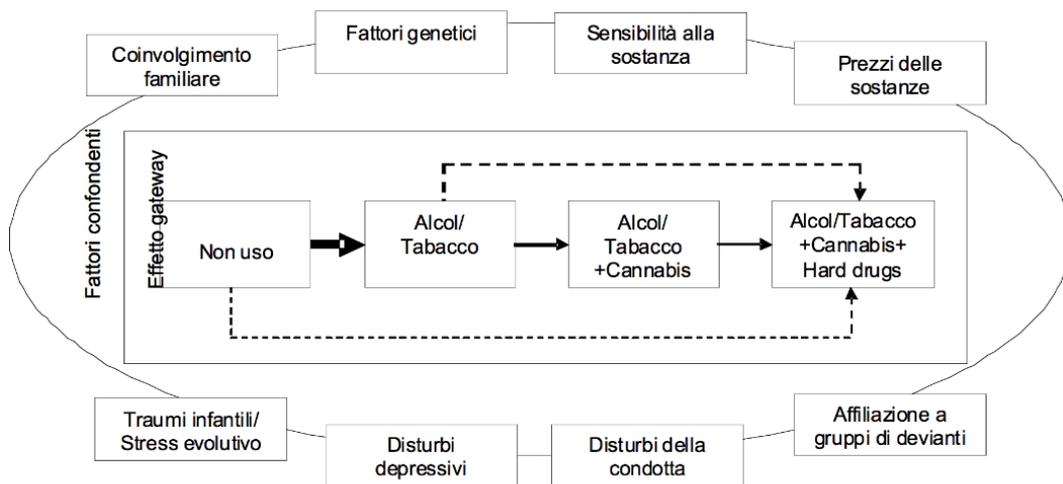
L'ipotesi gateway (cannabis come ponte verso eroina/cocaina) è stata proposta su Science nel 1975 da Denise Kandel della Columbia University (USA). Anche se circa 40 anni di ricerche in questo senso sono state fatte, rimangono ancora poco chiare alcune questioni: 1) l'uso della prima sostanza causa l'uso della seconda? 2) quali sono i meccanismi che spiegherebbero tale progressione?

Sono state formulate più ipotesi per dare una spiegazione a queste domande:

1. chi usa cannabis ha più opportunità di usare altre sostanze perché il mercato delle droghe presenta un'ampia offerta (fattore ambientale) (Gerra G et al., 2002);
2. chi usa cannabis ad un'età molto precoce ha più probabilità di assumere altre sostanze per una sorta di processo di apprendimento: la cannabis agirebbe come gateway in quanto fornisce agli individui esperienze cerebrali di apprendimento e di rinforzo che portano alla generalizzazione verso altre sostanze (Fergusson DM et al., 1997, 2002, 2006);
3. gli effetti farmacologici della cannabis aumentano la probabilità di usare altre sostanze (fattore biochimico). Uno dei principali autori di questa ipotesi è Schenk (2002), il quale mediante studi dell'attività neurobiologica sugli animali ha dimostrato come l'esposizione a droghe come la cannabis renda gli animali più sensibili agli effetti delle altre droghe come la cocaina (ipotesi di maggiore sensibilità). Sempre su questo filone di ricerche, uno studio particolarmente importante è stato condotto in Svezia da Ellgren (2007). In questo studio, 12 topi sono stati esaminati per valutare gli effetti della cannabis sull'uso di altre droghe: a sei di questi topi nel loro periodo di vita corrispondente ai 6-10.4 anni degli umani è stata somministrata una piccola dose di THC (corrispondente ad uno spinello fumato dagli umani) ogni tre giorni. Ai topi veniva poi consentito di auto-somministrarsi eroina mediante la pressione di una leva. Lo studio ha evidenziato che i topi a cui precedentemente era stato somministrato THC si somministravano dosi maggiori di

eroina. L'autrice conclude il suo studio affermando che *“l'esposizione alla cannabis determina un duraturo effetto sui processi edonici probabilmente come conseguenza di alterazione nelle popolazioni neuronali del sistema limbico”*. Come prevedibile, questi studi sono fortemente criticati da coloro che sostengono l'impossibilità di dedurre i risultati dagli studi sugli animali a quelli sugli umani.

Figura 2 - Sintesi dell'ipotesi gateway e principali “fattori confondenti” analizzati nelle varie indagini.



Le evidenze

Vengono di seguito presentati i principali studi che vanno nella direzione della teoria della cannabis come gateway verso altre sostanze. Sono stati suddivisi in due gruppi: il primo si concentra sugli studi di coorte, il secondo sugli studi sui gemelli per testare l'ipotesi genetica.

Studi di coorte

Ci sono più evidenze che supportano l'ipotesi che i legami tra l'uso di cannabis e di altre droghe siano di tipo causale. Nella Tabella 1 sono stati sintetizzati i principali risultati. Nella Tabella 2 viene riportata l'età media di inizio dell'uso di cannabis per le indagini, dove viene esplicitata chiaramente questa variabile.

Tabella 1- Principali risultati delle ricerche a favore dell'ipotesi della cannabis come droga gateway.

Autore	Tipo di studio	Risultati
Kandel, 1975, New York USA	Studio coorte longitudinale (5468 soggetti 14-18 anni, per tre volte)	Il 26% dei consumatori di marijuana passano ad un uso di LSD, amfetamine, eroina. Tale valore diventa 1% in chi non usa cannabis.
Kandel, Yamaguchi, Chen, 1992 Stati Uniti	Studio coorte longitudinale	86-90% dei soggetti che usano droghe illecite hanno usato cannabis come droga d'inizio
Kandel, Yamaguchi, 2002, Stati Uniti	Popolazione generale	90% dei consumatori di cocaina avevano usato prima cannabis
Golub & Johnson, 2001, Stati Uniti	Studio multicentrico su popolazione carceraria (Arrestee Drug Abuse Monitoring Program)	Il 91% dei soggetti consumatori problematici di sostanze ha iniziato il loro uso con la cannabis
Golub & Johnson, 2002, Stati Uniti	Studio coorte longitudinale National Household Survey on Drug Abuse (1979-1997)	Lo 1% dei soggetti usa direttamente sostanze quali cocaina o eroina; effetto gateway per tabacco, alcol e cannabis. La variabile "età di primo uso di marijuana" è quella che ha maggior peso nel passaggio all'uso di cocaina ed eroina
Baumesteir, 2005, Germania	Studio trasversale su 3.503 soggetti (12-49 anni)	Chi usa cannabis prima dei 16 anni ha un rischio relativo pari a 1.6 per un uso di cannabis (nei maschi 1.7)
Fergusson, 2006, Nuova Zelanda	Studio coorte longitudinale (1265 soggetti: nascita-25 anni) Nuova Zelanda	86% dei soggetti che usano sostanze illecite hanno riferito di aver usato cannabis l'anno precedente. La variabile "età di inizio uso" gioca un ruolo chiave: a 15 anni quelli che consumano cannabis settimanalmente hanno una probabilità di passare a sostanze come eroina e cocaina 60 volte maggiore rispetto a chi non usa; a 25 anni la probabilità passa a 4.
Lessem, 2006, Stati Uniti	Studio longitudinale (18.286 soggetti, per tre volte)	Nei soggetti che usano marijuana a 16 anni si trova un consumo doppio di altre sostanze illecite verso i 23 anni, considerando anche i fattori co-variabili (es. disturbi della condotta).
Rebellion, 2006, Stati Uniti	Studio coorte longitudinale (1.725 soggetti dai 11 a 17 anni, per tre volte)	Chi usa marijuana ha dalle 3/5 volte più probabilità di usare altre droghe illecite rispetto a chi non usa anche considerando le variabili legate alla devianza sociale
Degenhardt, 2007, Australia	Studio coorte longitudinale (1.943 soggetti per 10 anni, 8 indagini)	I soggetti con uso importante di cannabis in adolescenza sono più a rischio di sviluppare dipendenza da amfetamina

Melberg, 2009, Norvegia	Studio su 1.984 soggetti popolazione generale	Nei soggetti con un precedente uso di cannabis vi è un uso di cocaina pari a 26% rispetto al 11% di chi non ha usato. Analogamente per le amfetamine 30% vs 13%. L'effetto gateway è particolarmente significativo in un sottogruppo di soggetti "troubled youths" in cui c'è un inizio precoce di cannabis (15,6 anni) e un maggior consumo di sostanze come eroina e cocaina.
Choo, 2008, Stati Uniti	Studio su 869 studenti area non metropolitana	Il rischio di assumere droghe a più alto potenziale psicoattivo per chi usa marijuana è 358 volte maggiore rispetto a chi non ha mai usato marijuana
Degenhardt, 2009 Australia	Studio su 9.282 soggetti	Solo il 3.7% dei soggetti con uso droghe illecite non aveva usato prima la cannabis
Secades, 2015, Stati Uniti	Studio su 6.624 soggetti partecipanti al National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC), 18-24 anni	La probabilità che individui che hanno fatto uso di cannabis passino ad usare altre droghe illecite è de 44,7%. Numerose caratteristiche socio-demografiche, disordini psichiatrici e intensità dell'uso concorrono a predire la progressione dall'uso di cannabis ad altre sostanze come eroina o cocaina.
Mayet, 2012, Francia	Studio su 29.393 adolescenti	La probabilità di consumare sostanze come eroina e cocaina era 21 volte più alta tra i consumatori occasionali di cannabis rispetto ai non consumatori. Tale probabilità aumentava a 124 tra i consumatori abituali.

Alcune note:

- Fergusson et al. Hanno fatto numerose pubblicazioni negli anni dello studio longitudinale denominato Christchurch,. Si è scelto di mettere solo l'ultimo in quanto riassuntivo e completo. Per gli altri si rimanda alla bibliografia.
- Anche Kandel et al. hanno fatto molte pubblicazioni suò loro studio longitudinale. Si è scelto di inserire i più citati.
- Lo studio di Choo (2008) è stato inserito anche se la numerosità campionaria non è molto elevata perché risulta interessante sia per la metodologia, sia perché fa riferimento ad un'area non metropolitana.
- Lo studio di Baumeisteir (2005) che analizza soprattutto la relazione tra l'età precoce di inizio uso e l'uso pesante di cannabis è stato inserito in quanto è uno dei pochi studi condotti in Europa.

Tabella 2 - Età media di inizio uso di cannabis nelle ricerche esaminate.

Autore	Età di inizio uso di cannabis
Golub & Johnson, 2001, Stati Uniti	14 anni
Morrall, 2002 USA	15 anni
Baumeisteir, 2005, Germania	< 16 anni
Fergusson, 2006, Nuova Zelanda	15 anni
Lessem, 2006, Stati Uniti	16 anni
Lynskey, 2006 Olanda	16,2 anni
Rebellon, 2006, Stati Uniti	15-21 anni
Degenhardt, 2007, Australia	20 anni
Melberg, 2009, Norvegia	15,6 anni
Choo, 2008, Stati Uniti	15-16 anni
Mayet A, 2012, Francia	15,1 anni

Studi sui gemelli

I principali studi sui gemelli sono quelli di Lynskey pubblicati nel 2003 e nel 2006. Il primo studio trasversale è stato condotto in Australia tra il 1996 ed il 2000 su 311 soggetti gemelli (età mediana 30 anni) dello stesso sesso (mono-dizigote) discordanti per l'uso precoce di cannabis (prima dei 17 anni). Dagli studi è emerso che l'uso precoce di cannabis determina un rischio di sviluppare dipendenza da alcol e

di altre sostanze (tra cui cocaina e eroina) che va da 2.1 a 5.5 volte maggiore rispetto al proprio gemello. Tale valore viene confermato anche quando sono prese in considerazione altre variabili come l'abuso sessuale in età evolutiva, disturbi depressivi, ecc. L'analisi tra i mono e i dizigoti non cambia i risultati complessivi.

Questo studio, che sostanzialmente dimostra come l'associazione tra un precoce uso di cannabis ed un uso successivo di altre sostanze non possa essere spiegata da una predisposizione genetica o da fattori ambientali, è stato replicato in Olanda, ove l'uso di cannabis è legale. Lo studio è stato svolto su 219 soggetti dello stesso sesso discordanti per l'uso precoce della cannabis prima dei 18 anni. Sostanzialmente i risultati si sono replicati anche in Olanda dove i soggetti che usano cannabis precocemente riportano un uso di droghe come cocaina o eroina pari al 5% rispetto allo 0% dei loro fratelli gemelli.

Altre ipotesi alternative

Rispetto alle pubblicazioni che danno un'altra interpretazione dell'effetto gateway, degno di nota è un articolo pubblicato da Morral AR et al. su *Addiction* nel 2002. Tramite un complesso modello matematico l'autore ha analizzato i dati di un'indagine su popolazione generale (National Household Survey of Drug Abuse) pari a 58.846 soggetti tra i 12 e i 25 anni dal 1982 fino al 1994. Nelle conclusioni, l'autore afferma che le evidenze che dimostrano l'effetto gateway possono essere spiegate in maniera alternativa, ovvero imputando l'uso di droghe alla loro disponibilità o alla generale predisposizione dei soggetti all'uso di droghe (cioè la presenza di differenti fattori condizionanti lo stato di vulnerabilità), piuttosto che all'uso di cannabis come prima droga. Il modello che l'autore usa viene chiamato "common factor", contrapposto alla "gateway theory". Dal lavoro di Morral AR et al. (2002) emerge come i dati di questa analisi siano effettivamente allineati con le altre ricerche (a 21 anni i consumatori di cannabis hanno una probabilità 157 volte superiore rispetto ai loro coetanei di assumere sostanze più psicoattive; dai 22 anni in su, tale probabilità scende a 24 volte). Tuttavia, ciò che differisce è l'interpretazione del dato che viene spiegato non come conseguenza dell'uso di cannabis ma come conseguenza di altri fattori.

Un altro articolo che fornisce dati interpretativi viene da una rivista di economia, il Journal of Health Economics (Van Ours, 2003). Utilizzando i dati su 4.244 soggetti di età compresa tra i 26-47 anni raccolti da un'indagine fatta più volte (1987, 1990, 1994 e 1997), mediante un'analisi statistica che tiene conto di più variabili e del tempo di esposizione a certe variabili, l'autore giunge alle seguenti conclusioni:

- Se una persona ha usato cannabis prima dei 20 anni, la probabilità cumulativa per l'uso di cocaina è del 41% a 20 anni, 50% a 25 anni e del 53% a 30 anni,
- Se una persona non ha usato cannabis, la probabilità cumulativa per l'uso di cocaina è del 2,6% a 20 anni, 8,4% a 25 anni e del 13,9% a 30 anni,
- Un'interessante osservazione anche da un punto di vista neuropsichico (in relazione alla teoria della maturazione cerebrale) è che se una persona inizia ad usare cannabis verso i 20 anni, la probabilità di usare cocaina a 25 anni è pari a 9,4%. Tale valore non si discosta molto dall'8,4% del soggetto che non ha mai usato cannabis prima dei 20 anni. Se ne potrebbe dedurre che esisterebbero evolutive diverse all'uso di cannabis anche in base all'età di inizio e quindi al grado di sviluppo e maturazione cerebrale (Zermiani M et al., 2011).

Tabella 3 - Percentuale di uso di cocaina in base all'età di inizio uso di cannabis.

	Cocaina		
	Cannabis	No cannabis	Cannabis dopo i 20 anni*
20 anni	41%	2,6%	2,8%
25 anni	50%	8,4%	9,4%
30 anni	53%	13,9%	14,1%

* Van Ours, 2003

Nel 2003, sull'Economic Journal, il professor Pudney dell'Università di Leicester pubblicò una ricerca sostanzialmente analoga a quella di Van Ours. I dati a cui fa riferimento nel suo studio sono relativi all'indagine denominata "Youth Lifestyles Survey" (che includeva oltre 3.000 soggetti). Nelle conclusioni l'autore afferma che ad una prima analisi si trovano forti legami tra il precoce uso di droga ed un succes-

sivo abuso di droghe ma non è un risultato robusto. Mediante analisi più approfondite, soprattutto valutando effetti casuali “individuo-specifici”, tali valori si riducono sensibilmente e rimangono piccoli, anche quando sono statisticamente significativi.

Un'altra visione del fenomeno viene proposta in un articolo di Degenhardt L et al. (2010). Lo studio è stato svolto usando uno stesso questionario in 17 paesi in tutto il mondo; anche per i campionamenti sono stati utilizzati gli stessi criteri in modo da garantire la maggior uniformità possibile. Ciò che caratterizza questo studio è la metodologia di analisi dei dati, diversa dagli studi precedenti, che va sotto il nome di analisi delle variabili strumentali. L'ipotesi è che le variazioni spazio temporali nelle prevalenze delle cosiddette gateway drugs (alcol, tabacco e cannabis) siano spiegate da fattori che non ci si aspetta influenzino l'uso delle droghe successive. La domanda iniziale che l'autrice si è posta è la seguente: negli USA negli anni '90 si è registrato un brusco calo nell'uso di tabacco, dovuto alla combinazione di campagne informative e di forti tassazioni sulle sigarette. Questa riduzione, è stata accompagnata dalla riduzione nell'uso di altre droghe, in modo particolare della cannabis, come prevedrebbe la teoria gateway? L'originalità dello studio consiste nel mettere sotto osservazione paesi che negli studi precedenti non erano mai stati considerati, in quanto svolti prevalentemente in paesi ad alto livello di sviluppo, con un uso di cannabis relativamente alto. Ciò che emerge da questo vasto studio è che complessivamente la teoria gateway non viene confermata e che altri fattori possono spiegare il passaggio verso altre droghe. Le implicazioni di questi risultati, sostiene l'autrice, riguardano il fatto che un precoce inizio di uso di droghe, indipendentemente dal tipo di sostanza, pone a rischio di un uso successivo di altre droghe. Il fattore che più si è rilevato importanti è l'“età di inizio”; in secondo luogo, la “presenza di disturbi mentali nei soggetti prima dei 15 anni”.

Un ulteriore studio di Van Gundy K et al. (2010) ha indagato se l'ipotesi gateway possa essere sostituita da altre ipotesi come la prospettiva del corso di vita (life-course perspective). L'idea di fondo di questo approccio è che alcuni eventi nel corso dello sviluppo, nell'utero o nella prima infanzia, siano cruciali per la salute nell'età adulta. Lo studio ha coinvolto 1.286 soggetti del Sud della Florida, studenti facenti parte di uno studio ripetuto 4 volte nel tempo. I risultati mostrano che l'uso

di marijuana a 10 anni è collegato al successivo uso di altre sostanze illecite, anche quando mediante analisi statistiche si considerano fattori come l'acquisizione del diploma, l'età e l'esposizione a fattori traumatici. Gli autori affermano, infatti, che l'uso di cannabis, di per sé, aumenta l'uso di altre sostanze illecite. Tuttavia, in alcune condizioni l'effetto gateway non trova piena conferma, ossia l'effetto è spurio o mediato da esperienze collegate all'età. Fattori stressanti all'età di 10 anni e variabili del ciclo di vita sembrano spiegare il legame tra uso di cannabis a 10 anni e l'abuso di una qualsiasi sostanza illecita. Gli autori, quindi, precisano che eventi come lo stress e la prospettiva del corso di vita potrebbero contribuire a comprendere la traiettoria dell'uso delle sostanze d'abuso.

Considerazioni

Pur tenendo presente che questa sintesi non è esaustiva ma solo rappresentativa della letteratura sull'ipotesi della cannabis come gateway verso altre sostanze come cocaina e eroina, si vuole evidenziare che l'analisi ha riguardato soprattutto gli studi con numerosità campionarie buone e ripetute nel tempo. Un limite di tali studi è che si basano sul riferito dei soggetti ma, essendo un limite comune, se un'influenza nei risultati c'è, la si può trovare trasversalmente. Un aspetto meritevole di menzione è che non ci si è limitati alle indagini cliniche ed epidemiologiche ma anche di quelle che tengono conto di aspetti economici, come le variabili sul costo delle sostanze, che possono spiegare parte dei passaggi. Concludendo, la maggior parte delle ricerche danno conferma all'ipotesi che un uso precoce di cannabis (a 16 anni o prima) pone i soggetti a rischio di sviluppare uso di altre sostanze, oltre che della stessa cannabis. Si osserva che anche le ricerche che nelle loro conclusioni mettono in discussione tale ipotesi, non hanno evidenziato dati in controtendenza: ciò che cambia è l'interpretazione del risultato. Infine, considerato quanto emerge dalla ricerca di Degenhardt, secondo cui non è tanto la sostanza ma la prevalenza d'uso di una sostanza in un paese a spiegare la teoria gateway, vale la pena osservare che la cannabis in Italia rappresenta la sostanza più usata, sia nella popolazione studentesca che in quella generale (Dipartimento Politiche Antidroga, 2015).

Bibliografia

- Bates M, Labouvie EW, Adolescent Risk Factors and the Prediction of Persistent Alcohol and Drug Use into Adulthood, *Alcoholism Clinical and Experimental Research*, Volume 21, Issue 5, August 1997:944–950
- Baumeister SE, Tossmann P, Association between Early Onset of Cigarette, Alcohol and Cannabis Use and Later Drug Use Patterns: An Analysis of a Survey in European Metropolises, *Eur Addict Res* 11:92-98, 2005
- Cho T, Roh S, Robinson M, Assessing the “gateway hypothesis” among middle and high school students in Tennessee, *Journal of Drug Issues* Spring 2008, Vol. 38 Issue 2, p467-492, 2008
- Degenhardt L, Chiu W T, Conway K, Dierker L, Glantz M., Kalaydjian A., Merikangas K., Sampson N., Swendsen J, Kessler RC, Does the ‘gateway’ matter? Associations between the order of drug use initiation and the development of drug dependence in the National Comorbidity Study, *Replication Psychological Medicine* 39, 157-167, 2009
- Degenhardt L, Coffey C, Carlin JB, Moran P, Patton GC, Who are the new amphetamine users? A 10-year prospective study of young Australians, *Addiction*, 102, 1269–1279 2007
- Dipartimento Dipendenze ULSS 20 Verona, Report di attività, 2011
- Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Relazione annuale al Parlamento sullo stato delle Dipendenze in Italia, 2012
- Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Relazione annuale al Parlamento sullo stato delle Dipendenze in Italia, 2015
- Ellgren M, Spano SM, Hurd YL, Adolescent Cannabis Exposure Alters Opiate Intake and Opioid Limbic Neuronal Populations in Adult Rats, *Neuropsychopharmacology* 32, 607–615, 2007
- Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, Brooks DJ, Lees AJ, Piccini P, Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission, *Annals of Neurology*, Volume 59, Issue 5 May 2006 Pages 852–858
- Everitt BJ, Robbins TW, Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion, *Nature Neuroscience* 8, 1481 - 1489 (2005) Published online: 26 October 2005
- Fergusson DM, Horwood, LJ, Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults, *Addiction*, 92, 279–296, 1997
- Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell N, Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood, *Addiction* 97:1123 – 1135 2002
- Fergusson DM, Boden J, Horwood LJ, Cannabis use and other illicit drug use: testing the cannabis gateway hypothesis, *Addiction* 101, 556–569, 2006
- Gerra G, Zaimovic A, Vulnerabilità per la tossicodipendenza: fattori di rischio e fattori protettivi, in Serpelloni G, Gerra G, Zaimovic A, 2002 (op. cit.)
- Golub A, Johnson BD, Variation in Youthful Risks of Progression From Alcohol and Tobacco to Marijuana and to Hard Drugs Across Generations, *American Journal of Public Health* February Vol. 91 No. 2, 225-235, 2001

- Golub A, Johnson BD, Substance use progression and hard drug use in inner-city New York. In: Kandel DB, ed. *Stages and Pathways of Drug Involvement: Examining the Gateway Hypothesis*, pp. 90–112. New York: Cambridge University Press 2002
- Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ, Neural mechanisms of addiction: The Role of Reward-Related Learning and Memory, *Annual Review of Neuroscience*, Vol. 29: 565-598, July 2006
- Kalivas PW, Volkow ND, The Neural Basis of Addiction: A Pathology of Motivation and Choice, *The American Journal of Psychiatry*, Volume 162, Issue 8, August 2005, pp. 1403-1413
- Kandel D, Davies M, Karus D, Yamaguchi K, The consequences in young adulthood of adolescent drug involvement, *Archives of General Psychiatry* 43, 746–754, 1986
- Kandel D, Faust R, Sequence and stages in patterns of adolescent drug use, *Archives of General Psychiatry* 32, 923–932, 1975
- Kandel DB, Yamaguchi K., Stages of drug involvement in the US population. In: Kandel DB, ed. *Stages and Pathways of Drug Involvement: Examining the Gateway Hypothesis*, pp.65–89. New York: Cambridge University Press 2002
- Kandel D, Yamaguchi K, Testing the gateway hypothesis, *Addiction* 101, 470–472, 2006.
- Kandel DB, Marijuana users in young adulthood, *Archives of General Psychiatry* 41, 200–209, 1984
- Kandel DB, Yamaguchi K, Chen K, Stages of progression in drug involvement from adolescence to adulthood: further evidence for the gateway theory, *Journal of Studies on Alcohol* 53, 447–457, 1992
- Kandel DB, Stages in Adolescent Involvement in Drug Use, *Science* 190, pp. 912-14, 1975
- Kilpatrick DG, Acierno R, Saunders B, Resnick HS, Best CL, Schnurr PP, Risk factors for adolescent substance abuse and dependence: Data from a national sample, *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, Vol 68(1), Feb 2000, 19-30
- Lessem J, Hopfer C, Haberstick B, Timberlake D, Ehringer M., Smolen A., Hewitt J, Relationship between adolescent marijuana use and young adult illicit drug use, *Behavioral Genetics*, 36, 4, 2006
- Lynskey, MT, Heath AC, Bucholz KK et al., Escalation of drug use in early-onset cannabis users versus co-twin controls, *JAMA* 289:427–433, 2003
- Lynskey MT, Vink JM, Boomsma DI, Early Onset Cannabis Use and Progression to other Drug Use in a Sample of Dutch Twins, *Behavior Genetics*, Vol. 36, No. 2, March 2006
- Aurélien Mayet, Stéphane Legleye, Bruno Falissard, Nearkasen Cha, Cannabis use stages as predictors of subsequent initiation with other illicit drugs among French adolescents: Use of a multi-state model, *Addictive Behaviours*, 37 (2012) 160-166
- Melberg HO, Jones AM, Bretteville-Jensen AL, *Is cannabis a gateway to hard drugs? Empirical Economics* Springer-Verlag 2009
- Morrall AR, McCaffrey DF, Paddock SM, Reassessing the marijuana gateway effect, *Addiction* 97:1493–1504, 2002
- Pudney S, The Road to Ruin? Sequences of Initiation to Drug Use and Crime in Britain, *Economic Journal*, 2003, 113, pp. 182-98

- Rebellón C, Van Gundy K., Can social psychological delinquency theory explain the link between marijuana and other illicit drug use? A longitudinal analysis of the gateway hypothesis, *Journal of Drug Issues* 36(3), 515-539, 2006
- Schenk S. Sensitization as a process underlying the progression of drug use via gateway drugs. In Kandel DB, ed. *Stages and Pathways of Drug Involvement: Examining the Gateway Hypothesis*, pp. 318–336. New York: Cambridge University Press 2002
- Secades-Villa, R., Garcia-Rodrigus O, Jin CJ, Wang S, Blanco C, Probability and predictors of the cannabis gateway effect: A national study, *International Journal of Drug Policy*, 2014
- Serpelloni G, Gerra G (a cura di), *Vulnerabilità all'addiction*, 2002 http://www.dronetplus.it/pubblicazioni_new/pubbl_det.php?id=601
- Van Gundy K, Rebellon C, A life-course Perspective on the “Gateway Hypothesis”, *Journal of Health and Social Behavior* 51 (3) 244-259, 2010
- Van Ours JC, Is Cannabis a Stepping-Stone for Cocaine?, *Journal of Health Economics*, 22(4), pp. 539-54, 2003
- Volkow N, Li TK, Science and society: Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry, *Nature Reviews Neuroscience* 5, 963-970, December 2004
- Wang JC, Kapoor M, Goate AM, The genetics of substance dependence, *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2012;13:241-61, 2012 Jun 11
- Yu C, McClellan J, Genetics of Substance Use Disorders, *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2016 Jul; 25(3):377-85, 2016 Apr 9
- Zermiani M, Serpelloni G, L'uso precoce di cannabis come gateway verso lo sviluppo di dipendenza da altre sostanze (eroina, cocaina), in Serpelloni G, Diana M, Gomma M, Rimondo C, *Cannabis e danni alla salute*, 2011 http://www.dronetplus.it/pubblicazioni_new/pubbl_det.php?id=654

3.6 Gli effetti del consumo di cannabis sul cervello degli adolescenti

Gli effetti del consumo di cannabis in adolescenza

L'uso di cannabis generalmente ha inizio durante l'adolescenza quando il cervello è ancora in fase di sviluppo (Giedd JN et al., 2004). La ricerca ha dimostrato che i consumatori di cannabis adolescenti presentano delle difficoltà cognitive, come una scarsa attenzione, una rallentata capacità di apprendimento e di memorizzazione, una ridotta velocità di elaborazione cognitiva delle informazioni (Jacobus J et al., 2009). Tali problemi neuropsicologici potrebbero avere importanti ripercussioni sulla vita quotidiana del ragazzo, con difficoltà nel raggiungimento di successi scolastici e lavorativi, nonché una mancata realizzazione sociale (Porath-Waller AJ, 2009).

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

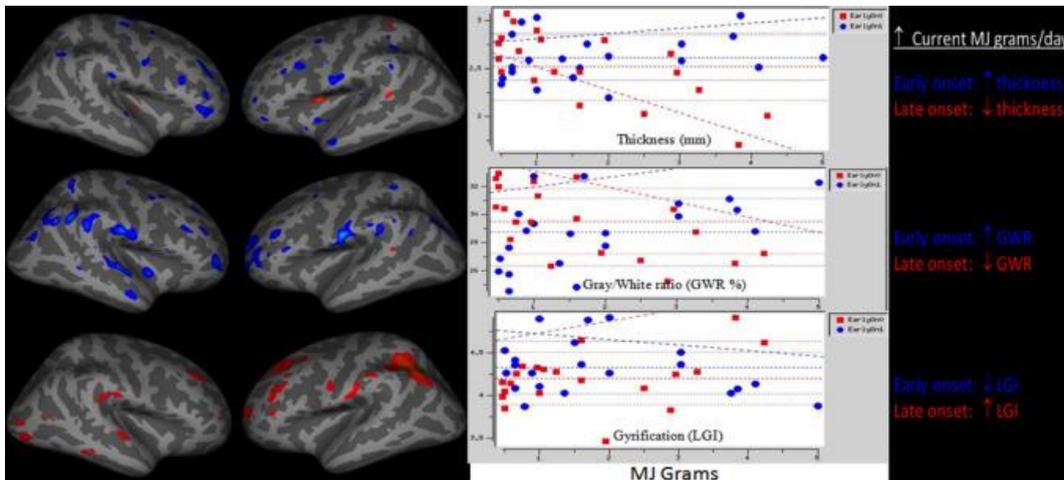
Le evidenze suggeriscono che gli individui che iniziano a consumare cannabis in età Precoce possono essere più vulnerabili a deficit neuropsicologici duraturi rispetto ai soggetti che hanno iniziato ad usarla più tardi (Porath-Waller AJ, 2009). Ogni deficit cognitivo prodotto dall'assunzione di cannabis in adolescenza può avere implicazioni non favorevoli per il successivo funzionamento in ambito scolastico, lavorativo e sociale, anche in età adulta.

Studi di neuroimmagine hanno indagato le conseguenze strutturali sul cervello derivanti dall'uso di cannabis, studiando il volume, la morfometria e l'integrità del cervello dei consumatori di cannabis. Oltre agli studi sulla struttura cerebrale dei consumatori di cannabis, vi sono studi che indagano il funzionamento cerebrale di questi soggetti in stato di riposo oppure durante l'esecuzione di un compito cognitivo. Gli studi funzionali in questo settore possono ricercare il funzionamento cerebrale della persona in stato di intossicazione acuta dalla sostanza oppure dopo un periodo di astinenza. Esempi di entrambe le tipologie di studio vengono di seguito descritti.

Studi di neuroimaging strutturale su adolescenti consumatori di cannabis

Studi di neuroimmagine hanno studiato il volume, la morfometria e l'integrità del cervello di adolescenti che fanno uso di cannabis, focalizzandosi sui sistemi associati con la vulnerabilità ai disturbi neurocognitivi e dell'umore. Le tecniche di Risonanza Magnetica (RM) hanno quantificato la densità dei tessuti, differenziato la composizione dei tessuti e valutato l'organizzazione e l'integrità dei tessuti in vivo. Filbey FM e colleghi (2015) hanno poi esaminato lo spessore corticale, il confine tra materia bianca e materia grigia (GWR) e l'indice di girificazione locale (LGI) in 42 consumatori di cannabis. La regressione voxelwise ha valutato le differenze tra coloro che avevano iniziato a consumare prima dei 16 anni e coloro che avevano iniziato successivamente. Tra coloro che avevano iniziato a consumare prima dei 16 anni, l'uso continuato nel passato e l'uso presente di cannabis erano associati ad uno spessore corticale maggiore, ad un aumentato GWR e ad un diminuito LGI. Coloro che avevano iniziato successivamente mostravano risultati opposti. Le divergenze sono state riscontrate in tutte le tre misure morfologiche della corteccia frontale dorsolaterale anteriore. Questi risultati sono consistenti con l'interruzione del pruning e con l'alterazione di traiettorie della maturazione cerebrale durante l'adolescenza.

Figura 1 – Il confronto tra inizio del consumo di cannabis prima e dopo dei 16 anni mostra pattern morfologici diversi, sulla base dell'uso corrente di cannabis (misurata in grammi, MJgrams) in aree sovrapposte della corteccia prefrontale anteriore. GWR, ratio confine materia grigia/bianca; LGI, indice di girificazione locale (Filbey FM et al., 2015).



Risultati analoghi sono stati ottenuti da Price JS et al. (2015) che hanno evidenziato come tra gli adolescenti consumatori di cannabis si registrino volumi orbitofrontali mediali e parietali inferiori più ridotti rispetto ai coetanei non consumatori. Per altro, in questo studio il risultato non risulta essere dipendente dalla quantità di cannabis assunta, né dal sesso del consumatore. Anche in questo caso, volumi ridotti della corteccia orbitofrontale mediale tra i consumatori di cannabis suggeriscono una alterazione dei processi di sviluppo neurologico.

L'impatto dell'uso di cannabis sulla girificazione della corteccia parietale e prefrontale e sull'area di superficie negli adolescenti è stata investigata da Shollenbarger SG et al. (2015). Il loro studio ha coinvolto 33 consumatori di cannabis e 35 controlli (età 18-25 anni) ed è stato eseguito utilizzando regressioni multiple e correlazioni di Pearson. L'indagine ha evidenziato che l'uso di cannabis era associato ad un irificazione ridotta nella PFC ventrale-mediale, nella PFC mediale e nei poli frontali. Nessuna differenza, invece, è stata riscontrata negli emisferi bilaterali, nella PFC dorsolaterale, ventro-laterale o parietale inferiore. L'uso di cannabis è stato inoltre associato con una ridotta area di superficie a sinistra: PFC mediale e ventrale-laterale. Tale riduzione possono avere implicazioni di tipo cognitivo per i soggetti.

Attraverso la RM ad alta risoluzione, Medina e colleghi (Medina KL et al., 2007) hanno esaminato il volume cerebrale di un gruppo di consumatori di cannabis adolescenti (di 16-19 anni), dopo un mese di astinenza. In una delle prime analisi, è emerso che i consumatori di cannabis adolescenti (n=26, di 15-18 anni, con forte abuso alcolico aggiuntivo) non differivano in modo significativo dai gruppi di controllo sani (n=21) nel volume ippocampale, anche se le correlazioni tra volume ippocampale e memoria verbale risultavano anomale rispetto ai soggetti di controllo. Inoltre, è stato rilevato che un incremento dell'uso di cannabis o la presenza di sintomi di dipendenza predicevano fortemente un maggiore volume dell'ippocampo sinistro. Date le difficoltà osservate in questi consumatori di cannabis adolescenti a mantenere l'attenzione e a ripetere sequenze, è stato misurato il volume della corteccia prefrontale di 16 consumatori di cannabis e di 16 soggetti sani. Sono state rilevate interazioni marginali gruppo-per-genere con la cannabis nel predire il volume della corteccia prefrontale; le femmine consumatrici di cannabis mostravano un volume della corteccia prefrontale relativamente maggiore, mentre i maschi presentavano un volume più ridotto rispetto al gruppo dello stesso genere (Medina KL et al., 2009). Anche lo status del gruppo e il volume totale della corteccia prefrontale contribuivano a predire il funzionamento esecutivo. Nei consumatori di cannabis (in particolare nelle ragazze), un maggior volume della corteccia prefrontale era associato ad un minor funzionamento esecutivo a fronte di un minore volume nei gruppi di controllo. Ciò indica che un maggior volume della corteccia prefrontale nei consumatori di cannabis risulta dannoso.

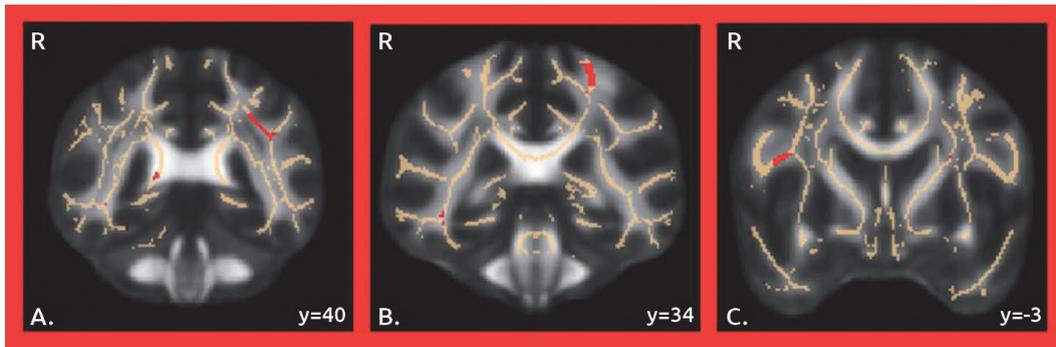
Simili anomalie della struttura cerebrale sono state riscontrate in adolescenti con disturbo bipolare. Jarvis e colleghi (2008) hanno riferito che adolescenti bipolari con disturbo da uso di cannabis presentano una riduzione del volume di materia grigia nel giro fusiforme sinistro, un aumento della materia grigia nel caudato destro, nel giro precentrale, nel giro occipitale e fusiforme mediale destro, e nel verme del cervelletto, rispetto agli adolescenti bipolari senza uso passato di cannabis.

In adolescenti consumatori di cannabis sono state osservate, inoltre, lievi anomalie della materia bianca. Medina e colleghi (Medina KL et al., 2007B) hanno riscontrato anche che un aumento dei sintomi depressivi nei consumatori di cannabis era

associato ad un ridotto volume della materia bianca: questo suggerisce che il consumo di cannabis durante l'adolescenza potrebbe compromettere le connessioni della materia bianca tra le aree coinvolte nella regolazione dell'umore. Gli stessi autori hanno recentemente confermato che la qualità della materia bianca è inferiore nei consumatori di cannabis adolescenti (n=36, 16-19 anni) rispetto ai pari sani (n=36) (Bava S et al., 2009). Attraverso l'imaging del tensore di diffusione (DTI), una tecnica di RM che quantifica i cambiamenti microstrutturali della materia bianca, è stato riscontrato che i consumatori di cannabis presentano anisotropia frazionaria notevolmente inferiore (FA) in 10 aree cerebrali, in particolare nel circuito parietale frontale che comprende le fibre dell'area frontale inferiore, lo splenio del corpo calloso, il giro post-centrale e il fascicolo longitudinale superiore sinistro (Figura 1). Un aumento dell'anisotropia frazionaria è stato rilevato inoltre nel lobo occipitale, nella capsula interna e nella porzione arcuata del fascicolo longitudinale superiore, indicando un possibile sovra-reclutamento di queste aree cerebrali nei consumatori di cannabis, rispetto ai gruppi di controllo. Con un'eccezione (DeLisi LE et al., 2006), questi risultati sono coerenti con altri studi che dimostrano una riduzione dell'integrità della materia bianca nei giovani adulti consumatori di cannabis che hanno iniziato l'uso durante l'adolescenza (Arnone D et al., 2008; Ashtari M et al., 2009).

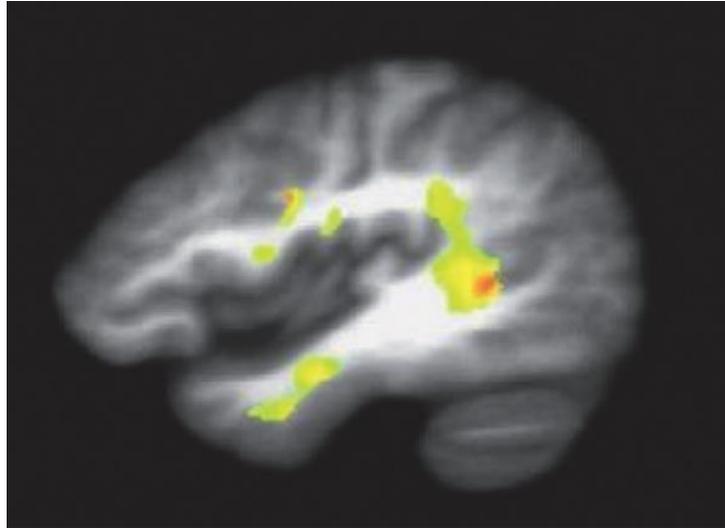
In uno studio di follow-up sulle relazioni tra l'integrità della materia bianca ed il funzionamento cognitivo, Bava e colleghi (2009) hanno evidenziato che una minore FA nelle aree temporali era associata a scarsa attenzione, memoria di lavoro e velocità di elaborazione. Una minore qualità della materia bianca nelle aree anteriori era associata ad una minor capacità di memoria verbale. Al contrario, una maggiore FA nelle aree cerebrali occipitali è stata correlata ad un miglioramento della memoria di lavoro e della sequenza visuo-motoria.

Figura 2 - Anisotropia frazionaria (FA) in 36 consumatori di cannabis adolescenti e 36 soggetti sani. Le aree rosse indicano minore FA nei consumatori di cannabis rispetto ai gruppi di controllo ($p < .01$) (A= fascicolo longitudinale superiore sinistro, B= giro postcentrale, C= giro frontale inferiore), indicando una ridotta qualità della materia bianca associata all'uso di cannabis (Bava S et al., 2009).



La ricerca di Ashtari e collaboratori (2009) ha utilizzato le scansioni di Diffusion Tensor Imaging (DTI) che misura i movimenti delle molecole d'acqua attraverso i tessuti cerebrali. I pattern anomali di diffusione dell'acqua che sono stati trovati in adolescenti e giovani adulti con una storia di uso frequente di cannabis suggeriscono un danno o un arresto dello sviluppo della guaina mielinica che circonda gli assoni dei neuroni. Sono state evidenziate, quindi, anomalie cerebrali diffuse che coinvolgono in particolare aree ancora in fase di sviluppo durante gli anni dell'adolescenza, soprattutto la connessione fronto-temporale tramite il fascicolo arcuato. Le conclusioni della ricerca supportano l'ipotesi che l'uso cronico di cannabis durante l'adolescenza possa effettivamente alterare la normale traiettoria della maturazione cerebrale (Figura 3).

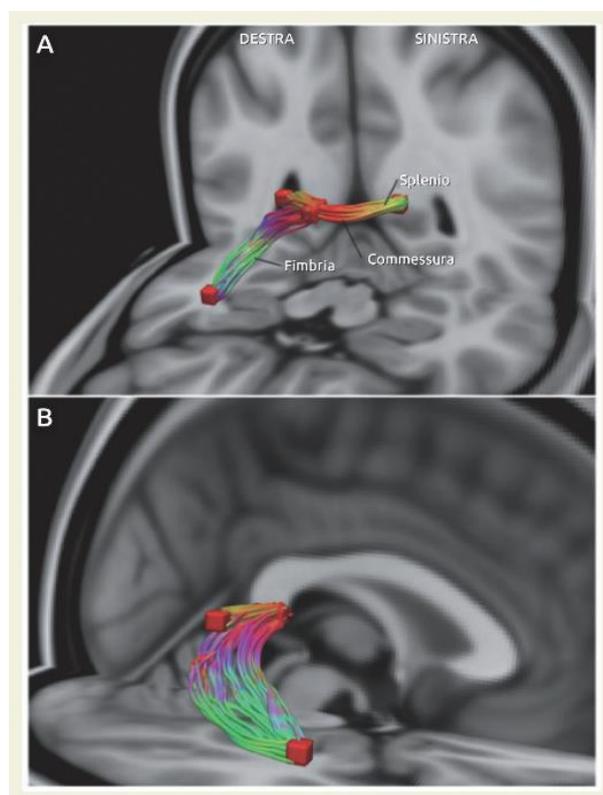
Figura 3 - In questa immagine di RM sono evidenziate in giallo le aree che presentano le anomalie più significative nel cervello di un fumatore cronico di marijuana (Ashtari M et al., 2009).



Complessivamente, gli studi sopra descritti indicano che l'uso di cannabis durante l'adolescenza può portare ad anomalie dello sfoltimento della materia grigia e della mielinizzazione della materia bianca nelle aree cerebrali associate alla velocità psicomotoria, al funzionamento esecutivo, al controllo emotivo, all'apprendimento e alla memoria, anche dopo un mese di astinenza monitorata (Medina K. et al., 2011). Zalesky e colleghi (2012) hanno condotto uno studio che ha indagato per la prima volta l'impatto del consumo di cannabis specificatamente sulla connettività delle fibre assionali. Lo scopo di questa ricerca era esaminare le vie delle fibre assionali dell'intero cervello per studiare i cambiamenti microstrutturali connessi all'uso prolungato di cannabis e per verificare se l'età di inizio d'uso regolare di cannabis fosse associata alla gravità di queste alterazioni. Allo studio hanno partecipato 59 consumatori di cannabis (età media 33,4 anni, ds 10,9) con una lunga storia di uso della sostanza e 33 soggetti di controllo (età media 31,5 anni, ds 12,0). Tutti i consumatori di cannabis avevano fatto uso regolare della sostanza durante l'adolescenza o la prima età adulta, periodi in cui è ancora in corso lo sviluppo della materia bianca e i recettori dei cannabinoidi risultano abbondanti proprio nelle vie della sostanza bianca. I soggetti sono stati sottoposti a RM encefalica ed esaminati con immagini di RM pesate in diffusione e tecniche di mappatura della connettività cerebrale. Dai dati è emerso che la connettività assonale risulta compromessa nella fimbria destra

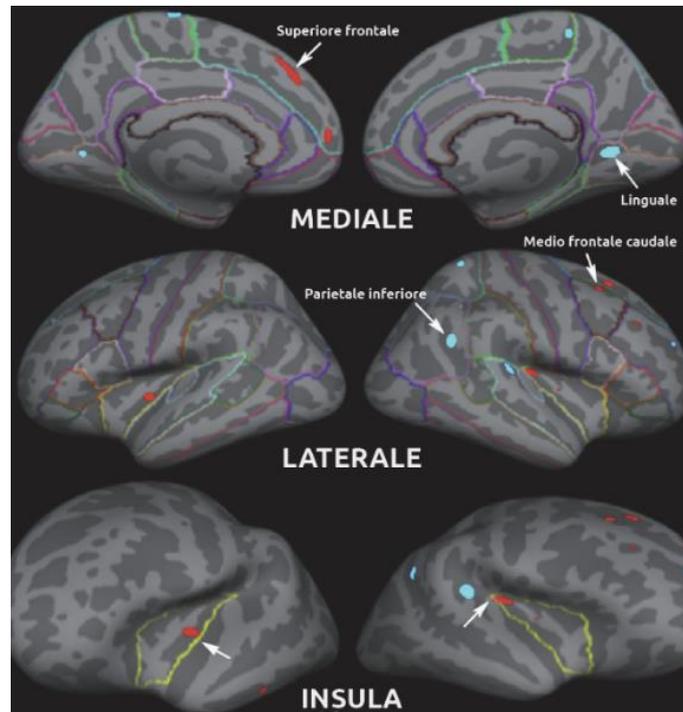
dell'ippocampo (fornice), nello splenio del corpo calloso e nelle fibre commissurali che si estendono fino al precuneo. In queste vie, l'analisi della diffusività radiale e assiale, che rappresentano una misura dell'integrità microstrutturale, ha evidenziato un'associazione tra la gravità delle alterazioni riscontrate e l'età in cui ha avuto inizio l'uso regolare di cannabis (Figura 4). I risultati, quindi, indicano che l'uso precoce e prolungato di cannabis è particolarmente pericoloso per la materia bianca del cervello in fase di sviluppo, portando ad alterazioni della connettività cerebrale che, secondo gli autori, potrebbero essere alla base dei deficit cognitivi e della vulnerabilità ai disturbi psicotici, depressivi e d'ansia dei consumatori di cannabis.

Figura 4 - La fimbria destra dell'ippocampo, la commissura ippocampale e lo splenio comprendevano meno fibre nei consumatori di cannabis rispetto ai non utilizzatori (P50.05, corretto). I voxel collegati tra loro da meno fibre sono rappresentati in colore rosso e le corrispondenti fibre tramite cui sono inter- connessi sono colorate in modo tale che: sinistra-destra è rosso, superiore-inferiore è blu e anteriore-posteriore è di colore verde. A e B mostrano diversi punti di vista obliqui. Lo splenio e la commissura ippocampale sono oscurate in B dalla fetta sagittale dell'immagine sottostante (Zalesky A et al., 2012).



Lopez-Larson e collaboratori (2011) hanno recentemente pubblicato uno dei primi studi che ha confrontato lo spessore corticale di un gruppo di adolescenti con uso abituale di cannabis rispetto ad un gruppo di non consumatori della sostanza. Essi hanno utilizzato tecniche di RM basate sulla ricostruzione della superficie corticale per confrontare i 18 ragazzi dei due gruppi. I dati, acquisiti mediante una RM, hanno fornito immagini tridimensionali dell'encefalo per la ricostruzione corticale e la segmentazione volumetrica delle diverse regioni cerebrali. L'analisi statistica tra i due gruppi si è basata sul confronto delle mappe corticali, considerando come variabili covariate il genere e l'età dei partecipanti. 18 adolescenti con uso abituale di cannabis e altrettanti soggetti di controllo non consumatori simili per età sono stati sottoposti ad una RM. Rispetto ai non consumatori, i ragazzi che consumavano cannabis mostravano un ridotto spessore corticale nella corteccia frontale media caudale destra, nell'insula bilaterale e in entrambe le corteccie frontali superiori. I consumatori di cannabis presentavano inoltre un maggior spessore corticale nel giro linguale bilaterale, nella corteccia temporale superiore destra, nella regione parietale inferiore destra e paracentrale sinistra (Figura 5). L'aumentato spessore corticale in queste regioni corrisponde da un ritardato o mancato sfoltimento delle sinapsi neuronali meno forti, processo che normalmente avviene durante la crescita cerebrale per consolidamento delle sinapsi più utilizzate. È stato inoltre riscontrato che l'età d'inizio d'uso cronico della sostanza correla con l'alterato sviluppo della sostanza grigia cerebrale nel lobo frontale. I risultati di questo studio sono coerenti con quelli di studi precedenti che hanno documentato anomalie nelle regioni prefrontale e insulare. Questo studio inoltre ha individuato una riduzione dello spessore nell'insula: questa alterazione potrebbe rappresentare un marcatore biologico di aumentato rischio futuro per lo sviluppo di dipendenza da stupefacenti.

Figura 5 - Differenze nello spessore corticale dell'intero cervello tra adolescenti consumatori di cannabis e controlli sani. Il colore rosso indica dove lo spessore corticale è maggiore nei controlli rispetto ai consumatori e il colore azzurro evidenzia dove lo spessore corticale è maggiore nei consumatori di cannabis rispetto ai controlli (Lopez-Larson MP et al., 2011).

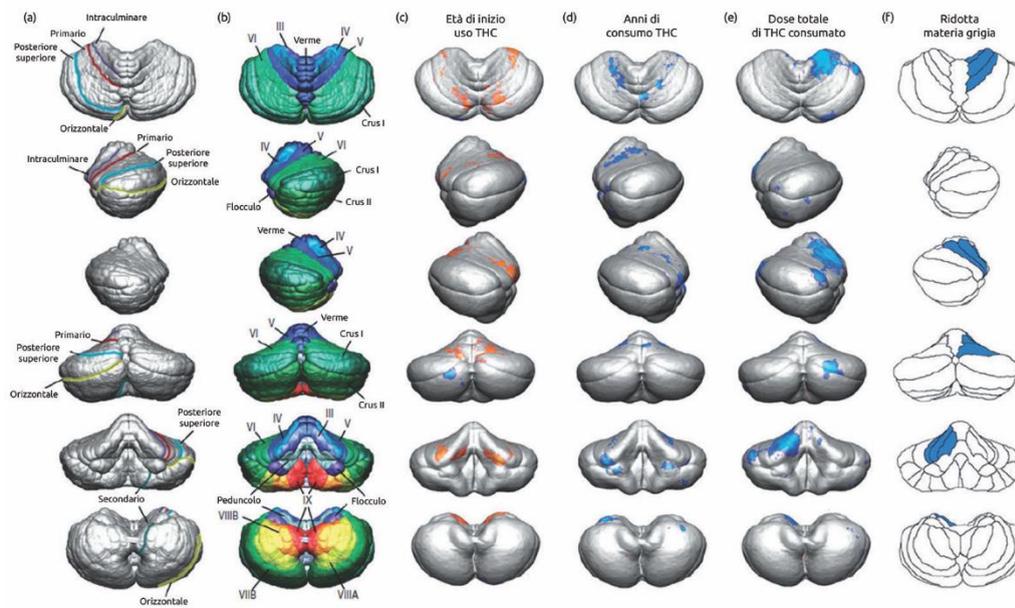


Uno studio ha esaminato l'influenza dell'uso di cannabis sulla "girificazione" del cervello, ossia la formazione dei giri e dei solchi cerebrali (Mata I et al., 2010). Il team di ricercatori spagnoli ha studiato la morfologia del cervello in un campione di 30 ragazzi utilizzando la RM per determinare se gli adolescenti e i giovani che ne fanno uso abbiano anomalie cerebrali. I ricercatori hanno confrontato la conformazione strutturale dell'encefalo di questi ragazzi con un gruppo di 44 volontari sani. I risultati ottenuti dalla ricostruzione della morfologia cerebrale hanno dimostrato che assumendo cannabis, si assiste ad una riduzione dei solchi cerebrali in entrambi gli emisferi, oltre ad uno spessore corticale più sottile nel lobo frontale destro. La formazione dei giri e dei solchi del cervello rappresenta un normale processo evolutivo, mentre l'uso di cannabis in giovane età sembra portare ad importanti alterazioni morfologiche e asimmetrie emisferiche, che si manifestano attra-

verso una rallentata girificazione cerebrale. Un cervello sotto l'effetto della cannabis sembra infatti rallentare o distruggere il suo normale processo evolutivo, mostrando una morfologia prematura, simile per struttura ad un cervello di età inferiore rispetto alla propria tappa evolutiva.

In letteratura sono riportati casi di attacchi di panico, disforia, deliri a contenuto persecutorio e paranoia con il consumo di cannabis. Negli adolescenti, l'uso di cannabis può inoltre favorire l'insorgenza di disturbi psichici o slatentizzare vere e proprie sindromi psichiatriche. L'analisi volumetrica con Risonanza Magnetica (RM) delle strutture cerebrali di persone con diagnosi d'esordio schizofrenico (First-Episode Schizophrenia, FES) mostra una perdita di tessuto nervoso nella zona mediana del cervelletto nota come "verme cerebellare". Il cervelletto è deputato al controllo di diverse funzioni, come il linguaggio, il movimento, e di alcune emozioni come la paura e il piacere. È una struttura ricca di recettori cannabinoidi di tipo 1 (CB1), responsabili della diversificazione neuronale durante il processo di maturazione cerebrale (Kawamura Y et al., 2006). Il principio attivo della cannabis, legandosi ai recettori CB1, interferisce e modifica il processo di diversificazione neuronale durante l'adolescenza, favorendo una patologia cerebellare con sintomi simili alla schizofrenia. Cohen e collaboratori (2011) hanno studiato con RM e analisi dello spessore corticale la sostanza grigia e bianca del cervelletto di ragazzi con diagnosi di FES e uso o non uso di cannabis. È stato fatto un confronto con ragazzi senza disturbi psichiatrici ma con uso di cannabis. Questi ultimi hanno mostrato una riduzione della sostanza grigia nel lobulo cerebellare destro dipendente dalla dose di cannabis assunta, oltre alla tendenza ad una profonda riduzione neuronale nel terzo lobulo con una più giovane età di inizio d'uso della sostanza. Il volume cerebellare totale risultava tuttavia vicino alla normalità. Al contrario, i soggetti con FES hanno mostrato una riduzione globale del volume cerebellare più marcatamente nel verme, nei peduncoli e nei lobuli rispetto ai controlli. Lo studio evidenzia gli effetti neuropatologici della cannabis correlati alla precoce età d'inizio d'uso della sostanza sul cervelletto, in particolare nei soggetti senza diagnosi di FES ma consumatori di cannabis (Figura 6).

Figura 6 - Dall'alto al basso, vista del cervelletto da sinistra, destra, posteriore, anteriore, e inferiore. Le correlazioni delle mappe di materia grigia cerebellare con (c) l'età di inizio d'uso di cannabis, (d) gli anni d'uso, e (e) l'esposizione cumulativa alla sostanza nel corso della vita. (f) Gli effetti della storia d'uso di THC in età giovanile sono stati statisticamente confermati per i lobuli destri III, IV, e V (Cohen M et al., 2011).



Anche Medina e colleghi (2010) hanno studiato la morfometria del cervelletto di adolescenti consumatori cronici di marijuana. I partecipanti allo studio sono stati 16 consumatori di cannabis e altrettanti soggetti di controllo di età compresa tra i 16 e i 18 anni. I consumatori di cannabis sono stati sottoposti ad una RM e a dei test neuropsicologici dopo un mese di astinenza dalla sostanza. Dall'analisi delle immagini di RM pesate in T1 è stato riscontrato un incremento del volume del verme del cervelletto posteriore inferiore nei consumatori di cannabis rispetto ai gruppi di controllo. Tale incremento era associato ad un minor funzionamento esecutivo.

Studi di neuroimaging funzionale su adolescenti consumatori di cannabis

Oltre agli studi sulla struttura cerebrale dei consumatori di cannabis, vi sono studi che indagano il funzionamento cerebrale di questi soggetti in stato di riposo oppure durante l'esecuzione di un compito cognitivo. Gli studi funzionali in questo settore possono indagare il funzionamento cerebrale della persona in stato di intossicazione acuta dalla sostanza oppure dopo un periodo di astinenza.

L'uso di cannabis comincia generalmente durante l'adolescenza, un periodo durante il quale il cervello subisce profonde modifiche in aree dense di recettori cannabinoidi e che possono mediare la regolazione delle emozioni e del controllo. Una review di Lorenzetti V e colleghi (2016) ha investigato l'impatto dell'uso di cannabis da parte degli adolescenti sulle funzioni cerebrali attraverso l'analisi di risultati ottenuti dalla risonanza magnetica funzionale. Sono stati presi in considerazione 13 studi condotti su adolescenti consumatori (13-18 anni) in relazione alle performance in compiti di working memory, processi di inibizione e di gratificazione. La maggior parte degli studi ha riscontrato funzioni cerebrali alterate tra gli adolescenti consumatori, ma invariate performance in relazione ai vari compiti assegnati. Le differenze più marcate sono state individuate nel network front-parietale, responsabile della mediazione del controllo cognitivo. Alcuni studi hanno investigato i fattori confondenti, come l'uso di alcol e tabacco, psicopatologie, storia familiare di disturbi psichiatrici o uso di sostanze. In conclusione, la review ha messo in luce un'attività anomala del network fronto-parietale, in particolare negli adolescenti con uso intenso di cannabis, evidenziando come le alterazioni funzionali possano riflettere un meccanismo neurale compensatorio che consente di mostrare comunque comportamenti, e performance, normali. Rimane ad oggi la necessità di spiegare se l'esposizione alla cannabis sia una causa o una conseguenza di tali alterazioni.

Uno studio longitudinale (Camchong J et al., 2016) ha messo a confronto la connettività funzionale delle reti frontalmente mediate tra 43 controlli sani (20 femmine e 23 maschi; età media 16.5 ± 2.7) e 22 adolescenti consumatori di cannabis (8 femmine e 14 maschi; età media 17.6 ± 2.4). Aumenti di connettività funzionale tra la corteccia cingolata anteriore caudale (ACC) e il giro frontale superiore sono state riscontrate, nel tempo, tra gli astinenti ma non tra i consumatori. Inoltre, una connettività più bassa tra la corteccia ACC caudale e la corteccia orbito-frontale valutata all'inizio dello studio era predittiva di una maggior quantità di cannabis consumata nei successivi 18 mesi. Infine, maggiori erano le quantità di cannabis consumate nei 18 mesi di studio, minore era la valutazione del quoziente intellettivo e più lenta la funzionalità cognitiva. Lo studio dimostra quindi che l'esposizione alla cannabis in adolescenza può portare a conseguenze dannose sulla connettività funzionale cerebrale, sull'intelligenza e sulle funzioni cognitive.

Figura 7 – (A) cervello MNI tridimensionale con sezioni a $x = -12$ $y = 9$, $z = 43$ che mostrano regioni a connettività funzionale ridotta in adolescenti consumatori di cannabis (CUD) rispetto ai coetanei non consumatori (HC): (1) ACC caudale (in rosso) e (2) DLPFC sinistra (verde). (B) Grafico che rappresenta la traiettoria di connettività funzionale al tempo T1 e al tempo T2 per i CUD e per gli HC. I CUD mostrano una connettività fortemente ridotta nel tempo, a differenza degli HC (Camchong J et al., 2016).

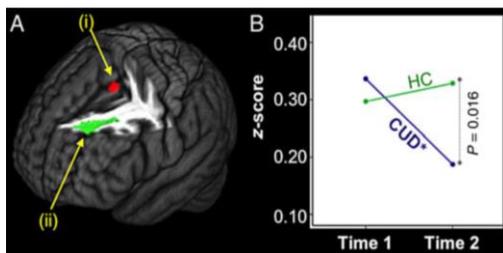
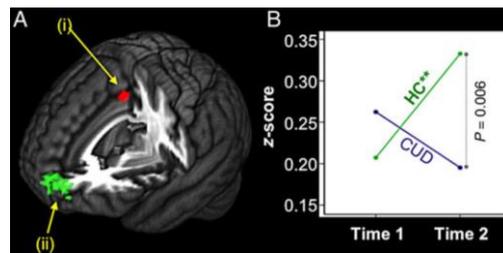


Figura 8 – (A) cervello MNI tridimensionale con sezioni a $x = -12$ $y = 9$, $z = 11$ che mostrano regioni a connettività funzionale ridotta in adolescenti consumatori di cannabis (CUD) rispetto ai coetanei non consumatori (HC): (1) ACC caudale (in rosso) e (2) SFG sinistra (in verde). (B) Grafico che rappresenta la traiettoria di connettività funzionale al tempo T1 e al tempo T2 per i CUD e per gli HC. I CUD mostrano una connettività fortemente ridotta nel tempo, a differenza degli HC (Camchong J et al., 2016).



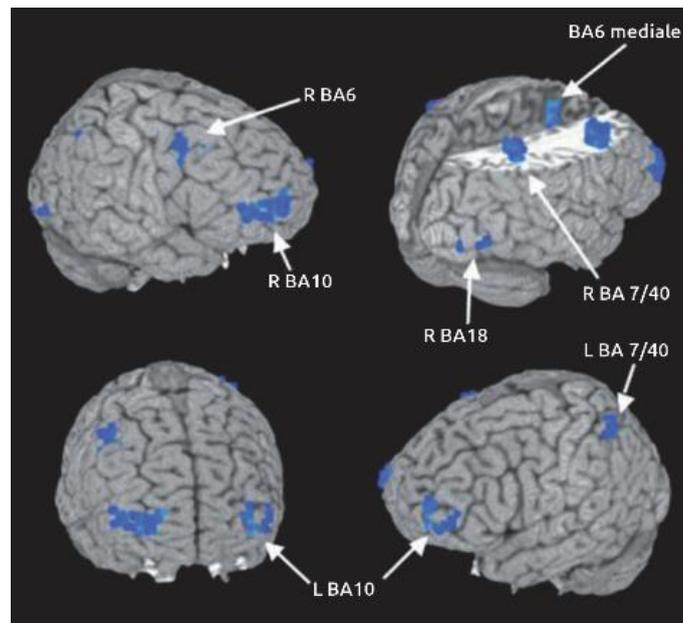
In alcuni studi che utilizzano le neuroimmagini su adolescenti (Padula CB et al. 2007; Tapert SF et al., 2008), non emergono differenze significative in termini di prestazione a compiti specifici. Tuttavia, emergono differenze significative a livello di attivazione cerebrale tra consumatori di cannabis e soggetti di controllo. Alcuni studi hanno utilizzato la fMRI per identificare i pattern di attività cerebrale che sono specifici dell'uso di cannabis in adolescenza. In generale, i ricercatori hanno confrontato il segnale del livello dipendente dall'ossigenazione del sangue (BOLD) tra gli adolescenti che hanno fatto uso di cannabis e quello del gruppo di controllo durante la prestazione in identici compiti cognitivi. Per accertarsi che le differenze tra i due gruppi fossero verosimilmente attribuibili all'uso cronico della sostanza e non semplicemente agli effetti acuti, ai partecipanti di questi studi è stato richiesto di mantenere l'astinenza da tutte le droghe illecite per almeno 28 giorni prima di sottoporsi alla RM. Giovani adulti che iniziano a far uso di cannabis precocemente

(prima dei 16 anni) mostrano più accentuate anomalie del funzionamento cerebrale rispetto a coloro che iniziano più tardi (Becker B et al., 2010).

Gli studi su adolescenti con fMRI hanno rilevato anomalie della corteccia prefrontale, dei pattern di attivazione limbica e parietale nei consumatori di cannabis, rispetto ai gruppi di controllo, in risposta all'inibizione cognitiva (Tapert SF et al., 2007), della memoria verbale di lavoro (Jacobsen LK et al., 2007; Jager G et al., 2010), e della memoria spaziale di lavoro (Schweinsburg AD et al., 2005, 2008). Jager e colleghi (2010) hanno riportato che adolescenti consumatori (di 13-19 anni) mostrano un'eccessiva attivazione delle aree della corteccia prefrontale durante un compito di memoria verbale, specialmente durante la codifica iniziale, rispetto ai soggetti di controllo non consumatori.

Tapert e colleghi (2007) hanno evidenziato una risposta cerebrale anomala ad un compito di controllo inibitorio (go/no-go) con fMRI. Sono stati confrontati un gruppo di consumatori di cannabis dopo 28 giorni di astinenza monitorata e un gruppo di coetanei non consumatori della sostanza. Gli adolescenti che hanno fatto uso di marijuana hanno mostrato una maggiore attivazione, in particolare nella corteccia prefrontale dorsolaterale e in quella parietale. Tenuto conto dell'uso di alcol, i consumatori di cannabis mostravano un aumento dell'attivazione della corteccia prefrontale dorsolaterale destra, frontale mediale bilaterale, parietale e occipitale durante compiti di controllo inibitorio, rispetto al gruppo di controllo, e avevano un rendimento più scarso (Figura 9). Questo risultato suggerisce che gli adolescenti che hanno fatto uso di cannabis necessitano di risorse neurali aggiuntive rispetto ai coetanei per mantenere adeguato il controllo esecutivo durante la risposta inibitoria. Quindi, anche dopo 28 giorni di astinenza, essi fanno maggior fatica nel processamento cerebrale durante questo tipo di compito.

Figura 9 - Differenze nel segnale BOLD durante un compito di inibizione del comportamento tra adolescenti consumatori di marijuana dopo 28 giorni di astinenza monitorata e adolescenti non consumatori. Le aree in blu mostrano dove i consumatori hanno avuto una risposta BOLD più significativa durante le prove inibitorie (no-go) rispetto ai non consumatori (Tapert SF et al., 2007).

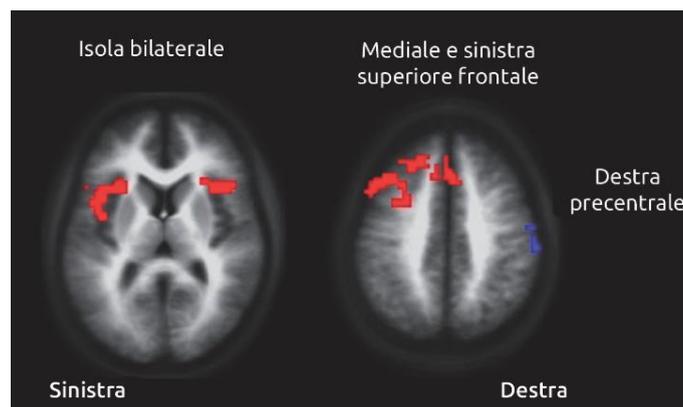


Schweinsburg e i suoi collaboratori (2008), invece, hanno visto che gli adolescenti con una storia di uso più intenso di cannabis (ad esempio, con inizio precoce, per un periodo più lungo, per più volte nel corso della vita) hanno mostrato una minor attivazione rispetto a coloro che ne hanno fatto un uso più moderato o hanno iniziato più recentemente. Questo suggerisce che l'esposizione alla cannabis può avere differenti effetti sul cervello durante lo sviluppo adolescenziale, e che i meccanismi compensatori possono vacillare dopo un uso eccessivo della sostanza. L'uso di cannabis in adolescenza è stato anche associato ad un aumento dell'attivazione nelle aree parietali, temporali superiori, ippocampali, e nel cingolato posteriore durante compiti che richiedono l'utilizzo della memoria di lavoro, e un aumento dell'attivazione frontale e parietale durante compiti di inibizione della risposta (Schweinsburg AD et al. 2008a). I consumatori di cannabis adolescenti con un uso passato più ridotto mostravano maggior attivazione sia nei compiti di inibizione cognitiva che di memoria di lavoro spaziale (Tapert SF et al., 2007; Schweinsburg AD et al., 2008),

mentre gli adolescenti con un uso passato più intenso (esordio precoce, durata maggiore, maggiore uso nel corso della vita) avevano un'attivazione minore di quella dei soggetti di controllo. Questo risultato indica che durante l'esposizione iniziale alla cannabis il cervello potrebbe compensare efficacemente attraverso il reclutamento di risorse neuronali aggiuntive, sebbene questa compensazione potrebbe non funzionare in caso di aumentata esposizione negli anni dell'adolescenza. Rimane ancora poco chiaro se sia possibile un recupero del funzionamento cerebrale dopo un'astinenza protratta.

Nello studio di Schweinsburg (2010), consumatori di cannabis recenti hanno mostrato un'aumentata attivazione in aree cerebrali quali l'insula e la corteccia prefrontale rispetto ai consumatori astinenti (Figura 10). Queste evidenze preliminari indicano che l'insufficiente risposta cerebrale osservata nei consumatori di cannabis adolescenti potrebbe cominciare a normalizzarsi dopo alcune settimane di astinenza (Medina KL & Tapert SF, 2011).

Figura 10 - L'insufficiente risposta cerebrale ad un compito di memoria di lavoro spaziale sembra normalizzarsi dopo alcune settimane di astinenza nei consumatori di cannabis adolescenti. Consumatori recenti mostrano un aumento dell'attivazione BOLD (rosso) nelle aree cerebrali dell'insula e della corteccia prefrontale rispetto ai consumatori astinenti (Schweinsburg AD et al., 2010).

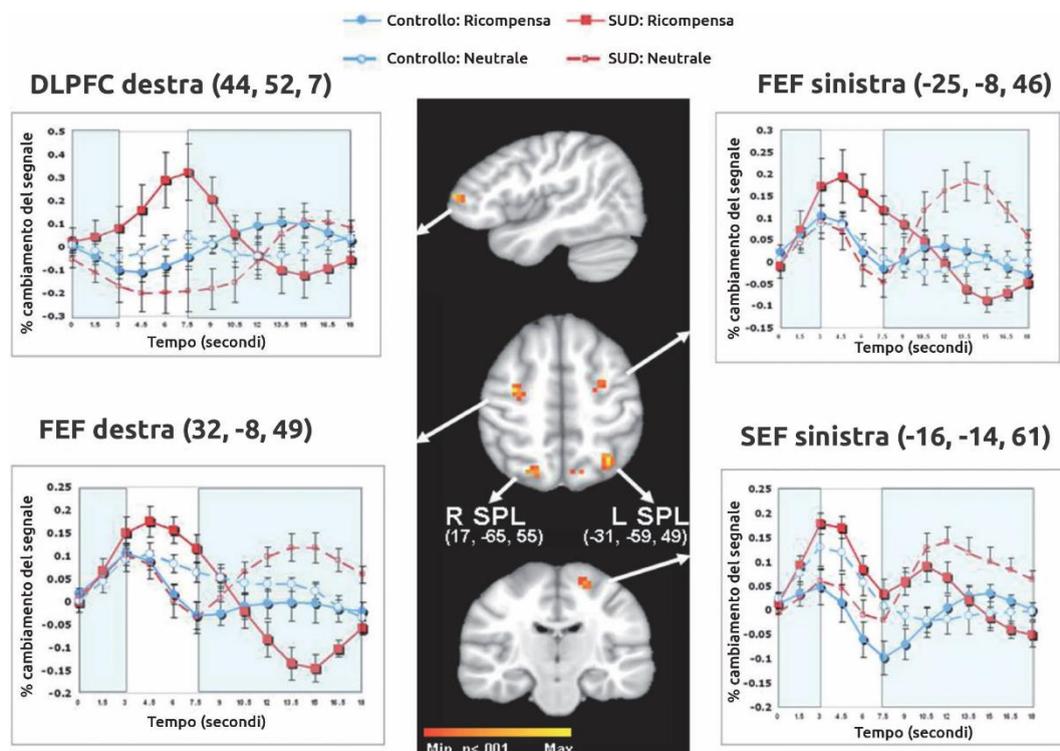


Evidenze di una riorganizzazione dei network neuronali in adolescenti con storia di uso cronico di cannabis sono state trovate nell'esecuzione di compiti che comportano l'utilizzo della working memory (memoria di lavoro) riguardante lo spazio. In entrambi i gruppi, una prestazione migliore di working memory spaziale è stata correlata con l'attivazione di un network che supporta la percezione spaziale e la memoria di lavoro, che include la corteccia prefrontale e le regioni parietali (Schweinsburg AD et al. 2008b). Tuttavia, gli adolescenti che fanno uso di cannabis hanno mostrato un modello diverso rispetto al gruppo di controllo, con un incremento dell'attivazione nel lobo parietale destro insieme ad una diminuita attivazione nella corteccia prefrontale dorsolaterale destra. Questo risultato suggerisce un indebolimento nella capacità di fare affidamento ai centri del funzionamento esecutivo ed un passaggio ai network che servono per i compiti spaziali e i processi attentivi. L'aumento dell'affidamento alle zone parietali durante l'esecuzione di compiti in cui è necessario l'impiego della memoria di lavoro riferita allo spazio è stata replicata in un'altra ricerca (Padula CB et al., 2007), e una correlazione positiva tra la performance e l'attivazione del giro temporale superiore sinistro negli adolescenti che consumano cannabis suggerisce che essi abbiano impiegato le strategie verbali per raggiungere buoni punteggi nella prestazione al compito, cosa che non si è verificata nel gruppo di controllo. Nei soggetti che consumano cannabis vi sarebbe, dunque, un'alterazione dei percorsi neurali necessari per affrontare il compito richiesto.

L'efficace inibizione della risposta è una componente chiave del recupero dalla dipendenza. Alcune ricerche suggeriscono che l'inibizione della risposta possa essere migliorata attraverso la contingente ricompensa. Lo studio di Chung e colleghi (2010) ha esaminato l'effetto dell'incentivo monetario sull'inibizione della risposta in adolescenti con e senza uso di cannabis utilizzando un compito di ricompensa svolto durante la fMRI. Questo compito permette di indagare come la ricompensa (incentivo monetario) potrebbe modulare il controllo inibitorio nel corso delle tre fasi del compito: presentazione dello stimolo (ricompensa o prova neutra), preparazione della risposta ed esecuzione della risposta. Gli adolescenti con disturbo da uso di cannabis nel corso della vita ($n = 12$) sono stati confrontati con un gruppo di

controllo. L'incentivo monetario ha facilitato il controllo inibitorio negli adolescenti che avevano usato cannabis; per i controlli sani, la differenza nel tasso di errore per le prove neutre e con ricompensa non è risultata significativa. Non sono emerse differenze significative in termini di prestazioni comportamentali tra i gruppi nelle prove neutre e di ricompensa, tuttavia, sono state trovate differenze di gruppo nell'attivazione cerebrale regionale. Durante la fase di preparazione della risposta nelle prove di ricompensa, i ragazzi consumatori di cannabis, rispetto ai controlli, hanno mostrato una maggior attivazione delle aree prefrontali e del controllo oculo-motorio, regioni del cervello che sono state associate con l'efficace inibizione della risposta (Figura 11). I risultati di questo studio, quindi, indicano differenze nell'attivazione cerebrale tra adolescenti con disturbo da uso di cannabis e soggetti di controllo mentre si preparano ad inibire una risposta prepotente nel contesto di una ricompensa, e sostengono un possibile ruolo degli incentivi nel migliorare l'inibizione della risposta tra i giovani consumatori di cannabis.

Figura 11 - Confronto tra adolescenti con disturbo da uso di sostanze e soggetti di controllo durante il periodo di preparazione: regioni di interesse selezionate e tempi associati (Chung T et al., 2010).



Vi sono pochi dati sugli esseri umani che documentano in vivo i cambiamenti biochimici del cervello dopo l'esposizione cronica alla cannabis. Gli studi precedenti con la spettroscopia di RM protonica hanno dimostrato una riduzione del glutammato nei gangli della base e dei livelli di N-acetilaspargato nella corteccia prefrontale dorsolaterale in adulti consumatori cronici di marijuana. Studi simili non sono stati riportati in popolazioni di adolescenti. Un recente studio di Prescott e collaboratori (2011) ha utilizzato la spettroscopia di RM protonica per determinare se ci fossero riduzioni di glutammato, N-acetilaspargato e/o concentrazioni di altri metaboliti protonici nella corteccia cingolata anteriore (ACC) di adolescenti consumatori di cannabis rispetto ai non consumatori della sostanza. 17 adolescenti che facevano uso di cannabis (età media 17,8 anni) e altrettanti soggetti di controllo (età media 16,2 anni) sono stati sottoposti ad una RM. I consumatori di cannabis presentavano una riduzione statisticamente significativa nella corteccia cingolata anteriore di glutammato, N-acetilaspargato, creatina totale e mioinositolo. Non sono state rilevate differenze significative nella materia bianca e grigia o nel contenuto del liquido cerebrospinale tra i due gruppi. I ridotti livelli di glutammato e N-acetilaspargato nel campione di adolescenti consumatori di marijuana sono coerenti con i precedenti dati di 1H MRS sugli esseri umani, e probabilmente riflettono un'alterazione della neurotrasmissione e dell'integrità neuronale glutammatergica nel cingolato anteriore in questi individui. I minori livelli di creatina totale e mioinositolo osservati in questi soggetti possono suggerire rispettivamente un'alterazione dello stato energetico e del metabolismo gliale nella ACC.

Con la tecnica SPECT in cui si utilizzano isotopi ad emissione di raggi gamma (fotoni singoli), si possono condurre degli studi di flusso ematico cerebrale che consentono di visualizzare la distribuzione del tracciante radioattivo. Questa tecnica ha permesso di approfondire le conoscenze su alcune patologie come il deterioramento mentale. Le immagini vengono esaminate per simmetria e livelli di attività indicate da tonalità di colore e comparate alle immagini di cervelli di soggetti sani. L'immagine SPECT di un cervello normale rivela una distribuzione omogenea e uniforme del tracciante in tutta la corteccia cerebrale, e il cervelletto risulta l'area che mostra l'attività più intensa. Gli esperti di solito sono allertati se si presenta una di queste tre situazioni:

- È visibile troppa attività in una certa area
- Si vede troppo poca attività in una certa area
- Si vedono aree asimmetriche di attività, che dovrebbero invece essere simmetriche.

Studi di casi singoli con la SPECT (Amen DG & Waugh M, 1998) suggeriscono che il consumo di cannabis causa tipicamente una diminuzione della perfusione ematica nel lobo temporale. Il danno può essere leggero o grave a seconda di quanto tempo e quanto frequentemente la persona ha usato la sostanza, quali altre sostanze ha assunto e quanto vulnerabile è il cervello del soggetto (Figure 9-12).

Figura 12 - Immagine SPECT del metabolismo cerebrale di un soggetto che non fa uso di cannabis (vista della superficie inferiore del cervello) (Amen DG & Waugh M, 1998).

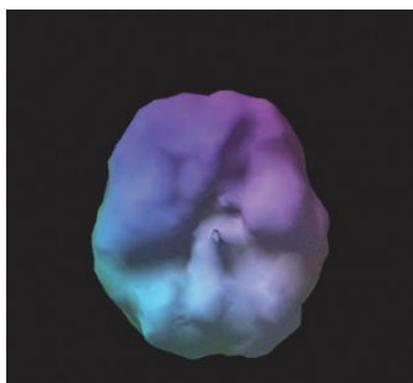


Figura 13 - Soggetto di 16 anni; 2 anni di consumo giornaliero di cannabis (vista della superficie inferiore, diminuzione dell'attività della corteccia prefrontale e del lobo temporale) (Amen DG & Waugh M, 1998).

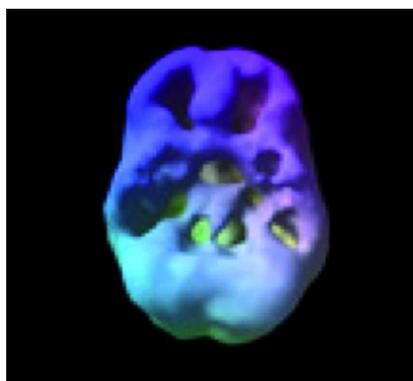


Figura 14 - Soggetto di 18 anni; 3 anni di consumo di cannabis 4 volte alla settimana (vista della superficie inferiore, diminuzione dell'attività della corteccia prefrontale e del lobo temporale) (Amen DG & Waugh M, 1998).

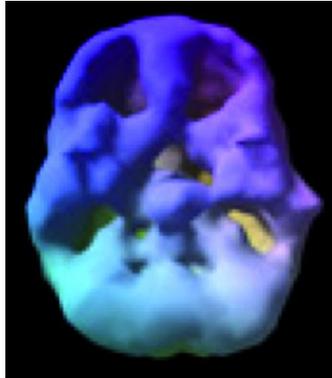
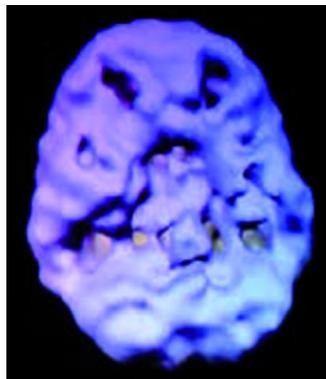


Figura 15 - Soggetto di 28 anni; 10 anni di uso di cannabis soprattutto nel fine settimana (vista della superficie inferiore, diminuzione dell'attività della corteccia prefrontale e del lobo temporale) (Amen DG & Waugh M, 1998).



Di interesse anche lo studio di Heitzeg MM e colleghi (2015) in cui viene investigato l'impatto dell'uso di cannabis durante l'adolescenza sul funzionamento emozionale e sui suoi mediatori. 40 soggetti sono stati inclusi in questo studio longitudinale condotto in Michigan. Dati sul consumo di cannabis sono stati raccolti dall'infanzia. 20 partecipanti sono stati classificati come consumatori intensi di cannabis; gli altri come consumatori minimi. Due aspetti della funzionalità emozionale-emotività negativa e resilienza sono stati valutati in 3 momenti diversi: a 13 anni, a 19 anni e a 23 anni. I dati hanno evidenziato che l'emotività negativa era diminuita

e la resilienza aumentata nei soggetti controllo ma non nei consumatori intensi di cannabis. In paragone, i consumatori intensi mostravano una minor attivazione alle parole negative nella corteccia temporale, prefrontale e occipitale, nell'insula e nell'amigdala. Questi risultati supportano l'ipotesi che il consumo di marijuana in adolescenza, soprattutto se intenso, può compromettere futuri outcome emotivi.

Considerazioni

Generalmente, l'inizio d'uso della cannabis avviene durante gli anni dell'adolescenza (Degenhardt L et al., 2008). Dagli studi sugli animali e sugli umani emerge che l'adolescenza è un periodo di vulnerabilità poiché è una fase cruciale per lo sviluppo cerebrale che durante questo periodo raggiunge il suo picco (Giedd JN et al., 1999). Gli adolescenti che usano cannabis regolarmente infatti presentano in genere una riduzione della velocità psicomotoria, della ripetizione sequenziale, dell'attenzione complessa, dell'inibizione cognitiva e dell'apprendimento verbale rispetto agli adolescenti astinenti. Tali difficoltà cognitive permangono anche dopo almeno un mese di astinenza, anche se vi sono evidenze che un'astinenza protratta per almeno tre mesi potrebbe portare al recupero di questi deficit. Gli studi qui presentati indicano che il consumo cronico di cannabis durante gli anni dell'adolescenza provocano anomalie strutturali della materia grigia e della materia bianca che sono correlate ai deficit cognitivi menzionati sopra. Infine, aumentano le evidenze secondo cui l'uso abitudinale di cannabis in età adolescenziale potrebbe compromettere l'attivazione cerebrale, causando un'insufficiente attivazione neurale precoce e una diminuita attivazione con un uso continuato in età adulta. Anche se la maggioranza degli studi citati sopra hanno tenuto conto della storia familiare d'uso di sostanze ed escluso la comorbidità con disturbi psichiatrici, è ancora difficile determinare se le anomalie cerebrali e cognitive possano essere precedenti all'inizio dell'uso di cannabis. I fattori di rischio associati alla sperimentazione precoce di sostanze (quali ad esempio, scarsa inibizione cognitiva, disturbi della condotta, e storia familiare di uso di sostanze) sono essi stessi correlati a lievi anomalie cerebrali (Nigg JT et al., 2004; Tapert SF & Brown SA, 2000; Tapert SF et al., 2002). Perciò, sarebbero necessari studi longitudinali su adolescenti prima che av-

venga l'esposizione alla cannabis per verificare l'influenza dell'uso cronico di cannabis in età precoce sullo sviluppo cerebrale degli adolescenti. Queste lievi anomalie cerebrali e deficit cognitivi negli adolescenti potrebbero determinare importanti conseguenze psicologiche. Gli effetti cronici di forte consumo di cannabis sul cervello potrebbero indurre problemi cognitivi ancora più marcati negli adolescenti che fanno uso di cannabis (Cohen-Zion M et al., 2007). Questa compromissione cognitiva potrebbe determinare un minor rendimento scolastico, scelte potenzialmente rischiose, scarso controllo emotivo (Kloos A et al., 2009).

Secondo alcuni ricercatori (Medina KL & Tapert SF, 2011), alla luce di questi risultati, è di fondamentale importanza diffondere i risultati della ricerca a genitori, insegnanti e clinici per aiutare a prevenire il forte consumo di cannabis e ad identificare gli adolescenti a maggior rischio di problemi neurocognitivi. Poiché gli adolescenti potrebbero essere particolarmente vulnerabili, è necessario identificare precocemente l'uso di cannabis e cercare trattamenti efficaci per aiutare gli adolescenti a smettere l'uso di questa sostanza.

Bibliografia

Amen, D. G. & Waugh, M. High resolution brain SPECT imaging of marijuana smokers with AD/HD. *Journal of Psychoactive Drugs*;30, 1998 209-14

Arnone D, Barrick TR, Chengappa S, Mackay CE, Clark CA, Abou-Saleh MT. Corpus callosum damage in heavy marijuana use: preliminary evidence from diffusion tensor tractography and tract-based spatial statistics. *Neuroimage*. 2008 Jul 1;41(3):1067-74

Aronowitz B, Liebowitz MR, Hollander E et al. Neuropsychiatric and neuropsychological findings in conduct disorder and attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences* (1994), 6, 245-249

Ashtari M, Cervellione K, Cottone J, Ardekani BA, Kumra S. Diffusion abnormalities in adolescents and young adults with a history of heavy cannabis use. *Journal of Psychiatric Research* 43 (2009) 189–204

Ashtari M, Cervellione KL, Hasan KM et al. White matter development during late adolescence in healthy males: a cross sectional diffusion tensor imaging study. *Neuroimage* (2007);35(2):501-10

Bava S, Frank LR, McQueeney T, Schweinsburg BC, Schweinsburg AD, Tapert SF. Altered white matter micro-structure in adolescent substance users. *Psychiatry Res*. 2009 Sep 30;173(3):228-37

Barnea-Goraly N, Menon V, Eckert M, Tamm L, Bammer R, Karchemskiy A, Dant CC, Reiss AL, White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex*(2005);15(12):1848-54

Baker A, Schall U. Cerebellar grey-matter deficits, cannabis use and first-episode schizophrenia in adolescents and young adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011 May 4;1-11

Becker B, Wagner D, Gouzoulis-Mayfrank E, Spuentrup E, Daumann J. The impact of early-onset cannabis use on functional brain correlates of working memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010

Bellamoli E, Alessandrini F, Zoccatelli G, Serpelloni G, Gli effetti del consumo di cannabis sul cervello degli adolescenti, in Serpelloni G, Alessandrini F, Zoccatelli G, Rimondo C, (a cura di) *Neuroscienze delle Dipendenze: il neuroimaging*, 2012

Cohen M, Rasser PE, Peck G, Carr VJ, Ward PB, Thompson PM, Johnston P, Camchong J, Lim KO2, Kumra S, Adverse Effects of Cannabis on Adolescent Brain Development: A Longitudinal Study. *Cereb Cortex*. 2016 Feb 23

Cohen-Zion M, Drummong SPA, Padula CB, Winward J, Kanady J, Medina KL, Tapert SF, Sleep Architecture in Adolescent Marijuana and Alcohol Users during Acute and Extended Abstinence. *Addictive Behaviors*, 2009, 34(11), 967-9

Chung T, Geier C, Luna B, Pajtek S, Terwilliger R, Thatcher D, Clark DB. Enhancing response inhibition by incentive: comparison of adolescents with and without substance use disorder. *Drug Alcohol Depend*. 2011 May 1;115(1-2):43-50

Degenhardt L, Chiu WT, Sampson N, Kessler RC, Anthony JC, Angermeyer M, Bruffaerts R, de Girolamo G, Gureje O, Huang Y, Karam A, Kostyuchenko S, Lepine

- JP, Mora ME, Neumark Y, Ormel JH, Pinto-Meza A, Posada-Villa J, Stein DJ, Takeshima T, Wells JE. Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS Med.* 2008 Jul 1;5(7):e141
- Delisi LE, Bertisch HC, Szulc KU, Majcher M, Brown K, Bappal A, Ardekani BA. A preliminary DTI study showing no brain structural change associated with adolescent cannabis use. *Harm Reduct J.* 2006 May 9;3:17
- Filbey FM, McQueeney T, DeWitt SJ, Mishra V, Preliminary findings demonstrating latent effects of early adolescent marijuana use onset on cortical architecture. *Dev Cogn Neurosci.* 2015 Dec;16:16-22. doi: 10.1016/j.dcn.2015.10.001. Epub 2015 Oct 9
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries ON, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, Rapoport JL, Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study, *Nature Neuroscience* 2, 861 - 863 (1999)
- Giedd JN, Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci* 2004:1021
- Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:8174-9
- Gonzalez R. Acute and non-acute effects of cannabis on brain functioning and neuropsychological performance. *Neuropsychol Rev.* 2007 Sep;17(3):347-61. Review
- Heitzeg MM, Cope LM, Martz ME, Hardee JE, Zucker RA, Brain activation to negative stimuli mediates a relationship between adolescent marijuana use and later emotional functioning. *Dev Cogn Neurosci.* 2015 Dec;16:71-83
- Hüppi PS, Dubois J. Diffusion tensor imaging of brain development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:489-97
- Jacobsen, L. K., Pugh, K. R., Constable, R.T., Westerveld, M., & Mencl, W. E. (2007). Functional correlates of verbal memory deficits emerging during nicotine withdrawal in abstinent adolescent cannabis users. *Biol Psychiatry*, 61(1):31-40
- Jacobus J, Bava S, Cohen-Zion M, Mahmood O, Tapert SF, Functional consequences of marijuana use in adolescents. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 92 (2009) 559-565
- Jager G, Block RI, Luijten M, Ramsey NF. Cannabis Use and Memory Brain Function in Adolescent Boys: A Cross-Sectional Multicenter Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010 Jun;49(6):561-572
- Jernigan T, Gamst A, Changes in volume with age: consistency and interpretation of observed effects. *Neurobiol Aging* 2005;26:1271-4
- Kawamura Y, Fukaya M, Maejima T, Yoshida T, Miura E, Watanabe M, Ohno-Shosaku T, Kano M, The CB1 Cannabinoid Receptor Is the Major Cannabinoid Receptor at Excitatory Presynaptic Sites in the Hippocampus and Cerebellum, *The Journal of Neuroscience*, 26(11): 2991-3001
- Kloos A, Weller RA, Chan R, Weller EB (2009). Gender differences in adolescent substance abuse. *Curr Psychiatry Rep*, 11(2), 120-126
- Lopez-Larson MP, Bogorodzki P, Rogowska J, McGlade E, King JB, Terry J, Yurgelun-Todd D. Altered prefrontal and insular cortical thickness in adolescent marijuana users. *Behav Brain Res.* 2011 Jun 20;220(1):164-72

- Luna B, Sweeney JA, The emergence of collaborative brain function: fMRI studies of the development of response inhibition. *Ann NY Acad Sci* 2004;1021:296-309
- Mata I, Perez-Iglesias R, Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutierrez D, Pazos A, Gutierrez A, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B. Gyrfication brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood cannabis use. *Brain research* (2010) 297-30426
- Lorenzetti V, Alonso-Lana S, Youssef GJ, Verdejo-Garcia A, Suo C, Cousijn J, Takagi M, Yücel M, Solowij N. Adolescent cannabis use: What is the evidence for functional brain alteration? *Curr Pharm Des.* 2016 Aug 5
- Martín-Santos R, Fagundo AB, Crippa JA, Atakan Z, Bhattacharyya S, Allen P, Fusar-Poli P, Borgwardt S, Seal M, Busatto GF, McGuire P, Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *PsycholMed.* 2010 Mar; 40(3):383-98
- Medina KL, Schweinsburg AD, Cohen-Zion M, Nagel BJ, Tapert SF (2007A), Effects of alcohol and combined marijuana and alcohol use during adolescence on hippocampal asymmetry. *Neurotoxicology and Teratology*, 29, 141-152
- Medina KL, Nagel BJ, McQueeney T, Park A, Tapert SF (2007B), Depressive symptoms in adolescents: Associations with white matter volume and marijuana use. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(6), 592-600
- Medina KL, McQueeney T, Nagel BJ, Hanson KL, Yang T, Tapert SF (2009). Prefrontal morphometry in abstinent adolescent marijuana users: Subtle gender effects. *Addiction Biology*, 14(4), 457-68
- Medina KL, Nagel BJ, Tapert SF (2010), Abnormal cerebellar morphometry in abstinent adolescent marijuana users, *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 182(2), 152-159
- Medina KL, Tapert SF, Effetti cronici dell'uso di marijuana sul cervello e sulle capacità cognitive dell'adolescente. In *Cannabis e danni alla salute – Aspetti tossicologici, neuropsichici, medici, sociali e linee di indirizzo per la prevenzione e il trattamento*, Serpelloni G, Diana M, Gomma M, Rimondo C (a cura di) (2011) Cierre Grafica (Verona)
- Nigg JT, Glass JM, Wong MM, Poon E, Jester JM, Fitzgerald HE, Puttler LI, Adams KM, Zucker RA (2004). Neuropsychological executive functioning in children at elevated risk for alcoholism: Findings in early adolescence. *Journal of Abnormal Psychology* Vol 113(2)2004 p.302-314
- Padula CB, Schweinsburg AD, Tapert SF. Spatial working memory performance and fMRI activation interactions in abstinent adolescent marijuana users. *Psychol Addict Behav.* 2007 December; 21 (4): 478-487
- Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RB, Lim KO. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol* 1994;51:874-87
- Porath-Waller A.J. Canadian Centre on Substance Abuse. Clearing the Smoke on Cannabis. *Chronic Use and Cognitive Functioning and Mental Health* (2009)
- Price JS, McQueeney T, Shollenbarger S, Browning EL, Wieser J, Lisdahl KM, Effects of marijuana use on prefrontal and parietal volumes and cognition in emerging adults. *Psychopharmacology (Berl).* 2015 Aug;232(16):2939-50

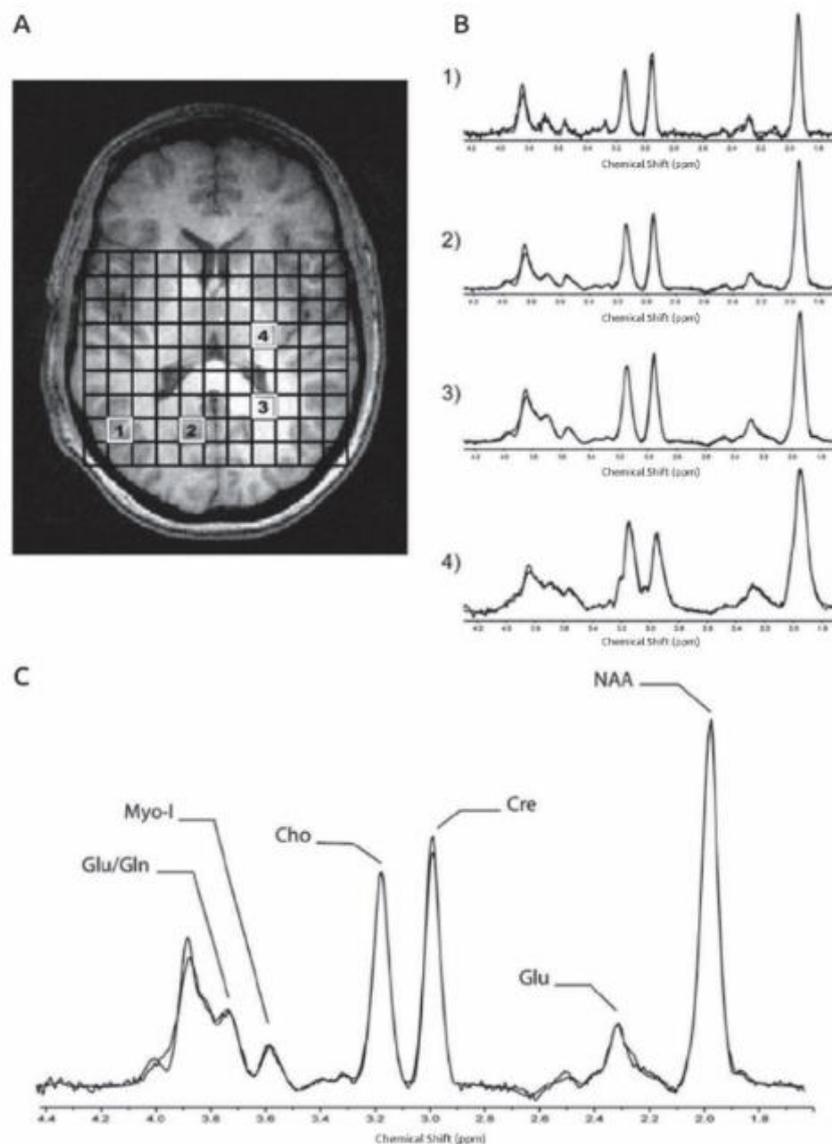
- Shollenbarger SG, Price J, Wieser J, Lisdahl K, Impact of cannabis use on prefrontal and parietal cortex gyrification and surface area in adolescents and emerging adults. *Dev Cogn Neurosci*. 2015 Dec;16:46-53. doi: 10.1016/j.dcn.2015.07.004. Epub 2015 Jul 23
- Schweinsburg AD, Brown SA, Tapert SF, The influence of marijuana use on neurocognitive functioning in adolescents. *Curr Drug Abuse Rev*. 2008 Jan;1(1):99-111. Review
- Schweinsburg AD, Nagel BJ, Schweinsburg BC, Park A, Theilmann RJ, Tapert SF, (2008). Abstinent adolescent marijuana users show altered fMRI response during spatial working memory. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 163, 40-51
- Schweinsburg AD, Nagel BN, Tapert SF (2005). fMRI reveals alteration of spatial working memory networks across adolescence. *J Int Neuropsych Soc*, 11(5), 631-644
- Schweinsburg AD, Schweinsburg BC, Medina KL, McQueeney T, Brown SA, Tapert SF, The influence of recent use on fMRI response during spatial working memory in adolescent marijuana users. *J Psychoactive Drugs*. 2010 Sep;42(3):401-12
- Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Jernigan TL, Toga AW, In vivo evidence for post adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nat Neurosci* 1999;2:859-61
- Sowell ER, Mattson SN, Thompson PM, Jernigan TL, Riley EP, Toga AW. Mapping callosal morphology and cognitive correlates: effects of heavy prenatal alcohol exposure. *Neurology* 2001;57:235-44
- Sowell ER, Thompson PM, Leonard CM, Welcome SE, Kan E, Toga AW, Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J Neurosci* 2004;24:8223-31
- Tapert SF, Baratta MV, Abrantes AM, Brown SA (2002). Attention dysfunction predicts substance involvement in community youths. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 41(6):680-6
- Tapert SF, Brown SA, (2000). Substance dependence, family history of alcohol dependence, and neuropsychological functioning in adolescence. *Addiction*, 95, 1043-1053
- Tapert SF, Granholm E, Leedy NG, Brown SA (2002). Substance use and withdrawal: Neuropsychological functioning over 8 years in youth. *J Int Neuropsychol Soc*, 8(7), 873-883
- Tapert SF, Schweinsburg AD, Drummond SP, Paulus MP, Brown SA, Yang TT, Frank LR, Functional MRI of inhibitory processing in abstinent adolescent marijuana users. *Psychopharmacology* 2007 October; 194 (2): 173-183
- Yakovlev PI, Lecours AR. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: Mikowski A, editor. *Regional development of the brain in early life*. Oxford, England: Blackwell Scientific; 1967. p. 3-70
- Zalesky A, Solowij N, Yücel M, et al. Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. *Brain*. 2012 Jul;135(Pt 7):2245-55

3.7 Alterazioni cerebrali correlate al consumo di cannabis negli adulti

Numerosi studi di neuroimmagine hanno dimostrato come l'assunzione di cannabis sia associata ad alterazioni della capacità cognitiva ed affettiva (MacDonald K et al., 2016; Casey SE et al., 2015; Zalesky AN et al., 2012). La sostanza agisce a livello del metabolismo cerebrale con cambiamenti sia funzionali che strutturali del tessuto nervoso.

Uno studio americano (Silveri MM et al., 2011) ha investigato l'effetto della cannabis sui principali metaboliti cerebrali applicando la tecnica di Spettroscopia Protonica con Risonanza Magnetica (^1H -MRS) per confrontare i livelli metabolici in 15 giovani con diagnosi di dipendenza da cannabis (età media = 21.2 ± 3.4) e 11 giovani controlli sani non consumatori (età media = 25 ± 4.8). Le immagini di spettroscopia sono state acquisite con una RM a campo magnetico ultra-alto (4.0 Tesla) utilizzando particolari sequenze bidimensionali (2D J-resolved) che hanno permesso di quantificare nell'intera superficie i metaboliti a livello dei gangli basali e nel talamo, nel lobo temporo-parietale e occipitale della sostanza grigia e bianca cerebrale. Questo metodo di indagine ha permesso di ottenere spettri di alta qualità ed analisi di regressione per esaminare la concentrazione dei metaboliti relativi alla zona di campionamento (Figura 1). Dai risultati è emerso un alterato rapporto di concentrazione di mioinositolo (mI) su creatina (Cr) nel gruppo di ragazzi consumatori di cannabis mentre nel gruppo di controllo il rapporto mI/Cr risultava aumentato nella sostanza bianca rispetto alla grigia. Le analisi di correlazione tra dati di MRS e i dati comportamentali hanno mostrato delle relazioni significative tra concentrazione di mI/Cr nella sostanza bianca, impulsività auto-riferita e disturbi dell'umore. Questi risultati preliminari suggeriscono che il mioinositolo e la distribuzione di questo metabolita a livello gliale è alterata dall'uso di cannabis e, in particolare nei giovani maschi, è associata a sintomi comportamentali e affettivi spesso auto-riferiti dai consumatori.

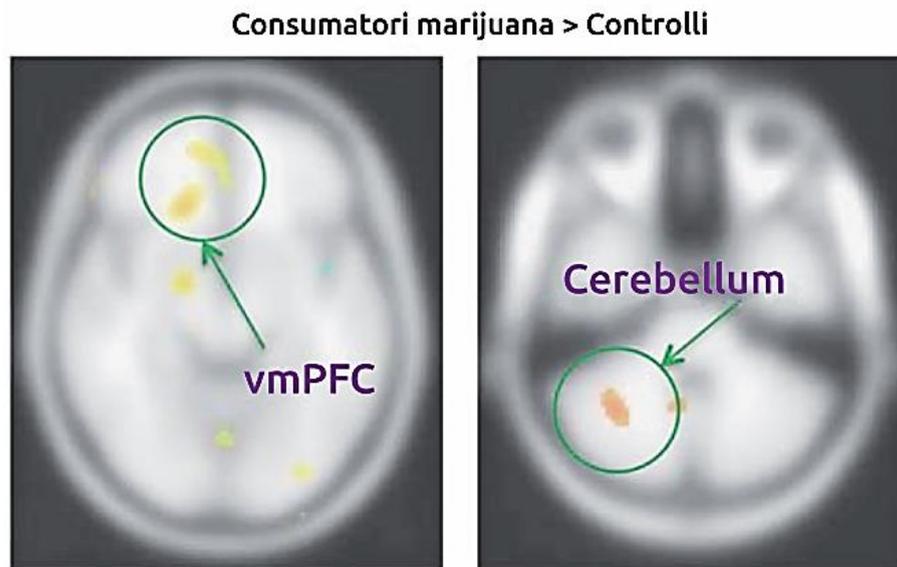
Figura 1 - A-C. A) Rappresentazione di una sezione assiale del cervello mediante sequenza MRI pesata in T1 e sovrapposta griglia di spettroscopia per l'analisi dei metaboliti cerebrali. B) Grafici corrispondenti agli spettri misurati nella materia grigia parieto-occipitale (B-1, B-2, B-3) e nella materia grigia dello striato (B-4). C) Rappresentazione spettroscopica dei principali metaboliti, mediante software di analisi LCModel. Abbreviazioni: Glu, Glutammato; Gln, Glutamina; Myo-I, mioinositolo; Cho, Colina; Cre, Creatina; NAA, N-acetil-aspartato (Silveri MM et al., 2011).



La cannabis agisce legandosi a specifici recettori cannabinoidi che si trovano in numerose regioni del cervello, compresi quelli coinvolti nel meccanismo cerebrale di ricompensa e nel processo decisionale. Tuttavia, non è ancora chiaro l'effetto a

lungo termine della cannabis sul meccanismo di ricompensa cerebrale, un processo alla base delle capacità decisionali dell'uomo. Nel presente studio, utilizzando una metodica PET [150], gli studiosi hanno misurato l'attività cerebrale di consumatori cronici di marijuana, astinenti dalla sostanza da circa 24 ore prima della scansione PET, confrontati poi con un gruppo di controllo di non consumatori (Vaidya JG et al., 2011). Tutti i partecipanti hanno eseguito un compito di decisione monetaria, lo Iowa Gambling Task (IGT), solitamente utilizzato perché in grado di attivare la corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC), una regione del cervello fortemente coinvolta nei processi decisionali. Durante l'esame PET, i partecipanti hanno eseguito una versione standard e una variante del compito IGT, oltre che un compito di controllo. Il gruppo di soggetti dipendenti dalla cannabis non ha mostrato prestazioni comportamentali diverse da quelle del gruppo di controllo nella versione standard del compito IGT, ma significativamente peggiori rispetto ai controlli nella variante del test. Da un punto di vista metabolico, entrambi i gruppi hanno mostrato un aumento del flusso ematico cerebrale regionale (rCBF) nella vmPFC in entrambe le versioni dell'IGT (Figura 2), rispetto al compito di controllo. Nei due gruppi di confronto, i soggetti dipendenti dalla cannabis hanno mostrato un rCBF significativamente maggiore rispetto ai controlli, nella vmPFC durante il compito IGT nella versione standard, e una maggiore attività cerebellare in entrambe le versioni dell'IGT. Inoltre, la durata d'uso della sostanza, ma non l'età di primo uso, è associata ad una maggiore attività neuronale nella vmPFC. Lo studio dimostra come i soggetti con dipendenza cronica da cannabis, quando eseguono un compito di ricompensa come il test IGT, mostrano una maggiore attivazione dei circuiti neurali coinvolti nel processo decisionale, di elaborazione della ricompensa (vmPFC) e di apprendimento probabilistico (cervelletto). Questo significa che per prendere delle decisioni e/o fare della scelte vengono richieste maggiori risorse cerebrali con un maggiore sforzo cognitivo.

Figura 2 - Aree di diversa attivazione neuronale in consumatori cronici di marijuana e soggetti di controllo, durante l'esecuzione di un compito di decisione monetaria. I soggetti che consumano cannabis mostrano una maggiore attivazione della corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC) e nell'emisfero cerebellare destro (frecche in verde) rispetto ai soggetti non consumatori (Vaidya JG et al., 2011).



Santos MR e collaboratori (Santos MR et al., 2010) hanno condotto una revisione sistematica della letteratura per valutare gli effetti specifici della cannabis sulla struttura e sul funzionamento cerebrale. La loro ricerca si è focalizzata sugli studi che hanno valutato i cambiamenti cognitivi associati all'uso acuto e cronico della sostanza. Sono stati considerati 66 studi, di cui 41 hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Di questi, 33 studi hanno utilizzato tecniche di imaging funzionale (SPECT/PET/fMRI) e 8 di imaging strutturale (RM volumetrica / DTI). L'elevato grado di eterogeneità tra gli studi ha precluso l'utilizzo di una meta-analisi. I risultati degli studi funzionali generalmente indicano che a riposo il flusso di sangue, globalmente e nella corteccia prefrontale, sono più bassi nei consumatori di cannabis rispetto ai controlli. I risultati degli studi di attivazione con un compito cognitivo non sono coerenti a causa dell'eterogeneità dei metodi utilizzati. Studi di somministrazione acuta di THC o marijuana, mostrano un aumento dell'attività neurale a riposo e dell'attivazione della corteccia cingolata e frontale anteriore durante com-

piti cognitivi. Gli studi di neuroimmagine funzionale suggeriscono una modulazione del metabolismo globale e prefrontale sia durante lo stato di riposo che dopo la somministrazione di THC o di sigarette di marijuana. Esiste inoltre una minima evidenza degli effetti della cannabis anche sulla struttura del cervello, quindi la sostanza va ad agire non solo sulla funzionalità delle cellule nervose ma anche sulla struttura e microstruttura del tessuto cerebrale. L'analisi dei risultati finora raccolti sugli effetti neurotossici della cannabis evidenziano quindi la presenza di alterazioni funzionali (modulazione dell'attività dei neuroni e variazioni del flusso sanguigno) come conseguenza della compromissione dei circuiti neurali, ma anche anomalie strutturali della sostanza grigia e bianca (Santos RM et al., 2010; Schubart CD et al., 2006).

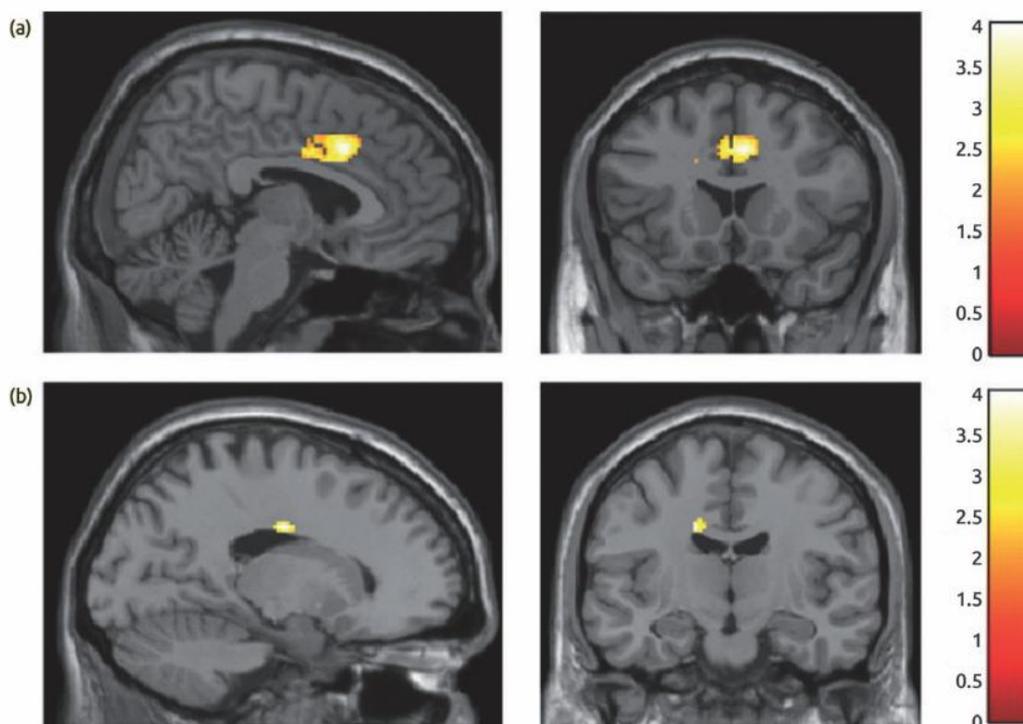
Le indagini sugli effetti delle alterazioni cognitive indotte dalla cannabis sono state valutate mediante compiti che richiedono al soggetto una capacità di controllo esecutivo, la capacità d'inibizione e il processo decisionale. I cannabinoidi endogeni CB-1 regolano numerose risposte emotive, tra cui l'ansia, il controllo dell'umore e l'aggressività (Howlett AC et al., 1984, Slipetz D et al., 1995, Felder CC et al., 1995; Bouaboula M et al., 1995, 1996; Mackie K et al., 1992; Twitchell W et al., 1997). Nonostante il coinvolgimento del sistema emotivo, poco si sa sulle risposte dei consumatori di cannabis agli stimoli affettivi. La corteccia cingolata anteriore e l'amigdala giocano un ruolo chiave nell'inibizione di comportamenti impulsivi e nella regolazione affettiva, e gli studi con PET e fMRI hanno dimostrato cambiamenti nelle suddette regioni in fumatori di cannabis. Le alterazioni di umore e di percezione spesso osservate nei fumatori di cannabis potrebbero derivare da un alterato sistema di risposta neurale, così come è stato rilevato in uno studio con fMRI (Gruber SA, 2009) in 15 fumatori cronici di marijuana (MJ) rispetto a 15 soggetti non fumatori (NC), durante la visione di espressioni emotivamente diverse (volti di persone felici o impaurite) mediante tecnica di mascheramento. I volti presentavano una maschera in modo da non rendere consciamente evidente lo stato espressivo. Sebbene le analisi delle misure cliniche e demografiche non evidenzino differenze significative tra il gruppo di fumatori e il gruppo di controllo, i fumatori di cannabis hanno mostrato una diminuita attivazione neurale sia nella corteccia cingolata anteriore; che a livello dell'amigdala, durante la

visione di stimoli affettivi rispetto ai controlli. Questi ultimi al contrario, hanno mostrato un aumento relativo di attivazione nelle stesse regioni. I risultati indicano che i fumatori cronici di marijuana presentano un'alterata attivazione dei sistemi cerebrali frontali e delle strutture limbiche durante la visione di volti emotivamente espressivi. Le aree cerebrali frontali e limbiche sono caratterizzate da un'alta densità di recettori cannabinodi CB-1. Questi dati suggeriscono differenze di elaborazione affettiva nei fumatori cronici di cannabis rispetto ai non fumatori, anche quando gli stimoli sono presentati sotto il livello di elaborazione cosciente, e pongono l'accento sulla probabilità che i fumatori di marijuana elaborino le informazioni emotive in modo diverso da quello dei non fumatori. Tale fenomeno può portare a conseguenze negative per la capacità di elaborazione dell'informazione emozionale nei soggetti consumatori di cannabis.

Tabella 1 - Regioni cerebrali identificate durante la visione di espressioni piacevoli nella condizione NC>MJ e MJ>NC (Gruber SA et al., 2009).

Aree cerebrali		Coordinate di Talairach			k	t	z
		x	y	z			
NC > MJ	Lobo frontale destro, giro cingolato, giro frontale medio, Area di Brodmann 32	4	23	36	30	2.12	2.02
Amigdala	Lobo limbico sinistro, amigdala, uncus, area di Brodmann 34	-18	-2	-20	58	2.51	2.36
	Lobo limbico destro, uncus	26	2	-20	24	2.64	2.47
MJ > NC	Lobo limbico destro, giro cingolato, lobo frontale, sub-girale	20	-10	42	43	3.62	3.42
	Lobo limbico destro, giro cingolato, Area di Brodmann 31, lobo frontale, sub-girale, lobo parietale, precuneo	20	-40	30	44	3.46	3.12

Figura 3 - Immagini di RM dell'encefalo nel piano sagittale e coronale. L'area in giallo corrisponde all'attivazione della corteccia cingolata durante la visione di stimoli piacevoli (facce sorridenti) in a) soggetti sani e b) consumatori di cannabis. Si noti la diminuita attivazione della corteccia cingolata in questi ultimi (Gruber SA et al., 2009).



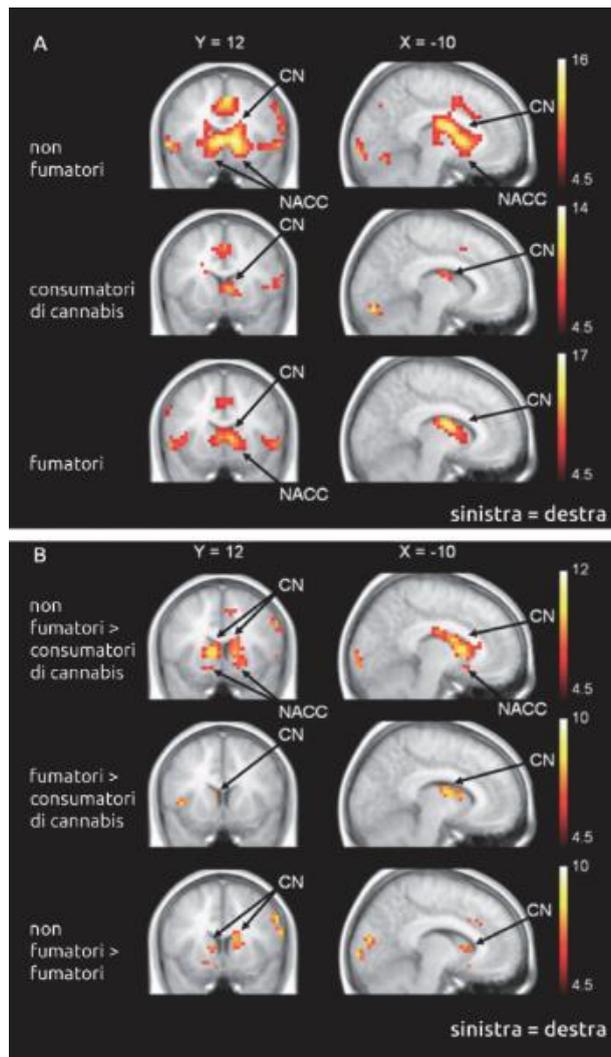
E' stata usata la risonanza magnetica funzionale (fMRI) per misurare l'attività cerebrale durante l'anticipazione della ricompensa in un compito ricompensa monetaria. I partecipanti allo studio sono stati suddivisi in 2 gruppi; 14 consumatori di cannabis (13 maschi), 14 fumatori (11 maschi) e 13 soggetti di controllo (11 maschi) sono stati confrontati in uno studio a lungo termine con controlli sani (Van Hell H et al., 2010). Una settimana prima della scansione RM, ai partecipanti è stato chiesto di non assumere alcol e cannabis. Il fumo di sigaretta è stato concesso, ad esclusione nelle 48 ore antecedenti l'esame RM. Sono stati raccolti campioni di sangue e di urine per escludere il consumo di cannabis, metadone, oppiacei, cocaina, amfetamine, benzodiazepine, barbiturici e alcol, pena l'esclusione dallo studio. Tutti i partecipanti hanno eseguito un compito di guadagno monetario (Monetary Incentive Delay task o MID) durante la scansione con fMRI. Il compito prevede di rispondere a uno stimolo (target) preceduto da uno stimolo di anticipazione

(cue). A ciascuna risposta corrisponde uno stimolo di feedback che indica un guadagno o una perdita (Figura 4). L'analisi del segnale BOLD dopo esame fMRI mostra nei consumatori di cannabis una ridotta attività cerebrale durante l'anticipazione della ricompensa, nel nucleo accumbens, rispetto ai controlli non fumatori ma non rispetto ai controlli fumatori di nicotina. I consumatori di cannabis hanno inoltre mostrato una ridotta attività cerebrale durante l'anticipazione alla ricompensa nel nucleo caudato, sia rispetto ai non fumatori sia rispetto ai controlli fumatori. Questi dati suggeriscono come la nicotina possa essere responsabile di alterazioni nell'attività neurale, in particolare di una ridotta attività cerebrale, nel nucleo accumbens in previsione di una ricompensa, mentre le alterazioni riscontrate nel nucleo caudato sono associate con il consumo di cannabis. I risultati dimostrano che l'uso cronico di cannabis e nicotina può provocare una risposta alterata nel cervello a stimoli gratificanti. Gli autori suggeriscono la necessità di compiere studi longitudinali prima del consumo di cannabis, in modo da poter escludere l'influenza di altre variabili (ad esempio, le caratteristiche preesistenti del soggetto) e scoprire se le differenze nel sistema di ricompensa dei soggetti tossicodipendenti siano una causa o una conseguenza dell'uso di sostanze e se siano o meno coinvolti altri fattori. I consumatori di cannabis mostrano delle alterazioni nel sistema cerebrale della ricompensa, del controllo motorio e cognitivo del comportamento che comprendono il nucleo caudato, il putamen, il talamo, il giro frontale superiore e inferiore, il giro paraippocampale (Figura 5). Questa ricerca rappresenta il primo studio che mostra qual è l'effetto dell'uso cronico di cannabis sul sistema di ricompensa dell'uomo, con importanti ripercussioni per malattie come la dipendenza, la depressione e la schizofrenia.

Figura 4 - Rappresentazione schematica del compito MID (Van Hell H et al., 2010).

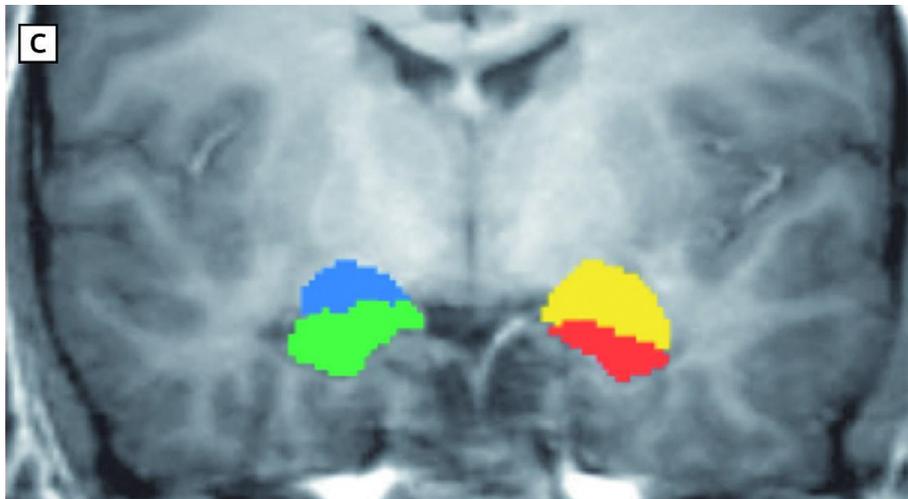


Figura 5 - Mappa di attivazione di gruppo durante il compito di gratificazione (soglia statistica $p < 0.05$ corretta per confronti multipli). A) Non consumatori, consumatori di cannabis e fumatori di nicotina. B) Non consumatori versus consumatori di cannabis, fumatori versus consumatori di cannabis, e non consumatori versus fumatori. CN= nucleo caudato nucleus, NACC=nucleo accumbens (Van Hell H et al., 2009).



Gli studi longitudinali o sugli effetti a lungo termine dell'uso di cannabis non sono molti. Yucel M e collaboratori (2008) hanno voluto verificare se l'uso prolungato e frequente di cannabis fosse associato ad anomalie anatomiche in due particolari regioni del cervello ricche di recettori cannabinoidi, l'ippocampo e l'amigdala (Figura 6). Il disegno "cross-sectional" dello studio ha permesso, utilizzando una risonanza magnetica ad alto campo (3.0 Tesla), di fare un'analisi dettagliata della struttura anatomica di queste due regioni sottocorticali. I partecipanti, 15 soggetti maschi (età media = 39,8 anni) forti consumatori di cannabis (più di 5 assunzioni al giorno) da lungo tempo (almeno 10 anni di utilizzo, età media di uso regolare della sostanza = 19,7 anni) sono stati sottoposti a RM presso l'unità ospedaliera di ricerca. Il gruppo di soggetti non doveva avere storia di poliassunzione da altre sostanze o malattie neurologiche/disturbo mentale e sono stati confrontati con 16 soggetti di controllo di pari età (età media 36,4 anni). I dati di RM sono stati utilizzati per ottenere misure volumetriche dell'ippocampo e dell'amigdala combinate con le misure tossicologiche del consumo di cannabis. Sono stati misurati anche la presenza di eventuali sintomi psicotici sotto soglia e la capacità di apprendimento. I consumatori abituali di cannabis mostrano una riduzione bilaterale del volume ippocampale e dell'amigdala (valore statistico $p < 0,001$), con una relativa e significativa ($p < 0,02$) maggiore riduzione dell'ippocampo (12% vs 7,1%). Le analisi di correlazione mostrano come il volume dell'ippocampo sinistro sia inversamente associato con l'esposizione cumulativa alla cannabis durante i precedenti dieci anni ($P = 0,01$) e la presenza di sintomi psicotici positivi sotto soglia ($P < 0,001$). La presenza di sintomi psicotici positivi sono inoltre associati all'esposizione cumulativa alla sostanza ($p = 0,048$). Nonostante i consumatori di cannabis mostrino una performance peggiore dei controlli nell'esecuzione di compiti di apprendimento verbale ($p < 0,001$), non c'è correlazione tra punteggio al test e il volume regionale del cervello in entrambi i gruppi. Questi risultati forniscono nuove prove sulle anomalie cerebrali collegate al consumo a lungo termine di cannabis in strutture come l'ippocampo e l'amigdala e confermano risultati simili ottenuti nella sperimentazione animale. Questi risultati dimostrano che l'uso quotidiano e intenso di cannabis, per lunghi periodi di tempo, può esercitare effetti negativi sul tessuto cerebrale e creare problemi alla salute mentale dell'individuo.

Figura 6 - L'amigdala e l'ippocampo sono state tracciate secondo il piano coronale dell'encefalo. Le misure volumetriche interessano l'amigdala destra (in blu) e l'amigdala sinistra (in giallo), l'ippocampo destro (in verde) e sinistro (in rosso) (Yucel M et al., 2008).



Dalla revisione fornita da Chang L e colleghi (2006), su studi di neuroimaging del cervello in consumatori di cannabis, emerge che nella maggior parte degli studi che hanno esaminato gli effetti acuti del THC (principio attivo della cannabis), è stata utilizzata la tecnica PET. Gli studi PET hanno dimostrato che somministrazioni di THC hanno come effetto cerebrale una maggiore attivazione delle regioni frontali, paralimbiche e del cervelletto. L'aumentata attivazione corrisponde ad un aumento del metabolismo cerebrale ampiamente correlato con gli effetti del farmaco sul piano comportamentale. Nonostante alcuni studi riportino risultati ambigui circa gli effetti neurotossici del consumo cronico di cannabis, esistono evidenze scientifiche dei cambiamenti strutturali sul cervello, sull'ossigenazione del sangue (con tecnica fMRI i consumatori cronici mostrano alterazioni del segnale BOLD) con effetti ascrivibili a fenomeni di neuroadattamento, in regioni cerebrali coinvolte nell'elaborazione di funzioni cognitive superiori. Non è ancora certo se e come questi cambiamenti micro e macro strutturali siano permanenti e/o reversibili con l'astinenza dalla sostanza.

Si è diffuso un forte interesse scientifico sulla permanenza dei deficit di attenzione e di memoria descritti in soggetti forti consumatori di cannabis. Alcuni ricercatori

si sono chiesti se tali effetti potessero essere reversibili dopo un'astinenza prolungata dalla sostanza. In particolare, non è chiaro se la reversibilità dei deficit cognitivi possa essere considerata un indice di mancata alterazione della droga sul funzionamento dei circuiti cerebrali oppure se, nonostante tali alterazioni, il cervello sia in grado di adattarsi ai cambiamenti indotti dalla sostanza. In uno di questi studi è stata misurata la variazione del segnale BOLD (stato di ossigenazione del sangue) mediante l'utilizzo di una Risonanza Magnetica funzionale (fMRI) in 24 consumatori cronici di marijuana (12 astinenti e 12 consumatori attivi) confrontati per età, sesso ed educazione e 19 soggetti di controllo. I partecipanti dovevano eseguire durante la scansione RM una serie di compiti di visuo-attentivi suddivisi per livelli di difficoltà. L'esame prevedeva inoltre la somministrazione di test neuropsicologici per la valutazione delle funzioni cognitive. I due sottogruppi di soggetti consumatori di cannabis (astinenti e consumatori attivi) non mostravano differenze nel modo di utilizzo della sostanza (frequenza, durata e età di primo utilizzo, consumo medio totale > 2000 assunzioni) o di esposizione totale stimata di Δ -9-tetraidrocannabinolo (THC) (media 168 ± 45 vs 244 ± 135 grammi). Nonostante le simili prestazioni ai test cognitivi e al compito visuo-attentivo rispetto ai soggetti di controllo, i consumatori di cannabis sia astinenti che attivi hanno mostrato una diminuita attivazione della corteccia prefrontale destra, della corteccia parietale dorsale e media e del cervelletto mediale, ma una maggiore attivazione in diverse regioni frontali, parietali e occipitali durante l'esecuzione del compito visuo-attentivo (Figura 7; soglia statistica pari a $p \leq 0,001$). Tuttavia, il segnale BOLD rilevato nella corteccia frontale destra e cerebellare mediale si normalizzava quando correlato alla durata dell'astinenza nel sottogruppo di consumatori. I consumatori attivi di cannabis, con test delle urine positivo per il THC, hanno invece mostrato una maggiore e più ampia attivazione delle regioni cerebrali frontali e del cervelletto mediale rispetto agli astinenti, suggerendo un maggiore utilizzo di circuiti neurali di riserva (effetto neuro adattativo). Tra le variabili considerate dallo studio, una precoce età di primo utilizzo della sostanza e una maggiore esposizione cumulativa al THC, si sono dimostrate correlate a segnali funzionali (BOLD) ridotti nella corteccia prefrontale mediale destra e nel cervelletto. Proprio questo pattern alterato di attivazione funzionale, in particolare delle aree coinvolte nel processo attentivo, e l'ipoattivazione del cervelletto

suggerisce processi neuro adattativi o addirittura alterati processi di sviluppo cerebrale nei consumatori cronici di marijuana (Figura 8). Questi cambiamenti potrebbero essere legati a fenomeni di alterazione indotti dalla cannabis stessa a livello del volume/flusso ematico cerebrale o dei recettori cannabinoidi (CB1). La maggior attivazione neurale registrata nei consumatori attivi, rispetto ai soggetti astinenti, dimostra la presenza di uno stato neuro adattativo cerebrale durante il consumo attivo di marijuana. Le conclusioni della ricerca suggeriscono come le modifiche funzionali indotte dalla sostanza possano essere reversibili dopo un periodo prolungato di astinenza dal consumo della sostanza.

Figura 7 - Mappe funzionali di confronto statistico parametrico delle variazioni del segnale BOLD in soggetti astinenti dalla marijuana (THC-), in consumatori attivi (THC+) e in non consumatori. Le aree in arancione mostrano il circuito neurale attentivo e l'effetto del carico attentivo. Abbreviazioni: DLPFC: corteccia prefrontale dorsolaterale; IFG: giro frontale inferiore; MFG: giro frontale medio; SFG: giro frontale superiore; PPC: corteccia parietale posteriore; DMPL: lobulo parietale dorsomediale; MT/V5: area di riconoscimento del movimento (Chang L et al., 2006).

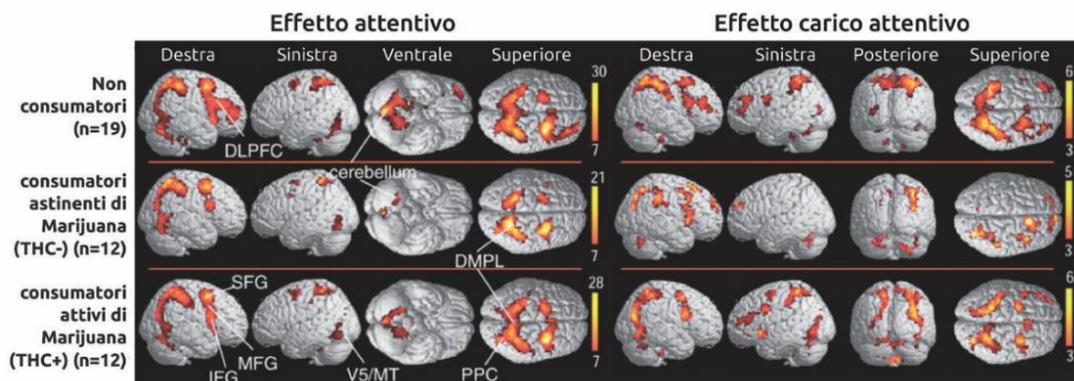
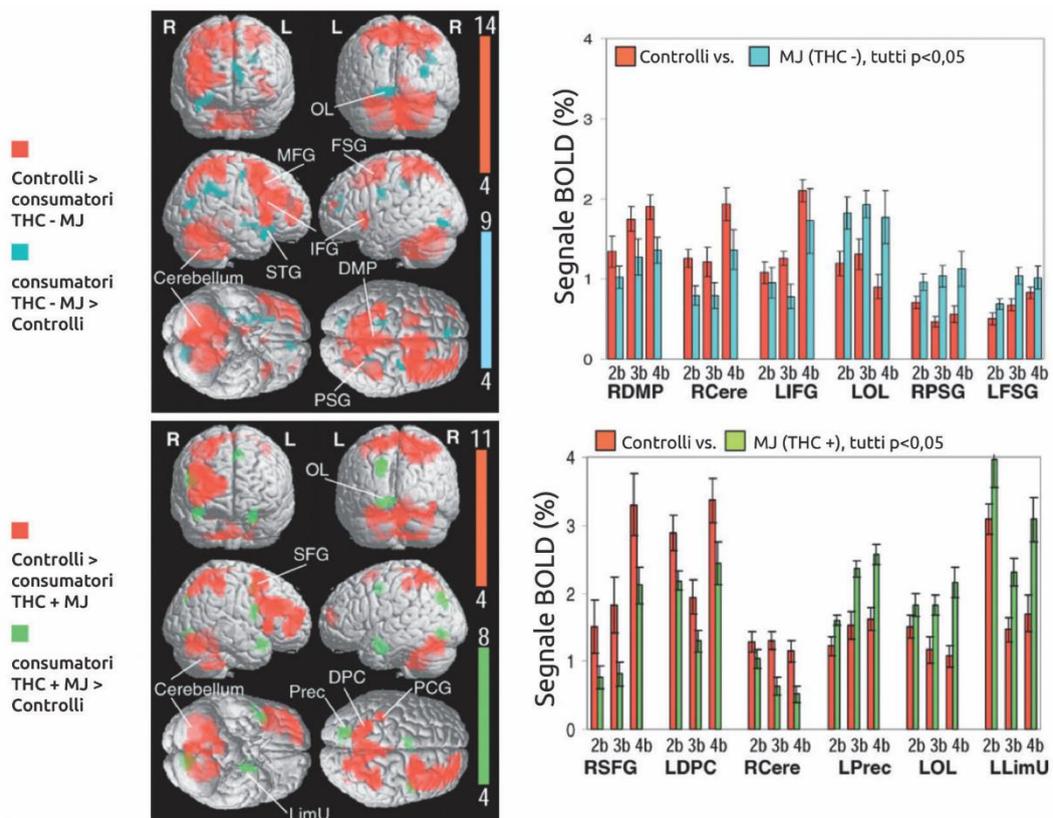


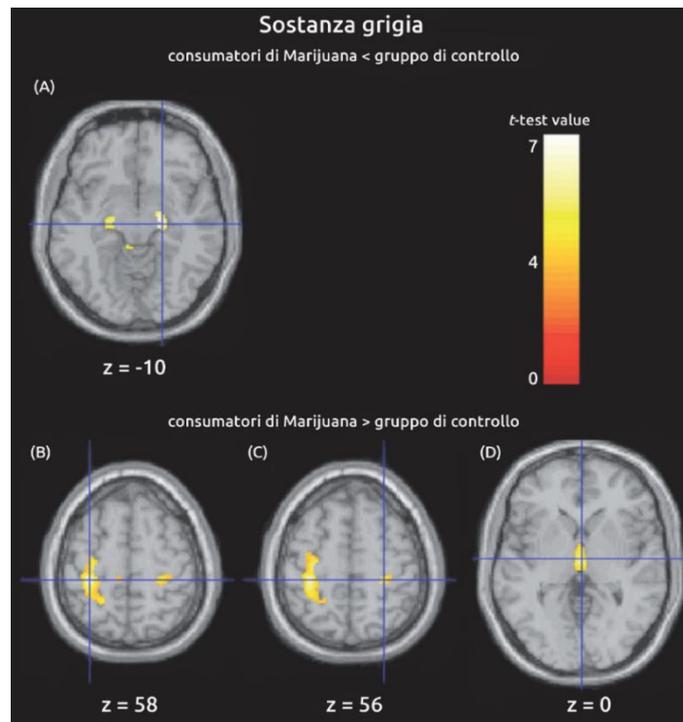
Figura 8 - A sinistra: ricostruzione tridimensionale delle mappe di attivazione funzionale del circuito attentivo nel confronto tra gruppi (P -corretto < 0.005 , dimensione dei cluster: 25 voxels; livello del valore $T > 4.72$; P -non corretto < 0.0001 all'interno dei cluster significativi). Entrambi i gruppi che hanno utilizzato cannabis mostrano una riduzione funzionale del normale circuito attentivo, specialmente nelle regioni parieto-dorsali, nella corteccia prefrontale dorsolaterale e inferiore destra e nel cervelletto medialmente (in rosso).

Inoltre, i consumatori di cannabis (sia attivi, sia astinenti) rispetto ai non consumatori, mostrano l'attivazione di piccole aree al di fuori della comune rete attentiva (aree in blu per gli astinenti e aree in verde per i consumatori attivi). A destra: i grafici a barre mostrano le misure delle regioni d'interesse (ROI) come variazione di segnale BOLD (in percentuale) dove esiste una differenza significativa di gruppo ($P < 0.05$) per l'effetto attentivo. In ciascun grafico, i primi 3 gruppi di barre mostrano le regioni dove i consumatori di cannabis (marijuana, MJ) (barre blu o verdi) mostrano una minor attivazione rispetto ai controlli (barre rosse), mentre gli ultimi 3 gruppi di barre mostrano dove i soggetti MJ mostrano una maggiore attivazione dei controlli. Abbreviazioni: R = destra; L = sinistra; MFG: giro frontale medio; IFG: giro frontale inferiore; Cere: cervelletto (declive posteriore); PCG: giro post-centrale; SFG: giro frontale superiore; OL: giro occipitale linguale; PSG: subgiro parietale; DMP: giro parietale dorso mediale; Prec: precuneo; DPC: corteccia parietale dorsale; LimU: uncus limbico; FSG: subgiro frontale; STG: giro temporale superiore (Chang L et al., 2006).



Diversi studi di neuroimaging si sono occupati dell'analisi morfologica della struttura cerebrale al fine di rilevare eventuali alterazioni anatomiche nei consumatori della sostanza. Una tecnica di RM che permette la misurazione della struttura cerebrale è nota come Voxel-Based Morphometry (VBM) ed è stata spesso utilizzata per confrontare pattern cerebrali differenti. In uno studio americano (Matochik JA et al., 2005), utilizzando tale metodica, è stata riscontrata un'alterata composizione del tessuto cerebrale in consumatori cronici di cannabis. Il gruppo di consumatori era costituito da 11 soggetti, la cui volumetria cerebrale è stata confrontata con un gruppo di 6 soggetti non consumatori. I partecipanti allo studio erano tutti maschi. Dopo la scansione RM sono state ottenute mappe morfometriche della struttura cerebrale di ciascun soggetto e applicati confronti statistici tra i due gruppi, al fine di determinare eventuali differenze nella distribuzione e densità di sostanza grigia e bianca nel tessuto cerebrale. Le analisi hanno mostrato che rispetto ai non consumatori, i consumatori di marijuana hanno una minor densità di sostanza grigia (in un cluster di voxel) nel giro paraippocampale destro (significatività statistica pari a $p < 0,0001$), e una maggiore densità in prossimità del giro precentrale e del talamo destro bilateralmente ($P < 0,04$). I consumatori di cannabis hanno mostrato inoltre una ridotta densità di materia bianca nel lobo parietale sinistro ($p = 0,03$), e una maggiore densità della struttura paraippocampale e del giro fusiforme sinistro rispetto ai non consumatori ($P < 0,002$). La maggior quantità di marijuana consumata (in anni) è risultata inoltre la variabile maggiormente correlata con una maggiore densità di sostanza bianca nel giro precentrale sinistro ($P = 0,045$). I risultati dello studio rappresentano prove aggiuntive delle differenze strutturali presenti nel cervello di consumatori cronici di cannabis, e individua le regioni coinvolte nelle alterazioni.

Figura 9 - Mappe di attivazione funzionale secondo il piano trasversale. Clusters (A): giro paraippocampale, (B) e (C): giro precentrale, (D): talamo. Le immagini seguono l'orientamento neurologico (il lato sinistro corrisponde al lato destro). Soglia statistica stimata con $P < 0.001$. La barra a destra su scala colorimetrica indica il valore di t-test (Matochick JA et al., 2005).



In uno studio pilota di Gruber SA et al.,(2005), è stata investigata la capacità di elaborazione dei processi inibitori in fumatori di marijuana mediante utilizzo delle neuroimmagini. Le indagini neuropsicologiche sui tossicodipendenti hanno finora riportato deficit delle attività neurali mediate, in particolare, dal sistema esecutivo frontale, incluse le funzioni associate con l'inibizione del comportamento e il processo decisionale. Le funzioni cognitive di ordine superiore e le componenti esecutive coinvolte nella capacità di elaborazione decisionale (decision making) includono l'attenzione selettiva e la memorizzazione a breve termine delle informazioni, l'inibizione della risposta a informazioni irrilevanti, la capacità di risposta alle informazioni pertinenti, l'auto-monitoraggio delle prestazioni, e l'adattamento del comportamento in base al cambiamento delle contingenze interne ed esterne, al fine di raggiungere l'obiettivo preposto. Grazie agli studi neuropsicologici è noto il

ruolo dei sistemi cerebrali frontali nell'elaborazione della capacità decisionale. Evidenze scientifiche hanno dimostrato disfunzioni del sistema esecutivo e cambiamenti strutturali del cervello in soggetti che fanno uso di droghe, è possibile quindi ipotizzare deficit decisionali in tali individui. Nello studio pilota di Gruber sono state somministrate due tecniche di RM, la fMRI e l'imaging del tensore di diffusione (DTI) in fumatori cronici di cannabis e soggetti di controllo. Durante la scansione i soggetti hanno eseguito una variante del compito di Stroop, un test solitamente utilizzato per misurare la capacità inibitoria ad una risposta irrilevante. I fumatori di marijuana hanno mostrato una ridotta attivazione del giro cingolato in punti focali della regione anteriore e una iperattivazione della corteccia cingolata mediale rispetto ai controlli, nonostante entrambi i gruppi siano stati in grado di eseguire normalmente il compito richiesto. Il gruppo di controllo ha inoltre dimostrato durante la condizione di interferenza dello stimolo, un aumento dell'attività cerebrale all'interno della corteccia pre-frontale dorsolaterale destra (DLPFC), mentre i fumatori di cannabis hanno dimostrato una più diffusa e bilaterale attivazione della DLPFC (Figura 10). Allo stesso modo, anche se entrambi i gruppi hanno svolto bene il compito, i fumatori di cannabis hanno commesso più errori rispetto ai controlli durante la condizione di interferenza (richiesta di inibizione della risposta), che si sono dimostrati associati all'attivazione di differenti regioni cerebrali rispetto ai soggetti di controllo.

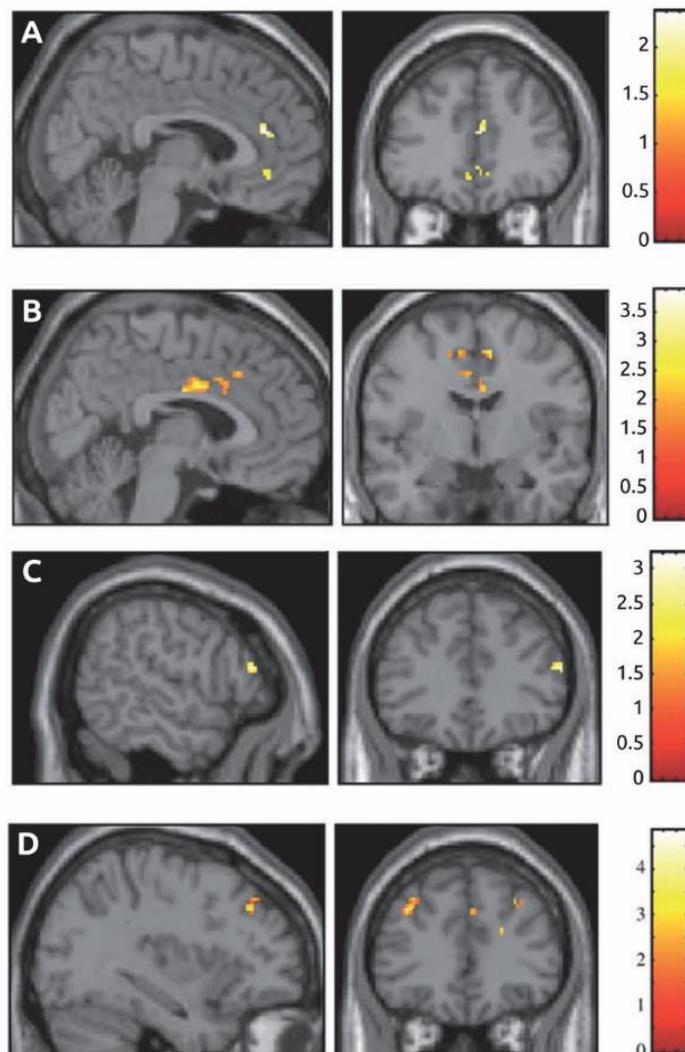
Dai risultati dello studio possiamo dedurre che i fumatori di cannabis dimostrano un diverso pattern di risposta funzionale cerebrale e commettono più errori durante la condizione di interferenza nel compito di Stroop rispetto ai controlli, nonostante simili prestazioni al test. Inoltre, le analisi con DTI non fanno rilevare alterazioni della coerenza direzionale dei tratti di fibra (anisotropia frazionaria, FA) nelle regioni frontali, in particolare nel ginocchio e splenio del corpo calloso e nella corteccia cingolata anteriore (ACC), ma un notevole incremento della diffusività media (MD) nei fumatori di marijuana rispetto ai controlli.

Nel complesso, i risultati di questo studio indicano differenze significative nell'ampiezza e nell'intensità del segnale BOLD specialmente nelle regioni frontali (cingolo anteriore e DLPFC) durante l'esecuzione del test di Stroop durante la condizione di interferenza, nei fumatori cronici di marijuana rispetto ai controlli. Inoltre,

nonostante il gruppo di fumatori cronici fosse in grado di svolgere abbastanza bene il test, essi utilizzano diversi circuiti neuronali rispetto ai soggetti di controllo per svolgere lo stesso compito.

I risultati di questo studio sono coerenti con l'ipotesi che i tossicodipendenti presentano una alterata funzionalità dei circuiti normali frontali durante l'esecuzione di compiti che coinvolgono la capacità di inibizione e monitoraggio delle prestazioni, funzioni in grado di influenzare la capacità di prendere decisioni.

Figura 10 - Attivazione della ACC durante l'esecuzione del compito di Stroop (random effects t test, $P < .05$) nel confronto tra soggetti di controllo e fumatori di cannabis (A) controlli versus fumatori di cannabis e (B) fumatori di cannabis versus controlli. Durante il compito di Stroop i controlli dimostrano una maggiore attività della parte anteriore della corteccia cingolata, mentre i fumatori mostrano un maggior reclutamento della parte mediale della corteccia cingolata. Le immagini seguono l'orientamento neurologico (lato destro = lato destro). La barra su scala colorimetrica a lato di ciascuna immagine raffigura il valore sopra soglia della statistica utilizzata nell'analisi del segnale (SPM{t}). Attivazione della DLPFC activation durante l'esecuzione del compito di Stroop (random effects t test, $P < .05$) nel confronto tra soggetti di controllo e fumatori di marijuana (A) controlli versus fumatori di marijuana e (B) fumatori di marijuana versus controlli. Durante il compito di Stroop i controlli dimostrano un'attivazione maggiormente lateralizzata verso l'emisfero destro, mentre i fumatori di cannabis mostrano un'attivazione più diffusa e bilaterale (Gruber SA et al., 2005).



In uno studio con PET (O15) è stata misurata l'attività cerebrale metabolica durante l'esecuzione di un compito cognitivo in alcuni individui fumatori cronici di cannabis in astinenza dall'assunzione della sostanza. Obiettivo della ricerca è stato verificare la presenza di eventuali alterazioni cerebrali persistenti in grado di portare a deficit del funzionamento cognitivo. Per tale motivo, i ricercatori hanno utilizzato una versione modificata del compito di Stroop, in 11 consumatori cronici di marijuana e 11 soggetti di controllo non consumatori (Eldreth DA et al., 2004). Il gruppo di consumatori era stato scelto tra quelli che utilizzavano marijuana da almeno due anni, consumando la sostanza circa quattro volte alla settimana e bevendo meno di 13 drink alcolici alla settimana.

Dall'esame delle urine si è accertato, in tali soggetti, l'astinenza dalla cannabis da circa 25 giorni. Nonostante l'astinenza, i consumatori presentano specifiche alterazioni delle funzioni cognitive esecutive (ECF), così come rilevato a livello metabolico.

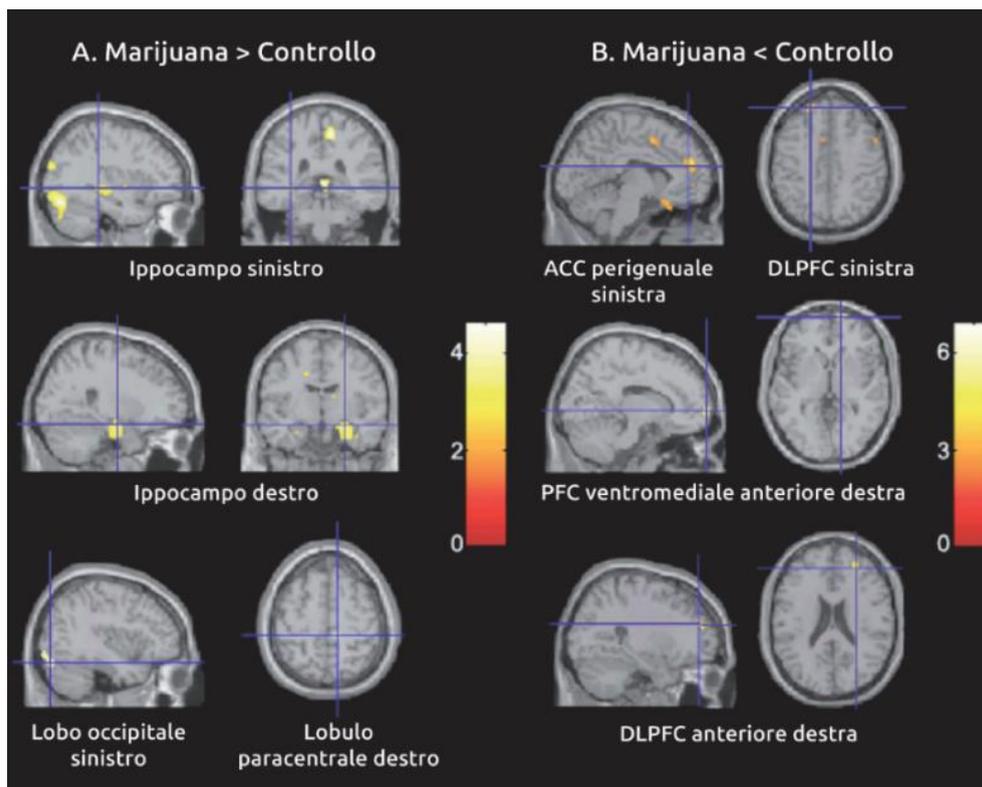
Nonostante la mancata differenza di prestazione al compito di Stroop tra i due gruppi, i consumatori di cannabis mostravano a livello cerebrale una ipoattività della corteccia cingolata anteriore (ACC) sinistra e della corteccia prefrontale laterale sinistra (DLPFC) e un'iperattività funzionale dell'ippocampo bilateralmente, rispetto al gruppo di confronto. E' possibile che l'anomalia funzionale riscontrata a livello della ACC perigenuale sinistra e della DLPFC nei consumatori di cannabis si possa attribuire all'attività compensatoria di altre aree come l'ippocampo, il lobo paracentrale destro (BA 6) e il lobo occipitale sinistro.

Il lobulo paracentrale destro, più attivo nei consumatori di cannabis, è solitamente coinvolto nelle generali operazioni di memoria di lavoro, mentre la corteccia prefrontale dorso laterale, maggiormente attiva nel gruppo di controllo, è conosciuta per essere coinvolta nel monitoraggio delle operazioni mentali (Cabeza et al., 2002).

L'ippocampo, anch'esso attivato maggiormente nei consumatori di cannabis, mostra un incremento di rCBF rispetto al gruppo di controllo indicando un simile meccanismo compensatorio di funzionalità cerebrale. I risultati dello studio suggeriscono che i consumatori di marijuana presentano persistenti alterazioni metaboliche nelle regioni del cervello coinvolte nel circuito delle ECF.

Gli autori spiegano che questi risultati indicando il possibile ruolo di un'alternativa rete neurale che, nei consumatori di cannabis, rappresenta un meccanismo di compensazione necessario allo svolgimento di un compito cognitivo come lo Stroop. Le differenze di attività cerebrale tra due gruppi di studio possono fornire un'indicazione all'evoluzione di comportamenti disadattivi, che hanno come comune denominatore deficit delle funzioni esecutive, come riscontrato in persone con dipendenza da sostanze stupefacenti e disturbi neuropsichiatrici.

Figura 11 - Mappe delle differenze di gruppo nell'attivazione cerebrale durante esecuzione del compito di Stroop (versione modificata), in fumatori di cannabis (MJ) e gruppo di controllo. Le immagini sono orientate secondo la convenzione neurologica (lato destro = lato destro). (A) Soggetti MJ mostrano una maggiore attivazione rispetto ai controlli, dell'ippocampo sinistro (coordinate del picco di segnale $x=34, y=32, z=2$) e destro (coordinate del picco di segnale $x=26, y=10, z=15$), del lobo occipitale sinistro [BA18,19] (coordinate del picco di segnale $x=38, y=80, z=13$) e del lobulo paracentrale destro [BA6] (coordinate del picco di segnale $x=12, y=28, z=55$) durante l'esecuzione del compito di Stroop (B) Soggetti MJ mostrano una minor attivazione, rispetto al gruppo di controllo, della ACC perigenuale sinistra [BA32] (coordinate del picco di segnale $x=6, y=45, z=16$), della DLPFC sinistra [BA8, 9] (coordinate del picco di segnale $x=20, y=46, z=38$), la PFC ventromediale anteriore destra [BA10] (coordinate del picco di segnale $x=14, y=66, z=3$) e della DLPFC anteriore destra [BA10] (coordinate del picco di segnale $x=28, y=46, z=18$) durante l'esecuzione del compito di Stroop (Eldreth DA et al., 2004).



Alcuni ricercatori (Kanayama G et al., 2004) hanno voluto investigare una particolare capacità mentale, la memoria di lavoro, mediante fMRI in soggetti che fanno uso cronico di cannabis, per misurare e localizzare le possibili alterazioni nel circuito neurale necessario alla memorizzazione. Molti studi hanno documentato deficit neuropsicologici nella memoria di lavoro tra gli ultimi consumatori cronici di cannabis.

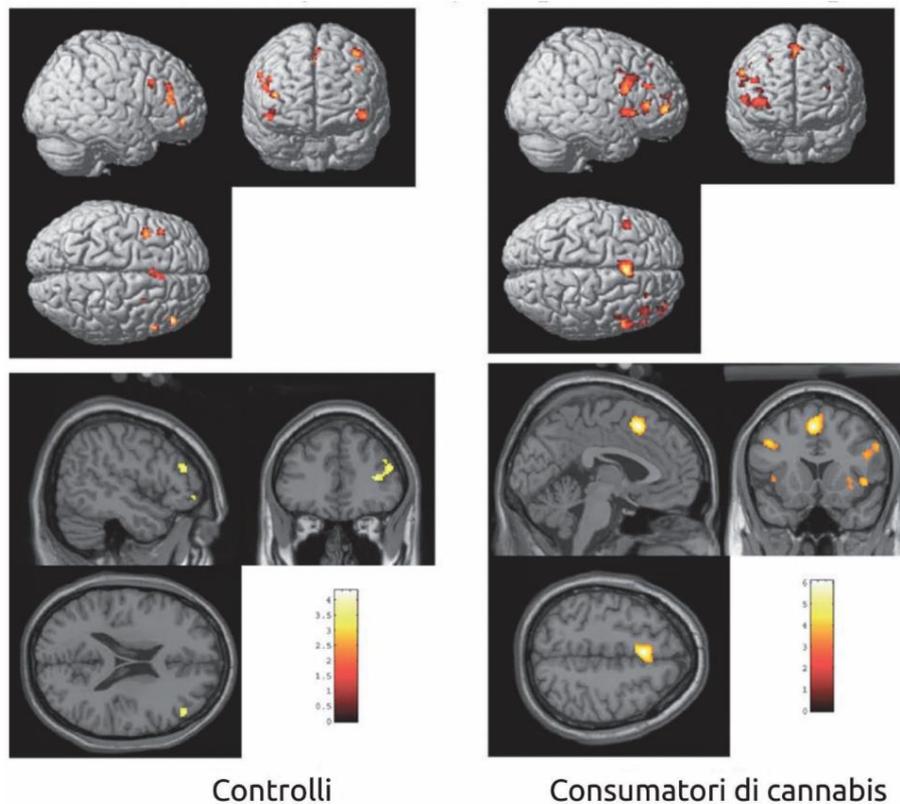
Gli autori hanno utilizzato un compito di memoria spaziale e hanno somministrato il test a 12 consumatori cronici di cannabis sottoponendoli alla scansione di fMRI in due momenti di tempo diversi, rispettivamente 6 e 36 ore dopo l'ultimo uso. Contemporaneamente, sono stati sottoposti allo stesso protocollo 10 soggetti di controllo. L'attivazione cerebrale regionale è stata analizzata e confrontata tra i due gruppi mediante analisi statistica SPM.

L'analisi mostra, nei consumatori di cannabis, una maggiore attivazione delle regioni cerebrali tipicamente utilizzate per le attività spaziali dalla memoria di lavoro (come la corteccia prefrontale e il cingolo anteriore), oltre ad altre regioni in genere non coinvolte durante compiti di memoria spaziale (come ad esempio le regioni sotto-corticali dei gangli della base).

Questi risultati sono stati riconfermati anche quando è stata inserita nell'analisi statistica dei confronti come covariata l'età dei soggetti. L'attivazione funzionale del cervello ha mostrato poca o nessuna correlazione con gli anni di istruzione dei soggetti, il quoziente intellettivo verbale, le assunzioni occasionali di cannabis, o i livelli urinari della sostanza al momento della scansione. Anche in questa ricerca come in precedenti studi, i consumatori di cannabis mostrano una maggiore e più diffusa attività cerebrale rispetto ai controlli durante l'esecuzione di compiti di memoria di lavoro spaziale.

Questi risultati suggeriscono che il consumo recente di cannabis può portare a lievi deficit neurofisiologici che inducono ad un lavoro cerebrale di "compensazione", evidente da un punto di vista funzionale con il reclutamento di aree additive che vengono coinvolte in circuiti cerebrali che solitamente non intervengono per il processamento di quel tipo di informazione, ma che risultano necessari alla riuscita del compito richiesto nei soggetti con anomalie cerebrali dato dall'assunzione della sostanza.

Figura 12 - Aree di massima attivazione cerebrale durante il compito di memoria spaziale (condizione di “short-delay response” versus “percezione del compito”) in soggetti di controllo (a sinistra) e forti consumatori di cannabis (a destra). Questi ultimi presentano una più estesa e prominente attivazione cerebrale rispetto ai soggetti di controllo, ben visibile sia mediante sovrapposizione delle mappe funzionali sulle ricostruzioni tridimensionali del cervello (in alto) sia sulle immagini di RM lungo il piano assiale, coronale e sagittale (in basso). Le barre colorimetriche ai lati delle immagini indicano il maggior reclutamento funzionale nei fumatori di cannabis, con diversi livelli di attivazione tra i gruppi; il colore giallo corrisponde ad un valore T di circa 3.5 per i soggetti di controllo, mentre il valore di T è di 5.0 per i fumatori di cannabis (Kanayama G et al., 2004).



Gli effetti sul cervello del consumo frequente di cannabis sono stati studiati mediante tecnica PET. Nello studio di Block RI (2002), l'utilizzo della PET ha permesso di visualizzare i cambiamenti di flusso ematico cerebrale (CBF) in consumatori abituali di cannabis, confrontando il loro metabolismo sanguigno con quello di alcuni soggetti di controllo non consumatori della sostanza. I ricercatori hanno ana-

lizzato in particolare il flusso ematico cerebrale regionale (rCBF) nelle zone cerebrali coinvolte nella capacità di memorizzare dopo ventisei o più ore di astensione dall'assunzione. Le immagini PET dei consumatori di cannabis in astinenza hanno mostrato, rispetto ai soggetti di controllo, una riduzione del flusso sanguigno nella corteccia prefrontale, e un aumento dello stesso nel cervelletto, con un'alterata localizzazione della distribuzione del flusso sanguigno a livello dell'ippocampo. Inoltre, i soggetti consumatori di cannabis sottoposti ad un compito a prove multiple per l'apprendimento di una lista di parole, hanno richiesto 2,7 presentazioni in più di parole durante l'apprendimento iniziale e 3,1 presentazioni in più durante le presentazioni successive di ri-apprendimento, rispetto ai soggetti di controllo. Queste difficoltà nella memorizzazione sono state supportate dalle immagini PET che hanno dimostrato una differenza dell'attività metabolica cerebrale nei consumatori di cannabis rispetto ai controlli, specialmente nelle aree coinvolte nella codifica della memoria episodica. Nelle prove di ri-apprendimento, rispetto ai soggetti di controllo, i consumatori di marijuana sembrano contare maggiormente sulla capacità della memoria a breve termine ricordando il 23% in più di parole alla fine di un elenco, ma il 19% di parole in meno se situate a metà della lista. Questi risultati indicano un'alterazione delle funzioni cerebrali, in particolare del sistema di memorizzazione, nei consumatori abituali di marijuana che si mantiene anche dopo un mese circa di astinenza dalla sostanza.

Figura 13 - Immagini di RM secondo il piano assiale (prima fila) e sagittale (seconda fila) dei cambiamenti del rCBF mediante analisi randomizzata. I pannelli A–B illustrano la diminuzione del rCBF nella corteccia prefrontale dorsolaterale in fumatori di marijuana (rispetto ai soggetti di controllo) misurata durante l'esecuzione di un compito di recupero dell'informazione mestica (ricordo di una lista di parole). Il pannello C mostra un incremento del rCBF a livello del cervelletto nei fumatori di marijuana durante il compito. In ciascun pannello è indicata mediante una croce l'area di diversa attivazione tra i gruppi (BA 10/11/46, BA 46, e il nucleo dentato; rispettivamente i punti 1, 9, e 13.). Le diverse colorazioni delle aree corrispondono a diversi valori del test t per la validità statistica (vedere a lato la barra colorimetrica). Le immagini seguono l'orientamento radiologico (destra = sinistra). Abbreviazioni: DL = dorsolaterale, M = mediale, e V = ventrale): 3 = cervelletto (verme anteriore); 4 = giro temporale superiore (BA 22); 6 = area di Wernicke (BA 40); 8 = giro temporale superiore (BA 22); 10 = DL corteccia prefrontale (BA 8); 11 = area di Wernicke (BA 40); 12 = DL/V corteccia prefrontale (BA 10/11/46); 14 = cervelletto (verme posteriore); 15 = globo pallido/putamen; 2 = claustrum/putamen; 5 = cingolato posteriore /precuneo (BA 31); 7 = corteccia motoria (BA 4) (Block RI et al., 2002).

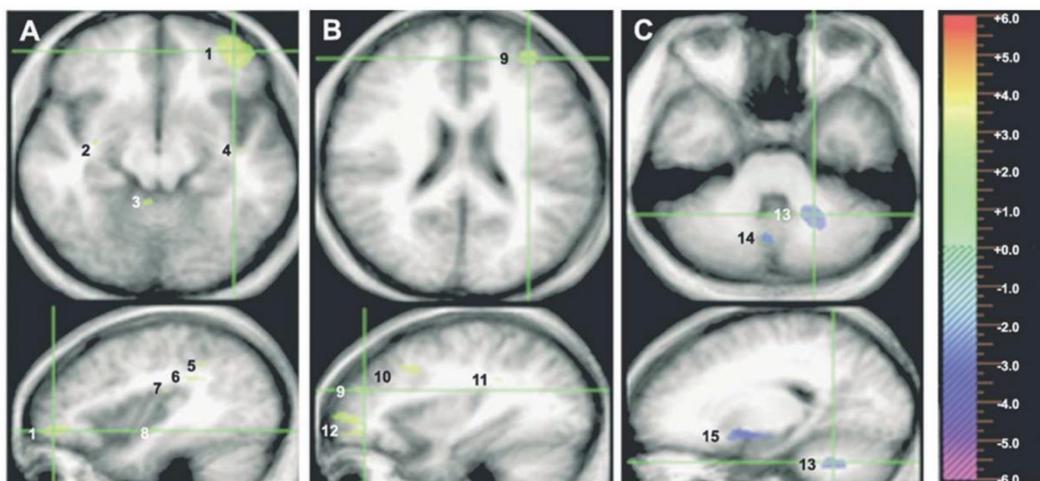
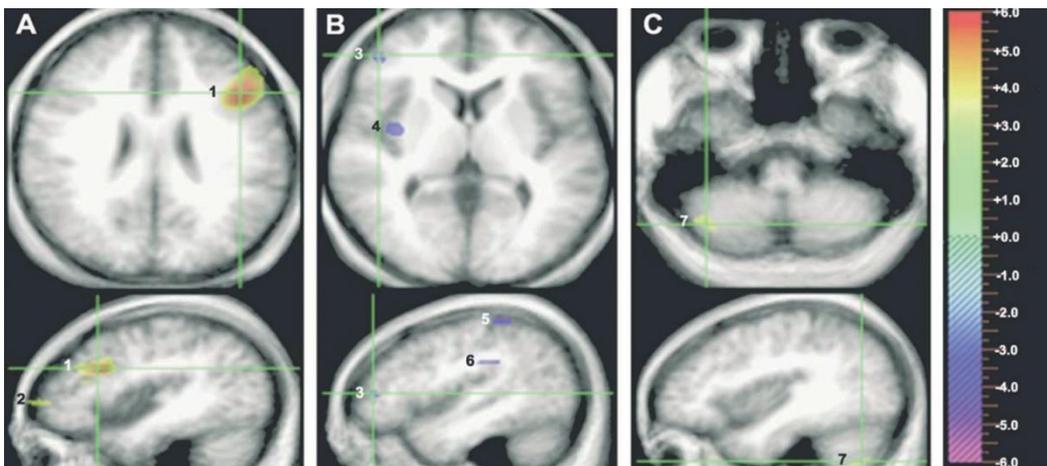


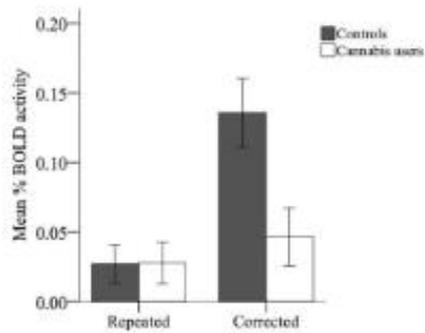
Figura 14 - I cambiamenti di rCBF osservati mediante analisi di Worsley, rispettivamente per consumatori di cannabis e soggetti di controllo. Nella scala colorimetrica di destra i valori positivi di t rappresentano l'aumento del rCBF il compito di memoria, rispetto al compito di controllo. Le differenze illustrate nelle figure e indicate dal punto di intersezione sono localizzate nella corteccia prefrontale dorso laterale (pannello A-B) e nel cervelletto (pannello C). Il pannello A mostra l'aumento di rCBF durante il ricordo di una nuova lista di parole (rispetto al compito di controllo) nei soggetti di controllo nell'area BA 9 di sinistra e nell'area di Broca (BA 44) (punto 1). Il pannello B mostra la diminuzione di rCBF durante il ricordo di una vecchia lista di parole nei consumatori di mari cannabis nell'area BA 46 (punto 3). Il pannello C mostra la diminuzione di rCBF durante il ricordo di una nuova lista di parole nei consumatori di marijuana nel cervelletto inferiore e posteriore destro (punto 7). Le differenze di attivazione, in aggiunta a quelle indicate dalla linea di intersezione, sono usando l'abbreviazione DL= dorsolaterale: 2 = DL prefrontale (BA 10); 4 = insula; 5 = area di Wernicke (BA 40); 6 = area di Wernicke (BA 40). Tutte le aree sono state considerate attive se > 50 voxels (Block RI et al., 2002).



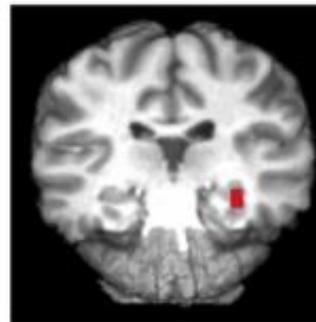
Alterazioni cerebrali nei consumatori di cannabis sono state riscontrate anche da uno studio che ha messo a confronto adulti consumatori e non (età media 22-23 anni) nella capacità di apprendimento, misurando i livelli di attività cerebrale nella corteccia cingolata anteriore e nell'ippocampo (Carey SE et al., 2015). L'indagine ha evidenziato tra i consumatori una ridotta attività cerebrale in quelle aree collegate ad una minor capacità di apprendimento dagli errori.

Figura 15 – Le barre rappresentano la percentuale media di attività BOLD per ogni gruppo durante gli errori ripetuti e corretti. Le barre di errore rappresentano l'errore standard della media. I coordinati MNI per ogni regione sono indicati a fianco del nome di ciascun ROI funzionalmente definito. Le sezioni di cervello mostrano le immagini a seconda della coordinata x, y o z. La sezione in B2 rappresenta una composizione della corteccia cingolata anteriore dorsale di destra e di sinistra (dACC) sovrainposta al medesimo emisfero 8alla coordinata x +4). In rosso la dACC destra; in blu la dACC sinistra in B2 e C2 (Carey SE et al., 2015).

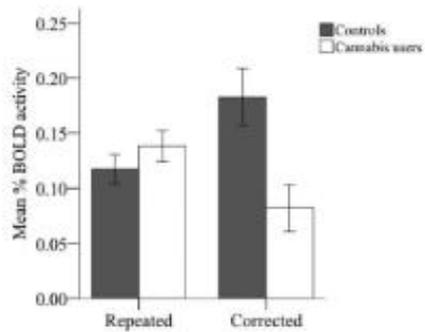
A1. Left hippocampus (-31 -22 -13)



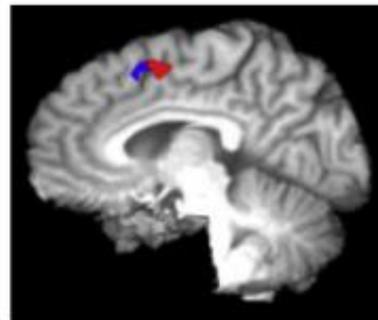
A2. Left hippocampus (coronal)



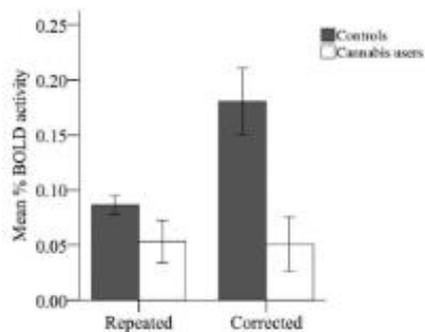
B1. Left dACC (-4 4 54)



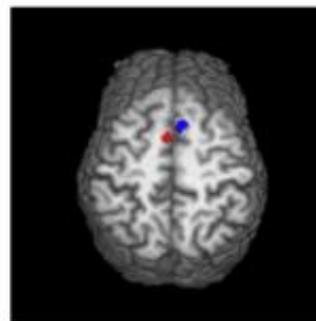
B2. Left and right dACC (sagittal)



C1. Right dACC (7 13 52)



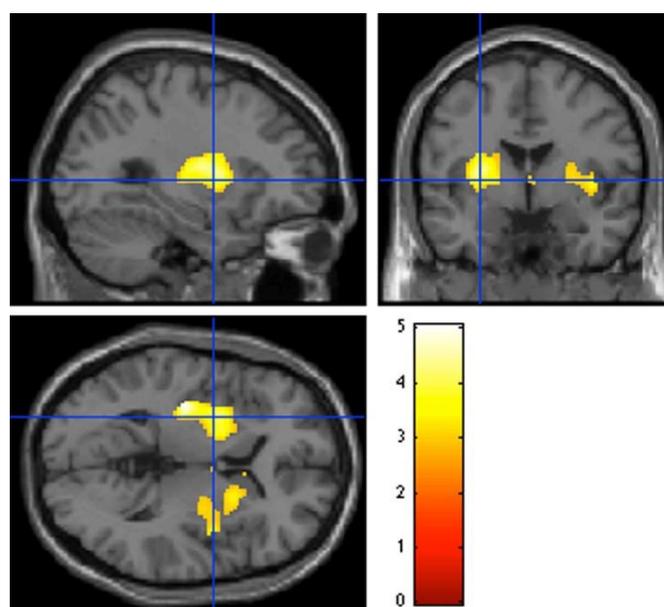
C2. Left and right dACC (axial)



Ancora, in uno studio di follow up di 25 anni, gli scienziati hanno messo a confronto 3 domini della funzione cognitiva (memoria verbale, velocità di linguaggio e funzione esecutiva) in 3 gruppi composti da persone tra i 18 ed i 30 anni: a) attuali consumatori di cannabis; b) persone che avevano consumato cannabis ma che hanno smesso; c) persone che non hanno mai fatto uso della sostanza. I ricercatori hanno riscontrato che gli attuali consumatori di cannabis mostravano una memoria verbale ed una velocità di linguaggio ridotte rispetto agli altri 2 gruppi. Inoltre, anche quando il gruppo degli attuali consumatori veniva escluso dal paragone, il gruppo di soggetti che avevano fatto uso di cannabis in passato presentava punteggi comunque inferiori rispetto al gruppo dei non consumatori (Auer R et al., 2016).

Infine, in uno studio che ha esaminato le funzioni cerebrali tra i consumatori cronici di cannabis e quelli non consumatori (età media 21-33 anni), gli investigatori hanno riscontrato alterazioni nel rilascio della dopamina nello striato che correlano con deficit della performance neuro-cognitiva, in particolare per la memoria e l'attenzione (An de Giessen E et al., 2016).

Figura 16 – Analisi Voxel che mette a confronto il Δ BPND tra i gruppi. Erano presenti due cluster con un Δ BPND significativamente differente tra il campione dei consumatori cronici (CD) ed il campione di controllo (HC) (es. maggior spostamento in HC rispetto a CD): uno nel putamen sinistro FWE-corretto $p=0.002$; dimensione del cluster = 1403 voxel; picco voxel a MNI (-36, -18,2), e uno principalmente nel putamen destro con alcune sovrapposizioni del caudato precommisurale, FWE-corretto $p=0.02$, dimensione del cluster = 711 voxel, picco del voxel a MNI(40,-2,2). La barra colorata mostra i valori in t_{21} (An de Giessen E et al., 2016).



Bibliografia

An de Giessen E, Weinstein JJ, Cassidy CM, et al. Deficits in striatal dopamine release in cannabis dependence. *Mol Psychiatry*. 2016 Mar 22

Auer R, Vittinghoff E, Yaffe K, et al. Association between lifetime marijuana use and cognitive function in middle age: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA Intern Med*. 2016;176(3):352–361

Block RI, O’Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Boles Ponto LL, Ghoneim MM, Arndt S, Ehrhardt JC, Hurtig RR, Watkins GL, Hall JA, Nathan PE, Andreasen NC, 2000. Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. *NeuroReport* 11, 149– 753

Block RI, O’Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Boles Ponto LL, Ghoneim MM, Arndt S, Hurtig RR, Watkins GL, Hall JA, Nathan PE, Andreasen NC, 2002. Effects of frequent marijuana use on memory-related regional cerebral blood flow. *Pharmacol., Biochem., Behav.* 72, 237–250

Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL (2002) Dose-related neurocognitive effects of marijuana use, *Neurology* 59:1337–1343

Bouaboula M, Poinot-Chazel C, BourrieÂ B, Calandra B, Rinaldi-Carmona M, Le Fur G and Casellas P (1995) Activation of mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. *Biochem J* 312:637-641

Bouaboula M, Poinot-Chazel C, Marchand J, Canat X, BourrieÂ B, Rinaldi-Carmona M, Calandra B, Le Fur G and Casellas P (1996) Signalling pathway associated with stimulation of CB2 peripheral cannabinoid receptor. Involvement of both mitogen-activated protein kinases and induction of Krox-24 expression. *Eur J Biochem* 237:704-711

Cabeza R., Dolcos F., Graham R., Nyberg L., 2002. Similarities and differences in the neural correlates of episodic memory retrieval and working memory. *NeuroImage* 16, 317–330

Carey SE, Nestor L, Jones J, et al. Impaired learning from errors in cannabis users: dorsal anterior cingulate cortex and hippocampus hypoactivity. *Drug Alcohol Depend.* 2015 Oct 1;155:175–182

Chang L, Yakupov R, Cloak C, Ernst T, Marijuana use is associated with a reorganized visual-attention network and cerebellar hypoactivation *Brain* (2006), 129, 1096–1112

Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL, Bolla KI, Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users *NeuroImage* 23 (2004) 914– 920

Felder CC, Joyce KE, Briley EM, Mansouri J, Mackie K, Blond O, Lai Y, Ma A and Mitchell RL (1995) Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Mol Pharmacol* 48:443-450

Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ (1995b) Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2:189–210

Gruber SA, Yurgelun-Todd DA, 2005. Neuroimaging of marijuana smokers during inhibitory processing: a pilot investigation. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 23, 107–118

- Howlett AC and Fleming RM (1984) Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase. Pharmacology of the response in neuroblastoma cell membranes. *Mol Pharmacol* 26:532-538
- Kanayama G, Rogowska J, Pope HG, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Spatial working memory in heavy cannabis users: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology* (2004) 176: 239–247
- Liguori A, Gatto CP, Robinson JH, 1998. Effects of marijuana on equilibrium, psychomotor performance, and simulated driving. *Behav. Pharmacol.* 9, 599–609
- Loeber RT, Yurgelun-Todd D, 1999. Human neuroimaging of acute and chronic marijuana use: implications for frontocerebellar dysfunction. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 14, 291– 304
- Mac Donald K, Pappas K, Why not pot? A Review of the Brain-based Risks of Cannabis, *Innov Clin Neurosci.* 2016 Mar-Apr; 13(3-4): 13–22
- Mathew RJ, Wilson WH, Coleman RE, Turkington TG, DeGrado TR, 1997. Marijuana intoxication and brain activation in marijuana smokers. *Life Sci.* 60, 2075–2089
- Matochik JA, Eldreth DA, Cadet JL, Bolla KI, Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend.* 2005 Jan 7;77(1):23-30
- Mackie K, Hille B (1992) Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:3825-3829
- Munk MH, Linden DE, Muckli L, Lanfermann H, Zanella FE, Singer W, Goebel R (2002) Distributed cortical systems in visual short-term memory revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 12:866–876.
- O’Leary DS, Block RI, Flaum M, Schultz SK, Boles Ponto LL, Watkins GL, Hurtig RR, Andreasen NC, Hichwa RD (2000) Acute marijuana effects on rCBF and cognition: a PET study. *Neuroreport* 11:3835–3841
- O’Leary DS, Block RI, Turner BM, Koeppe J, Magnotta VA, Ponto LB, Watkins GL, Hichwa RD, Andreasen NC (2003) Marijuana alters the human cerebellar clock. *Neuroreport* 14:1145–1151
- Pope HG, Gruber AJ, Hudson J., Huestis M, Yurgelun-Todd D, 2001. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 909– 915
- Pope C, Mechoulam R, Parsons L, 2010. Endocannabinoid signaling in neurotoxicity and neuroprotection. *Neurotoxicology* 31, 562–571
- Ramaekers JG, Kauert G, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E, Moeller MR, 2006. High- potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology* 31, 2296–2303
- Santos MR, Fagundo AB, Crippa JA, Atakan Z, Bhattacharyya S, Allen P, Fusar-Poli P, Borgwardt S, Seal M, Busatto GF, McGuire P. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol Med.* 2010 Mar;40(3):383-98
- Schweinsburg BC, Taylor MJ, Videen JS, Alhassoon OM, Patterson TL, Grant I, 2000. Elevated myoinositol in gray matter of recently detoxified but not long-term abstinent alcoholics: a preliminary MR spectroscopy study. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 24, 699–705

- Schubart CD, van Gastel WA, Breetvelt EJ, Beetz SL, Ophoff R. A, Sommer IEC, Kahn RS, Boks MPM, Cannabis use at a young age is associated with psychotic experiences *Psychological Medicine*/Volume 41/Issue 06/, pp 1301–1310
- Silveri MM, Jensen JE, Rosso IM, Sneider JT, Yurgelun-Todd DA, Preliminary evidence for white matter metabolite differences in marijuana-dependent young men using 2D J-resolved magnetic resonance spectroscopic imaging at 4 Tesla, *Psychiatry Res*. 2011 Mar 31;191(3):201-11
- Slipetz D, O'Neill G, Favreau L, Dufresne C, Gallant M, Gareau Y, Guay D, Labelle M and Metters C (1995) Activation of the human peripheral cannabinoid receptor results in inhibition of adenylyl cyclase. *Mol Pharmacol* 48:352-361
- Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M et al (2002). Cognitive functioning of long- term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 287: 1123–1131
- Tapert SF, Schweinsburg AD, Drummond SP, Paulus MP, Brown SA, Yang TT et al (2007). Functional MRI of inhibitory processing in abstinent adolescent marijuana users. *Psychopharmacology* 194: 173–183
- Tapert SF, Brown GG, Kindermann SS, Cheung EH, Frank LR, Brown SA (2001) fMRI measurement of brain dysfunction in alcohol-dependent young women. *Alcohol Clin Exp Res* 25:236–245
- Twitchell W, Brown S and Mackie K (1997) Cannabinoids inhibit N- and P/Q-type calcium channels in cultured rat hippocampal neurons. *J Neurophysiol* 78:43-50
- Uftring SJ, Wachtel SR, Chu D, McCandless C, Levin DN, de Wit H (2001) An fMRI study of the effect of amphetamine on brain activity. *Neuropsychopharmacology* 25:925–935
- Vadhan NP, Hart CL, Haney M, van Gorp WG, Foltin RW (2009). Decision-making in long-term cocaine users: Effects of a cash monetary contingency on Gambling task performance. *Drug Alcohol Depend* 102: 95–101
- Vaidya JG, Block RI, O'Leary DS, Ponto LB, Ghoneim MM, Bechara A, Effects of Chronic Marijuana Use on Brain Activity During Monetary Decision-Making *Neuropsychopharmacology* (2012) 37, 618–629
- Van Hell HH, Vink M, Ossewaarde L, Jager G, Kahn RS, Ramsey NF, Chronic effects of cannabis use on the human reward system: An fMRI study *European Neuropsychopharmacology* (2010) 20, 153–163
- Volkow N, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Valentine A, et al. Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res* 1996; 67: 29–38
- Wagner AD, Maril A, Bjork RA, Schacter DL (2001) Prefrontal contributions to executive control: fMRI evidence for functional distinctions within lateral prefrontal cortex. *Neuroimage* 14: 233-237
- Wesley MJ, Hanlon CA, Porrino LJ (2011). Poor decision-making y chronic marijuana users is associated with decreased functional responsiveness to negative consequences. *Psychiatry Res* 191: 51–59
- Whitlow CT, Liguori A, Livengood LB, Hart SL, Mussat-Whitlow BJ, Lamborn CM et al (2004). Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task. *Drug Alcohol Depend* 76: 107–111

Yurgelun-Todd DA, Simpson NS, Gruber SA, Renshaw PF, Pope HG Jr (2001) Cerebral blood volume changes after a 28-day washout period in chronic marijuana smokers: a DSC-MRI study. College on problems of drug dependence. Annual meeting, Scottsdale, Arizona. *Drug Alcohol Depend* 63[Suppl1]:S1751337–1347

Yucel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C, Lubman DI, 2008. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Archives of General Psychiatry* 65, 694–701

Zalesky AN, Solowij, et al. Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. *Brain*. 2012;135(Pt 7):2245–2255

3.8 Permanenza di alterazioni cerebrali dopo assunzione di droghe anche dopo un periodo di cessazione dell'uso: il contributo del neuroimaging

L'obiettivo principale di questo capitolo è quello di definire un paradigma alternativo relativo alla guida sotto l'effetto di sostanze stupefacenti. Attualmente infatti, la condizione di guida sotto l'effetto di droghe viene correlata, ai fini del ritiro della patente di guida, solamente al riscontro laboratoristico delle sostanze stupefacenti nel sangue, pensando che gli effetti delle sostanze sul cervello e le sue funzioni si esauriscano con la scomparsa delle droghe da tale liquido biologico. Infatti, attualmente non viene applicato l'art. 187 del Codice della Strada qualora l'esame su campione ematico dia riscontri negativi sebbene in presenza di dati tossicologici su altri campioni biologici e di segni e sintomi suggestivi di consumo di droghe. Nell'attuale paradigma non si tiene conto quindi dell'effetto neuroplastico che l'uso di sostanze comporta sul cervello e che è invece in grado di modificare e di mantenere alterate nel tempo importanti strutture e funzioni cerebrali (anche dopo la sospensione dell'uso di droghe), indispensabili per poter guidare automezzi. La negatività al controllo ematico, infatti, non è sempre correlabile all' "assenza di effetti" in grado di compromettere la capacità di guida in persone che consumano sostanze stupefacenti, in quanto l'azione di tali sostanze sul cervello e sulle funzioni cognitive non si esaurisce con il catabolismo e l'escrezione di tali sostanze dall'organismo (Zoccatelli G et al., 2011). Esse, infatti, creano nel soggetto consumatore una memoria cellulare che si concretizza in un effetto neuroplastico. In altre parole, il ripetersi di una certa esperienza emotiva e sensoriale, ottenuta e mantenuta con l'uso di sostanze, determina, nel tempo, la creazione di nuove reti neuronali. Tali reti, tuttavia, descrivono modifiche anche profonde della struttura e delle funzioni cerebrali. Ciò significa che gli effetti e le alterazioni dei neurotrasmettitori e del metabolismo cerebrale del glucosio (fonte di energia primaria per il normale funzionamento del glucosio), che l'uso di sostanze determina, non cessano con la

scomparsa delle sostanze dal campione ematico, ma permangono anche per lungo tempo per effetto della plasticità neuronale che le sostanze provocano nel cervello. Gli effetti sul lobo frontale, in particolare, sono documentabili, grazie all'impiego delle tecniche di neuroimmagine, anche a distanza di 100 giorni dopo la sospensione dell'uso (come per la cocaina) (Volkow ND et al., 1997).

Il paradigma attualmente in uso “solo presenza di sostanze stupefacenti nel sangue = dimostrazione di guida sotto l'effetto di sostanze stupefacenti” necessiterebbe pertanto di una profonda revisione. Anche tutti gli altri esami eseguiti su liquidi e materiali biologici quali urina, saliva, capelli, assumono un significato legale diverso (fermo restando la necessità di escludere falsi positivi) in quanto “prova” di consumo, anche se non recente, e quindi di presenza di possibile alterazione neurocognitiva (Zoccatelli G et al., 2011; Zoccatelli G et al., 2012). Va inoltre valorizzato anche il dato clinico (visita neuropsicologica). Infatti, molte nuove sostanze stupefacenti non sono ancora facilmente documentabili nel sangue, al pari dell'LSD o di altri allucinogeni che hanno una brevissima permanenza nel sangue ma che possono provocare sindromi allienatorie anche a distanza di settimane dopo l'assunzione (flashback). Si sottolinea inoltre che le crisi astinenziali, durante le quali è raro rilevare sostanze stupefacenti nel sangue, rappresentano altri “effetti” dell'uso di sostanze stupefacenti, in grado di compromettere le funzioni neuro cognitive ad in particolare l'attenzione e la reattività.

Per valutare poi la compatibilità alla guida di chi usa sostanze e viene trovato positivo ai test tossicologici non eseguiti su sangue, andrebbe considerato un ulteriore importante aspetto. L'art. 119 del Codice della Strada fissa i criteri e i requisiti necessari per poter avere l'abilitazione alla guida. Tuttavia, tali criteri, tra cui l'esclusione dell'uso di sostanze, non dovrebbero essere presenti solo al momento dell'acquisizione della patente, ma andrebbero mantenuti durante tutto il periodo in cui tale abilitazione resta attiva. Pertanto, se un guidatore risulta positivo anche ai test non ematici, ciò è chiaramente in contrasto con quanto previsto dall'art. 119 e cioè che tali requisiti debbano permanere costantemente e non debbano venir meno durante tutto il periodo di validità della patente di guida.

Priorità e alcuni dati epidemiologici

Gli incidenti stradali rappresentano un problema di assoluta priorità per la sanità pubblica per l'alto numero di morti e di invalidità permanenti e temporanee che causano nel mondo. Agli enormi costi sociali e umani, si aggiungono quindi anche elevati costi economici che rendono la questione della sicurezza stradale un argomento di enorme importanza per i sistemi sanitari di tutti i Paesi. La grande maggioranza degli incidenti gravi e di quelli mortali sono dovuti ad una serie di comportamenti scorretti, principalmente eccesso di velocità, guida distratta e pericolosa, mancato rispetto della precedenza o della distanza di sicurezza. Il numero di persone coinvolte in un incidente stradale mortale ammonta ogni anno attorno a 1,2 milioni, oltre a 50 milioni quello delle persone ferite. L'Organizzazione Mondiale della Sanità prevede che, senza nuovi interventi e campagne di prevenzione, il tasso di mortalità e ferimento sia destinato a crescere del 65% tra l'anno 2000 e 2020. Tra i fattori che aumentano il rischio di incidentalità, una voce importante è rappresentata dalla guida sotto l'effetto di sostanze psicoattive tra i conducenti, spesso associate all'assunzione di alcol. Dalla Relazione annuale al Parlamento 2015 sull'uso di sostanze stupefacenti e sulle tossicodipendenze in Italia, le percentuali degli assuntori, in ordine all'uso dichiarato negli ultimi 12 mesi, hanno registrato i seguenti dati tra la popolazione 15-64 anni: cannabis 9,2%, cocaina 1,1%, eroina 0,8%, stimolanti - amfetamine – ecstasy 0,5%; allucinogeni 0,3%.

Tra i fattori di rischio legati allo stato del conducente, l'uso di sostanze stupefacenti spesso associato all'assunzione di alcol rappresenta quindi una voce importante dell'aumentata probabilità di provocare un incidente stradale. Un fenomeno sempre più comune è poi il policonsumo, ossia l'uso associato e contemporaneo di più sostanze psicoattive che amplifica gli effetti delle singole sostanze (si pensi ad esempio all'uso associato di alcol, cocaina e cannabis che potenziano gli effetti psicostimolanti) (Tabella 1).

La guida in stato di ebbrezza costituisce reato, sanzionato dall'art. 186 del Decreto Legislativo n. 285 del 1992 del Codice della Strada e s.m.i. Il tasso alcolemico massimo nel sangue consentito dalla legge è pari a 0,5 grammi per litro (g/l). L'art. 186 del Codice della Strada stabilisce che è vietato guidare in stato di ebbrezza in conseguenza dell'uso di bevande alcoliche. La guida in stato di alterazione psico-

fisica per uso di sostanze stupefacenti costituisce reato, sanzionato dall'art. 187 del Decreto Legislativo n.285 del 1992 del Codice della Strada e s.m.i. (articolo così da ultimo modificato dalla Legge 29.07.2010 n° 120). Chiunque guida in stato di alterazione psico-fisica correlabile all'assunzione di sostanze stupefacenti o psicotrope è punito con l'ammenda da euro 1.500 a euro 6.000 e l'arresto da sei mesi ad un anno. All'accertamento del reato consegue in ogni caso la sanzione amministrativa accessoria della sospensione della patente di guida da uno a due anni.

Tipi di droghe e loro effetti sull'organismo

L'assunzione di sostanze psicoattive (cannabis, cocaina, eroina, ecstasy, amfetamine, ecc.) rappresenta un grave rischio per l'organismo ed in particolare per l'integrità delle capacità neuro-psichiche del sistema nervoso dell'uomo (NIDA, 2014). Le droghe, infatti, modificano il funzionamento delle principali capacità cerebrali agendo direttamente sui neuro-trasmittitori, le molecole che coordinano la trasmissione degli impulsi nervosi, determinando gravissime conseguenze quali la perdita della capacità di reagire agli stimoli, l'incapacità di valutare e controllare le proprie azioni, sdoppiamento della personalità, alterazioni mentali, una distorta percezione dello spazio e del tempo e alterazioni delle funzioni cognitive che sono di vitale importanza in termini di sicurezza alla guida di un veicolo. In Tabella 1 vengono riportate le sostanze stupefacenti più frequentemente riscontrate nei conducenti di veicoli sottoposti ad accertamenti clinici e tossicologici durante l'attività di controllo delle Forze dell'Ordine, e in Tabella 2 i loro principali effetti sul funzionamento cerebrale.

Tabella 1 - Sostanze stupefacenti più frequentemente riscontrate nei conducenti di veicoli, in ordine di frequenza e in associazione con altre sostanze (poliabuso) (Relazione al Parlamento, 2015).

Sostanza psicoattiva	Poliabuso
Alcol	Alcol e nicotina
Cannabis	Cannabis e alcol e nicotina
Cocaina	Cocaina e cannabis e alcol e nicotina
Oppiacei (eroina)	Eroina e alcol e nicotina
Metamfetamine (MDMA)	MDMA e alcol e nicotina

Tabella 2 - Sostanze stupefacenti riscontrate nei conducenti di veicoli e loro effetti alla guida (Relazione al Parlamento, Roma 2015).

Sostanza psicoattiva	Effetti
Alcol	L'alcol è in assoluto la sostanza più frequentemente associata ad incidenti stradali e comportamenti a rischio, e causa disabilità alla guida con rischio di incidente correlato alla concentrazione ematica della sostanza (g/l)(Phillips DP et al., 2011; Jones AW, 2011; Arria AM et al.,2001; Huang WS et al., 2011) Gli effetti dell'alcol alterano i processi di attenzione e lo stato di vigilanza, provocando disturbi visivi, in particolare della visione laterale, rendono difficoltosa la coordinazione dei movimenti e rallentano i tempi di reazione.
Sedativi/ipnotici <ul style="list-style-type: none"> • cannabis • eroina 	Il grado di compromissione cerebrale conseguente all'assunzione di cannabis varia in relazione alla quantità di principio attivo assunto (THC) e al tempo di esposizione alla sostanza. I cannabinoidi e gli oppiacei in generale compromettono l'attività di guida provocando deficit di attenzione e di vigilanza, difficoltà di coordinazione motoria e distorsioni percettive (Vermeeren A et al., 2011; Blows S et al., 2005; Fagerlund A et al., 2006) Gli effetti si manifestano con sonnolenza, difficoltà di coordinazione, alterazione dell'umore (euforia e depressione)(Darke S et al., 2004; Ramaekers JG et al., 2004).
Psicostimolanti <ul style="list-style-type: none"> • cocaina • amfetamine • derivati 	Rappresentano un fattore di rischio elevato per la guida in quanto portano ad un'alterazione delle proprie capacità, in particolare all'incapacità di valutare i rischi connessi alla propria condotta (Di Iorio CR et al. 2011; Bosker WM et al., 2011).
Allucinogeni <ul style="list-style-type: none"> • ecstasy • LSD 	Alterano le funzioni neuro e psico-motorie, indipendentemente dalla quantità assunta provocando confusione mentale, allucinazioni e sintomi psicotici (Ronen A et al., 2010). L'uso di allucinogeni rende incompatibile la guida di un veicolo. (Brookhuis KA et al., 2004; Hoof PJ et al., 1994; Logan BK et al., 2001).
Nuove sostanze <ul style="list-style-type: none"> • ketamina • GHB/GBL • inalanti • cannabinoidi sintetici • catinoni sintetici • piperazine 	Agiscono sul Sistema Nervoso Centrale. Provocano alterazioni del controllo del comportamento, del sistema percettivo e regolatorio dell'umore, della fame, del comportamento sessuale, del controllo muscolare e della percezione sensoriale. Alcune di queste sostanze possono provocare effetti anche a distanza di giorni dalla cessazione del consumo (EMEA, 2007; Dart RC, 2004; Celia JA, 2009; Crookes CE et al., 2004; Atwood BK, 2001; NIDA National Survey, 2005; Parvaz MA et al., 2011; Sistema Nazionale di Allerta Precoce, 2011; US Natl Inst Health, 2008).

Policonsumo	Il rischio di condotte inadeguate alla guida e di incidenti stradali aumenta in caso di policonsumo, fenomeno molto comune soprattutto tra i giovani. L'uso associato e contemporaneo di più sostanze psicoattive amplifica infatti gli effetti delle singole sostanze (Smink BE et al., 2008; Ronen A et al., 2010; Pulido J et al., 2011; Mura P et al., 2003; Hanson KL et al., 2011; Calafat A et al., 2009; Brookhuis KA et al., 2004).
-------------	--

Le moderne tecniche di neuroimmagine hanno dimostrato che il consumo, anche occasionale, di droghe e alcol può causare alterazioni neuroplastiche macro e microstrutturali a cui sono correlate alterazioni funzionali e metaboliche nel tessuto cerebrale.

In materia di sicurezza stradale e prevenzione degli incidenti stradali, è fondamentale conoscere la permanenza e la tipologia delle alterazioni cerebrali e i tempi di recupero della normale funzionalità cerebrale dopo la cessazione dell'assunzione delle diverse sostanze stupefacenti. Infatti, dopo l'assunzione di droghe e alcol, quanto tempo è necessario affinché le funzionalità cerebrali non siano più alterate e sia possibile tornare ad una guida sicura? A questa domanda hanno cercato di rispondere diversi ricercatori, utilizzando diverse metodiche di neuroimmagine. Di seguito vengono riportate le principali tecniche e le più importanti evidenze scientifiche a sostegno dell'ipotesi che droghe e alcol modificano le capacità di guida per un'influenza diretta sui meccanismi di funzionamento cerebrale che permangono nel tempo, anche dopo periodi di non assunzione e, nei casi più gravi, possono addirittura rimanere permanenti. Questo è particolarmente vero quando l'uso di alcol e sostanze stupefacenti avviene tra le persone di giovane età. Gli effetti dell'alcol e delle droghe su adolescenti e giovani adulti possono avere conseguenze molto gravi ed essere particolarmente pericolosi se avvengono in concomitanza della guida di un veicolo, magari in individui neo-patentati. Diversi studi (Fagerlund, A et al., 2006; Fried PA et al., 2005; Hanson KL et al., 2010) indicano che l'uso di sostanze stupefacenti durante la giovane età possono turbare il normale sviluppo cerebrale, con effetti nocivi sui circuiti neurali che sottendono la capacità cognitiva in modo ancora più grave che negli adulti. Lo sviluppo del cervello avviene tramite diverse fasi di maturazione dei circuiti neurali, un processo dinamico e vulnerabile

ai rischi di danni neuro-cognitivi che possono avvenire durante i numerosi cambiamenti (biologici, ormonali, psicologici) durante l'adolescenza. La vulnerabilità del cervello adolescenziale può, infatti, predisporre un ragazzo a comportarsi in modo pericoloso e azzardato, sperimentare cose e situazioni rischiose come l'assunzione di alcol e droga mettendosi poi alla guida di un veicolo. Fino ai ventuno anni d'età circa avvengono sostanziali cambiamenti comportamentali e neurochimici cerebrali e una serie d'importanti modifiche fisiologiche in regioni del cervello coinvolte nella capacità di rinforzo di sostanze come alcol e droghe. L'uso di sostanze stupefacenti può quindi provocare importanti alterazioni neuronali che, durante le diverse fasi di sviluppo cerebrale, potrebbero causare danni a lungo termine anche irreversibili. Alcuni studi hanno inoltre enfatizzato che la tarda maturazione della corteccia prefrontale può essere dovuta a traiettorie differenziali di tale corteccia in seguito ad uso di cannabis durante lo sviluppo del sistema limbico (Casey BJ et al., 2008; Hanson KL et al., 2010) portando allo sviluppo di comportamenti impulsivi e condotte a rischio durante l'adolescenza. Gli studi clinici sono concordi nell'affermare che tanto più è precoce l'inizio del consumo di cannabis, maggiore è il rischio di sviluppare disordini psichiatrici o dipendenza da altre sostanze in età adulta, poiché un consumo di cannabis in adolescenza è in grado di modificare in modo permanente circuiti neuronali di specifiche aree cerebrali (Fried PA et al., 2005). Infine, il consumo di cannabis come sostanza d'iniziazione in età precoce può indurre in persone vulnerabili, all'uso successivo di altre droghe come eroina e cocaina, aspetto che definisce la cannabis una "droga gateway" (Morral AR et al., 2002).

La reversibilità delle alterazioni cerebrali sembra possibile con la cessazione del consumo, grazie al ruolo della plasticità cerebrale per il recupero cognitivo lontano dall'effetto delle droghe e alcol, ma tutto ciò richiede tempo (Hirvonen J et al., 2011).

La gravità e la conseguente reversibilità delle alterazioni cerebrali a causa dell'uso di alcol e droghe dipendono da vari fattori: la durata dell'uso, la quantità di sostanza assunta, la modalità di tale assunzione, la sensibilità individuale, la compresenza di altre malattie (cerebrali, cardio-vascolari, psichiatriche ecc.).

I danni cerebrali da sostanze stupefacenti possono essere divisi tra quelli provocati direttamente (su cellule e sui circuiti cerebrali) e quelli provocati indirettamente

attraverso gli scompensi ed i danni circolatori creati dalla sostanza stessa. Ad esempio durante il caso estremo dell'overdose si ha un'intensa riduzione dell'afflusso di sangue nei vari organi, tra cui il cervello. In pochi minuti la mancanza di ossigeno può far morire, in modo irreversibile, le cellule cerebrali. Tra le altre complicanze circolatorie c'è l'aumento della pressione arteriosa che può portare allo sviluppo di un'emorragia cerebrale. Un altro danno irreversibile è ad esempio la psicosi tossica, ossia uno stato di pazzia permanente, dopo un uso frequente e prolungato di cocaina (Smith MJ et al., 2009; Vorspan F et al., 2011). Molto spesso, dopo assunzione di cocaina si possono manifestare episodi psicotici reversibili come pensieri deliranti (spesso di tipo persecutorio) o di allucinazioni di vario genere (Vorspan F et al., 2011). Sono importanti campanelli d'allarme che possono preannunciare, se non si sospende l'uso della sostanze, una psicosi tossica permanente (Poole R et al., 1996). Altri disturbi, non meno trascurabili, sono i disturbi del carattere (tendenza all'impulsività, irascibilità, sbalzi del tono dell'umore). Essi fanno parte degli effetti indotti dalla sostanza stessa ma, con il ripetersi dell'uso, possono diventare permanenti (Karila L et al., 2010). Lo stesso si può dire dei disturbi dell'attenzione e della memoria a breve e lungo termine: le alterazioni avvengono in concomitanza all'uso della sostanza e possono permanere per lungo tempo anche dopo l'astinenza. L'astensione completa e un lungo periodo di astinenza favoriscono il recupero della funzionalità cerebrale ma la reversibilità o meno dei deficit dipende anche dal tipo e dalla modalità di assunzione (il poli-abuso peggiora la prognosi), dall'età d'uso (prima avviene e più i danni sono permanenti) e dalla durata (più anni di assunzione si associano a danni irreversibili).

Alla luce di quanto sopra descritto, nonostante il processo di disintossicazione appaia facile da raggiungere, la quasi totalità dei soggetti con dipendenza spesso ricade nell'uso di sostanze stupefacenti in un periodo variabile da pochi giorni a qualche anno. Una sostanza stupefacente lascia sempre un'impronta neuro cognitiva e mnesica sul Sistema Nervoso dell'uomo. Perciò, non si può fare a meno di considerare gli effetti delle droghe sul cervello anche a distanza di giorni o mesi dall'assunzione.

Principali tecniche di indagine: le neuroimmagini

Le scoperte scientifiche degli ultimi anni hanno dimostrato che la tossicodipendenza è una malattia cronica del cervello (Leshner AI, 1997; Volkow ND et al., 2000). In particolare, l'uso di droga porta al danneggiamento delle strutture cerebrali implicate nel ragionamento sociale nell'attenzione, nell'apprendimento, nel coordinamento, nella reattività, nei processi decisionali, nella capacità di giudizio e nella gratificazione dell'individuo, con conseguenti effetti sulle performance psicofisiche e sull'adattamento sociale. La possibilità di studiare attraverso tecniche di visualizzazione cerebrale (neuroimmagini) il cervello di chi utilizza sostanze stupefacenti permette di dimostrare scientificamente quali effetti nocivi, anche permanenti, possa provocare l'uso di sostanze sullo sviluppo e sul funzionamento delle funzioni cerebrali, con una ricaduta sulle politiche di prevenzione degli incidenti stradali causati da guida in stato di ebbrezza alcolica e da sostanze stupefacenti mirate non solo all'abuso ma anche semplicemente all'uso di tali sostanze. Le diverse tecniche di neuroimmagine rendono possibile visualizzare oltre che la sede e l'estensione del danno cerebrale, anche l'impatto che le sostanze hanno sui processi mentali e sull'attività cerebrale. Nel campo delle dipendenze patologiche, possono fornire informazioni importanti sugli effetti neurobiologici delle diverse sostanze stupefacenti sul cervello.

1. Alcol

Tanto più è elevato il tasso alcolemico nel sangue e tanto maggiore è la probabilità di incorrere in incidenti stradali, soprattutto tra i giovani guidatori che risultano maggiormente esposti a tale rischio. Infatti, i giovani al di sotto dei 20 anni hanno un rischio 5 volte maggiore di provocare un incidente a causa dell'assunzione di alcol rispetto ai conducenti over 30, a causa di una maggiore vulnerabilità delle strutture anatomiche ancora in via di sviluppo agli effetti neurotossici dell'alcol (Domingues SC et al., 2009). Uno studio di RM con spettroscopia ad idrogeno ha inoltre dimostrato che le alterazioni cerebrali dopo il consumo di alcol permangono quasi per un mese dopo l'astensione (Schweinsburg BC et al., 2001). Nello studio, la MRS ha misurato la concentrazione dei metaboliti cerebrali nella sostanza bianca frontale e parietale, in un gruppo di 37 soggetti astinenti dall'alcol (27,9 giorni di

astinenza) confrontato con 15 soggetti di controllo non bevitori. I risultati dimostrano nei soggetti astinenti una riduzione del 14,7% di N-acetil-aspartato (NAA) nella sostanza bianca frontale, un metabolita che indica il grado di integrità neuronale. In quell'area del cervello gli stessi soggetti presentano inoltre un aumento dell'11,8% di Inositolo (Ins), marker di densità delle cellule gliali. È possibile considerare questi risultati come una prova della perdita neuronale o delle disfunzioni metaboliche date dal consumo di alcol nella corteccia frontale, sede delle funzioni cognitive superiori come attenzione e pensiero logico. Si verifica quindi un danno globale al metabolismo cerebrale delle cellule neurali che si manifesta con una ridotta concentrazione di NAA per effetto di stress ossidativo dato dal consumo di alcol e un aumento dell'Ins, per la proliferazione degli astrociti come risposta osmotica alla riduzione cellulare. E' importante sottolineare come l'alterazione metabolica permanga nel tempo, in questo studio dopo circa 1 mese di astinenza dalla sostanza. Nel soggetto alcolista che ha cessato il consumo della sostanza, le funzioni cerebrali non possono quindi considerarsi ripristinate nel breve periodo.

Studi relativi ai consumatori di alcol hanno fornito evidenze sul mantenimento delle alterazioni cerebrali anche dopo la sospensione dell'uso. Per esempio, anomalie del metabolismo del glucosio (incluse nella corteccia frontale) sono state documentate in soggetti alcolisti con una durata media di astinenza di 11 giorni (Volkow ND et al., 1994). Da studi sul metabolismo cerebrale è emersa una riduzione persistente del metabolismo striatale in seguito ad un'astinenza da alcol protratta più a lungo (Volkow ND et al., 1993). Inoltre, i soggetti alcolisti hanno mostrato una minore sensibilità al ridotto metabolismo indotto da lorazepam, una benzodiazepina che facilita la neurotrasmissione dell'acido gamma-amminobutirrico nel circuito striatale-talamo-corteccia orbito frontale durante una prima detossificazione (1-4 settimane) (Volkow ND et al., 1994) e nella corteccia orbitofrontale durante una detossificazione protratta (8-11 settimane), indicando degli adattamenti di lunga durata correlati alla droga in queste aree cerebrali. Sono state documentate, inoltre, anomalie persistenti del cingolo anteriore successive alla disintossicazione da alcol (Volkow ND et al., 1997). Una ridotta attività nella corteccia prefrontale nei soggetti alcolisti durante la disintossicazione è stata documentata anche in altri laboratori utilizzando gruppi di studio e tecniche (SPECT) leggermente diversi (Catafau

AM et al., 1999). I soggetti alcolisti mostrano una minor sensibilità nel circuito striatale-talamo-cortico orbitofrontale verso l'agonista della serotonina m-clorofenilpiperazine, che costituisce l'evidenza dell'importanza della serotonina in queste anomalie (Catafau AM et al., 1999).

2. Eroina

Il consumo di eroina e altri oppioidi provoca un rallentamento generale della funzionalità corporea: in particolare, si avvertono meno il dolore fisico e quello emozionale. Per mantenere tale condizione "estatica", i consumatori di eroina sono sempre alla ricerca di nuova sostanza, in quantità sempre maggiori a causa dell'assuefazione che essa produce. Tale condizione porta in molti casi all'overdose, al coma o addirittura alla morte. L'eroina presenta pericolosi effetti a lungo termine sull'organismo: essa costituisce una droga molto additiva la cui cessazione dell'uso può generare un'esperienza molto spiacevole per il soggetto. Per queste condizioni e per lo stile di vita che il suo consumo impone al consumatore, l'eroina porta allo sviluppo di sindromi depressive.

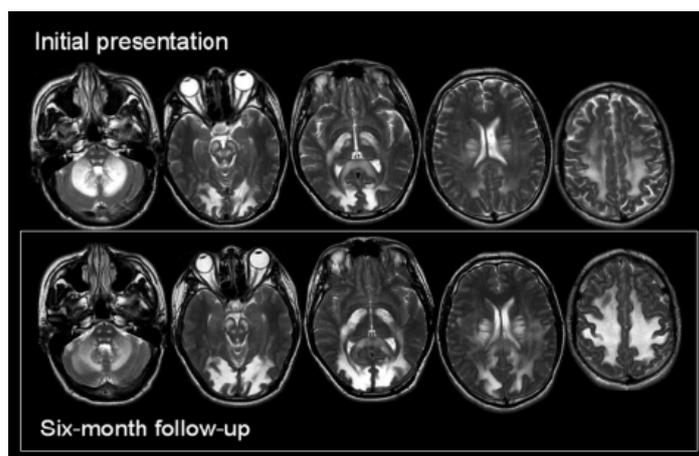
L'eroina agisce sul sistema oppioide, legandosi a particolari sottotipi di recettori. Alcuni studi di neuroimmagine hanno dimostrato che, tra questi, il recettore μ appare essere particolarmente alterato nella dipendenza da oppioidi poiché principalmente coinvolto nell'effetto neurotossico della sostanza (Kieffer BL, 1999). A tal proposito, uno studio con PET al carbonio [^{11}C -PET] ha evidenziato, in persone consumatrici di eroina e cocaina, l'aumento dei recettori μ nella corteccia cingolata anteriore anche dopo un periodo di non consumo della sostanza (Kastner S et al., 2000). La permanenza dell'alterazione anche dopo la cessazione dell'uso potrebbe riflettere un aumento dei livelli dei recettori μ oppure una diminuzione dei livelli di oppioidi endogeni: in entrambi i casi questo porterebbe ad un aumento del craving per la sostanza e quindi ad un'alta probabilità di ricaduta nell'assunzione. La leucoencefalopatia (SL) spongiforme progressiva è una grave complicanza cerebrale che si verifica dopo ripetute inalazioni dei vapori di eroina riscaldata, una pratica molto utilizzata di questi tempi nota come "chasing the dragon" (ossia "andare a caccia del drago". Il drago è il fumo di eroina che si alza dal foglio arroventato: il consumatore lo aspira con una cannuccia incanalando la nuvola del fumo di

eroina che continuamente si sposta. Da qui il nome.). Con questa pratica, l'eroina è riscaldata su un foglio di alluminio e in seguito ne sono inalati i vapori. I danni cerebrali dell'eroina inalata sono ben documentati in letteratura dai casi clinici riportati negli studi con Risonanza Magnetica (Fried PA et al., 2005) e rappresentano un marker specifico per questo tipo di sostanza e di modalità d'assunzione. Sino ad ora, non si conoscono trattamenti per questa patologia e si registra una mortalità del 25%, soprattutto per la tendenza, sempre più diffusa tra i consumatori di eroina, ad assumere anche altre sostanze stupefacenti e/o psicotrope (alcol, alcuni farmaci sedativi e tranquillanti, cocaina, ecstasy, hashish e marijuana). Questo comportamento è molto pericoloso perché agli effetti dell'eroina sull'organismo si possono aggiungere quelli prodotti da altre sostanze.

L'assunzione abituale di eroina determina una progressiva riduzione delle sostanze che agiscono nel cervello sui meccanismi che regolano la percezione del dolore (le più note delle quali sono le endorfine), oltre che la perdita di gran parte dei recettori attraverso i quali la sostanza agisce sulle cellule nervose (Hill MD et al., 2000). Se non viene assunta una nuova dose di eroina, la mancanza della sostanza in aggiunta alla riduzione delle endorfine e dei recettori provoca la comparsa della crisi da astinenza. La crisi da astinenza comincia a manifestarsi dopo poche ore dall'ultima assunzione e raggiunge il massimo di intensità entro 1 o 2 giorni. I principali sintomi della crisi da astinenza comprendono agitazione, allucinazioni, insonnia, dolori diffusi, tremori, aumento della produzione di sudore, di saliva e di muco nasale, nausea, vomito, diarrea e crampi addominali e sono tanto più intensi quanto maggiore è stata la durata del consumo di eroina. La crisi da astinenza scompare dopo l'assunzione di una nuova dose o, nel caso in cui l'astinenza prosegua, nel giro di 3-7 giorni. Durante il periodo di astinenza la sostanza non è rilevabile nel sangue ma vi sono alterazioni neuropsichiche in grado di compromettere l'attenzione e il coordinamento. Quando la dose di eroina è superiore a quella che l'organismo è in grado di sopportare ("overdose"), o quando l'eroina viene presa in associazione ad altre sostanze, la sensazione di calma e rilassatezza si trasforma in una progressiva depressione del respiro e del sistema circolatorio, sino a giungere all'arresto cardiocircolatorio e quindi alla morte (Keogh CF et al., 2003). Lo sviluppo di leucoencefalopatia spongiforme correlata all'inalazione di eroina desta molta preoccupazione

visto l'aumento del consumo della sostanza per via inalatoria, in alternativa all'uso delle siringhe, e potrebbe ricercarsi nella contaminazione di piccole quantità di eroina con una sostanza termoattivata resa volatile al momento del riscaldamento. La leucoencefalopatia spungiforme si sviluppa a causa dell'effetto neurotossico dell'eroina inalata sul tessuto nervoso (Bartlett E et al., 2005). Nei soggetti con SL l'encefalo presenta simmetriche e diffuse alterazioni della sostanza bianca (Figura 1).

Figura 1 - Sezioni assiali del tessuto cerebrale in un soggetto che consuma abitualmente eroina inalata (prima fila di immagini) con segni di demielinizzazione della sostanza bianca a livello del cervelletto, della corteccia occipitale e parietale bilateralmente (zone chiare). Nella seconda fila di immagini (segnate dal riquadro) le stesse aree cerebrali evidenziano un peggioramento del quadro clinico con aumento progressivo della demielinizzazione nonostante 6 mesi di astinenza dalla sostanza stupefacente (Bartlett E et al., 2005).



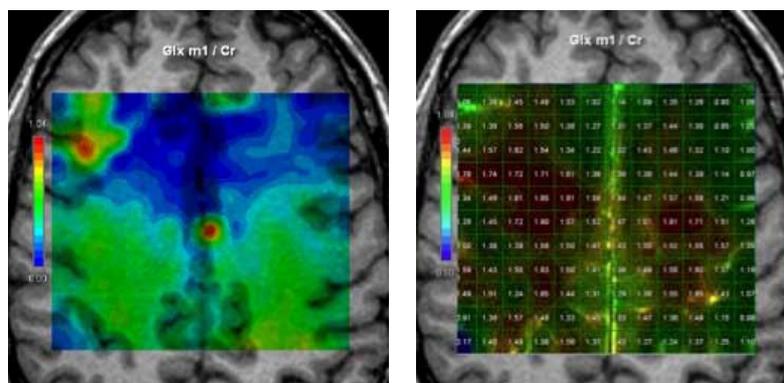
Dalla revisione della letteratura pubblicata da Licata SC et al. (2010) risulta che gli studi sull'abuso di droghe che hanno utilizzato la tecnica di Spettroscopia ad idrogeno (H1-MRS) hanno identificato cambiamenti biochimici nel cervello. Le alterazioni più costanti tra le varie classi di metaboliti sono la riduzione dell'N-acetil-aspartato (NAA) e l'aumento del mio-inositolo (mI). L'NAA viene considerato un indice del buon funzionamento dei neuroni (la sua scomparsa è infatti legata alla morte neuronale), mentre il mI è una molecola semplice che agisce come regolatore

del volume cellulare. Dagli studi emergono inoltre grandi variazioni di altri metaboliti come la colina (Cho), un indice dello stato di degradazione delle membrane, la creatina (Cr), un indice del metabolismo energetico cerebrale, e del glutammato (Glu), il principale neurotrasmettitore eccitatorio del Sistema Nervoso. Questi cambiamenti biochimici potrebbero essere alla base della neuropatologia cerebrale che dà origine ai deficit cognitivi e comportamentali associati alla tossicodipendenza, nonché predire la presenza di alterazioni della microstruttura cerebrale prima che i segni clinici siano evidenti all'indagine strutturale (Koob GF et al., 2001).

Per questa serie di motivazioni, il Verona Neuroscience Group, in collaborazione con il Dipartimento delle Politiche Antidroga di Roma ha studiato la presenza e il rapporto tra i principali metaboliti cerebrali in 12 ragazzi consumatori abituali di eroina inalata (età media 17 anni, età media del primo utilizzo della sostanza 15 anni). L'obiettivo dello studio era identificare la presenza di eventuali alterazioni metaboliche negli adolescenti dipendenti dall'eroina inalata (anni medi di dipendenza 2 anni). Sono state utilizzate 3 sequenze di MRS con una RM ad alto campo magnetico (3.0 Tesla). Le sequenze di MRS sono state posizionate in modo da campionare la corteccia cingolata anteriore (ACC). L'uso di un magnete ad alto campo ha permesso di rilevare la composizione dei principali metaboliti (NAA, Cr, Cho, mI, Glu). Nei ragazzi analizzati, il composto glutammato+glutammina (Glx) è risultato fortemente ridotto rispetto ai valori medi riscontrati in ragazzi non dipendenti di pari età, a livello della ACC. Gli stessi soggetti mostrano inoltre un aumento di mI e di Cho. Le immagini morfologiche non mostrano segni di leucoencefalopatia spongiforme ma lievi alterazioni di segnale nelle sequenze FLAIR a livello della sostanza bianca periventricolare. La presenza di un alterato metabolismo energetico nei ragazzi dipendenti da eroina inalata prima che siano evidenti i segni di demielinizzazione a livello clinico-strutturale rappresenta un dato importante per il valore predittivo della tecnica MRS. La riduzione di Glx e l'aumento di mI e Cho rappresentano quindi marker di alterazione metabolica nel consumo cronico di eroina inalata e permettono di stabilire il grado di deficit cerebrale associato al consumo della sostanza anche in assenza di evidenti segni clinici. Il passo successivo dello studio prevede di monitorare nel tempo i ragazzi per evidenziare gli ulteriori cambiamenti

metabolici anche durante l'astinenza dalla sostanza e l'eventuale progressione della patologia demielinizzante.

Figura 2 – A sinistra: mappa colorimetrica mediante tecnica di MRS della concentrazione metabolica di Glx e Cr a livello della ACC in un ragazzo di 17 anni dipendente da eroina inalata. La zona in blu corrisponde al punto più carente di Glx/Cr (< 0.04 ppm). A destra: mappa della concentrazione metabolica di Glx/Cr in un ragazzo di pari età non consumatore di eroina (Verona Neuroscience Group, 2011).

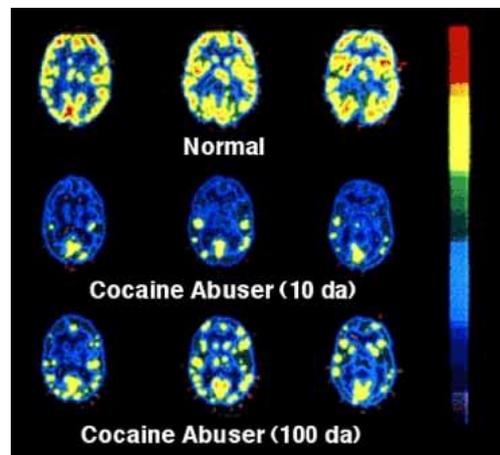


3. Cocaina

L'assunzione di cocaina, nell'immediato, rende la persona piena di energia e falsamente sicura di sé. Gli effetti a breve termine della sostanza possono però trasformare questa energia e sicurezza in ansietà, panico e paranoia. Finito l'effetto euforizzante della cocaina i consumatori si sentono stanchi e depressi. A livello cerebrale l'assunzione di cocaina e/o crack provoca stress mentale e difficoltà a livello fisico. Sono ancora in corso di studi gli effetti a lungo termine del consumo di cocaina sul metabolismo cerebrale ma anomalie nella corteccia umana associate all'astinenza da cocaina nei consumatori regolari di cocaina sono stati documentati nel laboratorio americano di Nora Volkow (1992). I ricercatori del NIDA hanno infatti dimostrato che i valori del flusso sanguigno cerebrale (CBF) relativo per la corteccia frontale laterale risultavano molto più bassi nei consumatori di cocaina rispetto ai soggetti del gruppo di controllo. Nello studio di follow up i consumatori attivi di cocaina mostravano differenze nel metabolismo del glucosio cerebrale tra

i consumatori di cocaina testati entro 1 settimana dall'ultimo uso di cocaina e i consumatori di cocaina testati 2-4 settimane dopo l'ultimo uso di cocaina (Volkow ND et al., 1992). Interessante il fatto che il metabolismo del glucosio fosse maggiore nella corteccia orbitofrontale e nello striato nel gruppo precedente rispetto ai soggetti normali di confronto. Durante l'astinenza protratta (1-6 settimane dall'ultimo uso), il metabolismo cerebrale del glucosio è stato riscontrato essere inferiore nei consumatori di cocaina rispetto ai soggetti del gruppo di controllo, un effetto che risultava più accentuato nella corteccia frontale. Gli stessi studiosi hanno inoltre dimostrato la rilevanza del neurotrasmettitore dopamina nell'astinenza. Sono stati analizzati i consumatori di cocaina durante una prima astinenza (fino ad un mese dall'ultimo uso di cocaina) e dopo astinenza protratta (fino a 4 mesi dall'ultimo uso di cocaina), ed è stato visto che la risposta dopaminergica striatale o la disponibilità del recettore era notevolmente inferiore rispetto ai soggetti normali di confronto anche dopo 4 mesi dall'ultimo uso (Volkow ND al., 1997)(Figura 3). Dopo 100 giorni di non uso, il metabolismo cerebrale non presenta ancora normali livelli di flusso sanguigno, mostrando una generale ed estesa ipoperfusione sanguigna nelle aree frontali e prefrontali della corteccia cerebrale.

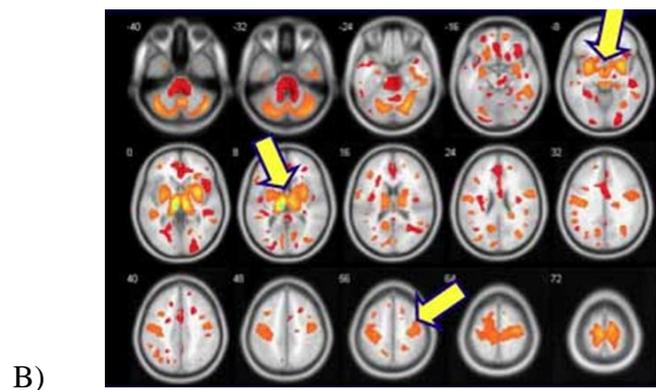
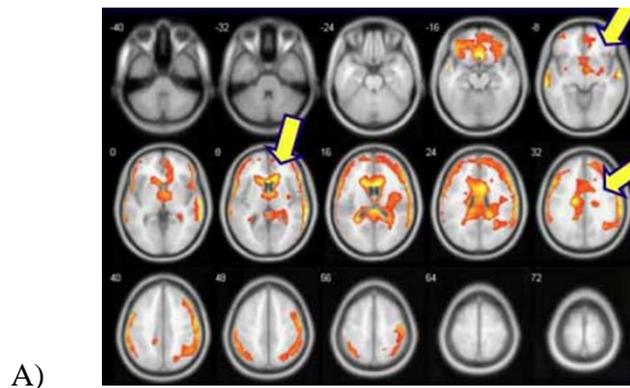
Figura 3 - Nell'immagine in basso il normale livello di funzionamento del cervello è indicato in giallo/rosso (tanto giallo equivale a un adeguato metabolismo ossia un normale flusso sanguigno cerebrale). Nella prima riga dall'alto un esempio di normale funzionamento del cervello che non assume droga. Nella riga centrale un cervello che assume cocaina in astinenza da 10 giorni. È evidente la riduzione del flusso sanguigno in particolare nelle regioni prefrontali (poco giallo). L'ultima riga dimostra lo stesso cervello che assume cocaina dopo 100 giorni di astinenza. Dopo più di 3 mesi il metabolismo cerebrale non è ancora tornato a valori normali di funzionamento. Il dato sconvolgente è proprio questo mancato recupero metabolico nonostante i 100 giorni di astinenza, indicativo di una inibizione funzionale in particolare della corteccia prefrontale, sede del controllo volontario del comportamento, della capacità decisionale e di percezione del pericolo (Volkow ND et al., 1997).



Il Verona Neuroscience Group, grazie all'utilizzo di tecniche avanzate di Risonanza Magnetica ad alto campo (3.0 Tesla) ha ottenuto interessanti risultati da uno studio con continuous Arterial Spin Labeling (cASL), una metodica di RM che permette lo studio non invasivo delle dinamiche di flusso sanguigno cerebrale. A questo scopo sono stati reclutati 10 soggetti cocainomani (età media 32 anni) e analizzati con cASL durante una condizione di riposo (rCBF). Il gruppo sperimentale era costituito da consumatori abituali di cocaina (uso life time pari a circa 2 anni) ma tutti non consumatori della sostanza da 30 a 90 giorni (Serpelloni G et al., 2010). L'attività metabolica a riposo dei soggetti è stata confrontata con un gruppo di controllo paragonabile per sesso ed età di non consumatori. Nei cocainomani astinenti le immagini cASL (Figura 4, A) mostrano la permanenza di un alterato flusso sanguigno cerebrale a livello della corteccia prefrontale e sottocorticale (nuclei della

base) anche durante il non uso. In particolare, si è evidenziata un'iperperfusionione di queste aree cerebrali. L'eziologia dell'aumentata perfusione potrebbe riflettere l'aumentata richiesta metabolica necessaria a riparare le alterazioni alla sostanza bianca prefrontale (Schlaepfer TE et al., 2006). Il volume intracranico totale (TIV) è stato calcolato sugli stessi soggetti tramite tecnica VBM (voxel-based morphometry) per l'analisi della densità della sostanza grigia cerebrale. I cocainomani non consumatori tendono ad avere una riduzione della densità di sostanza grigia in parecchie regioni, soprattutto nel talamo posteriore (Figura 4, B). Gli stessi soggetti dimostrano inoltre una maggiore densità corticale nella parte mediale della corteccia prefrontale, la stessa area che nell'analisi con cASL mostra un'iperperfusionione sanguigna. Le alterazioni cerebrali riscontrate nei soggetti astinenti potrebbero rappresentare un effetto neurotrofico, un effetto dell'astinenza stessa. In uno studio di Poole (1996) è stata riscontrato un'analogia alterata alta densità neuronale, in particolare nelle aree prefrontali, in soggetti schizofrenici e bipolari.

Figura 4 - A) aree di iperperfusion cerebrale nella corteccia frontale e prefrontale, e nelle aree sottocorticali (freccie gialle) di soggetti cocainomani. B) zone di ridotta densità neuronale (in arancione) e di aumentata densità neuronale (in rosso) mediante tecnica VBM negli stessi soggetti. Le zone di aumentata densità neuronale corrispondono alle aree frontali di aumentato flusso sanguigno (Verona Neuroscience Group, 2011).



4. Cannabis e suoi derivati

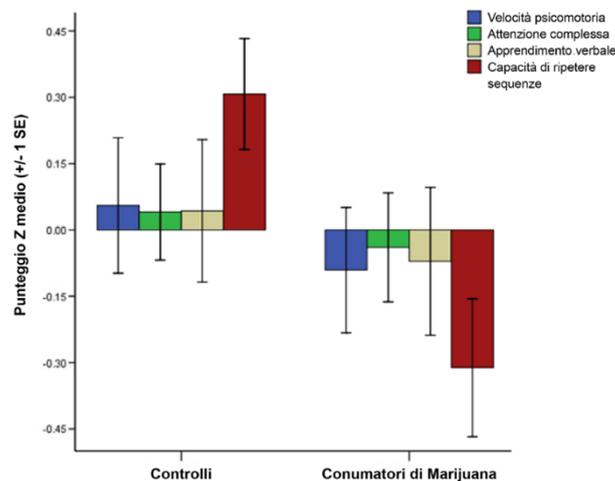
La cannabis è principalmente utilizzata per il suo effetto rilassante e la sensazione di apparente benessere che procura. In realtà, è stato dimostrato che il consumo di cannabis può causare difficoltà nella memorizzazione, anche di fatti ed eventi appena accaduti (Jacobsen LK et al., 2007). Essa infatti altera la memoria a breve termine e la memoria processuale (working memory). Può causare stati d'ansia acuti, paranoia, confusione mentale oltre che alterazioni del coordinamento, un calo dell'attenzione, l'alterazione delle capacità di giudizio e dei processi decisionali, insonnia, irritabilità e depressione (Nordstrom BR et al., 2007). Tra gli effetti a lungo termine del consumo cronico di cannabis vi è lo sviluppo di malattie mentali che includono schizofrenia e depressione, specialmente per gli individui maggiormente

vulnerabili per storia familiare di sintomi psicotici (Ashton CH, 2001). La cannabis e i cannabinoidi in generale aumentano a livello cerebrale il rilascio e/o la sintesi degli oppioidi (Manzanares J et al., 1999). Esistono due tipi di recettori cannabinoidi nel cervello: il CB1 e il CB2. Il recettore CB1 è ampiamente distribuito nella corteccia cerebrale, nell'ippocampo, nel cervelletto, nel talamo e nei gangli della base e vengono fortemente coinvolti e stimolati dall'introduzione di fitocannabinoidi esterni come il THC, dando alterazione della loro morfologia e della loro densità numerica. Alcuni studi hanno dimostrato che questo recettore è coinvolto nella dipendenza da cannabinoidi e oppiacei (Ledent C et al., 1999; Martin M et al., 2000). La cannabis va quindi a modificare direttamente il rilascio dei neurotrasmettitori a livello cerebrale.

In uno studio americano è stata dimostrata con tecnica PET la presenza di anomala attività cerebrale nella corteccia prefrontale di soggetti astinenti per 25 giorni dall'assunzione di marijuana (Eldreth DA et al., 2004). Gli autori hanno sottoposto i partecipanti a una versione modificata di un test (noto come "Test di Stroop" o "Color-Word Test") per lo studio delle capacità esecutive, ossia le funzioni cognitive superiori. La performance al test e il metabolismo cerebrale durante il compito sono stati confrontati tra gli 11 soggetti astinenti e gli 11 soggetti non consumatori. I soggetti astinenti hanno mostrato un ipometabolismo nella corteccia cingolata sinistra (ACC), nella corteccia laterale prefrontale sinistra (LPFC), e un ipermetabolismo bilaterale a livello dell'ippocampo. Anche dopo 25 giorni dalla cessazione dell'uso, i soggetti consumatori di cannabis presentavano persistenti alterazioni del funzionamento metabolico nelle aree cerebrali responsabili deputate al controllo delle funzioni cognitive esecutive. Le alterazioni quindi permangono dopo la cessazione dell'uso e coinvolgono la capacità decisionale, il pensiero logico e l'apprendimento. La differente attività metabolica riscontrata nei soggetti astinenti può rappresentare un denominatore comune per lo sviluppo e il mantenimento della dipendenza dalla sostanza, oltre che per lo sviluppo associato di malattie neuropsichiatriche (Johns A, 2001; Pope HG et al., 2003; Quickfall J et al., 2006). È stato condotto uno studio su un ampio campione di adolescenti (n=65) per esaminare il funzionamento neuropsicologico di adolescenti consumatori di cannabis (n=31)

sottoposti ad astinenza monitorata per un mese e confrontati con un gruppo di controllo. Durante questo mese di astinenza, ad un sottogruppo è stata somministrata settimanalmente una piccola batteria di test neuropsicologici. Dopo soli alcuni giorni di cessazione dall'uso, i consumatori di cannabis mostravano un peggioramento della memoria verbale, della capacità attentiva e della memoria di lavoro (Hanson KL et al., 2011). Dopo un intero mese dalla cessazione dell'uso, è stato riscontrato che un gruppo più ampio di consumatori di cannabis presentava deficit di attenzione complessa, di apprendimento verbale, di ripetizione di sequenze, ed una minore velocità psicomotoria (Figura 5). Sono state rilevate inoltre correlazioni dipendenti dal dosaggio tra l'aumentata esposizione alla cannabis durante la vita e una minore funzionalità cognitiva. Altri studi su consumatori di cannabis adolescenti hanno riscontrato risultati simili (Bolla KI et al., 2002; Pope HG et al., 2003; Fried PA et al., 2005).

Figura 5 - Funzionamento neuropsicologico nei consumatori di marijuana adolescenti dopo un mese di astinenza. Sono stati osservati deficit ($p < .01$) della velocità psicomotoria, dell'attenzione complessa, dell'apprendimento verbale e della capacità di ripetere sequenze (Medina KL et al., 2007).

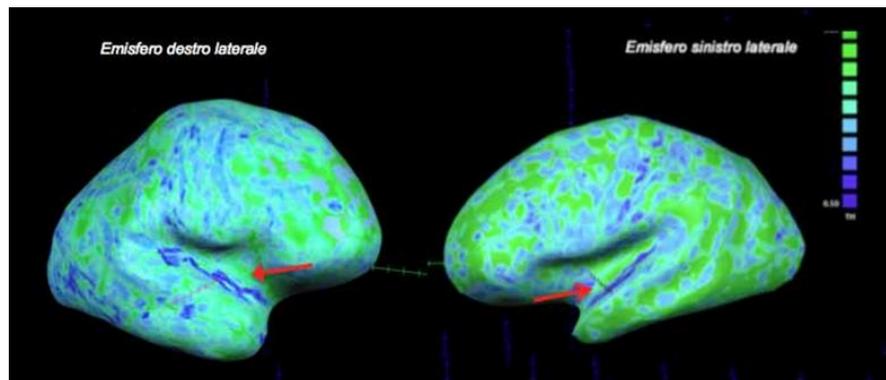


I risultati ottenuti da uno studio (Mata I et al., 2010) sulla ricostruzione della morfologia cerebrale ha dimostrato che assumendo cannabis, si assiste ad una riduzione dei solchi cerebrali in entrambi gli emisferi, oltre ad uno spessore corticale più sot-

tile nel lobo frontale destro. La formazione dei giri e dei solchi del cervello rappresenta un normale processo evolutivo, mentre l'uso di cannabis in giovane età sembra portare ad alterazioni morfologiche e asimmetrie emisferiche che si manifestano attraverso una rallentata girificazione cerebrale. Un cervello sotto l'effetto della cannabis sembra, infatti, rallentare o alterare il suo normale processo evolutivo, mostrando una morfologia prematura, simile per struttura ad un cervello di età inferiore rispetto alla propria tappa evolutiva (Matochik JA et al., 2005).

Sono stati reclutati presso l'Unità Operativa di Neuroscienze di Verona 10 giovani ragazzi che fanno uso quotidiano o settimanale di cannabis. Grazie all'utilizzo di una RM ad alto campo magnetico (3.0 Tesla), è stato possibile ottenere una mappa dello spessore della corteccia cerebrale di questi giovani. La mappa è stata confrontata con quella ottenuta da un gruppo di ragazzi di pari età non dipendenti da droghe. I risultati ottenuti mostrano una riduzione dello spessore corticale (aree in blu nella Figura 6) soprattutto nelle regioni temporo-mesiali e parietali, nei ragazzi che fanno uso di cannabis. Le regioni temporo-mesiali normalmente coinvolte nelle capacità di memoria e di apprendimento risultano quindi alterate, assieme alle aree di controllo motorio (lobo parietale).

Figura 6 - Rappresentazione tridimensionale della mappa di spessore corticale dell'emisfero destro e sinistro. La mappa mostra il grado di spessore della corteccia in adolescenti che fanno uso di cannabis. La scala colorimetrica a destra dell'immagine indica, in millimetri, lo spessore nelle diverse aree. Le zone blu corrispondono alle aree cerebrali con più ridotto spessore (aree temporo-mesiali indicate dalla freccia). La perdita di tessuto corticale in queste aree causa deficit nella capacità di memorizzazione e di apprendimento (Verona Neuroscience Group, 2011).



5. LSD

Le droghe definite “psicodeliche” comprendono gli allucinogeni come LSD e mescalina, le droghe dissociative come ketamina (NMDA) e fenciclidina (PCP), e sostituti analoghi alle amfetamine. Gli allucinogeni come LSD provocano diversi effetti sul Sistema Nervoso, in particolare sul sistema visivo e sul sistema uditivo (Hintzen A et al., 2011; Lassen JF et al., 1993). Da molto tempo si sa che gli allucinogeni possono inoltre portare a permanenti deliri paranoici e avere importanti effetti a lungo termine, con esperienze definite di “flashback” simili a deliri e paranoie circa eventi creduti reali ma che in realtà non esistono (Abraham HD et al., 1993; Lassen JF et al., 1993; Madden JS 1994). Diversi studi hanno dimostrato il coinvolgimento del sistema recettoriale post-sinaptico 5-HT (Hintzen A et al., 2011; Sanders-Bush E, 1994). L'LSD agisce indirettamente sull'attività del locus caeruleus, un nucleo cerebrale sottocorticale coinvolto nella ricezione di nuovi impulsi sensoriali con ampie proiezioni corticali. L'LSD diminuisce l'attività spontanea del locus caeruleus attivando il neurotrasmettitore inibitorio GABA (acido gamma aminobutirrico), nella corteccia frontale la droga aumenta invece il rilascio di un neuro- trasmettitore eccitatorio, il glutammato, aumentando così i potenziali

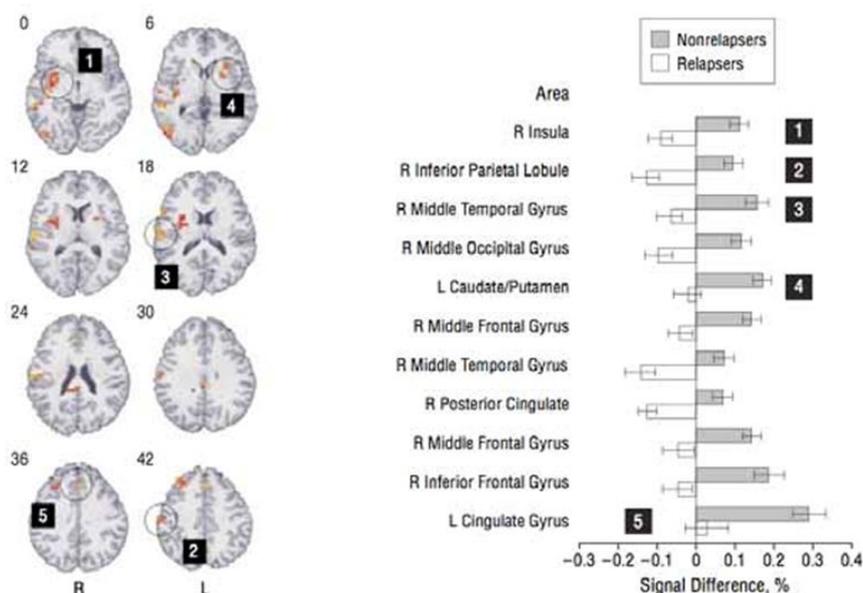
neuronali eccitatori. Questi alterati meccanismi recettoriali si traducono in panico e pensieri paranoici tra i consumatori di LSD (Smith MJ et al., 2009). Gli effetti comportamentali riscontrati negli assuntori di LSD hanno molte similitudini con i sintomi di alcuni disturbi neuropsichiatrici come la schizofrenia (Nichols CD et al., 2001). Gli effetti possono durare in media 12 ore o anche più e possono rappresentare per il soggetto un'esperienza terrificante. Un soggetto che ha assunto LSD alla guida di un'automobile può creare un incidente perché sotto l'effetto di un'allucinazione. Difetti visivi possono permanere anche dopo lunghi periodi dalla cessazione dell'uso, come pseudo-allucinazioni geometriche, zone d'ombra attorno agli oggetti e trascinamento d'immagini lungo il campo visivo. Tutto questo quindi rappresenta un rischio per la guida. Le alterazioni visive possono essere permanenti o lentamente reversibili (SAMSA, 2002). I potenziali evocati visivi misurati con tecnica elettrofisiologica (qEEG) in soggetti con consumo cronico di LSD, sono stati trovati alterati anche dopo 26 anni di astinenza (Abraham HD, 2000; Abraham HD et al., 1993). Diversi studi hanno dimostrato che gli effetti neurotossici dell'LSD coinvolgono la corteccia cerebrale e in particolare il sistema di controllo inibitorio (Abraham HD, 2000). In alcuni soggetti i fenomeni di flashback possono rimanere continui e permanenti (SAMHSA, 2002) e rappresentano un vincolo per le normali attività quotidiane, tra cui la guida di un veicolo.

6. Amfetamine e metamfetamine

Tra gli effetti a breve termine del consumo di amfetamine e metamfetamine vi sono la sensazione di energia e sicurezza di sé che possono tuttavia velocemente degenerare in irritabilità e idee paranoiche. Vi sono alcuni studi sugli effetti a lungo termine dell'uso di metamfetamine. Tra questi, al Psychopharmacology Department dell'Università di Bristol, David Nutt ha descritto nelle sue ricerche che i consumatori di metamfetamine, in particolare chi ne faceva uso per via endovenosa, apparivano molto depressi con difficoltà cognitive, pensiero confuso, difficoltà nella memorizzazione e nel ricordo, incapacità nel risolvere problemi (Nutt DJ et al., 2005). Altri studi di neuroimmagine hanno inoltre dimostrato una riduzione dei livelli dei recettori D2 nel nucleo striato del cervello in associazione ad un ridotto

metabolismo nella corteccia orbitofrontale e nel giro del cingolo anteriore nei consumatori di metamfetamine (Volkow ND et al., 2001). Alcuni studi di neuroimmagine con fMRI hanno investigato la capacità decisionale in soggetti consumatori di amfetamine durante l'astinenza prolungata (Paulus MP et al., 2005). I soggetti (N=40) dovevano svolgere con fMRI un compito mentale di doppia scelta dopo 3-4 settimane di astinenza, mantenendo l'astensione dalla sostanza per almeno un anno. I risultati hanno dimostrato una differenza nell'attivazione cerebrale dei soggetti che non hanno mantenuto l'astinenza (N=18). La loro capacità decisionale è risultata alterata a livello del circuito cerebrale coinvolto nella presa di decisioni, in particolare nella previsione di eventi con esito negativo, come dimostrato da una ridotta attivazione dell'insula destra, del giro temporale medio destro, della corteccia cingolata posteriore destra (Figura 7). Questi soggetti azzardano scelte più rischiose, maggiormente e immediatamente gratificanti, anche se pericolose e perseverano nell'errore. Questi comportamenti e la presenza di un alterato circuito neuronale in soggetti che hanno cessato l'uso di amfetamine rappresentano un rischio concreto per la sicurezza stradale poiché l'incapacità decisionale può alterare la guida anche a distanza di settimane dalla cessazione dell'uso.

Figura 7 - Sulla sinistra le immagini di RM mostrano le aree di alterata attivazione cerebrale nei soggetti astinenti con ricaduta nell'assunzione di metamfetamine (aree cerchiare). I numeri indicano le aree con una maggior significativa differenza di segnale di attivazione (grafico a sinistra) (Paulus MP et al., 2005).



7. Ecstasy

L'Ecstasy (3,4-metilenediossimetamfetamina o MDMA) è una sostanza stimolante con effetti allucinogeni che può far sentire il soggetto rilassato, sicuro, amabile, pieno di energia. L'effetto acuto più comune è tuttavia l'ansietà e, in chi ne assume alte dosi, la paranoia e derealizzazione. L'uso abituale di ecstasy provoca problemi del sonno, mancanza di energia, drastica perdita di peso, depressione e ansietà cronica. L'uso di ecstasy è associato a problemi nella memorizzazione e consolidazione delle informazioni¹⁰, in particolare a deficit della memoria procedurale (necessaria per la corretta esecuzione delle manovre di guida). I consumatori possono diventare psicologicamente dipendenti dalla sensazione di euforia che induce la sostanza. L'ecstasy agisce su alcune aree del cervello, le zone sottocorticali, alterando i livelli del neurotrasmettitore serotoninergico (5-HT). La serotonina aumenta, infatti, subito dopo l'assunzione di MDMA, così come i livelli di dopamina, un altro importante recettore cerebrale (Boot BP et al., 2000). Studi con PET e SPECT hanno misurato i livelli di trasporto recettoriale di 5-HT in consumatori di ecstasy

rilevandone una notevole riduzione dopo consumo abituale della sostanza (Semple DM et al., 1999). Altri studi hanno dimostrato i deficit cognitivi presenti nei consumatori di ecstasy, deficit che persistono dopo un periodo cronico di utilizzo anche con l'astinenza dalla sostanza (Di Iorio CR et al., 2011). Non è ancora del tutto chiaro se questi deficit possano essere o meno reversibili (Reneman L et al., 2001). Questi risultati riflettono una vulnerabilità del sistema recettoriale 5-HT nella corteccia orbito-frontale e nei circuiti d'interconnessione corticolimbici per un effetto neurotossico cumulativo dell'ecstasy. In uno studio di MJ Morgan (2006) su 20 soggetti che non consumavano ecstasy da almeno 5 giorni, la combinazione di elevata impulsività e alterata capacità decisionale rilevata nei soggetti a livello comportamentale hanno rappresentato importanti fattori di rischio per future ricadute nell'assunzione. Questi risultati dimostrano come l'ecstasy modifica il controllo degli impulsi e la capacità decisionale anche dopo diversi giorni di sospensione dell'uso. Questo rappresenta un rischio per un consumatore astinente che si mette alla guida di un veicolo perché, nonostante l'astensione dalla sostanza, le sue capacità mentali sono ancora alterate (Morgan MJ et al., 2006) .

8. Altre sostanze

Oltre alle sostanze fino ad ora descritte, ne esistono altre, alcune delle quali apparse sul mercato solo negli ultimi anni (molecole di origine sintetica) che sono in grado di alterare fortemente le condizioni psicofisiche dei consumatori, sia nella fase acuta ma anche nei giorni e nelle settimane successive alla cessazione del consumo. Si tratta di sostanze che non vengono ricercate nei dispositivi dei test di screening con cui generalmente si esegue il primo controllo sui conducenti di veicoli fermati dalle Forze dell'Ordine e la loro presenza nell'organismo può essere rilevata solamente attraverso specifici esami laboratoristici eseguiti su matrice urinaria e/o ematica. Tuttavia, i loro effetti, soprattutto nella fase acuta, possono essere riconosciuti mediante un attento esame obiettivo condotto dallo specialista al momento del controllo. Nonostante questo, però, l'assunzione di sostanze come la Ketamina, gli inalanti o le molecole di sintesi come i cannabinoidi e i catinoni sintetici, di seguito presentati nel dettaglio, può provocare importanti alterazioni a livello cerebrale che possono compromettere le capacità di guida anche a distanza di settimane o

mesi dalla cessazione dell'uso. Alla luce di quanto riportato, quindi, si ritiene indispensabile che vengano eseguiti sui conducenti di veicoli test specifici per valutare la loro idoneità alla guida anche in considerazione dell'assunzione di sostanze che possono non essere rilevate con i tradizionali test tossicologici finalizzati al rilevamento della sostanze nel sangue e che gli effetti neuro-psichici di queste sostanze possono manifestarsi anche a distanza di tempo dalla cessazione del consumo, fattore questo che può compromettere seriamente l'incolumità del conducente e di terze persone.

Ketamina

La ketamina è una arilcicloalchilamina, strutturalmente correlata alle ciclidine quali ad esempio l'etilciclidina, la fenciclidina, la roliciclidina e la tenociclidina. E' una molecola di origine sintetica, sintetizzata nel 1962, brevettata in Belgio nel 1963. E' stata progettata nell'ambito della ricerca di analoghi strutturali delle cicloesilamine a cui appartiene anche la fenciclidina (PCP) (EMEA, 2007; EMEA, 2002; OEDT, 2009) Gli effetti analgesici, anestetici e sulla memoria della ketamina sono principalmente dovuti all'antagonismo non competitivo sul recettore NMDA (N-metil-D-aspartato), legandosi allo stesso sito di legame del PCP. Tuttavia è stato osservato in diversi studi sperimentali che la ketamina ha azione su numerosi altri target biologici. E' infatti documentata una inibizione dose-dipendente, della ricaptazione dei neurotrasmettitori noradrenalina, dopamina e serotonina, con conseguente aumento della neurotrasmissione monoaminergica nel cervello. Altri studi riportano l'interazione della ketamina con il sistema glutammatergico e con il sistema oppioide¹⁵². La ketamina è un anestetico dissociativo che induce una perdita di risposta non solo agli stimoli del dolore, ma anche all'ambiente circostante e genera una sensazione di dissociazione della mente dal corpo ("out-of-body experience"). Essa, a differenza di altri anestetici, stimola il sistema cardiovascolare producendo variazioni del battito cardiaco, della risposta cardiaca e della pressione ematica (Everit BJ et al., 2005).

Inoltre, in letteratura si riporta che la ketamina produce sintomi quali flashbacks, allucinazioni, disforia, ansia, insonnia, perdita dell'orientamento anche dopo diversi giorni dalla cessazione dell'uso (US Natl Inst Health, 2008;; Dart RC, 2004).

In uno studio di valutazione degli affetti neurocognitivi e psicologici a lungo termine connessi all'uso ricreazionale di ketamina è risultato che nei soggetti esaminati ad un anno di distanza dal primo controllo, l'uso di ketamina inficiava sia le funzioni cognitive che benessere psicologico (Morgan CJA et al., 2009). L'uso di ketamina comporta inoltre disturbi della memoria anche per tre giorni dopo l'ultima assunzione. Vengono inoltre riportati episodi di flashbacks a distanza della cessazione.

GHB/GBL

Con l'acronimo GHB viene indicato l'acido gamma-idrossi-butyrico. Tuttavia, comunemente il termine include anche i suoi corrispondenti sali di sodio o di potassio. Viene chiamato in gergo "scoop", "ciliegia" o "ecstasy liquida", anche se la sua struttura chimica è molto diversa da quella dell'ecstasy. E' un liquido incolore ed inodore. Il suo sale sodico è un solido/polvere bianca mentre le formulazioni farmaceutiche di GHB sono in forma liquida. Il GHB per uso ricreazionale si trova sia in forma liquida che sotto forma di polvere, tavolette, capsule. Il GHB è una molecola con effetto deprimente del Sistema Nervoso Centrale (SNC), inizialmente sviluppata come farmaco anestetico e successivamente impiegata negli studi per il trattamento della narcolessia (disturbo del sonno). E' un metabolita del neurotrasmettitore acido gamma-aminobutyrico (GABA) e per questo si trova fisiologicamente nel cervello, ma in concentrazioni molto più basse rispetto alle dosi assunte come droga. Preso fuori dal controllo medico, il GHB può essere pericoloso e per questo è sotto posto controllo in numerosi Paesi. Il GHB agisce sul cervello in almeno due siti: sui recettori GABAB e su un sito d'azione specifico proprio per il GHB stesso (EMEA, 2008). Il GHB viene assorbito in 10-15 minuti e i suoi effetti possono durare fino a 7 ore, a seconda della dose, raggiungendo la massima intensità entro i 30-60 minuti. La durata degli effetti è in media pari a 1-2 ore a cui può far seguito un ulteriore periodo di 1-2 ore in funzione delle modalità di assunzione della sostanza (a stomaco vuoto o pieno, miscelato con alcol o altri liquidi, assunto lentamente o in 4 un'unica soluzione ecc.).

Il GBL, o gamma-butilirrolattone, è il precursore del GHB (lattone ciclico del GHB). E' un prodotto endogeno derivante dal gamma-aminobutirrato. Le sue proprietà farmacologiche sono da attribuire al GHB, in cui il GBL si converte. E' utilizzato come agente farmacologico, come solvente e come reagente in numerose sintesi chimiche. Si presenta sotto forma di liquido incolore con un leggero odore. E' utilizzato come agente farmacologico, come solvente e come reagente in numerose sintesi chimiche (NIDA, 2005).

Non è disponibile un test rapido o utilizzato nella routine per il rilevamento del GHB né del GBL. Per tale ragione la sua presenza non viene generalmente rilevata (Crookes CE et al., 2004).

Inalanti

Il termine "inalanti" viene utilizzato per indicare una serie di sostanze la cui caratteristica principale è l'assunzione quasi esclusiva per inalazione. Questa definizione comprende un'ampia gamma di prodotti chimici differenti che possono anche avere effetti farmacologici diversi. Si possono individuare quattro categorie generali di inalanti: i solventi volatili, gli aerosol, i gas e i nitriti, in base alla forma in cui sono spesso reperibili nei prodotti domestici, industriali e medici. Essi inducono un effetto psicoattivo o uno stato di alterazione mentale. I nitriti vengono spesso considerati una speciale classe di inalanti. A differenza di molti altri inalanti che agiscono direttamente sul Sistema Nervoso Centrale (SNC), i nitriti principalmente dilatano i vasi sanguigni e rilassano la muscolatura. Mentre altri inalanti vengono utilizzati per modificare l'umore, i nitriti sono utilizzati principalmente per migliorare le prestazioni sessuali (OEDT, 2009).

Benché le sostanze chimiche che si trovano negli inalanti possano produrre vari effetti farmacologici, la maggioranza degli inalanti produce un'euforia rapida che assomiglia all'intossicazione alcolica, caratterizzata da un'eccitazione iniziale, seguita poi da sonnolenza, disinibizione, stordimento ed agitazione. Se vengono inalate sufficienti quantità, quasi tutti i solventi e i gas producono anestesia, una diminuzione della sensibilità percettiva e possono condurre persino ad uno stato di incoscienza. Tutti effetti altamente incompatibili con la guida di veicoli (Sanders-Bush

E, 1994). Le sostanze chimiche contenute nei solventi, nei gas e negli aerosol possono produrre una varietà di effetti quali aggressività, apatia, deterioramento cognitivo e mancata concentrazione. Altri possibili effetti sono nausea, sonnolenza, balbuzie, letargia, riflessi rallentati, debolezza muscolare generalizzata e apatia, perdita di peso, debolezza muscolare, disorientamento, deficit di attenzione, mancanza di coordinamento, irritabilità e depressione (Sanders-Bush E, 1994).

Gli effetti neurotossici dell'abuso prolungato di inalanti includono sindromi neurologiche che riflettono danni del cervello in zone che includono il controllo cognitivo, motorio, visivo ed uditivo. Le anomalie cognitive perdurano nel tempo e possono andare da un lieve deterioramento fino ad una demenza severa (Sharp CW et al., 1996; Sharp CW et al., 1997; Soderberg LS, 1998). Altri effetti possono includere difficoltà nel coordinare i movimenti, spasticità e perdita di sensibilità dell'udito e della vista (NIDA, 2005; OEDT, 2009).

Cannabinoidi sintetici

I cannabinoidi sintetici, come indicato dal nome, sono molecole analoghe ai cannabinoidi naturali, ma di natura sintetica. Sono molecole originariamente progettate nell'ambito della ricerca scientifica e sintetizzate in laboratori chimico-farmaceutici con l'obiettivo di individuare molecole che conservino alcune proprietà del THC, privandole però dei suoi tipici effetti psicoattivi (Serpelloni G et al., 2011). A causa della capacità dei cannabinoidi sintetici di agire come agonisti sui recettori CB1 (Atwood BK et al., 2010), è possibile per il consumatore sviluppare facilmente tolleranza a queste molecole. A supporto di quanto sopra riportato, si segnala che, come evidenziato in un articolo scientifico tedesco (Auwärter V et al., 2009), gli effetti dei prodotti contenenti cannabinoidi sintetici sono simili, quando non superiori, a quelli successivi al consumo di cannabis. L'assunzione di tali prodotti, infatti, genera, dopo soli dieci minuti, congiuntivite, aumento del battito cardiaco, xerostomia e una alterazione della percezione e dell'umore, effetti che perdurano per circa sei ore. Ancora poche informazioni si dispongono riguardo gli effetti nel lungo termine del consumo di cannabinoidi sintetici.

Catinoni sintetici

I catinoni sintetici prendono il nome dal catinone, molecola prodotta dalle foglie della pianta del Khat (*Catha Edulis*). Si tratta di molecole apparse sulla scena del consumo da qualche anno che possiedono attività stimolante sul Sistema Nervoso Centrale, analoghe alle fenetilamine. Provocano effetti simili a quelli provocati dalle amfetamine, famiglia cui appartiene anche l'ecstasy. Danno sensazioni di aumento dei livelli di energia, euforia, desiderio di socializzare, agitazione, sensazione di distacco, vista sfocata, midriasi, bruxismo, aumento della frequenza cardiaca e degli impulsi sessuali. Non esistono ancora studi sugli effetti nel medio-lungo termine di queste molecole ma si suppone che possano provocare conseguenze a livello cerebrale simili a quelle provocate dalle amfetamine (Sistema Nazionale di Allerta Precoce, 2011).

Piperazine

Alcuni esempi di molecole appartenenti alla famiglia delle piperazine, usate a scopo ricreazionale, sono la benzilpiperazina (BZP), la trifluorometilfenilpiperazina (TFMPP) e la metaclorofenilpiperazina (mCPP). Si tratta di molecole ad attività stimolante sul Sistema Nervoso Centrale tra i cui effetti si evidenziano emicrania, nausea, vomito, forti dolori addominali, ansia, alterazione dell'umore, irritabilità, insonnia, stato confusionale, tremori, crisi convulsive. Nemmeno per le piperazine sono disponibili studi scientifici sugli effetti delle molecole sull'organismo, ed in particolare sul cervello, dopo la cessazione dell'uso. Tuttavia, considerata la loro azione psicoattiva, è possibile affermare che il loro consumo possa provocare alterazioni cerebrali tali da non essere compatibile con la guida di autoveicoli, nemmeno dopo la cessazione dell'uso (OEDT, 2009).

9. Policonsumo

Un fenomeno sempre più comune è il policonsumo, ossia l'uso associato e contemporaneo di più sostanze psicoattive che amplifica gli effetti delle singole sostanze. Un recente studio genetico ha identificato a livello cerebrale, precisamente nell'amigdala, un set di circa 100 recettori mu-oppioidi coinvolti nel mantenimento della dipendenza in persone che fanno uso di diverse sostanze stupefacenti

(Merrer JL et al., 2011). La ricerca condotta in Francia dal Département de Médecine Translationnelle et Neurogénétique ha esaminato il comportamento secretivo dei geni recettoriali in quattro gruppi di studio scelti in base alla sostanza assunta in modo cronico (morfina, nicotina, THC e alcol) immediatamente dopo l'assunzione e in un gruppo di soggetti in astinenza da quattro settimane. Il pattern di regolazione recettoriale dei geni mu-oppioidi variava fortemente tra i quattro gruppi di studio. Inoltre, la regolazione dei geni convergeva in modo evidente nel gruppo di astinenti rivelando una nuova forma di adattamento recettoriale, finora mai registrato in altri studi nel campo della dipendenza. Questa ricerca dimostra che nel cervello di una persona che ha cessato l'uso di sostanze si sviluppano a livello cerebrale una serie di regolazioni genetiche date dall'effetto neurotossico dell'assunzione di droga, che porta ad una riprogrammazione genetica che persiste anche dopo un prolungato periodo di non utilizzo della sostanza. Questa riprogrammazione rappresenta un unitario meccanismo neuroadattivo molecolare che induce modificazioni nella connettività neuronale, nella comunicazione del segnale cellulare e nella plasticità sinaptica. Il risultato più importante dello studio è che questi riadattamenti cerebrali persistono nel lungo termine, anche dopo 4 settimane di non uso e contribuiscono alla ricaduta e quindi al mantenimento dei disordini d'abuso di sostanze. Numerose evidenze scientifiche hanno inoltre dimostrato un'alterazione della funzione dei neurotrasmettitori dopaminergici con la poliassunzione di sostanze, in particolare una riduzione nei livelli dei recettori per la dopamina D2 anche dopo un lungo periodo di astinenza dall'assunzione di sostanze stupefacenti quali cocaina, oppiacei e alcol (Volkow ND et al., 1999).

Considerazioni

Nei tossicodipendenti la non assunzione prolungata dalla sostanza stupefacente o psicotropa provoca nell'immediato sintomi spiacevoli alla cui base vi sono anche fenomeni di riprogrammazione genetica trascrizionale. La neurobiologia della sindrome da astinenza da droga rappresenta un capitolo interessante e in continuo sviluppo nel campo della dipendenza (Koob GF et al., 2009).

Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato un'alterazione della funzione dei neurotrasmettitori dopaminergici, in particolare una riduzione nei livelli dei recettori per la dopamina D2 anche dopo un lungo periodo di cessazione dell'assunzione di sostanze stupefacenti quali cocaina, oppiacei e alcol (Foll BL et al., 2009; Parvaz MA et al., 2011). Il risultato più importante di queste ricerche è la dimostrazione di un'alterazione metabolica cerebrale, legata all'effetto neuroplastico delle sostanze, a cui corrispondono alterazioni funzionali che persistono nel tempo, anche a distanza di qualche mese, dopo la prima assunzione. L'effetto neurotossico delle diverse sostanze stupefacenti non si esaurisce quindi nell'arco di qualche ora (con la scomparsa della sostanza dall'organismo) o con un breve periodo di astinenza (effetti a breve termine) ma persistono anche dopo la cessazione dell'uso ed è necessario un lungo periodo di non uso (giorni, mesi, anni a seconda del tipo di sostanza e della quantità assunta) affinché la funzionalità possa tornare a valori di normalità. Inoltre, non è chiaro se queste alterazioni possano regredire completamente o essere compensate con funzioni vicarianti. La funzionalità cognitiva viene maggiormente compromessa se l'uso prolungato di sostanze è avvenuto durante la fase della maturazione cerebrale (Roussotte F et al., 2010; Li L et al., 2009; Frost DO et al., 2000; Fagerlund A et al., 2006).

Alla luce di quanto descritto, alcuni autori raccomandano di considerare gli effetti a lungo termine delle diverse sostanze stupefacenti sul funzionamento cerebrale anche nella valutazione dell'idoneità alla guida dei conducenti consumatori, valutando quindi non solo l'alterazione del conducente nell'immediatezza dell'assunzione, ma anche le alterazioni cerebrali che il consumo pregresso, rilevabile anche indirettamente mediante accertamenti clinico-tossicologici su liquidi o materiali biologici diversi dalla saliva o sangue, può aver causato nel soggetto. L'astensione dall'uso di droga, dopo che questa è stata comunque assunta, non significa un'automatica ripresa della normale funzionalità cerebrale in tempi brevi, benché la sostanza sia stata completamente metabolizzata e benché i risultati di laboratorio condotti sui campioni biologici (in particolare sangue) del paziente risultino negativi. Questa considerazione è importante soprattutto nell'ambito della sicurezza stradale (Di Iorio CR et al., 2011; Domingues SC et al., 2009).

I risultati scientifici ottenuti grazie alle neuroimmagini dimostrano che una persona fermata alla guida in stato di ebbrezza o sotto l'effetto di droghe potrebbe presentare un alterato funzionamento cerebrale anche molto tempo dopo la cessazione dell'uso e dopo che sono svaniti gli effetti acuti delle diverse sostanze non più rilevabili nel sangue (Yuan K et al., 2010; Tanabe J et al., 2009). Possono rimanere alterate funzioni cognitive importanti per la sicurezza stradale, come la capacità attentiva (porre attenzione ad ostacoli e segnaletiche), la capacità decisionale (fermarsi o meno ad un segnale di stop), la memorizzazione (ricordo delle norme del codice stradale e delle corrette procedure di guida), la coordinazione motoria (capacità di guida), ecc.

Pur evidenziando la necessità di eseguire ulteriori studi relativi all'incidentalità tra i consumatori al di fuori dell'effetto farmacologico diretto, una corretta politica di prevenzione dagli incidenti stradali dovrebbe necessariamente considerare le recenti scoperte scientifiche dall'ambito delle neuroscienze e approvare nuove norme di sicurezza basate su criteri più prudenziali e scientifici. Tali criteri dovrebbero tenere conto della vulnerabilità del sistema nervoso agli effetti delle droghe, anche nel lungo termine, dell'effetto neuroplastico che esse provocano e dei tempi di recupero della funzionalità cerebrale verso parametri di normalità, che possono richiedere anche mesi di completa astinenza da alcol e droghe.

Bibliografia

- Abraham HD. Hallucinogen-related disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, seventh edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000:1015–1024. 33
- Abraham HD & Aldridge AM: Adverse consequences of lysergic acid diethylamide. *Addiction* 1993; 88:1327-1334
- Arria AM, Caldeira KM, Vincent KB, Garnier-Dykstra LM, O'Grady KE. Substance-related traffic-risk behaviors among college students. *Drug Alcohol Depend.* 2011 Nov 1;118(2-3):306-12
- Ashton, C. H. (2001) Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *British Journal of Psychiatry*, 178, 101^106
- Atwood BK, Huffman J, Straiker, Ken Mackie K. JWH018, a common constituent of 'Spice' herbal blends, is a potent and efficacious cannabinoid CB1 receptor agonist. *British Journal of Pharmacology* (2010), 160, 585–593
- Auwärter V, Dresen S, Weinmann W et al. 'Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs?' *Journal of Mass Spectrometry* 44 (5), pp. 832–837. 2009
- Bartlett E, Mikulis DJ. Chasing "chasing the dragon" with MRI: leukoencephalopathy in drug abuse. *Br J Radiol.* 2005 Nov;78(935):997-1004. (Berl), 157, 1^10
- Bendszus, M., et al., 2001. Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism: Correlation with clinical and neuropsychological data. *American Journal of Neuroradiology* 22(10): 1926-1 932
- Birken D.L., and Oldendorf, W.H., 1989. N-acetyl-L-aspartic acid: A literature review of a compound prominent in 1 H-N M R spectroscopic studies of brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 13(1): 23-31
- Blagrove M., Seddon J., George S., Parrot AC., Stickgold R., Walker MP., Jones KA., Morgan MJ. Procedural and declarative memory task performance, and the memory consolidation function of sleep, in recent and abstinent ecstasy/MDMA users. *Journal of Psychopharmacology*, November 2011, 25 (11)
- Blows S, Ivers RQ, Connor J, Ameratunga S, Woodward M, Norton R. Marijuana use and car crash injury. *Addiction.* 2005 May;100(5):605-11
- Blum, K Chen TJH. , Morse S, J Giordano, A Lih Chaun Chen, J Thompson; C Allen, A Smolen; J Lubar, EStice, B. W Downs, R L. Waite; MA. Madigan, M Kerner, F Fornari, ER. Braverman. Overcoming qEEG Abnormalities and Reward Gene Deficits During Protracted Abstinence in Male Psychostimulant and Polydrug Abusers Utilizing Putative Dopamine D2 Agonist Therapy: Part 2. *Postgraduate Medicine: Volume: 122 No.6*
- Bolla KI, Brown K, Eldreth D, et al: Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology* 2002; 59:1337—1343
- Bolla K.I., et al., 2003. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. *Neuroimage*19(3): 1085-1094
- Boot, B. P., McGregor, I. S. & Hall, W. (2000) MDMA (Ecstasy) neurotoxicity: assessing and communicating the risks. *Lancet*, 355, 1818^1821

- Bosker WM, Kuypers KP, Conen S, Kauert GF, Toennes SW, Skopp G, Ramaekers JG. MDMA (ecstasy) effects on actual driving performance before and after sleep deprivation, as function of dose and concentration in blood and oral fluid. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 Sep 28
- Brookhuis KA. , Waard D, N Samyn Effects of MDMA (ecstasy), and multiple drugs use on (simulated) driving performance and traffic safety *Psy- chopharmacology* Volume 173, Numbers 3-4, 2004: 440-445
- Calafat A, Blay N, Juan M, Adrover D, Bellis MA, Hughes K, Stocco P, Siamou I, Mendes F, Bohrn K. Traffic risk behaviors at nightlife: drinking, taking drugs, driving, and use of public transport by young people. *Traffic Inj Prev*. 2009 Apr;10(2):162-9
- Casey BJ, Getz S, Galvan A. (2008). The adolescent brain. *Dev Rev*;28(1):62-77. Herz, A. (1997) Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology*, 129, 99^111
- Catafau AM, Etcheberrigaray A, Perez de los Cobos J, Estorch M, Guardia J, Flotats A, Bema L, Mari C, Casas M, Carrio I: Regional cerebral blood flow changes in chronic alcoholic patients induced by naltrexone challenge during detoxification. *J Nucl Med* 1999; 40:19-24
- Morgan CJA et al. Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction*, 105, 121–133 (2009)
- Chiamulera, C., Epping-Jordan, M. P., Zocchi, A., et al (2001) Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. *Nature Neuroscience*, 4, 873^874
- Cherpixel C.J., YE Y., Watters K., et al, Risk of injury from alcohol and drug use in the emergency department: A case-crossover study, *Drug and Alcohol Review* (2011)
- Crookes CE, Faulds MC, Forrest AR, Galloway JH., A reference range for endogenous gamma-hydroxybutyrate in urine by gas chromatography- mass spectrometry, *J Anal Toxicol*. 2004 Nov-Dec;28(8):644-9
- Dahchour, A. & De Witte, P. (2000) Ethanol and amino acids in the central nervous system: assessment of the pharmacological actions of acamprosate. *Progress in Neurobiology*, 60, 343^362
- Darke S, Kelly E, Ross J. Drug driving among injecting drug users in Sydney, Australia: prevalence, risk factors and risk perceptions. *Addiction*. 2004 Feb;99(2):175-85
- Dart, R.C. (ed). *Medical Toxicology*. Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA. 2004., p. 1110
- Di Iorio CR., TJ. Watkins, MS. Dietrich, A Cao, JU. Blackford, B Rogers, MS. Ansari, RM. Baldwin, R Li, RM. Kessler, RM. Salomon, M Benningfield, RL. Cowan. Evidence for Chronically Altered Serotonin Function in the Cerebral Cortex of Female 3,4-Methylenedioxymethamphetamine Polydrug Users. *Archives of General Psychiatry*, December 5, 2011
- Dipartimento Politiche Antidroga, *Relazione Annuale al Parlamento 2015 sull'uso di sostanze stupefacenti e sulle tossicodipendenze in Italia – Base dati 2013-2014*, 2015
- Domingues SC, Mendonça JB, Laranjeira R, Nakamura-Palacios EM. Drinking and driving: a decrease in executive frontal functions in young drivers with high blood alcohol concentration. *Alcohol*. 2009 Dec;43(8):657-64

- Downer E.J., Campbell V.A. Phytocannabinoids, CNS cells and development: A dead issue? *Drug Alcohol Rev* 2010;29:91–98
- Eaton LK, Kinchen S, Ross J, Hawkins J, Harris WA, Lowry R, et al. (2006). Youth risk behavior surveillance - United States, 2005, surveillance summaries. *Morbidity and Mortality Weekly Report*; 55:1–108
- Eldreth DA, Matochik JA. , Cadet JL. , Bolla KI. Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users *NeuroImage* Volume 23, Issue 3, November 2004, Pages 914–920
- European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use; European Public Assessment Report (EPAR) (Scientific Discussion); Xyrem, p.2 (2007). Available from March 19, 2008: <http://www.emea.europa.eu/human-docs/PDFs/EPAR/xyrem/324056en6.pdf>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs, 2002
- Everitt BJ, Robbins TW (2005) Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 8:1481–1489
- Fagerlund, A., Heikkinen, S., Autti-Ramo, I., Korkman, M., Timonen, M., Kuusi, T., et al. (2006). Brain metabolic alterations in adolescents and young adults with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 30(12), 2097–2104
- Fergusson DM, Horwood LJ (2001) Cannabis use and traffic accidents in a birth cohort young adults. *Accident Anal Prevent* 33:703-711
- Fried PA, Watkinson B, Gray R (2005). Neurocognitive consequences of marijuana—a comparison with pre-drug performance. *Neurotoxicol Teratol* 27:231—239
- Frost, D. O., & Cadet, J. L. (2000). Effects of methamphetamine-induced neurotoxicity on the development of neural circuitry: a hypothesis. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 34(3), 103–118
- Foll BL; Gallo A; Strat YL; Lu L; Philip G Genetics of dopamine receptors and drug addiction: a comprehensive review. *Behavioural Pharmacology* February 2009, Volume 20, Issue 1, pp.1-17
- Hanson KL, Medina KL, Padula CB, Tapert SF, Brown SA. Impact of Adolescent Alcohol and Drug Use on Neuropsychological Functioning in Young Adulthood: 10-Year Outcomes. *J Child Adolesc Subst Abuse*. 2011 Jan 1;20(2):135-154
- Hanson KL, Winward JL, Schweinsburg AD, Medina KL, Brown SA, Tapert SF. Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. *Addict Behav*. 2010 Nov;35(11):970-6. Epub 2010 Jun 13
- Haselhorst R, Dürsteler-MacFarland KM, Scheffler K, Ladewig D, Müller-Spahn F, Stohler R, Seelig J, Seifritz E. Frontocortical N-acetylaspartate reduction associated with long-term i.v. heroin use. *Neurology*. 2002 Jan 22;58(2):305-7
- Hintzen A., Passie T. (2011). *The pharmacology of LSD. A Critical Review*. Oxford University Press
- Hirvonen J., Goodwin R., Li C-T, Terry G., Zoghbi S., Morse C., Pike V., Volkow N., Huestis M., Innis R. Reversible and regionally selective down-regulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers *J Nucl Med*. 2011; 52 (Supplement 1):10

- Huang WS, Lai CH. Survival risk factors for fatal injured car and motorcycle drivers in single alcohol-related and alcohol-unrelated vehicle crashes. *J Safety Res.* 2011 Apr;42(2):93-9
- Hoofstede PJ, van de Voorde HP, Reckless behaviour related to the use of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy): Apropos of a fatal accident during car-surfing *International Journal of Legal Medicine* Volume 106, Number 6, 1994:328-329
- Jacobsen LK, Pugh KR, Constable RT, Westerveld M, Einar Mencil W, Withdrawal in Abstinent Adolescent Cannabis *Biological Psychiatry* Volume 61, Issue 1, 1 January 2007, Pages 31-40
- Jayanthi S, Buie S, Moore S, Heavy marijuana users show increased serum apolipoprotein C-III levels: evidence from proteomic analyses. *Molecular Psychiatry*, 2010, 15: 101-112
- Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. (1999) A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, 340, 685-691
- Jones AW. Biomarkers of recent drinking, retrograde extrapolation of blood-alcohol concentration and plasma-to-blood distribution ratio in a case of driving under the influence of alcohol. *J Forensic Leg Med.* 2011 Jul;18(5):213-6. 2011 Mar 15
- Johns A: Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry* 2001; 178:116—122
- Karila L, Petit A, Phan O, Reynaud M (2010) Cocaine induced psychotic disorders: A review *Revue Medicale de Liege* 65 (11), pp. 623-627
- Kastner S, Ungerleider LG (2000) Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annu Rev Neurosci* 23:315–341
- Kieffer BL (1999) Opioids: first lessons from knockout mice. *Trends in Pharmacological Sciences*, 20, 19-26.
- Kaufman J.N. et al, 2003. Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience* 23(21):7839-7843
- Kreibich AS, Briand L, Cleck JN, Ecke L, Rice KC, Blendy JA, Stress-induced potentiation of cocaine reward: a role for CRF R1 and CREB *Neuropsychopharmacology*. 2009 Nov; 34(12): 2609-1
- Koob GF, Le Moal M, (2001) Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 4, 97-129
- Koob GF, Zorrilla EP Neurobiological mechanisms of addiction: Focus on corticotropin-releasing factor *Current Opinion in Investigational Drugs* 2010, Number:63-71 (21 December 2009)
- Yang S, Salmeron BJ, Ross TJ, Xi ZX, Stein EA, Yang Y, Lower glutamate levels in rostral anterior cingulate of chronic cocaine users – A (1) H-MRS study using TE-averaged PRESS at 3 T with an optimized quantification strategy. *Psychiatry Res.* 2009 Dec 30;174(3): 171-6
- Yuan K, Qin W, Liu J et al. Altered small-world brain functional networks and duration of heroin use in male abstinent heroin-dependent individuals *Neuroscience Letters* Volume 477, Issue 1, 14 June 2010, Pages 37-42
- ISTAT, L'uso e l'abuso di alcol in Italia. Anno 2010, Roma 2011
- ISTAT, Incidenti Stradali. Anno 2009, Roma 2010

- Markel H, Lee A, Holmes RD & Domino EF: LSD flashback syndrome exacerbated by selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants in adolescents. *J Pediatr* 1994; 125:817-819
- Lassen JF, Lassen NF & Skov J: Hallucinogenic mushroom use by Danish students: pattern of consumption. *J Int Med* 1993; 233:111-112
- Laumon B, Gadegbeku B, Martin JL, Biecheler MB; SAM Group. Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. *BMJ*. 2005 Dec 10;331(7529):1371
- Licata SC, Renshaw PF, Neurochemistry of drug action. Insights from proton magnetic resonance spectroscopic imaging and their relevance to addiction. *New York Academy of Sciences* 1187 (2010) 148-171
- Ledent C, Valverde O, Cossu G, et al (1999) Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science*, 283, 401-404
- Leshner AI, Addiction Is a Brain Disease, and It Matters, *Science* 03 Oct 1997: Vol. 278, Issue 5335, pp. 45-47
- Li L, Coles CD, Lynch ME, Hu X, (2009). Voxelwise and skeleton-based region of interest analysis of fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorders in young adults. *Human Brain Mapping*, 30(10), 3265–3274. PMID: 2748153
- Liu X, et al., 1998. Smaller volume of prefrontal lobe in polysubstance abusers: A magnetic resonance imaging study. *Neuropsychopharmacology* 18(4): 243-252
- Logan BK, Couper FJ (2001) 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and driving impairment. *J Forens Sci* 46:1426-1433
- Louk JMJ, Vanderschuren LJ, Kalivas PW (2000) Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology (Berl)*, 151, 99-120
- Madden JS. LSD and post-hallucinogen perceptual disorder. *Addiction* 1994;89:762-763
- Maldonado R, Saiardi A, Valverde O, et al (1997) Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature*, 388,586-589
- Manzanares J, Corchero J, Romero J, et al (1999) Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends in Pharmacological Sciences*, 20, 287-294
- Martin M, Ledent C, Parmentier M, et al (2000) Cocaine, but not morphine, induces conditioned place preference and sensitization to locomotor responses in CB1 knockout mice. *European Journal of Neuroscience*, 12, 4038-4046
- Ma N, Liu Y, Li N, Wang CX, Zhang H, Jiang XF, Addiction related alteration in resting-state brain connectivity. *Neuroimage*, 49 (2010): 738-744
- Martín-Santos R, Fagundo AB, Crippa JA, Atakan Z, Bhattacharyya S, Allen P, Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychological Medicine*, 2010(3) 40: 383-398
- Mata I, Perez-Iglesias R, Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutierrez D, Pazos A, Gutierrez A, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B, Gyrfication brain abnormalities associated with adolescence and early-adulthood cannabis use. *Brain research* (2010) 297-304
- Matochik JA, Eldreth DA, Cadet J-L, Bolla KI, Altered brain tissue composition in heavy marijuana users *Drug and Alcohol Dependence* Volume 77, Issue 1, 7 January 2005, Pages 23-30

- Maze I, Covington HE, Dietz DM et al. Essential Role of the Histone Methyltransferase G9a in Cocaine-Induced Plasticity. *Science* 2010, Vol. 327(5962): 213-216
- Medina KL, Hanson KL, Schweinsburg AD, Cohen-Zion M, Nagel BJ, Tapert SF, Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: subtle deficits detectable after a month of abstinence, *J Int Neuropsychol Soc.* 2007 Sep;13(5):807-20
- Merrer JL, Befort K, Gardon O, Filliol D, Darcq E, Dembele D., Becke, JAJr & B L. Kieffer Protracted abstinence from distinct drugs of abuse shows regulation of a common gene network *Addiction Biology* 2011
- Morgan MJ, Impallomeni LC, Pirona A, Rogers RD. Elevated impulsivity and impaired decision-making in abstinent Ecstasy (MDMA) users compared to polydrug and drug-naïve controls. *Neuropsychopharmacology.* 2006 Jul;31(7):1562-73. Epub 2005 Nov 9
- Morón JA, Green TA, Exploring the molecular basis of addiction: drug-induced neuroadaptations. *Neuropsychopharmacology* (2010) 35, 337-338
- Movig KL, Mathijssen MP, Nagel PH, van Egmond T, de Gier JJ, Leufkens HG, Egberts AC Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle accidents. *Accid Anal Prev.* 2004 Jul;36(4):631-636
- Morrall AR, McCafrey DF, Paddock SM (2002). Reassessing the marijuana gateway effect. *Addiction*, 97, 1493-1504
- Mura P, Kintz P, Ludes B, Gaulier JM, Marquet P, Martin-Dupont S, Vincent F, Kaddour A, Goullé JP, Nouveau J, Moulisma M, Tilhet-Coartet S, Pourrat O. Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French collaborative study. *Forensic Sci Int.* 2003 Apr 23;133(1-2):79-85
- National Institute on Drug Abuse. NIDA InfoFacts, Inhalants, 2005
- National Institute on Drug Abuse. National Survey Results on Drug Use From the Monitoring the Future Study, 2005 (www.monitoringthefuture.org)
- Nicholson KL, Balster RL (2001) GHB: a new and novel drug of abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, 63, 1[^]22
- Nichols CD, Sanders-Bush E. A single dose of lysergic acid diethylamide influences gene expression patterns within the mammalian brain. *Neuropsychopharmacology.* 2002 May;26(5):634-42
- Noonan MA, Bulin SE, Fuller DC, Eisch AJ, Reduction of Adult Hippocampal Neurogenesis Confers Vulnerability in an Animal Model of Cocaine Addiction. *The Journal of Neuroscience*, January 6, 2010, 30(1):304-315
- Nordstrom BR, Levin FR, (2007) Treatment of cannabis use disorders: a review of the literature, *Am J Addict*, 16(5):331-344
- Nutt DJ, Fone KC. Stimulants: use and abuse in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Opin Pharmacol.* 2005 Feb;5(1):87-93
- Nutt, D. (1993) Neurochemistry of drugs other than alcohol. *Current Opinion in Psychiatry*, 6, 395[^]402
- Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze, Relazione Annuale 2004: evoluzione del fenomeno della droga nell'Unione Europea ed in Norvegia, 2004
- Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze, Relazione Annuale 2006: evoluzione del fenomeno della droga in Europa, 2006

Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze, Report on the risk assessment of BZP in the framework of the Council decision on new psychoactive substances, Lisbon, Febbraio 2009

Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze, European Database on New Drugs – 2011

Parvaz MA, Alia-Klein N, Woicik PA, Volkow ND, Goldstein RZ, Neuroimaging for drug addiction and related behaviors. *Reviews in the Neurosciences*, Volume 22, Number 6, 2011

Phillips DP, Brewer KM. The relationship between serious injury and blood alcohol concentration (BAC) in fatal motor vehicle accidents: BAC = 0.01% is associated with significantly more dangerous accidents than BAC = 0.00%. *Addiction*. 2011 Sep;106(9):1614-22

Pierce RC, Vanderschuren LJMJ. (2010). Kicking the habit: the neural basis of ingrained behaviors in cocaine addiction. *Neuroscience and biobehavioral review*. Nov;35(2):212-9

Pilla M, Perachon S, Sautel F, et al (1999) Selective inhibition of cocaine-seeking behavior by a partial dopamine D3 receptor agonist. *Nature*, 400, 371^375

Poole R, Brabbins C, Drug induced psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 1996;168:135-138

Pope HG, Jr, Gruber AJ, Hudson JI (2003) Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend*; 69:303—310

Pulido J, Barrio G, Lardelli P, Bravo MJ, Regidor E, de la Fuente L. Association between cannabis and cocaine use, traffic injuries and use of protective devices. *Eur J Public Health*. 2011 Dec;21(6):753-5

Quickfall J, Crockford D (2006). Brain Neuroimaging in Cannabis Use: A Review. *The Journal of Neuropsychiatry and clinical neuroscience*, vol. 18, No.3

Ramaekers JG, Berghaus G, van Laar M, Drummer OH. Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug Alcohol Depend*.2004 Feb 7;73(2):109-19

Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sugli interventi realizzati in materia di alcol e problemi alcolcorrelati. Anni 2008-2009, Roma 2011

Reneman L, Lavalaye J, Schmand B, et al (2001) Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or “ecstasy”): preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*, 58, 901^906

Ruchert R, Thomasius R, Petersen K, Wilke F, Obrocki J, Nebeling B, Wartberg L, Zapletalova P, Clausen M, Reversibility of ecstasy-induced reduction in serotonin transporter availability in polydrug ecstasy users *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2006 Volume 33, Number 2, 188-199

Risinger RE, et al., 2005. Neural correlates of high and craving during cocaine self-administration using BOLD fMRI. *Neuroimage* 26(4): 1097-1108

Rodgers J (2000) Cognitive performance amongst recreational users of ecstasy. *Psychopharmacology* 151:19-24

Ronen A, Chassidim HS, Gershon P, Parnet Y, Rabinovich A, Bar-Hamburger R, Cassuto Y, Shinar D. The effect of alcohol, THC and their combination on perceived effects, willingness to drive and performance of driving and non-driving tasks. *Accid Anal Prev*. 2010 Nov;42(6):1855-65

- Ross B; Kreis R, Ernst T, 1992. Clinical tools for the 90S: Magnetic resonance spectroscopy and metabolite imaging. *European Journal of Radiology* 14(2): 128-140
- Sanders-Bush E, Neurochemical Evidence That Hallucinogenic Drugs are 5-HT_{2c} Receptor Agonists: What Next? In: Lin, G.C., and Glennon, R.A., eds. *Hallucinogens: An Update*. National Institute on Drug Abuse Research Monograph No. 146. NIH Pub. No. 94-3872. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1994
- Roussotte F, Soderberg L, Sowell E Structural, Metabolic, and Functional Brain Abnormalities as a Result of Prenatal Exposure to Drugs of Abuse: Evidence from Neuroimaging. 2010, *Neuropsychology Review*, volume 20, number 4, 376-397
- Saunders BT, Robinson TE, A Cocaine Cue Acts as an Incentive Stimulus in Some but not Others: Implications for Addiction. *Biol Psychiatry* 2009
- Schlaepfer TE et al., 2006. Decreased frontal white-matter volume in chronic substance abuse. *International journal of Neuropsychopharmacology* 9(2): 147-153
- Schweinsburg BC, Taylor MJ, Alhassoon OM, Videen JS, Brown GG, Patterson TL, Berger F, Chemical Pathology in Brain White Matter of Recently Detoxified Alcoholics: A 1H Magnetic Resonance Spectroscopy Investigation of Alcohol-Associated Frontal Lobe Injury Alcoholism: Clinical and Experimental Research Volume 25, Issue 6, pages 924–934, June 2001
- Semple DM, Ebmeier KP, Glabus MF, et al (1999) Reduced in vivo binding to the serotonin transporter in the cerebral cortex of MDMA ('ecstasy') users. *British Journal of Psychiatry*, 175, 63^69
- Serpelloni G, Diana M, Gomma M, Rimondo C, Cannabis e danni alla salute, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2011
- Serpelloni G, Bricolo F, Gomma M, Elementi di Neuroscienze e Dipendenze. Manuale per operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze, 2° edizione, 8 giugno 2010
- Sharp CW, Rosenberg NL, Inhalants. In: Lowinson, J.H.; Ruiz, P.; Millman, R.B.; and Langrod, J.G. (eds.), *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*, 3d. ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 246-264, 1996
- Sharp CW, Rosenberg N, Inhalantrelated disorders. In: Tasman, A.; Kay, J.; and Lieberman, J.A. (eds.), *Psychiatry*, Vol. 1. Philadelphia: W.B. Saunders, 835-852, 1997
- Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Il fenomeno dei cannabinoidi sintetici e le azioni di contrasto e controllo degli smart shop, Report gennaio 2011
- Smink BE, Movig KL, Lusthof KJ, De Gier JJ, Uges DR, Egberts AC, The relation between the use of psychoactive substances and the severity of the injury in a group of crash-involved drivers admitted to a regional trauma center. *Traffic Inj Prev*. 2008 Jun;9(2):105-8
- Smith MJ, Thirthalli J, Abdallah AB, Murray RM, Cottler LB Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances *Comprehensive Psychiatry* Volume 50, Issue 3, May-June 2009, Pages 245-250
- Soderberg LS, Immunomodulation by nitrite inhalants may predispose abusers to AIDS and Kaposi's sarcoma. *Journal of Neuroimmunology* 83(1-2):157-161, 1998
- Strang J, Bearn J, Gossop M (1999) Lofexidine for opiate detoxification: review of recent randomised and open controlled trials. *Am J Addict*. 1999 Fall;8(4):337-48
- Strassman RJ. Adverse reactions to psychedelic drugs. A review of the literature. *J Nerv Ment Dis*. 1984 Oct;172(10):577-95. Review

Substance Abuse and Mental Health Services Administration. National Findings From the 2002 National Survey on Drug Use and Health. SAMHSA, 2002

Tanabe J, Tregellas JR, Dalwani M, Thompson L, Owens E, Crowley T, Banich M. Medial Orbitofrontal Cortex Gray Matter Is Reduced in Abstinent Substance-Dependent Individuals *Biological Psychiatry*, volume 65, Issue 2, n15 January 2009, pp. 160-164

Tucker KA, Potenza MN, Beauvais JE, Browndyke JN, Goltschalk PC, Kosten TR. Department of psychiatry, Yale University School of Medicine. *Biol Psychiatry*, 2004 Oct 1; 56(7): 527-30. New Haven, USA

US Natl Inst Health; DailyMed. Current Medication Information for Ketamine Hydrochloride (May 2008). Available from, as of November 19, 2008: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=7337>

Vagnozzi R, Signoretti S, Cristofori L, Alessandrini F, Floris R, Isgrò E, Ria A, Marziale S, Zoccatelli G, Tavazzi B, Del Bolgia F, Sorge R, Broglio SP, McIntosh TK, Lazzarino G. Assessment of metabolic brain damage and recovery following mild traumatic brain injury: a multicentre, proton magnetic resonance spectroscopic study in concussed patients. *Brain*. 2010 Nov;133(11):3232-42

Vella S, Kreis R, Lovblad KO, Steinlin M. Acute leukoencephalopathy after inhalation of a single dose of heroin. *Neuropediatrics* 2003;34:100

Vermeeren A, Coenen AM. Effects of the use of hypnotics on cognition. *Prog Brain Res*. 2011;190:89-103

Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ (1999) Imaging studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans. *Journal of Psychopharmacology*, 13, 337-345

Volkow ND, Chang L, Wang G-J, Fowler JS, Ding V-S, Sedler M, Logan J, Franceschi D, Gatley J, Hitzemann R, Gifford A, Wong C, Pappas N: Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2001;158:2015-2021

Volkow ND, Hitzemann R, Wang G-J, Fowler JS, Burr G, Pascani K, Dewey SL, Wolf AP: Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1016-1022

Volkow ND, Wang G-J, Hitzemann R, Fowler JS, Overall JE, Burr G, Wolf AP: Recovery of brain glucose metabolism in detoxified alcoholics. *Am J psychiatry* 1994; 151:178-183

Volkow ND, Wang G-J, Hitzemann R, Fowler JS, Wolf AP, Pappas N, Biegon A, Dewey SL: Decreased cerebral response to inhibitory neurotransmission in alcoholics. *Am J Psychiatry* 1993; 150:417-422

Volkow ND, Wang G-J, Overall JE, Hitzemann R, Fowler JS, Pappas N, Frecska E, Piscani K: Regional brain metabolic response to lorazepam in alcoholics during early and late alcohol detoxification. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21:1278-1284

Volkow ND, Fowler JS, Wolf AP, Hitzemann R, Dewey S, Bendriem B, Alpert R, Hoff A: Changes in brain glucose metabolism in cocaine dependence and withdrawal. *Am J Psychiatry* 1991; 148:621-626

Volkow ND, Hitzemann R, Wang G-J, Fowler JS, Burr G, pascani K, Dewey SL, Wolf AP: Decreased brain metabolism in neurologically intact healthy alcoholics. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1016-1022

- Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Chen AD, Dewey SL, Pappas N: Decreased striata I dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 1997; 386:830-833
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Chen AD, Dewey SL, Pappas N, Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 386:830-833, 1997
- Volkow ND, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Fowler JS, Abumrad NN, Vitkun S, Logan J, Gatley SJ, Pappas N, Hitzemann R, Shea CE, Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature* 386: 827-830, 1997
- Volkow ND, Fowler JS, *Addiction, a Disease of Compulsion and Drive: Involvement of the Orbitofrontal Cortex*, *Cereb. Cortex* (2000) 10 (3): 318-325
- Volkow ND et al., 2001. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: Association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *American journal of Psychiatry* 158(12): 2015-2021
- Vorspan F, Bloch V, Brousse G, Bellais L, Gascon J, Lépine JP, Prospective assessment of transient cocaine-induced psychotic symptoms in a clinical setting 2011 *American Journal on Addictions* 20 (6), pp. 535-537
- Warner TD, et al., 2006. Diffusion tensor imaging of frontal white matter and executive functioning in cocaine-exposed children. *Pediatrics* 118(5):2014-2024
- Wexler BE, et al., 2001. Functional magnetic resonance imaging of cocaine craving. *American Journal of Psychiatry* 158(1): 86-95
- Wolf ME (1998) The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. *Progress in Neurobiology*, 54,679^720
- Wolff AR Winstock. Review - Ketamine. From Medicine to Misuse by K. *CNS Drugs* 2006, 20(3), 199-218
- World Health Organization, *World Report on road traffic injury prevention*, Geneva, 2004
- Zubieta J, Greenwald MK, Lombardi U, et al (2000) Buprenorphine- induced changes in mu-opioid receptor availability in male heroin-dependent volunteers: a preliminary study. *Neuropsychopharmacology*, 23, 326^334
- Morgan MJ (2000) Ecstasy (MDMA): a review of its possible persistent psychological effects. *Psychopharmacology* 152:230-248
- Zoccatelli G, Alessandrini A, Serpelloni G, Rimondo C, Seri C, Federspiel A, Permanenza di alterazioni cerebrali dopo assunzione di droghe anche dopo un periodo di cessazione dell'uso: il contributo del neuroimaging. *Italian Journal on Addiction* Vol. 1 Numero 5-6, 2011
- Zoccatelli G, Alessandrini A, Serpelloni G, Rimondo C, *Droghe e alterazioni del cervello, Conoscere per Crescere. La rivista dei pediatri italiani per la famiglia*, ottobre 2012

3.9 Uso di cannabis e alterazioni delle funzioni cognitive

Gli effetti del THC sull'organismo sono dovuti in gran parte alla sua interazione con i recettori cannabinoidi sui quali agiscono anche gli endocannabinoidi, molecole endogene prodotte dal nostro organismo (Maldonado R et al., 2006). Il legame del THC con gli stessi recettori che sono naturalmente preposti ad interagire con gli endocannabinoidi, interferisce così con il fisiologico funzionamento corporeo e cerebrale. La maggior parte degli effetti del THC sono mediati dall'azione agonista sui recettori cannabinoidi. A seconda del tipo cellulare, della dose e dello stato dell'organismo, l'attivazione dei recettori CB può causare una moltitudine di effetti diversi (Maldonado R et al., 2006). Poiché i recettori del sistema endocannabinoide si trovano anche nel Sistema Nervoso Centrale (SNC), il THC e gli altri fitocannabinoidi interagiscono sulle cellule nervose con gli stessi recettori a cui gli endocannabinoidi si legano, interferendo quindi con i processi in cui questi ultimi sono coinvolti. Ciò è evidente nell'alterazione dello stato psichico durante l'intossicazione, cioè subito dopo l'assunzione della sostanza (effetti acuti). Tuttavia, la stimolazione sovra-fisiologica del sistema nervoso dovuta all'uso di cannabis può comportare anche altri effetti cronici importanti.

Effetti acuti

Secondo il DSM V dell'APA (2014), la caratteristica essenziale dell'intossicazione da cannabis è la presenza di modificazioni comportamentali disadattive o psicologiche clinicamente significative, che si sviluppano durante, o poco dopo, l'assunzione di cannabis (Tabella 1).

Tabella 1 - Criteri diagnostici per intossicazione da cannabis secondo il DSM V dell'APA (2014).

Criteri diagnostici per l'Intossicazione da Cannabis:
A. Uso recente di cannabis
B. Modificazioni maladattive comportamentali o psicologiche clinicamente significative (es. compromissione della coordinazione motoria, euforia, ansia, sensazione di rallentamento del tempo, deficit della capacità critica, ritiro sociale)
C. Due (o più) dei seguenti segni, che si sviluppano entro 2 ore dall'assunzione di cannabis:
a. Iperemia congiuntivale
b. Aumento dell'appetito
c. Secchezza delle fauci
d. Tachicardia
D. I sintomi non sono dovuti ad una condizione medica generale e non risultano meglio spiegati con un altro disturbo mentale

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

- Un senso di elevato benessere (con cui tipicamente inizia l'intossicazione)
- Aumento del tono dell'umore
- Euforia con ampie risate inadeguate
- Loquacità
- Sedazione
- Rilassamento
- Letargia
- Disturbi delle capacità cognitive (es. memoria a breve termine, capacità critica, problem solving)
- Disturbi motori
- Disturbi delle abilità psicomotorie (es. compromissione della coordinazione dei movimenti e aumento del tempo di reazione che interferiscono con la prestazione alla guida di un'automobile)
- Disturbi delle capacità percettive sensoriali (alterata percezione dello spazio, sensazione di rallentamento del tempo, aumentata sensibilità verso gli stimoli esterni)
- Modificazione dello stato di coscienza (il mondo viene visto come in sogno)

- Può presentarsi una psicosi tossica acuta con alterazioni gravi delle percezioni (illusioni e allucinazioni)
- Possono verificarsi stati d'ansia e attacchi di panico (i consumatori occasionali senza esperienza hanno maggiori probabilità di avvertire sintomi d'ansia rispetto ai consumatori abituali)
- Occasionalmente si verificano disforia (alterazione dell'umore in senso depressivo, accompagnato da agitazione e irritabilità) o ritiro sociale

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

- Arrossamento degli occhi
- Aumento dell'appetito
- Secchezza della bocca
- Aumento della frequenza dei battiti cardiaci

Quando la cannabis viene fumata, il THC passa rapidamente dagli alveoli polmonari al flusso sanguigno, che lo porta agli organi di tutto il corpo, incluso il cervello, così l'intossicazione si sviluppa entro pochi minuti e l'effetto è più intenso (se la sostanza viene assunta per via orale, gli effetti acuti possono essere visibili dopo qualche ora). Gli effetti euforizzanti compaiono entro qualche minuto, raggiungono un picco entro 30 minuti e durano 2-4 ore; alcuni degli effetti motori e cognitivi durano 5-12 ore. La biodisponibilità del THC è circa il 30% (McGilveray IJ, 2005). L'intensità e la qualità delle modificazioni psicologiche o comportamentali dipende:

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

Poiché la maggior parte dei cannabinoidi, incluso il THC, sono liposolubili, vengono assorbiti dai tessuti del corpo e successivamente rilasciati lentamente nel sistema circolatorio. Gli effetti della cannabis, quindi, possono occasionalmente per-

sistere o ripresentarsi per 12-24 ore a seguito del lento rilascio di sostanze psicoattive dal tessuto adiposo (DSM V, 2014). Dato che queste sostanze sono liposolubili, persistono indirettamente nei liquidi organici per lunghi periodi di tempo (circa 40 giorni) e vengono espulse lentamente. Le analisi di routine per i cannabinoidi, in soggetti che fanno uso occasionale di cannabis, possono risultare positive per 7-10 giorni. Studi clinici hanno riportato che le urine di coloro che fanno uso cronico di cannabis risultano positive ai cannabinoidi per molte settimane dopo l'interruzione dell'uso (Ellenhorn MJ et al., 1997). La presenza di THC e dei suoi metaboliti nel plasma umano, invece, può durare per molti giorni o settimane dopo l'assunzione (Gilman AG et al., 1985).

Effetti cronici

Il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM V) dell'American Psychiatric Association (APA) distingue i disturbi correlati alla cannabis in disturbi da uso di cannabis e disturbi indotti da cannabis (Tabella 2). I criteri per definire le manifestazioni di abuso e dipendenza da cannabis sono i medesimi delle altre sostanze.

Tabella 2 - Elenco dei disturbi correlati all'uso cannabis secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM V) dell'American Psychiatric Association (APA).

Disturbi da uso di cannabis	• Abuso di cannabis
	• Dipendenza da cannabis
Disturbi indotti da cannabis	• Intossicazione da cannabis
	• Intossicazione da cannabis, con alterazioni percettive
	• Delirium da intossicazione da cannabis
	• Disturbo d'ansia indotto da cannabis
	• Disturbo psicotico indotto da cannabis, con allucinazioni
	• Disturbo correlato a cannabis non altrimenti specificato

Funzioni neuropsicologiche: esecutive, memoria, attenzione, apprendimento

Nell'ultimo decennio, diversi studi e rassegne hanno presentato dati relativi alle funzioni cognitive risultate alterate in conseguenza all'uso di cannabis fino, in media, ad un mese di astinenza (es. Jacobus J et al., 2009; Bava S et al., 2009; Ramaekers JG et al., 2008; Piechatek M et al., 2009; Solowij & Battisti 2008). Studi caso-controllo che hanno confrontato i consumatori di cannabis, non intossicati sul

momento, con non consumatori hanno abbastanza costantemente dimostrato che i consumatori di cannabis mostrano prestazioni peggiori nei test neuropsicologici. Ad esempio, i risultati di separate meta-analisi (Ranganathan M, et al., 2006; Grant I et al., 2003) hanno mostrato che rispetto ai non utilizzatori, i consumatori di cannabis non intossicati mostrano prestazioni peggiori sulle misure della funzione neuropsicologica globale, ed in particolare, per specifici domini neuropsicologici (funzioni esecutive, attenzione, apprendimento e memoria, capacità motorie, e abilità verbali), la riduzione della prestazione è di circa un terzo.

Numerose prove scientifiche, derivanti da studi condotti su consumatori di cannabis lontano dall'assunzione, dimostrano che l'uso di cannabis nel lungo periodo è associato ad un danneggiamento delle funzioni mnestiche, in particolare della memoria a lungo termine (Puighermanal E et al., 2009). Da una revisione di studi condotti sugli effetti cronici del consumo di cannabis sulla memoria (Solowij N et al., 2012) emerge che i consumatori cronici, in uno stato di disintossicazione, mostrano un effetto immediato sulla memoria di lavoro (working memory) e sulla memoria episodica verbale (rievocazione consapevole di fatti). In particolare, sono stati evidenziati un ritardo nel richiamo di informazioni verbali, una difficoltà di recupero dei ricordi ed una difficoltà ad elaborare i contenuti della memoria di lavoro. Il deterioramento delle funzioni mnestiche persiste anche dopo la fase acuta di intossicazione.

Ogni deficit cognitivo prodotto dall'assunzione di cannabis in adolescenza può avere implicazioni non favorevoli per il successivo funzionamento in ambito scolastico, lavorativo e sociale, anche in età adulta. Studi su adolescenti che hanno fatto un uso frequente di cannabis hanno evidenziato compromissioni nell'apprendimento e nella memoria di lavoro fino a sei settimane dopo l'astinenza dal consumo della sostanza, suggerendo alterazioni che permangono nel tempo (Schweinsburg AD et al., 2008). Uno studio di Medina KL e colleghi (2007) ha esaminato il funzionamento neuropsicologico dopo circa un mese di astinenza da marijuana in 65 adolescenti tra i 16 e i 18 anni. Essi sono stati confrontati con un gruppo di controllo formato da loro coetanei. Gli adolescenti che avevano fatto uso di cannabis, rispetto ai coetanei del gruppo di controllo, hanno mostrato una minor velocità psicomoto-

ria, e prestazioni più scarse di attenzione, memoria episodica, pianificazione e sequenziamento delle attività. Quindi, anche dopo un mese di astinenza, i ragazzi che hanno usato cannabis manifestano deficit neuropsicologici. Harvey MA e colleghi (2007) hanno trovato che gli adolescenti che fanno un uso regolare di cannabis mostrano performance peggiori nei test di attenzione, memoria non-verbale e apprendimento, e più giorni di uso di cannabis nell'ultimo mese predicono prestazioni più scarse nelle funzioni esecutive e nei test di working memory. Lane e collaboratori (2007) hanno trovato che coloro che fanno un uso intenso della sostanza dimostrano maggior perseverazione negli errori in un compito di problem solving, rispetto a coetanei che fanno un uso minimo della sostanza. In una ricerca longitudinale che ha esaminato adolescenti con storia di uso di sostanze, un uso cumulativo maggiore di cannabis lungo un periodo di follow up di 8 anni ha predetto la diminuzione nel corso del tempo delle performance nelle prove di attenzione (Tapert SF et al., 2002). Nel tentativo di ricercare un quadro comune, si può riassumere che le funzioni cognitive risultate più compromesse a partire dalle prestazioni a test neuropsicologici sono l'attenzione (divisa e sostenuta), l'apprendimento e la memoria (working memory verbale e spaziale, memoria a breve e lungo termine nei suoi vari meccanismi - es. codifica, immagazzinamento, manipolazione, recupero). In altre parole, l'uso della cannabis danneggia la capacità di focalizzare e spostare l'attenzione da uno stimolo all'altro, e quella di memorizzare eventi e rievocarli in seguito. Risultano compromesse anche le funzioni esecutive (fluenza verbale, processi di inibizione, capacità di pianificazione e sequenziamento, problem solving, decision making), la velocità di elaborazione e la velocità psicomotoria.

Quando le ricerche nella meta-analisi di Grant I et al. (2003) sono state limitate a 13 studi di consumatori di cannabis con almeno 1 mese di astinenza, non vi era alcuna differenza tra i consumatori di cannabis e i non consumatori circa le prestazioni dei test neuropsicologici. Ciò suggerirebbe che funzioni neuropsicologiche potrebbero recuperare con un'astinenza prolungata. Le evidenze suggeriscono che l'ampiezza dell'impairment neuropsicologico e la misura in cui esso persiste dopo l'astinenza può dipendere dalla frequenza e dalla durata dell'uso di cannabis, dalla lunghezza del periodo di astinenza e dall'età di inizio uso (Solowij N et al., 2012).

Inoltre, è stato descritto (Ramaekers JG et al., 2008) che la storia d'uso della sostanza determina la risposta a livello cognitivo e comportamentale ad ogni singola dose assunta. Sembra che i consumatori occasionali di cannabis nell'ambito di una valutazione durante l'intossicazione acuta, presentino prestazioni peggiori in un compito che coinvolge il controllo percettivo-motorio e l'attenzione divisa oltre che l'inibizione motoria, rispetto a chi consuma cannabis più frequentemente. Le evidenze suggeriscono che gli individui che iniziano a consumare cannabis in età precoce possono essere più vulnerabili a deficit neuropsicologici duraturi rispetto ai soggetti che hanno iniziato ad usarla successivamente (Porath-Waller AJ, 2009). Come sopra riportato, gli studi sugli effetti cognitivi dell'uso di cannabis riportano deficit nell'attenzione sostenuta, nell'apprendimento, nella memoria, nella flessibilità mentale e nella velocità di processamento delle informazioni (Fletcher JM et al., 1996; Pope HG et al., 1996; Solowij N et al., 2002). L'associazione di questi danni neuropsichici con l'uso cronico di cannabis è biologicamente plausibile: le aree dell'encefalo primariamente coinvolte con queste forme di funzionamento cognitivo includono la corteccia prefrontale, l'ippocampo e il cervelletto. E' stato da tempo dimostrato che l'uso di cannabis altera il funzionamento di queste aree cerebrali ricche di recettori cannabinoidi (Herkenham M et al., 1990). Anche l'associazione tra alterazioni neuropsicologiche e uso di cannabis trovate nei consumatori cronici è biologicamente plausibile (Porath AJ et al., 2009): le aree dell'encefalo primariamente coinvolte con queste forme di funzionamento cognitivo includono la corteccia frontale, l'ippocampo e il cervelletto.

Crisi amotivazionale

Le persone che usano regolarmente cannabis spesso riferiscono letargia, sia fisica che mentale. Il consumo protratto di cannabis provoca la comparsa di indolenza, improduttività e trascuratezza nell'igiene, sempre più spiccate fino a rendere inaccettabili e impossibili le relazioni sociali. Vi è una sorta di apatia e anedonia, cioè incapacità di provare piacere, anche in circostanze e attività normalmente gratificanti come nutrirsi, dormire, avere contatti sociali e rapporti sessuali. Questi sintomi caratterizzano quella che viene definita la sindrome amotivazionale connessa al fumo di cannabis (Johns A., 2001; McGlothlin WH et al., 1968) che si manifesta

con apatia, ridotta capacità di concentrazione, di seguire la routine, o di gestire con successo nuovi stimoli (Volkow ND et al., 2016); nei giovani questi sintomi possono comparire anche dopo breve tempo (Lynskey M et al., 2000).

Esistono sia evidenze precliniche sia cliniche a sostegno dell'ipotesi che l'uso di cannabis sia associato ad uno stato di demotivazione. Esistono prove preliminari di laboratorio a sostegno di una associazione tra la ridotta motivazione per comportamenti legati ad una ricompensa nei consumatori di cannabis rispetto ai non consumatori (Lane SD et al., 2005). Poiché questi risultati sembrano correlati a dosi ripetute di THC, è probabile che la ridotta motivazione rappresenti un percorso alla compromissione dell'apprendimento, in quanto il THC può interrompere l'apprendimento basato sulla gratificazione (Lane SD et al., 2002). A sostegno di questa teoria, i consumatori di cannabis mostrano una ridotta capacità di sintesi della dopamina striatale (Bloomfield MA et al., 2014), con una relazione inversa all'attivazione. Dato che la dopamina sostiene la motivazione (Berridge KC et al., 1998), l'alterata sintesi della dopamina potrebbe essere alla base dello stato di demotivazione nei consumatori di cannabis. Allo stesso modo, le indagini di imaging hanno documentato una diminuzione della reattività alla stimolazione della dopamina nei consumatori di cannabis che è stata associata a emotività negativa e che contribuirebbe anche a ridurre l'impegno in attività non connesse alla droga (Volkow ND et al., 2014). La sindrome amotivazionale nei consumatori di cannabis riflette anche il fatto che la cannabis di per sé è diventata il principale fattore motivazionale e tutte le altre attività (es. la scuola) diventano meno attrattive e stimolanti, nonché prioritarie, per l'individuo (Volkow ND et al., 2016).

Depressione

La conoscenza generata dai dati documenta inequivocabilmente che l'esposizione alla cannabis durante l'inizio dell'ontogenesi non è benigna. L'impatto patogenetico dei fitocannabinoidi sul SNC è stato sottolineato da una serie di studi epidemiologici e clinici che documentano il comportamento impulsivo, i deficit sociali, i danni cognitivi, il consumo di sostanze d'abuso e i disordini psichiatrici (es. schizofrenia, depressione e ansia) in individui adulti che erano stati esposti alla cannabis durante la vita intrauterina e l'inizio dell'adolescenza (Arsenault L et al., 2002;

Fried PA et al., 2001; Huizink AC et al, 2006; Patton GC et al, 2002; Porath AJ et al., 2005; Richardson GA et al, 1995).

Sebbene la letteratura riguardo la prevalenza della comorbidità tra uso di cannabis e depressione in campioni clinici sia limitata e studi condotti su campioni ambulatoriali abbiano riportato risultati contrastanti e difficilmente generalizzabili, i più affidabili studi di popolazione sono concordi nel rilevare un aumentato rischio di depressione nei consumatori di elevate quantità di cannabis o in chi ne è dipendente (Degenhardt L et al, 2003). Nella National Comorbidity Survey il 9,5% dei soggetti che hanno avuto almeno un episodio depressivo maggiore soddisfa anche i criteri della dipendenza da cannabis (Chen CY et al, 2002). Un'altra survey statunitense ha riscontrato che, tra i soggetti con dipendenza e abuso di cannabis, la prevalenza di un episodio depressivo è stata pari rispettivamente al 29% ed al 14%, con un rischio oltre 6 volte maggiore di presentare un episodio depressivo (Grant BF, 1995).

Disturbi psicotici

Quando sono assunti in dosi elevate, i cannabinoidi hanno effetti psicoattivi simili a quelli degli allucinogeni (es. LSD) ed i soggetti che utilizzano cannabinoidi possono sperimentare effetti mentali avversi che assomigliano ai “bad trips”, espressione gergale che si riferisce agli effetti spiacevoli e negativi conseguenti all’assunzione di allucinogeni. Questi effetti variano da livelli moderati di ansia a gravi reazioni ansiose con attacchi di panico. Si possono manifestare sospettosità e deliri con allucinazioni. Sono stati riferiti anche casi di depersonalizzazione (sensazione di distacco o estraneità a se stessi) e di derealizzazione (sensazione di percepire in maniera distorta il mondo esterno al soggetto e, a volte, di percepire gli individui conosciuti come estranei) (DSM V, 2014). Nell’Australian National Survey of Mental Health and Well-Being, la prevalenza di un disturbo d’ansia nei soggetti dipendenti da cannabis è pari al 17% (Degenhardt L et al, 2001). Analoghe le evidenze dalla National Comorbidity Survey, che ha rilevato prevalenze variabili a seconda dello specifico disturbo e comprese tra 7% e 29% (Agosti V et al, 2002). Alcuni studi hanno osservato un effetto maggiore della cannabis sugli esiti psicotici tra gli individui che hanno usato cannabis per la prima volta prima dei 16 anni,

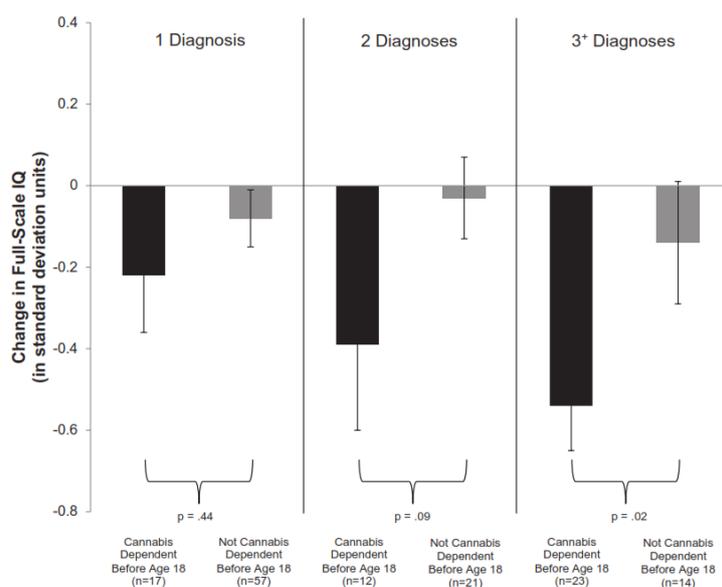
rispetto a quelli che hanno iniziato più tardi (Arseneault L et al., 2002; Stefanis NC et al., 2004). A tal proposito, l'uso di cannabis è frequente tra i soggetti affetti da disturbi psicotici. La prevalenza media a 12 mesi dell'uso e dell'abuso di cannabis tra pazienti affetti da disturbo psicotico è risultata pari rispettivamente al 29% ed al 19% (Green B et al, 2005), ben più elevata del 4% riscontrato nella popolazione generale (Compton WM et al, 2004). Inoltre, durante l'intossicazione da cannabis, i ragazzi hanno un'alterata capacità di giudizio che può contribuire alla messa in atto di comportamenti a rischio (Gruber AJ et al., 2002). I ragazzi che assumono cannabis hanno un rischio più alto di ridotte performance scolastiche, abbandono scolastico e futura disoccupazione (Lynskey M et al., 2000). Studi longitudinali hanno mostrato la forte associazione tra l'uso di cannabis tra gli adolescenti e la comparsa di psicosi (Volkow ND et al., 2016). Per altro, sempre più evidenze scientifiche provenienti da studi di fisiologia ed epidemiologia supportano l'idea che ci sia un legame meccanicistico tra l'uso di cannabis e la schizofrenia (Volkow ND et al., 2016). Il THC, soprattutto a dosi elevate, può causare psicosi acute, transienti e dose-dipendenti (D'Souza DC et al., 2004). Inoltre, studi prospettici, longitudinali ed epidemiologici hanno consistentemente mostrato un'associazione tra uso di cannabis e schizofrenia in cui l'uso di cannabis precede la manifestazione di psicosi (Arseneault L et al., 2002), indipendentemente dal consumo di alcol (Andréasson S et al., 1987) e anche dopo l'eliminazione (Arseneault L et al., 2002; Zammit S et al., 2002) o il controllo (van Os J et al., 2002; Fergusson DM et al., 2003) degli individui che usavano altre droghe, diverse dalla cannabis. Anche se l'uso di cannabis è stato sospeso per lungo tempo prima della comparsa di psicosi, l'età di inizio d'uso della sostanza sembra correlato all'età di comparsa di psicosi (Volkow ND et al., 2016). Ciò suggerirebbe una relazione causale con l'inizio della psicosi, indipendente dall'uso attuale (Large M et al., 2011; Di Forti M et al., 2014; Galvez-Buccollini JA et al., 2012). L'associazione tra uso di cannabis e psicosi cronica (inclusa la diagnosi di schizofrenia) risulta per altro maggiore in quegli individui che hanno fatto un uso intenso o frequente della cannabis durante l'adolescenza (Andréasson S, et al., 1987; Di Forti M et al., 2014; Galvez-Buccollini JA et al., 2012), che hanno iniziato da giovani a consumarla (Arseneault L et al., 2002) e che

hanno usato cannabis ad elevata percentuale di THC (Di Forti M et al., 2014; Di Forti M et al., 2009)

Riduzione del QI

La questione circa l'effetto dell'uso di cannabis sul Quoziente Intellettivo (QI) risulta ad oggi alquanto controversa. Lo studio di Meier MH et al. (2012) ha voluto investigare l'associazione tra uso di cannabis e declino neuropsicologico. I partecipanti allo studio facevano parte di una coorte di 1.037 individui seguiti dalla nascita (1972-1973) fino all'età di 38 anni. L'uso di cannabis è stato appurato, attraverso interviste, a 18, 21, 26 e 38 anni. Test neuropsicologici sono stati condotti a 13 anni, prima dell'inizio dell'uso di cannabis, e poi a 38 anni. I risultati dello studio hanno evidenziato che il QI subiva un declino dalla giovinezza all'età adulta in funzione dell'uso di cannabis, fino a -8 punti. In particolare, maggiore e più prolungato l'uso della sostanza, maggiore la riduzione del QI all'aumentare dell'età (Figura 1). Al contrario, coloro che non avevano mai usato cannabis, mostravano valori di QI aumentati nel tempo.

Figura 1 – Il grafico mostra il cambiamento del valore di QI dall’infanzia all’età adulta tra i partecipanti allo studio con diagnosi di tipo 1, 2 o 3+ per la dipendenza da cannabis come funzione dell’età di inizio della dipendenza dalla sostanza. Individui con inizio uso in adolescenza (barre nere) mostrano un declino del QI maggiore rispetto agli individui che hanno iniziato in età adulta (barre grigie). Il declino del QI di circa -0.55 unità SD tra gli individui con inizio uso durante l’adolescenza del terzo gruppo rappresenta un perdita di 8 punti del QI (Meier MH et al., 2012).



Rogeberg O. (2012) ha suggerito che i dati dello studio di Meier MH et al. (2012) potessero essere fuorviati dal fatto che non erano stati presi in considerazione i fattori socio-economici che descrivono i partecipanti allo studio. Secondo l’autore, infatti, l’uso di cannabis sarebbe più diffuso tra i giovani di stato socio-economico basso. Inoltre, egli sostiene che il QI dei giovani con basso livello socio-economico venga stimolato dalla frequenza a scuola per poi tornare a livelli più bassi quando escono dal circuito scolastico. Pertanto, se molti consumatori di cannabis dello studio fossero stati giovani di stato socio-economico basso, l’associazione tra uso di cannabis e declino del QI sarebbe stata errata.

Ai commenti di Rogeberg O. (2012) hanno risposto Moffit TE et al. (2013) evidenziando che le ulteriori indagini effettuate sullo studio di Meier et al. (2012) confermano quanto pubblicato in prima istanza. Infatti, gli adolescenti consumatori di cannabis non erano concentrati tra le basse classi economiche, bensì tra tutti gli

strati sociali. L'appartenenza ad un livello socio-economico basso, infatti, non prevedeva in maniera significativa l'uso di cannabis in adolescenza, rendendo quindi infondata l'ipotesi che un livello socio-economico basso possa spiegare il declino del QI dei consumatori di cannabis. Inoltre, il QI dei bambini provenienti da famiglie di livello socio-economico basso non mostrava differenze dall'inizio della scuola fino all'adolescenza, né dall'adolescenza fino all'età adulta. Infine, l'associazione tra uso persistente di cannabis e declino del QI rimane invariato anche quando viene statisticamente controllato il livello socio-economico.

In realtà, anche uno studio precedente, pur se una coorte numericamente inferiore, aveva riscontrato risultati parzialmente analoghi a quelli ottenuti dal gruppo di lavoro neo-zelandese. Fried P et al. (2002) avevano utilizzato un gruppo di 70 individui seguiti dalla nascita e che avevano mostrato un uso di cannabis tra i 17 e i 20 anni. Avevano quindi distinto il gruppo in 4 gruppi a seconda dell'intensità del consumo di cannabis. I risultati hanno mostrato una correlazione significativa tra dose di cannabis assunta e declino del QI, in particolare nel gruppo che fumava 5 o più spinelli alla settimana. In questo gruppo, il QI risulta ridotto di 4.1 punti. Diversi invece i risultati di coloro che ha smesso di consumare o che non hanno mai consumato, per i quali il QI rimane invariato.

Alterazioni della maturazione e della struttura cerebrale

Come sopra riportato, gli studi sugli effetti cognitivi dell'uso di cannabis riportano deficit nell'attenzione sostenuta, nell'apprendimento, nella memoria, nella flessibilità mentale e nella velocità di processamento delle informazioni (Fletcher JM et al., 1996; Pope HG et al., 1996; Solowij N et al., 2002). L'associazione di questi danni neuropsichici con l'uso cronico di cannabis è biologicamente plausibile: le aree dell'encefalo primariamente coinvolte con queste forme di funzionamento cognitivo includono la corteccia prefrontale, l'ippocampo e il cervelletto. E' stato da tempo dimostrato che l'uso di cannabis altera il funzionamento di queste aree cerebrali ricche di recettori cannabinoidi (Herkenham M et al., 1990). Anche l'associazione tra alterazioni neuropsicologiche e uso di cannabis trovate nei consumatori cronici è biologicamente plausibile (Porath AJ et al., 2009): le aree dell'encefalo primariamente coinvolte con queste forme di funzionamento cognitivo includono

la corteccia frontale, l'ippocampo e il cervelletto. È stato dimostrato (Herkenham M et al. 1990) che l'uso di cannabis altera il funzionamento di queste aree cerebrali ricche di recettori cannabinoidi.

Inoltre, l'esposizione alla cannabis in adolescenza può alterare i processi di maturazione, e il cervello ancora in corso di sviluppo può essere più vulnerabile agli effetti neurotossici. Una revisione degli studi riguardanti il funzionamento neuropsichico, la struttura cerebrale, il funzionamento cerebrale e le misure soggettive e oggettive del sonno in relazione all'uso di cannabis in adolescenza, è stata svolta da Jacobus J e colleghi nel 2009. Le ricerche mostrano leggere ma significative anomalie nel funzionamento neurologico associate al consumo di cannabis in adolescenza. Le conclusioni a cui sono giunti gli autori sono che gli adolescenti che fanno un uso cronico di cannabis tendono a mostrare compromissione nell'attenzione, nell'apprendimento e nella velocità di processamento delle informazioni; aumento della fatica durante l'esecuzione di compiti cognitivi; compromissione negli indicatori oggettivi della qualità del sonno; leggere anomalie nella struttura cerebrale. Alcune anomalie appaiono persistere dopo un mese di astinenza, ma sembrano risolversi in tre mesi se l'astinenza viene mantenuta. L'uso di marijuana in adolescenza è stato associato anche con un aumentato rischio di futuri disordini depressivi o d'ansia (Rey JM et al, 2004; SAHMSA, 2007). Alcuni recenti studi longitudinali suggeriscono che l'uso cronico di cannabis aumenta il rischio di sviluppare sintomi depressivi, ansiosi e maniacali, depressione maggiore e disturbo bipolare, e che questo rischio sembra più grande per i consumatori abituali che iniziano a fare uso di cannabis prima dei 15 anni (Hayatbakhsh MR et al., 2007; Henquet C et al, 2006; van Laar M et al., 2007).

Il sistema nervoso centrale (composto da encefalo e midollo spinale) si sviluppa per un lungo periodo di tempo che va dallo stadio embrionale fino all'età adulta; sia la genesi delle sinapsi che la mielinizzazione, continuano oltre il periodo perinatale (Spear LP, 2000). I cambiamenti nell'attività del sistema endocannabinoide durante le fasi di alta plasticità neuronale, come il periodo perinatale e adolescenziale, possono avere conseguenze comportamentali di lunga durata (Trezza V et al., 2008). Evidenze crescenti sostengono quanto il sistema endocannabinoide abbia un ruolo importante nello sviluppo del SNC. In particolare, in strutture rilevanti per l'umore,

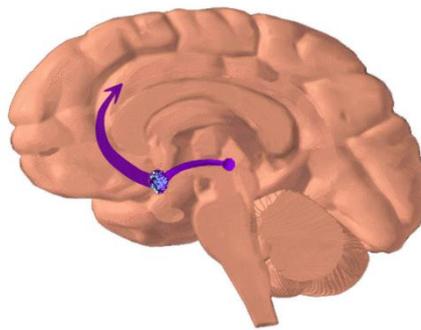
la cognizione e la gratificazione, come il sistema mesocorticolimbico. I circuiti neurali mesocorticolimbici rimangono vulnerabili alle disfunzioni nel corso della vita e quindi potrebbero essere sensibili agli eventi dello sviluppo ed agli eventi ambientali stressanti che possono, a loro volta, influenzare il sorgere ed il corso di disturbi neuropsichiatrici. I cannabinoidi esogeni potrebbero interferire con i meccanismi di comunicazione neuronale ed interagire con altri sistemi di neurotrasmettitori (Trezza V et al., 2008). Esistono molte evidenze del fatto che l'esposizione agli esocannabinoidi durante periodi critici per lo sviluppo cerebrale possa incidere sullo sviluppo di molti sistemi di neurotrasmettitori. In particolare, alcuni studi hanno dimostrato gli effetti dei cannabinoidi sulla maturazione del sistema colinergico (Fernandez-Ruiz J et al., 2000; Garcia-Gil L et al., 1997, Hernandez M et al., 2000), serotoninergico (Molina-Holgado F et al., 1996), GABAergico (Garcia-Gil L et al., 1999), glutamatergico (Suarez I et al., 2004) e del sistema degli oppioidi (Fernandez-Ruiz J et al., 2004; Kumar AM et al., 1990; Vela G et al., 1998; Wang X et al., 2006).

Dipendenza e astinenza

Il THC, come detto sopra, induce una modulazione sovra-fisiologica del sistema endocannabinoide e, col tempo, può produrre effetti negativi sul sistema nervoso; esso inoltre può contribuire a sviluppare una dipendenza. I processi a rischio di compromissione sono quelli che hanno come substrato neurale le aree in cui sono presenti i recettori cannabinoidi. Una caratteristica fondamentale di tutte le sostanze che creano dipendenza è la capacità di aumentare i livelli di dopamina nel nucleo accumbens, ed in particolare nella shell di tale struttura, che si trova nel corpo striato (Wenger T et al., 2003). L'intensificata trasmissione di dopamina nel cosiddetto sistema della gratificazione durante l'uso della sostanza è ritenuta la causa dell'effetto piacevole percepito dal soggetto e dell'innesco del meccanismo che motiva il comportamento di ricerca della droga (Gessa GL et al., 1998). Pertanto, è possibile sostenere che l'uso di cannabis a lungo termine può condurre a dipendenza (Gessa GL et al., 1998). Inoltre, in uno studio di Bossong e colleghi, è stato dimostrato che anche il THC induce la liberazione di dopamina nel corpo striato in organismi umani (Figura 2). I risultati di questa ricerca suggeriscono che la cannabis porti a

rischio di dipendenza, e implicano che il sistema endocannabinoide sia coinvolto nella regolazione del rilascio della dopamina nello striato (Bossong et al. 2009).

Figura 2 - Il legame del THC nel nucleo accumbens e l'attivazione del sistema della ricompensa. Come risultato dell'azione del THC nel nucleo accumbens si riscontra un incremento degli impulsi che lasciano il nucleo accumbens per attivare il sistema della ricompensa (NIDA, 2007).



L'abuso e la dipendenza da cannabis generalmente si sviluppano in un periodo di tempo esteso, sebbene la progressione possa essere più rapida nei giovani con disturbi pervasivi della condotta. La maggior parte di coloro che diventano dipendenti, tipicamente stabilisce una modalità di uso cronico che gradualmente aumenta sia in frequenza che in quantità. Con l'uso cronico, si verifica a volte una diminuzione o una perdita degli effetti piacevoli della sostanza. I soggetti con dipendenza da cannabis possono passare diverse ore al giorno a procurarsi o a consumare la sostanza. Questo spesso interferisce con la vita familiare, la scuola, il lavoro e le attività ricreative. Nonostante ciò, essi continuano ad usare abitualmente la sostanza. Le persone con dipendenza da cannabis possono anche persistere nell'uso della sostanza nonostante la consapevolezza di problemi fisici (es. tosse cronica correlata al fumo) o psicologici (es. sedazione eccessiva da uso ripetuto di dosi elevate) correlati alla sostanza (Maldonado R et al., 2011; Wenger T et al., 2003).

Diverse sostanze d'abuso agiscono sul sistema mesolimbico dopaminergico, un insieme di neuroni che si trovano in una parte del cervello chiamata mesencefalo le cui fibre innervano alcune aree del sistema limbico. In uno studio italiano, Diana e collaboratori (Diana M et al., 1998) hanno investigato se i neuroni del sistema me-

solimbrico dopaminergico, in particolare, fossero coinvolti nel meccanismo biologico dell'astinenza, dopo un'esposizione cronica alla cannabis. Lo studio è stato effettuato su ratti di laboratorio: 20 ratti sono stati esposti per 6,5 giorni a 2 iniezioni giornaliere di $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinolo ($\Delta 9$ -THC), il principale elemento psicoattivo di hashish e marijuana. Un sottogruppo di 10 ratti ha invece ricevuto un antagonista cannabinoidale, l'SR 141716A. È stata successivamente verificata la presenza della sindrome di astinenza in entrambi i gruppi, attraverso una registrazione elettrofisiologica dei neuroni nell'area tegmentale ventrale e nel nucleo accumbens. Entrambi i gruppi hanno mostrato una riduzione dell'attività neurale e dei livelli di dopamina. La somministrazione di $\Delta 9$ -THC ai ratti spontaneamente in astinenza riportava la normale attività neurale. Viceversa, la somministrazione di SR 141716A provocava un'ulteriore diminuzione dell'attività spontanea nei ratti esposti ai cannabinoidi; l'effetto non si verificava tuttavia nei ratti di controllo. Questi dati dimostrano che l'astinenza data dalla somministrazione di cannabinoidi è collegata ad una riduzione della trasmissione dopaminergica nel sistema limbico. Questi cambiamenti, nella plasticità neuronale, giocano un ruolo fondamentale per spiegare il fenomeno del craving e delle ricadute nella dipendenza da sostanze stupefacenti. Nei soggetti che usano cronicamente la cannabis è stata riferita tolleranza per la maggior parte degli effetti della sostanza (DSM V, 2014); vi è generalmente la tendenza ad aumentare la dose, anche se con la cannabis si verifica il fenomeno della tolleranza inversa: dopo un uso abituale prolungato, si determina una ipersensibilità alla sostanza psicoattiva per cui anche piccole dosi producono paradossalmente effetti tossici molto pronunciati. Ciò probabilmente avviene a causa della spiccata lipofilia dei principi psicoattivi della cannabis, che si depositano nei tessuti cerebrali ed adiposi, e vi permangono per lungo tempo. Sintomi di una possibile astinenza (es, umore irritabile, o ansioso, accompagnato da modificazioni fisiche come tremore, sudorazione, nausea, modificazione dell'appetito e turbe del sonno) sono stati descritti in associazione all'uso di dosi molto alte di sostanza (Haney M et al., 1999; Bundney Ag et al, 2006; Iversen L., 2003; Quickfall J., 2006).

Bibliografia

- Agosti V, Nunes E, Levin F. Rates of psychiatric comorbidity among U.S. residents with lifetime cannabis dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2002 Nov;28(4):643-52
- American Psychiatric Association, *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM V)*, 2014
- Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. 1987;2(8574):1483-1486
- Arsenault L., Cannon M., Poulton R., Murray R., Caspi A., Moffit T.E. (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 325:1212-1213
- Bava S, Jacobus J, Mahmood O, Yang TT, Tapert SF. Neurocognitive correlates of white matter quality in adolescent substance users. *Brain Cogn*. 2010 Apr;72(3):347-54
- Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev*. 1998;28(3):309-369
- Bosson MG, van Berckel BN, Boellaard R, Zuurman L, Schuit RC, Windhorst AD, van Ger- ven JM, Ramsey NF, Lammertsma AA, Kahn RS. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Feb;34(3):759-66. Epub 2008 Aug 27
- Budney AJ, Hughes JR (2006) The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry* 19:233–238
- Chen CY, Wagner FA, Anthony JC. Marijuana use and the risk of Major Depressive Episode. Epidemiological evidence from the United States National Comorbidity Survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002 May;37(5):199-206
- Compton WM, Pringle B. Services research on adolescent drug treatment. Commentary on "The Cannabis Youth Treatment (CYT) Study: main findings from two randomized trials". *J Subst Abuse Treat*. 2004 Oct;27(3):195-6
- Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. The relationship between cannabis use, depression and anxiety among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2001 May;36(5):219-27
- Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Exploring the association between cannabis use and depression. *Addiction*. 2003 Nov;98(11):1493-504
- Diana M, Melis M, Muntoni AL, Gessa GL., Mesolimbic dopaminergic decline after canna- binoid withdrawal, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Aug 18;95(17):10269-73
- Downer EJ, Campbell VA. Phytocannabinoids, CNS cells and development: A dead issue? *Drug Alcohol Rev* 2010;29:91–98
- Ellenhorn, MJ, S. Schonwald, G. Ordog, J. Wasserberger. *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams and Wil- kins, 1997., p. 394
- Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, et al. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009;195(6):488-491

- Di Forti M, Marconi A, Carra E, et al. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):233-238
- Di Forti M, Sallis H, Allegrì F, et al. Daily use, especially of high-potency cannabis, drives the earlier onset of psychosis in cannabis users. *Schizophr Bull*. 2014;40(6):1509-1517
- Diana M, Melis M, Muntoni AL, Gessa GL, Mesolimbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Aug 18;95(17):10269-73
- Ellgren M, Artmann A, Tkalych O, Gupta A, Hansen HS, Hansen SH, Devi LA, Hurd YL (2008) Dynamic changes of the endogenous cannabinoid and opioid mesocorticolimbic systems during adolescence: THC effects. *Eur Neuropsychopharmacol* 18:826–834
- Fernandez-Ruiz J, Berrendero F, Hernandez ML, Ramos JA (2000) The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci*. 23, 14-20
- Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med*. 2003;33(1):15-21
- Fletcher JM, Page JB, Francis DJ, Copeland K, Naus MJ, Davis CM, et al. Cognitive correlates of long-term cannabis use in Costa Rican men. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1051-7
- Fried P, Watkinson B, James D, Gray R. Current and former marijuana use: preliminary findings of a longitudinal study of effects on IQ in young adults. *CMAJ*. 2002 Apr 2;166(7):887-91
- Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol* 2001;23:1–11
- Fried PA, Watkinson B (2001) Differential effects on facets of attention in adolescents prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 23:421-430
- Garcia-Gil L, De Miguel R, Romero J, Perez A, Ramos JA, Fernandez-Ruiz JJ, 1999. Perinatal delta9-tetrahydrocannabinol exposure augmented the magnitude of motor inhibition caused by GABA(B), but not GABA(A), receptor agonists in adult rats. *Neurotoxicol. Teratol*. 21, 277–283
- Giedd JN. Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci* 2004:1021
- Gilman AG, Goodman L, Gilman A (eds.). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc., 1985., p. 560
- Gessa GL, Melis M, Muntoni AL, Diana M., Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors, *Eur J Pharmacol*. 1998 Jan 2;341(1):39-44
- Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:8174-9
- Gomez M, Hernandez M, Johansson B, de Miguel R, Ramos JA, Fernandez-Ruiz J. (2003). Prenatal cannabinoid and gene expression for neural adhesion molecule L1 in the fetal rat brain. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 30, 201-207
- Grant BF. Comorbidity between DSM-IV drug use disorders and major depression: results of a national survey of adults. *J Subst Abuse*. 1995;7(4):481-97

- Grant I, Gonzalez R, Carey CL, Natarajan L, Wolfson T. Non-acute (residual) neurocognitive effects of cannabis use: a meta-analytic study. *J Int Neuropsychol Soc.* 2003;9(5):679-689
- Green B, Young R, Kavanagh D. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br J Psychiatry.* 2005 Oct;187:306-13
- Gruber AJ, Pope HGJ. Marijuana use among adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:389—413
- Jacobus J., Bava S., Cohen-Zion M., Mahmood O., Tapert S.F. Functional consequences of marijuana use in adolescents. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 92 (2009) 559-565
- Jernigan T, Gamst A. Changes in volume with age: consistency and interpretation of observed effects. *Neurobiol Aging* 2005;26:1271-4
- Jutras-Aswad D, DiNieri JA, Harkany T, Hurd YL, 2009 Neurobiological consequences of maternal cannabis on human fetal development and its neuropsychiatric outcome *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009
- Hayatbakhsh MR, Najman JM, Jamrozik K, Mamun AA, Alati R, Bor W, (2007). Cannabis and anxiety and depression in young adults: A large prospective study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 408-417
- Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Nasser J, Bennett A, Zubaran C, Foltin RW, (2004) Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex, *Neuropsychopharmacology* 29:158– 170
- Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW (1999) Abstinence, symptoms following oral THC administration to humans. *Psychopharmacology* 141:395-404
- Harvey MA, Sellman JD, Porter RJ, Frampton CM. The relationship between non-acute adolescent cannabis use and cognition. *Drug Alcohol Rev* 2007;26:309-19
- Henquet C, Krabbendam L, de Graaf R, ten Have M, van Os J. (2006). Cannabis use and expression of mania in the general population. *Journal of Affective Disorders*, 95,103-110
- Herkenham M, Lynn A, Little M, Johnson M, Melvin L, De Costa B, Rice K (1990) Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:1932
- Hernandez M, Berrendero F, Suarez I, Garcia-Gil L, Cebeira M, Mackie K, Ramos JA, Fernandez-Ruiz J, 2000. Cannabinoid CB(1) receptors colocalize with tyrosine hydroxylase in cultured fetal mesencephalic neurons and their activation increases the levels of this enzyme. *Brain Res.* 857, 56–65
- Huizink AC, Mulder EJ (2006) Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Bio-behav Rev* 30:24-41
- Hüppi PS, Dubois J. Diffusion tensor imaging of brain development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11:489—97
- Huttenlocher PR, Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia* 1990;28:517-27
- Iversen L (2003) Cannabis and the brain. *Brain* 126:1252– 1270
- Johns A, Psychiatric effects of cannabis, *The British Journal of Psychiatry* Feb 2001, 178 (2) 116-122

- Kumar AM, Haney M, Becker T, Thompson ML, Kream RM, Miczek K, 1990. Effect of early exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol on the levels of opioid peptides, gonadotropin-releasing hormone and substance P in the adult male rat brain. *Brain Res.* 525, 78–83
- Lane SD, Cherek DR. Marijuana effects on sensitivity to reinforcement in humans. *Neuropsychopharmacology.* 2002;26(4):520-529
- Lane SD, Cherek DR, Pietras CJ, Steinberg JL. Performance of heavy marijuana-smoking adolescents on a laboratory measure of motivation. *Addict Behav.* 2005;30(4):815-828
- Lane SD, Cherek DR, Tcheremissine OV, Steinberg JL, Sharon JL. Response perseveration and adaptation in heavy marijuana-smoking adolescents. *Addict Behav* 2007;32:977-90
- Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(6):555-561
- Lynskey M, Hall W, The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review, *Addiction*, Volume 95, Issue 11 November 2000 Pages 1621–1630
- Luna B, Sweeney JA. The emergence of collaborative brain function: fMRI studies of the development of response inhibition. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1021:296-309
- Lynskey M, Hall W. The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction* 2000;95:1621-30
- Maldonado R, Valverde O, Berrendero F, Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction, *Trends in Neurosciences*, Volume 29, Issue 4, April 2006, Pages 225–232
- Maldonado R, Berrendero F, Ozaita A, Robledo P, Neurochemical basis of cannabis addiction, *Neuroscience*, Volume 181, 5 May 2011, Pages 1–17
- Mazzucchi A. (a cura di) *La riabilitazione neuropsicologica.* Masson, Milano (2006)
- McGlothlin WH, West LJ. The marijuana problem: an overview. *Am J Psychiatry.* 1968;125 (3):126-134
- McGilveray IJ. Pharmacokinetics of cannabinoids. *Pain Res Manag.* 2005 Autumn;10(A):15A-22A
- Medina KL, Hanson KL, Schweinsburg AD, Cohen-Zion M, Nagel BJ, Tapert SF. Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: Subtle deficits detectable after a month of abstinence. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007 September; 13(5): 807-820
- Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RS, McDonald K, Ward A, Poulton R, Moffitt TE. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Oct 2;109(40):E2657-64. doi: 10.1073/pnas.1206820109. Epub 2012 Aug 27
- Melis M, Gessa GL, Diana M., Different mechanisms for dopaminergic excitation induced by opiates and cannabinoids in the rat midbrain, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2000 Aug;24(6):993-1006
- Moffitt TE, Meier MH, Caspi A, Poulton R. Reply to Rogeberg and Daly: No evidence that socioeconomic status or personality differences confound the association between cannabis use and IQ decline. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Mar 12;110(11):E980-2
- Molina-Holgado F, Amaro A, Gonzalez MI, Alvarez FJ, Leret ML, 1996. Effect of maternal delta 9-tetrahydrocannabinol on developing serotonergic system. *Eur. J. Pharmacol.* 316, 39–42

- National Institute on Drug Abuse, <https://www.drugabuse.gov/publications/teaching-packets/brain-actions-cocaine-opiates-marijuana/section-iii-introduction-to-drugs-abuse-cocaine-opia-10>, 2007
- Pattij T, Wiskerke J, Schoffemeer AN, Cannabinoid modulation of executive functions, *Eur J Pharmacol.* 2008 May 13;585(2-3):458-63
- Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W (2002) Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 325:1195-1198
- Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RB, Lim KO. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol* 1994;51:874-87
- Piechatek M, Indlekofer F, Daamen M, Glasmacher C, Lieb R, Pfister H, Tucha O, Lange KW, Wittchen HU, Schütz CG. Is moderate substance use associated with altered executive functioning in a population-based sample of young adults? *Hum Psychopharmacol.* 2009 Dec;24(8):650-65
- Pope Jr HG, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA* 1996;275:521-7
- Porath AJ, Fried PA (2005). Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring. *Neurotoxicology and Teratology*, 27, 267-277
- Porath-Waller AJ, Canadian Centre on Substance Abuse. Clearing the Smoke on Cannabis. Chronic Use and Cognitive Functioning and Mental Health (2009)
- Puighermanal E, Marsicano G, Busquets-Garcia A, Lutz B, Maldonado R, Ozaita A. Cannabinoid modulation of hippocampal long-term memory is mediated by mTOR signalling. *Nat Neurosci.* 2009 Aug 2
- Quickfall J, Crockford D (2006) Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 18:318–332
- Ranganathan M, D'Souza DC. The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;188(4):425-444
- Ramaekers JG, Kauert G, Theunissen EL, Toennes SW, Moeller MR., Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users. *J Psychopharmacol.* 2009 May;23(3):266-77. Epub 2008 Aug 21
- Rey JM, Martin A, Krabman P. Is the party over? Cannabis and juvenile psychiatric disorder: the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psych* 2004;43:1194-205
- Richardson GA, Day NL, Goldschmidt L (1995) Prenatal alcohol, marijuana, and tobacco use: infant mental and motor development. *Neurotoxicol Teratol* 17:479-487
- Rogeberg O. Correlations between cannabis use and IQ change in the Dunedin cohort are consistent with confounding from socioeconomic status. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Mar 12;110(11):4251-4
- Schweinsburg AD, Nagel BJ, Schweinsburg BC, Park A, Theilmann RJ et al. (2008). Abstinent adolescent marijuana users show altered fMRI response during spatial working memory. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 163, 40-51
- Shallice T, (1982). Specific impairment of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 298B, 199-209
- Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, et al. Cognitive functioning of long term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 2002;287:1123-31

- Solowij N, Pesa N. Cannabis and cognition: short and long term effects. In: Castle DMR, D'Souza DC, eds. *Marijuana and Madness*. 2nd ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2012:91-102
- Sowell ER, Thompson PM, Holmes CJ, Jernigan TL, Toga AW. In vivo evidence for post adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nat Neurosci* 1999;2:859-61
- Sowell ER, Mattson SN, Thompson PM, Jernigan TL, Riley EP, Toga AW. Mapping callosal morphology and cognitive correlates: effects of heavy prenatal alcohol exposure. *Neurology* 2001;57:235-44
- Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Kan E, Toga AW. Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J Neurosci* 2004;24:8223-31
- Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:417-63
- Spiga S, Lintas A, Migliore M, Diana M. Altered architecture and functional consequences of the mesolimbic dopamine system in cannabis dependence. *Addict Biol*. 2010 Jul;15(3):266-76. Epub 2010 May 11
- Suarez I, Bodega G, Fernandez-Ruiz J, Ramos JA, Rubio M, Fernandez B, 2004. Down-regulation of the AMPA glutamate receptor subunits GluR1 and GluR2/3 in the rat cerebellum following pre- and perinatal delta9-tetrahydrocannabinol exposure. *Cerebellum* 3, 66-74
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Results from the 2006 National Survey on Drug Use and Health: National Findings (Office of Applied Studies, NSDUH Series H-32, DHHS Publication No. SMA 07-4293). Rockville, MD, 2007
- Stefanis, N.C., Delespaul, P., Henquet, C., Bakoula, C., Stefanis, C.N., & Van Os, J. (2004). Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction*. 2004 Oct;99(10):1333-41
- Tapert SF, Granholm E, Leedy NG, Brown SA. Substance use and withdrawal: neuropsychological functioning over 8 years in youth. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:873-83
- Trezza V, Cuomo V, Vanderschuren LJMJ (2008) Cannabis and the developing brain: Insights from behaviour. *European Journal of Pharmacology* 585 441-452
- van Laar M, van Dorsselaer S, Monshouwer K, de Graaf R. (2007). Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? *Addiction*, 102, 1251-1260
- van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*. 2002;156(4):319-327
- Vela G, Martin S, Garcia-Gil L, Crespo JA, Ruiz-Gayo M, Javier Fernandez-Ruiz J, Garcia-Lecumberri C, Pelaprat D, Fuentes JA, Ramos JA, Ambrosio E, 1998. Maternal exposure to delta9-tetrahydrocannabinol facilitates morphine self-administration behavior and changes regional binding to central mu opioid receptors in adult offspring female rats. *Brain Res*. 807, 101-109
- Volkow ND, Wang GJ, Telang F, et al. Decreased dopamine brain reactivity in marijuana abusers is associated with negative emotionality and addiction severity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111 (30):E3149-E3156
- Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, Gonzalez R, Bloomfield MAP, Curran HV, Baler R, Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review, *JAMA Psychiatry*. 2016 Mar;73(3):292-7

Wang, X, Dow-Edwards D, Anderson V, Minkoff H, Hurd YL, (2006). Discrete opioid gene expression impairment in the human fetal brain associated with maternal marijuana use. *Pharmacogenomics J.* 6, 255–264

Wenger T, Moldrich G, Furst S, Neuromorphological background of cannabis addiction, *Brain Research Bulletin* Volume 61, Issue 2, 15 July 2003, Pages 125–128

Yakovlev PI, Lecours AR. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: Mikowski A, editor. *Regional development of the brain in early life*. Oxford, England: Blackwell Scientific; 1967. p. 3-70

Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ.* 2002;325(7374):1199

4. I danni derivanti dal consumo di cannabis su organi ed apparati

In aggiunta agli effetti correlati al consumo di cannabis di cui si è parlato nei precedenti capitoli, restano da evidenziare quali possono essere le conseguenze a livello fisico su organi e apparati dell'essere umano. I sistemi maggiormente colpiti e influenzati dal consumo di questa sostanza sono il sistema cardiovascolare, il sistema respiratorio ed il sistema immunitario. Di seguito vengono riportate le principali evidenze scientifiche disponibili in letteratura circa i danni del consumo di cannabis su tali sistemi.

Effetti sull'apparato respiratorio

Il fumo dei preparati contenenti cannabis in forma di erba contiene pressoché le stesse sostanze del fumo di sigaretta, eccetto la nicotina. L'inalazione del fumo di cannabis, però, è estremamente dannoso, molto più del fumo di tabacco. Il fumo di cannabis, infatti, risulta contenere il 50-70% in più di idrocarburi cancerogeni rispetto al fumo di tabacco (McGuinness TM, 2009; Moir D, 2008). E' stato calcolato, quindi, che il fumo di 3-4 sigarette contenenti cannabis equivalga a quello di oltre 20 sigarette di tabacco.

Il fumo di cannabis produce, inoltre, alti livelli di enzimi in grado di convertire alcuni idrocarburi nella loro forma cancerogena, livelli che possono accelerare quei cambiamenti che incentivano la trasformazione in senso neoplastico delle cellule (Roth MD et al., 2001; Hart S et al., 2004).

Oltre a ciò, rispetto al fumo di tabacco, il fumo delle sigarette di cannabis determina inalazioni di maggior quantità di catrame (che contiene alte concentrazioni di benzantraceni e benzopirene, entrambi cancerogeni). Chi fa uso di cannabis, infatti, inala più a fondo e trattiene il respiro più a lungo rispetto a chi fuma tabacco. Ciò incrementa l'esposizione dei polmoni al fumo cancerogeno (Melamede R, 2005; Aldington S et al., 2008).

Il fumo cronico di cannabis si associa molto spesso a bronchite acuta che si manifesta con difficoltà respiratoria, frequente produzione di catarro e tosse cronica (Lutchmansingh D et al., 2014). Tali sintomi sono molto più frequenti tra i fumatori di cannabis rispetto ai fumatori di tabacco (Tetrault JM, 2007). Uno studio longitudinale condotto in Nuova Zelanda su 1.037 giovani osservati fino all'età di 26 anni ha evidenziato che la compromissione delle funzioni respiratorie veniva registrata soprattutto in quei soggetti che erano consumatori di cannabis (Taylor DR, 2002). Oltre a ciò, una ricerca di Aldington S e colleghi (2001) ha reclutato 339 soggetti dividendoli in 4 gruppi: fumatori di sola cannabis, fumatori di solo tabacco, fumatori di cannabis e tabacco, non fumatori. Lo studio ha evidenziato che difficoltà respiratorie venivano riportate per la maggior parte da coloro che fumavano cannabis, da sola o in associazione con tabacco. In particolare, lo studio riporta che uno spinello aveva nell'immediato un effetto simile a 2,5 – 5 sigarette di tabacco in termini di difficoltà respiratorie.

Tra le maggiori conseguenze individuate a livello respiratorio in coloro che consumano cannabis sono incluse una riduzione della densità polmonare, cisti polmonari oltre che la già citata bronchite cronica (Reece AS, 2009).

Il consumo cronico di cannabis sembra non aumentare il rischio di enfisema (Figueiredo S, 2010). Alcuni studi di follow up in consumatori di cannabis negli Stati Uniti (Tashkin DP, 2005) e in Nuova Zelanda (Aldington S, 2007) supportano, di fatto, tale evidenza, riportando che nei soggetti consumatori di cannabis esaminati non era emerso l'aumentato rischio di enfisema.

Tuttavia, biopsie endobronchiali dei fumatori abituali di cannabis hanno dimostrato che la cannabis causa una significativa infiammazione della mucosa bronchiale. Anche se negli studi di funzionalità polmonare i fumatori di cannabis mostrano cambiamenti minimi rispetto ai fumatori di tabacco, costoro possono sviluppare malattie bollose e pneumotorace spontaneo (Lutchmansingh D et al., 2014).

Il fumo di cannabis contiene numerosi agenti cancerogeni (Novotny M et al., 1976; Hashibe M et al., 2005), in quantità maggiore rispetto al tabacco (Moir D, 2008). In alcuni studi condotti su modello animale è stato evidenziato l'elevato rischio cancerogeno e mutageno della cannabis (Sidney S, 1997). Zhan ZF e colleghi, inoltre, hanno evidenziato in individui consumatori di cannabis delle modificazioni

delle cellule polmonari uguali a quelle che precedono lo sviluppo di tumori nei fumatori di tabacco. Inoltre, in 173 casi, la stessa equipe ha evidenziato un aumentato rischio di sviluppo di carcinoma polmonare a cellule squamose (Zhang ZF, 1999). I tumori si verificano in particolar modo nei polmoni e nel tratto respiratorio.

Gli effetti oncogenetici, teratogenici e mutageni della cannabis sono risultati dipendere dalla quantità di sostanza fumata e dalla durata di assunzione (Reece AS, 2009). Inoltre, sono state descritte rare forme di cancro dell'orofaringe in giovani che fumavano cannabis cronicamente (Aston CH, 2001).

I consumatori di cannabis hanno generalmente una scarsa salute orale rispetto ai non fumatori. Ciò comporta un aumentato rischio di manifestazione di carie e di malattie periodontali. Il fumo di cannabis, infatti, come sopra evidenziato, contiene agenti carcinogeni e può quindi comportare cambiamenti displastici e lesioni premaligne all'interno della mucosa (Cho CM, 2009). Inoltre, i consumatori di cannabis hanno anche un elevato rischio di manifestare infezioni orali. Ciò è verosimilmente dovuto agli effetti immunosoppressivi della cannabis (Cho CM, 2009).

Effetti sull'apparato cardiovascolare

Gli effetti acuti fisiologici del fumo di cannabis sul sistema cardiovascolare sono piuttosto ben conosciuti, e includono principalmente tachicardia e lieve aumento della pressione arteriosa, riducendo, quindi, la capacità di trasportare ossigeno nel sangue (Sidney S, 2002; Jones RT, 2002). Una recente review di Franz CA et al. (2016) ha messo in evidenza che rispetto ai vari gruppi placebo, il fumo di cannabis causa aumento della frequenza cardiaca, aumento della pressione sistolica e diastolica e aumento del flusso sanguigno all'avambraccio tramite una maggiore attività del sistema nervoso simpatico. Queste azioni aumentano la richiesta di ossigeno del miocardio tanto da diminuire il tempo per la manifestazione di angina indotta da esercizio fisico nei pazienti con una storia di angina. Inoltre, l'uso di cannabis è stato associato ad infarti del miocardio in giovani pazienti di sesso maschile. Fumare cannabis si è dimostrato anche aumentare il rischio di insorgenza di infarto del miocardico di 4-8 volte nei 60 minuti dopo il consumo, e di aumentare il rischio annuale di infarto del miocardio tra i consumatori quotidiani di cannabis dell'1,5-3% (Mittleman et al. 2001). Analoghe evidenze sono state registrate da Sidney

(2002) secondo cui l'utilizzo di cannabis può scatenare l'inizio di un infarto del miocardio. Tali risultati sono supportati anche da studi di laboratorio che indicano che fumare cannabis aumenta la probabilità di angina in pazienti che hanno già patologie cardiache (Gottschalk L, 1977). Inoltre, si è visto che gli effetti acuti legati all'uso di cannabis includono una diminuzione del lasso temporale prima dell'inizio del dolore toracico in pazienti con angina pectoris. Pertanto, i pazienti a rischio di patologie coronariche devono essere messi a conoscenza dei potenziali rischi sull'apparato cardiovascolare legati all'uso di cannabis.

Per contro, vi sono pochi studi che hanno analizzato specificamente gli effetti dell'uso cronico della cannabis sul sistema cardiovascolare, anche se si ritiene esistano svariati meccanismi con i quali la cannabis possa contribuire allo sviluppo di condizioni patologiche croniche cardiovascolari o allo scatenamento di eventi cardiovascolari acuti. Un ampio studio di coorte non ha evidenziato associazione tra uso di cannabis e ospedalizzazione per malattie cardiovascolari e/o mortalità cardiovascolare (NIDA, 2008).

Tuttavia, Hackman DG ha evidenziato che un numero crescente di case report collegano il consumo di cannabis ad eventi cerebro-vascolari. Molti casi per altro sostenere un vero e proprio nesso di causalità tra l'uso di cannabis e tali eventi. In particolare, nello studio di 64 pazienti, la maggior parte dei casi (81%) ha mostrato una relazione temporale tra l'esposizione a cannabis e l'evento indice. Nel 70%, la valutazione è stata sufficientemente esauriente per escludere altre cause per l'ictus. Circa un quarto (22%) dei pazienti ha avuto un secondo ictus dopo la successiva esposizione alla cannabis. Infine, la metà dei pazienti (50%) presentavano fattori di rischio concomitanti per l'ictus, generalmente il consumo di tabacco (34%) e alcol (11%).

Ancora, in uno studio di Wolff V e colleghi (2014), il confronto tra fattori di rischio tra pazienti con stenosi arteriosa intracranica e pazienti con altre cause definite ha dimostrato la presenza di solo due differenze significative: l'età più bassa e una più alta frequenza d'uso di sostanze (soprattutto la cannabis) in pazienti con stenosi arteriosa intracranica. Tutte le stenosi arteriose intracraniche nei pazienti che hanno utilizzato sostanze erano situate in diversi vasi intracranici (Wolff V et al., 2014).

Effetti sul sistema riproduttivo e sulla fertilità

Da alcuni studi condotti su modello animale è emerso che la somministrazione di elevate dosi di THC nei ratti è in grado di abbassare transitoriamente i livelli di testosterone e la produzione di spermatozoi, nonché la loro mobilità. Il THC, inoltre, è risultato interferire transitoriamente anche con il ciclo dell'ovulazione e della produzione di ormoni gonadotropici (Wayne H et al., 1994).

Secondo uno studio condotto da un team della Queen's University di Belfast, i composti attivi della cannabis impediscono la motilità e diminuiscono il potere di penetrazione degli spermatozoi umani nella cellula uovo. Studi precedenti avevano dimostrato un simile effetto sui ricci di mare (Whan LB, 2006).

Vista l'importanza del sistema cannabinoidi/endocannabinoidi sulle funzioni riproduttive, non è sorprendente notare come l'uso cronico di cannabis possa esercitare effetti negativi sulla riproduzione. Al momento, le evidenze disponibili nell'uomo sugli effetti dannosi dell'uso di cannabis sul sistema riproduttivo sono numerose, anche se non sempre adeguatamente studiate. La Tabella 1 riassume i principali eventi avversi sul sistema riproduttivo umano legati all'uso di cannabis.

Ad oggi, il principale studio che ha dimostrato come la cannabis metta a rischio la fertilità nell'uomo è stato condotto da Grimaldi P. (2009), aprendo nuove prospettive per la comprensione dei fenomeni di oligospermia o azospermia (drastica diminuzione o totale assenza del numero di spermatozoi, spesso con riduzione della motilità), in particolare in quei pazienti che presentano normale assetto cromosomico e assenza di difetti genetici noti o patologie occlusive.

Murphy L (2001) ha dimostrato che il fumo di cannabis nell'essere umano riduce la concentrazione nel sangue di tre ormoni: LH, FSH e testosterone. Attraverso le sue indagini, inoltre, egli ha osservato una maggior incidenza di spermatozoi competente, cioè in grado di fecondare, nei fumatori di cannabis rispetto ai non fumatori.

Un concetto emergente nel campo della riproduzione dei mammiferi riguarda il ruolo degli endocannabinoidi, un gruppo di mediatori lipidici endogeni che si legano e attivano specifici recettori (Grant I, 2005). La scoperta di tali meccanismi sarà verosimilmente in grado di fornire importanti conoscenze sugli effetti dei cannabinoidi sulla fertilità maschile e femminile, ed in particolare sul significato del

“signaling” cannabinoidi/endocannabinoidi nella spermatogenesi, nella fertilizzazione, nello sviluppo dell’embrione prima dell’impianto, nell’impianto dell’embrione e nella crescita embrionale post-impianto (Battista N et al., 2008; Park B et al., 2004). Si pensa, inoltre, che da queste linee di ricerca nell’ambito del sistema di “signaling” dei cannabinoidi, si potranno originare potenzialità terapeutiche in grado di correggere problemi di infertilità e di migliorare la sfera della riproduttività nell’uomo.

Tabella 1 - Principali eventi avversi sul sistema riproduttivo umano legati all’uso di cannabis.

Effetti avversi	
Fertilità maschile	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuzione livelli serici di LH e di testosterone • Induzione di ginecomastia • Diminuzione della spermatogenesi e della mobilità (oligospermia) • Induzione di anomalie spermatiche e blocco della reazione acrosomiale
Fertilità femminile	<ul style="list-style-type: none"> • Alterazioni dei livelli di LH • Inibizione della secrezione di prolattina • Aumento dei livelli di testosterone • Alterazioni del ciclo mestruale • Scarso recupero di ovociti in donne sottoposte a fertilizzazione in-vitro • Deficit fetali di crescita • Aumento dell’incidenza di parti pretermine, prematurità e basso peso fetale alla nascita • Difficoltà al momento del travaglio

Effetti sul sistema immunitario

Ci possono essere effetti avversi per la salute provocati da cannabis dovuti al fatto che il THC danneggia la capacità del sistema immunitario di combattere le malattie infettive ed il cancro. Esperimenti di laboratorio che hanno esposto cellule di animali e cellule umane a THC e ad altre sostanze contenute nella cannabis, hanno dimostrato che in molti tipi di cellule immunitarie le normali reazioni di prevenzione di una malattia si inibiscono (Hall W et al., 1998; Hollister LE, 1992).

Il maggior componente psicoattivo della cannabis, il THC, esercita anche effetti immunomodulatori in grado di alterare le normali funzioni dei linfociti B e T, delle cellule Natural Killer (NK) e dei macrofagi (Friedman H et al., 2003). I meccanismi

molecolari e cellulari di questi effetti non sono ancora completamente noti, anche se si ritiene che siano coinvolti meccanismi recettoriali e non. In effetti, i recettori CB2 sono presenti anche nelle cellule immunitarie. Vi sono, inoltre, diverse osservazioni che evidenziano un ruolo immunomodulatore dei cannabinoidi.

Tabella 2 - Effetti dei cannabinoidi sulla resistenza all'infezione (Friedman H et al. 2003).

Agente infettivo	Ospite	Effetto
Virus Herpes simplex	Topo	Aumento mortalità
Listeria	Topo	Aumento mortalità
Virus Herpes simplex	Uomo	Aumento ricadute
Virus Herpes simplex	Porcellino d'India	Aumento infezioni
Virus Herpes simplex + FLV	Topo	Aumento mortalità
Staphylococcus	Ratto	Aumento infezioni polmone
Treponema pallidum	Coniglio	Aumento della progressione
Legionella	Topo	Aumento mortalità
Staphylococcus	Ratto	Diminuzione attività dei macro-

Un rischio importante legato all'uso di cannabis riguarda la soppressione della resistenza alle infezioni nell'ospite (McGuinness T., 2009). Questi aspetti sono stati studiati sia in modelli animali sia nell'uomo, portando alla conclusione che i cannabinoidi hanno un moderato effetto su outcome di infezione (es. mortalità, ricadute, progressione, ecc. - Tabella 2). Ad esempio, si è vista una correlazione tra fumo di cannabis ed infezione da herpes virus, con aumento della mortalità in soggetti HIV-positivi (Cabral GA et al., 1997; Cabral GA, 2006). Inoltre, si è visto che macrofagi alveolari provenienti da fumatori cronici di cannabis erano carenti in alcune delle loro funzioni, quali la fagocitosi e l'attività battericida (Mann PE et al., 1971; Sherman MP et al., 1991).

Effetti sul metabolismo osseo

La cannabis è nota anche per la sua influenza sul metabolismo osseo. Il recettore CB1 su cui agisce la cannabis, infatti, è presente soprattutto nelle terminazioni nervose simpatiche dello scheletro e regola il controllo tonico adrenergico della formazione delle ossa. Il CB2, altro recettore cannabinoide, è presente negli osteoblasti e negli osteoclasti ed è in grado di stimolare la formazione delle ossa e di inibire il riassorbimento osseo (Reece AS, 2009).

Bibliografia

Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, Pritchard A, Robinson G, Beasley R, Cannabis use and cancer of the head and neck: case-control study, *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Mar;138(3):374-80

Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, Pritchard A, Robinson G, Beasley R, Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study, *Eur Respir J.* 2008 Feb;31(2):280-6

Aldington S, Williams M, Nowitz M, et al. Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms. *Thorax* 2007; 62: 1058–63

Aldington S, Williams M, Nowitz M, Weatherall M, Pritchard A, McNaughton A, Robinson G, Beasley R., Effects of cannabis on pulmonary structure, function and symptoms, *Thorax.* 2007 Dec;62(12):1058-63. Epub 2007 Jul 31

Bab I, Zimmer A, Melamed E., Cannabinoids and the skeleton: from cannabis to reversal of bone loss, *Ann Med.* 2009;41(8):560-7

Cabral GA, D Dove Pettit DA, Drugs and immunity: cannabinoids and their role in decreased resistance to infectious disease, *Journal of Neuroimmunology*, March 15, 1998 Volume 83, Issues 1-2, Pages 116–123

Cabral GA, Drugs of Abuse, Immune Modulation, and AIDS, *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, September 2006, Volume 1, Issue 3, pp 280–295

Cho CM, Hirsch R, Johnstone S., General and oral health implications of cannabis use, *Aust Dent J.* 2005 Jun;50(2):70-4

Figueiredo S, Fernandes G, Morais A, Bullous emphysema associated with drug abuse, *Rev Port Pneumol.* 2010 Jan-Feb;16(1):157-61

Franz CA, Frishman WH, Marijuana Use and Cardiovascular Disease, *Cardiol Rev.* 2016 Jul-Aug;24(4):158-62

Friedman H, Newton C, Klein TW. Microbial infections, immunomodulation, and drugs of abuse. *Clin Microbiol Rev.* 2003.

Gottschalk L, Aronow W, Prakash R. Effect of cannabis and placebo-cannabis smoking on psychological state and on psychophysiological and cardiovascular functioning in angina patients. *Biol Psychiatry* 1977; 12: 255–66

Hackam DG, Cannabis and stroke: systematic appraisal of case reports. *Stroke.* 2015 Mar;46(3):852-6

Hall W, Slowij N, Adverse effects of cannabis, *The Lancet*, Volume 352, No. 9140, p1611–1616, 14 November 1998

Hall W, Solowij N, Lemon J, The Health and Psychological Consequences of Cannabis Use. National Drug Strategy Monograph Series No.25. Canberra: Australian Government Publishing Service, 1994

Hall W, Degenhardt L, Adverse health effects of non-medical cannabis use, *Lancet* 2009; 374: 1383-91

Hart S, Fischer OM, Ullrich A, Cannabinoids Induce Cancer Cell Proliferation via Tumor Necrosis Factor α -Converting Enzyme (TACE/ADAM17)-Mediated Transactivation of the Epidermal Growth Factor Receptor, March 2004, Volume 64, Issue 6

- Hashibe M, Straif K, Tashkin DP, Morgenstern H, Greenland S, Zhang ZF. Epidemiologic review of cannabis use and cancer risk. *Alcohol*. 2005 Apr;35(3):265-75
- Hollister LE. Marijuana and immunity. *Journal of Psychoactive Drugs* 1992; 24: 159 – 64
- Lutchmansingh D, Pawar L, Savici D. Legalizing Cannabis: A physician's primer on the pulmonary effects of marijuana. *Curr Respir Care Rep*. 2014;3(4):200-205
- Mann PE, Cohen AB, Finley TN, Ladman AJ. Alveolar macrophages. Structural and functional differences between nonsmokers and smokers of marijuana and tobacco. *Lab Invest*. 1971 Aug;25(2):111-20
- McGuinness TM. Update on cannabis. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 2009 Oct;47(10):19-22
- Melamede R, Cannabis and tobacco smoke are not equally carcinogenic, *Harm Reduction Journal*20052:21
- Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by cannabis. *Circulation* 2001; 103: 2805–09
- Moir D, Rickert WS, Levasseur G et al. A comparison of mainstream and sidestream cannabis and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. *Chem Res Toxicol* 2008; 21: 494–502
- Murpy L. Endokrinum. In: Grotenhermen (ed.): Cannabis und Cannabinoide. Pharmakologie, Toxikologie und therapeutisches Potential. Huber, Bern 2001
- National Institute on Drug Abuse (NIDA), Info Facts. Cannabis, 2008
- Novotny M, Lee ML, Bartle KD. A possible chemical basis for the higher mutagenicity of cannabis smoke as compared to tobacco smoke, 1976 Mar 15;32(3):280-2
- Grimaldi P, Orlando P, Di Siena S, Lolicato F, Petrosino S, Bisogno T, Geremia R, De Petrocellis L, Di Marzo V, The endocannabinoid system and pivotal role of the CB2 receptor in mouse spermatogenesis, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jul 7;106(27):11131-6. Epub 2009 Jun 18
- Reece AS, Chronic toxicology of cannabis., *Clin Toxicol (Phila)*. 2009 Jul;47(6):517-24
- Rieder SA, Chauhan A, Singh U, Nagarkatti M, Nagarkatti P, Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression, *Immunobiology*. 2009 May 20
- Roth MD, Marques-Magallanes JA, Yuan M, Sun W, Tashkin DP, Hankinson O, Induction and Regulation of the Carcinogen-Metabolizing Enzyme CYP1A1 by Marijuana Smoke and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, Vol. 24, No. 3 (2001), pp. 339-344
- Sherman MP, Campbell LA, Gong H, Jr., Roth MD, Tashkin DP, Antimicrobial and Respiratory Burst Characteristics of Pulmonary Alveolar Macrophages Recovered from Smokers of Marijuana Alone, Smokers of Tobacco Alone, Smokers of Marijuana and Tobacco, and Nonsmokers, *American Review of Respiratory Disease*, Vol. 144, No. 6 (1991), pp. 1351-1356
- Sidney S, Quesenberry CP, Jr, Friedman GD, Tekawa IS. Cannabis use and cancer incidence (California, United States). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 722-28
- Tashkin DP. Effects of cannabis on the respiratory system. In: Kalant H, Corrigall W, Hall WD, Smart R, eds. *The health effects of cannabis*. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health, 1999: 311-45

Tashkin DP. Smoked cannabis as a cause of lung injury. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005; 63: 93–100

Taylor DR, Fergusson DM, Milne BJ, et al. A longitudinal study of the effects of tobacco and cannabis exposure on lung function in young adults. *Addiction* 2002; 97: 1055–61

Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA. Effects of cannabis smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 221–28

Whan LB, West MC, McClure N, Lewis SE., Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in cannabis, on human sperm function in vitro, *Fertil Steril*. 2006 Mar;85(3):653-60

Wolff V, Armspach JP, Beaujeux R, Manisor M, Rouyer O, Lauer V, Meyer N, Marescaux C, Geny B. High frequency of intracranial arterial stenosis and cannabis use in ischaemic stroke in the young. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(6):438-43

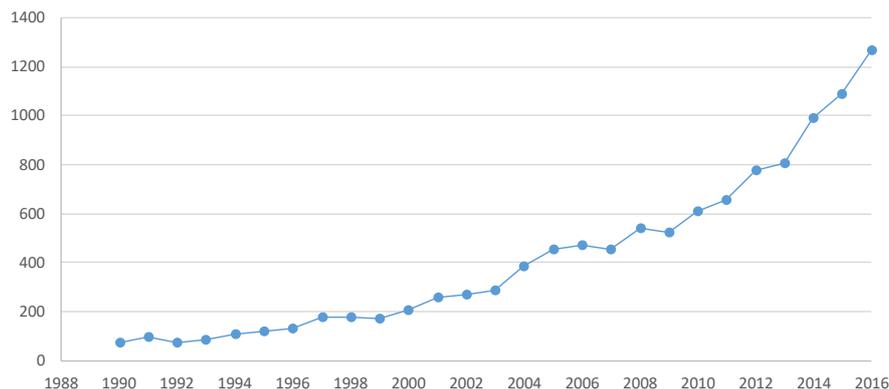
Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, et al. Cannabis use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 1071-78

5.1 Uso di cannabis: conseguenze genetiche ed epigenetiche

Introduzione e inquadramento generale

I danni al patrimonio genetico ed epigenetico che si manifestano in seguito all'uso di sostanze stupefacenti sono ormai stati variamente documentati (Binelli A et al., 2012; Alvarenga TA et al., 2011; Alvarenga TA et al., 2010; Berenys M et al., 2009). Dopo la forte spinta verso la legalizzazione della cannabis in vari Stati nel mondo sono stati condotti nuovi studi sugli effetti di questa sostanza, includendo anche ricerche sul patrimonio genetico. A testimonianza del crescente interesse scientifico sul tema della cannabis, si evidenzia che introducendo nel motore di ricerca di PubMed la parola “cannabis”, si nota il grande aumento di articoli scientifici pubblicati sull'argomento, soprattutto a partire dal 2004, con un incremento già dal 1994 (Figura 1, PubMed, 2016).

Figura 1 – Trend degli articoli scientifici pubblicati su PubMed dal 1990 al 2016 (PubMed, 2016) sull'argomento “cannabis”.



I danni per uso di sostanze stupefacenti, ed in particolare di cannabis, relativi al patrimonio genetico, possono manifestarsi a due diversi livelli:

1. Danno diretto sul DNA (genoma) con fenomeni di frammentazione e conseguente apoptosi cellulare (Parolini M et al., 2016; Downer EJ et al., 2007a; Morimoto S et al., 2007)
2. Danno indiretto sul DNA con espressione di un epigenoma a rischio mediante l'attivazione di meccanismi di acetilazione (attivazione dell'espressione genetica) e metilazione (inibizione dell'espressione genetica) di vari geni. Tali processi avvengono nelle cellule delle strutture cerebrali (Szutorisz H et al., 2016; Watson CT et al., 2015)

Nel primo caso, il danno sul DNA è stato documentato fin dal 1999 da Ameri A et al., che in una importante ed estesa review ha riportato l'esistenza, in vitro, della frammentazione del DNA delle cellule neuronali dell'ippocampo sottoposte a stimolo da $\Delta 9$ -THC, con apoptosi cellulare (Ameri A et al., 1999). Questo spiega anche l'effetto del $\Delta 9$ -THC nel creare deficit di memoria, soprattutto a carico della working memory (Weinstein A et al., 2016; Goodman J et al., 2015).

Nel secondo caso, varie sono le osservazioni in relazione all'uso di sostanze stupefacenti che determinano l'espressione di un epigenoma in grado di condizionare l'insorgenza ed il mantenimento di uno stato di dipendenza delle persone che assumono tali sostanze (Szutorisz H et al., 2016; Watson CT et al., 2015).

E' ormai chiaro che l'influenza sul patrimonio genetico ed epigenetico delle sostanze stupefacenti comporta anche la trasmissibilità, in linea ereditaria, di condizioni di rischio per l'addiction anche alla prole (Vink JM , 2016; Palmer RHC et al., 2015). Già nel 1984, era stata evidenziata la tossicità della cannabis sui gameti e sullo zigote, con compromissione della relativa funzione riproduttiva. È stato dimostrato infatti che la cannabis aumenta il tasso di mortalità dello zigote del 50% dopo la prima divisione cellulare (Morishima A, 1984). La dimostrazione della compromissione funzionale mitocondriale dello sperma è anch'esso di interesse poiché implica maggiori errori nella meiosi (cioè il processo di divisione mediante il quale una cellula eucariota con corredo cromosomico diploide dà origine a quattro cellule con corredo cromosomico aploide) con un aumento delle possibilità di trasmissione di questi errori alle generazioni successive (Rossato M et al., 2005).

Nel 2009, i risultati di uno studio di Singh R e colleghi avevano dimostrato che il fumo di cannabis può danneggiare il DNA in quanto tale consumo può essere nocivo per la salute umana e avviare lo sviluppo di forme tumorali, mettendo in luce anche il ruolo dell'acetaldeide, presente nel fumo di sigarette a base di cannabis, come fattore aggiuntivo di tipo cancerogenico (Singh R et al., 2009). Ancora prima, vari autori avevano osservato, in vivo, apoptosi cellulare dopo esposizione a Δ^9 -THC nella corteccia cerebrale di ratti adulti e neonati. Contemporaneamente, era stato osservato, in vitro, che la sostanza era in grado di causare anche frammentazione del DNA nella corteccia cerebrale dei ratti neonati (Downer EJ et al., 2007b). Già nel 2001, però, investigando a livello neuronale i danni conseguenti all'uso di cannabis, Downer EJ aveva dimostrato, con uno studio centrato sui neuroni corticali, che il Δ^9 -THC è in grado di indurre apoptosi in questi neuroni, stimolati tramite il recettore cannabinoide CB1 (Downer EJ et al., 2001). Danni al DNA cromosomico e apoptosi sono stati documentati anche da Kim HR (2012) sulle cellule epiteliali del polmone esposte ai condensati del fumo di marijuana.

Influenze dirette sul DNA sono state documentate anche da studi nei topi, a livello del DNA delle cellule seminali, individuando effetti deleteri sulla fertilità maschile. Tali studi hanno dimostrato che la funzione riproduttiva dei consumatori di cannabis poteva essere inficiata da un funzionamento irregolare del sistema endocannabinoide. Questo, infatti, viene iperstimolato da cannabinoidi esogeni che presentano una potenza di azione molto più alta dei cannabinoidi endogeni con cui normalmente il sistema cannabinoide viene stimolato (Chioccarelli T, 2010).

Lo studio di Kim HR del 2012 ha messo in luce come i condensati del fumo di cannabis aumentano significativamente il danno a carico del DNA e i cambiamenti cromosomici in p53 (anche conosciuta come proteina tumorale 53 - gene TP53 - un fattore di trascrizione che regola il ciclo cellulare e ricopre la funzione di soppressore tumorale) nella linea cellulare WT H460 e null H1299, con una maggior sensibilità di questa seconda (Kim HR et al., 2012). Inoltre, i condensati del fumo di cannabis mostrano un aumento dell'apoptosi (Kim HR et al., 2012).

I meccanismi con cui si crea il danno del DNA sono stati studiati e approfonditi nel recente lavoro di Reece AS e colleghi che ha messo a fuoco il fenomeno della cromotripsia correlato all'uso di cannabis (Reece AS et al., 2016). La cromotripsia è una

forma di disorganizzazione cromosomica maggiore ed è riconosciuta come meccanismo di oncogenesi, fetotossicità e teratogenetico. La cromotripsia consiste nella frammentazione di uno o più cromosomi o regioni di un cromosoma in molti segmenti che vengono poi riuniti in maniera confusa dai meccanismi di riparazione del DNA. Perché questo avvenga, devono sussistere delle rotture nel doppio filamento di DNA (Korbel JO et al., 2013; Maher CA et al., 2012). In altre parole, il meccanismo che sta alla base della cromotripsia è rappresentato da un'interferenza sulla mitosi del fuso mitotico dei micro-tubuli per cui i cromosomi, dislocati dal fuso, si organizzano in micronuclei isolati e si polverizzano per riaggregarsi quindi in maniera caotica. La cannabis ha dimostrato di interferire con le dinamiche dei tubuli (Reece AS et al., 2016). La cromotripsia indotta dalla cannabis ed il danno epigenetico stimolano quindi importanti percorsi verso l'oncogenesi, la fetotossicità e l'invecchiamento accelerato che possono spiegare il diversificato pattern di evidenze epidemiologiche sia in coloro esposti direttamente alla sostanza, sia nella loro prole (Reece AS et al., 2016). L'osservazione di questi meccanismi molecolari ha dimostrato l'esistenza di un legame causa-effetto - e non solo di una semplice associazione- tra assunzione di cannabis e danni al DNA.

Come anticipato, oltre al danno diretto sul DNA (genoma), vi può essere anche una forte influenza sull'epigenoma mediante l'attivazione di meccanismi di acetilazione e metilazione per l'influenza di fattori esterni sui vari geni (Robinson AJ et al., 2011). Questi fattori sono in grado di creare una diversa modulazione/espressione dei geni contenuti nel DNA dando origine quindi ad un epigenoma e, di conseguenza, ad un fenotipo neuronale e comportamentale più o meno a rischio di addiction (Kalda A et al., 2015; Robinson AJ et al., 2011). Il mantenimento di tale stato, e quindi la cronicizzazione della condizione di malattia, dipende anche dal grado di trasformazioni epigenetiche che il soggetto acquisisce mediante l'uso continuativo di queste sostanze.

Pertanto, nell'ottica epigenetica, sia i fattori genetici, sia quelli ambientali contribuiscono alla possibilità di sviluppare dipendenza da sostanze. Evidenze recenti infatti indicano che le influenze transgenerazionali dell'uso di droga sono sostenute anche da potenziali fattori epigenetici (Vassoler FM et al., 201). Più specificata-

mente, l'assunzione di droghe da parte dei genitori influenza la fisiologia ed il comportamento delle future generazioni, addirittura anche se non vi è consumo di tali sostanze durante la gestazione (Yohn NL et al., 2015). Ciò era stato confermato anche in studi sui gemelli condotti in anni precedenti (Agrawal A et al., 2008). Un interessante lavoro di Palmer RHC ha evidenziato come esista per altro una base genetica comune polimorfica per le dipendenze da alcol, tabacco, cannabis ed altre sostanze illegali (Palmer RHC et al., 2015). Dallo studio emerge infatti che almeno il 20% della varianza nella vulnerabilità alla dipendenza alle varie sostanze è attribuibile ad un comune polimorfismo nucleotidico. L'aumento della probabilità di addiction collegato ad una base comune del polimorfismo nucleotidico è risultato associato a importanti indicatori di comorbilità e problemi conseguenti l'uso di droghe (Palmer RHC et al., 2015).

Il lavoro di Szutorisz H et al. (2016) ha rivelato, in entrambi i sessi, uno "switch" dallo striato ventrale in adolescenza allo striato dorsale in età adulta in relazione alle alterazioni dell'espressione genetica, correlata alla plasticità sinaptica. Le femmine, tuttavia, mostrano una correlazione più forte tra geni e disturbi locomotori, non evidente nei maschi. Lo studio è interessante perché dimostra anche che, in generale, sono confermate le conseguenze cross-generazionali dell'esposizione a THC dei genitori sulla prole, sia maschi che femmine (Szutorisz H et al., 2016).

Processi epigenetici nella dipendenza da sostanze

Definizione di epigenetica

I processi epigenetici nella dipendenza da sostanze sono stati studiati negli ultimi decenni e fanno parte degli studi di epigenetica. Con il termine epigenetica si deve intendere una serie di processi biochimici attraverso i quali, nel corso della vita, si manifestano cambiamenti dell'espressione genica (epigenoma), ma senza un cambiamento nella sequenza del DNA (genoma) (Jaenisch R et al., 2003). L'epigenetica quindi può essere considerata come il "tramite" attraverso cui l'ambiente interagisce con il genoma di un individuo a determinare tutti gli aspetti funzionali dell'organismo, in condizioni di salute o di malattia.

Gli studi epigenetici hanno mostrato addirittura che l'esposizione prenatale allo stress è correlata a cambiamenti nell'espressione del miRNA e della metilazione del DNA nella placenta e nel cervello, mettendo in evidenza il possibile legame di questi cambiamenti con l'alto rischio di schizofrenia, iperattività e deficit attentivi, autismo, disordini tardivi nel corso della vita collegati all'ansia o alla depressione. Sulla base di queste evidenze, si ritiene che lo stress prenatale, attraverso la generazione di alterazioni epigenetiche, diventi uno dei fattori più influenti sulla salute mentale nell'età adulta (Babenk O et al., 2014).

Uso di sostanze, epigenetica e modificazioni cerebrali

Ricerche condotte negli ultimi dieci anni hanno dimostrato un ruolo cruciale dei meccanismi epigenetici nel produrre cambiamenti duraturi dell'espressione genica in diversi tessuti, tra cui il cervello (Kalda A et al., 2015). Relativamente all'uso di sostanze ed alle conseguenze epigenetiche di tale uso, va ricordato che la condizione di tossicodipendenza è correlata ad anomalie comportamentali (spesso presenti per tutta la vita), causate, in individui vulnerabili, dall'assunzione ripetuta di una o più sostanze stupefacenti. La persistenza di tali cambiamenti comportamentali suggerisce che essi possano produrre anche modificazioni durature nell'espressione genica in particolari regioni del cervello, e che queste possano contribuire significativamente all'espressione del fenotipo della dipendenza (Nestler EJ, 2014). L'esposizione ripetuta a sostanze stupefacenti induce cambiamenti nelle regioni cerebrali deputate alla gratificazione (sistema limbico) attraverso tre principali modalità di modifica epigenetica (Nestler EJ, 2014):

- modificazioni degli istoni
- metilazione/acetilazione del DNA
- non-coding RNAs

In molti casi, è stato possibile dimostrare direttamente il contributo di tali cambiamenti epigenetici alle anomalie comportamentali legate alla dipendenza. Vari studi sui meccanismi epigenetici della dipendenza stanno inoltre fornendo evidenze sulla gamma di geni che sono influenzati dall'esposizione ripetuta di sostanze stupefacenti e sulle basi molecolari di tale regolazione (Purper-Ouakil D et al., 2011; Goldman D et al., 2005). La tossicodipendenza quindi può essere vista anche come una

“plasticità neuronale maladattiva” che si verifica negli individui vulnerabili a seguito dell’esposizione ripetuta ad una o più sostanze stupefacenti (Nestler EJ, 2014; Kalivas PW et al., 2008).

Possiamo ritenere che la vulnerabilità all’addiction sia determinata per il 50% circa da fattori genetici (anche se sono ancora pochi i geni responsabili identificati) e per il rimanente 50% da fattori non genetici che riguardano l’esposizione ambientale o eventi casuali che avvengono durante lo sviluppo (Serpelloni G et al., 2002). Una volta instaurata, la dipendenza può essere responsabile di anomalie comportamentali persistenti. Queste caratteristiche della dipendenza suggeriscono che essa abbia un ruolo importante nel condizionare i meccanismi epigenetici (Nestler EJ, 2014). Esiste poi un sottoinsieme di cambiamenti epigenetici che sono molto stabili. Questo li rende ideali mediatori della comparsa e del mantenimento sia della condizione di vulnerabilità alla dipendenza sia dei mal adattamenti cerebrali indotti dall’uso di sostanze stupefacenti, condizioni che stanno alla base della sindrome da dipendenza (Nestler EJ, 2014).

Ruoli dell’epigenetica della dipendenza

Considerando la letteratura disponibile, è possibile sostenere che i meccanismi epigenetici giocano tre ruoli nella dipendenza (Zumbrun EE et al., 2015; Robison AJ et al., 201; Tsankova N et al, 2007).

In primo luogo, va ricordato che la ripetuta esposizione ad una sostanza stupefacente durante l’adolescenza o l’età adulta provoca dipendenza con maggior probabilità nelle persone vulnerabili, inducendo cambiamenti stabili nell’espressione genica attraverso la regolazione epigenetica di specifici geni. Tale regolazione epigenetica comporta alterazioni nel mantenimento del livello costante di espressione di una serie di geni, così come è in grado di modificare l’inducibilità di cambiamento di altri geni (sensibilizzazione - priming - e desensibilizzazione), ma senza produrre un cambiamento nel livello costante di espressione (Nestler EJ, 2014).

In secondo luogo, la regolazione epigenetica è responsabile del condizionamento dei cambiamenti dell’espressione genetica verso o lo costanza di espressione (“steady state”) o la variazione (“inducibility”- inducibilità) dell’espressione dei geni, che si verifica durante tutta la vita di un individuo, in risposta ad una serie di

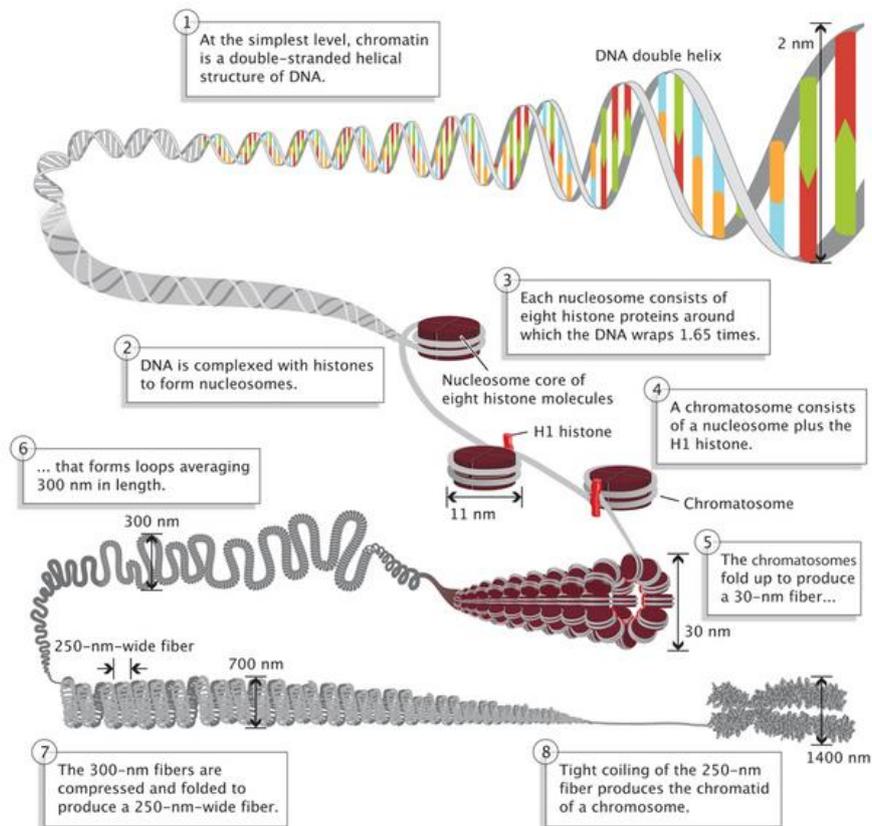
esposizione ambientali. Queste condizioni sono in grado di determinare la condizione preesistente di vulnerabilità individuale alle sostanze e successivamente l'instaurarsi di uno stato di dipendenza (Hiroi N et al., 2005).

In terzo luogo, vi è la possibilità che le sostanze stupefacenti o altre esposizioni ambientali inducano cambiamenti epigenetici negli spermatozoi o negli ovuli, i quali vengono poi trasmessi alla prole condizionando così la possibilità di presentare una condizione di vulnerabilità alla dipendenza. Questa possibilità di eredità epigenetica trans-generazionale della vulnerabilità alla dipendenza rimane ancora però non del tutto chiarita (Nestler EJ, 2014).

Meccanismi di inibizione/attivazione genetica

Nel genoma dei mammiferi, esistono 3 miliardi di nucleotidi di DNA (Jaenisch R et al., 2003). I meccanismi epigenetici controllano la spaziatura dei nucleosomi e la loro densità: ciò determina quindi l'attività del gene. Il nucleosoma è l'unità fondamentale della cromatina, costituita da un centro proteico, formato da otto proteine istoniche, attorno al quale si avvolge il DNA. In termini semplificati, possiamo dire che la cromatina esiste principalmente in uno stato condensato inattivato (eterocromatina) che non consente la trascrizione di geni, ed in uno stato attivato aperto (eucromatina), che permette ai singoli geni di essere trascritti (Turchi G, 2010). La regolazione dello stato di cromatina intorno ai geni specifici, come pure nelle regioni non-geniche, è controllata da complessi processi biochimici che coinvolgono diversi tipi di modificazioni post-traduzionali di istoni, metilazione del DNA stesso, grandi famiglie di proteine che rimodellano la cromatina, e non-coding RNA (Turchi G, 2010).

Figura 2 – La cromatina ha una struttura altamente complessa con diversi livelli di organizzazione (Pierce B, 2013).



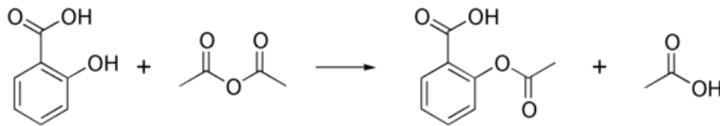
Vengono qui riportati i principali meccanismi di attivazione o inibizione dei geni presenti nel DNA.

Acetilazione

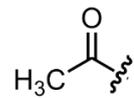
L'acetilazione è una reazione chimica in cui viene legato un gruppo acetile ad una molecola. L'acetile è un gruppo funzionale composto dalla parte acilica dell'acido acetico (-COCH₃). L'acetilazione del DNA (istoni) è alla base dell'espressione genica. Essa è promossa da una classe di enzimi chiamata HATs (Histone Acetyltransferases) e prevede il trasferimento di un gruppo acetile sull'azoto della catena laterale. Di conseguenza non è più in grado di legare con alta affinità i gruppi fosfato del DNA (che ha carica negativa). Il DNA viene quindi "rilassato" in quel punto permettendo ad altre proteine o enzimi di interagire con esso. L'acetilazione, quindi, interviene nel processo di attivazione della trascrizione del DNA (Amaldi F

et al., 2010). L'acetilazione è molto importante a livello degli istoni per modificare la struttura della cromatina e rendere più o meno accessibile il DNA per la trascrizione e la replicazione.

Si riporta di seguito un esempio di reazione di acetilazione: l'Acido salicilico viene acetilato per formare Acido acetilsalicilico, meglio noto con il nome di aspirina:



Gruppo acetile

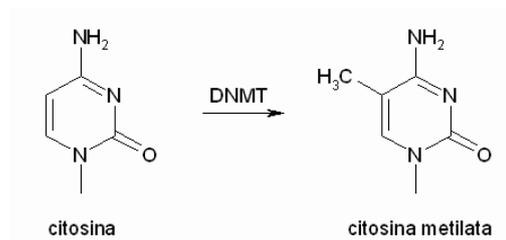


Metilazione

Processo chimico mediante il quale si introducono uno o più radicali metilici nella molecola di un composto organico. Il metile (o gruppo metilico) è un gruppo funzionale costituito da un atomo di carbonio legato a tre atomi di idrogeno, avente formula -CH₃.

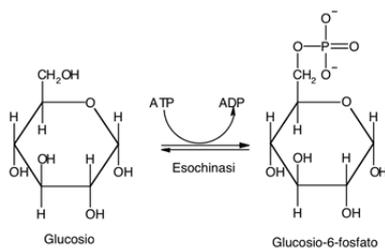
La metilazione del DNA è una modificazione epigenetica del DNA. Il processo consiste nel legame di un gruppo metile (-CH₃) ad una base azotata. Differenti basi azotate possono subire questo tipo di modificazione per diverse funzioni. La metilazione dell'istone può reprimere l'attività del gene (Razin A et al., 1980).

Si riporta di seguito un esempio di metilazione della citosina:

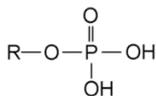


Fosforilazione

La fosforilazione è una reazione chimica che consiste nell'aggiunta di un gruppo fosfato (PO_4^{3-}) ad una proteina o ad un'altra molecola. Tale reazione ha una frequenza molto elevata in biochimica: gli enzimi che solitamente catalizzano le fosforilazioni sono le chinasi. Per fosfato organico, o gruppo fosfato, si intende un gruppo funzionale chimico, acido e polare costituito dall'anione fosfato legato ad una molecola organica tramite uno dei suoi 4 ossigeni. Si indica come $(\text{R-OPO}_3)^{2-}$. La fosforilazione, ovvero la coniugazione di un gruppo fosfato ad una proteina, è una frequente modificazione post-trascrizionale che può cambiare anche notevolmente le proprietà della proteina. La fosforilazione stimola la trascrizione di geni che inibiscono il ciclo cellulare (Amadi F et al., 2010). Si riporta di seguito un esempio di fosforilazione del glucosio:

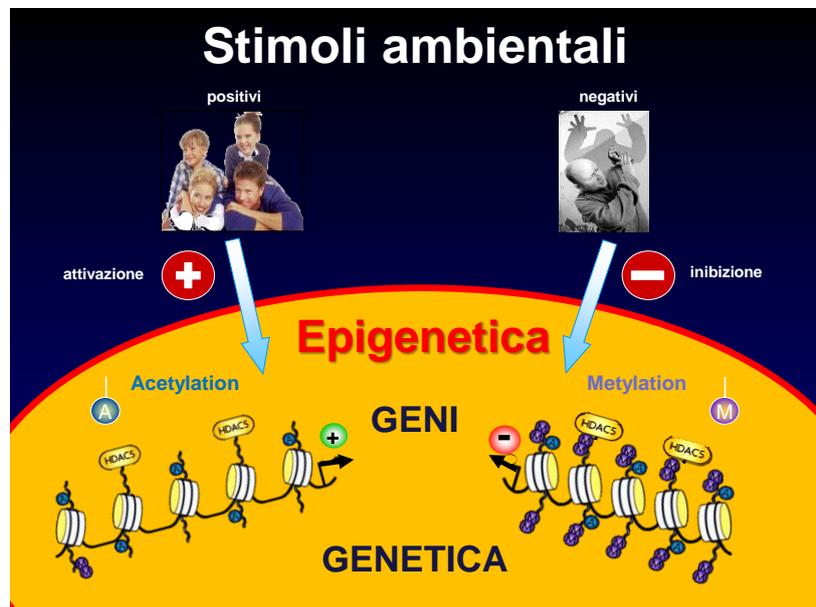


Gruppo fosfato



L'acetilazione, la metilazione e la fosforilazione sono modificazioni che possono avvenire sul DNA (come l'acetilazione) oppure sulle code istoniche (come la metilazione). Esse servono a modulare il grado di condensazione della cromatina: se si aggiunge un gruppo acetile alle code istoniche mediante l'enzima HAT gli istoni perdono parzialmente le proprie cariche positive e si sentiranno meno attratti dal filamento di DNA. Di conseguenza, ci sarà un allentamento della struttura della cromatina. Ciò renderà il sito promotore del gene accessibile alla RNA polimerasi. Sono in sostanza modificazioni epigenetiche che portano o a una stimolazione della trascrizione tramite l'acetilazione o a una inibizione della trascrizione tramite la metilazione (Turchi G, 2010; Jaenisch R et al., 2003).

Figura 3 – Stimoli ambientali e condizionamento dell'espressione genica (Serpelloni G, 2014).



Il miglior meccanismo di rimodellamento della cromatina, tipizzato nel cervello, è la modificazione covalente post-traslazionale degli istoni in distinti aminoacidi residui sulla coda N-terminale (Jeuwein T et al., 2001). L'acetilazione generalmente promuove la decondensazione della cromatina e aumenta l'attività del gene. Questo avviene contrastando la carica positiva dei residui K sulle code degli istoni e aumentando la spaziatura tra i nucleosomi e quindi trasformando la cromatina, rendendola più aperta (eucromatina). Al contrario, la metilazione dell'istone può reprimere l'attività del gene, ma anche promuoverla, a seconda del grado di metilazione residua. La fosforilazione degli istoni è anche associata sia all'inibizione sia all'attivazione della cromatina. Gli enzimi che mediano queste modificazioni covalenti degli istoni possono essere intesi come "writers" e "erasers", rispettivamente (Jaenisch R et al., 2003; Jenuwein T et al., 2001).

Acetilazione dell'istone

L'acetilazione degli istoni è di gran lunga la modifica della cromatina più studiata nei modelli di abuso di droga, con la maggior parte del lavoro fino ad oggi focalizzato sugli stimolanti (Robison AJ et al., 2011; Rogge GA et al., 2013). L'esposizione acuta o ripetuta a cocaina o altri stimolanti aumenta i livelli globali degli istoni H3 e H4 acetilato che regolano l'espressione della cromatina, come rilevato dal Western blotting (immunofissazione) nel nucleo accumbens (NAC), una regione chiave per il sistema di ricompensa del cervello (Kumar A et al., 2005; Schroeder FA et al., 2008). Un'alterata acetilazione degli istoni è stata dimostrata in diversi geni del NAC in risposta agli stimolanti, e questi cambiamenti sono in correlazione con la loro espressione alterata (Kumar A et al., 2005; Renthall W et al., 2008).

Metilazione del DNA

La metilazione del DNA avviene con l'aggiunta di un gruppo metilico in posizione C5 della citosina (5-MC), prevalentemente sui siti CpG (Klose RJ et al., 2006). La metilazione svolge un ruolo fondamentale nella differenziazione della cellula, imprinting, e inattivazione del cromosoma X. La metilazione del DNA in generale esercita un effetto repressivo sulla trascrizione genica. Essa è vista come un cambiamento epigenetico più stabile rispetto ad altri cambiamenti ed è catalizzata dalla DNA metiltransferasi (DNMTs) (Moore et al., 2013).

Metilazione dell'istone K

La metilazione con effetto repressivo dell'istone K è coinvolta nelle azioni di diverse sostanze d'abuso (Maze I et al., 2011).

Non-coding RNA

Il sequenziamento del genoma dei mammiferi e dei suoi prodotti trascrizionali ha rivelato un numero sorprendentemente elevato di RNA espressi che non vengono tradotti in proteine (non-coding). Questi non-coding RNA hanno dimostrato di giocare un ruolo cruciale sul funzionamento delle cellule (Rinn JL et al., 2012). Il non-coding RNA modula i processi che modificano la cromatina attraverso interazioni dirette con i fattori di trascrizione ed altre proteine nucleari (Turchi G, 2010).

Lo studio dei markers epigenetici correlato ai disordini conseguenti all'uso di sostanze presenta delle interessanti prospettive per il futuro, anche nella clinica e non solo nella ricerca. Recenti studi infatti hanno dimostrato, per un gruppo di sostanze, che l'esposizione all'uso di droghe è associato ad un forte cambiamento dei processi di metilazione del DNA nelle cellule periferiche del sangue. Ciò suggerisce, per altro, la possibilità che la valutazione del grado di metilazione su sangue o saliva possa trovare ampie applicazioni in ambito clinico (Andersen AM et al., 2015).

L'obiettivo finale degli studi epigenetici sulla dipendenza, quindi, è quello di comprendere come l'esposizione ripetuta ad una sostanza stupefacente sia in grado di modificare il cervello fino a causare una dipendenza duratura. Tali studi sono importanti anche per capire come le esperienze di vita di un individuo possano determinare variazioni stabili a loci genomici, che poi aiutano a determinare quella vulnerabilità individuale agli effetti dell'esposizione di sostanze in grado di causare una successiva dipendenza. Ci si aspetta che questi studi rivelino una serie di geni i cui prodotti giocano un ruolo importante nella patogenesi della dipendenza e possono servire come modello di bersagli farmacologici da valutare nei futuri studi sui farmaci. Sarebbe anche interessante determinare se effetti dei farmaci sull'espressione epigenetica nei tessuti periferici (ad esempio, sangue) possano servire come utili biomarcatori per caratteristiche cliniche di dipendenza, anche se questi cambiamenti nel sangue sono diversi da quelli nel cervello. In questo modo, gli approcci epigenetici prometterebbero progressi senza precedenti nella comprensione, diagnosi e trattamento della tossicodipendenza (Nestler EJ, 2014).

Epigenoma ed influenza dei fattori ambientali

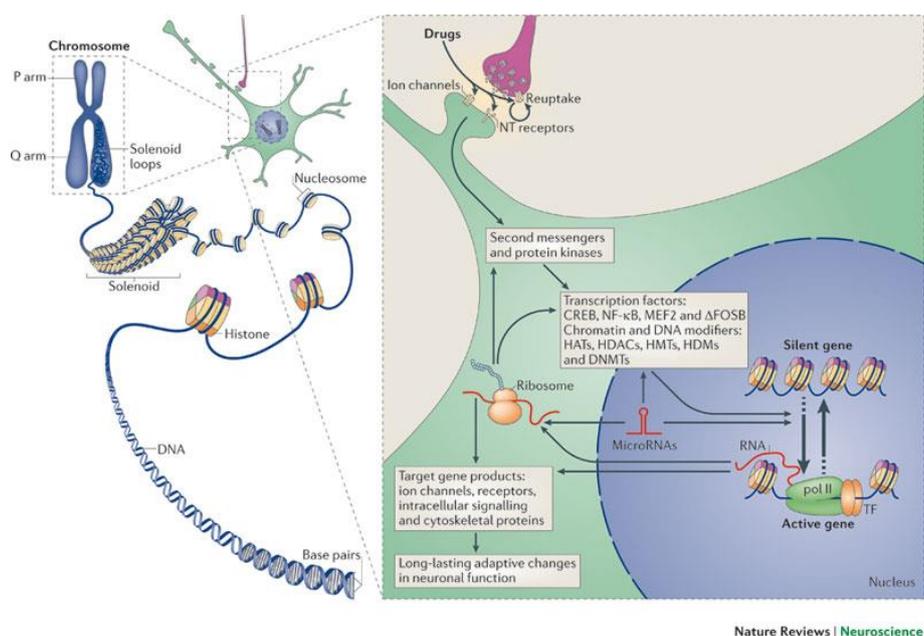
Mentre il genoma eucariotico è uguale in tutte le cellule somatiche dell'organismo, ci sono strutture e funzioni specifiche che distinguono un tipo di cellula da un'altra. Tali differenze sono dovute ai diversi modelli di espressione genetica, che si definiscono durante la differenziazione cellulare (Tammen SA et al., 2013). È interessante notare che questi modelli di espressione genetica "cellula-specifica" possono variare però anche in relazione a stimoli ambientali durante tutto il corso della vita.

Questo porta a cambiamenti fenotipici potenzialmente in grado di far variare anche il rischio di malattia. Sia la manifestazione dell'espressione genetica "cellula-specifica" sia i cambiamenti generati dall'ambiente nei vari modelli di espressione epigenetica, possono essere spiegati da un complesso sistema di modifiche in grado di modulare l'espressione del DNA, agendo sugli istoni e sulla inibizione/attivazione dei singoli geni, da cui ne deriva un successivo "marchio" epigenetico (Tammen SA et al., 2013).

Le modifiche epigenetiche si ottengono attraverso meccanismi quali la metilazione e/o acetilazione del DNA, modificazioni degli istoni, rimodellamento della cromatina e del microRNA (miRNA) (Rinn JL et al., 2012; Amaldi F et al., 2010; Turchi G, 2010). La modificazione epigenetica del DNA comporta anche l'emergenza di fenomeni ereditabili ma reversibili che influenzano l'espressione genica, ma senza alterare il DNA originale. In altre parole, si può alterare la trascrizione del gene, senza modificare la sequenza genica originaria sottostante, mediante attivazione o inibizione di singoli geni o gruppi di geni, creando così l'epigenoma. Questi modelli epigenetici si possono generare e possono variare in base agli stimoli ambientali che un organismo subisce. Essi sono un ponte importante tra le esperienze di vita e i fenotipi epigenetici che possono manifestarsi quindi durante tutta la vita. I fattori ambientali quindi possono indirettamente determinare (modificando l'espressione epigenetica) il nostro aspetto, il comportamento, la risposta allo stress, la predisposizione alla malattia e anche la longevità (Tammen SA et al., 2013).

In sintesi, l'epigenetica riguarda le alterazioni persistenti ed ereditabili delle informazioni del genoma che non implicano però cambiamenti nella sequenza del DNA di base. Infatti, l'epigenoma è il frutto di attivazioni o inibizioni di vari geni del DNA, attraverso i meccanismi di metilazione o acetilazione di specifici geni del genoma. Tali meccanismi danno quindi origine ad epigenomi che rappresentano l'espressione "fenotipica" dell'originario DNA. In altre parole, si potrebbe dire che da uno stesso genoma si possono produrre molteplici epigenomi in base alle diversificate condizioni ambientali che l'individuo può incontrare e vivere.

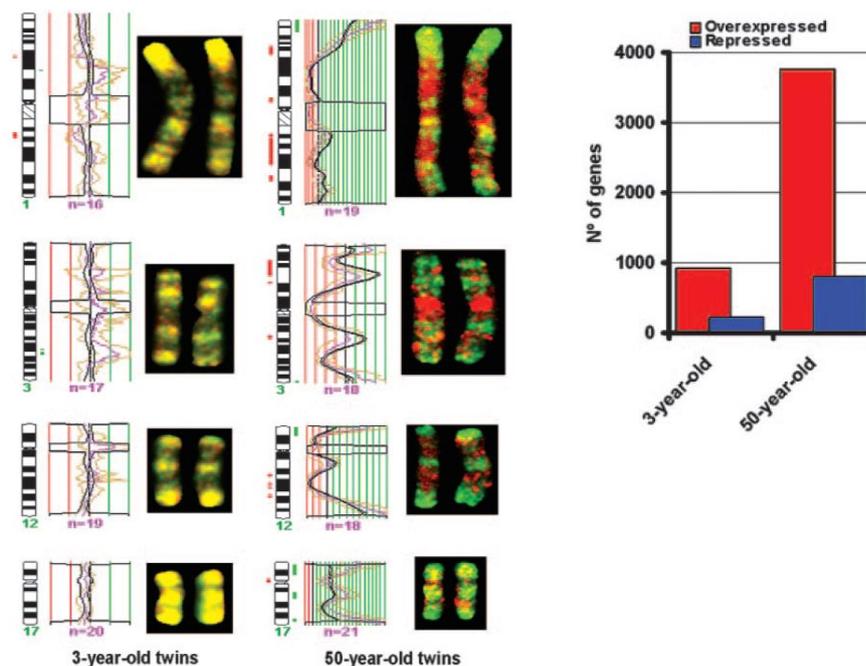
Figura 4 – Meccanismi di trascrizione e regolazione epigenetica delle sostanze d'abuso. Le droghe d'abuso agiscono attraverso obiettivi sinaptici come i meccanismi della ricaptazione, i canali ionici e i recettori dei neurotrasmettitori (NT) per alterare le cascate di segnalazione intracellulare (a destra). Questo porta alla attivazione o inibizione di fattori di trascrizione (TF) e di molti altri obiettivi nucleari, comprese le proteine che regolano la cromatina (indicata dalle frecce spesse). I dettagliati meccanismi coinvolti nella regolazione sinaptica delle proteine che regolano la cromatina sono ancora poco chiari. In ultima analisi, questi processi determinano l'induzione o la repressione di particolari geni, compresi quelli per l'RNA non codificante, come il microRNA; l'alterata espressione di alcuni di questi geni può, a sua volta, regolare ulteriormente la trascrizione del gene. Si ritiene che alcuni di questi cambiamenti indotti dalle droghe a livello della cromatina siano estremamente stabili e quindi alla base dei comportamenti di lunga durata che generano e mantengono la dipendenza (Robinson AJ et al., 2011).



Quanto sopra esposto è stato provato anche in gemelli monozigoti che hanno vissuto in condizioni ambientali diverse (Zhang N et al., 2015; Castellani CA et al., 2015; Li C et al., 2013). I gemelli monozigoti infatti condividono un genotipo comune. Tuttavia, la maggior parte delle coppie di gemelli monozigoti non sono identiche: possono essere individuate numerose discordanze fenotipiche, come ad esempio differenze nella predisposizione alle malattie e un'ampia serie di caratteristiche antropomorfe. Esistono diverse possibili spiegazioni a queste osservazioni; una

tra tutte l'esistenza di differenze epigenetiche. Per affrontare questo argomento, sono state esaminate le differenze globali e locus-specifiche della metilazione del DNA e dell'acetilazione degli istoni di un'ampia coorte di gemelli monozigoti. È stato riscontrato che, benché nei primi anni di vita i gemelli siano praticamente indistinguibili da un punto di vista epigenetico, i gemelli monozigoti maggiori mostravano differenze significative nel contenuto generale e nella distribuzione genomica del 5-metilcitosina DNA e dell'acetilazione dell'istone, influenzando così la loro espressione genica. Questo rimarca come diversi fenotipi possano essere originati dallo stesso genotipo, mediante diversi epigenomi (Fraga MF et al., 2005).

Figura 5 – Differenze epigenetiche che si formano durante tutta la vita dei gemelli mono-
zigoti (Fraga MF et al., 2005).



Ritornando al problema delle variazioni che la cannabis (come altre sostanze stupefacenti) può produrre sull'espressione del DNA, si può ritenere che l'uso di sostanze introduca varie problematiche legate soprattutto alla dipendenza che esse instaurano ma anche alle trasformazioni epigenetiche che sono in grado di produrre. L'uso iniziale ed occasionale di sostanze stupefacenti (prima sperimentazione) negli individui vulnerabili (di solito in giovanissima età) produce una "sensibilizzazione

cerebrale” iniziale in grado di far evolvere questo comportamento verso un comportamento di uso continuativo e quindi di instaurare dipendenza. Questo fenomeno di maggior probabilità di continuare ad usare sostanze dopo la prima sensibilizzazione cerebrale negli individui vulnerabili è stato osservato anche su modello animale (Belin D et al, 2012).

Si sa inoltre che i profili epigenetici così modificati sono in grado di produrre una “dis-regolazione” della neurogenesi, alterando quindi importanti funzioni neurologiche. Si crea così un epigenoma che può essere trasmesso anche alla prole, in grado a sua volta di condizionare la presenza in questa di uno stato di vulnerabilità all’addiction (Yao B et al., 2016).

Uso di cannabis: vulnerabilità all’addiction, genoma ed epigenoma, sistemi neuro-biologici/recettoriali

Fattori genetici condizionanti il comportamento

Con il termine vulnerabilità all’addiction si deve intendere una condizione individuale di aumentata probabilità di esprimere un comportamento di uso di sostanze e, conseguentemente, di possibile sviluppo di dipendenza (Koob GF et al., 2010; Baler RD et al., 2006; Serpelloni G et al., 2002). Gli individui vulnerabili possono quindi mostrare una maggiore attrazione, in giovane età, verso queste sostanze oltre alla contemporanea presenza di disturbi comportamentali (in particolare, iperattività) e alterazione cognitive (in particolare, deficit attentivi) (Urcelay GP et al., 2012; Koob GF et al., 2010).

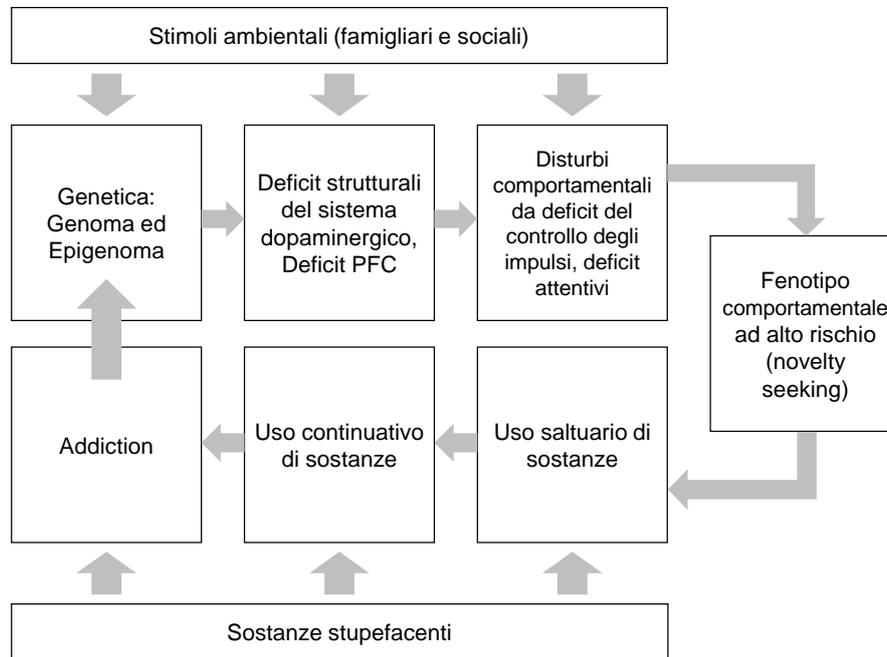
La vulnerabilità all’uso di sostanze è sostenuta da diversi fattori genetici e socio-ambientali (Kalivas PW et al., 2005; Serpelloni G et al., 2002). L’assetto genetico che determina una condizione di vulnerabilità nel figlio è trasmesso dai genitori che, a loro volta, possono averlo acquisito dai propri genitori. Inoltre, nel corso della loro vita, i genitori possono aver condizionato l’espressione del proprio assetto genetico originario mediante l’uso di sostanze stupefacenti. In questo caso, tale as-

setto genetico potrà esprimersi in maniera differenziata, dando origine ad un epigenoma in grado di determinare una condizione di vulnerabilità all'addiction (Yu C et al., 2016).

È stato osservato che particolari assetti genetici (deficit dell'espressione dei geni CNR1, DRD4-7r, MAOA, ecc.) sono in grado di condizionare lo sviluppo di sistemi dopaminergici deficitari, soprattutto per quanto riguarda la densità recettoriale, con conseguenti disfunzioni dei principali sistemi neuropsichici (es. sindrome da deficit di reward)(Purper-Ouakil D et al., 2011).

Esiste una forte correlazione tra questi specifici assetti genetici, l'alterazione dei sistemi dopaminergici di reward e del sistema del controllo degli impulsi (corteccia prefrontale – PFC) e la presenza di disturbi comportamentali in giovanissima età come, per esempio, l'iperattività ed il deficit attentivo. Questi disturbi sono quindi fortemente in relazione anche con l'esistenza di una condizione di vulnerabilità all'addiction che si esprime, a partire dall'adolescenza, con un fenotipo comportamentale ad alto rischio (novelty seeking) (Figura 6). Queste persone hanno un aumento della probabilità di essere attratte dalle sostanze stupefacenti e di farne in seguito un uso continuativo, sviluppando quindi addiction. L'uso di sostanze, cannabis inclusa, come già sopra ricordato, può essere poi responsabile di ulteriori condizionamenti dell'epigenoma del soggetto consumatore.

Figura 6 – Sviluppo della condizione di addiction nelle persone vulnerabili: componenti biologiche e psico-socio-ambientali (per gentile concessione di Serpelloni G, 2016).



La tabella sottostante riporta i geni che sono coinvolti nella generazione dei sistemi dopaminergico, noradrenergico e serotoninergico (Purper-Ouakil D et al., 2011).

Tabella 1 – Geni coinvolti nella generazione dei sistemi dopaminergico, noradrenergico e serotoninergico (Purper-Ouakil D et al., 2011).

Gene	Most studied genetic variations	Function of protein	Positive meta-analysis
Dopaminergic genes			
<i>DRD4</i>	Seven repeat allele of a 48-bp VNTR in exon 3	DA receptor	OR = 1.34 (31)
<i>DRD5</i>	Polymorphism in the promoter region, allele-521T>C	DA receptor	OR = 1.21 (32)
<i>SLC6A3/DAT1</i>	148 bp microsatellite marker	DA receptor	OR = 1.3 (31) OR = 1.23 (32)
	10-repeat allele of a 40-bp VNTR in the 3' UTR of exon 15	DA transporter	OR = 1.12 (32) OR = 1.17 (36)
	Three-repeat allele of a VNTR located in intron 8		OR = 1.25 (32)
	polymorphism in the 3'UTR, allele 328G>A		OR = 1.20 (32)
<i>DBH</i>	Taq I restriction site polymorphism in intron 5	Conversion of DA to NE	No
<i>MAO-A</i>	Four- or five-repeat variant of a 30 bp VNTR in the promoter region.	Metabolism of NE, DA, and 5-HT	No
<i>DRD2/DRD3</i>	Different alleles studied	DA receptors	No
<i>COMT</i>	Val108Met polymorphism	Catabolism of NE, DA	Negative OR = 0.95 (35)
Noradrenergic genes			
<i>ADRA2A</i>	SNP located in the promoter region, allele-1291C>G	NE receptor	No
<i>ADRA2C</i>	Dinucleotide repeat poly-morphism located 6 KB from the gene	NE receptor	No
<i>SLC6A2/NET</i>	Several SNPs (introns 7, 9, 13; exon 9, promoter)	NE transporter	No
Serotonergic genes			
<i>HTR1B</i>	SNP (861G>C) exon1	5-HT receptor	OR = 1.11 (32) OR = 1.35 (33)
<i>HTR2A</i>	Polymorphisms T102C, G1438A, His452Tyr	5-HT receptor	No
<i>SLC6A4/5HTT</i>	44 bp insertion/deletion	5-HT transporter	OR = 1.17 (32) OR = 1.31 (5)
<i>TPH-2</i>	Polymorphism (HTTLPR) in the promoter region		No
	Several SNPs	Rate-limiting enzyme in the synthesis of 5-HT	No
Gene	Most studied genetic variations	Function of protein	Positive meta-analysis
Other candidate genes			
<i>SNAP25</i>	SNP T1065G at the 3' end of the gene	Regulation of neuro-transmitter release	OR = 1.15 (32) OR = 1.19 (34)
<i>CHRNA4</i>	Intron 1 dinucleotide repeat and several SNPs	Alpha-4 subunit of nicotinic acetylcholine receptors	No
<i>GRIN2A</i>	SNP in exon 5	Subunit of the N-Methyl D-Aspartate receptor	No
<i>BDNF</i>	Substitution Val to Met at codon 66, allele Val66	Protein supporting neuronal survival, growth, differentiation	No

VNTR, variable nucleotide tandem repeat; UTR, untranslated region; DBH, dopamine-beta-hydroxylase; MAO-A, monoamine oxidase A; COMT, catechol-O-Methyltransferase; HT, serotonin; ADRA2A, alpha-2-A adrenergic receptor; ADRA2C, alpha-2-C adrenergic receptor; TPH-2, tryptophane hydroxylase; SNAP 25, 25kD synaptosomal protein; CHRNA4, nicotinic alpha 4 receptor; GRIN2A, glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A; NMDA, N-methyl D-Aspartate; BDNF, brain-derived neurotrophic factor.

Un altro importante sistema recettoriale è quello regolato dal gene CNR1 (Cannabinoid Receptor 1) che fa parte del sistema endocannabinoide e sul quale la cannabis può agire fortemente. Questo gene codifica il CB1, uno dei due recettori cannabinoidi, insieme al CB2 (GeneCards, 2016). I recettori CB1 e CB2 risultano essere coinvolti negli effetti indotti dai cannabinoidi sul sistema nervoso centrale (tra cui le alterazioni di umore e delle abilità cognitive) e che frequentemente vengono rilevati dai consumatori di cannabis (RefSeq, 2009). Il CNR1 (recettore cannabinoide 1) è un gene in grado di codificare le proteine e tra le malattie associate al deficit di espressione del CNR1 può essere annoverata anche la dipendenza da cannabis. Questo recettore risulta coinvolto negli effetti indotti dalla cannabis sul Sistema Nervoso Centrale; agisce inibendo la ciclasi e potrebbe essere un recettore per l'anandamide (GeneCards, 2016). Il recettore CB1, noto anche come il recettore

centrale dei cannabinoidi, è membro del gruppo dei recettori cannabinoidi accoppiati alla proteina G, che include anche il CB2 e il GPR55. I recettori CB1 si trovano principalmente nei terminali dei neuroni centrali e periferici (GeneCards, 2016).

Sistemi neurobiologici coinvolti

Gli assetti genetici sopra riportati sono in grado di condizionare la generazione di importanti sistemi neuropsichici in grado di condizionare il regolare funzionamento del cervello e quindi l'espressione del fenotipo comportamentale. I sistemi più studiati e più rilevanti nella regolazione del comportamento e della condizione di vulnerabilità sono (Koob GF et al., 2016):

1. Il sistema di reward (sistema dopaminergico e nucleo accumbens)
2. Il sistema del controllo degli impulsi, dove gioca un ruolo importante la corteccia prefrontale
3. Il sistema motivazionale, fortemente correlato al regolare funzionamento del sistema endocannabinoide e ai suoi recettori CB1 e CB2
4. Il sistema della memoria, localizzato principalmente nell'ippocampo
5. Il sistema emozionale di cui l'amigdala è struttura centrale per le sue attività

Questi sistemi, per il loro funzionamento, si basano su un'interazione neuro-chimica tra neurotrasmettitori endogeni (o sostanze esogene) e specifici recettori, in grado poi di condizionare la funzionalità cellulare post-sinaptica. Vi sono diversi e complessi sistemi recettoriali, con diverse funzioni e strutture, che vale la pena qui ricordare in sintesi per meglio comprendere come le sostanze psicoattive, ed in particolare la cannabis, agiscono su di essi (per una più approfondita trattazione, si rimanda al capitolo sul sistema endocannabinoide)(Tabella 2).

Questi sistemi recettoriali possono essere quindi ritenuti fondamentali per il regolare funzionamento del cervello ed in particolare di alcune attività fortemente correlate all'espressione di comportamenti a rischio per l'addiction (Koob GF et al., 2016).

Tabella 2 – Classi recettoriali, recettori, potenziale e principali caratteristiche.

Classe	Recettori	Potenziale	Geni codificanti, principali caratteristiche e funzioni recettoriali
Recettori dopaminergici (Sottoclasse D1 like, stimolatori, D1 e D5.	D1 (DRD1)	Eccitatorio	Codificato dal gene DRD1. Nel sistema nervoso centrale (% > striato, nucleo accumbens). Regola la crescita e lo sviluppo neuronale. Media le risposte comportamentali. Modula il recettore D2.
Sottoclasse D2 like, inibitori, D2, D3, D4)	D2 (DRD2)	Inibitorio	Codificato dal gene DRD2. Definito “recettore antipsicotico”. Principale recettore su cui agiscono i farmaci antipsicotici.
	D3 (DRD3)	Inibitorio	Codificato dal gene DRD3. Presente nelle aree filogeneticamente più vecchie del cervello. Importante ruolo nelle funzioni cognitive ed emozionali. Coinvolto nella schizofrenia, nella dipendenza, nel Parkinson, nel disturbo ossessivo-compulsivo di personalità.
	D4 (DRD4)	Inibitorio	Codificato dal gene DRD4. Recettore accoppiato alla proteina G codificata dal gene DRD4. È attivato dal neurotrasmettitore dopamina. Coinvolto in molte condizioni neurologiche e psichiatriche, tra cui la schizofrenia e il disturbo bipolare, ADHD, dipendenza, morbo di Parkinson e disturbi alimentari come l'anoressia. Inibisce l'enzima adenilato ciclasi, riducendo così la concentrazione intracellulare del secondo messaggero AMP ciclico.
	D5 (D1BR)	Eccitatorio	Codificata dal gene DRD5. L'attivazione di recettori D5 promuove l'espressione del fattore neurotrofico derivato dal cervello. Si trova nei neuroni dell'amigdala, della corteccia frontale, dell'ippocampo, dello striato, del talamo, dell'ipotalamo, del prosencefalo basale, del cervelletto e del mesencefalo. I recettori di questo sottotipo sono anche espressi sulle cellule dendritiche e le cellule T helper. Partecipa ai processi sinaptici che sono alla base dell'apprendimento e della memoria.

			<p>È implicato nella vulnerabilità dell'addiction.</p> <p>Coinvolto nello sviluppo di ADHD, morbo di Parkinson e schizofrenia</p> <p>Coinvolto nella modulazione delle vie neuronali che regolano la regolazione della PAO.</p> <p>Azione di depressione immunitaria.</p>
<p>Recettori cannabinoidi (stimolati dagli endocannabinoidi – anandamide e 2-AG - e dagli eso-cannabinoidi)</p>	CB1	Eccitatorio	<p>Codificato dal gene CNR1.</p> <p>La stimolazione dei CB1 provoca l'inibizione dell'AMP ciclico, con effetto contrario a quello dell'adrenalina.</p> <p>Effetti euforizzanti.</p> <p>Effetti antidolorifici.</p> <p>Modula l'azione di vari neurotrasmettitori (acetilcolina, noradrenalina, dopamina, 5-HT, GABA, glutammato, D-aspartato e colecistochinina).</p> <p>Modula la risposta all'ansia (stimolazione CB1 = effetto ansiolitico)</p> <p>Responsabile del comportamento di "esplorazione" (inibizione CB1 = diminuzione della curiosità esplorativa).</p> <p>Ruolo nella memorizzazione – apprendimento.</p> <p>Importante nella modulazione della risposta allo stress.</p> <p>Stimolazione = aumento dell'appetito, ipotensione.</p> <p>Sedi: encefalo (gangli basali, globus pallido, substantia nigra, cervelletto, ippocampo, nucleo caudato, putamen, ipotalamo e amigdala).</p> <p>Presenti anche in polmoni, fegato, reni, apparato riproduttivo.</p> <p>Assenti nel midollo spinale, nel centro del respiro e nel centro cardiaco.</p>
	CB2	Eccitatorio	<p>Codificato dal gene CNR2.</p> <p>% > nel sistema immunitario → cellule T.</p> <p>Antinfiammatori.</p> <p>Immunomodulanti.</p>
<p>Recettori oppioidi (stimolati da encefaline, endorfine, dimorfine)</p>	μ (mu)	Inibitorio	<p>Codificato dal gene OPRM1.</p> <p>Analgesia sovraspinale → euforia.</p> <p>Miosi.</p> <p>Depressione respiratoria.</p> <p>Minor motilità intestinale e gastrica.</p> <p>Riduzione conduttanza del K⁺</p>

	K (Kappa)	Inibitorio	Codificato dal gene OPRK1. Analgesia spinale → disforia. Miosi. Minor motilità gastrointestinale. Riduzione conduttanza del Ca ⁺
	δ (delta)	Inibitorio	Codificato dal gene OPRD1. No analgesia. Minor motilità intestinale. Depressione del sistema immunitario. Riduzione conduttanza K ⁻
Recettori GABA	A	Inibitorio	Codificato dal gene GABRA1. Media le risposte inibitorie lente. Minor conduttanza Ca ⁺ Maggior conduttanza K ⁺ Regolazione dei neurotrasmettitori.
	B	Inibitorio (post-sinaptico)	Codificato dal gene GABBR2. Maggior permeabilità per il K ⁺ (uscita dalle cellule) → innalzamento della soglia di eccitabilità.
Recettori adrenergici	α ₁	Eccitatorio (post-sinaptico)	Codificato dal gene ADRA1A. Eccitatorio della muscolatura liscia dei piccoli vasi (stimolazione = aumento delle resistenze periferiche con aumento della PAO), della muscolatura del sistema urogenitale, degli sfinteri. Ruolo anche sul controllo dell'umore e del comportamento.
	α ₂	Inibitorio (post-sinaptico)	Codificato dal gene ADRA2A. Regola la secrezione dei neurotrasmettitori adrenergici e colinergici. Se attivato, minor produzione di noradrenalina e acetilcolina e minor produzione di insulina.
	β ₁	Eccitatorio	Codificato dal gene ADRB1. Sede cardiaca e renale. Se stimolato, aumento della forza e della frequenza cardiaca, aumento della secrezione della renina.
	β ₂	Eccitatorio	Codificato dal gene ADRB2. Eccitatorio → provoca rilassamento della muscolatura liscia. Sedi: bronchiale, gastro intestinale, coronarie e grandi vasi. Se stimolato, aumento della glicemia.

	β_3	Eccitatorio	Codificato dal gene ADRB3. Liberazione di acidi grassi. Sedi: tessuto adiposo. Se stimolato, liberazione di acidi grassi per attivazione dell'enzima lipasi.
Recettori serotoninergici	5-HT ₁ (Sotto-classi A, B, D, E, F)	Inibitorio	Codificato dal gene HTR1A. Dipendenza, aggressione, ansia, appetito, pressione sanguigna, funzione cardiovascolare, emesi, frequenza cardiaca, impulsività, memoria, stato d'animo, nausea, nocicezione, erezione del pene, dilatazione delle pupille, respirazione, comportamento sessuale, sonno, socievolezza, termoregolazione, vasocostrizione, apprendimento, locomozione, memoria. Sedi: ippocampo, SNC, nuclei del rafe del midollo allungato, vasi sanguigni, subiculum, sostanza nera, terminali assonici, gangli della base, corteccia cerebrale, striato. Il CBD è un suo agonista.
	5-HT ₂ (Sotto-classi A, B, C)	Eccitatorio	Codificato dal gene HTR2A. Dipendenza, ansia, appetito, cognizione, immaginazione, apprendimento, memoria, stato d'animo, percezione, comportamento sessuale, sonno, termoregolazione, vasocostrizione, funzione cardiovascolare, tossicodipendenza. Sedi: SNC, assoni serotoninergici, corteccia cerebrale prefrontale, claustrum, muscolatura liscia, piastrine, vasi sanguigni, stomaco, plesso corioideo.
	5-HT ₃	Eccitatorio	Codificato dal gene HTR3A. Regolazione della motilità intestinale, dipendenza, ansia, emesi, apprendimento, memoria, nausea. Sedi: neuroni enterici.
	5-HT ₄	Eccitatorio	Codificato dal gene HTR4. Regolazione della motilità intestinale, Ansia, appetito, apprendimento, memoria, stato d'animo, respirazione. Sedi: sono ampiamente diffusi in tutto il corpo, particolarmente sui neuroni, muscoli lisci, cellule secretorie, SNC.
	5-HT ₅	Inibitorio	Codificato dal gene HTR5A. Locomozione, sonno. Sedi: SNC.

5-HT ₆	Eccitatorio	Codificato dal gene HTR6. Ansia, cognizione, apprendimento, memoria, stato d'animo. Sedi: SNC.
5-HT ₇	Eccitatorio	Codificato dal gene HTR7. Ansia, memoria, stato d'animo, respirazione, sonno, termoregolazione, vasocostrizione. Sedi: Vasi sanguigni, SNC.

Disturbi comportamentali e relazione con il deficit del sistema di reward

L'individuo vulnerabile, geneticamente determinato, di solito presenta già, in giovane età, disturbi comportamentali di cui i più frequenti sono l'iperattività ed il deficit attentivo, oltre a un deficitario controllo degli impulsi ed un aumentato rischio di sviluppare patologie psichiatriche (es. schizofrenia). L'individuo vulnerabile presenta quindi un deficit del sistema di reward (Comings DE et al., 2000) che sta alla base di questi comportamenti e comporta, come reazione compensativa, lo sviluppo nel tempo di comportamenti ad alto rischio tra cui anche l'uso di sostanze. I comportamenti ad alto rischio sono finalizzati all'acquisizione di stimoli gratificanti a più immediato ed alto rendimento di reward. L'individuo preferisce quindi prendere una "scorciatoia chimica/artificiale" rispetto alla via comportamentale fisiologica per procurarsi gli effetti graditi e necessari a raggiungere un buon grado di compensazione per il suo funzionamento psichico e contrastare così sintomi sgraditi quali ansia, depressione, noia, insicurezza, pensieri negativi ricorrenti, ecc.

Fin dal 2000, si era associata la presenza di disturbi nei sistemi di gratificazione con alterazioni genetiche al punto tale da definire una specifica sindrome (reward deficiency syndrome – RDS) (Comings DE et al., 2000). I sistemi dopaminergici e oppioidi della gratificazione del cervello sono fondamentali per la sopravvivenza in quanto forniscono gli stimoli del piacere per il nutrimento, per l'amore e la riproduzione. Questi sono chiamati "ricompense naturali" e comportano il rilascio di dopamina nel nucleo accumbens e nella corteccia prefrontale. Tuttavia, il rilascio di dopamina e la produzione di sensazioni di piacere (molto spesso più elevate di quelle derivanti dagli stimoli naturali) possono essere generate anche da "stimoli artificiali", come quelli prodotti dall'assunzione di alcool, cocaina, metanfetamine,

eroina, nicotina, cannabis e altre droghe, e da attività compulsive come il gioco d'azzardo, il mangiare e il sesso, nonché per l'assunzione di rischi comportamenti (sensazioni "adrenaliniche"). Dal momento che solo una minoranza di persone diventa dipendente da queste sostanze o comportamenti (persone vulnerabili), è ragionevole chiedersi quali fattori stiano alla base della vulnerabilità (Kalivas PW et al., 2005; Serpelloni G et al., 2002).

Tutti questi comportamenti a rischio hanno una significativa componente genetica. Pertanto, la presenza di uno o più varianti genetiche agisce presumibilmente come fattore di rischio per l'addiction. Dal momento che il neurotrasmettitore primario della gratificazione è la dopamina, i geni per la sintesi della dopamina, la degradazione, i recettori e i trasportatori sono sicuramente coinvolti nella creazione delle condizioni neuropsichiche che stanno alla base della vulnerabilità (Comings DE et al., 2000). Tuttavia, la serotonina, la noradrenalina, il GABA, i neuroni oppioidi e i cannabinoidi sono in grado di influenzare il metabolismo della dopamina dei neuroni dopaminergici (Johann-Ridinger M, 2014). Varie combinazioni di geni che codificano questi neurotrasmettitori possono tradursi in una sindrome da deficit di reward che porta gli individui ad esprimere un rischio aumentato verso la ricerca di ricompense, attraverso l'uso di sostanze stupefacenti. Particolare importanza presenta il gene per il recettore D2 della dopamina. Vari studi hanno dimostrato che i soggetti che presentano l'allele Taq I A1 del gene DRD2 presentano un maggior rischio di alcolismo, abuso di droghe, fumo, obesità, gioco d'azzardo compulsivo e disturbi comportamentali (Ponce G et al., 2013; Noble E, 2003; Batra A et al., 2000; Smith SS et al., 1992).

Secondo Cloninger CR (1994), tali manifestazioni comportamentali sono conseguenza di un temperamento "novelty seeking", così descritto per l'osservazione psico-comportamentale di una costante ricerca di "novità" e stimoli particolarmente eccitanti che tali soggetti mostrano gradire e ricercare. Il comportamento "novelty seeking" è per altro associato al gene DRD4. Molte infatti sono le evidenze che mettono in relazione questo tratto temperamentale con deficit dei sistemi recettoriali della dopamina e assetti genetici, quali il DRD4-7r (Ballaz SG et al., 2007; Suhara T et al., 2001; Ebstein RP et al., 1996).

L'uso di sostanze permette a questi soggetti di acquisire stimoli ad alto rendimento di reward in maniera molto efficace e spendendo meno "lavoro" per acquisire una condizione appagante finalizzata al mantenimento dell'equilibrio dell'umore (mood). Contemporaneamente, però, possono svilupparsi condizioni patologiche di dipendenza in grado di complicare la vita della persona e di compromettere la sua salute. L'uso di sostanze, infatti, ed il mantenimento di comportamenti a rischio ad alto rendimento di reward fissano meccanismi neuropsichici negativi e alterano i sistemi neuro-recettoriali (es. down-regulation dei recettori iperstimolati da sostanze esogene – CB1/cannabis), compromettendo così la salute fisica e mentale dell'individuo (Koob GF et al., 2016).

Uso di cannabis e neuroplasticità dei sistemi endocannabinoide e di reward

Da quanto sopra esposto, l'uso di cannabis, al pari dell'uso di altre sostanze farmacologicamente attive, può lasciare non solo un'impronta genetica facendo variare l'epigenoma, ma può anche lasciare un'impronta sul cervello, mediante l'attivazione di una neuroplasticità (modificazione del substrato neurologico e di connessione sinaptica) soprattutto modificando il sistema degli endocannabinoidi che a sua volta provoca conseguenze e modifiche nelle regioni di reward (nucleo accumbens, area mesolimbica, ecc.) (Zlebnik NE et al., 2016).

Con l'uso di sostanze, il sistema dopaminergico dimostra un'alterazione per effetto della neuroplasticità cannabis-indotta del sistema endocannabinoide, in particolare la down-regulation dei recettori CB1 (Bow EW et al., 2016). Ciò determina, di conseguenza, anche la compromissione della funzione di reward e del sistema motivazionale (carenza dell'incentivo) (Ernst M et al., 2015).

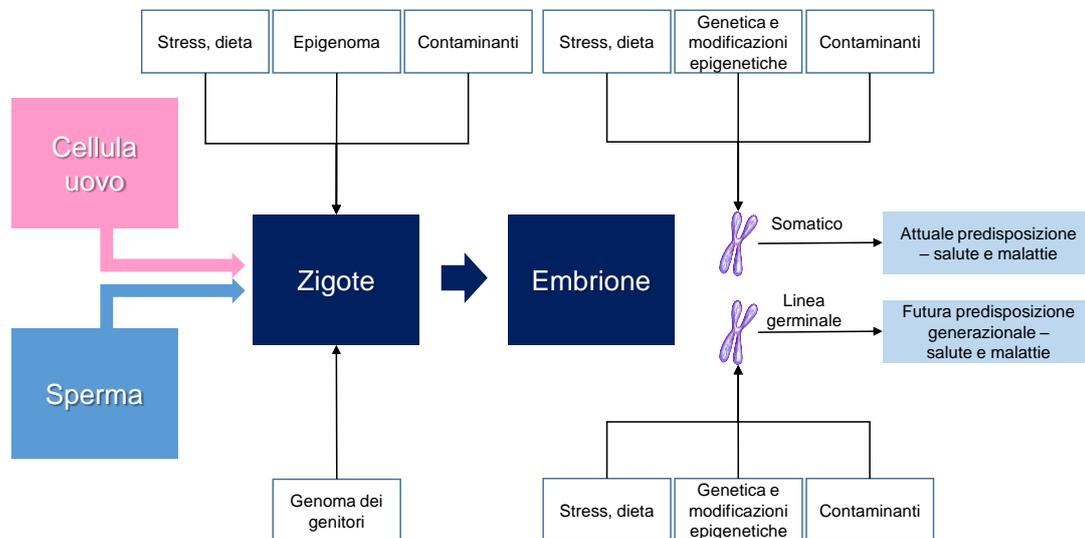
Per quanto riguarda il sistema degli endocannabinoidi, ed in particolare dei suoi recettori, va ricordato che il recettore CB1 media le proprietà psicoattive e di rinforzo della cannabis. I recettori CB1 fanno parte del sistema endocannabinoide del cervello (BCE) e supportano l'apprendimento e la memoria. Essi supportano anche la memorizzazione degli stimoli con proprietà di rinforzo o evitamento in relazione all'effetto di ricompensa o punizione che la cannabis può produrre. Questa azione di memorizzazione si esplica attraverso le alterazioni del sistema endocannabinoide che interagisce con la funzione dopaminergica di reward del sistema mesolimbico,

il quale, a sua volta, svolge un ruolo importante nell'apprendimento della ricompensa e nella motivazione (Kog GF et al., 2016). I recettori CB1 presinaptici infatti controllano nel mesencefalo le attività dei neuroni della dopamina e quindi il suo rilascio nelle regioni di destinazione, in particolare nel nucleo accumbens (NAC). I recettori CB1, quindi controllano sia l'ingresso sinaptico al nucleo accumbens sia l'uscita sinaptica. Se essi vengono cronicamente stimolati, subiscono delle modificazioni che impattano con il sistema dopaminergico di reward, dirottando tali sistemi neuronali, legati all'ottenimento delle ricompense (in seguito alla memorizzazione dell'effetto gratificante percepito – rinforzo comportamentale), verso la ricerca e l'uso di droga (Covey DP et al., 2015). Pertanto, prendendo farmacologicamente di mira i recettori CB1, la cannabis risulta avere un accesso preferenziale a questo sistema neuronale e può potentemente alterare l'elaborazione degli stimoli di ricompensa dopaminergici, correlati al sistema endocannabinoide (Covey DP et al., 2015).

Trasmissione genetica transgenerazionale

È provato quindi che esiste una trasmissione epigenetica della vulnerabilità all'addiction tra generazioni anche in base alle esperienze precedenti dei genitori, pre-gestazione e pre-natali che si sono esposti a fattori di stress, diete particolari, sostanze d'abuso, in grado di modificare l'epigenoma. Tutto questo può condizionare nel nascituro la predisposizione presente e futura per la salute e le malattie, compresa la dipendenza (Taouk L et al., 2016).

Figura 7 – Trasmissione epigenetica tra generazioni (Taouk L et al., 2016 adattato da Rimondo C).



Sempre in relazione ai meccanismi epigenetici, lo stress materno, l'uso di sostanze, alcol o cibo inappropriato in gravidanza, possono creare anche uno sviluppo anormale del cervello della prole, come segnalato da importanti riviste già da qualche anno (Knuesel I et al., 2014). In relazione all'assunzione di THC durante la gravidanza, si è dimostrato che l'uso materno di cannabis altera la regolazione dello sviluppo del recettore D2 nella prole attraverso meccanismi epigenetici che regolano la metilazione degli istoni della lisina. Questo comporta una riduzione dei recettori D2 che può contribuire a generare una condizione di vulnerabilità in grado di esporre l'individuo ad una maggior probabilità di usare sostanze stupefacenti e di sviluppare dipendenza successivamente nella vita (DiNieri JA et al., 2011). L'esposizione alla cannabis in utero e le sue conseguenze sull'espressione genetica erano già state studiate nel 2004 da Wang X et al. (2004). Tale esposizione è stata associata con un'alterata espressione del gene dopaminergico D2 nell'amigdala del feto, la struttura più importante dal punto di vista emozionale. L'esposizione in utero alla cannabis, quindi, può compromettere sistemi neuronali mesocorticolimbici del feto che regolano i comportamenti emozionali (Wang X et al., 2004).

Anche su modelli animali è stata evidenziata un'alterazione genetica nel nucleo accumbens correlata all'esposizione a cannabis, fornendo nuovi dati sugli effetti

cross-generazionali correlati all'uso di droghe e sostenuti da meccanismi epigenetici (Watson CT et al., 2015).

Considerazioni

Da tutte le evidenze sopra riportate si può affermare che il rischio epigenetico è un rischio esistente e aggiuntivo a tutti gli altri rischi per la salute che l'uso di cannabis comporta.

Si può inoltre affermare che la trasformazione dell'epigenoma generata dall'uso di cannabis è trasmissibile alla prole e che questo comporta un incremento della vulnerabilità all'addiction nei figli.

Sono inoltre stati documentati fenomeni epigenetici cannabis indotti da mettere in relazione con la comparsa di forme neoplastiche per silenziosizzazione o attivazione di particolari geni.

Si è visto inoltre che l'uso di cannabis in gravidanza è in grado di condizionare il normale sviluppo ed assetto dei recettori D2 e del sistema degli endocannabinoidi (in particolare i recettori CB1). Queste alterazioni sono per altro correlate con un maggior rischio di manifestazioni di tipo psichiatrico (schizofrenia) e disturbi comportamentali (iperattività e deficit attentivo) in età adulta.

Tabella 3 – Alterazioni epigenetiche correlate agli effetti dei cannabinoidi in diversi organismi e sistemi biologici (Szutorisz H et al., 2016).

Cannabinoid	Epigenetic Alteration	Biological Target	Associated Effect or Consequence	References
Cannabis	Increased CpG DNA methylation at promoter	Human peripheral blood cells	Negative correlation between CB ₁ R methylation and mRNA levels in schizophrenic cannabis users	(59)
Cannabis	^{Met/Met} <i>COMT</i> gene genotype and promoter CpG DNA methylation	Human adolescent peripheral blood cells	Less likely cannabis dependence and decreased risk of psychosis	(63)
THC ^a	H3K4me3, H3K9me2; Promoter, gene body	Adult rat brain (NAc)	Decreased <i>Drd2</i> gene mRNA levels in response to in utero THC exposure	(32)
THC ^a	H3K9me2, H3K9me3; Promoter, gene body	Adult rat brain (NAc shell)	Increased <i>Penk</i> gene mRNA levels in response to adolescent THC exposure	(33)
THC ^a	CpG DNA methylation at promoters, intergenic regions, especially in gene bodies	Adult rat NAc with parental THC exposure	Altered methylation enriched in genes implicated in synaptic plasticity	(15)
THC	H3K4me3, H3K9me3, H3K27me3, H3K36me3; Promoters, intergenic regions, gene bodies	Differentiating mouse lymph node cells	Genome-wide alterations in histone modifications associated with dysregulated genes and noncoding RNAs	(34)
THC	Increased <i>HDAC3</i> expression	Human trophoblast cell line BeWo	Gene dysregulation during placental development	(72)
THC ^a	DNA methylation at CpG islands; miRNAs	Cerebellum and peripheral T cells of simian immunodeficiency virus-infected macaques	Altered DNA methylation, mRNA and miRNA expression profiles	(39)
THC	miRNAs	Mouse myeloid-derived suppressor cells	Altered mRNA, miRNA, and differentiation profile	(37)
THC	miRNAs	Intestine of simian immunodeficiency virus-infected macaques	Altered miRNA profile and intestinal epithelial cell composition	(36)
Exogenous Anandamide	Increased global DNA methylation	Spontaneously immortalized human keratinocytes (HaCaT cell line)	Decreased expression of differentiation-related genes and altered cell differentiation	(53)
Exogenous Anandamide	miRNAs	Mouse lymph node cells	Altered interleukin production and inflammatory response	(38)
HU-210, JWH-133 Cannabinoid Agonists	H3K9me3; Global levels	CB ₁ R- and CB ₂ R-expressing human glioma stem-like cells (U87MG and U373MG lines)	Induction of differentiation, inhibition of gliomagenesis	(31)
HU-210 Cannabinoid Agonist ^b	miRNAs	Adolescent rat brain (entorhinal cortex)	Altered miRNA profile	(80)

CB₁R, type 1 cannabinoid receptor; CB₂R, type 2 cannabinoid receptor; HDAC3, histone deacetylase 3; H3K4me3, trimethylation of lysine 4 on histone H3; H3K9me2, dimethylation of lysine 9 on histone H3; H3K9me3, trimethylation of histone H3 on lysine 9; H3K27me3, trimethylation of histone H3 on lysine 27; H3K36me3, trimethylation of histone H3 on lysine 3; Met, methionine; mRNA, messenger RNA; miRNA, microRNA; NAc, nucleus accumbens; THC, Δ^9 -tetrahydrocannabinol.

^aCannabinoids have been shown to affect epigenetic regulation in brain or neurons.

Bibliografia

- Agrawal A, Lynskey MT, Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies. *Addiction*. 2008 Jul;103(7):1069-81
- Alvarenga TA, Andersen ML, Ribeiro DA, Araujo P, Hirotsu C, Costa JL, Battisti MC, Tufik S. Single exposure to cocaine or ecstasy induces DNA damage in brain and other organs of mice. *Addict Biol*. 2010 Jan;15(1):96-9
- Alvarenga TA, Ribeiro DA, Araujo P, Hirotsu C, Mazaro-Costa R, Costa JL, Battisti MC, Tufik S, Andersen ML. Sleep loss and acute drug abuse can induce DNA damage in multiple organs of mice. *Hum Exp Toxicol*. 2011 Sep;30(9):1275-81. doi: 10.1177/09603271110388535. Epub 2010 Nov 11
- Amaldi F, Benedetti P, Pesole G, Plevani P, *Biologia molecolare*, Rozzano (MI), Casa Editrice Ambrosiana, 2010
- Ameri A, Simmet T. Interaction of the structurally related aconitum alkaloids, aconitine and 6-benzylheteratisine, in the rat hippocampus. *Eur J Pharmacol*. 1999 Dec 15;386(2-3):187-94
- Andersen AM, Dogan MV, Beach SR, Philibert RA, Current and Future Prospects for Epigenetic Biomarkers of Substance Use Disorders *Genes (Basel)*. 2015 Oct 14;6(4):991-1022
- Babenko O, Kovalchuk I, Metz GA, Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Jan;48:70-91
- Baler RD, Volkow ND. Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends Mol Med*. 2006 Dec;12(12):559-66. Epub 2006 Oct 27
- Ballaz SJ, Akil H, Watson SJ. Analysis of 5-HT6 and 5-HT7 receptor gene expression in rats showing differences in novelty-seeking behavior. *Neuroscience*. 2007 Jun 29;147(2):428-38. Epub 2007 Jun 1
- Barenys M, Macia N, Camps L, de Lapuente J, Gomez-Catalan J, Gonzalez-Linares J, Borrás M, Rodamilans M, Llobet JM. Chronic exposure to MDMA (ecstasy) increases DNA damage in sperm and alters testes histopathology in male rats. *Toxicol Lett*. 2009 Dec 1;191(1):40-6
- Batra A, Gelfort G, Bartels M, Smolczyk H, Buchkremer G, Riess O, Schöls L. The dopamine D2 receptor (DRD2) gene-a genetic risk factor in heavy smoking? *Addict Biol*. 2000 Oct 1;5(4):429-36
- Belin D, Deroche-Gamonet V. Responses to novelty and vulnerability to cocaine addiction: contribution of a multi-symptomatic animal model. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Nov 1;2(11)
- Binelli A, Pedriali A, Riva C, Parolini M. Illicit drugs as new environmental pollutants: cyto-genotoxic effects of cocaine on the biological model *Dreissena polymorpha*. *Chemosphere*. 2012 Mar;86(9):906-11
- Bow EW, Rimoldi JM, The Structure–Function Relationships of Classical Cannabinoids: CB1/CB2 Modulation, *Perspect Medicin Chem*. 2016; 8: 17–39. 2016 Jun 28

- Castellani CA, Laufer BI, Melka MG, Diehl EJ, O'Reilly RL, Singh SM, DNA methylation differences in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia identifies psychosis related genes and networks, *BMC Med Genomics*. 2015 May 6;8:17
- Chioccarelli T, Cacciola G, Altucci L, Lewis SE, Simon L, Ricci G, Ledent C, Meccariello R, Fasano S, Pierantoni R, Cobellis G. Cannabinoid receptor 1 influences chromatin remodeling in mouse spermatids by affecting content of transition protein 2 mRNA and histone displacement. *Endocrinology*. 2010 Oct;151(10):5017-29
- Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzel RD, *The Temperament and Character Inventory (TCI): A guide to its development and use*, Center for Psychobiology of Personality Washington University, St. Louis, Missouri 1994
- Covey DP, Wenzel JM, Cheer JF, Cannabinoid modulation of drug reward and the implications of marijuana legalization, *Brain Res*. 2015 Dec 2;1628(Pt A):233-43
- Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res*. 2000;126:325-41
- DiNieri JA, Wang X, Szutorisz H, Spano SM, Kaur J, Casaccia P, Dow-Edwards D, Hurd YL, Maternal cannabis use alters ventral striatal dopamine D2 gene regulation in the offspring, *Biol Psychiatry*. 2011 Oct 15;70(8):763-9
- Downer EJ, Gowran A, Murphy AC, Campbell VA. The tumour suppressor protein, p53, is involved in the activation of the apoptotic cascade by Delta9-tetrahydrocannabinol in cultured cortical neurons. *Eur J Pharmacol*. 2007a Jun 14;564(1-3):57-65
- Downer EJ, Gowran A, Campbell VA. A comparison of the apoptotic effect of Delta(9)-tetrahydrocannabinol in the neonatal and adult rat cerebral cortex. *Brain Res*. 2007b Oct 17;1175:39-47
- Downer E, Boland B, Fogarty M, Campbell V. Delta 9-tetrahydrocannabinol induces the apoptotic pathway in cultured cortical neurones via activation of the CB1 receptor. *Neuroreport*. 2001 Dec 21;12(18):3973-8
- Ernst M, Luciana M, Neuroimaging of the Dopamine/Reward System in Adolescent Drug Use, *CNS Spectr*. 2015 Aug; 20(4): 427-441
- Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, Bennett ER, Nemanov L, Katz M, Belmaker RH. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet*. 1996 Jan;12(1):78-80
- Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, Heine-Suñer D, Cigudosa JC, Urioste M, Benitez J, Boix-Chornet M, Sanchez-Aguilera A, Ling C, Carlsson E, Poulsen P, Vaag A, Stephan Z, Spector TD, Wu YZ, Plass C, Esteller M., Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Jul 26;102(30):10604-9
- GeneCards Human Gene Database, <http://www.genecards.org/>
- Goldman D, Oroszi G, Ducci F. The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat Rev Genet*. 2005 Jul;6(7):521-32
- Goodman J, Packard MG2. The influence of cannabinoids on learning and memory processes of the dorsal striatum. *Neurobiol Learn Mem*. 2015 Nov;125:1-14
- Hiroi N, Agatsuma S. Genetic susceptibility to substance dependence. *Mol Psychiatry*. 2005 Apr;10(4):336-44
- Jaenisch R, Bird A, Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*. 2003 Mar;33 Suppl:245-54

- Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science*. 2001 Aug 10;293(5532):1074-80
- Kalda A, Zharkovsky A, Epigenetic Mechanisms of Psychostimulant-Induced Addiction, *Int Rev Neurobiol*. 2015;120:85-105
- Kalivas PW, O'Brien C, Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity, *Neuropsychopharmacology*. 2008 Jan;33(1):166-80
- Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*. 2005 Aug;162(8):1403-13. Review
- Johann-Ridinger M, Neuroscientific basic in addiction, *Ther Umsch*. 2014 Oct;71(10):579-83
- Kim HR, Son BH, Lee SY, Chung KH, Oh SM. The Role of p53 in Marijuana Smoke Condensates-induced Genotoxicity and Apoptosis. *Environ Health Toxicol*. 2012;27:e2012017
- Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci*. 2006 Feb;31(2):89-97
- Kumar A, Choi KH, Renthal W, Tsankova NM, Theobald DE, Truong HT, Russo SJ, Laplant Q, Sasaki TS, Whistler KN, Neve RL, Self DW, Nestler EJ. Chromatin remodeling is a key mechanism underlying cocaine-induced plasticity in striatum. *Neuron*. 2005 Oct 20;48(2):303-14
- Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, Schobel SA, Bodmer M, Hellings JA, Toovey S, Prinsen EP, Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders, *Nature Rev. Neurol*, 2014
- Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016 Aug;3(8):760-73
- Koob GF, Volkow ND, Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan;35(1):217-38
- Maze I, Feng J, Wilkinson MB, Sun H, Shen L, Nestler EJ. Cocaine dynamically regulates heterochromatin and repetitive element unsilencing in nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb 15;108(7):3035-40
- Korbel JO, Campbell PJ. Criteria for inference of chromothripsis in cancer genomes. *Cell*. 2013 Mar 14;152(6):1226-36
- Li C, Zhao S, Zhang N, Zhang S, Hou Y, Differences of DNA methylation profiles between monozygotic twins' blood samples, *Mol Biol Rep*. 2013 Sep;40(9):5275-80
- Maher CA, Wilson RK. Chromothripsis and human disease: piecing together the shattering process. *Cell*. 2012 Jan 20;148(1-2):29-32
- Morishima A, Effects of cannabis and natural cannabinoids on chromosomes and ova, *NIDA Res Monogr*, 44 (1984) 25-45
- Morimoto S, Tanaka Y, Sasaki K, Tanaka H, Fukamizu T, Shoyama Y, Shoyama Y, Taura F. Identification and characterization of cannabinoids that induce cell death through mitochondrial permeability transition in Cannabis leaf cells. *J Biol Chem*. 2007 Jul 13;282(28):20739-51. Epub 2007 May 17
- Nestler EJ, Epigenetic Mechanisms of Drug Addiction, *Neuropharmacology*. 2014 Jan;76 Pt B:259-68

- Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003 Jan 1;116B(1):103-25.
- Palmer RHC, Brick L, Nugent NR, Bidwell LC, McGeary JE, Knopik VS, Keller MC. Examining the role of common genetic variants on alcohol, tobacco, cannabis, and illicit drug dependence. *Addiction.* 2015 March; 110(3): 530–537
- Parolini M, Castiglioni S, Magni 3, Della Torre C, Binelli A. Increase in cannabis use may indirectly affect the health status of a freshwater species. *Environ Toxicol Chem.* 2016 Oct 5
- Pierce B, *Genetics: A Conceptual Approach*, 2nd ed, 2013 Nature Education
- Ponce G, Jimenez-Arriero MA, Rubio G, Hoenicka J, Ampuero I, Ramos JA, Palomo T. The A1 allele of the DRD2 gene (TaqI A polymorphisms) is associated with antisocial personality in a sample of alcohol-dependent patients. *Eur Psychiatry.* 2003 Nov;18(7):356-60
- PubMed, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=cannabis> 2016
- Purper-Ouakil D, Ramoz N, Lepagnol-Bestel AM, Gorwood P, Simonneau M. Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Res.* 2011 May;69(5 Pt 2):69R-76R
- Razin A, Riggs AD. DNA methylation and gene function. *Science.* 1980 Nov 7;210(4470):604-10. Review
- Reece AS, Hulse GK, Chromothripsis and Epigenetics in the Heritable Genotoxicity, Carcinogenicity and Fetotoxicity of cannabis and Other Addictions, *Mutation Research*, 2016 Jul;789:15-25
- RefSeq, NCBI Reference Sequence Database, 2009
- Renthal W, Nestler EJ. Epigenetic mechanisms in drug addiction. *Trends Mol Med.* 2008 Aug;14(8):341-50
- Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem.* 2012;81:145-66
- Rogge GA, Wood MA. The role of histone acetylation in cocaine-induced neural plasticity and behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2013 Jan;38(1):94-110
- Robison AJ, Nestler EJ. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2011 Oct 12;12(11):623-37
- Rossato M, Popa FI, Ferigo M, Clari G, Foresta C, Human sperm express cannabinoid receptor Cb1, the activation of which inhibits motility, acrosome reaction, and mitochondrial function, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 90 (2005) 984-991
- Schroeder FA, Penta KL, Matevossian A, Jones SR, Konradi C, Tapper AR, Akbarian S. Drug-induced activation of dopamine D(1) receptor signaling and inhibition of class I/II histone deacetylase induce chromatin remodeling in reward circuitry and modulate cocaine-related behaviors. *Neuropsychopharmacology.* 2008 Nov;33(12):2981-92
- Serpelloni G, Gerra G, *Vulnerabilità all'addiction*, Regione Veneto, 2002
- Serpelloni G, *Sostanze d'Abuso, Plasticità Neuronale ed Epigenetica. Studio dell'influenza dei fattori ambientali sulle espressione dei geni*, 2014
- Singh R, Sandhu J, Kaur B, Juren T, Steward WP, Segerbačk D, Farmer PB, Evaluation of the DNA Damaging Potential of Cannabis Cigarette Smoke by the Determination of Acetaldehyde Derived N2-Ethyl-2'-deoxyguanosine Adducts, *Chem. Res. Toxicol.* 2009, 22, 1181–1188

- Smith SS, O'Hara BF, Persico AM, Gorelick DA, Newlin DB, Vlahov D, Solomon L, Pickens R, Uhl GR. Genetic vulnerability to drug abuse. The D2 dopamine receptor Taq I B1 restriction fragment length polymorphism appears more frequently in polysubstance abusers. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Sep;49(9):723-7
- Suhara T, Yasuno F, Sudo Y, Yamamoto M, Inoue M, Okubo Y, Suzuki K. Dopamine D2 receptors in the insular cortex and the personality trait of novelty seeking. *Neuroimage*. 2001 May;13(5):891-5.
- Szutorisz H, Egervári G, Sperry J, Carter JM, Hurd YL, Cross-generational THC exposure alters the developmental sensitivity of ventral and dorsal striatal gene expression in male and female offspring, *Neurotoxicol Teratol*. 2016 May 21
- Robison AJ, Nestler EJ. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Oct 12;12(11):623-37
- Szutorisz H, Hurd YL. Epigenetic Effects of Cannabis Exposure. *Biol Psychiatry*. 2016 Apr 1;79(7):586-94
- Tammen SA Friso S, Choi SW, Epigenetics: the link between nature and nurture, *Mol Aspects Med*. 2013 Jul-Aug;34(4):753-64
- Taouk L, Schulkin J. Transgenerational transmission of pregestational and prenatal experience: maternal adversity, enrichment, and underlying epigenetic and environmental mechanisms. *J Dev Orig Health Dis*. 2016 Dec;7(6):588-601
- Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2007 May;8(5):355-67
- Turchi C, *Introduzione alla genetica forense*, 2010 - Springer
- Urcelay GP, Dalley JW, Linking ADHD, impulsivity, and drug abuse: a neuropsychological perspective. *Curr Top Behav Neurosci*. 2012;9:173-97
- Vassoler FM, Byrnes EM, Pierce RC, The Impact of Exposure to Addictive Drugs on Future Generations: Physiological and Behavioral Effects, *Neuropharmacology*. 2014 January;76(0 0)
- Vink JM, Genetics of Addiction: Future Focus on Gene × Environment Interaction? *J Stud Alcohol Drugs*. 2016 Sep;77(5):684-7
- Wang X, Dow-Edwards D, Anderson V, Minkoff H, Hurd YL, In utero marijuana exposure associated with abnormal amygdala dopamine D2 gene expression in the human fetus. *Biol Psychiatry*. 2004 Dec 15;56(12):909-15
- Watson CT, Szutorisz H, Garg P, Martin Q, Landry JA, Sharp AJ, Hurd YL, Genome-Wide DNA Methylation Profiling Reveals Epigenetic Changes in the Rat Nucleus Accumbens Associated With Cross-Generational Effects of Adolescent THC Exposure. *Neuropsychopharmacology*. 2015 Dec;40(13):2993-3005
- Weinstein A, Livny-Ezer A, Weizman A. Brain imaging studies on the cognitive, pharmacological and neurobiological effects of cannabis in humans: Evidence from studies of adult users. *Curr Pharm Des*. 2016 Aug 22
- Yao B, Christian KM, He C, Jin P, Ming G, Song H, Epigenetic mechanisms in neurogenesis, *Nature Reviews | Neuroscience* 2016
- Yohn NL, Bartolomei MS, Blendy JA, Multigenerational and transgenerational inheritance of drug exposure: The effects of alcohol, opiates, cocaine, marijuana, and nicotine, *Prog Biophys Mol Biol*. 2015 Jul;118(1-2):21-33

Yu C, McClellan J, Genetics of Substance Use Disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2016 Jul;25(3):377-85

Zhang N, Zhao S, Zhang SH, Chen J, Lu D, Shen M, Li C, Intra-Monozygotic Twin Pair Discordance and Longitudinal Variation of Whole-Genome Scale DNA Methylation in Adults. *PLoS One.* 2015 Aug 6;10(8):e0135022

Zlebnik NE, Cheer JF2. Drug-Induced Alterations of Endocannabinoid-Mediated Plasticity in Brain Reward Regions. *J Neurosci.* 2016 Oct 5;36(40):10230-10238

Zumbrun EE, Sido JM, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Epigenetic Regulation of Immunological Alterations Following Prenatal Exposure to Marijuana Cannabinoids and its Long Term Consequences in Offspring. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2015 Jun;10(2):245-54

5.2 Uso di cannabis in gravidanza e conseguenze per il feto

La cannabis e i suoi derivati sono utilizzati soprattutto dai giovani in numerosi Paesi nel mondo (UNODC, 2016; Scott-Goodwin AC et al., 2016). Tra molti di questi giovani consumatori, spesso si trovano anche numerose donne in età fertile e quindi potenzialmente gravide con conseguente esposizione prenatale del feto a tali sostanze. Purtroppo, come riportato da vari studi, nei Paesi occidentali la cannabis è tra le droghe illecite più abusate dalle donne incinta, insieme ad alcol e tabacco (Forray A, 2016; Fried PA et al., 2001). Come si vedrà nel corso della trattazione, l'esposizione alla cannabis in gravidanza espone il cervello del feto, ancora in fase di sviluppo, a gravi danni fisiologici e neurologici e le conseguenze di tale esposizione possono protrarsi per tutta la vita del nascituro. Inoltre, la nocività e la pericolosità dell'esposizione alla cannabis vengono aggravate dal fatto che, sempre più frequentemente, sul mercato illecito vengono immessi sia prodotti con percentuali di principio attivo anche 10 volte superiore rispetto alla cannabis tradizionale, sia miscele vegetali contenenti cannabinoidi sintetici molto più potenti del normale THC (Serpelloni G., 2014; DPA 2013). Gli effetti di questi prodotti così potenti costituiscono un rischio ancora più elevato di causare, con il loro uso, danni al Sistema Nervoso Centrale (SNC). Nelle donne in gravidanza questo rischio si ripercuote drammaticamente sulla salute del nascituro (Seri C et al., 2012).

Le evidenze scientifiche

Sono numerosi gli studi che dimostrano i danni subiti dal feto a causa dell'esposizione alla cannabis in gravidanza. Tali danni vengono mostrati da evidenze scientifiche derivanti da ricerche condotte sia su modello animale, sia sull'uomo.

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

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

Attraverso le sperimentazioni in vivo, è stato verificato che l'esposizione prenatale dei roditori ai fitocannabinoidi produce in essi un'ampia lista di malformazioni fisiche, tra cui esencefalia e spina bifida (Abel EL, 1984). Inoltre, è stato mostrato che fitocannabinoidi somministrati a ratti durante la gestazione o durante il periodo di allattamento, producono effetti marcati sullo sviluppo e sulla differenziazione del SNC della prole (Suarez I, 2004). I fitocannabinoidi, infatti, vengono velocemente trasferiti dalla madre alla prole non solo, come già evidenziato, attraverso la placenta (Martin BR, 1977), ma anche attraverso il latte (Jakubovic A, 1973). In entrambi i casi, i fitocannabinoidi raggiungono facilmente il cervello del feto, o del neonato, in quanto la barriera ematoencefalica, in soggetti a questi stadi di sviluppo, è ancora immatura (Fernandez-Ruiz J, 1992) e non svolge ancora a pieno la funzione di filtro cui è predisposta. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato come l'esposizione prenatale ed alla nascita al THC, o ad una combinazione di THC e altri cannabinoidi, produca anomalie a lungo termine nelle funzioni cerebrali dei ratti (Suarez I, 2004; Dalterio SL, 1986). In particolare, è stata registrata un'alterazione della sequenza temporalmente ordinata degli eventi che caratterizzano lo sviluppo dei neurotrasmettitori nel cervello dei ratti. Ciò ha inciso negativamente sulla sopravvivenza e sulla maturazione delle cellule nervose. Infine, vari studi hanno riportato che gli effetti dei cannabinoidi esogeni sulla maturazione del sistema dopaminergico (Fernandez-Ruiz J, 1992), serotoninergico (Molina-Holgado F, 1996) e degli oppioidi (Kumar AM, 1990) comportano effetti a lungo termine sul comportamento degli animali adulti.

Esocannabinoidi e sviluppo del Sistema Nervoso Centrale

Il ruolo degli esocannabinoidi di origine vegetale, i fitocannabinoidi, nel controllo del destino delle cellule neurali è una questione complessa che viene influenzata dalla natura dell'insulto (dose, tempo di esposizione e via di assunzione della sostanza), dal tipo di cellule del sistema nervoso centrale, dallo stadio di differenziazione della cellula e dal particolare fitocannabinoide utilizzato (Downer EJ et al., 2010). Un altro aspetto da prendere in considerazione è che i fitocannabinoidi, in particolare il THC, possono avere la capacità di indurre l'attivazione di eventi intracellulari in grado di culminare nella morte prematura della cellula. Si può ipotizzare infatti che, quando il cervello immaturo viene esposto ai fitocannabinoidi attraverso l'assunzione di cannabis da parte della madre, si verifichi un'attivazione irregolare di segnali che inducono alla morte cellulare. Ciò potrebbe avere effetti marcati sullo sviluppo e sulla differenziazione del SNC nel feto (Downer EJ et al., 2010).

Evidenze crescenti sostengono che il sistema endocannabinoide possiede un importante ruolo nello sviluppo del SNC in strutture del cervello rilevanti per l'umore, la cognizione e la gratificazione, come il sistema mesocorticolimbico. I circuiti neurali mesocorticolimbici rimangono vulnerabili alle disfunzioni nel corso della vita. Ciò significa che tali circuiti potrebbero essere sensibili agli eventi relativi allo sviluppo cerebrale ed agli eventi ambientali stressanti in grado, a loro volta, di influenzare il sorgere ed il corso di disturbi neuropsichiatrici, quali la schizofrenia. I cannabinoidi esogeni potrebbero inoltre interferire con i meccanismi di comunicazione neuronale ed interagire con altri sistemi di neurotrasmettitori (Trezza V et al. 2008), predisponendo il neonato a possibili deficit cognitivi in età giovane-adulta (Scott-Goodwin AC et al., 2016).

Per di più, esistono molte evidenze circa il fatto che l'esposizione agli esocannabinoidi durante periodi critici per lo sviluppo cerebrale possa incidere sullo sviluppo di molti sistemi di neurotrasmettitori. In particolare, alcuni studi hanno dimostrato gli effetti dei cannabinoidi sulla maturazione del sistema colinergico (Fernandez-Ruiz J et al., 2000; Hernandez M et al., 2000), serotoninergico (Molina-Holgado F et al., 1996; 1997), GABAergico (Garcia-Gil L et al., 1999), glutamatergico (Suarez

I et al., 2004) e del sistema degli oppioidi (Kumar AM et al., 1990; Vela G et al., 1998; Wang X et al., 2006).

Poiché un terzo del THC del fumo di cannabis arriva fino alla placenta (Hurd YL et al. 2005), è necessario capire se l'esposizione ai derivati della cannabis durante lo sviluppo cerebrale possa interferire con le sequenze temporali rigidamente ordinate degli eventi che caratterizzano l'ontogenesi (sviluppo biologico del singolo essere vivente dalla fase embrionale allo stadio adulto) del SNC. La presenza di recettori cannabinoidi nella placenta e nel cervello del feto costituisce dunque un bersaglio su cui i cannabinoidi possono agire e mediare azioni negative dell'esposizione prenatale alla cannabis (Park B et al., 2003). In una revisione sull'argomento, Downer & Campbell (2010) esaminano l'influenza dei fitocannabinoidi sul destino delle cellule neurali, con particolare accento su come il periodo di esposizione alla cannabis (neo-natale vs puberale vs adulti) potrebbe influenzare le attività neurotossiche dei composti fitocannabinoidi. Gli studi citati in questa revisione mostrano che i fitocannabinoidi inducono effettivamente diversi gradi di danno alle cellule del SNC. L'esposizione alla cannabis durante la gravidanza è in grado di alterare le connessioni neuronali inducendo una modulazione sovralfisiologica del sistema endocannabinoide e danneggiando la precisione temporale dei meccanismi di comunicazione del sistema endocannabinoide; ciò altera la genesi delle sinapsi e lo sviluppo di alcuni circuiti neuronali (Jutras-Aswad D et al., 2009).

Altri studi hanno osservato, con una tecnica strumentale, come l'esposizione alla cannabis durante la gravidanza possa influenzare negativamente la struttura cerebrale. Utilizzando la tecnica di risonanza magnetica nucleare per immagini (MRI), è stato evidenziato un ridotto volume della sostanza grigia corticale e parenchimale in bambini di età compresa tra i 10 e i 14 anni che erano stati esposti a cannabis durante la gestazione (Rivkin MJ, 2008).

Infine, l'esposizione fetale alla cannabis è associata anche a minor peso e ridotta circonferenza cranica del bambino alla nascita (El Marroun H, 2010). A tal proposito, una recente meta-analisi condotta da Gunn JK e colleghi (2016) ha analizzato 24 studi dimostrando che l'uso di cannabis durante la gravidanza era anche collegato ad un aumento dei livelli di anemia nei bambini, un ridotto peso alla nascita e

una maggior probabilità che il neonato venisse spostato nei reparti di terapia intensiva appena dopo la nascita.

Alcuni studi sull'esposizione prenatale alla cannabis hanno riportato tassi aumentati di distress fetale, ritardo nella crescita (IUGR, dall'inglese "intra-uterine growth restriction"), oltre che ai già riportati risultati negativi nello sviluppo cerebrale (Day NL et al., 1994; Fried PA, 1995; Hurd YL et al., 2005).

Effetti sul funzionamento neuro-psicologico

L'uso di cannabis da parte della madre durante la gravidanza mostra delicati effetti sul funzionamento neuropsicologico del figlio. Tali effetti sono stati indagati attraverso studi longitudinali: di seguito se ne riportano i principali.

Dai 3 ai 4 anni, i bambini di madri che avevano fatto un uso cronico di cannabis durante la gravidanza hanno mostrato deficit nella memoria, nei compiti verbali e percettivi, e nel ragionamento verbale e visivo, anche dopo il controllo con variabili potenzialmente confondenti (Day NL et al., 1994; Fried PA et al., 1990). E' stata, inoltre, riscontrata una ridotta performance nella memoria a breve termine e nel ragionamento verbale e quantitativo anche nei bambini di 6 anni le cui madri avevano riferito di aver fumato una o più sigarette di cannabis al giorno durante il periodo di gestazione (Goldschmidt L et al., 2008). Altri studi hanno evidenziato disturbi della memoria in bambini di 2 anni in seguito ad esposizione prenatale alla cannabis (Fried PA, 1990) e disturbi sia della memoria a breve termine che del ragionamento verbale ed astratto in bambini di 3 anni, figli di madri consumatrici di cannabis in gravidanza (Griffith DR, 1994). Nei bambini attorno ai 9 anni di età, l'esposizione prenatale alla cannabis è stata associata a ridotte capacità di ragionamento astratto e visivo, scarse prestazioni in compiti che riflettono le funzioni esecutive (es. l'integrazione visuo-motoria ed il problem solving), e deficit nella lettura, nello spelling e nel rendimento scolastico (Fried PA et al., 1998; Fried PA et al., 2000; Goldschmidt L et al., 2004; Richardson GA et al., 2002). E' stato dimostrato, inoltre, che la debolezza nel funzionamento visuo-cognitivo in figli le cui madri avevano fatto uso di cannabis persiste anche all'inizio dell'adolescenza (Fried PA et al., 2003). Inoltre, il consumo di cannabis durante la gravidanza pro-

voca gravi effetti di tipo motorio. Uno studio infatti (Astley SJ, 1990), ha evidenziato che l'esposizione del feto alla cannabis è associata a tremori e scatti incontrollati e ad una risposta alterata alle stimolazioni visive nei neonati (Fried PA, 1995). Studi di neuroimaging condotti su giovani adulti tra i 18 e i 22 anni hanno evidenziato che l'esposizione in utero alla cannabis ha un'influenza negativa sui circuiti neurali coinvolti in aspetti del funzionamento esecutivo, inclusi l'inibizione della risposta e la memoria di lavoro visuo-spaziale (Smith AM et al., 2004, 2006).

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

Inoltre, Day e colleghi (2006) hanno trovato che i figli di donne che hanno fatto un uso cronico di cannabis durante la gravidanza, a 14 anni, non solo riferiscono di usare questa sostanza più frequentemente dei figli di madri che non hanno usato la cannabis, ma dichiarano di aver iniziato ad utilizzarla anche ad un'età più precoce. Una ricerca di Sonon K e colleghi (2016), studiando per 22 anni, dal quarto mese di vita, 590 coppie madre-bambino, dove la madre aveva consumato cannabis in gravidanza, hanno evidenziato che pur non riscontrando un effetto diretto tra esposizione alla cannabis in gravidanza e disordini cannabis-correlati, hanno però riscontrato due percorsi indiretti. Il primo passa attraverso l'uso precoce di cannabis da parte della prole; il secondo, ha messo in luce che la manifestazione di depressione nei bambini di 10 anni e l'uso precoce di cannabis predicono disturbi canna-

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

Corredo genetico

L'assunzione della cannabis in gravidanza può influire anche sul corredo genetico del feto. Gli esocannabinoidi, infatti, potrebbero incidere sull'espressione di geni che sono importanti per lo sviluppo del sistema nervoso, portando a disordini dei neurotrasmettitori e a disturbi comportamentali (Gomez et M al., 2003), come quelli sopra evidenziati. L'impatto patogenetico dei fitocannabinoidi sul SNC, inoltre, è stato sottolineato anche da studi epidemiologici e clinici che documentano il comportamento impulsivo, i deficit sociali, i danni cognitivi, il consumo di sostanze ed i disordini psichiatrici (ad esempio, schizofrenia, depressione e ansia) in individui adulti che erano stati esposti alla cannabis durante la vita intrauterina e all'inizio dell'adolescenza (Arsenault L et al., 2002; Fried PA et al., 2001; Huizink AC et al., 2006; Kandel DB, 2003; Patton GC et al., 2002; Porath AJ et al., 2005; Richardson GA et al., 1995).

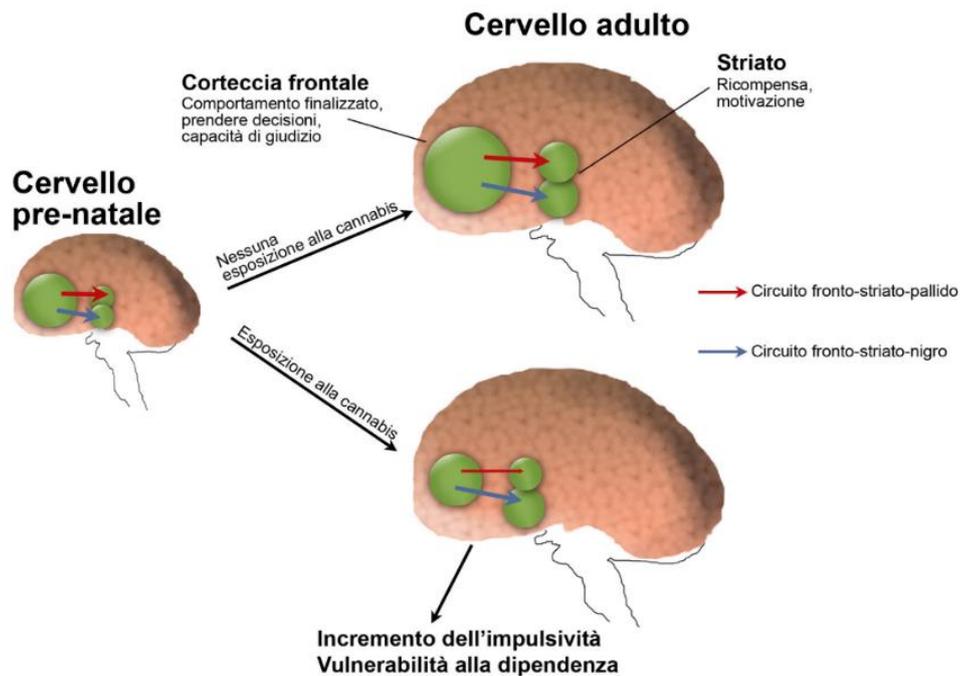
Gli effetti sul cervello: compromissione strutturale e funzionale

L'esposizione del feto alla cannabis espone il cervello del nascituro, in fase di sviluppo, a gravi danni fisiologici e neurologici e le cui conseguenze possono protrarsi per tutta la vita (Downer EJ et al., 2010; Trezza V et al., 2008; Fernandez-Ruiz J et al., 2000; Day NL et al., 1994; Fried PA et al., 1990, 1992, 2000; 2001; Fried PA et al., 1992, 1998, 2003; Goldschmidt L et al., 2000, 2004, 2008; Richardson GA et al., 1995, 2002). Nell'uomo, è noto che il sistema endocannabinoide ricopre un ruolo cruciale nello sviluppo del SNC perché modula le decisioni sulla sorte delle cellule nei progenitori neurali e influenza la migrazione, la sopravvivenza, e la differenziazione dei neuroni (Harcany T et al., 2008). Inoltre, esiste una

forte relazione mesocorticolimbica tra lo sviluppo del sistema endocannabinoide ed i sistemi neuronali rilevanti per l'umore, la cognizione, la ricompensa ed il comportamento finalizzato ad uno scopo. Nel cervello di un feto umano, infatti, a metà della gestazione, i recettori cannabinoidi sono espressi prevalentemente nelle popolazioni di cellule mesocorticolimbiche ed il sistema degli endocannabinoidi è parte integrante della formazione di vie di proiezione e circuiti locali interneurali con le strutture mesocorticolimbiche.

Una review di Jutras-Aswad e colleghi (2009) ha esaminato le conseguenze neurobiologiche dell'esposizione alla cannabis durante la gravidanza e il primo periodo dopo la nascita. Il tema è stato affrontato prendendo in considerazione l'impatto che la cannabis ha sullo sviluppo dei sistemi di neurotrasmettitori rilevanti per i disturbi psichiatrici e la sua associazione con questi disordini nel corso della vita. Gli autori sostengono che l'identificazione degli individui a rischio di disturbi psichiatrici potrebbe essere agevolata dallo studio dell'esposizione intrauterina alla cannabis associato allo studio delle mutazioni genetiche dei sistemi neurali, che hanno forti relazioni con le funzioni degli endocannabinoidi, come la dopamina, gli oppioidi endogeni, il glutammato, ed il GABA. Per esempio, varie perturbazioni neuronali a livello dei circuiti dello striato pallido (proencefaline ed il recettore D2 della dopamina), evidenti nel cervello di un feto umano, possono essere alla base di comportamenti impulsivi e di altri disturbi che si manifestano negli adulti esposti all'uso di cannabis durante la vita intrauterina. Si suppone, infine, che l'esposizione fetale alla cannabis alteri lo sviluppo della corteccia prefrontale e del circuito fronto-striato-pallido, che sottostanno al controllo inibitorio (Jutras-Aswad D et al., 2009) (Figura 1).

Figura 1 - Diagramma concettuale che mostra gli effetti ipotizzati dell'esposizione prenatale alla cannabis sull'organizzazione funzionale delle vie frontostriate e le conseguenze comportamentali associate. Si ipotizza che l'esposizione del feto alla cannabis alteri lo sviluppo della corteccia prefrontale e del circuito fronto-striato-pallido, che sottostanno al controllo inibitorio (Jutras-Aswad et al., 2009).



La cannabis agisce attivando i recettori cannabinoidi di tipo 1 (CB1) espressi prevalentemente nel Sistema Nervoso Centrale, recettori che sono presenti nel cervello già a livello dello sviluppo fetale. Il primo studio sull'espressione dell'mRNA per i recettori CB1 nel cervello fetale umano (approssimativamente alla ventesima settimana di sviluppo) è stato effettuato con studi di auto-radiografia da Wang X e collaboratori (2003). Dai risultati è emerso che il cervello fetale mostrava delle aree distinte di espressione dell'mRNA per i CB1. L'osservazione più sorprendente è stata la presenza di una intensa espressione genica nella regione ippocampale cornu ammonis e nel gruppo dei nuclei della base del complesso amiloide. Nell'insieme, l'elevata espressione genica nell'ippocampo e nell'amigdala fetale indicano che queste strutture limbiche possono essere le più vulnerabili ad un'esposizione prenatale alla cannabis. Ogni alterazione dei circuiti neuronali corticali e delle aree limbiche durante la fase di sviluppo fetale può risentire dunque degli effetti negativi

dell'esposizione prenatale alla cannabis con possibili ripercussioni sulle funzioni cognitive dei nati (Wang X et al., 2003).

Uno studio con fMRI (Smith AM et al., 2004) ha esaminato le alterazioni del funzionamento neuronale in 31 adolescenti di età compresa tra i 18 e i 22 anni (età media 21 anni) esposti in fase prenatale alla cannabis, assunta dalle rispettive madri durante la gestazione. Sono stati raccolti dati sul tipo di esposizione prenatale alla droga, sulle abilità cognitive e comportamentali sviluppate dall'infanzia all'età adulta e l'eventuale utilizzo di droghe tra i ragazzi. La fMRI ha studiato la performance cognitiva dei partecipanti durante l'esecuzione di un compito Go/No Go, necessario all'attivazione dei circuiti mentali coinvolti nell'inibizione dei comportamenti (Figura 2). L'esposizione prenatale alla droga ha comportato un'aumentata attività neurale nella corteccia prefrontale bilaterale e nella corteccia pre-motoria destra durante il compito (Figura 3). Vi è stata, inoltre, un'attenuata risposta neurale nel cervelletto sinistro. E' stata infine osservata una relazione positiva tra l'attività nella corteccia prefrontale bilaterale e la quantità di cannabis a cui i soggetti erano stati esposti in fase prenatale.

Figura 2 - Le linee blu evidenziano le aree cerebrali dove il decremento dell'attività neurale era correlato significativamente all'aumento dell'esposizione prenatale alla cannabis nell'analisi del cervello durante un compito Go/No Go (Smith AM et al., 2004).

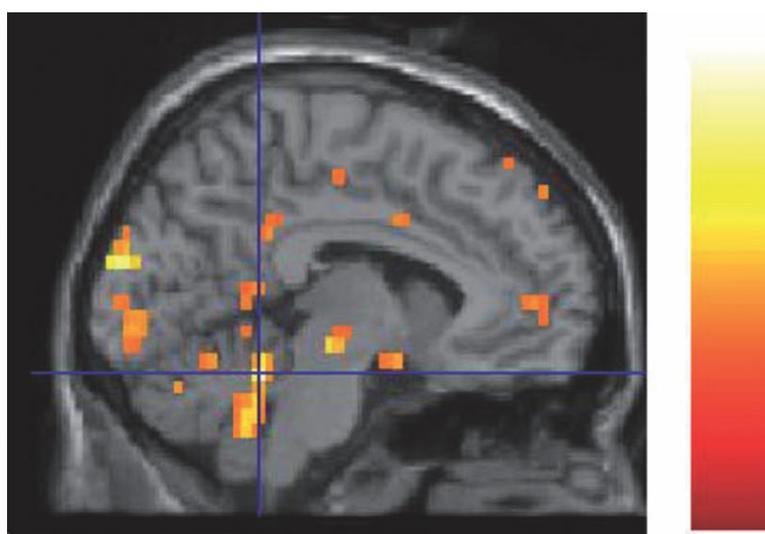
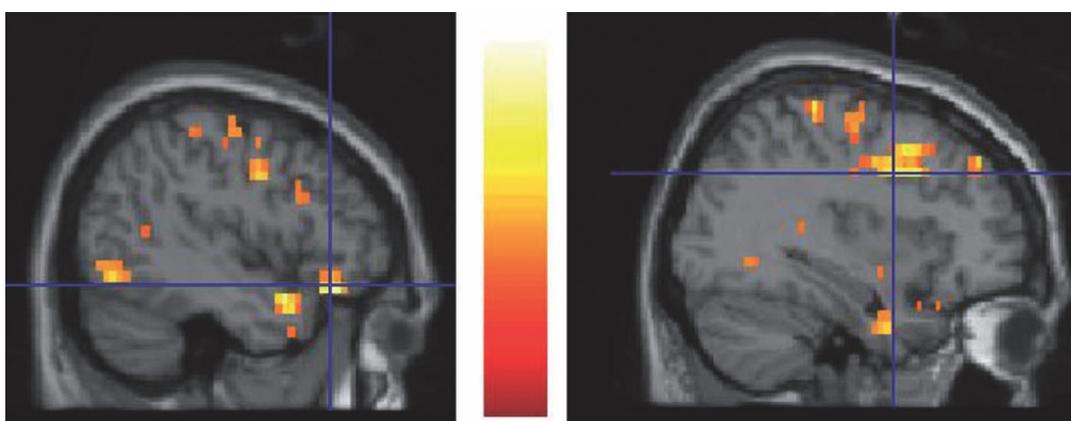


Figura 3 - Le linee blu evidenziano le aree cerebrali identificate come ROI (regioni di interesse) dove l'aumento dell'attività neurale era correlato significativamente all'aumento dell'esposizione prenatale alla cannabis durante il compito assegnato. (A) Voxel significativamente più attivato nel giro frontale orbitale laterale sinistro secondo le coordinate $x,y,z = -45,30,5$ (valore di $Z = 4.25$; dimensioni del cluster = 15 voxels e $P = 0.045$). (B) Voxel significativamente più attivato nella corteccia pre-motoria destra secondo le coordinate $x,y,z = 36,9,45$ (valore di $Z = 3.01$; dimensioni del cluster = 21 voxels e $P = 0.022$). I riferimenti spaziali dei voxel sono stati espressi secondo le coordinate standard di riferimento MNI (Smith AM et al., 2004).



I risultati di fMRI dimostrano che l'esposizione prenatale alla cannabis, spesso accompagnata anche da esposizione a nicotina, caffeina e alcol, è collegata a modifiche nell'attività neurale durante le risposte d'inibizione comportamentale, visibili fin dalla giovane età. Gli autori ipotizzano che l'esposizione prenatale alla cannabis comporterebbe un ritardo nello sviluppo delle interconnessioni neuronali della corteccia prefrontale, possibilmente dovuto ad una modifica dei siti dei recettori cannabinoidi fetali (Smith AM et al., 2004).

Successivamente, su un analogo campione di soggetti, Smith e collaboratori (2006) hanno dimostrato con un altro studio in fMRI che l'esposizione prenatale alla cannabis ha conseguenze neurofisiologiche che perdurano nel tempo fino all'età adulta. Gli autori hanno osservato effetti significativi nella corteccia prefrontale, nel giro ippocampale, nel putamen, nel cuneo e nel cervelletto durante l'esecuzione di un compito per valutare le funzioni esecutive (visuospatial 2-back task). Risultati relativi alla corteccia pre-frontale hanno mostrato che all'aumentare della quantità di

cannabis a cui erano stati esposti i feti, si osservava una significativa diminuzione dell'attività neuronale nelle aree cerebrali di destra (Figura 4) e un aumento significativo dell'attività in quelle di sinistra (Figura 5). I risultati dello studio sono consistenti con l'ipotesi secondo cui l'esposizione prenatale alla cannabis interessa il sistema neuronale coinvolto nelle funzioni esecutive, specificatamente a livello della corteccia prefrontale (Smith AM et al., 2006).

Figura 4 - Le linee blu e le linee circolari bianche evidenziano le aree cerebrali dove è stata osservata, durante l'esperimento, una relazione negativa significativa tra l'attività neuronale e l'aumento dell'esposizione prenatale alla marijuana nel confronto '2-Back minus Match to Centre'. Tutte le regioni sono nella parte destra del cervello A. corteccia premo-toria, B. ippocampo, C. corteccia visiva, D. corteccia prefrontale mediale (Smith AM et al., 2006).

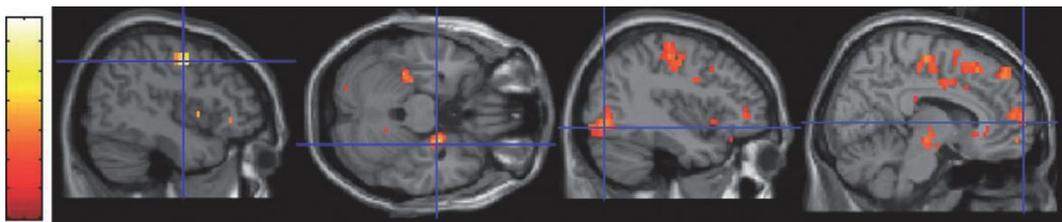


Figura 5 - Le linee blu e le linee circolari bianche evidenziano le aree cerebrali dove è stata osservata, durante l'esperimento, una relazione positiva tra l'attività neuronale e l'aumento dell'esposizione prenatale alla cannabis. Tutte le regioni sono nella parte sinistra del cervello A. putamen, B. giro frontale mediale, C. corteccia prefrontale dorsolaterale, D. cervelletto (Smith AM et al., 2006).



In letteratura sono ancora scarsi i dati che documentano le variazioni strutturali cerebrali in seguito all'esposizione prenatale alla cannabis, anche a causa delle difficoltà tecniche e della complessità di studio del cervello fetale. Tuttavia, diversi studi clinici hanno evidenziato come l'esposizione prenatale alla cannabis conduca a deficit delle funzioni esecutive in aree cerebrali complesse, portando i ricercatori ad ipotizzare che gli effetti dell'esposizione sulle funzioni cognitive superiori siano mediati preferenzialmente attraverso la corteccia prefrontale e le sue connessioni con altre parti del cervello (Derauf C et al., 2009 e riferimenti in esso contenuti). I dati disponibili da studi epidemiologici sull'uomo e da studi su animali rispetto all'esposizione prenatale alla cannabis sottolineano l'importanza del sistema di segnalazione endocannabinoide nel modulare lo sviluppo cerebrale.

Bibliografia

Abel EL. Effects of delta 9-THC on pregnancy and offspring in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984;6:29–32

Arsenault L, Cannon M., Poulton R., Murray R., Caspi A., Moffit T.E. (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 325:1212-1213

Astley SJ, Little RE. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12:161–8

Bennett PN (1997) *Drugs and human lactation*. Elsevier, Amsterdam

Berrendero F, Garcia-Gil L, Hernandez ML, et al. Localization of mRNA expression and activation of signal transduction mechanisms for cannabinoid receptor in rat brain during fetal development. *Development* 1998;125:3179–88

Berrendero F, Sepe N, Ramos JA, Di Marzo V, Fernandez-Ruiz JJ. Analysis of cannabinoid receptor binding and mRNA expression and endogenous cannabinoid contents in the developing rat brain during late gestation and early postnatal period. *Synapse* 1999;33:181–91

Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*, 7th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia and London, 2008

Chan GC, Hinds TR, Impey S, Storm DR. Hippocampal neurotoxicity of Delta9-tetrahydro-cannabinol. *J Neurosci* 1998;18:5322–32

Chia-Shan Wu CPJ, Hui-Chen L. Lasting impacts of prenatal cannabis exposure and the role of endogenous cannabinoids in the developing brain. *Future Neurol.* (2011) 6(4), 459–480

Cloak CC, Ernst T, L. Fujii L, Hedemark B, Chang L. Lower diffusion in white matter of children with prenatal methamphetamine exposure. *Neurology*. 2009 Jun 16;72(24):2068-75

Cohen G, Jeffery H, Lagercrantz H, Katz-Salamon M. Long-Term Reprogramming of Cardiovascular Function in Infants of Active Smokers. *Hypertension*. Published Online on January 25, 2010

Christian S. Substance-Exposed Newborns: New Federal Law Raises Some Old Issues. National Conference of State legislatures. A Collaborative Project on Children and Family issues. Children's Policy Initiative. September 2004. <http://www.ncsl.org/print/cyf/newborns.pdf>

Dalterio SL. Cannabinoid exposure: effects on development. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1986;8:345–52

Day NL, Richardson GA, Geva D, Robles N (1994) Alcohol, marijuana, and tobacco: effects of prenatal exposure on offspring growth and morphology at age six. *Alcohol Clin Exp Res* 18:786-794

Day NL, Richardson GA, Goldschmidt L, Robles N, Taylor PM, Stoffer DS, et al. (1994). Effect of prenatal marijuana exposure on the cognitive development of offspring at age three. *Neurotoxicology and Teratology*, 16, 169-175

- Day NL, Goldschmidt L, Thomas CA. Prenatal marijuana exposure contributes to the prediction of marijuana use at age 14. *Addiction*. 2006 Sep;101(9):1313-22
- Derauf C, Minal Kekatpure M, Neyzi N, Lester B, Kosofsky B. Neuroimaging of Children Following Prenatal Drug Exposure. *Semin Cell Dev Biol*. 2009 June; 20(4): 441–454
- Dipartimento Politiche Antidroga (DPA) – Presidenza del Consiglio dei Ministri, *New Drugs: Update e Piano di Azione Nazionale per la prevenzione della diffusione delle Nuove sostanze Psicoattive (NSP) e dell'offerta in internet*, 2013
- Downer EJ, Campbell VA. Phytocannabinoids, CNS cells and development: A dead issue? *Drug Alcohol Rev* 2010;29:91–98
- Downer EJ, Fogarty MP, Campbell VA. Tetrahydrocannabinol-induced neurotoxicity depends on CB1 receptor-mediated c-Jun N-terminal kinase activation in cultured cortical neurons. *Br J Pharmacol* 2003; 140:547–57
- Downer EJ, Gowran A, Murphy AC, Campbell VA. The tumour suppressor protein, p53, is involved in the activation of the apoptotic cascade by Delta9-tetrahydrocannabinol in cultured cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 2007;564:57–65
- Downer EJ, Campbell VA. Phytocannabinoids, CNS cells and development: A dead issue? *Drug Alcohol Rev* 2010;29:91–98
- Eiden RD, McAuliffe S, Kachadourian L, Coles C, Colder C, Schuetze P. *Neurotoxicology and Teratology*, Volume 31, Issue 1, January-February 2009, Pages 60-68
- El Marroun H, Tiemeier H, Steegers EAP, Intrauterine Cannabis Exposure Affects Fetal Growth Trajectories: The Generation R Study, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 21 January 2010, Volume 48, Issue 12, pp 1173-1181
- Ellgren M, Artmann A, Tkalych O, Gupta A, Hansen HS, Hansen SH, Devi LA, Hurd YL (2008) Dynamic changes of the endogenous cannabinoid and opioid mesocorticolimbic systems during adolescence: THC effects. *Eur Neuropsychopharmacol* 18:826–834
- Fernandez-Ruiz J, De Miguel R, Hernandez ML, Cebeira M, Ramos JA. Comparisons between brain dopaminergic neurons of juvenile and aged rats: sex-related differences. *Mech Ageing Dev* 1992; 63:45–55
- Fernandez-Ruiz J, Berrendero F, Hernandez ML, Ramos JA. (2000) The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci*. 23, 14-20
- Forray A, Foster D. Substance Use in the Perinatal Period. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Nov;17(11):91
- Fried PA, Watkinson B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. *J Dev Behav Pediatr* 1990;11:49–58
- Fried PA, Watkinson B, & Gray R. (1992). A follow-up study of attentional behavior in 6-year-old children exposed prenatally to marijuana, cigarettes, and alcohol. *Neurotoxicology and Teratology*, 14, 299-311
- Fried PA. (1995) Prenatal exposure to marijuana and tobacco during infancy, early and middle childhood: effects and an attempt at synthesis. *Arch Toxicol Suppl* 17:233-260
- Fried PA. The Ottawa Prenatal Prospective Study (OPPS): methodological issues and findings - it's easy to throw the baby out with the bath water. *Life Sci* 1995; 56:2159–68
- Fried PA, Watkinson B, & Gray R. (1998). Differential effects on cognitive functioning in 9- to 12-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and Teratology*, 20, 293-306

- Fried PA, Smith AM, A literature review of the consequences of prenatal marihuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol* 2001;23:1–11
- Fried PA, Watkinson B. (2000). Visuo-perceptual functioning differs in 9- to 12-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicology and Teratology*, 22, 11-20
- Fried PA, Watkinson B (2001) Differential effects on facets of attention in adolescents prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol* 23:421-430
- Fried PA, Smith AM (2001). A literature review of the consequences of prenatal exposure: an emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicology and Teratology*: 23, 1-11
- Fried PA, Watkinson B, Gray R (2003) Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol* 25:427–436
- Fríguls B, Joya X, García-Algar O, Pallás CR, Vall O, Pichini S. A comprehensive review of assay methods to determine drugs in breast milk and the safety of breastfeeding when taking drugs. *Anal Bioanal Chem.*2010
- Garcia-Gil L, de Miguel R, Romero J, Perez A, Ramos JA, Fernandez-Ruiz JJ (1999) Perinatal delta9-tetrahydrocannabinol exposure augmented the magnitude of motor inhibition caused by GABA(B), but not GABA(A), receptor agonists in adult rats. *Neurotoxicol Teratol* 21:277–283
- Goldschmidt L, Day NL, & Richardson GA. (2000). Effects of prenatal marijuana exposure on child behaviour problems at age 10. *Neurotoxicology and Teratology*, 22, 325-336
- Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD, Day NL. Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicol Teratol* 2004;26:521–32
- Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD, & Day NL. (2004). Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. *Neurotoxicology and Teratology*, 26, 521-532
- Goldschmidt L, Richardson GA, Willford J, & Day NL. (2008). Prenatal marijuana exposure and intelligence test performance at age 6. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 47, 254-263
- Gomez M, Hernandez M, Johansson B, de Miguel R, Ramos JA, & Fernandez-Ruiz J. (2003), Prenatal cannabinoid and gene expression for neural adhesion molecule L1 in the fetal rat brain. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 30, 201-207
- Gray KA, Day NL, Leech S, Richardson GA. Prenatal marijuana exposure: effect on child depressive symptoms at ten years of age. *Neurotoxicol Teratol* 2005;27:439–48
- Griffith DR, Azuma SD, Chasnoff IJ. Three-year outcome of children exposed prenatally to drugs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:20–7
- Gunn JK, Rosales CB, Center KE, Nuñez A, Gibson SJ, Christ C, Ehiri JE. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Apr 5;6(4)
- Harkany T, Keimpema E, Barabás K, Mulder J. Endocannabinoid functions controlling neuronal specification during brain development. *Mol Cell Endocrinol*. 2008 Apr 16;286(1-2 Suppl 1):S84-90. Epub 2008 Mar 4

- Hernandez M, Berrendero F, Suarez I, Garcia-Gil L, Cebeira M, Mackie K, Ramos JA, Fernandez-Ruiz J, 2000. Cannabinoid CB(1) receptors colocalize with tyrosine hydroxylase in cultured fetal mesencephalic neurons and their activation increases the levels of this enzyme. *Brain Res.* 857, 56–65
- Huizink AC, Mulder EJ (2006) Maternal smoking, drinking or cannabis use during pregnancy and neurobehavioral and cognitive functioning in human offspring. *Neurosci Biobehav Rev* 30:24–41
- Hunter SA, Burstein SH. Receptor mediation in cannabinoid stimulated arachidonic acid mobilization and anandamide synthesis. *Life Sci* 1997;60:1563–73
- Hurd YL, Wang X, Anderson V, Beck O, Minkoff H, Dow-Edwards D. (2005) Marijuana impairs growth in mid-gestation fetuses. *Neurotoxicol Teratol* 27:221-229
- Hutchings DE, Martin BR, Gamagaris Z, Miller N, Fico T. Plasma concentrations of delta9-tetrahydrocannabinol in dams and fetuses following acute or multiple prenatal dosing in rats, *Life Sciences*, Volume 44, Issue 11, 1989, Pages 697-701
- Jakubovic A, Hattori T, McGeer PL. Radioactivity in suckled rats after giving 14 C-tetrahydrocannabinol to the mother. *Eur J Pharmacol* 1973;22:221–3
- Juras-Aswad D, Di Nieri JA, Harkany T, Hurd YL. Neurobiological consequences of maternal cannabis on human fetal development and its neuropsychiatric outcome. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. Volume 259, Number 7 / October, 2009
- Kandel DB (2003) Does marijuana use cause the use of other drugs? *JAMA* 289:482–483
- Kuczkowski KM. The effects of drug abuse on pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007nDec;19(6):578-85
- Kumar AM, Haney M, Becker T, Thompson ML, Kream RM, and Miczek K. Effect of early exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol on the levels of opioid peptides, gonadotropin-releasing hormone and substance P in the adult male rat brain. *Brain Res* 1990;525:78–83
- Latino-Martel P, Chan DSM, Druesne-Pecollo N, Barrandon E, Hercberg S, Norat T. Maternal Alcohol Consumption during Pregnancy and Risk of Childhood Leukemia: Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* May 2010 19:1238
- Lee CT, Chen J, Hayashi T, Tsai S-Y, Sanchez JF, et al. 2008. A Mechanism for the Inhibition of Neural Progenitor Cell Proliferation by Cocaine. *PLoS Med* 5(6): e117
- Leech SL, Richardson GA, Goldschmidt L & Day NL. (1999). Prenatal substance exposure: Effects on attention and impulsivity of 6-year-olds. *Neurotoxicology and Teratology*, 21, 109-118
- Liston J. Breastfeeding and the use of recreational drugs—alcohol, caffeine, nicotine and marijuana. *Breastfeed Rev* 1998, 6(2):27–30
- Martin BR, Dewey WL, Harris LS, Beckner JS. 3H-delta9-tetrahydrocannabinol distribution in pregnant dogs and their fetuses. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1977;17:457–70
- Molina-Holgado F, Amaro A, Gonzalez MI, Alvarez FJ, Leret ML. Effect of maternal delta9-tetrahydrocannabinol on developing serotonergic system. *Eur J Pharmacol* 1996;316:39–42

- Molina-Holgado F, Alvarez FJ, Gonzalez I, Antonio MT, Leret ML (1997) Maternal exposure to delta9-tetrahydrocannabinol (delta9-THC) alters indolamine levels and turnover in adult male and female rat brain regions. *Brain Res Bull* 43:173–178
- Noland JS, Singer LT, Short EJ, Minnes S, Arendt RE, Kirchner HL, Bearer C. Prenatal drug exposure and selective attention in preschoolers. *Neurotoxicol Teratol*. 2005 May-Jun;27(3):429-38
- O’Leary CM, Nassar N, Zubrick SR, Kurinczuk JJ, Stanley F, Bower C. Evidence of a complex association between dose, pattern and timing of prenatal alcohol exposure and child behaviour problems, *Addiction*. 2010, 105(1): 74-86
- Park B, Gibbons M, Mitchell MD, Glass M. (2003). Identification of the CB1 cannabinoid receptor and fatty acid amide hydrolase (FAAH) in the human placenta. *Placenta*, 24, 990-995
- Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. (2002) Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 325:1195-1198
- Perez-Reyes M, Wall ME. Presence of delta9-tetrahydrocannabinol in human milk. *N Engl J Med* 1982, 307(13):819–820
- Porath AJ, Fried PA. (2005). Effects of prenatal cigarette and marijuana exposure on drug use among offspring. *Neurotoxicology and Teratology*, 27, 267-277
- Richardson GA, Day NL, Goldschmidt L. (1995) Prenatal alcohol, marijuana, and tobacco use: infant mental and motor development. *Neurotoxicol Teratol* 17:479-487
- Richardson GA, Ryan C, Willford J, Day NL, Goldschmidt L. (2002) Prenatal alcohol and marijuana exposure. Effects on neuropsychological outcomes at 10 years. *Neurotoxicol Teratol* 24:309–320
- Rivkin MJ, Davis PE, Lemaster JL, et al. Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana. *Pediatrics* 2008;121:741–50
- Scott-Goodwin AC, Puerto M, Moreno I. Toxic effects of prenatal exposure to alcohol, tobacco and other drugs. *Reprod Toxicol*. 2016 Jun;61:120-30
- Seri C, Bellamoli E, Alessandrini F, Zoccatelli G, Serpelloni, Esposizione prenatale alla cannabis: gli effetti sul cervello, in Serpelloni G, Alessandrini F, Zoccatelli G, Rimondo C, Neuroscienze delle Dipendenze: il neuroimaging, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri. 2012
- Serpelloni G., Varianti delle piante di cannabis e danni alla salute. Rassegna iconografica sulle nuove tipologie di cannabis e delle modalità di coltivazione intensiva, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2014
- Smith AM, Fried PA, Hogan MJ, Cameron I, (2004). Effects of prenatal marijuana on response inhibition: An fMRI study in young adults. *Neurotoxicology and Teratology*, 26, 533-542
- Smith AM, Fried PA, Hogan MJ, Cameron I, (2006). Effects of prenatal marijuana on visuo-spatial working memory: An fMRI study in young adults. *Neurotoxicology and Teratology*, 28, 286-295
- Sonon K, Richardson GA, Cornelius J, Kim KH, Day NL. Neurotoxicol Teratol. Developmental pathways from prenatal marijuana exposure to Cannabis Use Disorder in young adulthood. 2016 May 18

Sowell ER et al. Differentiating Prenatal Exposure to Methamphetamine and Alcohol versus Alcohol and Not Methamphetamine using Tensor-Based Brain Morphometry and Discriminant Analysis. *The Journal of Neuroscience*, March 17, 2010, 30(11):3876-3885

Suarez I, Bodega G, Rubio M, Fernandez-Ruiz JJ, Ramos JA, Fernandez B. Prenatal cannabinoid exposure downregulates glutamate transporter expressions (GLAST and EAAC1) in the rat cerebellum. *Dev Neurosci* 2004;26:45–53

Trezza V, Cuomo V, Vanderschuren LJMJ (2008) Cannabis and the developing brain: Insights from behaviour. *European Journal of Pharmacology* 585 441-452

United Nations Office for Drugs and Crime (UNODC), World Drug Report 2016

Vela G, Martin S, Garcia-Gil L, Crespo JA, Ruiz-Gayo M, Javier Fernandez-Ruiz J, Garcia-Lecumberri C, Pelaprat D, Fuentes JA, Ramos JA, Ambrosio E, 1998 Maternal exposure to delta9-tetrahydrocannabinol facilitates morphine selfadministration behavior and changes regional binding to central mu opioid receptors in adult offspring female rats. *Brain Res.* 807, 101–109

Wang X, Dow-Edwards D, Keller E, Hurd YL. Preferential limbic expression of the cannabinoid receptor mRNA in the human fetal brain. *Neuroscience*. 2003;118(3):681-94

Wang X, Dow-Edwards D, Anderson V, Minkoff H, Hurd YL, (2006). Discrete opioid gene expression impairment in the human fetal brain associated with maternal marijuana use. *Pharmacogenomics J.* 6, 255–264

6. Effetti sui comportamenti socialmente rilevanti

Guida

Dati epidemiologici e costi sociali

Il fenomeno della guida sotto l'influenza di droghe (in inglese DUID, Driving Under the Influence of illegal and medicinal Drugs), considerata la diffusione dell'uso di sostanze psicotrope nella popolazione generale, si impone per la gravità delle conseguenze che ne derivano in termini di incidenti, feriti, morti evitabili e costi sociali (mancata produzione, costi umani, sanitari, giudiziari, ecc.) (Gomma M et al., 2011). Lo stato psicofisico alterato, pur rappresentando una percentuale ridotta rispetto alle circostanze in cui avvengono gli incidenti stradali (3%) (Gomma M et al., 2011), si distingue per la gravità degli eventi.

Secondo i dati Aci-Istat riferiti al 2008 (ultimo dato disponibile), in Italia, tra gli incidenti imputabili allo stato psico-fisico alterato del conducente - ovvero ebbrezza, malore, sonno, sostanze stupefacenti, il 68% dei casi è riconducibile all'uso eccessivo di alcol e l'11% all'assunzione di droghe. È tuttavia da segnalare che il sistema di rilevazione statistica in relazione alla guida in stato di ebbrezza o comunque alterato dall'uso di droghe o sostanze non è adeguato né consistente, per cui nessuna stima può essere elaborata sulla base dei dati raccolti attraverso le modalità Correnti (Istituto Superiore di Sanità, 2011). A partire dall'anno 2009, infatti, a causa dell'esiguo numero di casi comunicati dagli organi di rilevazione, l'Istat ha scelto di sospendere la diffusione dei dati sugli incidenti stradali dettagliati per le circostanze legate allo stato psicofisico alterato. Si segnala, inoltre, che il Codice della Strada (D.L 285/1992) prevede la possibilità di rifiuto, da parte dei conducenti coinvolti, di sottoporsi agli accertamenti sullo stato psico-fisico, salvo che il fatto costituisca più grave reato. In questi casi, l'informazione sulla sanzione applicata non viene inviata all'Istat (ACI-ISTAT, 2015), perdendo quindi questo importante dato. Stando comunque agli ultimi dati disponibili, secondo la Relazione annuale al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze in Italia (DPA, 2010), per quanto

concerne la gravità degli incidenti, i tassi riferiti ai decessi e ai feriti droga correlati sembrano leggermente diminuiti tra il 2007 ed il 2008, mentre sembra aumentata lievemente l'incidentalità. Ciò significa che sarebbe aumentato il tasso di incidenti stradali causati dall'assunzione di alcol e droghe, ma se ne sarebbe ridotta la gravità. Unico dato disponibile recente è quello fornito dal report ACI-ISTAT 2015 da cui si evince che per la guida in stato di ebbrezza alcolica (Artt. 186 e 186 bis) e la guida sotto l'influenza di sostanze stupefacenti (Art. 187), nel 2015 Polizia Stradale, Carabinieri e Polizie Locali dei Comuni capoluogo hanno contestato complessivamente rispettivamente 42.857 e 4.518 violazioni. Per la guida in stato di ebbrezza sono aumentate lievemente solo le sanzioni elevate dai Carabinieri (+0,2% rispetto al 2014) mentre per la guida sotto l'influenza di sostanze stupefacenti risultano in decisa crescita quelle contestate dalla Polizia Stradale (+11,1%) e, in misura molto più contenuta, le sanzioni disposte dai Carabinieri (+0,8%) (ISTAT, 2015).

Tabella 1 - Incidenti stradali causati da guida sotto effetto di alcol e sostanze stupefacenti. Anni 2007-2008 (DPA, 2010).

	2007			2008		
	Incidenti	Deceduti	Feriti	Incidenti	Deceduti	Feriti
Alcool	6.031	189	9.292	5.809	122	6.260
Droghe	873	48	1.424	954	17	832
Totale	6.904	237	10.716	6.763	139	7.092
No so-	223.967	4.894	315.134	212.210	4.592	303.647
Totale	230.871	5.131	325.850	218.963	4.731	310.739
Alcool	2,61%	3,68%	2,85%	2,65%	2,58%	2,01%
Droghe	0,38%	0,94%	0,44%	0,44%	0,36%	0,27%
Totale	2,99%	4,62%	3,29%	3,09%	2,94%	2,28%

La stima dei costi sociali degli incidenti stradali alcol e droga correlati per l'anno 2008 ammonta a circa 861 milioni di euro, quasi il 17% in meno rispetto al 2007. Circa l'86% dei costi è imputabile agli incidenti stradali causati dall'alcol. Le principali voci di costo sono legate ai costi materiali (danni materiali, costi amministrativi, giudiziari) e alla perdita di produttività dovuta alle conseguenze degli incidenti stradali sulle persone (DPA, 2010).

Tabella 2 - Calcolo dei costi sociali (calcolati in milioni di euro) per incidenti stradali alcol e droga correlati. Anno 2008 (DPA, 2010).

Valori in milioni	Alcol	Droga	Totale
Mancata produzione	€ 218,51	€ 29,87	€ 248,38
Costi umani	€ 103,88	€ 14,31	€ 118,18
Costi sanitari	€ 16,46	€ 2,73	€ 19,19
Costi materiali	€ 407,91	€ 67,73	€ 475,64
Totale	€ 746,76	€ 114,64	€ 861,40

Effetti dell'uso di cannabis sulla guida di veicoli

Il ruolo svolto dalla cannabis sulle capacità di guida e sugli incidenti stradali è stato analizzato con differenti approcci metodologici, distinti in due categorie principali: gli studi sperimentali e quelli epidemiologici. Gli studi sperimentali vengono effettuati mediante test di laboratorio, simulazioni di guida o guida reale su strada. La sostanza stupefacente, oggetto di studio, viene somministrata in dosi controllate ai volontari. Questi studi sono efficaci per interpretare le singole cause scatenanti, tuttavia sono in grado di identificare solo i rischi potenziali e non sono in grado di riprodurre il vero ambiente stradale. Gli studi epidemiologici, invece, indagano la prevalenza d'uso di droghe in diverse popolazioni con indagini sulla strada, studi di prevalenza in sottogruppi di guidatori, studi sul rischio di incidente e l'analisi delle responsabilità nel provocare incidenti.

Studi sperimentali

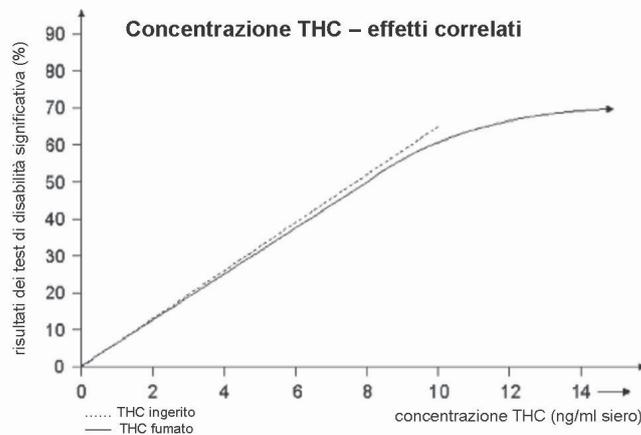
La determinazione degli effetti della cannabis sulle prestazioni psicomotorie si basa, principalmente, sulle informazioni provenienti dal campo della psicofarmacologia. Questi test valutano diverse funzioni di tipo motorio (l'attenzione, la vigilanza, la risposta agli stimoli visivi ed uditivi, la cognizione), e di tipo cognitivo (memoria, elaborazione delle informazioni, ragionamento deduttivo).

Il grande vantaggio della ricerca sperimentale consiste nella capacità di individuare gli effetti farmacologici intrinseci delle droghe sulle prestazioni psicomotorie, senza confondere i diversi fattori che invece intervengono in un contesto naturale, interpretando le singole cause - ciò non sarebbe possibile con gli studi epidemiologici (EMCDDA, 2008). Tuttavia, le dosi somministrate in laboratorio possono avere una concentrazione di principio attivo inferiore rispetto a quella presente nella

cannabis disponibile sul mercato illegale. Gli studi sulle performance, ad esempio, utilizzano generalmente una cannabis con contenuto massimo di THC pari al 4%, mentre cannabis più potente con contenuti di THC decisamente superiori hanno un impatto più forte sulle funzioni cognitive e sulle prestazioni alla guida (Ramaekers JG et al., 2006). Inoltre, la sensibilità degli studi sperimentali può essere ridotta a causa delle differenze interindividuali di natura genetica e cognitiva. Infine, l'approccio sperimentale è finalizzato a valutare gli effetti acuti di singole dosi di cannabis sulle capacità psicomotorie, mentre mancano indagini sugli effetti provocati da assunzioni ripetute e sui consumatori abituali (Ramaekers JG et al., 2004).

Gli studi sugli effetti della cannabis su singole funzioni cognitive e sulle capacità psicomotorie, evidenziano che dosi di THC comprese tra i 40 e i 300 mcg/kg provocano una riduzione dose correlata della memoria, dell'attenzione sostenuta (attenzione focalizzata su un problema, basilare nei processi di elaborazione delle informazioni) e dell'attenzione divisa (capacità di prestare attenzione a più compiti contemporaneamente), dei tempi di reazione e del controllo motorio (Ramaekers JG et al., 2004; Solowij N et al., 2008). L'impatto della cannabis sulle capacità di guida varia in base alla via di somministrazione della sostanza, al tempo trascorso dal momento dell'assunzione, alla modalità di assunzione (ad esempio, se fumata o ingerita). Uno studio di meta-analisi su indagini che esaminavano gli effetti del THC sulle funzioni psicomotorie ha dimostrato come il picco massimo di disabilità si raggiunge dopo un'ora, se la cannabis è stata fumata, e dopo due ore se è stata ingerita. L'indagine ha determinato anche una "curva di concentrazione-effetto" che evidenzia come le concentrazioni di THC nel plasma abbiano una relazione lineare al grado di disabilità, almeno per quanto riguarda le basse concentrazioni (Figura 1). La riduzione maggiore delle performance, ossia una disabilità riscontrata nel 70-80% delle prove, corrisponde ad una concentrazione di THC nel plasma compresa tra 14-60 ng/ml (Berghaus G et al., 1998).

Figura 1 - Riduzione delle capacità di guida in funzione della concentrazione di THC riscontrata nel siero, dopo aver ingerito o fumato cannabis (Berghaus G et al., 1998).



Gli studi sperimentali indicano che alcuni stupefacenti possono esercitare un effetto sulla guida e che alcune droghe, non tutte, mostrano effetti dose-dipendenti. L'uso cronico di qualsiasi stupefacente, quindi anche della cannabis, è associato ad una certa riduzione delle capacità cognitive e/o psicomotorie e può condurre ad una diminuzione delle prestazioni del guidatore, anche qualora il soggetto non sia più sotto l'effetto degli stupefacenti. Gli studi sperimentali hanno dimostrato che un uso recente di THC aumenta il rischio di incidente stradale, che cresce all'aumentare della dose assunta (Berghaus G et al., 1998; Sexton BF et al., 2002; Ramaekers JG et al., 2004 e 2006b; Ferrara SD et al., 2006; Solowij N et al., 2008).

Studi epidemiologici

L'obiettivo degli studi epidemiologici è quello di determinare sia la severità degli effetti delle droghe sulla capacità di guida, sia la prevalenza d'uso nei conducenti, attraverso la rilevazione di questa sostanza nella popolazione generale dei conducenti, oppure in specifici sottogruppi come, ad esempio, i feriti che arrivano al pronto soccorso a seguito di incidente stradale. La stima del rischio di essere ferito in un incidente stradale sotto effetto di sostanze viene eseguita confrontando le prevalenze d'uso di determinate sostanze psicoattive nella popolazione generale dei conducenti, e le percentuali di positività alle droghe riscontrate nelle persone che arrivano al pronto soccorso. La presenza di sostanze psicoattive nei conducenti viene valutata attraverso l'analisi di campioni biologici (saliva, urina, sangue) dei

conducenti coinvolti, oppure attraverso studi farmaco-epidemiologici. Questi dati indicano il rischio di incidentalità a cui si espone una persona che guida sotto l'effetto di droghe rispetto ad un conducente sobrio (EMCDDA, 2008). Una delle difficoltà incontrate dalla ricerca epidemiologica è rappresentata dai fattori di rischio associati all'uso di droghe, che i risultati dello studio non evidenziano, perché il disegno metodologico appropriato (studio multicentrico o longitudinale) non sempre è di facile realizzazione (mancanza di omogeneità dei dati, diverse metodologie analitiche di screening). Un altro inconveniente della ricerca epidemiologica è che non è in grado di distinguere tra un fattore di rischio "reale" e altri fattori, che possono essere altamente correlati con il fattore di rischio, rendendo difficile quindi, la confrontabilità dei risultati delle diverse indagini (NIDA, 2007). Una revisione scientifica di studi epidemiologici sugli incidenti stradali provocati dall'uso di cannabis, riporta una percentuale di positività dei conducenti coinvolti o deceduti compresa tra il 4-14% (Drummer OH et al., 2003; Ramaekers JG et al., 2004). Tuttavia, una delle limitazioni metodologiche di questi studi è rappresentata dalla mancanza di un gruppo di controllo appropriato rispetto al quale confrontare i dati emersi dall'indagine. Numerose ricerche hanno incluso gruppi di controllo rappresentativi per valutare il rischio di incidentalità associato all'uso di sostanze psicoattive, confrontando le prevalenze nella popolazione generale (controllo) a quelle riscontrate nei conducenti feriti, deceduti e coinvolti in incidenti stradali (EMCDDA, 2008). Un ampio studio condotto in Canada tra il 1999 e il 2001 suggerisce che la guida sotto effetto di cannabis raddoppi il rischio di incidente stradale fatale. Lo studio ha confrontato la presenza di cannabis in 354 conducenti coinvolti in incidenti stradali e in 11.574 conducenti sottoposti a controllo su strada, evidenziando una positività pari al 19% nel primo gruppo e del 6,2% nel gruppo di controllo (Dussault C et al., 2002).

L'analisi delle responsabilità esamina, invece, l'associazione tra guida sotto effetto di sostanze stupefacenti e responsabilità nel provocare incidenti stradali, confrontando la prevalenza nei conducenti DUID responsabili di incidente (caso) a quella di conducenti coinvolti - ma non responsabili (Ramaekers JG et al., 2004; EMCDDA, 2008). Un ampio studio condotto in Francia su circa 10.800 conducenti,

tutti sottoposti a test tossicologici per alcol e droghe, ha evidenziato come la responsabilità di incidente stradale per guida sotto effetto di cannabis è significativamente correlata alla dose assunta. Infatti, il rischio di incidente raddoppia passando da un odds ratio (O.R.) 2,18 con un quantitativo di THC inferiore a 1 ng/ml, a un O.R. 4,72 con un quantitativo di THC superiore a 5 ng/ml (Laumon B et al., 2005). I risultati evidenziati dagli studi epidemiologici concordano e tendono a confermare molti dei risultati emersi dai principali studi sperimentali: l'1-2% circa dei guidatori fermati durante i controlli su strada risulta positivo ai test antidroga su saliva (EMCDDA 2008b). Gli studi sulla prevalenza di droghe, farmaci e/o alcol nei guidatori coinvolti in incidenti stradali (mortalità o meno) hanno riscontrato che l'alcol è la sostanza rilevata con maggiore frequenza rispetto a qualsiasi altra sostanza psicoattiva, ma spesso viene rilevata anche la presenza di droghe, con una frequenza maggiore rispetto a quella nella popolazione generale dei conducenti. La cannabis è la sostanza rilevata con maggiore frequenza, dopo l'alcol nei conducenti in alterazione, negli incidenti e negli incidenti stradali (Huestis MA, 2002). Da un punto di vista statistico, cannabis, benzodiazepine, anfetamine, eroina e cocaina sono risultate associate ad un aumento dei rischi di incidente e/o dei rischi di provocare incidenti, e molti di questi rischi aumentano se la droga compare in concomitanza con un'altra sostanza psicoattiva come l'alcol (Dussault C et al., 2002; Drummer OH et al., 2003; Ramaekers JG et al., 2004; EMCDDA, 2008).

Sintesi degli effetti della cannabis

Come sopra esposto, gli effetti della cannabis variano in relazione alla dose di principio attivo assunta, alla via di somministrazione, alle esperienze pregresse dell'utilizzatore, alla vulnerabilità individuale e al contesto di assunzione (Phillips JA et al., 2015). Sia gli studi sperimentali che gli studi epidemiologici che analizzano gli effetti della cannabis sulle prestazioni psicomotorie hanno evidenziato scompensi dose-correlati rispetto ad una serie di funzioni necessarie alla guida (Khiaban HZ et al., 2006; Ramaekers JG et al., 2006a; Ramaekers JG et al., 2006b; Ménétrey A et al., 2005; Ashton CH, 1999; Ramaekers JG et al., 2004; Laumon B et al., 2005). Gli effetti, già evidenti anche dopo piccole dosi (5-10 mg di THC in una sigaretta), possono durare fino a 4-8 ore dopo l'assunzione e vengono distinti in acuti e cronici.

Gli effetti acuti sono associati all'assunzione di una singola dose di droga, mentre quelli cronici derivano dall'utilizzo di una sostanza per un lungo periodo di tempo. Questi effetti sono amplificati nel caso di associazione della cannabis con alcol o altre sostanze psicoattive, e si manifestano soprattutto sulla velocità e sulla deviazione dalla posizione laterale standard del veicolo (Ferrara SD et al., 2006; Sexton BF et al., 2000). In sintesi, gli effetti della cannabis sulle capacità di guida possono essere così riassunti (Ashton CH, 1999; Ferrara SD et al., 2006):

- Tempi di reazione rallentati
- Ridotta percezione agli stimoli luminosi periferici
- Ridotto controllo oculomotorio
- Distorsione spazio-temporale
- Difficoltà di coordinazione
- Scarso controllo della velocità
- Errori di frenata e accelerazione
- Minore capacità di giudizio
- Manovre di sorpasso rischiose
- Riduzione dell'attenzione, specie per eseguire più azioni coordinate contemporaneamente
- Riduzione della memoria a breve termine

Gli effetti acuti della cannabis influiscono su alcune funzioni psicomotorie necessarie alla guida, riducendo intensamente il controllo motorio, la velocità psicomotoria, le funzioni esecutive, la memoria a breve termine e la memoria di lavoro (tempi di reazione e precisione) (Hart CL et al., 2001; Liguori A et al., 2002; Ramaekers JG et al., 2006a; Sexton BF et al., 2000; Solowij N et al., 2008). La cannabis influisce anche sul comportamento: gli studi sperimentali in laboratorio rivelano un aumento dei comportamenti impulsivi, evidenziando la difficoltà dei soggetti sotto l'influenza di cannabis ad inibire le risposte in contesti di scelte decisionali rapide (McDonald J et al., 2003; Ramaekers JG et al., 2006a).

Figura 2 - Effetti della cannabis sulla percezione visiva (Ferrara SD et al., 2006).



L'uso cronico di cannabis può comportare un deterioramento dei processi mnemonici, di attenzione, dell'abilità manuale, delle funzioni esecutive e della velocità psicomotoria (Pope HG et al., 2001; Bolla KI, 2002; Solowij N et al., 2008). Questi effetti possono perdurare oltre il periodo di intossicazione e peggiorare in funzione della durata e della frequenza d'uso della sostanza. Tali deficit sono per la maggior parte reversibili attraverso un'astinenza prolungata nel tempo, ma alcuni possono essere permanenti (Gomma M et al., 2011).

Gli effetti derivanti dall'assunzione contemporanea di cannabis e alcol, una delle associazioni più frequentemente riscontrate tra i conducenti, possono essere additivi e moltiplicativi. Nel primo caso, gli effetti di entrambe le droghe sono approssimativamente equivalenti alla somma degli effetti delle due sostanze insieme. Nel secondo caso, gli effetti delle due droghe insieme sono maggiori rispetto agli effetti delle singole sostanze (Chipman ML et al., 2003; Ramaekers JG et al., 2004; EMCDDA 2008). Pertanto, gli effetti derivanti dall'uso combinato di alcol e cannabis sono più severi rispetto a quelli conseguenti dall'uso di entrambe le sostanze, assunte singolarmente. Alcuni studi sperimentali sulla guida in strada, ad esempio, hanno dimostrato che i conducenti sotto effetto di cannabis e alcol sono meno attenti al traffico proveniente dalle stradi laterali e che tale combinazione riduce ulteriormente il controllo laterale rispetto al decremento causato singolarmente o dalla cannabis o dall'alcol (Liguori A et al., 2002; Sexton BF et al., 2002). Altre indagini hanno evidenziato che gli effetti dell'alcol colpiscono principalmente le capacità

logico-integrative, mentre la cannabis indebolisce le funzioni attentive e psicomotorie (O’Kane CJ et al., 2002). L’uso simultaneo di cannabis e alcol, fenomeno riscontrato con una certa frequenza a livello europeo, gioca inoltre un ruolo importante quale causa di incidenti stradali, aumentando fortemente il rischio di colpevolezza del conducente nel provocare incidenti (Ramaekers JG et al., 2004; EMCDDA, 2008).

Lavoratori con mansioni a rischio

L’inquadramento della diffusione del consumo di cannabis nei Paesi industrializzati introduce all’impatto che questa tipologia di consumo può avere sulla popolazione attiva e produttiva in età lavorativa (Mollica R, 2011) e quindi, nel tempo, grande attenzione è stata posta sull’uso di droghe come fattore di rischio per gli incidenti sul lavoro (National Research Council, 1994; Lehman W et al., 1992; Alleyne BC et al., 1991; Gust SW et al., 1989).

Si possono aprire due scenari conseguenti al consumo: il primo è costituito dalla popolazione attivamente inserita nel lavoro che ha consumato in giovane età e che successivamente ha smesso l’uso (anche da lungo tempo - quitters), mentre il secondo fa riferimento a soggetti consumatori attivi da tempo, o che hanno iniziato il consumo in età post-adolescenziale, anch’essi attivamente inseriti nel mondo lavorativo. Esiste quindi una quota di lavoratori dedita al consumo di sostanze, e in particolare cannabis, e una quota che, avendo abusato in passato della sostanza, potrebbe ancora risentire delle alterazioni indotte dal suo consumo (Mollica R, 2011).

L’assunzione di sostanze psicotrope nel corso dello svolgimento di attività lavorative a rischio aumenta la probabilità di accadimento di eventi sfavorevoli e inattesi (incidenti) (Holcom ML et al., 1993). Inoltre, già dagli anni ’90, vari studi hanno documentato un chiaro legame tra il rischio di incidenti sul lavoro e l’uso di sostanze che aumenterebbe dal 50% al 100% a seconda della sostanza assunta (alcol, cannabis, altre sostanze), della dose consumata e della frequenza di assunzione (Zwerling CJR et al., 1990; Hingson RW et al., 1985; Gutierrez-Fisac JL et al.,

1992; Pollock ES et al., 1998; Moll van Charante A et al., 1990; Lewis RJ et al., 1989).

Queste condizioni determinano una parte degli infortuni sul lavoro: le stime nazionali riferiscono che almeno il 10% di tutti gli infortuni e il 40% di quelli mortali dipendano dal consumo di sostanze psicotrope (alcol compreso) (DPA, 2014). Le stime nazionali celano anche una serie di aspetti economici correlati. Infatti, in quanto eventi evitabili, l'astensione dal consumo ridurrebbe sia i costi dei danni diretti delle persone consumatrici e di terzi coinvolti, eventuali danni patrimoniali alle strutture e attrezzature, nonché quei danni di immagine aziendale che possono avere pesanti e persistenti ripercussioni finanziarie (DPA, 2014). Oltre al rischio di infortuni sul lavoro legati al consumo di cannabis, l'uso di droghe può avere anche altre conseguenze a livello lavorativo, tra cui l'assenteismo, il turnover e azioni disciplinari (Phillips JA et al., 2015; Bush DM et al., 2002; SAMSHA, 1999; Zwerling R et al., 1990; Normand J et al., 1990).

Sono stati condotti numerosi studi che hanno impiegato simulatori di guida, test su strada e test psicometrici per valutare l'alterazione delle abilità di guida dei veicoli a motore sul posto di lavoro. Questi hanno riscontrato che le abilità di guida e quelle cognitive erano alterate in maniera dose-dipendente rispetto alla quantità di THC presente nel sangue. Ancora, questi studi hanno evidenziato che l'uso di cannabis può influenzare negativamente l'attenzione del lavoratore alla guida dei mezzi, la sua percezione del tempo e della velocità, la sua capacità di imparare dall'esperienza. Altri studi condotti su lavoratori hanno confermato che dopo il consumo di cannabis, gli individui mostrano anche una compromessa attività motoria (ciò è stato confermato utilizzando sia simulatori di guida, sia test su strada) e una diminuita capacità di coordinamento nei compiti di attenzione divisa (Ramaekers JG et al., 2006a, Ramaekers JG et al., 2006b; Heishman SJ et al., 1990; Heishman SJ et al., 1997; Hart CL et al., 2001; Hunault CC et al., 2009; Pope HG et al., 2001).

Nell'ambiente di lavoro, le conseguenze più frequenti legate all'uso di cannabis sono il ritardo nella presa di decisioni, una funzione cognitiva errata, una concentrazione diminuita, distorsioni del tempo, compromissione della memoria, paranoia e sonnolenza (Dougherty TL, 2016). Un interessante studio di Wadsworth EJ e col-

legghi (2006) ha analizzato nello specifico l'associazione tra uso di cannabis e performance cognitive, umore ed errore umano negli ambienti di lavoro. Nello studio, i consumatori di cannabis e i controlli non consumatori sono stati sottoposti a compiti da svolgere al computer, misurando l'umore e la funzione cognitiva prima e dopo il lavoro per tutta la settimana. Costoro hanno anche compilato un diario quotidiano in cui riportavano le proprie performance professionali. La ricerca ha evidenziato che mentre l'uso di cannabis era associato alla compromissione sia della funzione cognitiva, sia dell'umore, il numero di errori al lavoro non cambiava tra i due gruppi. Tuttavia, i consumatori di cannabis hanno riportato minor attenzione, una più lenta risposta organizzativa, problemi di memoria e rallentamento psicomotorio. Gli autori concludono quindi evidenziando due possibili effetti dell'uso di cannabis sulle performance lavorative. Da un lato, una sorte di effetto "post-sbornia" che aumenta all'aumentare della dose assunta; dall'altro, un effetto sulla funzione cognitiva, probabilmente più evidente in presenza di elevati carichi di lavoro e/o fatica (anche questo effetto sembra aumentare all'aumentare dell'uso della sostanza) (Wadsworth EJ et al., 2005).

Un particolare sguardo può essere dato alle conseguenze dell'uso di cannabis tra i piloti di aereo. Mentre l'attuale normativa per le mansioni a rischio prevede l'astinenza da droghe anche per questa categoria di lavori, già alla fine degli anni '70 erano stati condotti degli studi per capire quali fossero gli effetti dell'uso di cannabis alla guida di aerei. Lewis e colleghi hanno scoperto che la cannabis e l'altitudine possono produrre effetti cumulativi su alcuni compiti cognitivi. La velocità di risposta è risultata ridotta ad altitudini di 8.000-12.000 piedi, all'aumentare della dose di THC (Lewis MF et al., 1975). Meacham et al. (1974) hanno esaminato le prestazioni di 6 piloti classificati come consumatori non abituali di cannabis. Dopo essere stati addestrati a volare una specifica sequenza di volo con un simulatore, ai piloti sono state somministrate dosi controllate di cannabis o cannabis-placebo. Ogni pilota ha volato la sequenza dello strumento sia dopo aver assunto cannabis, sia dopo aver assunto il placebo. I risultati di questo esperimento hanno evidenziato che ciascun pilota aveva mostrato un significativo deterioramento delle prestazioni in volo durante i 30 minuti successivi all'assunzione di cannabis, ma non dopo l'assunzione di placebo. La diminuzione della performance di volo associata all'uso di cannabis

ha comportato un aumento di errori gravi, come ad esempio errori di navigazione, deviazioni dall'altitudine stabilita, eventi di stallo o di perdita del controllo del mezzo. Anche gli errori minori sono stati significativamente più frequenti dopo il consumo di cannabis, tra cui una deviazione dall'altitudine stabilita di oltre 100 piedi, deviazioni di rotta di oltre 300 piedi (Meacham Mp et al., 1974). Questi risultati sono stati confermati anche dai successivi studi di Janowsky et al. (1976a, 1976b) in cui, per altro, si è visto che gli effetti dell'uso di cannabis persistevano fino a 6 ore dall'assunzione. In questo studio, l'uso di cannabis è stato associato ad alterazioni della concentrazione e in alcuni casi alla perdita completa dell'orientamento. E' stata registrata anche una distorsione temporale tale per cui alcuni piloti non erano più in grado di dire da quanto tempo stessero volando. Ciò è avvenuto nonostante i piloti avessero a disposizione un cronometro e istruzioni scritte per la sequenza di volo (Janowsky et al. 1976a, 1976b). Infine, Leirer e colleghi (1989) hanno esaminato la relazione tra uso di cannabis, periodo d'uso e difficoltà di performance di volo. I risultati del loro studio hanno evidenziato che mentre un uso ricreazionale della cannabis potrebbe, nel lungo periodo, non mostrare difficoltà lavorative nell'interazione uomo-macchina durante il volo, tali performance peggiorano significativamente se si presentano altri fattori in grado di influenzare la performance (cattive condizioni meteorologiche o altre difficoltà di volo). Il peggioramento risulta maggiore tra i consumatori ricreazionali rispetto ai non consumatori. Ciò si spiegherebbe a causa degli effetti cumulativi di questi fattori che sovraccaricano la funzione cognitiva e la memoria di lavoro (Leirer VO t al., 1989).

Comportamenti criminali

Sono varie le evidenze scientifiche a sostegno dell'ipotesi che l'uso di droghe può essere associato all'assunzione di comportamenti criminali e comportamenti violenti da parte dei consumatori. Uno studio di Benson G e colleghi, già nel 1984, evidenziava che in un periodo di follow up di 9 anni, coloro che alla prima intervista avevano dichiarato di fare uso di droghe (la cannabis era la sostanza predominante,

seguita dagli oppiacei), avevano accumulato nel tempo un numero di condanne pari al doppio di coloro che invece non avevano dichiarato alcun uso.

Un'associazione statistica tra uso di sostanze e comportamenti violenti è stata ben documentata in studi di popolazioni di criminali e tossicodipendenti, nonché in campioni di comunità (Friedman et al., 2001; Loh et al., 2010; Steinman et al., 2003). L'uso di cannabis sembra giocare un ruolo particolare nel comportamento violento. In uno studio trasversale, Loh e colleghi (2010) hanno mostrato che l'uso di cannabis era predittore dell'uso di pistole. Friedman et al. (2001) hanno registrato che coloro che hanno usato cannabis frequentemente erano più propensi a commettere crimini utilizzando armi. Risultati simili sono stati segnalati anche in alcuni studi longitudinali che utilizzavano campioni di comunità (Kaplan et al., 1995). Brook et al. (2011) hanno studiato l'uso di cannabis in un campione di popolazione prevalentemente bianco dai 14 a 32 anni e hanno rilevato che l'uso di cannabis era predittore di un comportamento anti-sociale in età adulta.

Più recentemente, anche Lammers SM et al. (2014), attraverso il loro studio, hanno evidenziato come il comportamento violento e criminale possa essere considerato la risultanza della gravità della malattia (dipendenza), delle caratteristiche individuali psicologiche, sociali e neurobiologiche, dei fattori situazionali e degli effetti psico-farmacologici di alcune sostanze. Il dato viene confermato anche dallo studio di Golder S. (2014) in cui in una suddivisione di consumatori di droga basata sugli episodi di violenza commessi, il gruppo più violento risultava anche quello che riportava anche il più assiduo consumo di cannabis e di crack.

Da uno studio di Sharma S et al. (2016) è emerso che di 487 minorenni sotto indagine per diversi crimini, l'86,4% del campione aveva una storia di uso di sostanze. Tabacco e cannabis erano le sostanze maggiormente consumate, oltre ad altri farmaci. Il consumo di psicofarmaci, anche se relativamente minore, era legato a reati più gravi quali stupro, omicidio/tentativo di omicidio e furto con scasso. L'uso di cannabis era correlato con la commissione di omicidi; l'uso di inalanti con la commissione di stupri e l'uso di oppioidi con la commissione di scippi.

Nello studio di Pedersen W et al. (2010) volto ad esaminare l'associazione tra uso di cannabis in adolescenza e successive condanne criminali su una popolazione di 1.353 giovani, è stata riscontrata una forte associazione tra uso della sostanza e

condotte criminali tra adolescenti e giovani adulti. Questa associazione si confermava anche dopo l'aggiustamento di fattori confondenti quali la condizione socio-economica, il supporto ed il controllo genitoriale, il livello educativo, la carriera professionale, nonché l'uso di altre sostanze, incluso l'alcol.

Uno studio longitudinale condotto su 702 Afro-Americanì ha esaminato gli effetti dell'uso di cannabis tra gli adolescenti sul loro coinvolgimento in età adulta in azioni criminali (incluso il traffico e lo spaccio di droga, violazioni di proprietà, crimini violenti). L'analisi di regressione sul campione mostra che l'uso intenso di cannabis in età adolescente può portare a reati di traffico e spaccio e reati contro la proprietà. L'uso di questa sostanze è risultato correlato con varie interazioni del sistema di giustizia penale, ma non con crimini violenti (Green KM et al., 2010).

Infine, da uno studio per valutare l'associazione tra l'uso di cannabis e l'uso di pistole o altre armi, è emerso che la probabilità commettere azioni violente, come sparare o colpire qualcuno con un'arma, era maggiore tra coloro che consumavano cannabis rispetto ai non consumatori (Brook JS et al, 2014).

Scolarità

Le indagini epidemiologiche suggeriscono che il 14% della popolazione non completa la scuola superiore e che l'abbandono scolastico sia legato a condizioni di salute mentale, abuso di sostanze, problemi di salute cronici, e comportamenti criminali (Riseè C, 2011). Nel tempo, sono stati numerosi gli studi che hanno analizzato la relazione tra uso di cannabis in giovane età e performance scolastiche. La gran parte sembra convergere sul fatto che l'uso di cannabis sia positivamente associato a drop out scolastico, minor rendimento e comunque a performance e percorsi formativi peggiori rispetto ai non consumatori. Di seguito si riporta una rassegna delle principali e più recenti ricerche in proposito.

In uno studio longitudinale di Reingle Gonzalez JM (2016) finalizzato a valutare l'associazione tra dropout scolastico e uso di sostanze nell'anno precedente è emerso che i partecipanti che avevano abbandonato la scuola superiore avevano maggiori probabilità di aver fatto uso di cannabis rispetto a coloro che erano stati

promossi. Risultati analoghi sono stati riscontrati anche dallo studio di coorte (1.155 soggetti) di Stiby AI et al. (2015) finalizzato a ricercare la relazione tra uso di tabacco e cannabis all'età di 15 anni e successivi outcome educativi. Da questo studio è emerso che l'uso di tabacco e cannabis all'età di 15 anni era effettivamente associato a risultati scolastici negativi. In particolare, il risultato variava a seconda della quantità di sostanza assunta: un uso settimanale di cannabis e/o di tabacco era stato associato negativamente soprattutto con le lezioni di inglese e di matematica.

Una review di Lynskey M et al. (2016) ha presentato gli effetti dell'uso di cannabis in adolescenza sul livello scolastico. Gli studi trasversali presi in considerazione hanno rivelato associazioni significative tra l'uso di cannabis e una serie di misurazioni di rendimento scolastico, tra cui una media più bassa, meno soddisfazione a scuola, atteggiamenti negativi verso la scuola, aumento dei tassi di assenteismo scolastico e scarso rendimento scolastico. Tuttavia, i risultati di tali studi non possono essere utilizzati per determinare se l'uso di cannabis provochi scarso rendimento scolastico, se lo scarso rendimento scolastico sia una delle cause del consumo di cannabis o se entrambi i risultati siano un riflesso di fattori di rischio comuni. Tuttavia, diversi studi longitudinali prospettici hanno indicato che l'uso precoce di cannabis può aumentare in modo significativo i rischi di successivo scarso rendimento scolastico e, in particolare, di abbandono scolastico. Per altro, questa associazione è stata confermata anche dopo il controllo di altre covariate (Lynskey M et al., 2016).

Uno studio di Homel J et al. (2014) ha esaminato le traiettorie longitudinali dell'uso di cannabis dall'adolescenza alla giovane età, all'istruzione post-secondaria, in 632 soggetti dai 15 ai 25 anni. Lo studio ha indagando anche il tipo di studi intrapresi, il tempo di permanenza a scuola e la possibilità che il percorso educativo venisse abbandonato. Sono stati individuati tre gruppi di soggetti: astinenti (31%), consumatori occasionali di cannabis (44%) e consumatori frequenti (25%). Rispetto al gruppo degli astinenti, i consumatori frequenti mostravano voti scolastici peggiori e problemi di condotta più frequenti. Costoro mostravano anche meno probabilità di iscriversi ad una scuola post-secondaria. Poche differenze, invece, sono state riscontrate tra il gruppo degli astinenti e quello dei consumatori occasionali. Tuttavia,

i consumatori occasionali registravano un tempo più lungo per terminare gli studi post-secondari e avevano più probabilità di abbandonare il percorso accademico.

I dati dell' Australian National Drug Strategy Household Survey sono stati utilizzati per studiare la relazione tra uso di cannabis e livello scolastico (van Ours JC et al., 2009). Utilizzando un'analisi bivariata, gli autori hanno riscontrato che coloro che consumavano cannabis avevano maggiori probabilità di abbandonare la scuola e che quando l'abbandono avveniva, ciò era in relazione con l'età di inizio dell'uso: più anticipato l'uso, più anticipato anche l'abbandono scolastico. Anche lo studio di McCaffrey DF et al. (2010) ha considerato la relazione tra uso di cannabis e abbandono scolastico. Per studiare questa relazione è stato utilizzato un gruppo di 4.500 studenti di 12-13 anni del Sud Dakota che sono quindi stati seguiti durante tutto il percorso delle scuole superiori. L'analisi ha effettivamente confermato un'associazione positiva tra uso di cannabis e drop out scolastico (OR=5.6).

Fergusson DM et al. hanno esaminato la relazione tra uso di cannabis in adolescenza e livelli di istruzione scolastica (2003). I dati sono stati raccolti da una coorte di 1.265 bambini della Nuova Zelanda, seguiti per 25 anni. Le misure eseguite hanno riguardato la frequenza d'uso di cannabis tra i 15 e i 25 anni, i livelli di scolarità raggiunti a 25 anni e le caratteristiche sociali, familiari e individuali dei soggetti. L'analisi ha evidenziato che all'aumentare dell'uso di cannabis aumentava anche il rischio di abbandonare la scuola senza aver conseguito alcuna qualifica, di non essere ammessi all'università e di non ottenere una laurea. Queste relazioni sono state confermate anche dopo aver controllato i fattori confondenti, portando quindi gli autori a concludere che l'uso di cannabis contribuisce ad abbassare i successi scolastici nelle persone giovani.

Nello stesso anno, in Australia, Lynskey MT e colleghi (2003) studiavano quanto l'uso di cannabis settimanale durante l'adolescenza potesse aumentare il rischio di un precoce abbandono scolastico. Con studio prospettico, quindi, e attraverso la compilazione di questionari auto-compilati somministrati via web, veniva esaminata una popolazione di 1.601 giovani tra i 15 e i 21 anni. L'uso settimanale di cannabis, valutato prospetticamente, era associato con un significativo aumento del rischio di abbandono scolastico precoce, anche dopo l'aggiustamento di altre covariate (caratteristiche demografiche, uso di altre sostanze, morbidità psichiatrica e

comportamenti anti-sociali). Il rischio risultava aumentato tanto più precoce era l'inizio dell'uso della sostanza.

Risultati analoghi provengono anche dallo studio longitudinale di Bray JW et al. (2000) condotto su 1.392 adolescenti tra 16 e 18 anni. Con questa ricerca non solo si conferma che l'uso di cannabis è associato all'abbandono scolastico e che ciò è ancor più marcato quanto prima avviene l'inizio dell'uso, ma si stabilisce anche che la probabilità che un consumatore di cannabis abbandoni il percorso scolastico è 2,3 volte superiore rispetto ad un non consumatore.

Bibliografia

- Alleyne BC, Stuart P, Copes R, 1991. "Alcohol and Other Drug Use in Occupational Facilities." *Journal of Occupational Medicine* 33(4): 496–500
- Ashton CH, Adverse effects of cannabis and cannabinoids. *Br J Anaesth.* 1999 Oct;83(4):637-49
- Benson G, Holmberg MB. Drug-related criminality among young people. *Acta Psychiatr Scand.* 1984 Nov;70(5):487-502
- Berghaus G, Krueger H, Vollrath M, Beeinträchtigung fahrrelevanter Leistungen nach Rauchen von Cannabis und nach Alkoholkonsum - eine vergleichende Metaanalyse experimenteller Studien, Gustav Fischer Verlag, 1998
- Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology.* 2002 Nov 12;59(9):1337-43
- Bontadi D, Briatico Vangosa G., Gilioli G., Patanè P., Tossicodipendenza e lavoro: da una ricerca dell'ANMA una prima stima dei dati. *Il Sole 24 Ore, Ambiente e Sicurezza*, pp. 19-24, n. 14, 2010 (www.ambientesicurezza.ilsole24ore.com)
- Bray JW, Zarkin GA, Ringwalt C, Qi J. The relationship between marijuana initiation and dropping out of high school. *Health Econ.* 2000 Jan;9(1):9-18
- Brook JS, Lee JY, Finch SJ, Brook DW. Developmental trajectories of marijuana use from adolescence to adulthood: relationship with using weapons including guns. *Aggress Behav.* 2014 May-Jun;40(3):229-37
- Bush DM, Autry JH. 2002. "Substance Abuse in the Workplace: Epidemiology, Effects, and Industry Response." *Occupational Medicine: State of the Art Reviews* 17: 13–25
- Chipman ML, Macdonald S, Mann RE. Being "at fault" in traffic crashes: does alcohol, cannabis, cocaine, or polydrug abuse make a difference? *Inj Prev.* 2003 Dec;9(4):343-8
- Dipartimento Politiche Antidroga – Presidenza del Consiglio dei Ministri, *Relazione Annuale al Parlamento sullo Stato delle Dipendenze in Italia*, 2010
- Dipartimento Politiche Antidroga – Presidenza del Consiglio dei Ministri, *Relazione Annuale al Parlamento sullo Stato delle Dipendenze in Italia*, 2014
- Dougherty TL, *Marijuana Use and Its Impact on Workplace Safety and Productivity*, Occupational Health and Safety, 2016
- Drummer OH, Gerostamoulos J, Batziris H, Chu M, Caplehorn JR, Robertson MD, Swann P. The incidence of drugs in drivers killed in Australian road traffic crashes. *Forensic Sci Int.* 2003 Jul 8;134(2-3):154-62
- Dussault C, Brault M, Bouchard J, Lemire AM, The contribution of alcohol and other drugs among fatally injured drivers in Quebec: some preliminary results, 2002
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), *Drug use, impaired driving and traffic accidents*, Lisbon, 2008
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), *Annual report 2009: the state of the drugs problem in Europe*, Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2009
- Fergusson DM, Horwood LJ, Beauvais AL. Cannabis and educational achievement. *Addiction.* 2003 Dec;98(12):1681-92

- Ferrara SD, Snenghi R, Boscolo M, Idoneità alla guida e sostanze psicoattive, Piccin Nuova Libreria, 2006
- Golder S, Logan TK. Violence, victimization, criminal justice involvement, and substance use among drug-involved men. *Violence Vict.* 2014;29(1):53-72
- Gomma M, Tagliaro F, Candio D, De Simone A, Guida sotto l'influenza di sostanze stupefacenti e conseguenze sulla sicurezza stradale, in Serpelloni G, Diana M, Gomma M, Rimondo C (a cura di), Cannabis e danni alla salute, Dipartimento Politiche Antidroga – PCM, 2011
- Green KM, Doherty EE, Stuart EA, Ensminger ME. Does heavy adolescent marijuana use lead to criminal involvement in adulthood? Evidence from a multiwave longitudinal study of urban African Americans. *Drug Alcohol Depend.* 2010 Nov 1;112(1-2):117-25
- Gust SW, Walsh JM, 1989. *Drugs in the Workplace: Research and Evaluation Data*, DHHS publication no. (ADM) 89-1612. Rockville, MD: National Institute on Drug Abuse
- Gutierrez-Fisac JL, Regidor E, Ronda E. 1992. "Occupational Accidents and Alcohol Consumption in Spain." *International Journal of Epidemiology* 21(6): 1114-20
- Hart CL, van Gorp W, Haney M, Foltin RW, Fischman MW. Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25:757-765
- Heishman SJ, Arasteh K, Stitzer M. Comparative effects of alcohol and marijuana on mood, memory, and performance. *Pharm Bio Behav.* 1997;58:93-101
- Heishman SJ, Huestis MA, Henningfield JE, Cone EJ. Acute and residual effects of marijuana: profiles of plasma THC levels, physiological, subjective, and performance measures. *Pharmacol Biochem Behav.* 1990;37:561-565
- Hingson RW, Lederman RI, Walsh DC. 1985. "Employee Drinking Patterns and Accidental Injury: A Study of Four New England States." *Journal of Studies of Alcohol* 46(4): 298-303
- Holcom ML, Lehman WEK, Simpson DD, Employee accidents: influences of personal characteristics, job characteristics, and substance use in jobs differing in accident potential, *Journal of Safety Research*, 1993
- Homel J, Thompson K, Leadbeater B. Trajectories of marijuana use in youth ages 15-25: implications for postsecondary education experiences. *J Stud Alcohol Drugs.* 2014 Jul;75(4):674-83
- Huestis MA, Cannabis (Marijuana) - Effects on Human Performance and Behavior. *Forensic Sci Rev.* 2002 Feb;14(1-2):15-60
- Hunault CC, Mensinga TT, Bocker KB, et al. Cognitive and psychomotor effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Psychopharmacol (Berl).* 2009;204:85-94
- Janowsky DS, Meacham MP, Blaine JD, Schoor M, Bozzetti LP. Simulated flying performance after marijuana intoxication. *Aviat Space Environ Med* 1976a; 47:124-8
- Janowsky DS, Meacham MP, Blaine JD, Schoor M, Bozzetti LP. Marijuana effects on simulated flying ability. *Am J Psychiatry* 1976b; 133:384-8
- Khiabani HZ, Bramness JG, Bjørneboe A, Mørland J. Relationship between THC concentration in blood and impairment in apprehended drivers. *Traffic Inj Prev.* 2006;7:111-116
- Lehman W, Simpson D, 1992. "Employee Substance Use and On-the-Job Behaviors." *Journal of Applied Psychology* 77 (3): 309-21

- Leirer VO, Yesavage JA, Morrow DG. Marijuana, aging, and task difficulty effects on pilot performance. *Aviat Space Environ Med* 1989; 60:1145-52
- Lewis MF, Ferraro DP, Mertens HW, Steen JA. Interaction between marijuana and altitude on a complex behavioural task in baboons. FAA, Office of Aviation Medicine FAA-AM-75-6, 1975
- Lammers SM, Soe-Agnie SE, de Haan HA, Bakkum GA, Pomp ER, Nijman HJ. Substance use and criminality: a review. *Tijdschr Psychiatr*. 2014;56(1):32-9
- Laumon B, Gadegbeku B, Martin JL, Biecheler MB; SAM Group. Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study. *BMJ*. 2005 Dec 10;331(7529):1371
- Lewis RJ, Cooper SP. 1989. "Alcohol, Other Drugs, and Fatal Work Injuries." *Journal of Occupational Medicine* 31 (1): 23–8
- Liguori A, Gatto CP, Jarrett DB. Separate and combined effects of marijuana and alcohol on mood, equilibrium and simulated driving. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002 Oct;163(3-4):399-405
- Lynskey MT, Hall W. The effects of adolescent cannabis use on educational attainment: a review. *Addiction*. 2000 Nov;95(11):1621-30
- Lynskey MT, Coffey C, Degenhardt L, Carlin JB, Patton G. A longitudinal study of the effects of adolescent cannabis use on high school completion. *Addiction*. 2003 May;98(5):685-92
- McCaffrey DF, Pacula RL, Han B, Ellickson P. Marijuana use and high school dropout: the influence of unobservables. *Health Econ*. 2010 Nov;19(11):1281-99
- McDonald J, Schleifer L, Richards JB, de Wit H. Effects of THC on behavioral measures of impulsivity in humans. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Jul;28(7):1356-65. Epub 2003 Apr 30
- Meacham MP, Janowsky DS, Blaine JD, Bozetti LP, Schoor M. Letter: effects of marijuana on flying ability. *JAMA* 1974; 230:1258
- Ménétreay A, Augsburger M, Favrat B, Assessment of driving capability through the use of clinical and psychomotor tests in relation to blood cannabinoids levels. *J Anal Toxicol*. 2005;29:327-338
- Moll van Charante A, Mulder PG. 1990. "Perceptual Acuity and the Risk of Industrial Accidents." *American Journal of Epidemiology* 131 (4): 652–63
- National Research Council. 1994. *Under the Influence? Drugs and the American Work Force*. Washington, DC: National Academy Press
- NIDA teaching packets, 2007 (<http://drugabuse.gov/pubs/Teaching/default.html>)
- Normand J, Salyards SD, Mahoney J. 1990. "An Evaluation of Preemployment Drug Testing." *Journal of Applied Psychology* 75 (6): 629–39
- Mollica R, Serpelloni G e gruppo di lavoro Progetto DTLR, Cannabis e mondo del lavoro: lavoratori con mansioni a rischio, in Serpelloni G, Diana M, Gomma M, Rimondo C (a cura di) Cannabis e danni alla salute, Dipartimento Politiche Antidroga – PCM, 2011
- O’Kane CJ, Tutt DC, Bauer LA. Cannabis and driving: a new perspective. *Emerg Med (Fremantle)*. 2002 Sep;14(3):296-303. Review
- Pedersen W, Skardhamar T. Cannabis and crime: findings from a longitudinal study. *Addiction*. 2010 Jan;105(1):109-18

- Phillips JA, Holland MG, Baldwin CC, Meulleveld LG, Mueller KL, Perkison B, Upfal M, Dreger M, Marijuana in the Workplace: Guidance for Occupational Health Professionals and Employers, *Workplace Health Saf.* 2015 Apr;63(4):139-64
- Pollock ES, Franklin GM, Fulton-Kehoe DM, Chowdhury R. 1998. "Risk of Job-Related Injury among Construction Laborers with a Diagnosis of Substance Abuse." *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 40 (6): 573–83
- Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:909–915
- Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento Politiche Antidroga, Relazione Annuale al Parlamento 2010 sull'uso di sostanze stupefacenti e sulle tossicodipendenze in Italia: dati relativi all'anno 2009
- Ramaekers JG1, Berghaus G, van Laar M, Drummer OH, Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug Alcohol Depend.* 2004 Feb 7;73(2):109-19
- Ramaekers JG, Kauert G, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E, Moeller MR. High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology.* 2006a;31:2296–2303
- Ramaekers JG, Moeller MR, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E, Kauert G. Cognition and motor control as a function of Delta(9)-THC concentration in serum and oral fluid: limits of impairment. *Drug Alcohol Depend.* 2006b;85:114–122
- Reingle Gonzalez JM, Salas-Wright CP, Connell NM, Jetelina KK, Clipper SJ, Businelle MS. The long-term effects of school dropout and GED attainment on substance use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 2016 Jan 1;158:60-6
- Risè C, Effetti dell'uso di cannabis nella scuola, in Serpelloni G, Diana M, Gomma M, Rimondo C (a cura di), Cannabis e danni alla salute, Dipartimento Politiche Antidroga – PCM, 2011
- Samhsa, National survey on drug use and health, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, 2007 (<http://oas.samhsa.gov/nhsda.htm#NHSDAinfo>)
- Samhsa 1999. Worker Drug Use and Workplace Policies and Programs: Results from the 1994 and 1997 Household Survey, DHHS Publication no. (SMA) 99-3252. Rockville, MD
- Scafato E, Gandini C, Galluzzo L, Rossi A, Ghirini S per il gruppo di lavoro CSDA, Rapporti ISTI/SAN 11/4 Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia, 2011
- Serpelloni G, Diana M, Gomma M, Rimondo C (a cura di) Cannabis e danni alla salute, Dipartimento Politiche Antidroga - PCM, 2011
- Sexton BF, Tunbridge RJ, Brook-Carter N, Jackson PG, Wright K, Stark MM, Englehart K, The influence of cannabis on driving, TRL Report 477, 2000
- Sexton BF, Tunbridge RJ, Board A, Jackson PG, The influence of cannabis and alcohol on driving, Summary of TRL Report TRL543, 2002
- Sharma S, Sharma G, Barkataki B. Substance use and criminality among juveniles-under-enquiry in New Delhi. *Indian J Psychiatry.* 2016 Apr-Jun;58(2):178-82
- Solowij N, Battisti R. The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Curr Drug Abuse Rev.* 2008 Jan;1(1):81-98. Review
- van Ours JC, Williams J. Why parents worry: initiation into cannabis use by youth and their educational attainment. *J Health Econ.* 2009 Jan;28(1):132-42

Wadsworth EJ, Moss SC, Simpson SA, Smith AP. Cannabis use, cognitive performance and mood in a sample of workers. *J Psychopharmacol.* 2006 Jan;20(1):14-23

Zwerling CJR, Orav JE, 1990. “The Efficacy of Preemployment Drug Screening for Marijuana and Cocaine in Predicting Employment Outcome.” *Journal of the American Medical Association* 264 (20): 2639–43

7. L'uso medico dei cannabinoidi sintetici

L'uso medico della cannabis nella storia

L'uso dei derivati della cannabis, sia a scopo ricreazionale sia medico, è praticato da migliaia di anni. Tra il 2700 e il 2000 a.C., la cannabis veniva utilizzata in Cina per trattare i dolori reumatici e altri disturbi di diversa natura, mentre in India e in America Centrale, oltre ad essere impiegata nella medicina tradizionale, essa ricopriva un importante ruolo religioso (Adams IB et al., 1996). Essa veniva descritta come medicinale efficace per numerose indicazioni terapeutiche ma già se ne conoscevano gli effetti collaterali. Negli scritti si consiglia di “usarla con cautela” perché dosi eccessive “facevano vedere demoni o provocavano allucinazioni” e “rendevano il passo barcollante” (Adams IB et al., 1996). Inoltre, è fatto risalire a secoli fa l'impiego della cannabis anche per il trattamento di malattie autoimmuni, come l'artrite reumatoide (Katz D et al., 2016). E' solo nel diciannovesimo secolo che in Europa si registra la vera e propria scoperta scientifica della cannabis potenzialmente utile per scopi terapeutici (O'Shaughnessy WB, 1839).

I principali cannabinoidi presenti nella pianta: THC e CBD

Come menzionato precedentemente, il principale principio attivo della cannabis è il Δ^9 -tetraidrocannabinolo (THC). Tuttavia, sono stati isolati dalla cannabis oltre 60 cannabinoidi e diversi altri componenti non-cannabinoidi biologicamente attivi (Burns TL et al., 2006). L'assunzione della pianta di cannabis o di suoi derivati ed estratti, dunque, equivale all'assunzione contemporanea di tutti questi fitocannabinoidi e di altre sostanze chimiche. Gli effetti ad essi associati possono essere molteplici e più o meno tossici per l'organismo, come descritto nei capitoli precedenti. Oltre al THC, l'altra principale molecola attiva presente nella cannabis è il cannabidiolo (CBD). Mentre il THC è stato dimostrato essere il principale costituente

psicoattivo della cannabis in grado di slantizzare psicosi latenti, il CBD, al contrario, non induce effetti psicotici e sembra avere proprietà protettive, antipsicotiche, come a controbilanciare alcuni degli effetti del THC (Morgan CJA et al., 2008). Le varietà di cannabis disponibili sul mercato illecito negli ultimi anni hanno visto aumentare notevolmente le percentuali di THC, a discapito di quelle del CBD (Serpelloni G, 2014). Si è assistito infatti ad un aumento della potenza della cannabis dal punto di vista degli effetti psicotropici esilaranti dei prodotti, fino ad arrivare ad una varietà di cannabis disponibile sul mercato illecito, denominata “skunk”, che ha portato le percentuali di THC dal 3-4% al 12-18%, a fronte di percentuali di CBD dell’1,5% circa (Niesink RJ et al., 2015; Cascini F et al., 2012). La conseguenza è un aumento del rischio di sviluppare psicosi, come osservato in alcuni utilizzatori di questa specie di cannabis definita “molto potente” (Serpelloni G, 2014; Di Forti M et al., 2009).

Numerosi studi sperimentali e diverse dichiarazioni aneddotiche supportano l’ipotesi dell’uso terapeutico della cannabis fumata. Alcuni sostengono che l’erba della cannabis non provochi danni nell’organismo ma costituisca un efficace metodo terapeutico. Per questo motivo dovrebbe essere resa accessibile a numerose tipologie di malati (<http://cannabisterapeutica.it/>). Tuttavia, già da tempo la Food and Drug Administration (2006), l’organo statunitense deputato al controllo sui farmaci, ha espresso un parere molto netto sull’argomento: *“la cannabis è una sostanza che non ha un uso medico accettato secondo le procedure standard di approvazione dei farmaci. Non possiede un profilo di sicurezza accettabile nemmeno sotto stretta supervisione medica e possiede un potenziale di generare dipendenza”*. La cannabis, dunque, è inserita nella tabella delle sostanze controllate negli Stati Uniti (Schedule I del Controlled Substances Act); in Italia, la cannabis è inserita in Tabella II delle Sostanze Stupefacenti (DL 20.03.2014, n. 36). A livello internazionale, la cannabis è considerata sostanza sotto controllo secondo le Convenzioni ONU del 1961, del 1971 e del 1988.

Per altro, il fumo di cannabis porta con sé tutte le conseguenze negative degli effetti tossici associati all’inalazione dei sottoprodotti che si producono durante la pirolisi nel processo di combustione della sigaretta, causando gravi danno all’organismo (SIF, 1995).

Infine, lo studio di Davis MP (2016) ha evidenziato che il fumo di cannabis può contenere Aspergilloso. Pertanto, ciò può avere delle ripercussioni molto importanti sulla salute dei pazienti che usano cannabis a scopo terapeutico, soprattutto per coloro che soffrono di immunosoppressione (Davis MP, 2016).

Proprietà terapeutiche dei derivati della cannabis

Il sistema endocannabinoide è coinvolto in diverse funzioni del nostro organismo, quali appetito, spasticità muscolare, attività analgesica (sinergia con gli oppioidi endogeni), memoria, proprietà anticonvulsivanti, azione vasodilatatoria e ipotensiva, regolazione dei processi riproduttivi, regolazione della risposta immunitaria (Mechoulam R et al., 2012; Pacher P et al., 2006; Di Marzo V et al., 2004; Wilson RI et al., 2002).

Gli endocannabinoidi vengono prodotti in condizioni fisiologiche per modulare azioni sia a livello del sistema nervoso centrale che periferico. Negli ultimi anni, si sono sviluppate numerose ricerche per comprendere il meccanismo d'azione dei derivati della cannabis ai quali sono seguiti studi sulla farmacologia e la fisiologia del sistema endocannabinoide. Studi clinici hanno mostrato l'utilità terapeutica di alcuni cannabinoidi ma attualmente le uniche indicazioni per le quali dei cannabinoidi sono approvati come farmaci in alcuni Paesi, sono il trattamento della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia, la stimolazione dell'appetito in pazienti con anoressia correlata all'AIDS e la spasticità da sclerosi multipla. L'uso terapeutico della cannabis, dei suoi estratti o di analoghi cannabinoidi esogeni è infatti limitato dagli effetti psicotropici ad essi correlati e al loro potenziale di sviluppare abuso negli assuntori (Pryce B et al., 2005).

I principali cannabinoidi sintetici studiati per un utilizzo medico

Sono varie le norme giuridiche che riconoscono l'uso medico della cannabis in diversi Paesi. A tal proposito, è opportuno ricordare che in Italia è previsto l'utilizzo di sostanze stupefacenti e psicotrope ad uso medico, con attività terapeutica dimostrata, quali oppiacei, barbiturici, benzodiazepine, amfetaminici. Per quanto riguarda i derivati della cannabis, nel 2006, il Ministero della Salute, con un'ordinanza, consentiva l'importazione di cannabinoidi sintetici a scopo terapeutico, in

mancanza di alternative medicinali, per quei pazienti che non rispondono alle terapie convenzionali, seguendo le previsioni dell'art. 2 del DM 11.02.1997 (Importazione di specialità medicinali registrate all'estero). Attualmente, infatti, i cannabinoidi non sono presenti sul mercato italiano quali terapie.

Il THC risulta disponibile come preparazione per uso orale o spray (Sativex®, Bedrocan®, Cannador®). Il Sativex® è una preparazione farmaceutica ottenuta direttamente dalla pianta di cannabis e contenente una composizione standardizzata di THC e cannabidiolo (CBD) in rapporto 1:1 (Whittle BA et al., 2004). Un'altra preparazione in fase sperimentale è il Cannador® per il quale questo rapporto è di 2:1 (Bowling AC et al., 2012).

Il dronabinol, invece, è il nome non proprietario del THC e il corrispondente prodotto di sintesi è commercializzato in Germania, Olanda e negli USA con il nome Marinol® (Banner Pharmacaps, Inc., 2016).

Oltre a preparati di cannabis e THC, sono stati sviluppati anche altri preparati farmaceutici contenenti diversi cannabinoidi. Un esempio è il nabilone (Cesamet®) che rappresenta un analogo sintetico del THC. E' una molecola in grado di attivare i recettori CB1 ed è disponibile in commercio per il trattamento dell'emesi, in alcuni Paesi quali Canada, USA, Gran Bretagna, Irlanda e Messico (Valeant Pharmaceuticals International, 2006).

Oltre alle preparazioni citate e ampiamente usate nella sperimentazione clinica, sono in fase di ricerca anche altri prodotti di natura sintetica. L'acido ajulemico ed il Δ 8-tetraidrocannabinolo sono due cannabinoidi a struttura molto simile a quella del THC; il levonantradol e la benzopiranoperidina sono altri due cannabinoidi sintetici molto studiati, che si discostano maggiormente dalla struttura del THC. Tra gli agonisti dei recettori CB1, inoltre, si annoverano numerosi composti di sintesi in fase di caratterizzazione sperimentale (Gerra G et al., 2011).

I derivati della cannabis hanno numerose potenzialità terapeutiche, come illustrato in Tabella 1. Alcune indicazioni terapeutiche sono state adeguatamente esplorate, altre sono in corso di sperimentazione clinica. In Tabella 1 vengono citate, inoltre, alcune indicazioni che rispondono a delle ipotesi di meccanismo, rappresentando un potenziale terapeutico privo però di evidenze scientifiche, allo stato attuale della ricerca.

Tabella 1 - Potenziali campi di utilizzo terapeutico della cannabis (Bosco O et al., 2011).

Indicazioni accettate (*)	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea e vomito in chemioterapia • Stimolazione dell'appetito nei pazienti con anoressia • AIDS-correlata • Spasticità dovuta a sclerosi multipla
Indicazioni in corso di studio	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia del dolore • Sclerosi multipla • Glaucoma • Malattie psichiatriche • Traumi cerebrali/Ictus • Sindrome di Tourette • Glioblastomi • Artrite reumatoide • Malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn, colite ulcerosa) • Epilessia • Disturbi del sonno • Disturbi della vescica • Asma bronchiale
Altre potenziali indicazioni	<ul style="list-style-type: none"> • Allergie • Patologie tumorali • Malattie autoimmuni (lupus eritematoso) • Malattie neurodegenerative (morbo di Alzheimer, corea di Huntington, morbo di Parkinson) • Patologie cardiovascolari (aterosclerosi, ipertensione arteriosa) • Sindromi ansioso-depressive • Spasticità nelle lesioni midollari (tetraplegia, paraplegia) • Prurito

(*) in alcuni paesi nel mondo.

Le principali indicazioni di uso dei farmaci contenenti cannabinoidi sono essenzialmente quelle relative ai disturbi associati alla chemioterapia, quali nausea e vomito, in pazienti che non rispondono alle terapie antiemetiche convenzionali, e quelle per la stimolazione dell'appetito in pazienti con AIDS, i quali spesso soffrono di anoressia con conseguente perdita di peso corporeo (Bosco O et al., 2011).

Gestione degli effetti della chemioterapia

Sulla base di esperienze aneddotiche di pazienti che riferivano che l'inalazione di derivati della cannabis li aiutava a controllare la nausea e il vomito causati dalla

chemioterapia, sono stati eseguiti studi clinici controllati, nei quali l'efficacia antiemetica dei cannabinoidi veniva messa a confronto con quella dei farmaci convenzionali o di un placebo. Una revisione sistematica della letteratura, pubblicata sul *British Medical Journal*, ha passato in rassegna tutti gli studi scientifici sull'argomento e ne ha selezionati trenta pubblicati tra il 1975 e il 1997, coinvolgenti quasi millequattrocento pazienti (Tramèr ML et al., 2001). I risultati della revisione hanno evidenziato che l'efficacia antiemetica di cannabinoidi quali il THC, il nabilone o il levonantradol, è risultata leggermente superiore a quella dei farmaci convenzionali (proclorperazina, metoclopramide, clorpromazina, tietilperazina, aloperidolo, domperidone e alizapride). Negli studi cross-over, inoltre, i cannabinoidi erano preferiti agli altri farmaci. Per contro, numerosi pazienti che ricevevano cannabinoidi dovevano interrompere il trattamento per via del manifestarsi di effetti collaterali (Tramèr ML et al., 2001).

La meta-analisi di Rocha et al. (2008) ha valutato 13 studi clinici randomizzati. Cinque hanno incluso il dronabinol, sei il nabilone e 2 hanno incluso il levonantradolo. Dieci trial hanno utilizzato la proclorperazina come elemento di comparazione; i rimanenti hanno usato alizapride, clorpromazina o domperidone. L'efficacia antiemetica del dronabinol è stata dimostrata con significatività statistica sull'elemento di comparazione ($P = 0.03$, $NNT = 3,4$). La differenza nell'efficacia antiemetica con il nabilone o il levonantradolo rispetto ai controlli, invece, non è risultata statisticamente significativa ($P = 0,21$ e $P = 0,60$ rispettivamente). Da evidenziare che da entrambe le review sopra citate è emerso che i pazienti sembrano gradire i "benefici" effetti collaterali del dronabinol: sedazione, sensazione di "high", sonnolenza) (Tramer MR et al., 2001; Rocha FM et al., 2008). Questi effetti collaterali sembrerebbero fornire sollievo durante la ricezione della chemioterapia. Inoltre, poiché gli effetti collaterali della chemioterapia hanno un forte impatto sulla qualità di vita del paziente e gli possono provocare grandi disagi, i pazienti sembrerebbero comunque preferire gli effetti collaterali del farmaco piuttosto che quelli dei farmaci convenzionali, meno efficaci nel prevenire e alleviare tali effetti collaterali. Nonostante queste prime evidenze, la review di Tafelski S et al. (2011) ha analizzato sei revisioni sistematiche di casi clinici randomizzati controllati che valutavano l'uso farmaceutico dei cannabinoidi dronabinolo, levonantradolo, nabilone e l'estratto

della pianta (Sativex) rispetto al placebo o ad antiemetici convenzionali per gli effetti della chemioterapia (Whiting PF et al., 2015; Smith LA, et al., 2015; Van Den Elsen GA et al., 2014; Phillips RS et al., 2010; Machado Rocha FC et al., 2008; Tramer MR et al., 2001). La comparazione ha messo chiaramente in luce che l'efficacia dei cannabinoidi rispetto al placebo o agli antiemetici convenzionali era limitata. Sono stati evidenziati anche alcuni casi di mancata tolleranza o sicurezza dei farmaci cannabinoidi rispetto agli altri. Gli autori concludono, quindi, sostenendo che avendo già a disposizione antiemetici sicuri ed efficaci, i cannabinoidi non possono essere raccomandati come scelta terapeutica primaria (Tafelski S et al., 2016). Infine, May MB et al. (2014) suggeriscono che sono necessarie ulteriori ricerche per identificare la dose più appropriata, la forma di dosaggio, le interazioni farmacologiche e i problemi di sicurezza legati all'utilizzo del dronabinol nella gestione degli effetti della chemioterapia.

La stimolazione dell'appetito

La stimolazione dell'appetito è una delle esperienze più comuni sperimentate dagli utilizzatori di cannabis e diversi studi clinici controllati condotti negli anni '90 hanno testato, in pazienti HIV positivi, l'efficacia del dronabinol nella stimolazione dell'appetito (Gorter R et al., 1992). La FDA ne ha autorizzato l'uso quale "stimolante per l'appetito nei pazienti con perdita di peso AIDS-correlata" già a partire dal 1992; il farmaco è stato successivamente registrato, con questa specifica indicazione, anche in alcuni Paesi europei. Attualmente, tale indicazione ha perso importanza, almeno nei paesi industrializzati, vista la diminuzione dei casi di AIDS e della cachessia correlata, a seguito della disponibilità di terapie antiretrovirali efficaci (UNAIDS, 2016; CDC, 2015).

Riduzione del dolore

Come discusso precedentemente, la cannabis è stata utilizzata nella medicina tradizionale anche per i suoi effetti analgesici. Più recentemente, le proprietà antidolorifiche dei cannabinoidi sono state dimostrate in vari modelli animali ed in studi clinici (Clapper JR et al., 2010). Una rassegna della letteratura pubblicata sul British Medical Journal riguardante gli effetti analgesici dei cannabinoidi (Campbell FA et al., 2001) ha analizzato studi clinici randomizzati controllati con pazienti affetti da

dolore acuto, cronico o correlato alla presenza di tumori. Dai risultati è emerso che i cannabinoidi non mostravano un'efficacia superiore alla codeina nel controllo del dolore e che l'utilizzo era ulteriormente limitato da effetti depressivi che si manifestavano sul Sistema Nervoso Centrale (Campbell FA et al., 2001). Pertanto, nonostante l'analgesia indotta dai cannabinoidi sia riconosciuta efficace su modelli animali, le evidenze di efficacia sull'uomo sono ancora piuttosto contrastanti. Infatti, alcuni studi clinici che coinvolgevano pazienti con dolori di tipo neuropatico (es. sclerosi multipla, neuropatie, fibromialgia) hanno prodotto risultati positivi (Martin-Sanchez E et al., 2009). Tuttavia, studi che misuravano l'efficacia dei cannabinoidi per il trattamento del dolore acuto (es. dolore post-operatorio), hanno generato prevalentemente risultati negativi (Hazekamp A et al., 2010). Altre potenziali indicazioni possono essere la terapia del dolore tumorale (Guzman M, 2003), dove oltre all'effetto antalgico vi può essere un effetto positivo sull'appetito, con riduzione della nausea da chemioterapia ed il trattamento del dolore muscolo-scheletrico. Anche il trattamento dell'emicrania può essere un'indicazione per l'uso di cannabis terapeutica (Russo E, 1998), ma sono ancora necessari studi clinici controllati per valutarne l'effettiva efficacia. E' stata condotta una ricerca sistematica, fino ad aprile 2015, su studi randomizzati e controllati con una durata di almeno 2 settimane e almeno dieci pazienti che assumevano cannabis sotto forma di erba o cannabinoidi sintetici per combattere sindrome fibromialgica, osteoartrite, dolore spinale cronico e dolore da artrite reumatoide (Fitzcharles MA et al., 2016). Gli esiti hanno registrato una riduzione del dolore, ma anche disturbi del sonno, stanchezza e limitazioni della qualità della vita, casi di drop out a causa degli effetti collaterali sia per l'intolleranza alle sostanze, sia per la sicurezza della loro assunzione. In nessuno degli studi, né i cannabinoidi né la pianta di cannabis hanno dimostrato una particolare superiorità rispetto al placebo o all'amitriptilina (Ware MA et al., 2010; Skrabek RQ et al., 2008; Blake DR et al., 2006; Pinsger M et al., 2006). Attualmente, quindi, non pare ci siano prove sufficienti per raccomandare l'uso di eventuali preparati cannabinoidi per la gestione dei sintomi nei pazienti con dolore cronico associato a malattie reumatiche (Fitzcharles MA et al., 2016).

Riduzione dei sintomi di spasticità nei malati con sclerosi multipla

Alcuni studi hanno evidenziato un possibile ruolo del THC in pazienti con spasticità legata a sclerosi multipla. Una revisione della letteratura pubblicata sulla rivista BMC Neurology (Lakhan SE et al., 2009) ha analizzato i dati delle pubblicazioni relative a studi clinici randomizzati sull'uso di preparazioni contenenti THC e CBD per il trattamento della spasticità, pubblicati nel periodo 2002-2007. Sei studi corrispondevano ai criteri di ricerca, per un totale di 481 pazienti affetti da sclerosi multipla, ai quali era stata somministrata una combinazione di estratti di THC e CBD. I risultati evidenziavano un beneficio terapeutico nell'alleviare i sintomi di spasticità nei malati di sclerosi multipla, ma che questo beneficio poteva essere accompagnato da effetti collaterali più o meno marcati, anche in funzione della dose di trattamento somministrata. La valutazione soggettiva dei pazienti evidenziava un miglioramento della spasticità, della qualità del sonno e del dolore (Grant I et al., 2016; Thaera GM et al., 2009). Alcune evidenze, inoltre, indicano che i cannabinoidi sarebbero in grado di produrre degli effetti neuroprotettivi e antiinfiammatori, rallentando i processi degenerativi della sclerosi e di altre malattie degenerative (Pryce G et al., 2003). Tuttavia, Smith PF (2010) sostiene che gli studi clinici disponibili, nonostante evidenzino lievi effetti collaterali associati all'uso di preparati, durano solitamente pochi mesi ed è possibile che un uso a lungo termine possa determinare altri effetti collaterali. Motivi che possono essere di preoccupazione soprattutto per l'uso dei cannabinoidi terapeutici negli adolescenti, nei soggetti predisposti a psicosi e nelle donne in gravidanza (Smith PF, 2010).

Trattamento delle patologie degenerative

Evidenze scientifiche indicano che i cannabinoidi potrebbero essere utili nel trattamento del morbo di Parkinson, attraverso l'inibizione dell'azione eccitatoria del neurotrasmettitore glutammato, contrastando così i danni ossidativi che si manifestano a livello dei neuroni. L'effetto inibitorio dei cannabinoidi su specie reattive dell'ossigeno, sulla tossicità del glutammato e su fattori di necrosi tumorale, suggeriscono una loro potenziale azione neuroprotettiva (Croxford JL, 2003). Il morbo di Parkinson è caratterizzato dalla progressiva perdita di neuroni dopaminergici nell'area nigrostriatale, portando a disturbi di tipo motorio e cognitivo. Uno studio

ha investigato il meccanismo molecolare con cui un agonista dei cannabinoidi, non selettivo, era in grado di proteggere i neuroni di questa area cerebrale da neurotossicità e neuroinfiammazione, in modello animale (topo) (Price DA et al., 2009).

Un altro disturbo neurodegenerativo è la malattia di Huntington. Uno studio pilota randomizzato, su 44 pazienti affetti da questa malattia, ha evidenziato che il trattamento con nabilone era sicuro e ben tollerato, senza la manifestazione di episodi psicotici, suggerendo la possibilità di svolgere studi con il nabilone più ampi e lunghi per questa malattia (Curtis et al., 2009).

Dunque, le proprietà antiossidanti, antiglutamatergiche e antiinfiammatorie dovute all'azione dei cannabinoidi, rende questi ultimi di interesse per lo studio di molecole in grado di intervenire sul trattamento di rilevanti patologie neurodegenerative quali il morbo di Alzheimer, la sclerosi multipla, il morbo di Huntington e la sclerosi laterale amiotrofica (Romero J et al., 2009). In particolare, studi recenti riportano l'esplorazione delle potenzialità terapeutiche del cannabidiolo (CBD) nella prevenzione e trattamento delle principali patologie neurodegenerative. Sembra infatti che il CBD sia in grado di proteggere le cellule neuronali e non neuronali da una serie di agenti che inducono tossicità, come i β -amilodi, la 6-idrossidopamina o il glutammato, che sono considerati essere alla base di malattie come il Parkinson e l'Alzheimer. Le attività antiinfiammatorie e neuroprotettive del CBD sembrano essere in parte associata alle sue proprietà antiossidanti, dovute alla presenza di due gruppi ossidrilici nella struttura chimica, e in parte a meccanismi molecolari non ancora del tutto noti, rappresentando una sfida per studi futuri e potenziali prospettive terapeutiche (Iuvone T et al., 2009).

Trattamento dell'epilessia

Il CBD è stato studiato anche per il suo potenziale terapeutico nel trattamento dell'epilessia. Sono stati pubblicati cinque clinical trials controllati sull'uso di questo cannabinoide in pazienti affetti da questa patologia (Devinsky O et al., 2016; Tremblay B et al., 1990; Cunha JM et al., 1980; Mechoulam R et al., 1987). Al termine del trattamento, in 2 casi, i pazienti non mostravano più alcun episodio di convulsione, in 2 casi le convulsioni erano regredite e in un caso non era stato registrato alcun miglioramento. Gli studi avevano riportato anche l'assenza di tossicità

del CBD nei pazienti cui era stato somministrato. Nonostante i limitati casi studiati, questi risultati e quelli provenienti da altri studi per l'impiego terapeutico del CBD, fanno del cannabinoide un papabile candidato per lo sviluppo dei farmaci per il controllo dell'epilessia (Fasinu PS et al., 2016). Negli ultimi anni, è emerso anche un pubblico interesse per l'uso di cannabis a scopo medico per il trattamento dell'epilessia dell'infanzia (Filloux FM, 2015). Una recensione molto approfondita sull'uso della cannabis per il trattamento delle malattie neurologiche è stata pubblicata su *Neurology* (Koppel BS et al., 2014). Gli autori si sono concentrati sulle seguenti condizioni neurologiche: in pazienti con sclerosi multipla, spasticità, dolore centrale e spasmi dolorosi, disfunzioni vescicali, movimenti involontari; in altri pazienti, disturbi del movimento, epilessia. La conclusione generale di questa review sistematica è che vi sarebbero davvero pochi dati di qualità per supportare l'uso di cannabis in qualsiasi condizione neurologica diversa dal trattamento della spasticità nella sclerosi multipla, men che meno sui bambini (Koppel BS et al., 2014).

Trattamento del glaucoma

Il glaucoma è una patologia che dipende dalla pressione intraoculare per la quale, ad oggi, non esistono cure farmacologiche efficaci e che può portare alla cecità (Casson RJ et al., 2012; Foster PJ et al., 2002). A partire dagli anni '70, è stata riportata la capacità del THC di diminuire la pressione intraoculare, rappresentando un potenziale terapeutico per il trattamento del glaucoma. Da queste prime osservazioni sono stati condotti numerosi studi per confermare l'efficacia di diversi cannabinoidi quali THC, CBD, cannabigerolo e cannabinoidi sintetici nel ridurre la pressione intraoculare quando somministrati per via sistemica o topica. Il THC potrebbe inoltre aumentare la circolazione sanguigna nella retina, come dimostrato da Plange et al. (2007), ed avere quindi un potenziale neuroprotettivo e terapeutico nelle malattie della retina (Kokona D et al., 2016). A sostegno di ciò, anche Schwitzer T et al. (2016) sostengono l'uso di cannabinoidi sintetici come nuovi farmaci neuroprotettivi per prevenire e curare le malattie della retina in quanto il sistema cannabinoide risulta essere coinvolto nelle fasi di trasformazione della retina e nella

neurotrasmissione, neuroplasticità e neuroprotezione retinale (Schwitzer T et al., 2016).

Tuttavia, alcuni autori (Novack GD, 2016; Tomida I et al., 2006) hanno successivamente dimostrato che mentre la cannabis ad uso terapeutico sembra avere effettivamente la capacità di ridurre la pressione intraoculare, sono stati osservati anche effetti cardiovascolari e neurologici legati all'assunzione di questa sostanza, in grado di ridurre l'effetto benefico sulla pressione intraoculare (Novack GD, 2016). Tuttavia, l'effetto dell'assunzione di THC sembrerebbe sintomatico e di breve durata (Novack GD, 2016).

Trattamento dei disturbi psichiatrici

Dati recenti ipotizzano che molecole in grado di stimolare il sistema endocannabinoide potrebbero avere un potenziale interesse nel trattamento di disturbi psichiatrici come l'ansia, la depressione e le dipendenze. Alcune molecole di sintesi in grado di interferire con i livelli degli endocannabinoidi possono avere un potenziale per il trattamento della dipendenza dalla cannabis stessa (Clapper JR et al., 2009) o nel trattamento di ansia e depressione (Piomelli D et al., 2006) ma ad oggi sono disponibili solo pochi studi in merito. Alcuni pazienti affetti da disturbo bipolare che usano cannabis, riportano che questa sostanza sia in grado di alleviare sintomi quali depressione e manie. Altri studi, inoltre, si sono occupati di verificare l'azione antipsicotica nel trattamento di pazienti affetti da schizofrenia (Fasinu PS et al., 2016; Leweke et al., 2007). Alcune ricerche hanno evidenziato che le psicosi associate alla cannabis sono meno frequenti nei fumatori di cannabis con contenuto di CBD superiore al THC (Morgan CJA, 2008). Il CBD sembra migliorare la funzione cognitiva ed essere di beneficio per i pazienti con schizofrenia per cui la compromissione cognitiva risulta essere il deficit maggiore (Morgan CJ et al., 2010): è stato infatti dimostrato che il CBD, in studi clinici e di laboratorio, allevia i sintomi della schizofrenia (Leweke FM et al., 2012). A tal proposito, una recente review di Fakhoury M (2016) sul potenziale antipsicotico del CBD ha evidenziato che il CBD possiede proprietà antipsicotiche che possono efficacemente essere impiegate nel trattamento della schizofrenia (Zuardi AW et al, 2012; Iseger TA et al., 2015). Rispetto ad altri cannabinoidi noti, il CBD mostra efficienza antipsicotica maggiore

ed è associato ad effetti collaterali limitati e con bassa tossicità nell'uomo e negli animali (Bergamaschi MM et al., 2011). Il CBD ha dimostrato di comportarsi come agonista inverso dei recettori CB1 e CB2 (Thomas A et al., 2007; Pertwee RG, 2008): ciò potrebbe fornire una possibile spiegazione alla sua capacità di bloccare le psicosi indotte dal THC (Bhattacharyya S et al., 2010; Niesink RJ et al., 2013). Il CBD è stato anche studiato per comprendere il suo potenziale terapeutico nel trattamento dei disturbi d'ansia. Su modello umano, il CBD ha mostrato effetti ansiolitici in pazienti con disturbi d'ansia sociale (Bergamaschi MM et al., 2011). Per contro, la somministrazione endovenosa di solo THC produce, nei pazienti schizofrenici, un aumento di sintomi quali psicosi e disturbi cognitivi (D'Souza DC et al., 2005).

Prospettive future

Nonostante vari studi clinici dimostrino l'efficacia dell'uso di THC e di derivati del THC nel trattamento di numerose condizioni patologiche, il problema dell'elevato livello di tossicità e la potenzialità di sviluppare abuso da parte di queste molecole ne limita notevolmente l'effettivo utilizzo a scopi terapeutici (Filloux FM, 2015)(Tabella 2).

Tabella 2 - Potenziali tossicità dei farmaci a base di cannabinoidi (Filloux FM, 2015).

Tossicità generale

- Tachicardia

- Tossicità polmonare (inalazione)

- Infezione polmonare

- Inalazione associate a microorganismi

- Soppressione immunitaria

- Soppressione dei macrofagi, linfociti T

- Aumento del rilascio delle interleuchine I

- Associata assunzione di pesticidi/bioprodoti

Tossicità neurologiche e neuropsichiatriche

- Compromissione della memoria

- Compromissione a breve e lungo termine delle funzioni esecutive

- ↓ concentrazione, giudizio, attenzione, motivazione, problem solving, tempo di reazione

- Compromissione della funzione motoria

- ↓ coordinazione

- Compromissione della plasticità neurale

- Ansia, attacchi di panico

- Psicosi

Manie
 ↑ cycling nel bipolare
Depressione
Dipendenza
“Gateway drug”

Nuove linee di ricerca sono orientate verso l'individuazione di molecole in grado di modulare indirettamente il sistema endocannabinoide, piuttosto che di attivarlo direttamente, come fanno gli agonisti. Un'azione modulatoria nel sito di interesse potrebbe far perdere gli effetti indesiderati che si osservano con gli agonisti i quali, una volta somministrati, attivano in modo generalizzato tutto il sistema cannabinoide. Un'altra opportunità è quella di sviluppare in laboratorio dei cannabinoidi sintetici in grado di attivare i recettori cannabinoidi CB1 ma non in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Questo potrebbe costituire un nuovo approccio terapeutico che sfrutterebbe l'azione di queste molecole attraverso l'attivazione dei recettori espressi nel sistema periferico per trattare patologie ad esso correlate, senza però raggiungere il cervello, dove l'azione produrrebbe gli effetti psicotropici indesiderati (Gerra G et al., 2010).

Le ampie ricerche sulla struttura e sull'attività dei costituenti naturali della cannabis e sullo sviluppo dei composti sintetici con elevata potenza e stereo-selettività hanno aperto nuove possibilità di focalizzarsi sul sistema cannabinoide utilizzando agonisti selettivi per il recettore con migliorate potenzialità farmacoterapeutiche e ridotta tossicità. Queste nuove molecole consistono in agonisti che si legano direttamente ai recettori cannabinoidi e ad agenti in grado di aumentare la funzione endocannabinoide attraverso un aumento della sintesi e una riduzione della ricaptazione e la degradazione dei ligandi endogeni nei recettori dei cannabinoidi (Gerra G et al., 2010).

Secondo l'International Union of Pharmacology (Howlett AC et al., 2002), gli agonisti dei cannabinoidi possono essere suddivisi in cannabinoidi classici, non-classici, amminoalchilindoli ed eicosanoidi. Sono stati descritti una serie di nuovi composti tra cui i derivati del sulfonileteri, diarileteri (Mauler F et al., 2002) e del pirrolo (Tarzia G et al., 2003).

I cannabinoidi classici sono derivati tricyclici del dibenzopirano che sono sia composti presenti in natura nella pianta della Cannabis Sativa, oppure analoghi sintetici

di questi composti. Le forme più rappresentative sono il THC, un agonista parziale dei recettori CB1 e CB2 e principale costituente psicoattivo della cannabis, insieme al 11-idrossi-8-THC-dimetileptil (HU-210), un composto sintetico che mostra la più elevata potenza nel recettore CB1 (Howlett AC et al., 2002). I cannabinoidi classici sono in genere agonisti del CB1/CB2 anche se cambiamenti nella molecola del THC hanno portato alla sintesi di agonisti selettivi per il recettore CB2, come il composto HU-308 (Kogan NM et al., 2006; Hanus L et al., 1999).

I cannabinoidi non-classici sono analoghi sintetici del THC che mancano dell'anello del diidropirano. La forma più rappresentativa è il composto della Pfizer CP-55940, un agonista potente e completo sia per recettori CB1 che per CB2, che è stato utilizzato per caratterizzare per la prima volta il recettore CB1 (Devane WA et al., 1988; Herkenham M et al., 1990).

Gli aminoalchilindoli sono state le prime molecole non-cannabinoidi che hanno mostrato un'attività cannabimimetica (Pacheco et al., 1991). R-(+)-WIN-55,212-2 è la forma più rappresentativa e si comporta come un agonista completo sia nei recettori CB1 che nei CB2 con un'attività intrinseca più elevata per il recettore CB2. Inoltre, sono state scoperte diverse strutture chimiche e descritte come ligandi preferenziali dei recettori CB2 (Srivastava BK et al., 2009; Moore TH et al., 2008).

Gli eicosanoidi sono prototipi di endocannabinoidi, dei quali l'anandamide (un agonista parziale per entrambi i recettori cannabinoidi) e il 2-AG (un agonista completo sia dei recettori CB1 che CB2) sono i composti più rappresentativi. Sulla base della struttura dell'anandamide, minimi cambiamenti chimici hanno portato allo sviluppo degli agonisti selettivi CB1 di prima generazione, di cui R(+)-metanandamide e l'arachidonil-2'-cloroetilamidene (ACEA) sono le forme più rappresentative (Hillard CJ et al., 1999). Ad oggi queste molecole sono state testate soltanto a livello preclinico ed il loro potenziale terapeutico non è stato ancora interamente esplorato. Ci si aspetta che questa seconda ondata di cannabinoidi agonisti offra importanti vantaggi terapeutici rispetto alla prima generazione di derivati classici della cannabis.

Gli studi di laboratorio sugli animali, tuttavia, hanno chiaramente dimostrato che anche queste molecole possono mantenere il profilo di tossicità del THC. Per esempio, è stato dimostrato che agonisti dei recettori CB1 come il WIN-55,212-2 e il

CP-55940 potrebbe causare deficit locomotori, compromettere la memoria e causare potenzialmente abuso. E' risaputo, ad esempio, che nei ratti l'attivazione diretta dei recettori CB1 con CP 55,940 e WIN 55,212-2, a seconda del dosaggio, aumentano il consumo volontario di alcol (Colombo G et al., 2005; Colombo G et al., 2002), mentre il THC ripristina in modo significativo la risposta precedentemente rinforzata con la birra (McGregor IS et al., 2005). E' stato dimostrato anche che la somministrazione dell'agonista del recettore CB1, WIN 55,212-2 durante l'astinenza aumenta il consumo di alcol nel momento in cui viene resa nuovamente disponibile la sostanza alcolica (Lopez-Moreno JA et al., 2004). Alla luce della potenzialità d'abuso e degli effetti tossicologici riscontrati con questi agenti, lo sviluppo clinico delle molecole che agiscono come agonisti dei recettori CB1 resta una sfida.

Sono state sfruttate nuove possibilità con lo sviluppo di agonisti sintetici dei cannabinoidi che non attraversano la barriera emato-encefalica. Queste molecole non mostrano potenzialità di abuso e possono essere utilizzate per curare disturbi periferici, come l'infiammazione o il glaucoma (Pertwee RG, 2009). Sono stati fatti inoltre sforzi per sviluppare molecole che attivano selettivamente i recettori CB2. Infatti, questi agenti non sembrano mostrare lo stesso potenziale di abuso e la stessa tossicità degli agonisti dei cannabinoidi non selettivi o delle molecole che attivano i recettori CB1 (Pertwee RG, 2009).

Bibliografia

Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*. 1996 Nov;91(11):1585-614. Review

Akopian AN, Ruparel NB, Jeske NA, Patwardhan A, Hargreaves KM. Role of ionotropic cannabinoid receptors in peripheral antinociception and antihyperalgesia. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30(2):79-84

Banner Pharmacaps, Inc., Marinol, 2016 (<http://www.marinol.com/>)

Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, Nosarti C, CM OC, Seal M, Allen P, Mehta MA, Stone JM, Tunstall N, Giampietro V, Kapur S, Murray RM, Zuardi AW, Crippa JA, Atakan Z, McGuire PK (2010) Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology* 35:764-774

Beltramo M, Stella N, Calignano A, Lin SY, Makriyannis A, Piomelli D. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. *Science* 1997;277(5329): 1094-1097

Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA (2011) Safety and side effects of cannabidiol, a Cannabis sativa constituent. *Curr Drug Saf* 6:237-249

Bisogno T, Melck D, Bobrov MY, et al. N-acyl-dopamines: Novel synthetic CB(1) cannabinoid-receptor ligands and inhibitors of anandamide inactivation with cannabimimetic activity in vitro and in vivo. *Biochem J* 2000; 351(Pt 3): 817-824

Bosco O, Cruciani M, Seri C, Serpelloni G, L'impiego medico dei cannabinoidi esogeni, in Serpelloni G, Diana M, Gomma M, Rimondo C, Cannabis e danni alla salute, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2011

Bowling AC, Neild C, Burke J, Complementary and Alternative Medicine, Colorado Neurological Institute, 2012

Burns TL, Ineck JR. Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. *The Annals of Pharmacotherapy* 2006; 40(2): 251-260

Cadas H, Gaillet S, Beltramo M, Venance L, Piomelli D. Biosynthesis of an endogenous cannabinoid precursor in neurons and its control by calcium and cAMP. *J Neurosci* 1996;16(12): 3934-3942

Campbell FA, Tramèr MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ*. 2001 Jul 7;323(7303):13-6

Cascini F, Aiello C, Di Tanna G. Increasing delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC) content in herbal cannabis over time: systematic review and meta-analysis. *Curr Drug Abuse Rev*. 2012 Mar;5(1):32-40

Casson RJ, Chidow G, Wood J, Crowstton JG, Goldberg I, Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts, *Clinical and experimental ophthalmology*, Volume 40, Issue 4 May/June 2012 Pages 341–349

Center for Disease Control (CDC), Diagnoses of HIV Infection in the United States and Dependent Areas, 2014, 2015 Report

- Center for Medicinal Cannabis Research (CMCR), Report to the Legislature and Governor of the State of California presenting findings pursuant to SB847 which created the CMCR and provided state funding, University of California, February 2010
- Cipitelli A, Cannella N, Branconi S, et al. Increase of brain endocannabinoid anandamide levels by FAAH inhibition and alcohol abuse behaviours in the rat. *Psychopharmacol* 2008;198(4): 449-460
- Clapper JR, Magieri RA, Piomelli D. The endocannabinoid system as a target for the treatment of cannabis dependence. *Neuropharmacology* 2009; 56 (Suppl 1): 235-243
- Clapper JR, Moreno-Sanz G, Russo R, Guijarro A, Vacondio F, Duranti A, Tontini A, Sanchini S, Sciolino NR, Spradley JM, Hohmann AG, Calignano A, Mor M, Tarzia G, Piomelli D. Anandamide suppresses pain initiation through a peripheral endocannabinoid mechanism. *Nat Neurosci.* 2010 Oct;13(10):1265-70
- Colombo G, Serra S, Brunetti G, et al. Stimulation of voluntary ethanol intake by cannabinoid receptor agonists in ethanol-preferring sP rats. *Psychopharmacol* 2002; 159(2):181-187
- Colombo G, Serra S, Vacca G, Gessa GL, Carai MA. Suppression by baclofen of the stimulation of alcohol intake induced by morphine and WIN 55,212-2 in alcohol-preferring rats. *Eur J Pharmacol* 2004; 492(2-3): 189-193
- Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients, *Pharmacology*, 1980; 21:175-85
- Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature* 1996; 384 (6604): 83- 87
- Croxford JL. Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease. *CNS Drugs.* 2003;17(3):179-202
- Curtis A, Mitchell I, Patel S, Ives N, Rickards H. A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Mov Disord.* 2009 Nov 15;24(15):2254-9
- D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, Gueorguieva R, Cooper TB, Krystal JH. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol. Psychiatry* 2005;57(6):594-608
- Davis MP. Cannabinoids for Symptom Management and Cancer Therapy: The Evidence. *Natl Compr Canc Netw.* 2016 Jul;14(7):915-22
- Decreto legge 20 marzo 2014 n. 36, Disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, nonché di impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale. G.U. Serie Generale, n. 67 del 21 marzo 2014
- Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial, *Lancet Neurol* 2016; 15:270-8
- Devane WA, Dysarz FA, Johnson M, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharm* 1988; 34(5): 605-613
- Devane WA, Hanus L, Breuer A. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258, 1946-1949

- Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Reis Marques T, Handley R, Luzi S, Russo M, Paparelli A, Butt A, Stilo SA, Wiffen B, Powell J, Murray RM. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry* (2009) 195:488-491
- Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L, The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation, *Nature Reviews Drug Discovery* 3, 771-784 (September 2004)
- Dinh TP, Carpenter D, Leslie FM, et al. Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. *Proceedings of the Natl Acad Sci* 2002; 99(21): 10819-10824
- Fakhoury M, Could cannabidiol be used as an alternative to antipsychotics? *Journal of Psychiatric Research*, 2016 Sep;80:14-21
- Fasinu PS, ElSohly AM, Walker LA, Current status and prospects for cannabidiol preparations as new therapeutic agents, *Pharmacotherapy*. 2016 Jul;36(7):781-96
- FDA. US Food and Drug Administration. Inter-agency advisory regarding claims that smoked marijuana is a medicine. April 20, 2006. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006/ucm108643>
- Filloux FM, Cannabinoids for pediatric epilepsy? Up in smoke or real science? *Transl Pediatr*. 2015 Oct;4(4):271-82
- Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W, Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz*. 2016 Feb;30(1):47-61
- Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ, The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys, *Perspective, Br J Ophthalmol* 2002;86:238-242
- Gerra G, Zaimovic A, Gerra ML, Ciccocioppo R, Cippitelli A, Serpelloni G, Somaini L. Pharmacology and toxicology of Cannabis derivatives and endocannabinoid agonists. *Recent Pat CNS Drug Discov*. 2010 Jan;5(1):46-52. Review
- Gerra G, Amir Z, Gerra ML, Ciccocioppo R, Cippitelli A, Serpelloni G, Somaini L, Farmacologia e tossicologia dei derivati della cannabis e degli agonisti degli endocannabinoidi, in Serpelloni G, Diana M, Gomma M, Rimondo C, Cannabis e danni alla salute, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2011
- Giuffrida A, Beltramo M, Piomelli D. Mechanisms of endocannabinoid inactivation: Biochemistry and pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298(1): 7-14
- Gorter R; Seifried M, Volberding P. Dronabinol effects on weight in patients with HIV infection. *AIDS* 6:127, 1992
- Grant I, Atkinson JA, Gouaux B, Wilsey B, Medical Marijuana: Clearing Away the Smoke, *Open Neurol J*. 2012; 6: 18–25
- Gulyas AI, Cravatt BF, Bracey MH, et al. Segregation of two endocannabinoid-hydrolyzing enzymes into pre- and postsynaptic compartments in the rat hippocampus, cerebellum and amygdala. *Eur J of Neurosci* 2004; 20(2): 441-458
- Guzmán M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer*. 2003 Oct;3(10):745-55
- Hanus L, Breuer A, Tchilibon S, et al. HU-308: A specific agonist for CB(2), a peripheral cannabinoid receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96(25): 14228-14233
- Hanus L, Abu-Lafi S, Frideri E, et al. 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98(7): 3662-3665

- Hazekamp A, Grotenhermen F. Review on clinical studies with cannabis and cannabinoids 2005-2009. *Cannabinoids* 2010; 5 (special issue):1-21. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00397605?term=cannabis%2C+depression&rank=13>
- Herkenham M, Lynn AB, Little MD, et al. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci*1990; 87:1932-1936
- Hillard CJ, Manna S, Greenberg MJ, et al. Synthesis and characterization of potent and selective agonists of the neuronal cannabinoid receptor (CB1). *J Pharm Exp Ther* 1999; 289(3): 1427-1433
- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002; 54(2): 161-202
- <http://cannabisterapeutica.it/> aggiornato al 02.12.2016
- Iuvone T, Esposito G, De Filippis D, Scuderi C, Steardo L. Cannabidiol: A Promising Drug for Neurodegenerative Disorders? *CNS Neuroscience & Therapeutics*. Volume 15, Issue 1, pages 65–75, 2009
- Iseger TA, Bossong MG (2015) A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. *Schizophr Res* 162:153-161
- Justinova Z, Manieri Ra, Bortolato M, et al. Fatty acid amide hydrolase heightens anandamide signalling without producing reinforcing effects in primates. *Biol Psychiatry* 2008; 64(11): 930- 937
- Kaczocha M, Glaser ST, Deutsch DG. Identification of intracellular carriers for the endocannabinoid anandamide. *Proceeding Natl Acad Sci USA* 2009 Apr14; 106(15):6375
- Katz D, Katz I, Golan A., Medical cannabis - a source for a new treatment for autoimmune disease? *Harefuah*. 2016 Feb;155(2):74-8, 133
- Kogan NM, Mechoulam R, The chemistry of endocannabinoids, *Journal of endocrinological investigation*, Vol. 29, Suppl. to No. 3, 2006
- Kokona D, Georgiou PC, Kounenidakis M, Kiagiadaki F, Thermos K. Endogenous and Synthetic Cannabinoids as Therapeutics in Retinal Disease. *Neural Plast*. 2016;2016:8373020
- Koppel BS, Brust JC, Fife T, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014;82:1556-63
- Lakhan SE and Rowland M. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *BMC Neurology* 2009, 9:59 doi:10.1186/1471-2377-9-59
- Leweke FM, Koethe D, Gerth CW, Nolden BM, Schreiber D, Hänsel A, Neatby MA, Juelicher A, Hellmich M, Klosterkötter J. Cannabidiol as an antipsychotic. A double-blind, controlled clinical trial on cannabidiol vs. amisulpride in acute schizophrenia. Abstract for oral sessions / *European Psychiatry* 2007;22:S14.02
- Leweke FM, Piomelli D, Pahlisclt F, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012;2:e94
- Lopez-Moreno JA, trigo-DiazJM, Rodriguez de fonseca F, et al. Nicotine in alcohol deprivation increases alcohol operant self administration during reinstatement. *Neuropharmacol* 2004; 47(7): 1036-1044

- Machado Rocha FC, Stefano SC, De Cassia Haiek R et al (2008) Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 17:431–443
- May MB, Glode AE., Dronabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting unresponsive to antiemetics. *Cancer Manag Res.* 2016 May 12;8:49-55
- Makriyannis A, Pandarinathan L, Zvonok N, Parkkari T, Chapman L WO2009117444 (2009)
- Makriyannis A, Nikas SP, Alapafuja SO, Shukla,V: WO2009052320 (2009)
- Marinol (R) [package insert]. High Point, NC: Unimed Pharmaceuticals, Inc; 2004
- Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JL. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med.* 2009 Nov;10(8):1353-68
- Mauler F, Mittendorf J, Horvath E, De Vry J. Characterization of the diarylether sulfonylester (-)-I-3- (2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)phenyl-4,4,4-trifluoro-1-sulfonate (BAY 38-7271) as a potent cannabinoid receptor agonist with neuroprotective properties. *J of Pharmacol Experim Therapeutics* 2002; 302(1): 359-368
- McGregor IS, Dam KD, Mallet PE, Gallate JE. Delta9-THC reinstates beer- and sucrose-seeking behaviour in abstinent rats: comparison with midazolam, food deprivation and predator odour. *Alcohol Alcohol* 2005; 40(1):35-45
- Mechoulam R, Carlini E, Toward drugs derived from cannabis, *Naturwissenschaften*, 1978; 65:174-9
- Mechoulam R, Parker LA, The Endocannabinoid System and the Brain Annual Review of Psychology, Vol. 64: 21-47. First published online as a Review in Advance on July 12, 2012
- Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: A systematic review. *Lancet* 2007; 370(9584): 319-328
- Morgan CJA, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *The British Journal of Psychiatry* (2008) 192, 306–307
- Morgan CJI, Sdtafer G, Freeman TP, Curran HV. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study. *Br J Psychiatry* 2010;197:285-90
- Murnion B, Medicinal cannabis. *Aust Prescr.* 2015 Dec;38(6):212-5. Epub 2015 Dec 1
- Niesink RJ, van Laar MW (2013) Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? *Front Psychiatry* 4:130
- Niesink RJ, Rigter S, Koeter MW, Brunt TM. Potency trends of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol in cannabis in the Netherlands: 2005-15. *Addiction.* 2015 Dec;110(12):1941-50. doi: 10.1111/add.13082. Epub 2015 Sep 18
- Novack GD, Cannabinoids for treatment of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016 Mar;27(2):146-50
- O'Shaughnessy WB (1839) Case of Tetanus, Cured by a Preparation of Hemp (the Cannabis indica.), *Transactions of the Medical and Physical Society of Bengal* 8, 1838-40, 462-469
- Pacher P, Bátkai S, Kunos G, The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy, *Pharmacological Reviews* September 2006, 58 (3) 389-462

- Pertwee RG (2008) The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol* 153:199-215
- Pertwee RG. Emerging strategies for exploiting cannabinoid receptor agonists as medicine. *Br J Pharmacol* 2009; 156(3): 397- 411
- Phillips RS, Gopaul S, Gibson F et al. (2010) Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* (9):CD007786
- Pinsger M, Schimetta W, Volc D, Hiermann E, Riederer F, Pölz W (2006) [Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patients with chronic pain—a randomized controlled trial]. *Wien Klin Wochenschr* 118(11-12):327–335
- Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Rev Neurosci* 2003; 4(11): 873-884
- Piomelli D, Tarzia G, Duranti A, et al. Pharmacological profile of the selective FAAH inhibitor KDS-4103 (URB597). *CNS Drug Rev* 2006; 12(1) 21-38
- Plange N, Arend KO, Kaup M, Doehmen B, Adams H, Hendricks S, Cordes A, Huth J, Sponsel WE, Remky A. Dronabinol and retinal hemodynamics in humans. *Am. J. Ophthalmol.* 2007;143(1):173-174
- Porter AC, Sauer JM, Knierman MD, et al. Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *J Pharmacol Experim Therapeutics* 2002; 301(3): 1020-1024
- Price DA, Martinez AA, Seillier A, Koek W, Acosta Y, Fernandez E, Strong R, Lutz B, Marsicano G, Roberts JL, Giuffrida A. WIN55,212-2, a cannabinoid receptor agonist, protects against nigrostriatal cell loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci.* 2009 Jun;29(11):2177-86
- Pryce G, Ahmed Z, Hankey DJR, Jackson SJ, Croxford JL, Pocock JM, Ledent C, Petzold A, Thompson AJ, Giovannoni G, Cuzner ML, Baker D. Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis. *Brain* (2003), 126, 2191-2202
- Pryce G, Baker D. Emerging properties of cannabinoid medicines in management of multiple sclerosis. *Trends Neurosci*, 2005; 28(5): 272-276
- Rocha FM, Stefano SC, De Cassia Haiek R, Oliveira LR, Silveira DD. Therapeutic use of *Cannabis sativa* on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care.* 2008;17:431–443
- Romero J, Orgado JM. Cannabinoids and neurodegenerative diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2009 Dec;8(6):440-50
- Russo E. Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review. *Pain.* 1998 May;76(1-2):3-8
- Schwitzer T, Schwan R, Angioi-Duprez K, Giersch A, Laprevote V. The Endo-cannabinoid System in the Retina: From Physiology to Practical and Therapeutic Applications. *Neural Plast.* 2016;2016:2916732
- Serpelloni G, (a cura di), Varianti delle piante di cannabis e danni alla salute. Rassegna iconografica sulle nuove tipologie di cannabis e delle modalità di coltivazione intensive, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2014
- Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D (2008) Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain* 9(2):164–173

- Smith LA, Azariah F, Lavender VT et al. (2015) Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD009464
- Società Italiana di Farmacologia (SIF), Il punto di vista della Società Italiana di Farmacologia (SIF) sulla proposta di liberalizzazione delle "droghe leggere", Articolo apparso su *Cristianità*, 1995
- Srivastava BK, Soni R, Patel JZ, Joharapurkar A, Sadhwani N, Kshirsagar S, Mishra B, Takale V, Gupta S, Pandya P, Kapadnis P, Solanki M, Patel H, Mitra P, Jain MR, Patel PR. Hair growth stimulator property of thienyl substituted pyrazole carboxamide derivatives as a CB1 receptor antagonist with in vivo antiobesity effect. *Bioorg Med Chem Lett*. 2009 May 1;19(9):2546-50. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.03.046. Epub 2009 Mar 17
- Stella N, Schweitzer P, Piomelli D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* 1997; 388: 773-778
- Tafelski S, Häuser W, Schäfer M. Efficacy, tolerability, and safety of cannabinoids for chemotherapy-induced nausea and vomiting--a systematic review of systematic reviews. *Schmerz*. 2016 Feb;30(1):14-24
- Tarzia G, Duranti A, Tontini A, et al. Synthesis and structureactivity relationships of a series of pyrrole cannabinoid receptor agonists. *Bioorg Med Chem* 2003; 11(18): 3965-3973
- Thaera GM, Wellik KE, Carter JL, Demaerschalk BM, Wingerchuk DM. Do cannabinoids reduce multiple sclerosis-related spasticity? *Neurologist*. 2009 Nov;15(6):369-71
- Thomas A, Baillie GL, Phillips AM, Razdan RK, Ross RA, Pertwee RG (2007) Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol* 150:613-623
- Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of Sublingual Application of Cannabinoids on Intraocular Pressure: A Pilot Study. (2006) *Journal of Glaucoma* 15(5):349-353
- Tramer MR, Carroll D, Campbell FA et al (2001) Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 23:16–21
- Tremblay B, Sherman M, Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anti-convulsant. *Marijuana '90 International Conference on Cannabis and Cannabinoids*, Kolympari, Crete, July 8-11, 1990
- UN Convention Against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, 1988
- UN Convention on Psychotropic Substances, 1971
- UN Single Convention on Narcotic Drugs, 1961
- UNAIDS, Global HIV statistics, December 1st 2016
- Valeant Pharmaceuticals International, CESAMET™ (nabilone) Capsules For Oral Administration, 2006 (www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/.../018677s0111bl.pdf)
- Van Den Elsen GA, Ahmed AI, Lammers M et al (2014) Efficacy and safety of medical cannabinoids in older subjects: a systematic review. *Ageing Res Rev* 14:56–64
- Vlachov S, Stamatopoulou F, Nomikos GG, Panagis G. Enhancement of endocannabinoid neurotransmission through CB1 cannabinoid receptors counteracts the reinforcing and psychostimulant effects of cocaine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11(7): 905-923

Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y (2010) The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 10(2):604–610

Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, Keurentjes JC, Lang S, Misso K, Ryder S, Schmidtkofer S, Westwood M, Kleijnen J. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015 Jun 23-30;313(24):2456-73

Whittle BA, Guy GW: Development of cannabis-based medicines: risk, benefit and serendipity. In: *The medicinal use of cannabis and cannabinoids*. Guy GW, Whittle BA, Robson PJ (Eds). Pharmaceutical Press, London, UK (2004):427-466

Wilson RI, Nicoll RA, Endocannabinoid Signaling in the Brain, *Science* 26 Apr 2002: Vol. 296, Issue 5568, pp. 678-682

Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Bhattacharyya S, Atakan Z, Martin-Santos R, McGuire PK, Guimaraes FS (2012) A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Curr Pharm Des* 18:5131-5140

PARTE 2

POSSIBILI CONSEGUENZE SULLA SALUTE PUBBLICA E IMPATTO SOCIO-ECONOMICO DELLA LEGALIZZAZIONE

8. Le legislazioni sulla cannabis

Il sistema delle Nazioni Unite

La cannabis è stata posta sotto controllo internazionale per la prima volta dalla Second Opium Convention del 1925 (Società delle Nazioni, 1925). All'articolo 1, la cannabis era stata denominata come "canapa indiana", intendendo solo le cime essiccate o in fioritura della pianta (femmina), in quanto questi erano considerati particolarmente ricchi di resina farmacologicamente attiva. La Convenzione del 1925 vietava l'esportazione di resina di cannabis verso i Paesi che ne proibivano l'uso (articolo 11 (a)), e richiedeva controlli a livello nazionale, come sanzioni per il possesso non autorizzato di estratti di cannabis (Artt. 4,7). La Convenzione stabiliva che le violazioni alle leggi nazionali dovevano essere punite in modo "adeguato" (Art 28).

Da allora, lo scenario giuridico internazionale in materia di sostanze stupefacenti si è evoluto e attualmente sono circa 250 le sostanze elencate nelle tabelle allegate alla Convenzione unica delle Nazioni Unite sugli stupefacenti (New York, 1961, modificata nel 1972), alla Convenzione sulle sostanze psicotrope (Vienna, 1971) e alla Convenzione contro il traffico illecito di stupefacenti e di sostanze psicotrope (introducendo il controllo sui precursori) (Vienna, 1988). Lo scopo di questa tabellazione è quello di controllare e limitare l'uso di queste sostanze secondo una classificazione basata sul loro valore terapeutico, sul rischio di abuso e sui pericoli per la salute, e di ridurre al minimo la diversione dei precursori chimici verso la produzione di sostanze illegali.

Le sostanze stupefacenti sono classificate e poste sotto il controllo internazionale dalla Convenzione unica del 1961 delle Nazioni Unite sugli stupefacenti, come modificata nel 1972. Questa convenzione mira a combattere l'abuso di droga attraverso un'azione internazionale coordinata. Sono previste infatti due forme di intervento e controllo che devono lavorare congiuntamente. In primo luogo, la Convenzione mira a limitare il possesso, l'uso, il commercio, la distribuzione, l'importazione,

l'esportazione, la fabbricazione e la produzione di droghe esclusivamente per scopi medici e scientifici (art. 4 quater). In secondo luogo, la Convenzione vuole combattere il traffico di droga attraverso la cooperazione internazionale per dissuadere e scoraggiare i trafficanti. L'allegato alla Convenzione del 1961 classifica gli stupefacenti in quattro Tabelle, di seguito riportate:

Tabella 1 – Classificazione delle sostanze stupefacenti secondo la Convenzione ONU del 1961, modificata nel 1972.

Ta- bella	Nocività	Grado di controllo	Esempi
I	Sostanze in grado di produrre dipendenza, che presentano un grave rischio di abuso	Molto severo; le sostanze incluse in Tabella I sono soggette a tutte le misure di controllo applicabile alle droghe ai sensi della presente Convenzione (art. 2.1)	Cannabis e suoi derivati , cocaina, eroina, metadone, morfina, oppio
II	Sostanze normalmente utilizzate per scopi medici e con più basso rischio di abuso	Meno severo	Codeina, diidrocodeina, propiram
III	Preparazioni a base di sostanze elencate nella Tabella II, così come le preparazioni di cocaina	Lieve; secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, questi preparati non presentano rischio di abuso	Preparazioni a base di codeina, diidrocodeina, propiram
IV	Le sostanze più pericolose, già elencate nella Tabella I, che sono particolarmente dannose e di valore medico o terapeutico estremamente limitato	Molto severo, portando ad un divieto totale de 'la produzione, la fabbricazione, l'esportazione e l'importazione, il commercio, il possesso o l'uso di tali sostanze tranne che per quantitativi che possono essere necessari per la ricerca medica e scientifica' (art. 2.5.b)	La cannabis e la resina di cannabis, eroina

Il 14 aprile del 1975, l'Italia ha ratificato la Convenzione ONU del 1961 (L. 5 giugno 1974, n. 412. - GU n. 236 del 10 settembre 1974). E' importante evidenziare che in questa Convenzione, la cannabis e i suoi derivati sono stati inseriti in Tabella I, tra le sostanze in grado di produrre dipendenza e che presentano un grave rischio di abuso. Inoltre, sono stati inseriti anche in Tabella IV tra le sostanze più pericolose, già elencate nella Tabella I, che sono particolarmente dannose e di valore medico o terapeutico estremamente limitato.

Le sostanze psicotrope sono poste sotto il controllo internazionale dalla Convenzione delle Nazioni Unite del 1971. Gli obiettivi di questa Convenzione stanno a limitare l'uso di queste sostanze per scopi medici e scientifici (artt. 5 e 7). Infatti, mentre alcune sostanze psicotrope possono avere valore terapeutico, esse possono presentare anche un pericoloso rischio di abuso (EMCDDA, 2016a). Più specificamente, la Convenzione stabilisce un sistema di controllo internazionale per le sostanze psicotrope. Essa risponde alla diversificazione e all'espansione dello spettro di sostanze d'abuso e introduce controlli su numerose sostanze di sintesi secondo il loro potenziale abuso, da un lato, ed il loro valore terapeutico, dall'altro. La Convenzione delle Nazioni Unite del 1971 sulle sostanze psicotrope classifica le sostanze in quattro Tabelle, di seguito riportate:

Tabella 2 – Classificazione delle sostanze stupefacenti secondo la Convenzione ONU del 1971.

Ta- bella	Nocività	Grado di controllo	Esempi
I	Sostanze che presentano un elevato rischio di abuso, che presentano una particolare, grave minaccia per la salute pubblica e che sono di poco o nessun valore terapeutico	Molto severo; l'uso è vietato tranne che per scopi medici scientifici o limitati	LSD, MDMA (ecstasy), mescalina, psilocibina, tetraidrocannabinolo (inclusi isomeri e varianti stereochimiche)
II	Sostanze che presentano un rischio di abuso, che pongono una seria minaccia alla salute pubblica e che hanno un valore terapeutico basso o moderato	Meno severo	Stimolanti e stimolanti di tipo anfetaminico, tra cui Dronabinol * delta-9-tetraidrocannabinolo e le sue varianti stereochimiche

III	Sostanze che presentano un rischio di abuso, che pongono una seria minaccia per la salute pubblica e che sono di valore terapeutico moderato o alto	Queste sostanze sono disponibili per scopi medici	Barbiturici, tra cui amobarbital, buprenorfina,
IV	Sostanze che presentano un rischio di abuso, che rappresentano una minaccia minore per la salute pubblica, con un alto valore terapeutico	Queste sostanze sono disponibili per scopi medici	Tranquillanti, analgesici, narcotici, tra cui allobarbital, diazepam, lorazepam, fenobarbital, temazepam

Il 27 novembre 1981, l'Italia ha ratificato la Convenzione ONU del 1971 (L. 25 maggio 1981, n. 385 - GU n. 202 del 24 luglio 1981). Anche in questo caso, è interessante evidenziare che il principale principio attivo della cannabis, il tetraidrocannabinolo (THC) e i suoi isomeri e le sue varianti stereochimiche, sono state inserite in Tabella I, tra le sostanze che presentano un elevato rischio di abuso, una particolare, grave minaccia per la salute pubblica e che sono di poco o nessun valore terapeutico. Inoltre, si evidenzia che il Dronabinol, variante stereochimica del tetraidrocannabinolo, è stato incluso in Tabella II tra le sostanze che presentano un rischio di abuso, una seria minaccia alla salute pubblica e che hanno un valore terapeutico basso o moderato.

Infine, la Convenzione ONU contro il traffico illecito di sostanze stupefacenti e psicotrope, del 1988, ha come scopo quello di promuovere la cooperazione tra gli Stati affinché possano affrontare più efficacemente i vari aspetti del traffico illecito di stupefacenti e di sostanze psicotrope che hanno una dimensione internazionale. Nello svolgimento dei propri obblighi, ai sensi della Convenzione, gli Stati adottano le misure necessarie, comprese le misure legislative e amministrative, in conformità con le disposizioni fondamentali dei rispettivi sistemi legislativi nazionali. Il 31 dicembre 1990, l'Italia ha ratificato la Convenzione ONU del 1988 (L. 5 novembre 1990, n. 328 - GU n. 267 del 15 novembre 1990).

I tre principali trattati internazionali sul controllo delle droghe sono di reciproco sostegno e sono da considerarsi come complementari tra loro. Un obiettivo importante dei primi due trattati è quello di codificare le misure di controllo applicabili a

livello internazionale, al fine di assicurare la disponibilità di stupefacenti e di sostanze psicotrope a scopi medici e scientifici, e per impedire che esse vengano dirottate verso canali illeciti. Con la terza Convenzione, invece, vengono rafforzati gli aspetti di cooperazione per il contrasto del traffico e dello spaccio.

E' importante notare che le convenzioni non specificano che l'uso di droghe di per sé dovrebbe essere un reato punibile, anche se ogni Paese può autonomamente stabilire che l'uso di droga sia un vero e proprio reato all'interno dei propri confini. Inoltre, è importante evidenziare che le convenzioni non indicano alcun legame tra il tipo di droga e le pene stabilite dal diritto nazionale. Mentre le Tabelle influenzano i diversi meccanismi regolatori che i Paesi sono tenuti ad applicare alla distribuzione di droghe, gli stessi Paesi non sono obbligati ad usare tali meccanismi per la variazione delle sanzioni penali nazionali.

La posizione dell'International Narcotics Control Board e degli Stati Membri

Dal 18 al 21 aprile 2016, presso il quartier generale di New York, l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite si è riunita con una sessione speciale (UNGASS) sul fenomeno della droga nel mondo, in conformità con le Risoluzioni 67/193 del 20 dicembre 2012, 69/200 del 18 dicembre 2014 e 70/181 del 17 dicembre, 2015. Lo scopo era quello di verificare il raggiungimento degli obiettivi fissati nel documento politico del 2009 "Dichiarazione politica e Piano di Azione sulla cooperazione internazionale verso un sistema integrato e una strategia equilibrata per contrastare il problema mondiale della droga", che ha definito le azioni da intraprendere da parte degli Stati Membri, nonché gli obiettivi da raggiungere entro il 2019.

Durante l'assemblea, come di consueto, sono stati organizzati i cosiddetti "side events", gruppi di lavoro tematici preparati da alcuni dei governi presenti a cui vengono invitati a partecipare gli altri Stati per contribuire alla discussione e proporre all'Assemblea Generale nuovi approcci o temi di sviluppo (UNGASS 2016 Programme). Nella sessione del 2016, due side events sono risultati di particolare interesse ai fini del presente documento. Il primo side event è stato organizzato dall'International Narcotics Control Board (INCB) il giorno 19 aprile 2016, dalle ore 11.30 alle ore 12.30, e aveva come tema le Convenzioni internazionali ONU sul controllo delle droghe e la promozione della salute e del benessere dell'umanità. Il

secondo side event è stato organizzato dal governo dell'Uruguay, il Washington Office on Latin America (WOLA), il Transnational Institute e l'Osservatorio delle politiche sulla droga. Questo evento si è tenuto il 20 aprile 2016 dalle ore 11.30 alle ore 12.30 e aveva come tema la cannabis e le Convenzioni ONU.

Nel corso del primo side event organizzato dall'INCB, i funzionari hanno ribadito che le convenzioni ONU sulla droga impongono agli Stati di legiferare in vari ambiti, tra cui sulle infrastrutture istituzionali in relazione al fenomeno droga a livello nazionale e internazionale e sulla cooperazione internazionale. E' stato riconosciuto che, ad oggi, gli Stati hanno fatto molti sforzi per arginare la criminalità droga correlata, investendo anche molte risorse a tal proposito. Contemporaneamente, secondo l'INCB, maggiori sforzi devono essere fatti sul versante della prevenzione non solo della criminalità ma anche dell'uso di droga tra la popolazione. Infine, è stato ribadito che le Convenzioni ONU, quando implementate in modo appropriato, forniscono una risposta efficace anche per garantire l'adeguato approvvigionamento di medicinali, evitando la distorsione d'uso dei principi attivi contenuti. Durante la discussione, è emersa la questione della legalizzazione della cannabis in diversi Stati Americani e in Uruguay e della possibilità di prevedere altri usi delle sostanze illegali, diversi da quello medico. La risposta dei rappresentanti dell'INCB ha ribadito che, secondo le Convenzioni ONU, l'uso di sostanze tabellate a livello internazionale deve essere limitato ai soli scopi medici e scientifici. La questione circa usi alternativi, quali quello ricreativo, potrebbe essere discussa dagli Stati Membri, ma per l'INCB il testo delle Convenzione rimane vincolante in quanto espressione degli Stati Membri stessi. Inoltre, l'uso di cannabis a scopo medico è consentito in base alle Convenzioni ma, per regolarne la fornitura, le Convenzioni stabiliscono alcuni requisiti, quali l'istituzione di un'agenzia nazionale per la regolamentazione della cannabis. Questo requisito non è stato realizzato nei 24 stati degli Stati Uniti che permettono la cannabis ad uso medico (CND Blog, 2016a).

La posizione ufficiale dell'INCB riguardo il tema della legalizzazione della cannabis è ben riassunta nell'INCB Report 2015. In questo documento, l'INCB dichiara che la legalizzazione dell'uso di sostanze controllate a livello internazionale a fini diversi da quelli medici non è da considerarsi una risposta adeguata alle attuali sfide

mondiali in tema di droga. In merito alla questione cannabis, poi, esplicita una posizione netta rispetto alle conseguenze che la legalizzazione di questa sostanza ha portato localmente e che sta portando a livello federale negli USA. A tal proposito, nel report si legge che, stando ai dati forniti dalla Drug Enforcement Administration, gli Stati confinanti quelli in cui la cannabis è stata legalizzata per scopi non medici hanno registrato un aumento del traffico di cannabis all'interno delle loro giurisdizioni. Inoltre, la legalizzazione della cannabis in alcuni Stati sembra non aver eliminato il mercato illecito della droga, anzi; inoltre, secondo i dati della DEA, la legalizzazione pare abbia portato ad un aumento dei consumi di cannabis e ad un aumento delle intossicazioni cannabis-correlate, soprattutto tra i bambini che assumono la sostanza per sbaglio. Infine, tra le raccomandazioni dell'INCB spicca la seguente affermazione che chiarisce senza ombra di dubbio la posizione di questo importante organismo internazionale per il controllo dell'applicazione delle Convenzioni ONU tra gli Stati: *“Pertanto, la politica delle Forze dell'Ordine ha bisogno di essere attentamente rivista, tenendo presente sia gli obiettivi del controllo della droga ma anche i possibili risultati inattesi. Sul tema della droga, il mondo non deve scegliere tra la militarizzazione degli Stati e la legalizzazione delle sostanze per scopi non medici. Le Convenzioni non inneggiano alla ‘guerra alle droghe’”*.

Il secondo side event di interesse organizzato dal governo dell'Uruguay, si è aperto con la dichiarazione del rappresentante del Washington Office on Latin America secondo cui è necessario creare un accesso legale alla cannabis per usi diversi da quello medico. Le presentazioni hanno sottolineato che le Nazioni hanno firmato le Convenzioni ONU in un contesto molto diverso da quello attuale, quando i consumatori di droga venivano emarginati e la cannabis non godeva di un grande interesse scientifico. Pertanto, si sostiene che le Convenzioni debbano essere riviste sulla base del nuovo contesto internazionale e delle esigenze attuali. Il fatto che alcuni Stati USA e che l'Uruguay abbiano legalizzato la cannabis per scopi ricreativi va sicuramente contro i trattati ONU. Pertanto, poiché queste iniziative sembra si stiano diffondendo anche in altri Paesi, sarebbe l'ora di non procrastinare oltre la discussione e di rivedere quindi le Convenzioni, nonostante quanto stabilito dalla UN Commission on Narcotic Drugs nel 2014 secondo cui la cannabis non doveva

essere inserita in Tabelle diverse da quelle già previste. Il gruppo di lavoro ha proseguito con la presentazione dell'esperienza dell'Uruguay e della Jamaica, giungendo alla conclusione che le Convenzioni ONU impediscono le riforme desiderate a livello nazionale (CND Blog, 2016b). Su questa base, i rappresentanti degli Stati partecipanti hanno presentato quattro proposte di riforma del contesto giuridico:

1. Accordo tra gli Stati per una revisione dei trattati.
2. Nuova tabellazione della cannabis presso la CND, attraverso una revisione scientifica sulla sostanza.
3. Adozione di una revisione temporanea, prevista dalla Convenzione di Vienna, in attesa di giungere alla revisione finale dei trattati.
4. Uscita degli Stati dalle Convenzioni per l'attuazione di riforme nazionali e successivo ritorno con riserva.

A fronte delle tematiche discusse nei side-event sopra riportati, gli Stati Membri si sono espressi attraverso il documento di outcome finale della Sessione Speciale dell'Assemblea Generale (UN Resolution A/RES/S-30/1) in cui si legge che *“Riaffermiamo il nostro impegno verso gli scopi e gli obiettivi delle tre Convenzioni sul controllo internazionale delle droghe, verso la salute ed il benessere del genere umano e dell'individuo, così come verso i problemi di salute pubblica, sociali e di sicurezza derivanti dall'abuso di stupefacenti e sostanze psicotrope, in particolare tra i bambini e i giovani, e verso la criminalità droga-correlata, e riaffermiamo la nostra determinazione a prevenire e curare l'abuso di tali sostanze e a prevenirne e contrastarne la coltivazione, produzione, lavorazione e traffico illecito”* (pag. 1). Il rinnovo alla completa adesione alle Convenzioni viene ribadito anche successivamente, quando le tre Convenzioni ONU e altri strumenti internazionali vengono definiti come la *“pietra angolare del sistema di controllo internazionale della droga”* (pag. 2). Inoltre, quando gli Stati Membri riconoscono le nuove sfide che è necessario affrontare a livello internazionale sul tema del controllo delle droghe, essi ribadiscono che queste sfide devono essere affrontate in conformità con le Convenzioni ONU che *“forniscono sufficiente flessibilità agli Stati per definire ed implementare le politiche sulle droghe secondo le loro priorità e i loro bisogni, in conformità con il principio di responsabilità comune e condivisa e con la legge internazionale”* (pag. 3).

La posizione della World Health Organization (WHO)

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (World Health Organization – WHO) ricopre un ruolo molto importante nella procedura di inserimento di una nuova sostanza nelle Tabelle per il controllo internazionale o nella procedura di modifica di Tabella per una sostanza già inserita. Tali procedure vengono definite nell'art. 12 della Convenzione ONU del 1988, nell'art. 2 della Convenzione ONU del 1971 e nell'art. 3 della Convenzione ONU del 1961. In particolare, per le ultime due Convenzioni, il WHO ricopre un ruolo fondamentale nella revisione degli effetti dannosi delle sostanze prese in considerazione e nella definizione di raccomandazioni alla Commission on Narcotic Drugs (CND) (WHO, 2010) per l'inserimento in Tabella o per la variazione di Tabella. Il WHO, infatti, costituisce l'agenzia delle Nazioni Unite per l'esecuzione di valutazioni mediche, scientifiche e di salute pubblica delle sostanze psicoattive.

Secondo la procedura indicata dalle Convenzioni internazionali, il Comitato degli Esperti del WHO, spontaneamente o su richiesta della CND o di uno Stato Membro, può attivare una “pre-review” di una sostanza e, successivamente, una “critical review” per fornire elementi utili a mettere sotto controllo internazionale tale sostanza. La review prodotta dal Comitato degli Esperti del WHO, fondata su considerazioni di sanità pubblica e con un approccio di tipo evidence-based, deve utilizzare le migliori informazioni rilevanti disponibili. Sulla base della review e in considerazione delle Convenzioni ONU del 1961 e del 1971, il WHO proporrà le proprie raccomandazioni di tabellazione che trasmette formalmente alla CND. A sua volta, la CND è responsabile per l'inserimento in tabella della sostanza, secondo le Convenzioni internazionali, e può accogliere totalmente, parzialmente o rigettare le considerazioni del WHO. La decisione della CND dovrà comunque essere formalmente motivata. A tal proposito, si ricorda che le raccomandazioni del WHO si basano su valutazioni di tipo medico e scientifico, mentre la CND può prendere in considerazione, ai fini della tabellazione di una sostanza, anche elementi di carattere legale, amministrativo, economico o sociale (WHO, 2010).

Per quanto riguarda la cannabis, nella sua risoluzione 52/5 (CND, 2009), la CND ha dichiarato di essere in attesa di ricevere “*Un rapporto aggiornato sulla cannabis da parte del Comitato degli Esperti [del WHO], in considerazione alla disponibilità*

di risorse extra-budget”. Inoltre, nel suo Report 2014, l’International Narcotics Control Board aveva ribadito “*il suo invito al WHO di valutare la potenziale utilità medica della cannabis e la misura in cui la cannabis può rappresentare un rischio per la salute umana*”. Di conseguenza, il WHO ha commissionato un rapporto di aggiornamento sulla cannabis e sulla resina di cannabis.

Coerentemente, come riportato nel “Report on meetings of expert committees and study groups EB139/12” (WHO, 2016a), è stato presentato e rivisto dal Comitato degli Esperti un aggiornamento della letteratura scientifica sulla cannabis, trattandone la farmacologia, tossicologia e le applicazioni terapeutiche. Il Comitato degli Esperti ha quindi deliberato in merito al contenuto del materiale presentato e ha richiesto che il Segretario Generale iniziasse a raccogliere dati al fine di effettuare una pre-revisione della cannabis, della resina di cannabis, degli estratti e delle tinte. Inoltre, il Comitato degli Esperti ha espressamente richiesto che venisse posto l’accento sugli eventuali vantaggi terapeutici che questa sostanza può avere, rispetto ad altre terapie esistenti consolidate. Attualmente, quindi, si è in attesa della pre-review del WHO sulla cannabis.

Tuttavia, contemporaneamente, il WHO, attraverso il Dipartimento di Salute Mentale e Abuso di Sostanze, ha organizzato una riunione di esperti il 21-23 Aprile 2015 per rivedere e riassumere le conoscenze disponibili sugli effetti dell’uso non medico della cannabis sulla salute e sul funzionamento psicosociale. L’incontro è stato ospitato dal Ministero svedese della Salute e degli Affari Sociali. Lo scopo dell’incontro era quello di rivedere le ultime evidenze dell’impatto dell’uso non medico della cannabis sulla salute, definita dal WHO come uno stato di completo benessere fisico, mentale e benessere sociale, e non semplicemente come l’assenza di malattia o infermità. L’incontro ha preso in considerazione anche le risposte del sistema sanitario ai disturbi cannabis-correlati e ad altre condizioni di salute causate da o connesse all’uso non medico della cannabis. Sono quindi state individuate le priorità per la ricerca internazionale in questo settore (Government Offices of Sweden, 2016).

Da questo incontro di esperti è nato il report “*The health and social effects of non medical cannabis use*” (2016b) in cui il WHO mette in luce una rassegna delle più importanti evidenze scientifiche oggi disponibili sul profilo della cannabis ed il suo

impatto sul sistema sanitario, sull'epidemiologia della sostanza, sulla neurobiologia del suo uso, sugli effetti a breve e lungo termine, sulla prevenzione ed il trattamento. Nelle conclusioni, viene evidenziato che, tra gli effetti a breve termine, sono frequenti disturbi della coscienza, della capacità cognitiva, della percezione, disturbi del comportamento e alterazione delle funzioni psico-fisiologiche. Tra gli effetti a lungo termine, invece, si elencano alterazioni della working memory, della capacità decisionale e di pianificazione, della velocità di risposta, della motivazione, della coordinazione motoria e della capacità cognitiva. L'uso regolare di cannabis può anche condurre allo sviluppo di una condizione di dipendenza. Infine, il report ribadisce l'associazione tra uso di cannabis e psicosi e/o schizofrenia (WHO, 2016b). Alla luce di queste considerazioni e di quelle che emergeranno con la review sull'uso medico della cannabis, ci si aspetta che nel 2017 il WHO possa proporre alla CND nuove raccomandazioni sul trattamento della cannabis, secondo le Convenzioni internazionali.

Il sistema europeo

Lo status giuridico della cannabis per uso personale è una delle questioni politiche più controverse nell'Unione Europea (EMCDDA, 2016b). Anche se la cannabis è classificata come farmaco narcotico dalle Convenzioni ONU e dagli Stati Membri dell'UE, le misure adottate per il controllo a livello nazionale variano notevolmente, come si vedrà successivamente. Gli estratti della cannabis - marijuana, hashish e olio di cannabis - sono classificati come stupefacenti sotto le due Tabelle I e IV della Convenzione unica del 1961 delle Nazioni Unite sugli stupefacenti. L'art. 36 richiede agli Stati di "*adottare le misure necessarie affinché il ... possesso ... di droghe contrario alle disposizioni della presente Convenzione ... sia considerato un'infrazione punibile se commessi intenzionalmente ...*". I principi attivi della cannabis, i cannabinoidi THC e specificamente il dronabinol (delta-9-THC), sono classificati come sostanze psicotrope rispettivamente secondo la Tabella I e II della Convenzione delle Nazioni Unite del 1971 sulle sostanze psicotrope. L'art. 22 di questo documento riecheggia i termini della Convenzione del 1961, affermando che

"ciascuno Stato deve trattare come un reato punibile, se commesso intenzionalmente, qualsiasi azione contraria ad una legge o ad un regolamento adottato in virtù dei suoi obblighi ai sensi della presente Convenzione ...". Infine, la convenzione delle Nazioni Unite contro il traffico illecito del 1988, art. 3 richiede l'istituzione del reato per possesso di droga ai fini del traffico (Art. 3.1 (a) (iii)), e per il possesso per consumo personale (Art.3.2). Quest'ultimo è stato oggetto di numerose interpretazioni e analisi.

Gli Stati Membri dell'UE hanno recepito i precetti delle Nazioni Unite in merito al controllo penale o amministrativo di cannabis, e li hanno applicati in base alle loro realtà locali o regionali. Questo ha portato ad una 'mappa legale' eterogenea per quanto riguarda i reati di cannabis: alcuni Paesi o regioni tollerano certe forme di possesso ed il consumo; altri Paesi applicano sanzioni amministrative o multe; altri ancora applicano sanzioni penali.

E' da specificare che secondo le leggi dell'Unione Europea, la risposta penale o amministrativa per i reati legati al consumo di droga sono di competenza degli Stati Membri e non dell'Unione Europea.

Per quanto riguarda il traffico di droga, la EU Council Framework Decision (2004/757/JHA) del 2004 ha stabilito le norme minime relative agli elementi costitutivi delle azioni e delle sanzioni applicabili in materia di traffico illecito di stupefacenti. Ha stabilito norme minime relative agli elementi costitutivi dei reati di traffico illecito di stupefacenti e precursori, in modo da consentire un approccio comune a livello europeo per la lotta contro il traffico di droga. Il possesso finalizzato al consumo personale di sostanze è specificamente escluso da questa decisione quadro. Gli Stati Membri sono tenuti ad adottare le misure necessarie per garantire che i reati siano punibili con sanzioni penali "effettive, proporzionate e dissuasive". Oltre a questo obbligo generale, vengono indicati i livelli minimi e massimi di sanzione (art. 4). Tra le circostanze aggravanti sono inclusi i reati in cui siano coinvolte "droghe che causano danno alla salute" (art. 4 (2) (b)), ma la definizione specifica di tali droghe è stata lasciata agli Stati Membri.

All'interno dell'UE, la Risoluzione del Consiglio d'Europa sulla cannabis adottata nel 2004 (CORDROGUE 59) chiede agli Stati Membri di adottare misure contro la

coltivazione ed il traffico di cannabis e contro i siti internet che forniscono informazioni sulla coltivazione della pianta e promuovono il suo uso. Inoltre, la Risoluzione chiede che vengano adottate misure volte a scoraggiare l'uso personale di cannabis. Tra queste misure viene indicato il miglioramento della comunicazione con i consumatori di cannabis, soprattutto i più giovani, l'informazione e la formazione dei genitori, degli insegnanti, dei professionisti dei media, del personale penitenziario e degli agenti di polizia, e della promozione della creazione di reti tra i professionisti della salute e dell'istruzione su temi correlati alla cannabis.

Per completare il quadro giuridico che regola in Europa la questione droghe, è doveroso menzionare la Strategia Europea sulla droga 2013-2020 ed il relativo Piano di Azione 2013-2016. I documenti sono stati approvati dal Consiglio di Giustizia e degli Affari Interni dell'Unione Europea, rispettivamente, il 7 dicembre 2012 e il 6 giugno 2013. Essi promuovono un modello condiviso con definite priorità, obiettivi, azioni e sistemi di misurazione per la rilevazione delle prestazioni negli Stati Membri. Riguardo alla cannabis, di fatto, i due documenti europei confermano l'adesione alle Convenzioni ONU sopra descritte, senza proporre quindi alcuna modifica all'approccio attualmente vigente. In dettaglio, nel Piano di Azione, al capitolo 2 pag. 7, in cui si descrivono le azioni per contribuire ad una riduzione quantificabile della disponibilità e dell'offerta di droghe illecite nell'UE, si esplicita tra i temi per il rafforzamento della formazione dell'Accademia Europea di Polizia (CEPOL) quello per *“d) individuare e smantellare i laboratori clandestini e i siti di coltivazione illecita di cannabis”*.

Prima di procedere oltre, preme evidenziare che le parole depenalizzazione, depenalizzazione, legalizzazione sono tutte utilizzate per descrivere un cambiamento della legge che in qualche modo riduce o elimina la punizione per un reato correlato alla droga. Purtroppo non vi è alcun significato universalmente condiviso e accettato: ciò porta talvolta a descrizioni incoerenti delle leggi nei Paesi. Per chiarezza, si segnalano le seguenti distinzioni indicate dall'European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction:

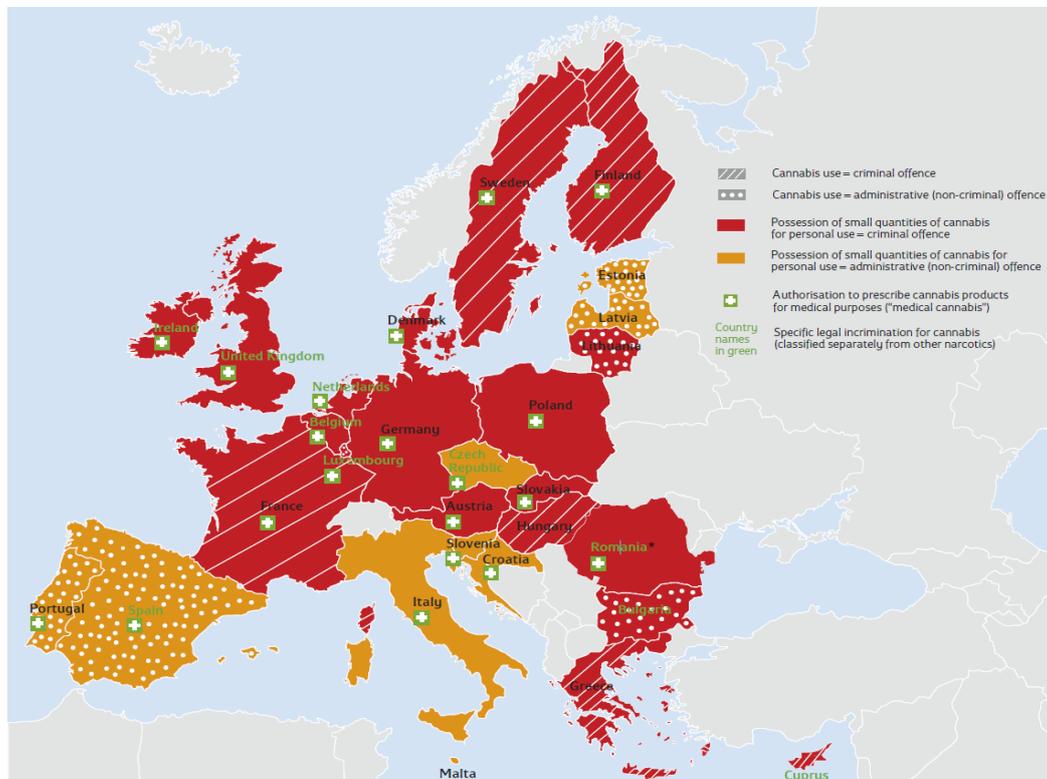
- **Decriminalizzazione:** si riferisce alla rimozione della qualifica penale da un comportamento o da un'azione. Questo non significa che il comportamento sia comunque considerato legale, poiché le droghe verranno ancora

sequestrate e potranno ancora essere applicate sanzioni non penali. Per quanto riguarda il dibattito sulla droga, questo concetto è di solito usato per descrivere le leggi che riguardano il possesso o l'uso personale di droga, piuttosto che la sua offerta. Paesi che hanno depenalizzato l'uso di droghe o il possesso personale di droghe sono il Lussemburgo (solo cannabis), Portogallo, Croazia e Malta.

- **Depenalizzazione:** si riferisce all'introduzione della possibilità di chiudere un procedimento penale senza pena. È questo il caso di quando un reato è considerato "minore" o dei procedimenti che non sono di "pubblico interesse". Tra i Paesi in cui vi è la depenalizzazione delle droghe si ricordano l'Austria, la Germania e la Polonia.
- **Legalizzazione:** si riferisce all'azione di rendere un atto lecito, quando in precedenza era proibito. Nel contesto delle droghe, solitamente si riferisce alla rimozione di tutte le sanzioni penali e non penali, anche se i regolamenti possono limitare la portata dell'autorizzazione, come per l'alcool e il tabacco. Paesi che hanno adottato la depenalizzazione della cannabis sono, negli Stati Uniti, il Colorado e Washington, e l'Uruguay; in Europa, il sistema olandese della vendita di cannabis nei coffe-shops è l'unica tolleranza ammessa.

Nonostante i diversi approcci giuridici nei confronti della cannabis, una tendenza comune può essere notata in tutti gli Stati Membri nello sviluppo di misure alternative al procedimento penale per i casi di uso e per il possesso di piccole quantità di cannabis per uso personale, senza circostanze aggravanti. Multe, precauzioni, libertà vigilata, l'esenzione dalla pena e counseling sono favoriti dalla maggior parte dei sistemi giudiziari europei. È interessante notare che la cannabis, in particolare, è spesso distinta da altre sostanze e viene trattata in maniera speciale in questi casi, sia per legge, dalla pubblica accusa, sia dalla magistratura. Tuttavia, gli arresti condotti dalla polizia per reati connessi alla droga, soprattutto quelli che coinvolgono la cannabis e i reati prevalentemente connessi all'uso, sono in aumento in molti Paesi.

Figura 1 - Panoramica delle sanzioni previste per l'uso di cannabis o il possesso di piccole quantità di cannabis per uso personale, quando il reato è commesso in pubblico, per la prima volta (senza recidiva) e senza circostanze aggravanti (OFDT, 2016).



* In questo Paese, il consumo di cannabis è vietato, ma non è prevista alcuna sanzione.

La Tabella 3 di seguito riportata illustra lo status legale della cannabis quando utilizzata o coltivata/posseduta per uso personale nei diversi Paesi EU (EMCDDA, 2016d).

Tabella 3 – Status legale della cannabis quando utilizzata o coltivata o posseduta per uso personale nei diversi Paesi dell'UE (EMCDDA, 2016b).

Paese	Reati e sanzioni relative all'uso personale	Legislazione	Livello dell'azione penale	Distinto da altre sostanze? Come?	Note
Belgio	Il possesso di cannabis per uso personale è proibito, ma riceve un avvertimento della polizia se non ci sono aggravanti. I reati che causano disordine pubblico sono puniti con 3 mesi a 1 anno di carcere.	Loi 24 février 1921, Art 2ter; Arrêté royal de 31 décembre 1930, Art 28; Directive de 17 avril 1998; Directive ministérielle de 16 mai 2003 ; Directive commune de la Ministre de la Justice et des autorités judiciaires du 25 janvier 2005	La direttiva del 2003 dice che il quantitativo massimo per l'uso personale è di 3 grammi di cannabis o 1 pianta.	Distinto per legge (legge del 1921, articolo 11)	La legge del 2003 ha affermato che i reati correlati alla cannabis sono specificamente punibili con una multa se non sussistono aggravanti e se per uso personale. Tuttavia, questo concetto è stato considerato come poco chiaro dalla Corte Costituzionale.
Repubblica Ceca	Come per tutte le droghe, l'uso di cannabis è considerato un illecito amministrativo se la quantità è piccola, soggetta ad una multa o ad un avvertimento. Il possesso di un quantitativo "più grande" di cannabis o di altre sostanze contenenti THC è punito fino a 1 anno di reclusione (possesso di altre droghe punibile fino a 2 anni).	Reati minori Act S.30 (1) (j); s.284 codice penale (1).	15 g di sostanza essiccata di marijuana e 5 g di hashish; Decreto del governo n. 467/2009 in vigore dal gennaio 2010.	Distinzione dalla legge per i reati di possesso personale.	Prima di gennaio 2010, il vecchio codice penale non faceva alcuna distinzione tra cannabis e altre sostanze.

Danimarca	Come con tutte le droghe, i reati correlati all'uso di cannabis sono punibili con una multa o la reclusione fino a 2 anni	Sostanze euforizzanti Act S.3	Una multa è la risposta standard. Per il primo reato di possesso fino a 10 g di hashish o 50 g di marijuana, il procuratore capo può fare solo un avvertimento.	Distinto solo nella direttiva del procuratore; in alcune circostanze, sono consentiti ripetuti avvertimenti solo per il possesso di cannabis.	Nel giugno 2004, la legge ha modificato il fatto che per il possesso di cannabis era possibile dare degli avvertimenti in alcune circostanze: da quel momento, il possesso di cannabis sarebbe stato punito con una multa.
Germania	Come per tutte le droghe, i reati correlati alla cannabis sono punibili con un massimo di 5 anni di reclusione o una multa; la punizione può essere rimessa in caso di 'quantità trascurabili' per uso personale	BtMG s.29, s.31a; decisione della Corte costituzionale di marzo 1994	La Corte costituzionale ha dichiarato che, anche se le disposizioni penali per il possesso di cannabis sono in linea con la Costituzione, i Länder dovrebbero rinunciare all'azione penale nei casi di minore gravità in cui il possesso di cannabis è per uso personale. Ogni Land ha determinato quella che ritiene essere un 'insignificante quantità' di cannabis.	Distinto dalla decisione della Corte Costituzionale. Anche dalla magistratura; in pratica, le esenzioni del BtMG vengono applicate principalmente per la cannabis.	Il possesso anche di una piccola quantità di tutte le droghe è un reato penale, ma non viene perseguito o punito quando: non vi è danno a terzi; non sono coinvolti minori; la sostanza è per uso personale; il reato riguarda una 'quantità insignificante'
Estonia	Come per tutte le droghe, l'uso di cannabis è considerato un reato minore se sono coinvolte piccola quantità; è punibile con una multa o con l'arresto amministrativo di 30 giorni. Costituisce reato penale la possessione di quantità maggiori (una	Legge sugli Stupefacenti e le sostanze psicotrope 1997, art. 31, Art.151; Codice Penale, Art.184	Dal 1 ° luglio 2005, la "grande quantità" è definita dalla Legge sugli stupefacenti e le sostanze psicotrope (art. 31), come quantità di sostanza che è necessaria per intossicare almeno dieci persone. Le linee guida della Procura della Repubblica del 22	Nessuna distinzione	Il nuovo articolo della legge che definisce un quantitativo (di qualsiasi droga) non tiene conto della quantità di sostanza pura in miscele (ad esempio, tabacco + marijuana), ma solo il numero stimato di dosi (per esempio, le sigarette), che avrebbero

	grande quantità), punibile fino a 10 anni di reclusione.		luglio 2005, la definiscono come più di 20 g di marijuana o 10 g di hashish.		potuto essere preparate dalla quantità di sostanza confiscata.
Grecia	Come per tutte le droghe, i reati correlati alla cannabis di acquisto, possesso, coltivazione per esclusivo uso personale, sono punibili fino a un anno di reclusione. La riduzione/sospensione o la conversione della sanzione è prevista in caso di piccola quantità.	Legge 3459/2006 Art.29 (1), (4)	Resina 2.5g, Erba 20 g- Legge 3727/2008 Art 15.	Distinto per legge: solo la coltivazione di cannabis può essere incluso come reato di possesso personale	Non ci sarà alcuna voce inserita nel casellario giudiziario, se non viene commesso alcun reato della stessa natura entro 5 anni (articolo 29 (2)).
Spagna	Come per tutte le droghe, i reati correlati alla cannabis, come il possesso e l'uso in luoghi pubblici, sono passibili di sanzioni amministrative.	Legge 1/1992, art 25-28.	La pratica giudiziaria suggerisce che il possesso punibile comprende importi superiori a 40 g di hashish.	Nessuna distinzione	
Francia	Come per tutte le droghe, l'uso di cannabis è punibile con una multa o con la reclusione fino a un anno. Dal 2007 può essere ordinato al colpevole di frequentare un corso di sensibilizzazione sulle droghe, per cui l'utente potrebbe dover pagare	Code de la santé publique Art.L.3421-1; Codice penale Art. 222-37; R 131-35 e Circolare del Ministero della Giustizia del 9 maggio 2008	Nel caso dei consumatori occasionali (non tossicodipendenti) e di piccole quantità di sostanze illecite, il corso di sensibilizzazione sulle droghe deve essere la risposta penale principale per informare circa i rischi e le conseguenze sociali del con-	Nessuna distinzione. Ma la circolare 2008 sottolinea la necessità di prendere in considerazione il tipo di droga, quando viene emanata la condanna.	La legge francese non riconosce ufficialmente i motivi per il possesso. Ma la circolare 2008 sottolinea la necessità di una risposta penale sistematica e differenziata, tenendo conto del tipo di droga, del consumo (occasionale o problematico), fornitura, situazione familiare, età, ecc.

	fino a 450 euro, se richiesto dal giudice o dal pubblico ministero.		sumo di droga, come sottolineato nella circolare del 9 maggio 2008.		
Irlanda	Il possesso di cannabis per uso personale è punito con una multa alla prima o seconda condanna. Dalla terza infrazione in poi, l'autore del reato può incorrere in pene detentive fino a 1 anno o fino a 3 anni (su rinvio a giudizio), o una multa o entrambi.	Misuse of Drugs Act SS.3, 27 (1) (a)	La multa segue una condanna penale in tribunale.	Distinto per legge	
Italia	Come per tutte le droghe, i reati correlati alla cannabis (come il possesso per uso personale) sono passibili di sanzioni amministrative dalla seconda infrazione in poi.	DPR 309/90, art. 75.	THC 1 g; DPR309/90 Art 72-75; Ministero della Salute decreto dell'11 aprile 2006	Nessuna distinzione.	Un avvertimento è possibile solo in caso di una violazione particolarmente minore e commessa per la prima volta, con la presunzione che l'autore del reato non intenda ripetere il reato in futuro - DPR 309/90, art. 75 (14) L'avvertimento viene sempre dato nel caso in cui altre sanzioni amministrative non possano essere applicabili.

Cipro	La cannabis è una sostanza di classe B - l'ergastolo è una pena possibile per l'uso e un massimo di 8 anni per il possesso (massimo 2 anni se è il primo reato commesso sotto i 25 anni di età).	La legge sulle sostanze stupefacenti e psicotrope legge del 1977, S.6 (reato), s.30A (quantità), Third Schedule (sanzioni)	3 piante o più, o 30 g o più dei prodotti di cannabis vengono considerati per spaccio.	Distinto per legge	In pratica, ad un minore che commette una prima trasgressione può essere dato un semplice avviso.
Lituania	Come per tutte le droghe, il possesso di una piccola quantità senza intenzione di spaccio viene considerato un reato minore e punito con multa fino a 6500 litas (circa € 1800), con l'arresto per 10-45 giorni, o con la restrizione della libertà 3 mesi-2 anni. Il possesso di quantità di sostanza maggiori anche senza intento di spaccio viene considerato un crimine e punito con una multa fino a circa € 3700, con l'arresto per 15-90 giorni, o fino a 2 anni carcere.	Codice dei Reati Amministrativi Art. 44, annullato dal Codice penale Art 259 (2); Codice penale, Artt.259; Ordine del Ministro della Sanità per quanto riguarda l'approvazione dell'elenco delle sostanze stupefacenti e psicotrope (6 gennaio 2000 N.5, come modificato; Ordine n. V-314 del Ministro della Sanità del 23 aprile 2003 (quantità)	Il possesso di meno di 5 g di erba, o di 0,25 g di resina è considerato un reato minore.	Nessuna distinzione	
Lettonia	Come per tutte le droghe, usare o possedere una piccola quantità di cannabis viene considerato un illecito amministrativo. Esso viene punito con una multa fino a LVL 75	Codice degli illeciti amministrativi, par.46; Diritto penale s.253.	Fino a 5 g di piante di cannabis, 1g di foglie di cannabis, 0,1g di resina di cannabis.	Nessuna distinzione	

	(EUR 110) o con l'arresto amministrativo per un massimo di 15 giorni. Secondo la legge penale, il possesso di piccole quantità, senza fini di spaccio, o l'uso ripetuto entro un anno, possono essere puniti fino a 2 anni di reclusione.				
Lussemburgo	I reati correlati alla cannabis, compreso l'uso, senza circostanze aggravanti, sono punibili con una multa da € 250 a € 2500	Legge del 19 febbraio 1973, modificata dalla legge 27 aprile 2001, Art.7	L'utilizzo di cannabis di fronte ad un minore, nei pressi di una scuola o sul posto di lavoro può essere punito con pene detentive (da 8 giorni a 6 mesi); l'uso in compagnia di un minore partecipante può portare a pene detentive da 6 mesi a 2 anni e/o ad una multa da 25000 EUR a 500 EUR	Distinzione per legge	La distinzione per la cannabis è stata fatta nel 2001 (art7 A: altre droghe, e B: cannabis e prodotti di cannabis). Prima di questo, tutte le droghe venivano trattate allo stesso modo.
Ungheria	Come per tutte le droghe, il possesso di una piccola quantità di cannabis è considerato un reato minore, punibile con la reclusione fino a due anni, o, se a commetterlo è un tossicodipendente, con la reclusione fino ad un anno di carcere, con il servizio alla comunità o con una multa. Ci possono essere	Codice penale (Atto IV del 1978), s.282, s.282 / C; norma di legge 5/1979 s. 23	Fino a 1 g di THC come principio attivo	Nessuna distinzione	

	eccezioni se il colpevole partecipa ad un programma di trattamento.				
Olanda	Il possesso di qualsiasi droga illegale è considerato un reato penale, con il possesso di un massimo di 30 g di cannabis legalmente punibile con la reclusione per un mese e/o una multa di 3350 €.	Opium Act, Arte. 3C, 11 (1); Direttiva sulle Droghe	La direttiva stabilisce che l'indagine e il perseguimento del possesso di cannabis per uso personale (fino a 5g) hanno la priorità giudiziaria più bassa; la vendita di un massimo di 5 g di cannabis per "transazione nei coffe shops" non è generalmente indagato (una transazione include tutte le vendite e gli acquisti effettuati da un unico coffee shops nello stesso giorno con lo stesso acquirente)	Distinzione per legge	La vendita, la produzione ed il possesso di fino a 30 g di cannabis sono punibili con la reclusione per un mese e/o una multa di € 3350; per più di 5 piante di cannabis, le pene massime sono di reclusione di 6 anni.
Austria	Come per tutte le droghe, i reati correlati alla cannabis sono punibili con la reclusione fino a sei mesi. Se sono soddisfatte determinate condizioni, i report sulla fedina penale devono essere rimossi in casi di piccole quantità. Secondo la legge, le condizioni per il ritiro dei report in relazione a consumatori "iniziali" di canna-	SMG, s.35 (4)		Distinzione per legge	

	bis sono più facili da realizzare (nessun certificato medico è necessario).			
Polonia	Come per tutte le droghe, il possesso di cannabis è considerato un reato penale, punito con la reclusione fino a 3 anni. In un caso di "minore gravità", la pena è la reclusione fino ad un anno, la limitazione della libertà o una multa.	Legge sulla lotta contro le tossicodipendenze, del 29 luglio 2005, Art.62.1	I reati correlati alla cannabis possono essere interpretati come di "minore gravità"	Nessuna distinzione per quanto riguarda la legge. La distinzione può essere fatta dal tribunale quando interpreta la "minore gravità"
Portogallo	Come per tutte le droghe, i reati correlati alla cannabis come l'uso, l'acquisizione e la detenzione possono ricevere una sanzione amministrativa.	Legge 30/2000, Art.2, n.º 1	I casi sono valutati e decise da una Commissione per la dissuasione della tossicodipendenza (Legge 30/2000, art. 5, n.º 1). Il trattamento viene offerto per situazioni che coinvolgono l'uso problematico o l'abuso di cannabis, insieme a sanzioni amministrative, se il quantitativo era di massimo 10 dosi giornaliere, cioè fino a 25 g di marijuana o 5 g di hashish (Legge 30/2000, art. 2, n.º 2 e decreto governativo 94/96)	Distinzione per legge - la sanzione amministrativa varia a seconda della classe della sostanza (legge 30/2000, articolo 15, n.º 4 c.) e Art.16)

Repubblica Slovacca	Come per tutte le droghe, la detenzione per uso personale di cannabis è considerato un reato penale, punibile fino a 3 anni di reclusione, o fino a 5 anni per un quantitativo maggiore. Sono inoltre possibili gli arresti domiciliari o servizi alla comunità per 40-300 ore.	Codice penale, s.171, s.135	I quantitativi sono definiti fino a 3 dosi, o fino a 10 dosi per una "maggiore quantità"	Secondo il codice penale, il giudice può discrezionalmente irrorare un pena inferiore a 2 anni per qualsiasi reato, se l'autore del reato e il suo comportamento precedente e altre circostanze anno garanzia del fatto che lo scopo della sanzione verrà comunque raggiunto senza che la persona permanga in carcere	Nessuna distinzione
Slovenia	Come per tutte le droghe, il possesso di cannabis è un reato minore, punibile con una multa di SIT 50 000-150 000 o con una pena detentiva fino a 30 giorni. Il possesso di piccole quantità per uso personale una tantum è un reato minore punibile con una multa di euro 42-208.	Legge sulla produzione e commercio di droghe illecite, art 33		Nessuna distinzione	In linea con la legge sui reati minori, il carcere per questo tipo di reato è stato abolito.
Finlandia	Come per tutte le droghe, i reati correlati alla cannabis, come l'uso, il possesso o la coltivazione, sono punibili con una multa o con la reclusione fino a due anni. Il possesso di una piccola quantità per uso personale è punito con una multa o	Codice penale Capitolo 50: 1 e 50: 2a		Nessuna distinzione	La legislazione finlandese riconosce il concetto di 'droga molto pericolosa', che si riferisce ad una sostanza stupefacente che può causare morte per overdose o gravi danni alla salute. Questa definizione non è normalmente applicata alla cannabis.

	con la reclusione fino a 6 mesi.				
Svezia	Come per tutte le droghe, i reati correlati alla cannabis, come l'uso, sono puniti con la reclusione fino a 3 anni. Se giudicato reato minore, a seconda della natura della sostanza ecc., la pena può essere di reclusione fino a sei mesi o una multa.	Narcotic Drugs Punishments Act (1968: 64), ss.1-2	I consumatori vengono generalmente multati.	Nessuna distinzione.	
Regno Unito	I reati correlati alla cannabis, come il possesso, sono punibili con la reclusione fino a cinque anni. Per gli adulti, la polizia può paventare o irrorare una nota di condanna per disordine invece che procedere penalmente. Ciò fa parte di un processo ad incremento di 3 punti per il possesso di cannabis ad uso personale.	Misuse of Drugs Act 1971 S.5; ACPO Cannabis Enforcement Guidance	Mentre l'arresto è sempre il primo presupposto, un delinquente adulto avrà maggiori probabilità di ricevere un avviso per il primo possesso identificato, e una nota di condanna per disturbo per il secondo reato. Il terzo reato si tradurrà in arresto e altre probabili ulteriori azioni tra cui la custodia cautelare, la libertà su cauzione o il procedimento penale. Tutti i reati successivi possono sfociare nell'arresto. Se tutti i fattori aggravanti sono presenti, la polizia aumenterà la risposta di conseguenza. In ultima analisi,	Distinzione per legge (classe di sostanze) e la guida della polizia (specifico per la cannabis)	Nel gennaio 2009 la cannabis è stata riclassificata come sostanza di categoria B.

le decisioni riguardo le disposizioni più appropriate per un reato vengono effettuate dal servizio di polizia e dalla procura.

Croazia	Come per tutte le droghe, il possesso di cannabis è punito quale reato amministrativo con una multa (da € 140-14 000) e dal codice penale con una pena massima di un anno di carcere.	Legge sulla lotta contro le droghe di abuso, codice penale (art. 173 (1))	Nei casi di minori quantità di droga per uso personale (e se si tratta di un primo reato penale), in base all'articolo 28 della legge penale, in base alla decisione del Procuratore di Stato, l'imputazione penale può essere eliminata e avviare il procedimento per reati minori. In questo caso, la punizione può essere rappresentata da una multa, un avvertimento, o dall'invio al trattamento. L'uso in pubblico è punibile con sanzioni amministrative (multe da € 55 a € 200).	Nessuna distinzione.
---------	---	---	--	----------------------

Norvegia	La coltivazione, il possesso e l'uso di cannabis sono considerate reati	Legge sui medicinali, ss.24 e 31 (2), regolamento relativo al narcotici ecc S.4 e Codice civile penale s. 162.	Sulla base di una direttiva del direttore della pubblica accusa, le multe sono usuali per l'uso e per il possesso di max. 5 g di cannabis. Grandi quantità di cannabis o la ripetizione di reati analoghi entro breve tempo (3 mesi) sono normalmente perseguiti.	Nessuna distinzione
----------	---	--	---	---------------------

Nella UE, un sistema di distribuzione limitata della cannabis si è evoluto nei Paesi Bassi dal 1970, con ulteriori sviluppi negli ultimi anni. Inoltre, anche il modello dei “Cannabis Social Club” viene sempre più spesso citato nei dibattiti politici sulla droga. Di seguito vengono riportate le principali informazioni su tali modelli.

- **Coffe shops** in Olanda: nei Paesi Bassi, la coltivazione, la fornitura ed il possesso personale di cannabis sono tutti considerati reati, punibili con pene detentive. Tuttavia, una pratica di tolleranza, stabilita già nelle linee guida locali del 1979, ha dato vita agli attuali "coffee shops", punti vendita autorizzati dal Comune. Circa due terzi dei Comuni olandesi, però, non tollerano coffee shops nelle città ed il numero di coffee shops in tutto il Paese è diminuito da 846 nel 1999 a 614 nel 2013. La vendita di piccole quantità di cannabis per gli adulti (di età superiore a 18 anni) nei coffee shops è tollerata, nel tentativo di mantenere queste persone lontano da altre droghe diverse dalla cannabis. Il coffee shop può venire chiuso e il gestore o il proprietario possono essere perseguiti se non sottostanno alle indicazioni del Procuratore Generale, con cui si vietano la pubblicità, la vendita a minori, e la vendita di altre droghe o alcol. Da gennaio 2013, ai coffee shops possono accedere solo i residenti dei Paesi Bassi, mostrando una carta d'identità o il permesso di soggiorno. Tuttavia, l'attuazione e l'applicazione di questa regola può variare da Comune a Comune. E' anche rimasta sospesa una proposta per limitare le vendite nei coffee shops ai prodotti di cannabis contenenti livelli di THC minori del 15%. Per ogni transazione eseguita non possono essere venduti più di 5 g di cannabis a persona e al coffee shop non è permesso tenere più di 500 g di cannabis in magazzino. La coltivazione e la distribuzione di cannabis di fatto non sono tollerate in Olanda. Una valutazione della politica olandese sulla droga del 2009 ha evidenziato che i coffee shops erano stati la fonte principale (non l'unica) di approvvigionamento di cannabis per i consumatori e che l'uso di cannabis tra gli adulti era stato relativamente basso rispetto ad altri paesi europei (WODC, 2009). Tuttavia, l'uso da parte dei minorenni era risultato alto (forse per i coffee shops o una maggiore accettazione dell'uso o per altri fattori), il turismo

della droga proliferava ed il settore era diventato sempre più commercializzato e di interesse per il crimine organizzato. I più recenti sviluppi giuridici sopra descritti sono avvenuti in parte in risposta a questa valutazione.

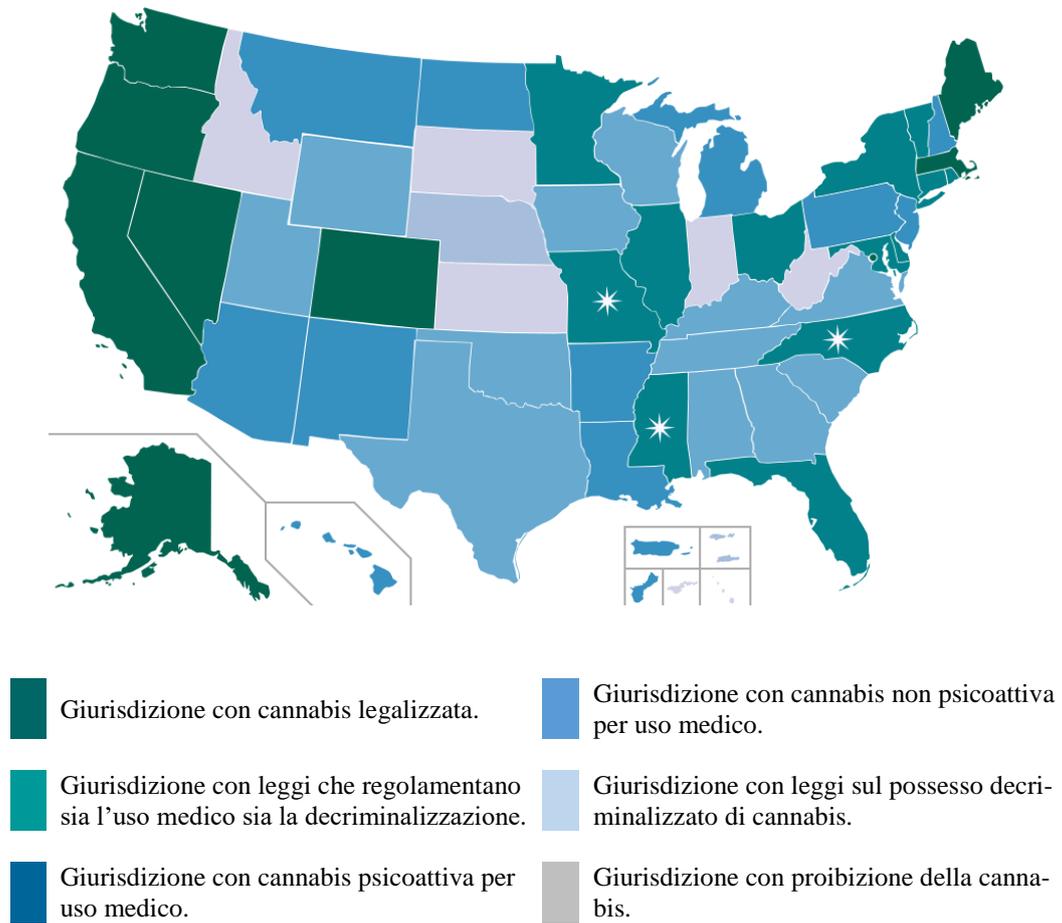
- **Cannabis social clubs:** si basano sul principio che, se una persona non viene perseguita per la coltivazione di una pianta di cannabis per il proprio uso personale, allora nemmeno 20 persone dovrebbero essere perseguite per gli stessi motivi se coltivano le piante insieme per proprio uso privato. Chiaramente questo concetto non è esente da problemi. Stabilire ciò che costituisce una produzione "condivisa", ad esempio, non è chiaro come questa attività possa essere legalmente distinta dall'attività del traffico e spaccio. Il gruppo ENCOD ha proposto che i club funzionino come un contratto collettivo, con un registro dei membri, costi calcolati per verificare il consumo individuale e la quantità prodotta per persona limitata e destinata al consumo immediato (ENCOD, 2011). I club dovrebbero inoltre essere chiusi al pubblico e i nuovi membri dovrebbero essere consumatori di cannabis accettati solo su invito. Questo modello, anche se promosso da attivisti in Belgio, Francia, Spagna e Germania, attualmente non è tuttavia tollerato dalle autorità nazionali in nessun Paese europeo.

Lo status giuridico della cannabis negli Stati Uniti

L'uso, il possesso, la vendita, la coltivazione ed il trasporto di cannabis sono illegale secondo la legge federale degli Stati Uniti. Tuttavia, il governo federale ha stabilito che se uno Stato ammette una legge per depenalizzare la cannabis ad uso ricreativo o medico, ciò è concesso, a condizione che sia comunque vigente un sistema di regolazione per la cannabis. Parte della ragione per cui la cannabis rimane illegale a livello federale è perché è classificata nella Tabella I della Convenzione ONU del 1961 e, in quanto tale, viene considerata dalla Drug Enforcement Administration (DEA) una sostanza con un elevato potenziale di abuso da parte dei consumatori e senza usi medici accettabili (DEA, 2016).

Le leggi dei singoli Stati non sempre sono conformi allo standard federale e varie proposte per la revisione dello status della cannabis si sono succedute nel tempo. Dal 9 novembre 2016, l'uso della cannabis a scopo medico e a scopo ricreativo è stato del tutto legalizzato in Alaska, California, Colorado, Maine, Massachusetts, Nevada, Oregon e Washington (BBC, novembre 2016). Il Distretto della Columbia ha pienamente legalizzato l'uso ricreativo e medico della marijuana, ma la vendita commerciale a scopi ricreativo è attualmente bloccata dal Congresso. Dodici Stati dispongono attualmente sia le leggi per l'uso medico di marijuana sia di leggi per la decriminalizzazione (tre di questi fanno riferimento al solo CBD). Uno stato e le Isole Vergini statunitensi hanno depenalizzato solo leggi possesso. Nei restanti cinque stati e due territori abitati, possesso di marijuana e le vendite sono illegali e vietato del tutto. Dodici Stati, Guam e Porto Rico hanno legalizzato ad uso medico la marijuana con effetti psicoattivi, mentre altri dodici hanno legalizzato ad uso medico solo la marijuana non psicoattiva. Uno stato e le Isole Vergini hanno depenalizzato il possesso. Nei restanti cinque stati e due territori abitati, il possesso di marijuana e la vendita rimangono illegali e vietate.

Figura 2 – Status giuridico della cannabis nei diversi Stati Uniti Americani (Lokal_Profil, 2016).



Di seguito si riporta una tabella riassuntiva delle leggi sulla cannabis negli Stati Uniti, dopo le ultime elezioni del 6 novembre 2016.

Tabella 4 – Status legale della cannabis per Stato.

Stato	Possesso	Vendita	Trasporto	Coltivazione	Note
Alaska	Legale	Uso medico e uso ricreativo	Legale il trasporto fino a 1 oncia (28 grammi)	Legale coltivare fino a 24 piante a persona, o a scopi commerciali con una licenza	Legalizzato con la Measure 2, il 4 novembre 2014 (The Huffington Post, novembre 2014)
California	Legale	Uso medico e uso ricreativo	Legale il trasporto fino a 1 oncia (28 grammi)	Legale coltivare fino a 6 piante a persona, o a scopi commerciali con una licenza	Nel luglio 1975, il governatore Jerry Brown promulgò il Senate Bill 95, che riduceva la pena per possesso di un'oncia (28,5 grammi) di cannabis, o meno, ad un reato minore (NCJRS, 2014). Il 5 novembre 1996, la California è diventato il primo stato degli Stati Uniti a legalizzare la marijuana medica, quando gli elettori approvarono la Proposition 215 con il 56% (web.archive.org, 1997). Il 30 settembre 2010, il governatore Arnold Schwarzenegger firmò il Senate Bill 1449, che depenalizzava ulteriormente il possesso di un'oncia, o meno, e lo portava ad una infrazione civile senza periodo di detenzione e punibile con un massimo \$ 100 di multa (The New York Times, 2010; Latimesblogs.latimes.com, 2010). Dal 2015, il governatore Jerry Brown ha firmato numerosi altri atti per promuovere l'uso della cannabis a scopo medico e per tutelare i produttori di cannabis (Los Angeles Times agosto 2015, settembre 2015; The Guardian ottobre 2015; Lostcoastoutpost.com, 2016).
Colorado	Legale	Uso medico e uso ricreativo	Legale il trasporto fino a 1 oncia (28 grammi)	Legale coltivare fino a 6 piante a persona, o a scopi commerciali con una licenza (The Huffington Post, 2012)	Il 6 novembre 2012, il Colorado Emendamento 64 ha legalizzato la vendita ed il possesso di marijuana per usi non medici, tra cui la coltivazione privata di un massimo di sei piante di marijuana, con non più di tre piante mature (NORML.org, 2012; Orlando J, 2011).

Maine	Legale	Uso medico e uso ricreativo	Legale il trasporto fino a 1 oncia (28 grammi)	Legale coltivare fino a 6 piante a persona, o a scopi commerciali con una licenza	1913: vietata 1976: depenalizzata 1999: approvata la cannabis medica (Secretary of State, State of Maine, 1999) 2009: ulteriore depenalizzazione (NORML.org, 2009; Mainelegislature.org, 2009) 2016: legalizzata per uso ricreazionale (The Cannabist, 2016)
Massachusetts	Legale	Uso medico e uso ricreativo	Legale il trasporto fino a 1 oncia (28 grammi)	Permesso detenere 1 oncia di cannabis fuori casa e fino a 10 once all'interno della casa. Permesso coltivare fino a sei piante.	2008: cannabis depenalizzata con il 63% dei voti. La normativa definisce il possesso di uno oncia o meno come un'infrazione civile, punibile con una multa di 100 \$ (The Boston Globe, novembre 2008) 2012: Legalizzata la marijuana ad uso medico con il 60% dei voti (Forbes, gennaio 2014) 2016: Legalizzato la marijuana ad uso ricreativo con il 54% dei voti (The Boston Globe, novembre 2016)
Nevada	Legale	Uso medico e uso ricreativo	Uso medico e uso ricreativo		7 novembre del 2000: il Nevada legalizza la marijuana ad uso medico con il 65% dei voti (Legalmann.wordpress.com, 2014; Ballotpedia, 2014) 8 novembre 2016: il Nevada legalizza la marijuana ad uso ricreativo con il 54% dei voti (The New York Times, novembre 2016)
Oregon	Legale	Uso medico e uso ricreativo	Trasporto legale fino a 1 oncia. Dal 1° gennaio 2016, per i coltivatori di marijuana è consentito il trasporto di maggiori quantità.	Coltivazione legale per gli sopra i 21 anni e fino a 4 piante per nucleo domestico	Gli elettori dell'Oregon hanno approvato la Measure 91 il 4 novembre 2014, che prevede il possesso legale regolamentato e la vendita di quantità definite di cannabis (KGW Portland, novembre 2014; Ballotpedia, novembre 2014). Al culmine di tutte le riforme della legge sulla cannabis, il governatore Brown ha anche firmato un disegno di legge che fissa una tassa sulla vendita della cannabis del 25% (Nwnewsnetwork.org, agosto 2015).

Washington	Legale	Uso medico e uso ricreativo	Legale	Legale con restrizioni e licenze	La marijuana è stata legalizzata con il Washington Initiative 502 nel 2012. La legge richiede licenze statali da tutti i venditori, distributori e produttori di marijuana, e permette a chiunque maggiore di 21 anni di detenere un'oncia di cannabis. Lo Stato permette di coltivare marijuana ai coltivatori autorizzati con licenza, ma non consente la coltivazione personale in propria casa se non per uso medico (Washington State Liquor Control Board, 2013).
District of Columbia	Legale	Solo per uso medico; non autorizzata la vendita	Legale fino a 2 once (57 g)	Legale far crescere fino a sei piante (solo tre mature per volta) per scopi ricreativi; nessuna disposizione per la coltivazione commerciale ad uso ricreazionale	1998: era stata votata una proposta per consentire l'uso della marijuana a scopi medici, ma è stata bloccata dal Congresso fino al 2009. 2014: il sindaco Vincenzo Grigio ha firmato un disegno di legge che ha depenalizzato il possesso di marijuana di fino a un'oncia (28 grammi) per le persone maggiorenni. La legge ha reso il possesso di marijuana una violazione di tipo amministrativo con una multa di \$ 25. 2014, il Distretto ha votato una proposta per legalizzare il possesso di marijuana e la coltivazione per uso ricreativo personale (produzione commerciale e vendita non consentito); la legge è entrata in vigore il 26 febbraio 2015 (MotherJones.com, novembre 2014).
Connecticut	Decriminalizzato (legale solo per uso medico)	Reato (legale solo per uso medico)	Reato (legale solo per uso medico)	Reato	Il possesso di meno della metà di un'oncia da parte di persone maggiori di 21 anni viene punito con multa sempre più care, ed il sequestro. I minori di 21 anni vanno incontro ad ulteriori sanzioni, inclusa la sospensione temporanea della patente di guida (Orlando J, 2011).
Delaware	Decriminalizzato (infrazione civile)	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Il 10 febbraio 2012, il governatore Markell ha annunciato la sospensione del programma di marijuana medica. Il 19 Giugno 2015, il Governatore Markell firmò una legge che rende il possesso di cannabis fino a un'oncia un reato civile punibile con una multa fino a 100 \$

					(Delaware Online, giugno 2015; Delaware Online, agosto 2015). Il 31 agosto 2016, il Governatore Markell firmò anche l'House Bill 400 per ampliare i programmi sulla cannabis ad uso medico per le persone con malattia terminale (WKYC.com, agosto 2016; Delaware State News, maggio 2016).
Illinois	Decriminalizzato (infrazione civile)	Reato minore (legale solo per uso medico)	Reato minore (legale solo per uso medico)	Reato minore (legale solo per uso medico)	L'Illinois ha approvato la legge sul controllo della cannabis nel 1978, che tecnicamente consente l'uso medico di marijuana. Tuttavia, per implementarla, sarebbe stato necessario che il Dipartimento dei Servizi Umani e della Polizia agissero in tal senso. Ciò non è mai avvenuto (Chicago Reader, aprile 2010; Illinois General Assembly). Il 1° agosto 2013, il governatore Pat Quinn ha firmato un disegno di legge sulla legalizzazione della marijuana per uso medico (NBC Chicago, luglio 013); la normativa è entrata in vigore il 1° gennaio 2014. Il 29 luglio 2016, il governatore Bruce Rauner ha firmato il Senate Bill 2228, che ha depenalizzato il possesso di 10 grammi o meno di cannabis ad una infrazione civile, senza alcun periodo di detenzione e punibile con una multa di massimo \$ 200 (Tribune Chicago, luglio 2016; Time.com, luglio 2016).
Maryland	Decriminalizzato (10 g o meno)	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Il 14 aprile 2014, il Governatore del Maryland Martin O'Malley ha firmato due atti della riforma sulla cannabis. L'SB 364 depenalizza il possesso di 10 grammi o meno ad una infrazione civile punibile con una multa di 100 \$ alla prima infrazione, una multa di \$ 250 alla seconda infrazione, e una multa di \$ 500 e un possibile trattamento farmacologico alla terza offesa. L'HB 881 legalizza il possesso, la vendita e la produzione di cannabis medica e autorizza la creazione di una commissione per autorizzare i dispensari, i medici e i pazienti a

					gestire la distribuzione. Queste due leggi non sono entrate in vigore fino al 1 ottobre 2014 (WUSA9.com, aprile 2014; Maryland House of Bill 881, 2014).
Minnesota	Decriminalizzato	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Illegale	1976: depenalizzazione (MacCoun RJ et al., 2001) 2014: cannabis medica legalizzata (Ibtimes.com, giugno 2015)
New York	Decriminalizzato	Reato minore (25 g o meno)	Non definito chiaramente	Reato minore	Il 14 luglio 2014, lo stato di New York ha legalizzato la marijuana per uso medico quando il governatore Andrew Cuomo ha firmato il Compassionate Care Act. La normativa consente solo ai pazienti di assumere cannabis utilizzando commestibili, oli, pillole, o la vaporizzazione, e non consente il fumo del materiale vegetale (Newyork.cbslocal.com, luglio 2014; Nypost.com, luglio 2014; CNN.com, settembre 2014).
Ohio	Decriminalizzato	Solo per uso medico	Non definito chiaramente	Illegale	L'8 giugno 2016, il governatore John Kasich ha firmato una norma per la legalizzazione della marijuana per uso medico (Politico.com, novembre 2015).
Rhode Island	Decriminalizzato	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Il possesso di un'oncia o meno è una violazione amministrativa con una multa di \$ 150; tre violazioni entro 18 mesi costituiscono un reato minore punito con multe più salate e/o con la reclusione (Nwnetwork.org, agosto 2015).
Vermont	Decriminalizzato	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Il 19 maggio 2004, il Vermont ha legalizzato la marijuana (NORML.org, maggio 2004). La legge è stata ulteriormente ampliata nel giugno del 2007 (NORML.org, giugno 2007). Il 6 giugno 2013, il governatore Peter Shumlin ha firmato una norma (HB200) che depenalizzava il possesso di un'oncia o meno di cannabis ad una infrazione amministrativa (Governor.vermont.gov, giugno 2013). Nei primi mesi del 2016, è stato proposto un

					disegno di legge che propone la cessazione del proibizionismo verso la cannabis e l'uso ricreativo della sostanza.
Mississippi	Decriminalizzato (primo reato, 30 g o meno)	Illegale	Non definito chiaramente	Illegale	1978: cannabis decriminalizzata 2014: CBD legalizzato
Nebraska	Decriminalizzato (solo primo reato)	Illegale	Non definito chiaramente	Illegale	Il possesso fino a un'oncia di cannabis è trattato come un reato amministrativo per la prima volta, e come un reato minore per la seconda e terza volta. La prima infrazione può essere punita con una multa fino a \$ 300, insieme a potenziali corsi educativi sull'uso droga, su mandato della corte. La seconda infrazione è punibile con una multa fino a \$ 500 e con la reclusione fino a 5 giorni. La terza infrazione viene punita con una multa di \$ 500 e con la reclusione fino a una settimana (Marijuana Policy Project, luglio 2012).
North Carolina	Decriminalizzato	Illegale	Illegale	Illegale	1977: cannabis decriminalizzata 2015: CBD legalizzato
Arizona	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Solo per uso medico	A novembre 2010, l'Arizona ha legalizzato la marijuana per uso medico con il 50,13% dei voti (Edition.cnn.com, novembre 2010; TODAY.com, novembre 2010; NORML.org, novembre 2010).
Arkansas	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Solo per uso medico		Il possesso di quantità minori di 3 onces è un reato minore. L'8 novembre 2016, l'Arkansas ha legalizzato la marijuana ad uso medico con il 53% dei voti (The New York Times, novembre 2016).
Florida	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Solo per uso medico	L'8 novembre 2016, la Florida ha legalizzato la marijuana per uso medico con il 71% dei voti (The New York Times, novembre 2016).

Georgia	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Qualsiasi condanna per possesso di marijuana, vendita o coltivazione viene punito con la sospensione della patente di guida. Coloro che commettono il reato per la prima volta possono beneficiare di una riduzione della pena ai sensi del Official Code of Georgia Annotated (OCGA), come ad esempio il pagamento di una multa o i servizi di pubblica utilità. Il 16 aprile 2015, la forma non psicoattivo dell'olio di marijuana (olio di CBD, noto anche come "La tela di Carlotta") è stata legalizzata per uso medico (AJC.com, dicembre 2015).
Hawaii	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Contro le regole del programma	Solo per uso medico	Il 15 giugno 2000, il Governatore Benjamin Cayetano ha firmato una legge per la legalizzazione della marijuana ad uso medico (Nytimes.com, giugno 2015; NORML.org, giugno 2000). Il 14 luglio il 2015 il governatore David Ige ha firmato una norma per consentire i dispensari di cannabis medica (The Daily Chronic, luglio 2015). Il 14 luglio 2016, David Ige anche firmato una norma per espandere i programmi sulla cannabis ad uso medico.
Iowa	Solo per uso medico	Reato	Solo per uso medico	Reato	2014: CBD legalizzato
Louisiana	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Illegale	1924: proibita 2015: legalizzata la marijuana ad uso medico
Michigan	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Solo per uso medico	2008: legalizzata la marijuana ad uso medico
Montana	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Solo per uso medico	L'uso ed il possesso personale di 60 grammi o meno di marijuana è un reato punibile con la reclusione fino a 6 mesi e una multa di \$ 100 - \$ 500. Un secondo reato è punibile con la reclusione fino a 3 anni e/o una multa fino a \$ 1.000. Il possesso di più di 60 grammi è un reato punibile con la reclusione fino a 5 anni di carcere e/o

					una multa fino a \$ 50.000. Il possesso di qualsiasi quantità di marijuana con l'intenzione di distribuirla è un reato punibile con la reclusione fino a 20 anni e/o una multa fino a \$ 50.000 (NORM.org, marzo 2015).
New Hampshire	Solo per uso medico	Il 23 luglio 2013, il New Hampshire ha legalizzato la marijuana ad uso medico (Governor.nh.gov, luglio 2013; Concord Monitor, febbraio 2014). Il 1° luglio 2015, il Governatore Maggie Hassan ha firmato una norma che amplia la legge sull'uso della marijuana a scopi (Tenthamentcenter.com, luglio 2015).			
New Jersey	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Illegale	Il 18 gennaio 2010, il New Jersey ha legalizzato la marijuana per uso medico. Il possesso di un massimo di 50 g di cannabis è punito con la reclusione fino a 1 anno e con una multa fino a 1.000 dollari (State of New Jersey, 2009; Bizjournals.com, gennaio 2010). Il 19 settembre 2016, il governatore Chris Christie ha firmato un provvedimento di espansione della legge sulla marijuana medica. Con la proposta Assembly Bill 457 (A457), a gennaio 2016, viene aggiunto il disturbo da stress post-traumatico (PTSD) all'elenco delle condizioni mediche debilitanti che qualificano un paziente per ricevere la marijuana. L'Assemblea ha approvato la proposta il 16 giugno ed è entrata in vigore ad agosto 2016 (Tenthamentcenter.com, settembre 2016).
New Mexico	Solo per uso medico	Ad aprile 2007, il New Mexico ha legalizzato la marijuana ad uso medico (NORML.org, febbraio 2014; NBC News, febbraio 2014).			
North Dakota	Solo per uso medico	Solo per uso medico	Solo per uso medico		L'8 novembre 2016, il North Dakota ha legalizzato la marijuana ad uso medico con il 64% dei voti (New York Times, novembre 2016).

Alabama	Solo per uso medico, altrimenti viene considerato un crimine (se primo reato, l'uso ed il possesso personale vengono considerati un reato minore)	Reato	Non definito chiaramente	Illegale	Reati successivo al primo per possesso ed uso personale di cannabis o con l'intenzione di vendere la sostanza possono essere trattati come veri e propri reati penali.
Idaho	Reato minore (30 g o meno)	Reato	Non definito chiaramente	Reato	Il possesso per uso personale di 3 onces o meno di marijuana è un reato punibile con la reclusione fino a 1 anno e/o una multa fino a \$ 1.000. Se la quantità posseduta è maggiore di 3 onces ma meno di 1 Kg, viene considerato un crimine punibile con la reclusione fino a 5 anni e/o una multa fino a \$ 10.000 (NORML.org, marzo 2015).
Indiana	Reato minore (fino a 6 mesi di reclusione, multa di 1000 \$)	Reato minore	Non definito chiaramente	Illegale	1913: proibita
Kansas	Reato minore	Illegale	Non definito chiaramente	Illegale	1927: proibita
Kentucky	Reato minore (meno di 8 g)	Reato minore (meno di 8 g)	Non definito chiaramente	Reato minore (meno di 5 piante)	2014: CBD legalizzato
Missouri	Reato minore	Reato	Non definito chiaramente	Illegale	2014: decriminalizzata 2014: CBD legalizzato
Oklahoma	Solo per uso medico	Illegale	Non definito chiaramente	Illegale	1933: criminalizzata (Davenport-Hines R, 2003) 2015: il governatore Mary Fallin firmò un disegno di legge per legalizzare l'olio di canapa per i bambini con epilessia (Koco.com, aprile 2015).

Pennsylvania	Solo per uso medico	Illegale	Illegale	Illegale	Il possesso di 30g o meno di cannabis è un reato punito con la reclusione fino a 30 giorni carcere e una multa fino a \$ 500. Il possesso di più di 30 g è un reato punibile con la reclusione fino ad un anno e una multa di \$ 5000 (NORML.org, febbraio 2014).
South Carolina	Reato minore	Illegale	Non definito chiaramente	Illegale	2014: il governatore Nikki Haley firma il Senate Bill 1035, nota come la "Legge di Giuliano" che consente ai bambini con grave epilessia di essere trattati con olio di CBD, se consigliato da un medico (The Daily Chronic, ottobre 2016).
South Dakota	Reato minore	Illegale	Non definito chiaramente	Illegale	Il possesso per uso personale di 2 onces o meno è considerato un reato minore punibile con una pena massima di 1 anno di reclusione e una multa massima di \$ 2.000 (NORML.org, marzo 2015).
Tennessee	Solo per uso medico; reato * (meno di 1/2 oncia, solo per il primo o secondo reato); tranne che per l'olio di cannabis utilizzato per il trattamento delle convulsioni o dell'epilessia, dietro autorizzazione del medico	Reato	Non definito chiaramente	Reato minore: 9 piante o meno; Reato penale: oltre 9 piante	Coloro che vengono commettono il reato di possesso per la prima volta possono completare un anno di messa alla prova sorvegliata invece di andare in carcere per un anno. Il possesso di 1/2 oncia o più è automaticamente considerato un reato di possesso per la vendita. Il possesso olio di cannabis, dal 2015, è consentito se una persona soffre di epilessia o convulsioni e dispone della prescrizione medica (The Tennessean, maggio 2015).
Texas	Solo per uso medico; decriminalizzata a Houston e Dallas	Reato	Non definito chiaramente	Illegale	In Texas, una condanna per possesso fino a due onces di marijuana può arrivare a sei mesi di reclusione e una multa fino a \$ 2.000 (Marijuana Policy Project, novembre 2016). Il 1 giugno 2015 governatore Greg Abbott ha

					firmato un disegno di legge per legalizzare olio di cannabis (Texas Tribune, giugno 2015).
Utah	Reato minore	Reato	Non definito chiaramente	Illegale	Il possesso di meno di un'oncia può essere punito con la reclusione fino a 6 mesi e una multa massima di \$ 1.000. Qualsiasi quantitativo oltre le 0 once possono tradursi in una multa di \$ 10.000. La vendita di qualsiasi quantitativo è un reato e viene punita con la reclusione fino a 5 anni e una multa di \$ 5.000 (NORML.org, novembre 2016).
Virginia	Reato minore	Illegale	Non definito chiaramente	Illegale	Il primo reato viene considerato un reato minore punito con la pena massima di 30 giorni di reclusione e una multa di \$ 500 (o entrambi), e il ritiro della patente. Il reato successivo viene considerato un reato di classe 1, con una pena massima di 12 mesi di reclusione e una multa di \$ 2.500 (o entrambi), ed il ritiro della patente (Vincenzes Law, novembre 2014).
West Virginia	Reato minore	Reato	Non definito chiaramente	Illegale	-
Wisconsin	Solo per uso medico; reato minore al primo episodio; reato penale ai successivi episodi	Reato	“Una proposta di legge consente ai pazienti di possedere 12 piante di marijuana e tre once di foglie di marijuana o fiori” (Medicalmarijuana.procon.org, novembre 2016)	Reato	Il primo reato per possesso di marijuana è un reato punibile con una multa fino a \$ 1,000 e/o la reclusione fino a 6 mesi. Il secondo reato è un reato di classe I ed è punibile con una multa fino a \$ 10.000 e/o la reclusione fino a 3,5 anni.

Wyoming	Reato minore	Illegale	Non definito chiaramente	Illegale	"Essere sotto l'influenza di marijuana è un reato punibile con la reclusione fino a 90 giorni e una multa massima di \$ 100. Il possesso di tre onces o meno è un reato punibile con la reclusione fino a 1 anno e una multa massima di \$ 1000" (NORML.org, novembre 2016)
---------	--------------	----------	--------------------------	----------	---

Gli Stati che hanno legalizzato la marijuana per uso ricreazionale

Nel 2012, il Colorado e lo stato di Washington sono stati i primi Stati americani a legalizzare la cannabis per uso ricreazionale tra i cittadini con almeno 21 anni di età. Nel 2014 è stata la volta di Alaska e Oregon (2014 Ballot Measures). La nuova legge dell'Alaska è entrata in vigore il 25 febbraio 2015 (NBC News, 2015), mentre in Oregon l'iniziativa è entrata in vigore il 1° luglio 2015 (Oregon Liquor Control Commission, 2015). Infine, nel 2016, a legalizzare la cannabis per uso ricreazionale attraverso un referendum sono stati California, Nevada, Maine e Massachusetts. Di seguito si riportano le principali disposizioni previste da questi Stati.

Colorado

Il Colorado Amendment 64, approvato dagli elettori il 6 novembre 2012, ha portato alla legalizzazione della cannabis nel 2014 (Boston Globe, 2016). Esistono due tipi di politiche sull'uso di cannabis in Colorado: la politica sull'uso di cannabis per scopi medici e quelle per l'uso a scopo ricreativo. Un terzo tipo di politica riguarda poi la canapa industriale (Colorado Department of Agriculture, 2016). Dal momento dell'entrata in vigore del Colorado Amendment 64, gli adulti maggiori di 21 anni possono coltivare fino a sei piante di marijuana (con non più della metà di piante da fiore mature) privatamente e in uno spazio chiuso (Colorado Amendment 64). Possono inoltre possedere legalmente tutta la marijuana derivante dalle piante coltivate (fintantoché il prodotto rimane dove è stato coltivato), possono possedere legalmente fino a un'oncia di marijuana (siano essi residente o visitatori) e regalarne un massimo di un'oncia ad altri cittadini maggiori di 21 anni (Colorado Amendment 64). I limiti per la vendita del concentrato/commestibile di marijuana sono i seguenti: 8g di concentrato per la vendita al dettaglio, pari a un'oncia di pianta, e quindi 800 mg di THC in forma di commestibile al dettaglio, pari a un'oncia di pianta nella vendita al dettaglio (Colorado Amendment 64). Il consumo è consentito in un modo simile a quello dell'alcol, con reati equivalenti previsti per la guida sotto l'effetto della marijuana (Colorado Amendment 64). Il consumo in pubblico è stato recentemente autorizzato con l'Ordinanza 300, con il 53% dei voti a favore del consumo legale in pubblico ed il 46% dei voti contrari. La normativa a tal proposito è

simile a quella che regola il consumo di alcol in pubblico (The Denver Post, settembre 2013, ottobre 2013, novembre 2013). L'Amendment 64 prevede anche la concessione di licenze per gli impianti di coltivazione, di produzione e per i negozi al dettaglio (Colorado Amendment 64). In Colorado, i visitatori e i turisti possono utilizzare e acquistare la marijuana, ma se trovati in possesso di questa sostanza in qualsiasi Stato adiacente al Colorado, sono soggetti alle leggi vigenti in tali Stati. Durante il 2014, il primo anno di attuazione del Colorado Amendment 64, il mercato della marijuana legale in Colorado (per uso sia medico sia ricreativo) ha raggiunto un fatturato totale di \$ 700 milioni (The Washington Post, febbraio 2015).

Washington

La Washington Initiative 502 (I-502) sulla "riforma della marijuana" è stata sottoposta a referendum a novembre 2012, ottenendo il 56% dei consensi contro il 44% dei voti contrari (Seattle Times, novembre 2012). La nuova legge è entrata in vigore l'anno successivo, iniziando con la distribuzione delle licenze il 6 dicembre 2012 (Seattle Times, novembre 2012). L'Iniziativa 502 ha definito e legalizzato il possesso di piccole quantità di prodotti di marijuana per gli adulti maggiori di 21 anni; ha imposto una tassa su tali prodotti (25%) il cui incasso viene designato all'assistenza sanitaria, alle attività di prevenzione ed educazione sulle droghe, alla ricerca e all'istruzione (Washington Initiative 502, 2012). Il possesso da parte di chiunque di età inferiore ai 21 anni, il possesso di grandi quantità e la coltivazione di marijuana senza licenza o non regolamentata rimangono azioni considerate illegali a livello statale. Questa misura elimina i divieti contro la produzione, il trattamento e la vendita di marijuana, soggetta a licenza e regolazione da parte del Washington Liquor Control Board. Dopo l'approvazione, l'Iniziativa 502 ha richiesto un periodo di implementazione di circa un anno. Secondo la nuova normativa, i negozi dediti alla vendita di marijuana devono essere collocati ad almeno 1000 piedi di distanza dalle scuole pubbliche e l'uso di marijuana in pubblico è considerato un reato amministrativo (Washington State Liquor Control Board, 2012). La coltivazione personale in casa propria, fatta eccezione per la cannabis medica per come disciplinato dal RCW 69.51A, rimane illegale.

Le leggi che vietano la guida sotto l'influenza di cannabis sono state modificate per includere le soglie massime di THC tollerate nel sangue (Attorney General of Washington, 2011). La parte V della Washington Initiative 502 stabilisce un limite dei livelli di THC nel sangue fino a 5 ng/mL. Alcuni sostenitori dell'uso medico di cannabis hanno mostrato preoccupazione per il fatto che ciò potrebbe portare a delle condanne per coloro che consumano cannabis a scopo medico, poiché costoro si metterebbero alla guida con livelli di THC nel sangue superiori o uguali a 5 ng/mL (Seattle Times, novembre 2011).

Alaska

L'Alaska Measure 2 è stata approvata il 4 novembre 2014 attraverso un referendum con il 53% dei voti favorevoli. È stata descritta come un atto per *“tassare e regolare la produzione, la vendita e l'uso di marijuana”* (Campaign to Regulate Marijuana Like Alcohol in Alaska, 2014). La norma è entrata in vigore il 24 febbraio 2015, concedendo ai cittadini dell'Alaska maggiori di 21 anni di età di possedere fino a un'oncia di cannabis e sei piante, e di cedere a terzi gratuitamente fino a un'oncia di marijuana o sei piante non mature. Benché sia l'Oregon che l'Alaska avessero votato per la legalizzazione della marijuana alle elezioni del 2014, l'Alaska ha preceduto l'Oregon nella promulgazione della legislazione (USA Today, febbraio 2015).

Lo status legale della cannabis in Alaska era variato notevolmente nel corso degli ultimi 40 anni. L'Alaska infatti aveva già riconosciuto il diritto all'uso di cannabis con il caso 1975 *Ravin v. Stato* presso la Corte Suprema dell'Alaska. La marijuana era poi stata decriminalizzata nel 1982, ma un'iniziativa elettorale del 1990 la proibì nuovamente, finché le sue disposizioni vennero annullate dalla Corte d'Appello che giudicò nel caso 2.003, *Noy v. Stato* (Sheb J, 2013).

L'Alaska House Bill 123, il disegno di legge che stabiliva un comitato di controllo sulla marijuana, composto da 5 membri, sotto la competenza dell'Alcoholic Beverage Control Board, è stato approvato il 19 aprile con 37 voti a favore e 1 voto contrario (Alaska Dispatch News, aprile 2015).

Il primo negozio legale di marijuana è stato aperto a Valdez ad ottobre 2016. Da allora, altri punti vendita hanno aperto nella maggior parte delle grandi città dell'Alaska (Alaska Dispatch News, ottobre 2016).

Secondo l'Alaska Measure 2, l'uso di cannabis non è consentito in pubblico e la sua coltivazione deve avvenire in luoghi non soggetti alla pubblica vista e ad accesso strettamente controllato (Campaign to Regulate Marijuana Like Alcohol in Alaska, 2014).

E' stata imposta un'accisa di 50\$ per oncia sulla vendita o trasferimento di marijuana da un impianto di coltivazione ad un negozio di vendita al dettaglio o ad un impianto di lavorazione del prodotto (alcune deroghe, però, sono ammesse) (Campaign to Regulate Marijuana Like Alcohol in Alaska, 2014).

Oregon

L'Oregon Ballot Measure 91 è stato votato nel 2014 con un referendum. La sua approvazione ha legalizzato l'uso ricreativo di marijuana, la cui regolazione e tassazione sono determinati dalla Oregon Liquor Control Commission (Portland Tribune, agosto 2014). La Measure 91 è stata la terza iniziativa che cercava di legalizzare la marijuana per uso ricreativo in Oregon; infatti, iniziative precedenti erano state lanciate nel 1986 e nel 2012, mentre l'uso medico della marijuana era stato legalizzato già nel 1998.

La Measure 91 è stata approvata con il 56% dei voti favorevoli ed il 44% dei voti contrari (KPTV, novembre 2014). La maggior parte dei sondaggi ha mostrato che il maggior sostegno a favore dell'iniziativa era stato dato dagli adulti di età superiore ai 30 anni (The Oregonian, maggio 2014; The Huffington Post, luglio 2014; Firedoglake, ottobre 2015).

L'iniziativa era anche conosciuta come l'atto "*per il controllo, la regolazione e la tassazione della marijuana e della canapa industriale*". Essa ha legalizzato il possesso e l'uso di marijuana per gli adulti con almeno 21 anni di età. Costoro possono possedere e trasportare fino ad un'oncia di marijuana, conservarne fino ad otto once presso la propria abitazione e coltivarne fino a quattro piante (Oregon Ballot Measure 91).

La vendita autorizzata di marijuana iniziò ad ottobre 2015 attraverso i dispensari medici già esistenti (OregonLive.com, marzo 2016) e raggiunse il suo picco, con 11 milioni di dollari di incasso, nella prima settimana in cui la vendita di marijuana ad uso ricreativo era diventato legale (KGW, ottobre 2015).

Le stime prevedono che l'iniziativa genererà tra i \$ 17 milioni a \$ 40 milioni all'anno di entrate fiscali, cui si aggiungono i risparmi per i governi statali e locali, anche se non esplicitamente identificati in termini monetari a causa dell'incertezza dei pieni effetti della misura sulle condanne penali legate marijuana e sulle multe (The Washington Post, agosto 2014).

Tabella 5 – Disposizione sulla legalizzazione della cannabis in Colorado, Washington, Alaska, Oregon (Hall W et al., 2016).

	Colorado	Washington	Alaska	Oregon
Approvazione	2012	2012	2014	2014
Vendita	2014	2014	2016	2016
Età	21	21	21	21
Quantità legale	28,5 g (1 oncia)	28,5 g (1 oncia)	28,5 g (1 oncia)	28,5 g (1 oncia)
Ente regolatore	Marijuana Enforcement Division, Department of Revenue	State Liquor and Cannabis Board	Alcohol and Marijuana Control Office	Oregon Liquor Control Commission
Imposte	15%	37%	\$ 50 per 28,5 g	25%
Autorizzazioni	Coltivatori, rivenditori, produttori, testing	Produttori e rivenditori	Coltivatori, rivenditori, produttori, testing	Produttori, venditori all'ingrosso, rivenditori
Marijuana a scopo medico	Consentita dai 18 anni	Consentita dai 18 anni	Consentita dai 18 anni	Consentita dai 18 anni
Coltivazione personale	Consentita a 21 anni e non tassata	Non consentita	Consentita e non tassata (max 6 piante)	Consentita (max 4 piante)
Guida sotto l'effetto	Proibita	Proibita	Proibita	Proibita

California, Nevada, Maine, e Massachusetts

La California, il Nevada, il Maine ed il Massachusetts hanno votato a favore dell'uso ricreativo della marijuana e della sua vendita l'8 novembre 2016, congiuntamente alle elezioni presidenziali.

- In California, gli elettori hanno approvato la Proposition 64, un disegno di legge per legalizzare l'uso ricreativo, il possesso, la coltivazione e la vendita di marijuana. La legalizzazione è limitata alle persone con più di 21 anni di età. La Proposition 64 è stata approvata con il 56% di voti favorevoli ed il 44% dei voti contrari. A partire dalle ore 12:01 del 9 novembre 2016, l'uso di marijuana è pienamente legale. Per chi fuma in pubblico è comunque prevista una multa di \$ 100 e la guida sotto l'influenza della marijuana rimane illegale. I residenti della California sono autorizzati a coltivare fino a sei piante di cannabis nelle loro case; la vendita di marijuana a scopo ricreazionale diventerà legale dal 1° gennaio 2018. Il voto in California ha reso l'intera West Coast un'enclave per la cannabis ricreativa.
- In Nevada, gli elettori hanno approvato la Question 2, un disegno di legge per legalizzare l'uso ricreativo, il possesso, la coltivazione e la vendita di marijuana. La legalizzazione è limitata alle persone con più di 21 anni di età. La Question 2 è stata approvata con il 54% dei voti favorevoli ed il 46% dei voti contrari. Dal 1° gennaio 2018, i residenti del Nevada saranno legalmente autorizzati a possedere fino a un'oncia di marijuana. Inoltre, solamente i dispensari di marijuana a scopo medico autorizzati potranno presentare domanda per una licenza finalizzata alla vendita del prodotto a scopo ricreazionale.
- Nel Maine, gli elettori hanno approvato la Question 1, un disegno di legge per legalizzare l'uso ricreativo uso, il possesso, la coltivazione e la vendita di marijuana tra le persone con almeno 21 anni di età. In questo Stato, l'uso di marijuana a scopo medico era già consentito. Molti tentativi erano stati fatti in passato per renderne legale anche l'uso a scopo ricreativo, nonostante il Maine sia tradizionalmente uno Stato a favore del partito democratico. Per la campagna a favore della legalizzazione della marijuana è stato

raccolto oltre \$ 1 milione. La Question 1 è stata approvata con uno scarto di pochi voti tra favorevoli e contrari.

- In Massachusetts, gli elettori hanno approvato la Question 4, un disegno di legge per legalizzare l'uso ricreativo, il possesso, la coltivazione e la vendita di marijuana. Il disegno di legge richiede una regolamentazione simile a quella prevista per l'alcol. La maggioranza degli elettori ha sostenuto il provvedimento con il 54% di voti a favore ed il 46% di voti contrari. La legge prevede l'avvio della legalizzazione della marijuana ad uso ricreativo dal 15 dicembre 2016.

Il quadro giuridico italiano e la proposta di legislazione sulla cannabis

In Italia, la normativa che regola la produzione ed il consumo di stupefacenti e le misure per la prevenzione ed il trattamento delle tossicodipendenze è il DPR 9 ottobre 1990, n. 309, che costituisce il testo unico delle norme in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza. Dopo la sua emanazione, è seguito un acceso dibattito pubblico, in particolare circa il trattamento sanzionatorio riservato al consumatore di droghe, specialmente al consumatore di cannabis. Tali discussioni vennero alimentate anche in relazione ai risultati del Referendum popolare del 18-19 aprile 1993 in cui si sancì la non punibilità dei consumatori.

Questa normativa è stata modificata dalla legge n. 49 del 21 febbraio 2006 (conosciuta anche come legge Fini-Giovanardi poiché fortemente voluta proprio da Gianfranco Fini e Carlo Giovanardi). La legge era in realtà la conversione del decreto legge n. 272 del 30 dicembre 2005, emanato in origine per il finanziamento delle Olimpiadi Invernali di Torino (intitolato "Misure urgenti per garantire la sicurezza ed i finanziamenti per le prossime Olimpiadi invernali, nonché la funzionalità dell'Amministrazione dell'interno. Disposizioni per favorire il recupero di tossicodipendenti recidivi"). La disposizione si caratterizzava per l'inasprimento delle sanzioni relative alle condotte di produzione, traffico, detenzione illecita ed uso di sostanze stupefacenti, e per la contestuale abolizione di ogni distinzione tra droghe

“leggere”, tra cui veniva prima inclusa la cannabis, e droghe “pesanti”, tra cui venivano prima enunciate l’eroina e la cocaina.

Con la sentenza n. 32 del 12 febbraio 2014, la Corte Costituzionale ha dichiarato l’illegittimità costituzionale, per violazione dell’art. 77, secondo comma, Cost., che regola la procedura di conversione dei decreti-legge, degli artt. 4-bis e 4-ter del decreto legge n. 272 del 30 dicembre 2005, come convertito con modificazioni dall’art. 1 della legge n. 49 del 21 febbraio 2006, così rimuovendo le modifiche apportate con le norme dichiarate illegittime agli articoli 73, 13 e 14 del DPR 9 ottobre 1990, n. 309. In estrema sintesi, la questione di legittimità era stata sollevata dalla Cassazione per violazione dell’articolo 77 della Costituzione, perché nel 2006 furono inseriti nella legge di conversione del decreto molti emendamenti che, secondo la Suprema Corte, erano estranei all’oggetto e alla finalità del testo di partenza. In altre parole, secondo i giudici remittenti, sarebbe mancato il nesso di interrelazione funzionale tra decreto legge, formato dal Governo, e legge di conversione. La riforma, infatti, era stata attuata inserendo in un decreto-legge concernente le Olimpiadi invernali di Torino, con un maxi-emendamento al disegno di legge per la conversione, norme che il Parlamento stava esaminando da tempo, prive, secondo la Corte, di coerenza con l’oggetto del provvedimento d’urgenza adottato dal Governo.

La sentenza della Corte Costituzionale ha quindi investito anche la modifica introdotta dalla legge Fini-Giovanardi riguardo le Tabelle ministeriali, determinando, così, la riviviscenza delle tabelle originarie antecedenti il 2006, le quali, non essendo state validamente sostituite da quelle allegate al DL 272/2005, costituivano, quindi, l’unico riferimento relativo al periodo che andava dal 2006 al 21 marzo 2014. Si è quindi tornati alla precedente legge in vigore fino al 27 febbraio 2006, la Legge n. 162 del 1990, come emendata dal referendum del 1993 (detta Legge Jerolino-Vassalli) sull’uso, la produzione e lo spaccio di sostanze stupefacenti (droghe). Questa legge proponeva una distinzione tra droghe “leggere” e droghe “pesanti” e risultava più severa per i reati che coinvolgono droghe “pesanti” e più lieve per i reati che coinvolgono droghe “leggere”. Più precisamente, l’art. 73 DPR n. 309 del 1990 nel testo anteriore alle modifiche apportate dalla norma dichiarata

incostituzionale e quindi nuovamente in vigore *«prevede un trattamento sanzionatorio più mite, rispetto a quello caducato, per gli illeciti concernenti le cosiddette “droghe leggere” (puniti con la pena della reclusione da due a sei anni e della multa, anziché con la pena della reclusione da sei a venti anni e della multa), viceversa stabilisce sanzioni più severe per i reati concernenti le cosiddette “droghe pesanti” (puniti con la pena della reclusione da otto a venti anni, anziché con quella da sei a venti anni)».*

Più specificamente, con la legge Jervolino-Vassalli, il sistema sanzionatorio era collegato agli illeciti relativi alle sostanze stupefacenti e psicotrope suddivise in quattro tabelle (I e III sanzioni maggiori; II e IV sanzioni minori): la cannabis era stata inclusa in Tabella II, considerata come droga “leggera” (nella legge Fini-Giovanardi, la cannabis risultava inserita in Tabella I). Di conseguenza, con la dichiarazione di incostituzionalità della legge Fini-Giovanardi, la messa sul mercato, la cessione, la produzione e tutte quelle condotte concernenti le sostanze che erano state inserite, medio tempore (periodo 2006-2014), nelle tabelle successivamente invalidate (e per tale ragione erano all’epoca classificate come stupefacenti), - considerate alla data del 21 marzo 2014 - devono essere ritenute come non (più) costituenti reato, perché la declaratoria di incostituzionalità dell’art. 4 vices ter esclude la validità delle tabelle a tale norma collegate ed estromette le sostanze oggetto della condotta (asserita come illecita) dalla nozione legale di stupefacente.

Al fine di arginare il vuoto normativo e le contraddizioni giuridiche che l’abrogazione della legge Fini-Giovanardi da parte della Corte Costituzionale avevano determinato, con il Decreto legge n. 36 del 20 marzo 2014 del Ministro della Salute, convertito con Legge n. 79 del 16 maggio 2014, pubblicata in Gazzetta Ufficiale 20 maggio 2014, n. 115, sono state apportate alcune modifiche al Testo Unico sugli stupefacenti. Di fatto, tutti gli stupefacenti e le sostanze psicotrope sono state iscritte in cinque tabelle, aggiornate ogni qualvolta si presenti la necessità di inserire una nuova sostanza o di variarne la collocazione o di provvedere ad una eventuale cancellazione. Nelle prime quattro tabelle, collegate al sistema sanzionatorio per gli usi illeciti, sono elencate le sostanze stupefacenti e psicotrope poste sotto controllo internazionale e nazionale ed equivalgono alla precedente Tabella I. Qui, all’attuale Tabella II, è stata inserita la cannabis (foglie e infiorescenze, olio, resina). Nella

tabella dei medicinali (equivalente alla precedente Tabella II) sono indicati i medicinali a base di sostanze attive stupefacenti e psicotrope di corrente impiego terapeutico ad uso umano o veterinario ed il regime di dispensazione. E' stata confermata la presenza dell'Allegato III bis nel quale sono sempre inclusi i medicinali utilizzati nella terapia del dolore che usufruiscono delle modalità prescrittive semplificate già note a tutti.

Tabella 6 – Sostanze incluse alla Tabella II delle sostanze stupefacenti e psicotrope secondo il Decreto legge n. 36 del 20 marzo 2014 del Ministero della Salute, convertito con Legge n. 79 del 16 maggio 2014, pubblicata in Gazzetta Ufficiale 20 maggio 2014, n. 115.

TABELLA II		
SOSTANZE		
DENOMINAZIONE COMUNE	DENOMINAZIONE CHIMICA	ALTRA DENOMINAZIONE
Cannabis (foglie e infiorescenza)		
Cannabis (olio)		
Cannabis (resina)		
Le preparazioni contenenti le sostanze di cui alla presente tabella, in conformità alle modalità di cui alla tabella dei medicinali.		

Negli ultimi 10 anni, in Italia ci sono state varie proposte di legge relative alla legalizzazione della cannabis, sia in Senato sia alla Camera. L'argomento è stato sempre fonte di forte interesse politico, oltre che mediatico, e molto spesso è stato incluso anche nei programmi elettorali dei vari partiti e movimenti politici. Tutte queste proposte sono state oggetto di approfondite analisi critiche che è utile conoscere ai fini di un approfondimento completo sul tema (Serpelloni G, Relazione tecnico-scientifica per la Commissione Parlamentare sulle proposte di legalizzazione della cannabis in Italia – Contributo preparatorio, 2017).

Le diverse proposte, inoltrate in particolare durante la penultima legislatura (cioè durante il Governo Renzi), sono convogliate nella proposta legislativa AC 3235 dell'On. Roberto Giachetti. Il testo della proposta è stato discusso dalla Commissione II Giustizia e dalla Commissione XII Affari Sociali della Camera e successivamente portata in aula ma rinviata ancora nelle Commissioni per un ulteriore approfondimento e discussione.

Il testo presenta una serie di punti critici su cui ancora non è stata fatta chiarezza. Uno dei punti più rilevanti che sta alla base della criticità di questa proposta è che non vengono presi in considerazione gli aspetti relativi alla neuro-tossicità della cannabis ed agli altri danni che l'uso di tale sostanza è in grado di causare. Colpisce il fatto che la discussione preliminare relativa alla legalizzazione e quindi all'aumento della possibilità di utilizzo di tale sostanza tra la popolazione non sia passata da un approfondito vaglio scientifico, in particolare quello medico-tossicologico, sulle caratteristiche, le potenzialità nonché i rischi correlati al $\Delta 9$ -THC. Per altro, nemmeno viene considerato dalla proposta di legge che la percentuale del principio attivo delle piante di cannabis, di cui si vorrebbe legalizzare la produzione ed il consumo, sta crescendo sempre di più (come descritto nel capitolo "Cannabis e derivati: scheda tecnica") aumentando di conseguenza i rischi sanitari non solo per il singolo ma anche quelli per terze persone, in relazione all'uso di autoveicoli e/o allo svolgimento di mansioni a rischio.

La scarsa considerazione e il limitato ascolto della comunità scientifica da parte dei decisori politici è rilevabile a livello internazionale. In molti Stati dove prevale la tendenza alla decisione politica pro-legalizzazione, spesso si è assistito ad una presa di distanza, se non ad una vera e propria contestazione, da parte delle società scientifiche, sia in ambito medico sia di ricerca. Vale la pena evidenziare come anche negli Stati Uniti, per esempio, i gruppi pro e contro la legalizzazione fossero connotati prevalentemente da un carattere "industriale e commerciale" nel primo caso e "scientifico" nel secondo caso (Tabella 7).

Tabella 7 – Esempi di organizzazioni pro o contro la legalizzazione della marijuana negli Stati Uniti durante la campagna elettorale referendaria (Ballotpedia, 2016).

Stato	Misura	Data referendum	Gruppi a supporto della pro-legalizzazione	Gruppi a supporto contro-legalizzazione
Oregon	Measure 91	4 novembre 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Drug Policy Action of Oregon • New Approach Oregon • Cascade Policy Institute • American Federation of State County and Municipal Employees (AFSCME) • AFSCME • United Food & Commercial Workers (UFCW) • Northwest Oregon Labor Council • Moms for Yes on 91 	<ul style="list-style-type: none"> • The Oregon Pediatric Society • The American Academy of Pediatrics • The American Academy of Child & Adolescent Psychiatry • The American Medical Association • The American Society of Addiction Medicine • Oregon Republican Party • Restore America • Parents Opposed to Pot • Oregon State District Attorney's Association • Oregon State Sheriff's Association • Oregon Narcotics Enforcement Association • The Oregon Catholic Conference
Colorado	Amendment 64	6 novembre 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Campaign to Regulate Marijuana Like Alcohol • Democratic Party of Colorado • Moms and Dads for Marijuana Regulation 	<ul style="list-style-type: none"> • The Smart Colorado group – Protecting Youth from marijuana
Alaska	Measure 2	4 novembre 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Marijuana Policy Project 	<ul style="list-style-type: none"> • Anchorage Municipal Assembly • Alaska Association of Police Chiefs • Napaskiak Tribal Council • Bristol Bay Native Corporation
California	Proposition 64	8 novembre 2016	<ul style="list-style-type: none"> • California Democratic Party • Green Party of California • California Peace and Freedom Party • Santa Monica Democratic Club • Harvey Milk LGBT Democratic Club • Alice B. Toklas LGBT Democratic Club 	<ul style="list-style-type: none"> • Auto Club of Southern California • California Hospital Association • California Association of Highway Patrolmen • California Police Chiefs Association • DUID Victim Voices • Fight Crime, Invest in Kids California

-
- Democrats for Equality
 - Democrats United for a Progressive California
 - California Young Democrats
 - Los Angeles County Democratic Party
 - MLK Legacy Democrats
 - San Francisco Democratic County Central Committee
 - Adelante: Latino Democrats United
 - Brownie Mary Democratic Club
 - Association of Los Angeles Deputy Sheriffs
 - Association of Orange County Deputy Sheriffs
 - California College and University Police Chiefs Association
 - California Correctional Supervisors Association
 - California District Attorneys Association
 - California Narcotic Officers Associations
 - California Peace Officers Association
 - California State Sheriffs' Association
 - The Church of Jesus Christ of Latter-Day Saints Office of the First Presidency
 - Citizens Against Legalizing Marijuana
 - Community Action, Service & Advocacy
 - Community Alliance for Healthy Minds
 - International Faith Based Coalition
 - Los Angeles County Professional Peace Officers
 - Los Angeles Police Protective League
 - National Network of Youth Ministries
 - North Coastal Prevention Coalition
 - Organization for Justice and Equality
 - Palomar Health Communities Coalition Escondido
 - Peace Officers Research Association of California
 - Riverside County Law Enforcement Administrators Association
 - Riverside Deputy Sheriffs Association
 - Safety Wellness Advocacy Community Coalition
 - San Diego School Boards Association
 - Santee Solutions Coalition
 - Smart Approaches to Marijuana of Northern California – SAM Action
 - The Small Farmers Association
 - Vista Community Clinic
 - Weed for Warriors Project
-

Nevada	Question 2	8 novembre 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Marijuana Policy Project • NORML • ACLU of Nevada • PLAN Action Fund • NAACP Reno-Sparks Branch No. 1112 • Our Revolution • Law Enforcement Against Prohibition • Culinary Workers Union International Alliance of Theatrical Stage Employees • International Brotherhood of Electrical Workers • International Brotherhood of Teamsters • International Union of Operating Engineers • Laborer's Union • UA Local 525 Plumbers, Pipefitters, and Service Technicians • United Food & Commercial Workers International Union 	<ul style="list-style-type: none"> • Nevada Resort Association • Nevada Sheriffs' and Chiefs' Association • Carson City Chamber of Commerce • Lincoln County School District Board • The Church of Jesus Christ of Latter-Day Saints Office of the First Presidency
Maine	Question 1	8 novembre 2016	<ul style="list-style-type: none"> • NORML • American Civil Liberties Union (ACLU) 	<ul style="list-style-type: none"> • Maine Public Health Association • Maine Hospital Association • Maine Medical Association • Maine Association of School Nurses • Maine State Chamber of Commerce • Alliance for Addiction and Mental Health Services, Maine • National Alliance on Mental Illness Maine • Maine Chiefs of Police Association • Bangor Region Chamber of Commerce • Day One • Tri-County Mental Health Services • St. Joseph Healthcare • Smart Approaches to Marijuana Maine • Maine State Police • Aroostook Substance Abuse Prevention

			<ul style="list-style-type: none"> • Cumberland County Sheriff's Office • Community Voices • Yarmouth Police Department • Cumberland Police Department • Concerned Women for America of Maine • Falmouth Police Department • Christian Civic League of Maine • Town of Dixfield Police Department
Massachusetts	Question 4	8 novembre 2016	<ul style="list-style-type: none"> • ACLU of Massachusetts • Criminal Justice Policy Coalition • Marijuana Policy Project • Families for Justice as Healing • Massachusetts Association of Criminal Defense Lawyers • MassCann/NORML • Moms for Regulation and Taxation • Moms United to End the War on Drugs • Students for Sensible Drug Policy • Veterans Alternative Healing, Inc. • Parents for Addiction Treatment & Healing • National Lawyers Guild Massachusetts Chapter
			<ul style="list-style-type: none"> • Safe Cannabis Massachusetts • Massachusetts Chiefs of Police Association • Massachusetts Hospital Association • Massachusetts Sheriffs Association • Massachusetts Association of School Superintendents • Retailers Association of Massachusetts • Massachusetts Municipal Association • Conference of Boston Teaching Hospitals • Massachusetts Medical Society • Construction Industries of Massachusetts • Action for Boston Community Development • Association for Behavioral Healthcare • National Association of Mental Illness (Massachusetts Chapter) • Duxbury Selectmen • Yarmouth Selectmen • Roman Catholic Bishops of Massachusetts • Cape Cod Chamber of Commerce

Anche in Italia si è potuto notare un atteggiamento analogo da parte di alcuni legislatori che, durante l'apertura dei lavori in Commissione, hanno dichiarato, in qualità di sotto-segretari, che la discussione non doveva essere finalizzata a chiarire se la cannabis facesse bene o male, ma doveva semplicemente vertere su come regolamentarne l'uso (Il Mattino, 2016; UCCR, 2016). Frasi queste riportate anche dai media nazionali e che difficilmente possono trovare il consenso scientifico e la condivisione di una logica decisionale che apparentemente non vuole prendere in considerazione le conseguenze di tali scelte nel medio e lungo termine, soprattutto nell'ambito della salute pubblica.

Si è provveduto a fare un'analisi dell'attuale proposta di legge sulla legalizzazione della cannabis (Proposta legislativa AC 3235), valutandone gli aspetti critici in un'ottica di sanità pubblica oltre che di sostenibilità all'interno di una realtà di mercato dove comunque la cannabis prodotta dallo Stato dovrà da competere con la cannabis prodotta illegalmente dalle organizzazioni criminali, a prezzi più bassi, con percentuali di principio attivo maggiori e senza il rispetto del divieto della vendita ai minori. La successiva Tabella 7 riporta il testo originale della proposta di legge e, a fianco, i commenti e l'analisi critica (Serpelloni G, 2017). Nella colonna di sinistra il testo dove sono state rilevate delle criticità viene evidenziato in grassetto e commentato nella colonna di destra.

Proposta di legge C. 3235 presentata il 16 luglio 2015 - abbinata con C. 972, C. 1203, C. 2015, C. 2022, C. 2611, C. 2982, C. 3048, C. 971, C. 3229, C. 3328, C. 3447, C. 3843

Iniziativa dei deputati: GIACHETTI Roberto; FERRARESI Vittorio; FARINA Daniele; MARTINO Antonio; VARGIU Pierpaolo; CIVATI Giuseppe; LOCATELLI Pia Elda; AGOSTINELLI Donatella; AGOSTINI Roberta; AIELLO Ferdinando; AIRAUDO Giorgio; ALBANELLA Luisella; ALBERTI Ferdinando; ALBINI Tea; AMATO Maria; AMODDIO Sofia; ARGENTIN Ileana; BALDASSARRE Marco; BARGERÒ Cristina; BARUFFI Davide; BASILIO Tatiana; BATTELLI Sergio; BECHIS Eleonora; BENEDETTI Silvia; BENI Paolo; BERNINI Massimiliano; BERNINI Paolo; BIANCHI Nicola; BIANCHI Stella; BLAZINA Tamara; BOLDRINI Paola; BONAFEDE Alfonso; BORDO Franco; BRESCIA Giuseppe; BRUGNEROTTO Marco; BRUNO BOSSIO Vincenza; BUSINAROLO Francesca; BUSTO Mirko; CANCELLERI Azzurra Pia Maria; CANI Emanuele; CAPOZZOLO Sabrina; CAPUA Ilaria; CARELLA Renzo; CARIELLO Francesco; CARNELLI Paola; CARLONI Anna Maria; CARRA Marco; CASO Vincenzo; CASTELLI Laura; CATALANO Ivan; CAUSI Marco; CECCONI Andrea; CENNI Susanna; CENSORE Bruno; CHIMIENTI Silvia; CIPRINI Tiziana; COLLETTI Andrea; COLONNESE Vega; COMINARDI Claudio; COMINELLI Miriam; CORDA Emanuela; COSTANTINO Celeste; COZZOLINO Emanuele; CRIPPA Davide; CULOTTA Magda; CUPERLO Giovanni; DA VILLA Marco; DADONE Fabiana; DAGA Federica; DALL'OSSO Matteo; D'AMBROSIO Giuseppe; DE LORENZIS Diego; DE ROSA Massimo Felice; DEL GROSSO Daniele; DELLA VALLE Ivan; DELL'ORCO Michele; DI BATTISTA Alessandro; DI BENEDETTO Chiara; DI LELLO Marco; DI MAIO Luigi; DI SALVO Titti; DI STEFANO Manlio; DI VITA Giulia; DIENI Federica; D'INCA' Federico; D'OTTAVIO Umberto; DURANTI Donatella; D'UVA Francesco; FABBRI Marilena; FAENZI Monica; FANTINATI Mattia; FASSINA Stefano; FERRARA Francesco Detto Ciccio; FICO Roberto; FONTANELLI Paolo; FOSSATI Filippo; FRACCARO Riccardo; FRAGOMELI Gian Mario; FRATOIANNI Nicola; FRUSONE Luca; FURNARI Alessandro; GAGNARLI Chiara; GALGANO Adriana; GALLI Carlo; GALLINELLA Filippo; GALLO Luigi; GANDOLFI Paolo; GASPARINI Daniela Matilde Maria; GIACOBBE Anna; GINOBLE Tommaso; GIORDANO Giancarlo; GIORDANO Silvia; GIULIANI Fabrizia; GNECCHI Marialuisa; GRANDE Marta; GREGORI Monica; GRIBAUDO Chiara; GUERINI Giuseppe; GUERRA Mauro; IACONO Maria; IANNUZZI Cristian; IMPEGNO Leonardo; IORI Vanna; KRONBICHLER Florian; L'ABBATE Giuseppe; LABRIOLA Vincenza; LAFORGIA Francesco; LATTUCA Enzo; LAURICELLA Giuseppe; LAVAGNO Fabio; LEVA Danilo; LIUZZI Mirella; LODOLINI Emanuele; LOMBARDI Roberta; LOREFICE Marialucina; LUPO Loredana; MAESTRI Andrea; MAESTRI Patrizia; MAGORNO Ernesto; MALISANI Gianna; MALPEZZI Simona Flavia; MANNINO Claudia; MANTERO Matteo; MARCHETTI Marco; MARCON Giulio; MARTELLI Giovanna; MARZANA Maria; MARZANO Michela; MATTIELLO Davide; MAZZOLI Alessandro; MELILLA Gianni; MICILLO Salvatore; MIGLIORE Gennaro; MINNUCCI Emiliano; MOGNATO Michele; MONTRONI Daniele; MOSCATT Antonino; NESCI Dalila; NICCHI Marisa; NUTI Riccardo;

OLIARO Roberta; PAGANI Alberto; PAGLIA Giovanni; PALAZZOTTO Erasmo; PANNARALE Annalisa; PARENTELA Paolo; PASTORELLI Oreste; PASTORINO Luca; PELLEGRINO Serena; PES Caterina; PESCO Daniele; PETRAROLI Cosimo; PETRINI Paolo; PIAZZONI Ileana Cathia; PICCOLO Giorgio; PINI Giuditta; PIRAS Michele; PISANO Girolamo; PLACIDO Antonio; POLLASTRINI Barbara; QUARANTA Stefano; QUARTAPELLE PROCOPIO Lia; QUINTARELLI Giuseppe Stefano; RACITI Fausto; RAGOSTA Michele; RAMPI Roberto; REALACCI Ermete; RICCIATTI Lara; RIZZO Gianluca; ROMANINI Giuseppe; ROMANO Andrea; ROMANO Paolo Nicolo'; ROSSI Paolo; RUOCCO Carla; SANI Luca; SANNICANDRO Arcangelo; SARTI Giulia; SCAGLIUSI Emanuele; SCHIRO' Gea; SCOTTO Arturo; SEGONI Samuele; SGAMBATO Camilla; SORIAL Girgis Giorgio; SPADONI Maria Edera; SPESSOTTO Arianna; STUMPO Nicola; TENTORI Veronica; TERROSI Alessandra; TERZONI Patrizia; TIDEI Marietta; TOFALO Angelo; TONINELLI Danilo; TRIPIEDI Davide; TULLO Mario; TURCO Tancredi; VACCA Gianluca; VALENTE Simone; VECCHIO Andrea; VENTRICELLI Liliana; VIGNAROLI Stefano; VILLAROSA Alessio Mattia; ZACCAGNINI Adriano; ZARATTI Filiberto; ZOGGIA Davide; ZOLEZZI Alberto

Natura: Proposta di legge ordinaria

Presentazione: Presentata il 16 luglio 2015

Relatori: in Commissione; FARINA Daniele, per la Commissione II Giustizia, MIOTTO Anna Margherita, per la Commissione XII Affari Sociali - in Assemblea; FARINA Daniele, per la Commissione II Giustizia, MIOTTO Anna Margherita, per la Commissione XII Affari Sociali.

Assegnazione: Assegnato alle Commissioni riunite II Giustizia e XII Affari Sociali in sede Referente il 29 luglio 2015

Parere delle Commissioni: I Affari Costituzionali, V Bilancio, VI Finanze (ex articolo 73, comma 1-bis, del regolamento, per gli aspetti attinenti alla materia tributaria), VII Cultura, IX Trasporti, X Attività Produttive, XIII Agricoltura, XIV Politiche dell'Unione Europea e della Commissione parlamentare per le questioni regionali

PRIMA LETTURA CAMERA

Iter in Commissione

Esame in Commissione (iniziato il 26 novembre 2015)

Iter in Assemblea

Discussione in Assemblea (iniziata il 25 luglio 2016. Rinviato in Commissione)

Tabella 8 - Testo originale della proposta di legge AC 3235 e commenti tecnici (Serpelloni G, 2017).

Proposta di legge	Commenti tecnici
Art. 1.	
<i>(Coltivazione in forma personale e associata di cannabis).</i>	
<p>1. All'articolo 26 del testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al <u>decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309</u>, e successive modificazioni, sono apportate le seguenti modificazioni:</p>	<p>(1.0) Questa disposizione non è in linea con le Convenzioni internazionali in materia di droga recepite nel diritto interno e con gli ultimi orientamenti espressi dalla Nazioni Unite, dove se ne vietano esplicitamente la coltivazione e l'utilizzo, come invece previsto nella proposta di legge:</p>
<p>a) al comma 1 sono aggiunte, in fine, le seguenti parole: «nonché della <i>cannabis coltivata</i> ai sensi di quanto previsto dai commi 1-<i>bis</i> e 1-<i>ter</i> del presente articolo»; (1.0)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Convenzione unica sugli stupefacenti, adottata a New York il 30 marzo 1961 e del protocollo di emendamento, adottato a Ginevra il 25 marzo 1972 (sostanze psicotrope). Ratifica ed esecuzione con L. 5 giugno 1974, n. 412. (GU n. 236 del 10 settembre 1974) • Convenzione sulle sostanze psicotrope, adottata a Vienna il 21 febbraio 1971, e sua esecuzione. Adesione acquisita con L. 25 maggio 1981, n. 385 (G. U. n. 202 del 24 luglio 1981) • Convenzione delle Nazioni Unite contro il traffico illecito di stupefacenti e sostanze psicotrope, con annesso, atto finale e relative raccomandazioni, fatta a Vienna il 20 dicembre 1988 (in particolare art. 3 e 4). Ratifica ed esecuzione con L. 5 novembre 1990, n. 328 (G. U. n. 267 del 15 novembre 1990)

-
- Commentary on the United Nations Convention against illicit traffic in narcotic drugs and psychotropic substances 1988 (E/CN.7/590 – pag. 56)
 - UNGASS 2016 - United Nations Resolution adopted by the General Assembly on 19 April 2016 (NY), S-30/1. “Our joint commitment to effectively addressing and countering the world drug problem”

b) dopo il comma 1 sono inseriti i seguenti:

«*I-bis*. Al di fuori del regime delle autorizzazioni di cui agli articoli 17 e 27 e fatto comunque salvo quanto stabilito dall'articolo 73, sono consentite a **persone maggiorenni (1.1)** la coltivazione e la **detenzione personale (1.2)** di piante di *cannabis* di sesso femminile **nel limite di cinque e del prodotto da esse ottenuto (1.3)**. Chiunque intenda **coltivare cannabis (1.4)** ai sensi del periodo precedente **invia, allegando la copia di un documento di identità** valido, una comunicazione all'ufficio regionale dei monopoli di Stato territorialmente competente, recante l'indicazione **dei propri dati anagrafici** e del luogo in cui intende effettuare la coltivazione. **La coltivazione e la detenzione possono essere effettuate a decorrere dalla data di invio (1.5)** della medesima

(1.1) L'esclusione dei minorenni, peraltro opportuna per ragioni scientifiche oltre che legali, comporterà che queste persone, per procurarsi la sostanza stupefacente, potranno rivolgersi ancora al mercato nero. Per comprendere le problematiche connesse all'esclusione dei minorenni e all'impatto sul consumo, va tenuto conto di alcune condizioni:

1. La maggior parte dei consumatori di cannabis è minorenne che in questo caso verrebbero esclusi dalla coltivazione, detenzione e quindi uso (DPA, 2015).
2. Tra i minorenni consumatori, circa il 75 % usa proprio la cannabis come sostanza primaria (DPA, 2015), che risulta quindi essere la sostanza più usata proprio dai minorenni esclusi dalla proposta di legge per la produzione domestica e l'acquisto legale.
3. Dall'analisi del mercato online, i consumatori minorenni stanno richiedendo prodotti con sempre maggiore percentuale di $\Delta 9$ -THC (38% nel

comunicazione.

1-ter. È consentita la coltivazione di *cannabis* in **forma associata**, ai sensi del titolo II del libro primo del codice civile, nei limiti quantitativi di cui al comma *1-bis*, in misura proporzionata al numero degli associati. A tale fine il responsabile legale invia una comunicazione all'ufficio regionale dei monopoli di Stato territorialmente competente, ai sensi del citato comma *1-bis*, allegando alla stessa la copia di un documento di identità valido, la copia dell'atto costitutivo e dello statuto, che deve espressamente indicare, oltre alla coltivazione della *cannabis* come **attività esclusiva, l'assenza di fini di lucro e il luogo in cui si intende realizzarla nonché l'elenco degli associati, che devono essere maggiorenni e residenti in Italia e in numero non superiore a cinquanta, e la composizione degli organi direttivi, di cui non possono far parte coloro che abbiano riportato condanne definitive per i reati di cui all'articolo 416-bis del codice penale e agli articoli 70 e 74 del presente testo unico.** (1.5) Non è consentito associarsi a più di un ente che abbia come finalità istituzionale la coltivazione di *cannabis* ai sensi del presente comma. La violazione della disposizione del periodo precedente com-

prodotto vegetale “Skunk”, 98% nel derivato estrattivo “honey”) e minore percentuale di Cannabidiolo (con effetto antipsicotico) (Niesink RJ et al., 2015; Serpelloni G, 2014; Mehmedic Z et al., 2010). Questa tendenza è in contrasto con quanto si prefigge la coltivazione dei prodotti “di Stato” che non dovrebbero superare il 10-12% di $\Delta 9$ -THC (pena un'estrema neurotossicità) e contestualmente avere alte percentuali di Cannabidiolo (che riduce gli effetti allucinatori e distortenti la percezione della realtà del $\Delta 9$ -THC). La competitività dei prodotti “di Stato” rispetto a quelli offerti dalle organizzazioni criminali sul piano dell'alta concentrazione di THC, bassa concentrazione di Cannabidiolo, potenza degli effetti psicoattivi derivanti, prezzo, anonimato del compratore e disponibilità immediata ovunque e a qualsiasi ora, è certamente molto inferiore, producendo una condizione nettamente perdente, a favore dell'offerta criminale.

4. Attualmente in Italia non è legalmente possibile autorizzare la coltivazione e la detenzione da parte dei minori (saltando quindi l'autorità dei genitori), pena il conflitto con numerose norme sia in relazione alla potestà genitoriale e alla responsabilità derivante per i genitori nei confronti delle scelte e delle azioni che possono minare l'integrità dei loro figli, sia in relazione alla tutela della salute pubblica con specifico riferimento ai minori, oltre che con lo stesso DPR 309/90 per quanto riguarda gli aspetti specifici sulle sostanze stupefacenti.

porta la cancellazione d'ufficio dagli enti ai quali il soggetto risulta iscritto e, in ogni caso, la decadenza dal diritto di associarsi agli enti di cui al presente comma per i cinque anni successivi alla data di accertamento della violazione. **La coltivazione e la conseguente detenzione possono essere effettuate decorso il termine di trenta giorni dalla data di invio della comunicazione, senza che il competente ufficio regionale dei monopoli di Stato si sia pronunciato in senso negativo sulla sussistenza dei requisiti soggettivi prescritti.** Per le attività di cui al presente comma non si applica l'articolo 79».

(1.2) Ove non sia ritenuto sinonimo della detenzione “per uso personale”, è necessario dare contenuto giuridico alla condotta di detenzione “personale”.

(1.3) Si fissa la quantità massima in 5 g di vegetale ma non si specifica la percentuale di $\Delta 9$ -THC. Fiori o “derivati” vengono trattati indistintamente. Si introduce qui un’errata equipollenza di potenza e quindi di pericolosità tra “cannabis” (intesa come vegetale non ulteriormente lavorato) e “prodotti da essa derivati” e cioè i prodotti anche concentrati mediante semplici processi estrattivi e di concentrazione del principio attivo (come hashish, prodotti di estrazione come olio, il così detto “honey”). Questi estratti infatti possono contenere percentuali di $\Delta 9$ -THC molto diversificate - dal 20 al 98% per l’“honey” che viene estratto anche in sede domestica, non industriale, mediante l’utilizzo di gas Butano (Miller BLet al., 2016; INCB, 2015; Stogner JM et al., 2015). Si pensi quindi alla variazione della percentuale di principio attivo che può intervenire tra prodotto vegetale – cannabis comunemente intesa - (dal 2-10-38% di THC) e un suo prodotto derivato come l’honey (98% di THC). In altre parole, in termini di principio attivo contenuto, 5 g di honey corrisponderebbero a circa 40 g di cannabis vegetale. Per le quantità concesse a domicilio, tale problematica si moltiplica per 3.

(1.4) Non è prevista alcuna disciplina relativa ai semi da utilizzare per le coltivazioni autorizzate (sviluppo di piante ad alto o basso contenuto di THC). Non

viene neanche specificato che tipo di cannabis si autorizzi alla coltivazione né il tipo né le modalità di coltivazione (naturale o intensiva). Esistono piante pre-selezionate che possono produrre percentuale di THC fino al 40% quando la pianta naturale può produrre, se coltivata normalmente, dal 2-6% di THC (McLaren J et al., 2008). Oltre a questo, le culture intensive in serra, con lampade e concimi di varia natura e pericolosità, possono far aumentare di molto il contenuto di THC nella pianta così trattata (ADAI, 2013; Cascini F et al., 2012). Non vengono descritte, né definite le caratteristiche da assicurare all'ambiente di coltivazione, al metodo e al controllo da parte di terze autorità di tali piantagioni domestiche. Impossibile in questo modo controllare le sovrapproduzioni e la destinazione di tali sovrapproduzioni.

(1.5) il permesso alla coltivazione scatta dal momento della presentazione della domanda senza alcuna verifica preliminare sulla correttezza e completezza della domanda stessa, della persona richiedente e dei suoi precedenti, e della possibilità che si tratti di un "prestanome" o di più persone residenti nella stessa abitazione.

2. All'articolo 4, comma 1, lettera *d*), del codice in materia di protezione dei dati personali, di cui al decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196, dopo la parola: «sindacale,» sono inserite le seguenti: «i dati contenuti nelle comunicazioni di cui all'articolo

Con questa modifica, le informazioni incluse nelle comunicazioni acquistano lo *status* di "dato sensibile" come i dati personali in materia di origine razziale ed etnica, convinzioni religiose, salute, orientamento sessuale, ecc..

26, commi 1-*bis* e 1-*ter*, del testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309,».

Art. 2.

(*Detenzione personale di cannabis*).

1. Dopo il capo I del titolo III del testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, come da ultimo modificato dalla presente legge, è inserito il seguente:

«Capo I-*bis*. DELLA DETENZIONE

Art. 30-*bis*. – (*Detenzione personale di cannabis*). – 1. Al di fuori dei casi di cui all'articolo 26, commi 1-*bis* e 1-*ter*, e fatto comunque salvo quanto stabilito dall'articolo 73, è **consentita** ai maggiorenni la detenzione personale di *cannabis* e dei prodotti da essa derivati in misura **non superiore a cinque grammi lordi (2.0)**. Il **limite di cui al periodo precedente è aumentato a**

2.0 Questo nuovo articolo del Testo Unico trasforma in attività lecita la detenzione di cannabis al di sotto di 5 g lordi. Al di sopra di tale quantitativo, il possesso di cannabis resta un comportamento punibile penalmente ovvero amministrativamente, a seconda della destinazione della sostanza posseduta.

2.1 Varie le criticità tra cui la non facile gestione da un punto di vista giuridico e delle azioni di polizia, di un dispositivo incentrato sia su valori lordi, come

quindici grammi lordi per la detenzione in privato domicilio (2.1).

2. È altresì **consentita la detenzione personale** di *cannabis* e dei prodotti da essa derivati **in quantità maggiori** di quelle previste dal comma 1, **previa prescrizione medica** e comunque nel limite quantitativo massimo indicato nella prescrizione medesima. Nella **prescrizione** il medico **deve indicare: il cognome e il nome dell'assistito**, la dose prescritta, la posologia e **la patologia (2.2)** per cui è prescritta la terapia a base di delta-9-tetraidrocannabinolo (THC). La prescrizione deve recare, altresì, la data, la firma e il timbro del medico che l'ha rilasciata.

3. È vietato fumare prodotti derivati dalla *cannabis* negli spazi pubblici o aperti al pubblico e nei luoghi di lavoro pubblici e privati».

2. Alla rubrica del titolo III del testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, dopo le parole: «coltivazione e produzione,» sono inserite le seguenti: «alla detenzione,».

quelli indicati dai proponenti, altamente variabili in base alle diverse condizioni (5 g per la detenzione personale, 15 g per la detenzione domiciliare, non definita nella detenzione in seguito a prescrizione medica), che su quantitativi di principio attivo (che peraltro non viene preso in considerazione) per effetto delle altre disposizioni del Testo Unico.

2.2 Per la compilazione della prescrizione medica viene introdotta una norma che appare in conflitto con la legge sulla privacy laddove si obbliga il medico a scrivere sulla ricetta la patologia da cui è affetto il paziente. Caso del tutto anomalo nell'odierna regolamentazione delle prescrizioni mediche. Peraltro, senza questi dati, risulterebbe difficile il controllo di prescrizioni improprie, incrementando la possibilità anche di falsa ricettazione. Inoltre, le disposizioni del comma 2 si sovrappongono conflittualmente con la vigente disciplina dei medicinali contenenti principi attivi ad azione stupefacente. Sono già inserite nella disciplina degli stupefacenti e nella normativa di settore norme che permettono, secondo le indicazioni del medico curante, l'impiego, la ricettazione e la dispensazione di farmaci contenenti principi attivi ad azione stupefacente (prova ne è il lungo elenco inserito nella tabella dei medicinali allegata al TU DPR 309/90). Sotto un profilo clinico, va anche segnalata l'enorme contraddizione di ammettere l'uso di un "medicinale" per finalità ricreative. E' altrettanto inopportuno e lontano dalla pratica medica che il paziente possa autoprodursi il medicinale evitando i rigorosi processi produttivi e controlli dell'industria farmaceutica.

Così pure risulta inopportuno, oltre che pericoloso, affidare allo stesso paziente l'auto somministrazione del farmaco, potendo egli stesso decidere direttamente la dose e la frequenza di assunzione.

Art. 3.

(Condotte non punibili e fatti di lieve entità).

1. All'articolo 73 del testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, sono apportate le seguenti **modificazioni (3.0)**:

3.0 Queste modificazioni introducono un meccanismo di non punibilità – a specifiche condizioni - delle condotte illecite di cessione aventi per oggetto la cannabis e i suoi derivati.

a) dopo il comma 3 è inserito il seguente:
«3-bis. Non è punibile la **cessione gratuita** a terzi di **piccoli quantitativi (3.1) di cannabis e dei prodotti** da essa derivati destinati al consumo personale e comunque nel limite massimo di cui all'articolo 30-bis, comma 1, salvo che il destinatario sia persona minore o manifestamente inferma di mente. **La punibilità è comunque esclusa qualora la cessione avvenga tra persone minori (3.2)**»;

(3.1) L'inserimento di un criterio della “piccola quantità” anche se delimitato dalle indicazioni contenute nell'art. 30-bis (da 5 g a 15 g, in luogo di privata dimora) creeranno problematiche interpretative in sede giuridica. Nel testo proposto, continua la confusione e l'errata equipollenza tra “cannabis” e “prodotti da essa derivati” che possono contenere percentuale di THC molto diversificate (dal 2 al 98% - vedi honey estratto con Butano). I valori indicati sono comunque elevati rispetto alle pratiche di uso personale (in 5 g di cannabis al 5% sono contenuti 250 mg di THC pari a circa 10-15 dosi), sempre che non si intendano consentire fenomeni di stoccaggio o di scorta anche per più giorni.

Difficile, se non di impossibile definizione, è anche il concetto di “gratuità” della cessione: si tratta solo di denaro o, come in altre discipline, sarà possibile fare riferimento ad altre prestazioni e utilità?

Altra requisito problematico che la norma introduce è la destinazione all'uso personale da parte dell'acquirente delle sostanze ricevute dal cedente. Tale accertamento è di non facile svolgimento anche alla luce del limite individuato (5 g) che, come accennato, risulta superiore alle esigenze immediate di un consumatore.

La declinazione delle condizioni previste dalla nuova norma e la necessità di una loro interpretazione sul campo renderà complessa anche l'attività delle Forze dell'Ordine nell'azione di contrasto dello spaccio.

(3.2) Viene esclusa la cessione tra minori annullando così un deterrente importante e agevolando la circolazione da e tra minori che potrebbero essere utilizzati dalle organizzazioni criminali (grazie a questo loro status privilegiato di non punibilità) anche come corrieri e scambiatori di sostanze per finalità di spaccio al dettaglio.

b) al comma 5, le parole: «sei mesi a quattro anni e della multa da euro 1.032 a euro 10.329» sono **sostituite dalle seguenti (3.3):** «uno a sei anni e della multa da euro 2.064 a euro 13.000 relativamente alle sostanze di cui alle tabelle I e III previste dall'articolo 14, ovvero con le pene della reclusione da sei

(3.3) Sulla base delle norme del Codice di Procedura Penale, la riduzione della pena da applicare allo spacciatore di cannabis in caso di fatto “di lieve entità”, rende inapplicabile l'arresto facoltativo in flagranza di reato. Come conseguenza di queste modifiche, è anche ampiamente prevedibile una diversificazione e consolidamento del mercato clandestino della cannabis illegale, fortemente concorrente a quello legale, potendo le organizzazioni criminali:

mesi a tre anni e della multa da euro 1.032 a euro 6.500 relativamente alle sostanze di cui alle tabelle II e IV previste dal medesimo articolo 14».

- Ridurre a proprio piacimento il prezzo della sostanza, mantenendolo al di sotto di quello offerto dallo Stato che, invece, deve fare i conti con costi di produzione necessariamente elevati in considerazione dei diversi processi produttivi utilizzati ed utilizzabili solo dalle organizzazioni criminali (assenza di controlli di qualità e di sicurezza del prodotto, utilizzo di prodotti chimici ed integratori a basso costo senza preoccuparsi se sono dannosi per la salute, modalità di lavorazione, conservazione e trasporto in violazione delle norme igieniche ecc.);
- Agire sulla concentrazione del principio attivo e sulla presenza/assenza di sostanze in grado di modulare la potenza della droga venduta, da cui dipende peraltro il gradimento della sostanza presso i consumatori e l'orientamento dell'offerta e della produzione. Mentre la cannabis "legale" dovrà necessariamente contenere una percentuale di principio attivo relativamente bassa per non diventare pericolosa per i consumatori (come detto, incrementando la percentuale di principio attivo c'è un aumento del rischio neurotossico proprio in relazione al maggior tenore di $\Delta 9$ -THC – Hart CL et al., 2001), le organizzazioni criminali potranno entrare in competizione con il prodotto legale immettendo sul mercato clandestino cannabis ad alta concentrazione di THC. Una "super cannabis", come quella prodotta in ambienti clandestini, è in grado di indurre un quadro di effetti psicoattivi più intenso e ricercato dal consumatore oltre ad un numero superiore di assunzioni.

-
- Aggirare i limiti imposti dall'applicazione delle nuove norme a particolari categorie (minori e lavoratori con mansioni che comportano rischi per la sicurezza, l'incolumità e la salute dei terzi) per creare mercati alternativi.

Resta infine da capire quali potranno essere le ripercussioni legali sul dispensatore di cannabis autorizzato qualora da tale suo comportamento possano derivare effetti pregiudizievoli per la salute degli assuntori o condotte contrarie alla legge dovute ad errori nella valutazione dell'età dell'acquirente o nella sua appartenenza a categorie escluse dall'uso.

Art. 4.

(Illeciti amministrativi).

1. All'articolo 75 del testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, sono apportate le seguenti **modificazioni (4.0)**:

(4.0) Le norme dell'art. 4 della proposta di legge eliminano qualsiasi risposta sanzionatoria per le condotte detentive finalizzate all'uso personale della cannabis e dei suoi derivati in tutte le situazioni indicate negli articoli precedenti (detenzione fino a 5 g maggiorati a 15 in caso di detenzione presso il privato domicilio, detenzione delle 5 piante e dei prodotti da esse ottenuti, coltivazione in forma associata).

Per punire le condotte illecite con forme diverse da quelle sottratte a sanzione amministrativa (perché per esempio eccedono i limiti previsti), viene introdotta una sanzione pecuniaria da 100 a 1.000 euro e da 500 a 5.000 euro.

Come detto al punto 1.0, la norma appare in contrasto con quanto previsto dalle Convenzioni internazionali in materia di droga recepite dal nostro Paese.

<p>a) al comma 1, alinea, le parole: «e per un periodo da uno a tre mesi, se si tratta di sostanze stupefacenti o psicotrope comprese nelle tabelle II e IV previste dallo stesso articolo,» sono soppresse (4.1);</p>	<p>(4.1) Questa è una modifica per ottenere un miglior coordinamento con il comma successivo: si sopprimono al comma 1 dell'art. 75 le sanzioni amministrative previste per l'uso personale delle sostanze della tabella II e IV. Rimangono solo quelle destinate all'uso personale delle droghe cosiddette "pesanti".</p>
<p>b) il comma 1-<i>bis</i> è sostituito dal seguente (4.2): «1-<i>bis</i>. Chiunque, per farne uso personale, illecitamente importa, esporta, acquista, coltiva, riceve a qualsiasi titolo o comunque detiene sostanze comprese nella tabella II prevista dall'articolo 14, in violazione dei limiti e delle modalità previsti dagli articoli 26, comma 1-<i>bis</i>, e 30-<i>bis</i>, è sottoposto, se persona maggiorenne, alla sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento di una somma da euro 100 a euro 1.000, in proporzione alla gravità della violazione commessa. In caso di violazione delle disposizioni dell'articolo 26, comma 1-<i>ter</i>, l'importo della sanzione è da euro 500 a euro 5.000. In ogni caso, anche qualora le condotte di cui al primo periodo siano poste in essere da persona minore, si applicano i commi 2, 3, primo periodo, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13 e 14, in quanto compatibili»;</p>	<p>(4.2) Nel comma 1-<i>bis</i>, ad eccezione delle ipotesi "legalizzate", è prevista, in caso di uso personale di cannabis, la sostituzione delle sanzioni amministrative con un'altra di carattere pecuniario, non particolarmente afflittiva. Tale sostituzione non sembra tenere nella giusta considerazione l'effetto preventivo delle sanzioni vigenti (es.: se ti droghi non guidi e non detieni armi). La sostituzione del vigente comma 1-<i>bis</i> elimina i criteri definatori dell'uso esclusivamente personale, tanto con riferimento alle sostanze stupefacenti (lett. a) che ai farmaci (lett. b). La soppressione anche della lett. b) del comma 1-<i>bis</i> dell'art. 75, eliminando il riferimento alla prescrizione medica, rende più complicata la dispensazione e la circolazione di medicinali contenuti nell'allegato III-<i>bis</i> al Testo Unico 309/90 usati principalmente per la terapia del dolore e per le terapie di disassuefazione dalle droghe.</p>
<p>c) ai commi 3, primo periodo, 9 e 13, le parole: «al comma 1» sono sostituite dalle seguenti: «ai commi 1 e 1-<i>bis</i>»;</p>	<p>Modifiche di coordinamento del testo</p>

d) al comma 14, le parole: «dal comma 1» sono sostituite dalle seguenti: «dai commi 1 e 1-bis».

Art. 5.

(*Monopolio della cannabis*).

1. Al di fuori dei casi previsti dall'articolo 26, comma 1, del testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, come da ultimo modificato dall'articolo 1 della presente legge, e dall'articolo 6 della stessa legge, la coltivazione della *cannabis*, la preparazione dei prodotti da essa derivati e la loro vendita **sono soggette a monopolio di Stato (5.0)** in tutto il territorio della Repubblica, ai sensi della legge 17 luglio 1942, n. 907.

(5.0) Viene disciplinato il regime di monopolio della cannabis con esclusione della coltivazione fino a 5 piante e della coltivazione in forma associata di cui alle nuove ipotesi inserite nel comma 1 dell'art. 26 del Testo Unico. La violazione delle prescrizioni imposte comporta l'applicazione delle norme sanzionatorie previste dal Testo Unico in materia di sostanza stupefacenti.

Come riportato da qualificati commentatori, è molto difficile che tale norma conferisca un notevole gettito impositivo. Infatti, quanto più sarà alto l'onere fiscale sul prodotto, tanto più si incrementerà il prezzo della singola somministrazione venduta dallo Stato, aumentando lo *spread* tra la sostanza offerta dal mercato clandestino e quella prodotta dallo Stato (Gettman J et al., 2014). A fronte di queste entrate, dovranno comunque essere valutati i costi crescenti (sono stati puntualmente riscontrati in Stati che hanno avviato la sperimentazione dell'uso ricreazionale della Cannabis) di altre realtà cui lo Stato provvede, come la sanità e la sicurezza (si pensi ad esempio all'incremento degli incidenti stradali dovuti a conducenti sotto effetto della cannabis).

L'introduzione della coltivazione in forma associata potrebbe essere una condizione che agevola ed avvantaggia l'entrata della criminalità organizzata nel

“nuovo business della cannabis legale”, mediante la creazione di nuove organizzazioni “affiliate” ma legali che potrebbero facilmente inserirsi nella produzione e commercializzazione della cannabis. Questa tecnica è già stata utilizzata in passato dalle organizzazioni criminali in altri settori produttivi e quindi non ci sarebbe da stupirsi se venisse usata anche in questo settore. Oltre a questo, si verrebbe a creare anche un ulteriore onere organizzativo ed operativo per le Forze dell’Ordine che dovrebbero controllare queste “associazioni” ed eventualmente intervenire nel caso operassero con modalità illegali.

2. Alla legge 17 luglio 1942, n. 907, sono apportate le seguenti modificazioni:

a) dopo il titolo II è inserito il seguente:

«TITOLO II-BIS

MONOPOLIO DELLA CANNABIS

Art. 63-bis. – (*Oggetto del monopolio*). – 1. La coltivazione, la lavorazione e la vendita della *cannabis* e dei suoi derivati sono soggette a monopolio di Stato in tutto il territorio della Repubblica.

Art. 63-ter. – (*Definizione della cannabis e dei suoi derivati agli effetti fiscali*). – 1. Ai fini di cui al presente titolo sono considerati **derivati (5.1)** i prodotti della pianta classificata botanicamente nel genere *cannabis*.

Art. 63-quater. – (*Esclusioni*). – 1. Sono escluse dall'ambito

(5.1) Anche ai fini fiscali, risulta generica la definizione di “derivati” senza specifica della percentuale di Δ9-THC. Prodotti ad alto contenuto di Δ9-THC danno origine a guadagni molto superiori e diversificati.

La coltivazione “domestica” (per uso personale) può però prestarsi facilmente alla generazione di organizzazioni che lavorano con network tali da arrivare ad un alto numero di persone in grado di auto-produrre alti quantitativi di sostanza e commercializzarla, dando origine ad un mercato illegale parallelo, capace di

di applicazione del presente titolo la **coltivazione per uso personale di piante di *cannabis*** di sesso femminile nel limite di cinque nonché la cessione gratuita a terzi di piccoli quantitativi dei suoi derivati destinati al consumo personale, effettuate ai sensi di quanto previsto dagli articoli 26, commi 1-*bis* e 1-*ter*, e 73, comma 3-*bis*, del testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309.

Art. 63-*quinquies*. – (*Licenza per la coltivazione della cannabis e per la preparazione dei prodotti da essa derivati (5.2)*). – 1. L'Agenzia delle dogane e dei monopoli può **autorizzare** all'interno del territorio nazionale la coltivazione della *cannabis* e **la preparazione dei prodotti da essa derivati**.

Art. 63-*sexies*. – (*Licenza di vendita al dettaglio della cannabis e dei prodotti da essa derivati*). – 1. L'Agenzia delle dogane e dei monopoli può **autorizzare la vendita al dettaglio della *cannabis* e dei prodotti da essa derivati a persone maggiorenni**, in esercizi commerciali destinati esclusivamente a tale attività.

Art. 63-*septies*. – (*Tutela del monopolio e divieto di importazione e di esportazione*). – 1. Fatto salvo quanto previsto dall'articolo 63-*quater*, sono vietate la semina, la coltivazione e la vendita di piante di *cannabis* nonché la preparazione e la vendita dei

esportare tale prodotto, fenomeno per altro già osservato negli Stati Uniti (Colorado Department of Public Safety, 2016; El Paso Intelligence Center, 2016; Appalachia High Intensity Drug Trafficking Area, 2015)

(5.2) Vi è assenza di regolamentazione tecnica vincolante sul tipo di preparazione, sulle norme igienico-sanitarie da rispettare per assicurare sicurezza e qualità e sul tipo di derivati producibili in base alla percentuale di Δ 9-THC e cannabidiolo.

prodotti da esse derivati, effettuate in violazione del monopolio previsto dal presente titolo. Sono altresì vietate, in ogni caso, l'importazione e l'esportazione di piante di *cannabis* e dei prodotti da esse derivati, anche se effettuate da soggetti autorizzati ai sensi degli articoli 63-*quinquies* e 63-*sexies*. La violazione del monopolio comporta l'applicazione delle disposizioni del titolo VIII del testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni»;

b) nel titolo, le parole: «e dei tabacchi» sono sostituite dalle seguenti: «, dei tabacchi e della *cannabis* e dei prodotti da essa derivati».(5.3)

(5.3) La concentrazione presso le tabaccherie della vendita della cannabis non tiene conto che in questi luoghi accedono molto spesso anche persone minorenni. Molti, se non la quasi totalità di questi esercizi, vendono anche prodotti di cartoleria, per la scuola, dolciumi vari e articoli comunque destinati proprio ai minori. Questo può costituire sicuramente un pericolo per il contatto della cannabis di Stato con questa fascia di utenti protetti e vulnerabili, nonostante il divieto di vendita, come peraltro già avviene per il tabacco.

3. Il Ministro dell'economia e delle finanze, con decreto da emanare entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, di concerto con i Ministri dello sviluppo economico e dell'interno, **disciplina le modalità di rilascio delle autorizzazioni (5.4)** e dei relativi controlli:

(5.4) Questa disposizione risulta in contrasto con le Convenzioni internazionali:

- Convenzione unica sugli stupefacenti, adottata a New York il 30 marzo 1961 e del protocollo di emendamento, adottato a Ginevra il 25 marzo 1972 (sostanze psicotrope). Ratifica ed esecuzione con L. 5 giugno 1974, n. 412. (GU n. 236 del 10 settembre 1974).

-
- Convenzione sulle sostanze psicotrope, adottata a Vienna il 21 febbraio 1971, e sua esecuzione. Adesione acquisita con L. 25 maggio 1981, n. 385 (G. U. n. 202 del 24 luglio 1981)
 - Convenzione delle Nazioni Unite contro il traffico illecito di stupefacenti e sostanze psicotrope, con annesso, atto finale e relative raccomandazioni, fatta a Vienna il 20 dicembre 1988 (in particolare art. 3 e 4). Ratifica ed esecuzione con L. 5 novembre 1990, n. 328 (G. U. n. 267 del 15 novembre 1990)
 - Commentary on the United Nations Convention against illicit traffic in narcotic drugs and psychotropic substances 1988. UN NY 1988 – E/CN.7/590 – pag. 56
 - UNGASS 2016 - United Nations Resolution adopted by the General Assembly on 19 April 2016 (NY), S-30/1. “Our joint commitment to effectively addressing and countering the world drug problem”

a) per la coltivazione della *cannabis*, prescrivendo le **modalità di acquisizione delle sementi (5.5)**, le procedure di conferimento all'attività di lavorazione dei suoi derivati e la tracciabilità del processo produttivo, dalla semina alla vendita dei prodotti al pubblico;

(5.5) Questa disposizione risulta in contrasto con le convenzioni internazionali (vedi sopra)

b) per la preparazione dei prodotti derivati dalla *cannabis*, stabilendo il livello delle accise, il livello dell'aggio per la vendita al dettaglio, nonché il **prezzo di vendita al pubblico (5.6)**;

(5.6) il prezzo di vendita della cannabis di stato (standardizzato sulla percentuale di THC) sarà necessariamente più alto di quello della cannabis prodotta dalle organizzazioni criminali stimabile con un incremento di circa 3-5 volte (Gratteri,

2016). Questo creerà una concorrenza non colmabile con le organizzazioni criminali soprattutto per le fasce più interessate all'acquisto, e cioè i minorenni.

c) per l'integrazione della filiera produttiva tra la fase agricola e quella di trasformazione, stabilendo che, per il primo anno di applicazione della presente legge, **nella preparazione dei prodotti derivati alla *cannabis* ciascun produttore utilizzi piante direttamente coltivate nella misura minima del 70 per cento dell'approvvigionamento totale;(5.7)**

(5.7) Questa regola vale per il primo anno. Successivamente cosa si prevede? Manca la parte normativa che regoli il periodo successivo.

d) per la vendita al dettaglio della *cannabis* e dei suoi derivati, determinando la tipologia degli esercizi autorizzati e la loro distribuzione nel territorio **(5.8)**

(5.8) non si pongono limiti numerici al fine di introdurre un criterio cautelativo ex ante, agevolando così le possibili spinte delle organizzazioni commerciali direttamente interessate, molto organizzate e finalizzate a questo tema, alla massima apertura dei punti vendita

4. Il Ministro della salute, con decreto da emanare entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, disciplina:

a) **la tipologia e la qualità dei prodotti derivati dalla *cannabis* ammessi alla vendita al pubblico; (5.9)**

(5.9) Come detto, i prodotti ammessi al consumo non potranno superare la percentuale di $\Delta 9$ -THC del 10-12% per non generare comunque forte neurotossicità. Per i derivati di estrazione, ad esempio, sarà impossibile rispettare tale limite. La *cannabis* illegale invece potrà continuare a non tenere conto di alcun vincolo di produzione con conseguente maggiore attrattività per i consumatori.

b) le modalità di confezionamento dei prodotti di cui alla lettera *a)*, per garantire un'effettiva trasparenza delle informazioni circa il livello del principio attivo delta-9- tetraidrocannabinolo (THC) presente e gli effetti dannosi per la salute connessi al consumo **dei derivati dalla *cannabis* (5.10).**

(5.10) L'elenco degli effetti dannosi per la salute connessi all'uso della sostanza non può essere ricondotto solo all'uso dei "derivati" (hashish, olio, honey, ecc.) ma deve riguardare anche gli effetti connessi all'uso della stessa cannabis.

5. Il Ministro delle politiche agricole alimentari e forestali, con decreto da emanare entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, sentite le regioni e nel rispetto delle loro competenze:

a) disciplina le modalità e i criteri di individuazione delle superfici agricole utilizzabili per la coltivazione della *cannabis* soggetta al monopolio di Stato, avendo riguardo all'esigenza di privilegiare aree economicamente depresse e, in ogni caso, **escludendo la sostituzione di colture destinate all'alimentazione umana o animale (5.11);**

(5.11) Risulta impossibile definire criteri di esclusione di questo tipo, tenendo conto anche degli orientamenti imprenditoriali che, in caso di legalizzazione, il mondo dell'agricoltura esprimerà proprio verso colture che saranno destinate a produrre nuovi e più alti redditi di produzione. La riconversione di colture destinate all'alimentazione umana ed animale verso colture di cannabis, da parte degli imprenditori agricoli, dipenderà necessariamente dall'andamento del mercato e dalle nuove opportunità di reddito (sia percepito che reale). Vietare quindi la "sostituzione" di colture diventa legalmente impossibile senza ledere e violare i diritti imprenditoriali di questa categoria, soprattutto se valutati in un contesto europeo.

b) stabilisce le caratteristiche e i criteri di selezione e di miglioramento delle sementi utilizzabili per la coltivazione della *cannabis* soggetta al monopolio di Stato, avvalendosi dell'attività del Consiglio per la ricerca e la sperimentazione in agricoltura (CRA) (5.12).

(5.12) Questa norma non tiene conto delle direttive europee in tema di sementi:

- Decreto Legislativo 24 aprile 2001, n. 212 "Attuazione delle direttive 98/95/CE e 98/96/CE concernenti la commercializzazione dei prodotti sementieri, il catalogo comune delle varietà delle specie di piante agricole e relativi controlli". Pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 131 del 8 giugno 2001.
- Normative sulla commercializzazione delle sementi di specie orticole (direttiva 2002/55) e delle varietà da conservazione di specie orticole (Decreto Legislativo 29 ottobre 2009, n. 149).
- Direttiva 2008/62, Direttiva 2009/145 e Direttiva 2010/10.

6. È vietata la propaganda pubblicitaria, diretta o indiretta, della *cannabis* e dei prodotti da essa derivati (5.13). In caso di violazione al responsabile si applica la sanzione amministrativa pecuniaria del pagamento di una somma da euro 5.000 a euro 25.000. Non costituiscono propaganda le opere dell'ingegno non destinate alla pubblicità.

(5.13) Il divieto di propaganda pubblicitaria di cui al comma 6 appare superfluo per la presenza di un'analogia disposizione nell'art. 84 del Testo Unico. Pur tuttavia, la norma appare insufficiente a contenere tale fenomeno, in considerazione sia del generico pronunciamento che non declina quali forme siano vietate (entrando nello specifico, al fine di non permettere facili raggiri come già oggi avviene) né, tanto meno, i luoghi (ambienti, media, ecc.), sia del fatto che la maggior parte della pubblicizzazione e della promozione (non contenibile né reprimibile) avviene via internet, anche da siti posti fuori della giurisdizione del nostro Paese.

Art. 6.

(Coltivazione della cannabis per la produzione farmaceutica e semplificazione del regime di produzione, prescrizione, distribuzione e dispensazione dei farmaci contenenti prodotti derivati dalla cannabis).(6.1)

(6.1) Vengono introdotte modifiche alla disciplina della coltivazione della cannabis per la produzione farmaceutica ed interventi per la semplificazione del regime di produzione, prescrizione, distribuzione e dispensazione dei farmaci contenenti prodotti derivati dalla cannabis. Ancora una volta, va ricordato che esiste già una disciplina specifica per i medicinali contenenti sostanze psicoattive ed il Ministero della Salute sta da tempo lavorando all'introduzione di un regime di coltivazione controllata della cannabis destinata alla produzione di medicinali da parte di imprese farmaceutiche autorizzate (come dimostra il progetto sperimentale avviato sotto il controllo dei Ministeri della Salute e della Difesa, presso lo Stabilimento chimico farmaceutico militare di Firenze – Ministero della Salute, 2015).

1. Con decreto del Presidente della Repubblica da emanare entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, ai sensi dell'articolo 17, comma 1, della legge 23 agosto 1988, n. 400, e successive modificazioni, previa deliberazione del Consiglio dei ministri, su proposta del Ministro della salute, di concerto con il Ministro delle politiche agricole alimentari e forestali, sono disciplinate le modalità di individuazione:

a) delle procedure e delle attività per il miglioramento genetico delle varietà di *cannabis* destinate alle preparazioni medicinali, attraverso la ricerca e la selezione di sementi idonee, **individuando il CRA quale ente preposto a svolgere tali attività (6.2)**;

(6.2) L'individuazione per legge di un solo centro preposto, creando di fatto una ingiustificata situazione di monopolio, ostacola la ricerca di altri centri di ricerca qualificati e che potrebbero essere interessati a sviluppare studi in questo settore. La legge potrebbe solo fissare la necessità di disporre di idonea autorizzazione da parte dei centri interessati, sulla base di criteri di qualità ed affidabilità generali da definire, da parte dei Ministeri competenti (Ministero della Salute, Ministero delle Politiche Agricole Alimentari e Forestali e Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca).

b) di aree e di pratiche idonee alla coltivazione di piante di *cannabis* la cui produzione è finalizzata esclusivamente **a soddisfare il fabbisogno nazionale di preparati medicinali**, in attuazione dei titoli II e III del testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, come da ultimo modificato dalla presente legge **(6.3)**;

(6.3) In questo modo si riduce la possibilità di sviluppare offerte anche per altri Stati Membri interessati all'acquisto, riducendo così il potenziale reddito a copertura delle spese di produzione.

c) di aziende farmaceutiche legittimate alla produzione del fabbisogno nazionale di preparazioni e di sostanze vegetali a base di sostanze stupefacenti, in base a indicazioni fornite dal Ministero della salute, di concerto con il Ministero delle politiche agricole alimentari e forestali e d'intesa con l'Agenzia italiana del farmaco e con il Comando generale della guardia di finanza, per quanto di competenza.

2. Al testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, sono apportate le seguenti modificazioni:

-
- a) all'articolo 26, il comma 2 è sostituito dal seguente: (6.4) Questa proposta inserisce tra gli scopi esclusi dal divieto di coltivazione previsto dal comma 1 dell'art. 26 (*scopi scientifici, sperimentali o didattici*) anche le finalità terapeutiche o commerciali volte alla produzione farmacologica.
- «2. Il Ministro della salute può autorizzare enti, persone giuridiche private, istituti universitari e laboratori pubblici aventi fini istituzionali e di ricerca alla coltivazione di piante di cui al comma 1 per scopi scientifici, sperimentali, didattici, terapeutici o commerciali finalizzati alla produzione farmacologica» (6.4);
-
- b) all'articolo 38 è aggiunto, in fine, il seguente comma: (6.5) Mancano la promozione e l'attivazione di indagini permanenti volte a valutare 4 fondamentali parametri di salute:
- «7-bis. Il Ministero della salute **promuove**, d'intesa con l'Agenzia italiana del farmaco, la conoscenza e la diffusione di informazioni **sull'impiego appropriato** dei farmaci contenenti principi naturali o sintetici della pianta di *cannabis*» (6.5);
1. I reali benefici per i malati
 2. I rischi e i danni
 3. Il frequente misuse da parte di persone non legittimate all'uso medico
 4. I costi in relazione all'efficacia e ai benefici
-
- c) all'articolo 41, comma 1-bis, dopo le parole: «di cui all'allegato III-bis» sono inserite le seguenti: «ovvero per quantità terapeutiche di farmaci contenenti principi naturali o sintetici derivati dalla pianta di *cannabis*» e dopo le parole: «alla terapia (6.6) Affermazione sicuramente troppo generica e lontana da parametri oggettivi e scientificamente accettabili. Non si comprende e non si definisce quali siano i criteri tecnici su cui si basa il giudizio per definire la “risposta favorevole”. Inoltre si parla solo di “sintomatologia” quindi evidenziando solo gli effetti sintomatici (fortemente soggettivi) e non le reali capacità terapeutiche e di cura oggettivamente e scientificamente rilevate
-

del dolore secondo le vigenti disposizioni,» **sono inserite le seguenti: «nonché di malati affetti da sintomatologia che risponda favorevolmente a tali preparati»; (6.6)**

d) all'articolo 43:

1) al comma 4-*bis*, dopo le parole: «dolore severo» sono inserite le seguenti: «ovvero per la prescrizione di preparazioni e di sostanze vegetali a base di *cannabis*»;

2) dopo il comma 5 è inserito il seguente:
«5.1. La prescrizione di preparazioni e di sostanze vegetali a base di *cannabis* comprende le preparazioni o i dosaggi necessari **per una cura di durata non superiore a sei mesi**. La ricetta contiene altresì l'indicazione del domicilio professionale e del recapito del medico da cui è rilasciata»; (6.7)

(6.7) Il periodo di sei mesi è molto lungo determinando la possibilità di accumulo e diversione del prodotto ma soprattutto determinando un minor controllo sia del reale uso, sia degli eventuali effetti collaterali in relazione alla mancata necessità di recarsi dal medico per l'approvvigionamento frequente.

3) dopo il comma 8 è inserito il seguente:
«8-*bis*. **Chiunque è autorizzato a trasportare preparazioni e sostanze vegetali a base di *cannabis* purché munito di certificazione medica per l'effettuazione di terapie domiciliari**» (6.8);

(6.8) Le certificazioni così definite sono generiche se non viene stabilito che devono essere a nome del trasportatore. Oltre a questo, il testo non fissa il quantitativo massimo. Al fine di evitare incidenti di intossicazione, soprattutto tra i minori, è necessario anche prevedere le modalità con le quali questi farmaci devono essere trasportati e conservati in sicurezza.

e) all'articolo 45:

1) il comma 1 è abrogato;

2) al comma 2, le parole: «di cui al comma 1» sono sostituite dalle seguenti: «compresi nella tabella dei medicinali, sezione A, di cui all'articolo 14»;

3) al comma 4, dopo le parole: «tabella dei medicinali, sezioni B e C,» sono inserite le seguenti: «ovvero di **farmaci contenenti** derivati naturali o **sintetici della cannabis**,»;

4) al comma 9, le parole: «da euro 100 ad euro 600» sono sostituite dalle seguenti: «da euro 52 ad euro 258». **(6.9)** (6.9) La riduzione delle ammende può incentivare l'illegalità.

Art. 7.

(Destinazione delle risorse finanziarie).

1. I proventi delle sanzioni amministrative pecuniarie previste dal comma 1-*bis* dell'articolo 75 del testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, come sostituito dall'articolo 4 della presente legge, sono destinati alla realizzazione degli interventi di cui al titolo IX, capo I, e al titolo XI del citato testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica n. 309 del 1990, e successive modificazioni.

2. Le risorse finanziarie derivanti dall'attuazione delle disposizioni del titolo II-*bis* della legge 17 luglio 1942, n. 907, introdotto dall'articolo 5 della presente legge, sono **destinate al Fondo nazionale di intervento per la lotta alla droga**, di cui

(7.1) Si prevede che i proventi delle nuove sanzioni amministrative pecuniarie e dell'attuazione del regime di monopolio siano finalizzati al supporto di interventi informativi ed educativi nel settore scolastico e all'interno delle Forze Armate, nonché all'implementazione del Fondo Nazionale di intervento per la Lotta alla Droga, di cui all'art. 127. Va tuttavia ricordato che, dal 1998, il Fondo Antidroga è confluito nel Fondo per le Politiche Sociali. Da allora, esso risulta privo di dotazione finanziaria, come risulta inapplicata anche la relativa disciplina di ripartizione delle disponibilità. Viene comunque fissata una percentuale del 5 % molto esigua, che, secondo autorevoli stime (Caulkins JP et al., 2016; Finn K et al., 2016), non potrà coprire i costi derivanti dai danni sanitari generati dalla diffusione dell'uso di questa sostanza.

all'articolo 127 del testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, nella misura **del 5 per cento del totale annuo (7.1)**.

Art. 8.

(Relazione alle Camere).

1. Il Presidente del Consiglio dei ministri, a decorrere dall'anno successivo a quello della data di entrata in vigore della presente legge, anche sulla base dei dati allo scopo acquisiti dalle regioni, presenta entro il 31 ottobre di ciascun anno una relazione alle Camere:

a) sullo stato di attuazione della presente legge e sui suoi effetti, con particolare riferimento:

1) all'andamento della coltivazione personale e in forma associata della *cannabis* nonché della coltivazione della *cannabis*, della preparazione e della vendita al dettaglio dei prodotti da essa derivati soggette a monopolio;

2) alle fasce di età dei consumatori;

3) al rapporto tra l'uso della *cannabis* e di prodotti da essa derivati e il consumo di alcoolici e di altre sostanze stupefacenti o psicotrope; **(8.1)**

(8.1) Viene prevista un'apposita Relazione alle Camere a cura della Presidenza del Consiglio sullo stato di attuazione della legge in commento e, più in generale, un punto sulla situazione del nuovo modello di legalizzazione delle droghe leggere alternativa alla Relazione Annuale al Parlamento, già prevista dall'art. 131 del Testo Unico 309/90, come obbligo informativo da ottemperare entro il 30 giugno di ogni anno. La proposta di una Relazione aggiuntiva risulta inutile, oltre che un dispendio di risorse e tempi, esistendo già un documento con le stesse finalità. In alternativa, si potrebbe proporre di inserire nella Relazione al Parlamento una parte specifica sullo stato di attuazione della legge.

4) agli effetti per la salute rilevati in conseguenza del consumo della *cannabis* e dei prodotti da essa derivati (8.2); (8.2) Mancano indicatori importanti che andrebbero esplicitati sui possibili effetti dannosi sulla popolazione ed in particolare: slatentizzazione di patologie psichiatriche, incremento degli incidenti stradali e lavorativi correlati all'uso, incremento del rischio di dipendenza da sostanze a più alto potenziale tossico in persone vulnerabili per proprie caratteristiche psicobiologiche e sociali, deficit di apprendimento, perdita di punteggio del quoziente intellettivo, accessi alle unità di emergenza-urgenza per intossicazioni cannabis-correlate con particolare riguardo alla fascia di età 0-10 anni, tasso di abbandono scolastico in relazione all'uso di cannabis, tasso di criminalità per reati droga-correlati e per crimini violenti e nuove forme di traffico e spaccio di cannabis prodotta legalmente, percentuale di utilizzo non autorizzato/prescritto di cannabis ad uso medico, ecc.

5) all'utilizzo specifico delle risorse finanziarie ai sensi dell'articolo 7;

6) all'eventuale persistenza del mercato illegale delle sostanze disciplinate dalla presente legge e alle relative caratteristiche (8.3); (8.3) Manca uno specifico riferimento al monitoraggio cautelativo del target principale dell'offerta illegale di cannabis e cioè le persone minorenni. In considerazione del fatto che i dati epidemiologici mostrano che questa fascia di età è quella che utilizza maggiormente la cannabis e che essa risulta essere la sostanza più usata tra i consumatori di droghe minorenni (DPA, 2015), va specificato che è necessario monitorarla molto da vicino sia nel dato di prevalenza che di incidenza. A ciò va inoltre ricordato che, per questa fascia di età, il consumo legale di cannabis viene escluso dalla legge. La legalizzazione quindi non produrrà effetti su questa fascia di età che continuerà ad utilizzare il mercato illegale per

procurarsi la sostanza, come dimostrato da vari studi americani (Caulkins JP et al., 2016; Hopfer C, 2014).

b) sui dati relativi allo stato delle tossicodipendenze in Italia; **(8.4)**

(8.4) Con questa specifica viene solo in parte recuperato il contenuto tematico della vigente Relazione al Parlamento di cui all'art. 131 del T.U. Va comunque aggiunto anche "l'uso occasionale", le dipendenze comportamentali (ad es. il gioco d'azzardo patologico e problematico) e non solo lo stato di tossicodipendenza, che rappresenta, anche se rilevante, solo una parte dei consumatori.

c) sulle strategie e sugli obiettivi raggiunti;

d) sugli indirizzi che si intende seguire nonché sull'attività relativa all'erogazione dei contributi finalizzati al sostegno delle attività di prevenzione, riabilitazione, reinserimento e recupero dei tossicodipendenti **(8.5)**

(8.5) Va aggiunto sicuramente il dato relativo alla ricerca e alle politiche internazionali di coordinamento con l'Unione Europea e le Nazioni Unite.

2. L'articolo 131 del testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, è abrogato.

Art. 9.

(Rideterminazione delle pene).

1. Le pene irrogate con sentenza di condanna definitiva prima della data di pubblicazione della sentenza della Corte costituzionale n. 32 del 25 febbraio 2014, per i reati previsti dall'articolo

(9.1) Introducendo un fattore di discrezionalità rilevante, la modifica conferisce al giudice dell'esecuzione la competenza a rideterminare le pene irrogate per i reati di cui all'art. 73, comma 1, aventi per oggetto la cannabis, in applicazione

73, comma 1, del testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, concernenti le sostanze indicate nella tabella II prevista dall'articolo 14 del medesimo testo unico di cui al decreto del Presidente della Repubblica n. 309 del 1990, e successive modificazioni, commessi dopo la data di entrata in vigore della legge 21 febbraio 2006, n. 49, sono ridotte di due terzi.

2. Se, per effetto della riduzione di cui al comma 1, le pene risultano in misura superiore al limite massimo edittale, esse sono ridotte a tale limite.

3. Alla rideterminazione della pena provvede con decreto, anche d'ufficio, il giudice dell'esecuzione.

4. Il giudice può concedere la sospensione condizionale della pena e la non menzione della condanna nel certificato del casellario giudiziale, quando ciò consegue alla rideterminazione della pena.

5. La Corte di cassazione, se non deve annullare per altri motivi la sentenza di condanna per i reati di cui al comma 1, commessi prima della data di pubblicazione della sentenza della Corte costituzionale n. 32 del 25 febbraio 2014, riduce di due terzi la pena irrogata dal giudice di merito **(9.1)**.

delle norme della legge Fini-Giovanardi, soppresse dalla Corte Costituzionale con la Sentenza n. 32 del 2014. Oltre a questo, la riduzione delle pene influirà anche sul traffico internazionale della cannabis che troverà molto più appetibile il transito attraverso il territorio italiano della merce illegale, avendo conseguenze e rischi legali minori rispetto ad altri Paesi.

In generale, va segnalata la forte problematicità di questo articolo sia per la carente definizione dei casi di fattispecie possibili e delle conseguenti variazioni di pena, sia per la scarsa chiarezza relativa ai metodi che sarà necessario adottare per identificare e distinguere la cannabis legale da quella illegale (al di là del fatto che le confezioni esterne riportino il marchio del monopolio) creando quindi una difficoltà oggettiva anche nell'arriva a giudizio e quindi a comminare le pene. Questo aspetto problematico è stato evidenziato anche nell'ultima parte della relazione della Direzione Nazionale Antimafia e Antiterrorismo (2016) che, a tal proposito, ha formulato anche numerose proposte integrative.

Da segnalare inoltre che nell'attuale proposta di legge non sono previste aggravanti e sanzioni aggiuntive per chi opera cessione di cannabis (sia legale, sia illegale) a soggetti minori. Questa è una grave mancanza, considerati l'odierno contesto sociale, in cui la cannabis rappresenta la droga di elezione maggiormente usata dai minorenni nonché l'"apri pista" delle organizzazioni criminali per l'iniziazione dei giovani consumatori verso il mondo delle sostanze stupefacenti, ed il consumo generale della sostanza.

Ancora, è da rilevare che nella proposta di legge manca un esplicito riferimento nonché divieto di realizzare e utilizzare qualsiasi tipo di pubblicità o forma promozionale, anche indiretta, della cannabis legale, mancando le eventuali sanzioni nonché pene che dovrebbero essere comminate in caso di trasgressione. La mancanza di questo chiaro e forte deterrente darà vita ad un fenomeno di pubblicità invasiva che andrebbe a colpire soprattutto le fasce più giovani, come già verificatosi negli Stati Uniti (D'Amico EJ et al., 2015; Room R et al., 2010).

Nella proposta di legge non viene preso in considerazione nemmeno il fenomeno delle transazioni che esistono su Internet, sia per l'acquisto di sementi illegali e non certificate, sia per l'acquisto diretto di cannabis o di suoi derivati. Questo nuovo mercato ha raggiunto ormai livelli rilevanti e l'assenza di una specifica sezione normativa a riguardo rappresenta un marcato deficit in termini di prevenzione e contrasto. Da segnalare che anche gli strumenti normativi attualmente a disposizione per gli interventi sul web da parte delle forze dell'ordine sono estremamente carenti e non agevolano le attività di controllo e contrasto (operazioni sotto-copertura, indagini sui flussi finanziari e sulla provenienza degli investimenti economici, intercettazioni telematiche e poteri di intervento/oscuramento sui provider della rete Internet) che sarebbe necessario realizzare in questo settore.

Art. 10.

(Entrata in vigore).

1. Le disposizioni di cui all'articolo 1 entrano in vigore novanta giorni dopo la data di pubblicazione della presente legge nella *Gazzetta Ufficiale*.

2. Le disposizioni di cui agli articoli 2, 3, 4, 5, commi 3, 4, 5 e 6, 6 e 7, comma 1, e 9 entrano in vigore il giorno successivo alla data di pubblicazione della presente legge nella *Gazzetta Ufficiale*.

3. Le disposizioni di cui agli articoli 5, commi 1 e 2, e 7, comma 2, entrano in vigore centottanta giorni dopo la data di pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* dei decreti di cui all'articolo 5, commi 3, 4 e 5.

4. Le disposizioni dell'articolo 8 entrano in vigore dodici mesi dopo la data di entrata in vigore della presente legge.

Bibliografia

2014 Ballot Measures, Retrieved November 5, 2014

AJC.com, Medical marijuana is now legal in Georgia, 2015-12-28

Alaska Dispatch News, Marijuana milestone: Alaska's first pot shop opens to the public in Valdez, by Andrews Laurel, 29 October 2016

Alcohol and Drug Abuse Institute, University of Washington, Potency of Marijuana, Science based information for the public, 2013 <http://learnaboutmarijuanawa.org/factsheets/potency.htm>

Alaska Dispatch News, Mixed results for Alaska marijuana legislation as lawmakers wind down, by Andrews Laurel, 19 April 2015

Appalachia High Intensity Drug Trafficking Area, Statistics, 2015

Attorney General of Washington, Re: Initiative No. 502, by McKenna Rob, July 15 2011, <http://www.newapproachwa.org/sites/newapproachwa.org/files/I-502%20%28marijuana%29%20BT%20and%20Summary.pdf>

Ballotpedia, Nevada Medical Marijuana Act, Question 9 (2000), 2014-02-04, [https://ballotpedia.org/Nevada_Medical_Marijuana_Act,_Question_9_\(2000\)](https://ballotpedia.org/Nevada_Medical_Marijuana_Act,_Question_9_(2000))

Ballotpedia, Oregon Legalized Marijuana Initiative, Measure 91 (2014), 5 November 2014

BBC, Elezioni USA 2016 risultato: Trump batte Clinton a prendere Casa bianca, Bbc.co.uk, 9 novembre 2016

Bizjournals.com, Medical marijuana use legalized in N.J., 2010-01-19

Boston Globe, In Colorado, a look at life after marijuana legalization Published, February 22, 2016

Campaign to Regulate Marijuana Like Alcohol in Alaska, Full Initiative Text, 2014

Cascini F, Aiello C, Di Tanna G. Increasing delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC) content in herbal cannabis over time: systematic review and meta-analysis. *Curr Drug Abuse Rev.* 2012 Mar;5(1): 32-4

Caulkins JP, Kilmer B, Considering marijuana legalization carefully: insights for other jurisdictions from analysis for Vermont, *Addiction.* 2016 Dec;111(12):2082-2089

Chicago Reader, Medical Marijuana Is Already Legal in Illinois, 8 April 2010, <http://www.chicagoreader.com/chicago/medical-marijuana-pot-illinois-cannabis-control-act-legalization/Content?oid=1629059>

CND Blog, 19 aprile 2016a, <http://cnblog.org/2016/04/the-drug-control-conventions-a-multi-faceted-framework-for-the-promotion-of-the-health-and-welfare-of-humankind/>

CNB Blog, 20 aprile 2016b, <http://cnblog.org/2016/04/side-event-cannabis-and-the-conventions-the-ungass-and-beyond/>

CNN.com, New York legalizes medical marijuana, 2014-09-11

Codice di Procedura Penale, aggiornato con le modifiche apportate, da ultimo, dalla L. 21 luglio 2016, n. 149, dal D.Lgs. 15 settembre 2016, n. 184 e dalla L. 29 ottobre 2016, n. 199

Colorado Amendment 64, 2012

Colorado Department of Agriculture, Industrial hemp, 2016, <https://www.colorado.gov/pacific/agplants/industrial-hemp>

Colorado Department of Public Safety, Colorado Information Analysis Center Bulletin, 2016

Concord Monitor, N.H. becomes 19th state to legalize medical marijuana as Hassan signs bipartisan bill, 2014-02-04

CND Resolution 52/5, Exploration of all aspects related to the use of cannabis seeds for illicit purposes, 2009

D'Amico EJ, Miles JN, Tucker JS, Gateway to Curiosity: Medical Marijuana Ads and Intention and Use During Middle School, 2015

Davenport-Hines R, The Pursuit of Oblivion: A Global History of Narcotics, W.W. Norton, November 2003, pp. 240

DEA, Drug Scheduling, 2016-07-07

Decreto Legislativo 24 aprile 2001, n. 212 "Attuazione delle direttive 98/95/CE e 98/96/CE concernenti la commercializzazione dei prodotti sementieri, il catalogo comune delle varietà delle specie di piante agricole e relativi controlli". Pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 131 del 8 giugno 2001

Decreto Legislativo 29 ottobre 2009, n. 149 Attuazione della direttiva 2008/62/CE concernente deroghe per l'ammissione di ecotipi e varietà agricole naturalmente adattate alle condizioni locali e regionali e minacciate di erosione genetica, nonché per la commercializzazione di sementi e di tuberi di patata a semina di tali ecotipi e varietà. (09G0166) (GU Serie Generale n.254 del 31-10-2009)

Delaware Online, Markell signs Delaware marijuana decriminalization bill, 2015-06-19

Delaware Online, Medical pot research OK'd for Delaware, 9 August 2015

Delaware State News, Measure would expand medical marijuana to terminally ill patients, 2016-05-19

Dipartimento Politiche Antidroga (DPA), Presidenza del Consiglio dei Ministri, Relazione annuale al Parlamento sullo stato delle dipendenze in Italia, 2015

Direttiva 2002/55/CE del Consiglio del 13 giugno 2002 relativa alla commercializzazione delle sementi di ortaggi. (GU L 193 del 20.7.2002)

Direttiva 2008/62/CE della Commissione del 20 giugno 2008 recante deroghe per l'ammissione di ecotipi e varietà agricole naturalmente adattate alle condizioni locali e regionali e minacciate di erosione genetica, nonché per la commercializzazione di sementi e di tuberi di patata a semina di tali ecotipi e varietà

Direttiva 2009/145/CE della Commissione del 26 novembre 2009 che prevede talune deroghe per l'ammissione di ecotipi e varietà vegetali tradizionalmente coltivati in particolari località e regioni e minacciati dall'erosione genetica, nonché di varietà vegetali prive di valore intrinseco per la produzione vegetale a fini commerciali ma sviluppate per la coltivazione in condizioni particolari e per la commercializzazione di sementi di tali ecotipi e varietà

Direttiva 2010/10/UE della Commissione del 9 febbraio 2010 recante modifica della direttiva 98/8/CE del Parlamento europeo e del Consiglio al fine di includere il brodifacum come principio attivo nell'allegato I della direttiva

Direzione Nazionale Antimafia e Antiterrorismo, Prot. 20217, 2016

DPR, testo coordinato 09/10/1990 n° 309, G.U. 31/10/1990, Testo unico sulla droga

El Paso Intelligence Center, National Seizure System, 2016

Edition.cnn.com, Arizona voters approve medical marijuana measure, 2010-11-14

EMCDDA, Cannabis legislation in Europe - An overview, 2016d

EMCDDA, Cannabis policy: status and recent developments, 2016a

EMCDDA, Legal topic overviews: possession of cannabis for personal use, 2016b

EMCDDA, Models for the legal supply of cannabis: recent developments, 2016c

EU Action Plan on Drugs 2013-2016

EU Council Framework Decision 2004/757/JHA of 25 October 2004

EU Council, CORDROGUE 59, Council Resolution on Cannabis, 7 luglio 2004

EU Drugs Strategy 2013-2020

European Coalition for Just and Effective Drug Policies (ENCOD), Code of Conduct for European Cannabis Social Clubs, dicembre 2011

Finn K, Salmore R, The Hidden Costs of Marijuana Use in Colorado: One Emergency Department's Experience, *The Journal of Global Drug Policy and Practice*, 2016

Firedoglake, Oregon Marijuana Legalization Initiative Winning in Latest Poll, by Walker Jon, October 15, 2014

Forbes, On Marijuana, Massachusetts Voters Say "Legalize It", by Rapoza Kenneth, 2014-01-22

Gettman J, Kennedy M. Let it grow-the open market solution to marijuana control. *Harm Reduct J.* 2014 Nov 18;11(1):32

Governor.nh.gov, Governor Hassan's Statement on Signing HB 573, 2013-07-23

Governor.vermont.gov, Gov. Shumlin signs bill decriminalizing possession of limited amounts of marijuana | The Official Website of the Governor of Vermont, 2013-06-06

Gratteri N, "Legalizzare la marijuana non colpisce le cosche". La replica del procuratore all'apertura del procuratore antimafia, *La Stampa*, 8 luglio 2016 <http://www.la-stampa.it/2016/07/08/italia/cronache/gratteri-legalizzare-la-marijuana-non-colpisce-le-cosche-WAGEwyJQYak2fc0RTHmjgN/pagina.html>

Hall W, Lynskey M, Evaluating the public health impacts of legalizing recreational cannabis use in the United States, *Addiction*, 2016 Oct;111(10):1764-73

Hart CL, van Gorp W, Haney M, Foltin RW, Fischman MW. Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*. 2001 Nov;25(5):757-65

Hopfer C, Implications of marijuana legalization for adolescent substance use, *Subst Abus.* 2014;35(4):331-5

Ibtimes.com, Marijuana Legalization Minnesota 2015: 5 Things To Know About Opening Of State's First Medical Pot Dispensary, 29 Jun 2015

Government Offices of Sweden, Sweden supports WHO conference on the adverse health effects of cannabis, 2016 <http://www.government.se/articles/2015/04/sweden-supports-who-conference/>

Illinois General Assembly, CRIMINAL OFFENSES (720 ILCS 550/) Cannabis Control Act

Il Mattino, Liberalizzazione della cannabis, l'ombra del business del tabacco, by Francesco Pacifico, 13 giugno 2016

International Narcotics Control Board (INCB), Report 2014

International Narcotics Control Board (INCB), Report 2015

KGW Portland, Voters legalize recreational pot in Oregon, 4 November 2014

KGW, Oregon's first week of recreational pot sales tops \$11 million, October 7, 2015, <http://www.kgw.com/news/oregons-first-week-of-recreational-pot-sales-tops-11-million/156928>

Koco.com, Gov. Mary Fallin signs bill allowing pilot program for cannabis oil, 2015-04-30

KPTV, Measure 91: Oregon voters pass legalization of recreational marijuana, 2014-11-04 <http://www.kptv.com/story/27273055/measure-91-oregon-voters-decide-on-legalization-of-marijuana?autostart=true>

Latimesblogs.latimes.com, Schwarzenegger signs bill reducing offense for marijuana possession – latimes.com, 2010-10-01 <http://latimesblogs.latimes.com/california-politics/2010/10/schwarzenegger-signs-bill-reducing-offense-for-marijuana-possession.html>

Legalmann.wordpress.com, Nevada Medical Marijuana Dispensaries and Authorized Users Still Face Potential Criminal Penalties, 2014-02-04

Legge 21 febbraio 2006 n. 49, rubricata “Conversione in legge, con modificazioni del decreto-legge 30 dicembre 2005, n. 272, recante misure urgenti per garantire la sicurezza ed i finanziamenti per le prossime Olimpiadi invernali, nonché la funzionalità dell'Amministrazione dell'interno. Disposizioni per favorire il recupero di tossicodipendenti recidivi” in Gazzetta Ufficiale n. 48 del 27/02/2006 (S.O. 45/2006)

Los Angeles Times, Gov. Brown, sign the medical marijuana bills, 16 September 2015

Los Angeles Times, Gov. Jerry Brown signs law targeting illegal marijuana grows, 2015-08-07

Lostcoastoutpost.com, Governor Signs Cottage Cannabis 'Micro Farmer' Bill, November 2016

MacCoun RJ, Reuter P, Drug War Heresies: Learning from Other Vices, Times, and Places. Cambridge University Press, 27 August 2001

Mainelegislature.org, PUBLIC Law, Chapter 67, An Act To Streamline and Clarify Laws Pertaining to the Civil and Criminal Possession of Marijuana", 2009

Marijuana Policy Project, Nebraska, 6 July 2012

Marijuana Policy Project, Texas, 2016-11-10

Maryland House of Bill 881, 2014

Medicalmarijuana.procon.org, 2016 States with Legislation or Ballot Measures to Legalize Medical Marijuana - Medical Marijuana - ProCon.org, 2016-11-12

Mehmedic Z, Chandra S, Slade D, Denham H, Foster S, Patel AS, Ross SA, Khan IA, ElSohly MA. Potency trends of Δ9-THC and other cannabinoids in confiscated cannabis preparations from 1993 to 2008. J Forensic Sci. 2010 Sep;55(5):1209-17

Ministero della Salute, Progetto pilota statale per la cannabis ad uso medico, 15 dicembre 2015 http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=2365

MotherJones.com, DC, Oregon, and Alaska Just Voted to Legalize Marijuana, 4 November 2014, <http://www.motherjones.com/environment/2014/11/dc-voters-legalize-pot-portland-oregon-marijuana>

McLaren J, Swift W, Dillon P, Allsop S. Cannabis potency and contamination: a review of the literature. *Addiction*. 2008 Jul;103(7):1100-9

Miller BL, Stogner JM, Miller JM, Exploring Butane Hash Oil Use: A Research Note. *J Psychoactive Drugs*. 2016 Jan-Mar;48(1):44-9. doi: 10.1080/02791072.2015.1118173. Epub 2016 Jan 22.

NBC Chicago, Gov. Quinn Signs Illinois Medical Marijuana Bill, 31 July 2013

NBC News, Alaska Becomes Third State to Legalize Marijuana". February 24, 2015. Retrieved February 27, 2015

NBC News, Richardson to legalize medical marijuana – politics – Decision '08 – Bill Richardson News, 2014-02-04

NCJRS, NCJRS Abstract – National Criminal Justice Reference Service, 2014

New York Times, North Dakota Results, 2016-11-09

Newyork.cbslocal.com, New York Becomes 23rd State To Allow Medical Marijuana, 2014-07-07

Niesink RJ, Rigter S, Koeter MW, Brunt TM, Potency trends of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol in cannabis in the Netherlands: 2005-15, *Addiction*. 2015 Dec;110(12):1941-50

Norml.org, Arizona Becomes Fifteenth State To Legalize Limited Medical Use Of Marijuana, 2010-11-18

Norml.org, Colorado Legalization - NORML.org - Working to Reform Marijuana Laws, 2012-12-10

Norml.org, Governor Signs Hawaii's Medical Marijuana Bill Into Law, 2000-06-15

Norml.org, Idaho Laws & Penalties, 2015-03-02

Norml.org, Maine: Lawmakers Expand Marijuana Decriminalization Law, 2009-05-07

Norml.org, Montana Laws & Penalties, 2015-03-02

Norml.org, New Mexico Becomes Twelfth State To Authorize Medical Cannabis Use, 2014-02-04

Norml.org, Pennsylvania Laws & Penalties, 2014-02-04

Norml.org, South Dakota Laws & Penalties, 2015-03-02

Norml.org, Utah Laws & Penalties - Working to Reform Marijuana Laws, 2016-11-12

Norml.org, Vermont Approves Amended Medical Marijuana Measure, 2004-05-20

Norml.org, Vermont Expands State Medi-Pot Law – Legislatures In Connecticut, Rhode Island Also Endorse Medical Cannabis, 2007-06-07

Norml.org, Wyoming Laws & Penalties - NORML.org - Working to Reform Marijuana Laws, 2016-11-12

Nwnewsnetwork.org, Oregon Governor Signs Marijuana Sales Tax, by Ashley Stewart, 5 August 2015

Nwnewsnetwork.org, Oregon Governor Signs Marijuana Sales Tax, by Ashley Stewart, 5 August 2015

Nypost.com, NY becomes 23rd state to allow medical marijuana, Associated Press, 2014-07-07

Nytimes.com, Hawaii Becomes First State to Approve Medical Marijuana Bill – New York Times, 2000-06-15

Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Memo 2016-01, by Obradovic I, Saint-Denis, 15 March 2016

Oregon Ballot Measure 91

Oregon Liquor Control Commission, Recreational Marijuana in General. Oregon.gov. Retrieved February 27, 2015

OregonLive, Pot's legal in Oregon: Scenes from the first day of sales, 2016-03-02, http://www.oregonlive.com/marijuana/index.ssf/2015/10/legal_pot_in_oregon_live_updated.html

Orlando J, Associate Analyst Marijuana Penalties, 2011-12-22, <https://www.cga.ct.gov/2011/rpt/2011-R-0489.htm>

Politico.com, Kasich legalizes medical marijuana in Ohio, by Kruse Michael, 2015-11-17

Portland Tribune, Numbers assigned to state measures, by Wong Peter, August 1, 2014

Room R, Legalizing a market for cannabis for pleasure: Colorado, Washington, Uruguay and beyond, *Addiction*, 109(3),345–351, 2014

Scheb J, *Criminal Law and Procedure*. Cengage Learning. pp. 300, February 2013

Seattle Times, DUI Controversy. Pro-pot campaign gets big names, deep pockets, by Martin Jonathon, November 11, 2011

Seattle Times, Voters agree to legalize pot, by Martin Jonathan, November 6, 2012

Secretary of State, State of Maine, U.S.A., Referendum Election Results, Questions 1-3, November 2, 1999

Serpelloni G, *Relazione tecnico-scientifica per la Commissione Parlamentare sulle proposte di legalizzazione della cannabis in Italia – Contributo preparatorio*, 2017

Serpelloni G, Varianti delle piante di cannabis e danni alla salute. Rassegna iconografica sulle nuove tipologie di cannabis e delle modalità di coltivazione intensiva, Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri, 2014

Società delle Nazioni, *Second Opium Convention*, 1925

State of New Jersey, Assembly Committee Substitute For Assembly, No. 804, 4 June 2009

Stogner JM, Miller BL, Assessing the Dangers of "Dabbing": Mere Marijuana or Harmful New Trend? *Pediatrics*. 2015 Jul;136(1):1-3

Tenthamentcenter.com, Signed by the Governor: New Hampshire Broadens Medical Marijuana Law, Further Nullifies Federal Prohibition, 2015-07-11

Tenthamentcenter.com, Signed into Law: New Jersey Bill Expands Medical Marijuana Program Despite Federal Prohibition, 19 September 2016

Texas Tribune, Abbott Legalizes Cannabis Oil for Epilepsy Patients, 2015-06-01

The Boston Globe, Mass. voters say 'yes' to legalizing marijuana, 2016-11-08

The Boston Globe, Voters approve marijuana law change, by Abel D, 2008-11-05

The Cannabist, Maine recreational marijuana vote: Narrow victory for Question 1 gives New England two legalized states, 2016-11-09

The Daily Chronic, Hawaii Governor Signs Bill Legalizing Medical Marijuana Dispensaries, by Thomas H. Clarke, 2015-07-16

The Daily Chronic, South Carolina Medical Marijuana Bill Signed by Gov. Nikki Haley, 2016-10-31

The Denver Post Editorial Board, In Colorado, you still can't smoke marijuana in public, 30 September 2013

The Denver Post, Colorado must carefully define 'public consumption' of marijuana, by Caldwell Alicia, 19 October 2013

The Denver Post, Denver to continue tweaks to public pot consumption law, by Lee Kurtis, 11 November 2013

The Guardian, Medical marijuana: California governor signs bills to regulate industry, 10 October 2015

The Huffington Post, Marijuana Legalization On The Ballot, by Scheinkman Andrei and Sledge Matt, 2012-11-07

The Huffington Post, Alaska Becomes Fourth State To Legalize Recreational Marijuana, 5 novembre 2014

The Huffington Post, Oregon Will Vote On Legalizing Recreational Marijuana In 2014, by Ferner Matt, July 22, 2014

The New York Times, Arkansas Election Results 2016, 2016-11-08

The New York Times, California Reduces Its Penalty for Marijuana, by McKinley Jesse, 2010-10-01

The New York Times, Florida Election Results 2016, 2016-11-08

The New York Times, Nevada Question 2 — Legalize Marijuana — Results: Approved — Election Results 2016, 2016-11-08

The Oregonian, Gay marriage, marijuana legalization measures show strong support in new Oregon poll, by Mapes Jeff, May 8, 2014

The Tennessean, Gov. Bill Haslam signs cannabis oil bill, 4 May 2015

The Washington Post, Colorado's legal weed market: \$700 million in sales last year, \$1 billion by 2016", February 12, 2015

The Washington Post, Oregon expects up to \$40 million in new revenue annually if voters legalize pot this fall, by Chokshi Niraj, August 11, 2014

Time.com, Illinois Is the Latest State to Decriminalize Small Amounts of Marijuana, by Reilly Katie, 2016-07-31

TODAY.com, Ariz. voters approve medical marijuana – TODAY News, 2010-11-13

Tribune Chicago, Rauner reduces punishment for minor pot possession from jail to citation, 2016-07-31

UN Convention on Narcotic Drugs, 1961, modificata nel 1972

UN Convention on Psychotropic Substances, 1971

UN Convention against Illicit Traffic in Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, 1988

UN Commentary on the United Nations Convention against illicit traffic in narcotic drugs and psychotropic substances 1988, New York, 1998

UN Resolution A/RES/S-30/1 “Our joint commitment to effectively addressing and countering the world drug problem”, Resolution adopted by the General Assembly on 19 April 2016

UN Resolution A/RES/67/193 “International cooperation against the world drug problem”, 20 dicembre 2012

UN Resolution A/RES/69/200 “Special session of the General Assembly on the world drug problem to be held in 2016”, 18 dicembre 2014

UN Resolution A/RES/70/181 “Special session of the General Assembly on the world drug problem to be held in 2016”, 17 dicembre 2015

UNGASS 2016 Programme, <http://www.unodc.org/ungass2016/>

Unione Cristiani Cattolici Razionali (UCCR), Cannabis libera? La mafia non viene sconfitta, aumenta solo il pericoloso consumo, 18 giugno 2016

USA Today, Alaska becomes 3rd state with legal marijuana, February 24, 2015

Vincenzes Law, PLLC, First Offense Possession Charge in Virginia Summary, 8 November 2014

Washington Initiative 502, 2012

Washington State Liquor Control Board, Fact Sheet: Initiative 502's impact on the Washington State Liquor Control Board, 2012 www.liq.wa.gov/publications/Marijuana/I-502/Fact-Sheet-I502-11-7-12.pdf

Washington State Liquor Control Board, I-502 Implementation, 2013

web.archive.org/web/20131007063840/http://www.pbs.org/newshour/bb/law/november96/marijuana_11-7.html

Wetenschappelijk Onderzoek- en Documentatiecentrum (WODC), Trimbos Instituut, Utrecht/Den Haag, Evaluation of Dutch Drug Policy, giugno 2009

WKYC.com, Delaware Gov. signs bill to allow marijuana for terminally ill, 2016-08-31

World Health Organization (WHO), Guidance on the WHO review of psychoactive substances for international control, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2010

World Health Organization (WHO) Executive Board, Report on meetings of expert committees and study groups, EB139/12, 27.05.2016a

World Health Organization (WHO), The health and social effects of nonmedical cannabis use, 2016b

WUSA9.com, Md. governor signs marijuana bills into law, 2014-04-14

9. Valutazione epidemiologica dell'esperienza statunitense

Introduzione

Vengono qui riportati i principali dati ad oggi disponibili sull'impatto della legalizzazione della marijuana per uso ricreativo negli Stati Uniti, in quegli Stati in cui questo evento è avvenuto, cioè negli Stati di Colorado, Washington, Alaska ed Oregon. Poiché negli Stati di California, Nevada, Maine e Massachusetts la marijuana è stata legalizzata a scopo ricreativo solo a novembre 2016, non sono ad oggi disponibili dati che possano indicare l'impatto della legalizzazione. Inoltre, come ampiamente descritto nel capitolo precedente, gli Stati di Colorado, Washington, Alaska ed Oregon hanno legalizzato la marijuana per uso ricreativo in momenti diversi. Pertanto, anche la disponibilità di dati è diversa e non per tutti gli Stati è disponibile la stessa tipologia di dato. Infine, oltre alla data dell'entrata in vigore della legalizzazione della marijuana, i quattro Stati differiscono anche per le tempistiche con cui gli esercizi commerciali hanno ottenuto l'autorizzazione per iniziare a vendere legalmente marijuana ad uso ricreazionale. Al fine di agevolare la memoria del lettore e quindi fornire un supporto alla lettura successiva dei dati, si riporta di seguito un quadro riassuntivo delle tappe della legalizzazione negli Stati di Colorado, Washington, Alaska ed Oregon.

Tabella 1 – Quadro riassuntivo delle tappe della legalizzazione negli Stati di Colorado, Washington, Alaska ed Oregon, dicembre 2016.

Stato	Legalizzazione per uso medico	Avvio commercializzazione per uso medico	Legalizzazione per uso ricreativo	Avvio commercializzazione per uso ricreativo
Colorado	2000	2009	6 novembre 2012	Gennaio 2014
Washington	1998	2008	6 novembre 2012	Luglio 2014
Alaska	1998	1998 (no dispensari ma gruppi privati di supporto ai pazienti)	4 novembre 2014 (entrata in vigore il 24 febbraio 2015)	Ottobre 2016
Oregon	1998	2013 (entrata in vigore a marzo 2014)	4 novembre 2014	Ottobre 2015

Come si evince dalla tabella, mentre per alcuni Stati come Colorado e Washington, la disponibilità di dati dalla legalizzazione della marijuana per uso ricreativo è di almeno 3 anni e quella per le attività commerciali è almeno di 1,5/2 anni, per Stati come Alaska ed Oregon tale disponibilità è limitata quando addirittura decisamente mancante. Laddove disponibili, i dati sono stati riportati per tutti gli Stati. In caso contrario, la loro mancanza è stata indicata. Certamente ciò può limitare una lettura comprensiva ed esaustiva del fenomeno qui oggetto di interesse.

Tuttavia, se pur con le dovute cautele metodologiche e guardando ad una molteplicità di fonti informative, si ritiene interessante mostrare quanto fino ad oggi emerso dalle indagini che stanno monitorando l'impatto della legalizzazione sugli Stati in cui questa è avvenuta ed evidenziare quindi gli aspetti che, anche solo dopo poco tempo, hanno già mostrato delle variazioni significative di cui il legislatore dovrebbe necessariamente tenere conto nel definire uno status giuridico analogo per la marijuana, anche in Italia.

Sintesi

Dall'analisi dei dati di dettaglio di singoli Stati, per tutti gli Stati in cui è stata attuata una legalizzazione della cannabis per uso medico ed ancora di più in quelli in quelli dove si è attuata la legalizzazione della cannabis per scopi ricreativi, si evincono un andamento coerente ed una tendenza caratterizzata da:

Consumi	Secondo la più recente indagine Monitoring The Future promossa dal National Institute on Drug Abuse e realizzata dal 1975, negli Stati Uniti, a livello federale, i consumi di tutte le sostanze, eccetto la marijuana, stanno diminuendo tra la popolazione giovanile. Il consumo di marijuana, invece, risulta stabile, concentrandosi soprattutto tra i giovani residenti in Stati dove la marijuana è stata legalizzata a scopo medico. Negli Stati che hanno legalizzato la marijuana a scopo ricreativo, è stato registrato un generale aumento dei consumi di marijuana in tutte le fasce di età considerate (12-
----------------	--

	17 anni, 18-26 anni, > 26 anni) ed in particolare nella fascia 18-26 anni.
Percezione del rischio	Diminuzione della percezione del rischio derivante dall'uso di marijuana in tutte le fasce di età considerate (12-17 anni, 18-26 anni, > 26 anni) ed in particolare nella fascia 18-26 anni.
Uso di alcol	Contemporaneo incremento dell'uso di alcol, in particolare nella popolazione > 26 anni.
Ospedalizzazioni e CAV	Aumento dei casi di intossicazione acuta registrati presso i Dipartimenti di Emergenza e aumento delle ospedalizzazioni in relazione all'assunzione di marijuana. Analogamente, sono significativamente aumentate le chiamate ai centri antiveleno per intossicazioni acute da marijuana. Da segnalare il rilevante dato delle intossicazioni avvenute nella fascia d'età 0-10 anni, verosimilmente dovute ad assunzione accidentale per mal custodia della marijuana ma anche per il fatto che vengono sempre più prodotti e resi disponibili generi commestibili contenenti THC, facilmente raggiungibili ed ingeribili dai bambini. Da segnalare anche un aumento della prevalenza di persone vittime di suicidio riscontrate positive al THC (Colorado), con percentuali di positività (16%) che superano quelle dell'alcol (7,7%) e della cocaina (1,9%).
Richiesta di trattamento	La richiesta di trattamento post-legalizzazione per dipendenza da marijuana come sostanza primaria presenta un andamento variabile da Stato a Stato ed è un dato non ancora ben interpretabile, anche alla luce del fatto che tale richiesta era già in aumento da alcuni anni prima della legalizzazione.
Incidentalità stradale	Dopo la legalizzazione, si è assistito ad un incremento molto forte delle positività per THC riscontrate nei controlli su strada sugli incidenti stradali, passando dal 14,1% del 2011

	<p>al 21% del 2015 in Colorado. Tale dato è confermato anche dall'aumento contemporaneo del numero di decessi stradali marijuana-correlati, anche nello Stato di Washington. Inoltre, a fronte del decremento, dal 2008, del numero totale di trattamenti obbligatori attivati in seguito alla guida sotto l'effetto di sostanze (qualsiasi tipo), si è assistito ad un incremento relativo del numero di trattamenti specifici per uso di marijuana alla guida.</p>
<p>Lavoratori con mansioni a rischio</p>	<p>Forte aumento della prevalenza di positività ai drug test nei lavoratori con mansioni a rischio. I tassi di incidentalità fatale e non fatale sul lavoro variano tra gli Stati e non indicano ancora un chiaro trend, poiché in alcuni Stati aumentano, in altri diminuiscono, in altri rimangono stabili.</p>
<p>Scolarità</p>	<p>Aumento del tasso di dispersione scolastica, delle infrazioni scolastiche marijuana-correlate, delle relative sospensioni dalle lezioni ed espulsioni dalla scuola, e delle segnalazioni alle Forze dell'Ordine, soprattutto in Colorado.</p>
<p>Marijuana per uso medico</p>	<p>Aumento del numero di marijuana card per l'autorizzazione all'acquisto di marijuana per uso medico (Colorado). Non sono disponibili dati sull'eventuale "misuso" della marijuana a scopo medico. Pertanto, è difficile interpretare questo dato sia in termini di prevalenza, sia di acquisti fatti da parte di possessori di marijuana card a favore di altre persone per scopi ricreativi.</p>
<p>Criminalità</p>	<p>A fronte di un generalizzato decremento degli arresti in relazione all'uso ed al possesso di marijuana (in seguito al fatto che l'uso, il possesso, la coltivazione e la vendita di marijuana sono diventati legali), si è assistito però ad un aumento dei crimini violenti e contro la proprietà. Si è osservata un'associazione statistica tra la legalizzazione e un aumento degli arresti nei minorenni (non autorizzati dalla nuova legge all'uso ricreativo) per possesso ed uso illegale</p>

di marijuana. Si osserva inoltre l'aumento delle positività dei test per THC nelle persone messe alla prova (fascia d'età prevalente 18-25aa e 10-14 aa). Rilevato anche un aumento dei reati marijuana correlati commessi nelle scuole elementari e secondarie. Da segnalare in particolare in Alaska (Stato che ha particolarmente monitorato le conseguenze criminali) l'aumento dei reati di stupro, rapina, reati contro la proprietà, reati violenti, aggressioni aggravate, furti con scasso, furti di veicoli. Un fenomeno osservato rilevante è l'aumento del traffico illegale di cannabis dallo Stato che ha legalizzato la sua coltivazione ed il suo consumo, verso gli Stati limitrofi che non hanno ancora legalizzato tale sostanza. Ciò si conferma dall'aumento dei sequestri di marijuana illegale ai confini e presso i servizi postali, via spesso utilizzata per il commercio illegale.

Tasse

Il gettito fiscale derivante dal commercio legale della cannabis è stato calcolato nel budget dello Stato del Colorado come pari allo 0,5% del budget totale. Una cifra quindi esigua nel contesto del budget generale. L'introito principale deriva non tanto dalla vendita di marijuana ad uso medico ma dalla vendita di quella ad uso ricreativo. Questo introito va pertanto valutato anche alla luce dei costi derivanti dalle conseguenze sanitarie per l'uso di marijuana in persone non affette da patologia che aumentano questo rischio solo in relazione a finalità ricreative. L'aumento del gettito è stato desunto dai soli dati disponibili, con trend statisticamente rilevante, degli Stati di Washington e Colorado. Da segnalare inoltre che i promessi investimenti nel campo della prevenzione dell'uso di cannabis (che avrebbero dovuto derivare dall'incremento del gettito fiscale cannabis-indotto) non sembrerebbero essere stati allocati

come inizialmente programmato per gli interventi di prevenzione, cura e ricerca.

Consumo di marijuana (almeno una volta negli ultimi 30 giorni) nelle fasce di popolazione 12-17 anni, 18-26 anni, > 26 anni negli Stati Uniti, 2013-2014

L'analisi del consumo di marijuana (almeno una volta negli ultimi 30 giorni) nelle varie fasce di età nei singoli Stati degli Stati Uniti nel periodo 2013-2014 mostra dei tassi di prevalenza chiaramente maggiori in tutti quegli Stati dove è avvenuta la legalizzazione della marijuana, ed in particolare per quelli che hanno legalizzato l'uso ricreazionale.

Le prevalenze sono tendenzialmente minori, invece, negli Stati che hanno scelto di non legalizzare la marijuana né per uso medico, né per uso ricreativo.

Dalle successive analisi per singolo Stato (riportate più avanti nel testo), sarà possibile osservare che l'incremento del consumo post-legalizzazione per uso ricreazionale è frequente e interessa tutte le fasce di età. Questo sta ad indicare una forte associazione tra la legalizzazione, l'aumento della disponibilità della sostanza sul territorio, la facilitazione all'accesso e l'aumento dei consumi.

Gli Stati che hanno legalizzato la marijuana anche per uso ricreativo, oltre che medico, risultano sempre ai primi posti della graduatoria. In particolare, è da rilevare che la grande maggioranza di questi Stati presenta prevalenze di consumo sempre superiori alla media nazionale (7,22% nella popolazione 12-17aa; 19,32% nella popolazione 18-25aa; 6,11% nella popolazione > 26aa).

Figura 1 - Uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, popolazione **12-17 anni**, 2013-2014, per Stato in USA – prevalenza media nazionale 7,22% - (SAMSHA - NSDUH, 2015).

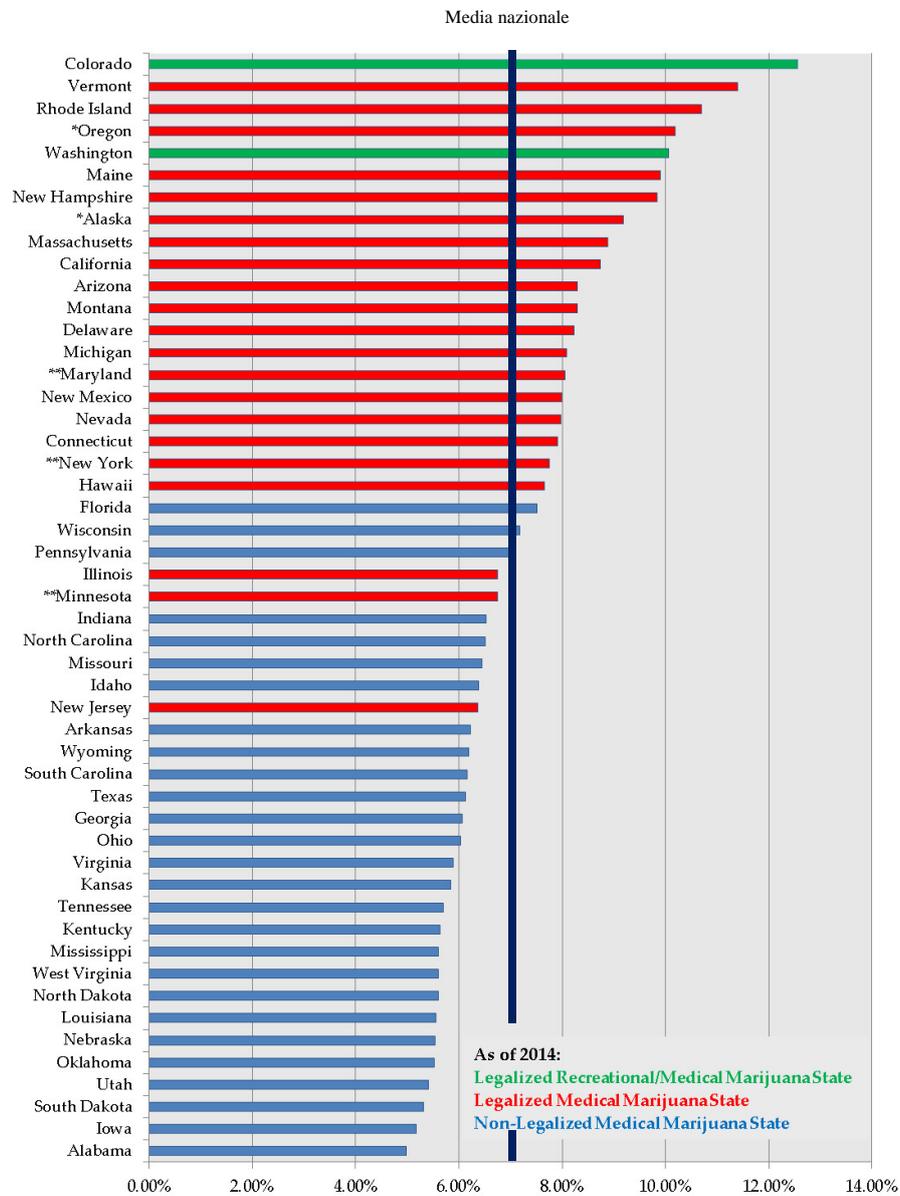
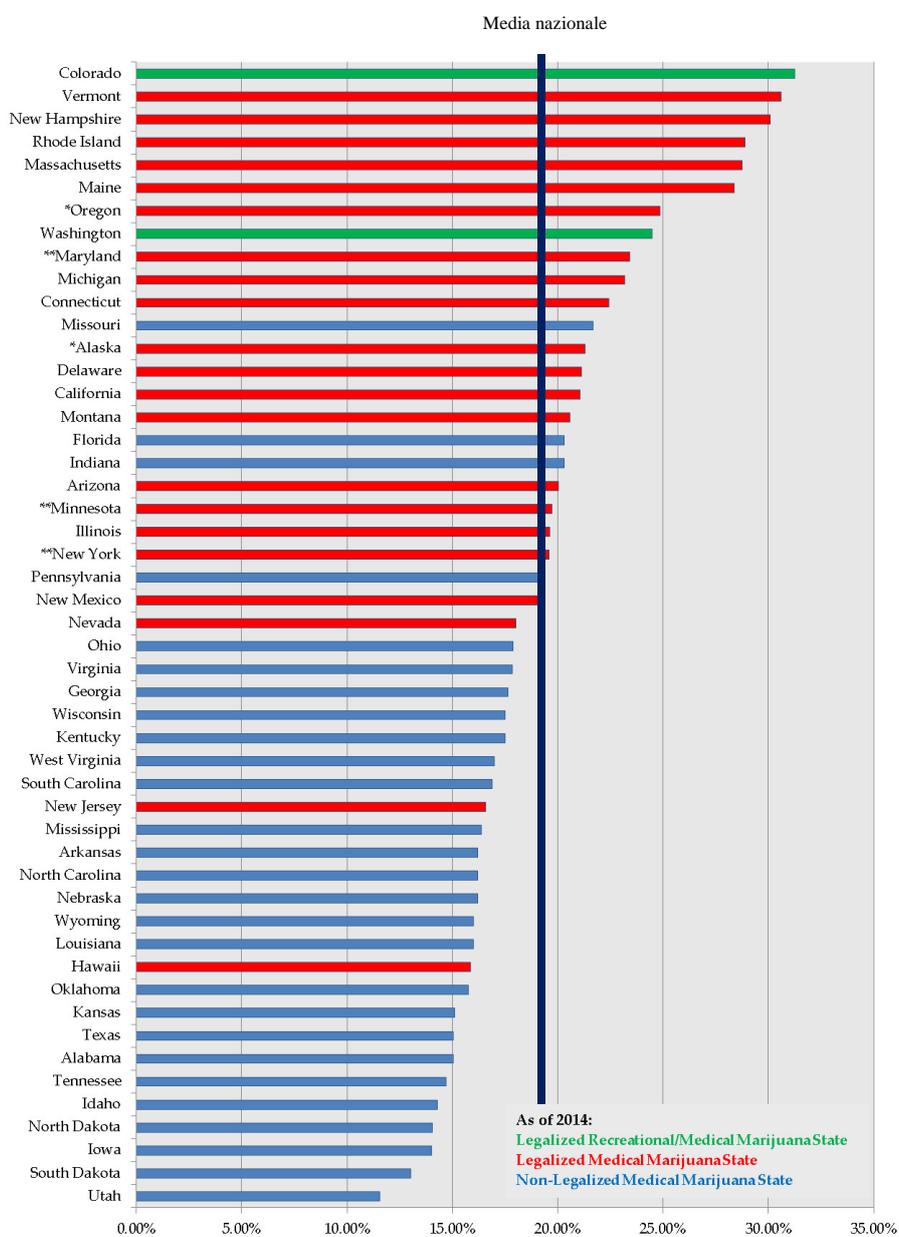
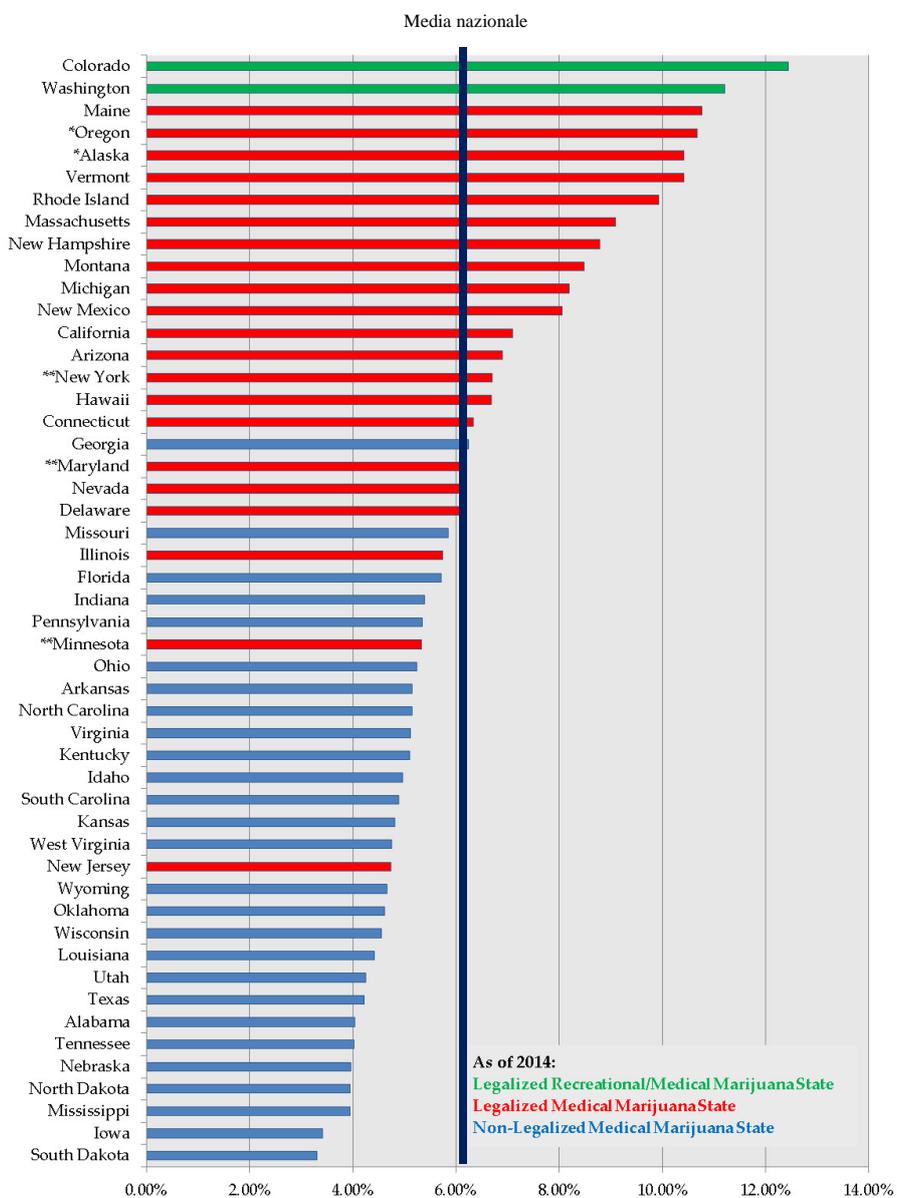


Figura 2 – Uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, **18-25 anni**, 2013-2014, per Stato in USA – prevalenza media nazionale 19,32% (SAMSHA - NSDUH, 2015).



NOTE: *Oregon and Alaska voted to legalize recreational marijuana in November 2014
 **States that had legislation for medical marijuana signed into effect during 2014

Figura 3 – Uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, > 26 anni, 2013-2014, per Stato in USA
 – prevalenza media nazionale 6,11% (SAMSHA - NSDUH, 2015).



NOTE: *Oregon and Alaska voted to legalize recreational marijuana in November 2014

**States that had legislation for medical marijuana signed into effect during 2014

La recente indagine a livello federale realizzata dall'Università del Michigan, su mandato del National Institute on Drug Abuse, denominata indagine "Monitoring The Future" (dicembre 2016), ha evidenziato, tra i giovani 13-16 anni di tutti i 50 Stati americani, un trend generale di diminuzione dei consumi di tutte le sostanze illecite, esclusa la cannabis, già dal 2000. Questo dato risulta coerente, per altro, con i dati disponibili a livello internazionale sui consumi delle sostanze illecite, forniti dall'United Nations Office for Drugs and Crime (2016) e con quelli italiani disponibili nella Relazione al Parlamento 2014 (DPA, 2014). In entrambi i casi, infatti, l'uso di tutte le sostanze, eccetto la marijuana, risulta in decremento.

Figura 4 – Percentuale di studenti che hanno riferito l'uso di sostanze stupefacenti, eccetto marijuana, nell'ultimo anno, popolazione 13-16 anni, 1991-2015 (Monitoring the Future, 2016).

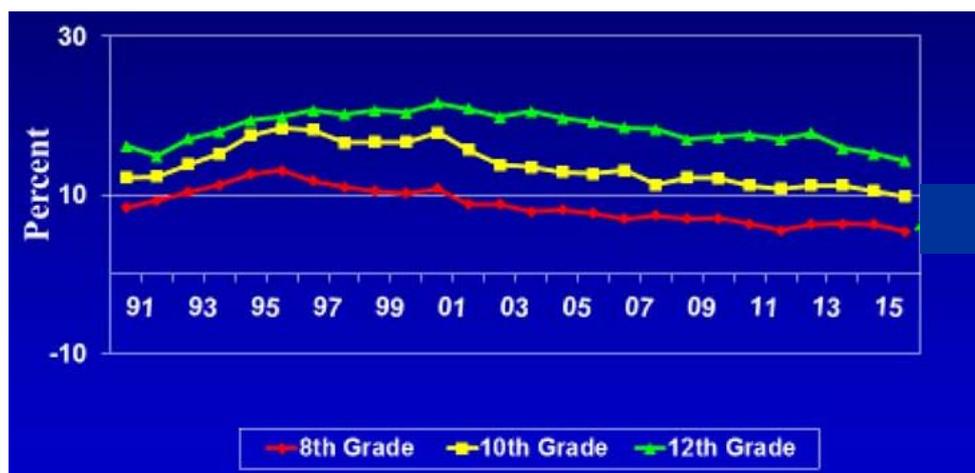


Figura 5 – Percentuale dei consumatori 15-64 anni di sostanze stupefacenti nell'ultimo anno, marijuana inclusa, a livello internazionale, 2009-2013 (UNODC, 2016)

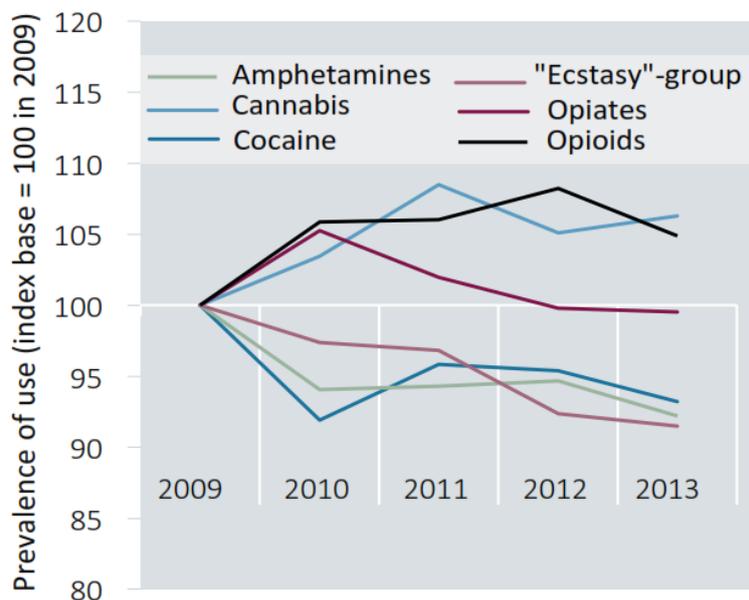
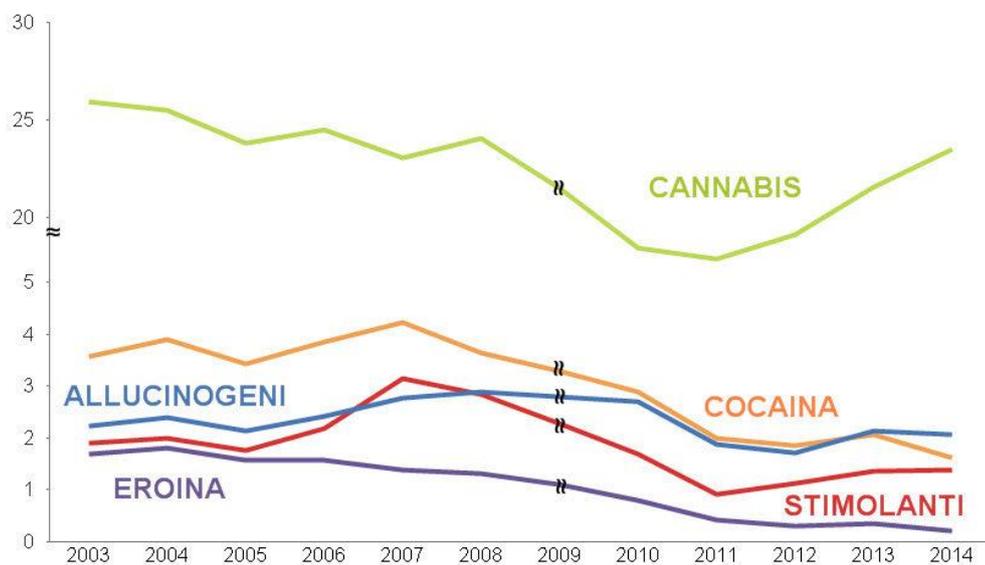


Figura 6 – Consumo di sostanze stupefacenti nella popolazione scolastica 15-19 anni in Italia (uso di sostanze almeno una volta negli ultimi 12 mesi). Anni 2003-2014 (DPA, 2014).



A livello federale, il consumo di marijuana degli studenti risulta del 22,5% in relazione ai consumi negli ultimi 30 giorni e del 6% in relazione ai consumi quotidiani, mostrando un trend stabile rispetto agli anni precedenti. Tra le tre fasce d'età indagate (13-14anni; 14-15anni; 15-16anni), l'uso di marijuana nell'ultimo anno risulta in declino nei 13-14enni (11,8% nel 2015 vs 9,4% nel 2016), e stabile nel 14-15enni (23,9%) e 15-16enni (35,6%). L'uso negli ultimi 30 giorni tra i 13-14enni risulta significativamente diminuito, spostandosi dal 6,5% nel 2015 al 5,4% nel 2016. Stabile invece l'uso di marijuana negli ultimi 30 giorni tra i 14-15enni e 15-16enni). L'uso quotidiano di marijuana tra i 14-15enni e i 15-16enni è rimasto stabile rispettivamente al 2,5% e al 6%. Risulta diminuito, invece, nella popolazione 13-14enni.

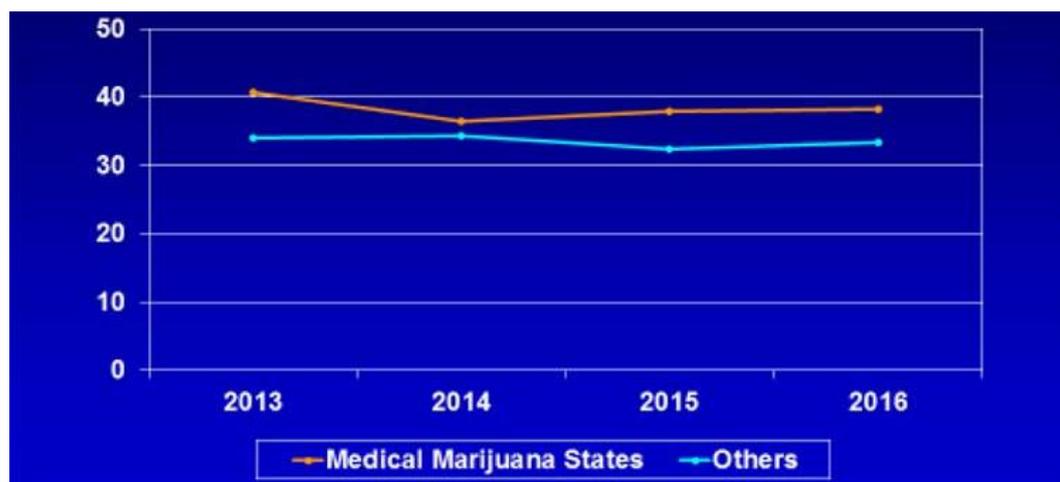
Figura 7 – Percentuale di studenti che riferiscono l'uso di marijuana nell'ultimo anno, per età, 1991-2016 (Monitoring the Future, 2016).



Tuttavia, l'indagine mostra che i consumi di marijuana in generale, e quelli dei 13-14 anni in particolare, continuano a mostrarsi più alti negli Stati dove la marijuana è disponibile per uso medico, rispetto agli Stati dove tale uso non è consentito. Ad esempio, nel 2016, il 38,3% degli studenti residenti negli Stati in cui l'uso di marijuana è consentito a scopo medico ha riferito l'uso di questa sostanza, rispetto al 33,3% degli studenti residenti in Stati dove l'uso di marijuana non è consentito nemmeno a scopo medico, a conferma di trend registrati negli anni precedenti. A tal proposito si riporta la nota del National Institute on Drug Abuse: "The survey

also shows that there continues to be a higher rate of marijuana use among 12th graders in states with medical marijuana laws, compared to states without them”.

Figura 8 – Percentuale degli studenti che hanno consumato marijuana nell’ultimo anno, in Stati dove la marijuana ad uso medico è consentita ed in Stati dove la marijuana ad uso medico non è consentita, 2013-2016 (Monitoring the Future, 2016).



Il dato è confermato anche dal recente studio di Hasin DS et al. (2017) in cui gli autori hanno voluto presentare i dati nazionali sulle leggi a favore dell’uso medico della marijuana e la variazione nel tempo della prevalenza dell’uso della sostanza e dei disturbi cannabis correlati, secondo il DSM IV. Attraverso l’analisi di 3 indagini nazionali indipendenti che hanno raccolto dati dal 1991 al 2013 (NLAES, NESARC, NESARC-III), è stato evidenziato che l’uso di cannabis è significativamente aumentato in misura maggiore negli Stati con leggi a favore dell’uso medico della cannabis rispetto agli altri Stati (1.4 punti percentuali in più). Simile risultato è stato registrato anche per i disturbi cannabis correlati (0.7 punti percentuale in più negli Stati con leggi a favore dell’uso medico di cannabis). I risultati qui riportati sono poi stati commentati anche da Compton WM et al. (2017) evidenziando come i trend sopra descritti siano stati confermati in effetti da molteplici fonti di dati (Compton WM et al, 2017; Hasin DS et al., 2016).

Un dato interessante è anche quello che riguarda gli alimenti a base di marijuana. Gli studenti dove la marijuana a scopo medico è legale risultano fare un uso maggiore di questi alimenti. Nello specifico, tra gli studenti che hanno riferito il

consumo di marijuana nell'ultimo anno, il 40,2% aveva anche consumato alimenti a base di marijuana negli Stati dove la marijuana a scopo medico è legale. Negli Stati dove la marijuana a scopo medico non è legale, questo dato si abbassa al 28,1%.

Trend analoghi sono stati evidenziati anche da una ricerca supportata dal National Institute on Drug Abuse (NIDA) e il National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) (Hasin SD et al., 2017) da cui emerge come gli Stati che hanno legalizzato l'uso di marijuana a scopo medico siano associati ad un incremento maggiore dell'uso di cannabis e ad un incremento maggiore dei disturbi cannabis-correlati tra gli adulti, rispetto agli Stati dove questo tipo di legalizzazione non è avvenuta. Infatti, analizzate tre indagini nazionali condotte rispettivamente nel 1991-1992, nel 2001-2002 e nel 2012-2013, i trend dei consumi e dei disturbi cannabis-correlati nel periodo considerato sono decisamente maggiori tra gli Stati che hanno legalizzato l'uso di cannabis a scopo medico. Anche quando i consumi o i disturbi aumentano nel corso del tempo, l'aumento risulta comunque sempre maggiore negli Stati dove l'uso di cannabis per scopo medico è legale (Hasin SD et al., 2017).

Figura 8.1 – Leggi sull'uso medico della cannabis e uso di cannabis negli ultimi 12 mesi (Hasin SD et al., 2017).

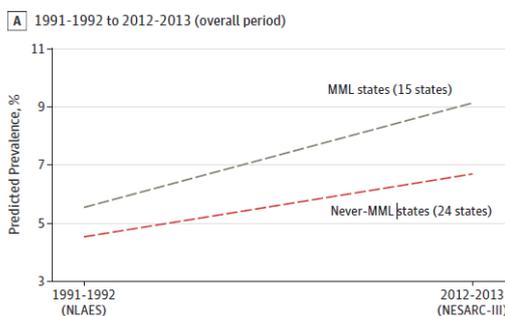
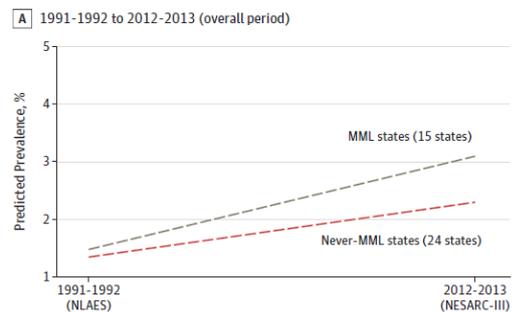


Figura 8.2 – Leggi sull'uso medico della cannabis e disturbi cannabis-correlati negli ultimi 12 mesi (Hasin SD et al., 2017).



Purtroppo, al momento della pubblicazione del presente lavoro, non erano ancora disponibili i dati dell'indagine Monitoring the Future 2016 relativi ai singoli Stati e

quindi non è qui possibile conoscere se e come siano variati i trend nei Paesi dove la marijuana è stata legalizzata a scopo ricreativo.

La Dott.ssa Nora Volkov, direttore del National Institute on Drug Abuse, ha così commentato i risultati dell'indagine *“Clearly our public health prevention efforts, as well as policy changes to reduce availability, are working to reduce teen drug use, especially among eighth graders. However, when 6 percent of high school seniors are using marijuana daily [...], we cannot be complacent. We also need to learn more about how teens interact with each other in this social media era, and how those behaviors affect substance use rates”* (NIDA Press Office, 13 dicembre 2016).

Consumo di marijuana tra gli adulti e percezione del rischio

Vengono qui presentati i dati di prevalenza degli Colorado, Washington, Alaska e Oregon desunti dai rapporti ufficiali dei governi statali.

Le principali variabili prese in considerazione e comparate con la media federale, sono:

- il consumo di marijuana per fascia di età
- il trend del consumo di marijuana pre- e post- legalizzazione
- la variazione del consumo di alcol
- la percezione del rischio

Colorado

Per quanto riguarda il Colorado, sono attualmente disponibili due indagini che riguardano il consumo di marijuana tra gli adulti. Si tratta della National Survey of Drug Use and Health (NSDUH), un'indagine a lungo termine condotta dal Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), e della Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) del Colorado Department of Public Health and Environment.

L'indagine NSDUH rappresenta la fonte di informazione primaria per la prevalenza, i modelli di consumo e le conseguenze di alcol, tabacco, droghe illegali

e disordini mentali tra i cittadini americani, maggiori di 12 anni. L'indagine genera informazioni a livello nazionale e statale. I dati vengono raccolti ogni 2 anni.

I consumi tra i giovani adulti (18-25 anni) - (SAMSHA - NSDUH, 2015)

I tassi di prevalenza di uso corrente di marijuana (almeno una volta negli ultimi 30 giorni) sono aumentati in modo significativo tra i giovani adulti (18-25anni), dal 21% nel 2006 al 31% nel 2014. Questo cambiamento si contrappone ad un calo dell'uso di sigarette (dal 40% al 32%) e di altre droghe illecite (dal 10% all'8%) nello stesso periodo (SAMSHA - NSDUH, 2015). L'uso di alcol non è cambiato sensibilmente, con tassi di utilizzo che permangono intorno al 69% (SAMSHA - NSDUH, 2015).

Figura 9 - Uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, 18-25 anni, 2006-2014, Colorado (SAMSHA - NSDUH, 2015).

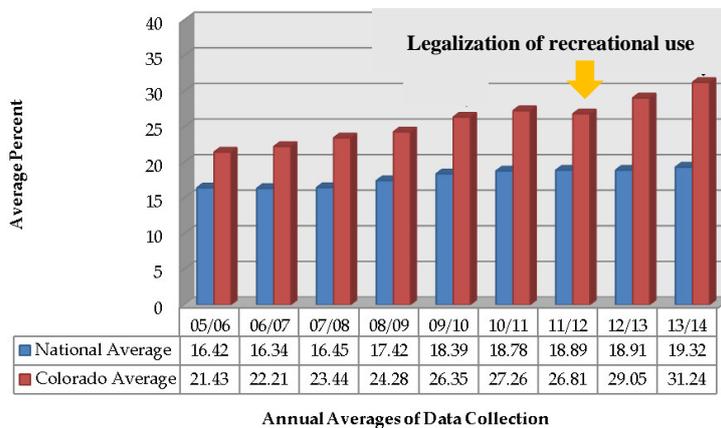


Figura 10 – Uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, 18-25 anni, paragone tra periodi 2006-2008, 2009-2012, 2013-2014, Colorado (SAMSHA - NSDUH, 2015).

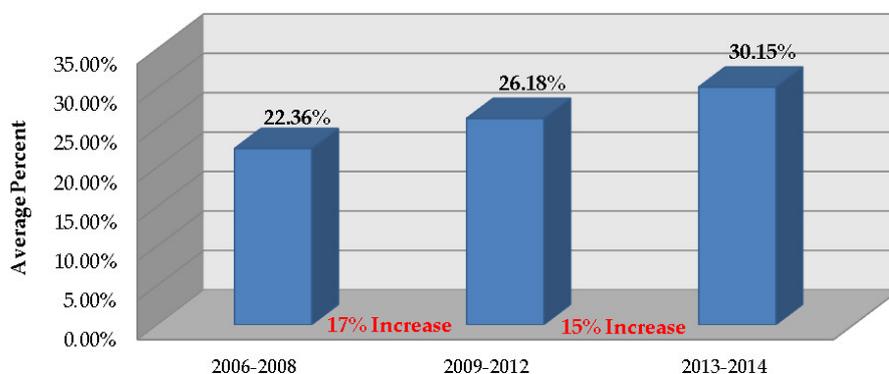
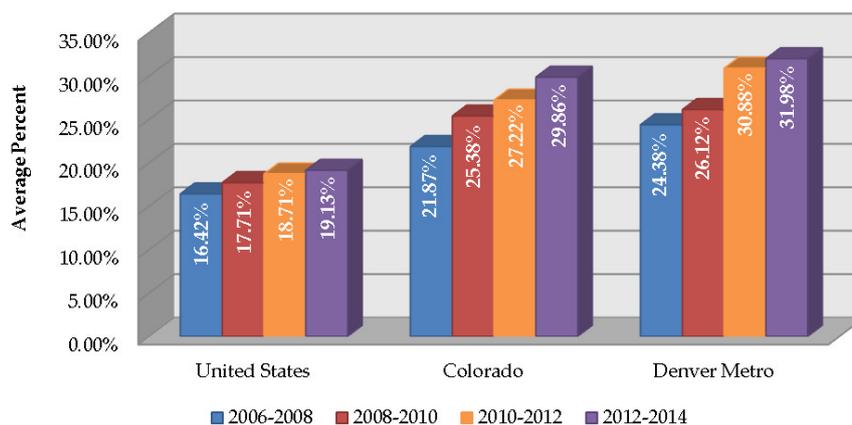


Figura 11 – Prevalenza d’uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, 18-25 anni, 2006-2014, secondo l’area geografica (intero Paese, Colorado e area di Denver) (SAMSHA - NSDUH, 2015).



Riassumendo, in Colorado, nella popolazione adulta, l’uso di marijuana negli ultimi 30 giorni tra la popolazione 18-25 anni è aumentato del 17% da quando lo Stato ha legalizzato la marijuana per uso ricreazionale, rispetto al biennio precedente. A livello nazionale, il dato è aumentato di solo il 2% nello stesso arco temporale.

I risultati dell’indagine 2013-2014 mostrano che la popolazione 18-25 anni era prima in classifica in tutti gli Stati Uniti per uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, mentre era terza nel biennio 2011-2012 e ottava nel biennio 2005-2006. L’uso di marijuana nella popolazione 18-25 nel biennio 2013-2014 è stato 62% più alto della

media nazionale, paragonato al 42% più alto nel biennio 2011-2012 (SAMSHA - NSDUH, 2015).

I consumi tra gli adulti (maggiore di 26 anni) - (SAMSHA - NSDUH, 2015)

L'uso di marijuana negli ultimi 30 giorni da parte degli adulti è aumentato dal 5% nel 2006 al 12% nel 2014. Il tasso di utilizzo di marijuana nel 2014 è significativamente superiore rispetto ad ogni altro momento dal 2006 al 2013. Se confrontato con l'utilizzo di marijuana a livello nazionale, il Colorado mostra un tasso costantemente più elevato. L'uso di marijuana nella popolazione adulta è aumentato significativamente a livello nazionale, ma il divario tra il tasso nazionale e quello federale si è allargato dall'1% nel 2006 al 6% nel 2014. Le tendenze di prevalenza per alcool, sigarette e altre droghe illecite non mostrano variazioni apprezzabili per questo stesso periodo (SAMSHA - NSDUH, 2015).

Figura 12 - Uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, popolazione >26 anni, 2006-2014, Colorado (SAMSHA - NSDUH, 2015).

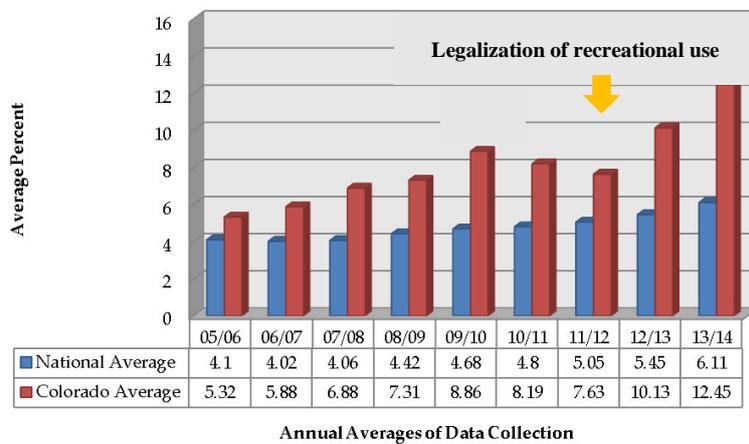


Figura 13 – Uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, > 26 anni, 2006-2014, Colorado (SAMSHA - NSDUH, 2015).

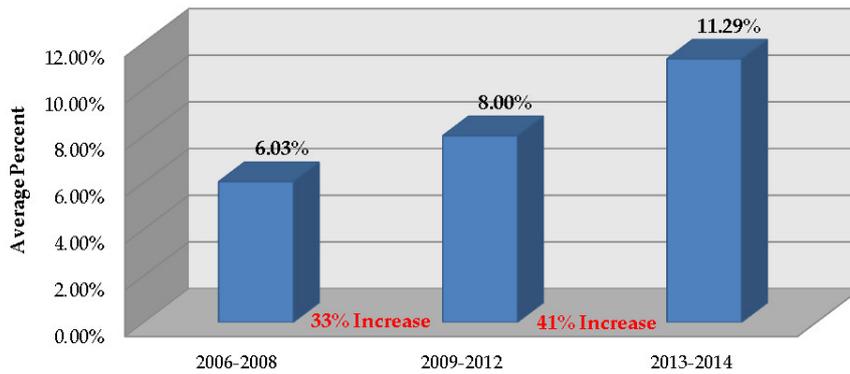
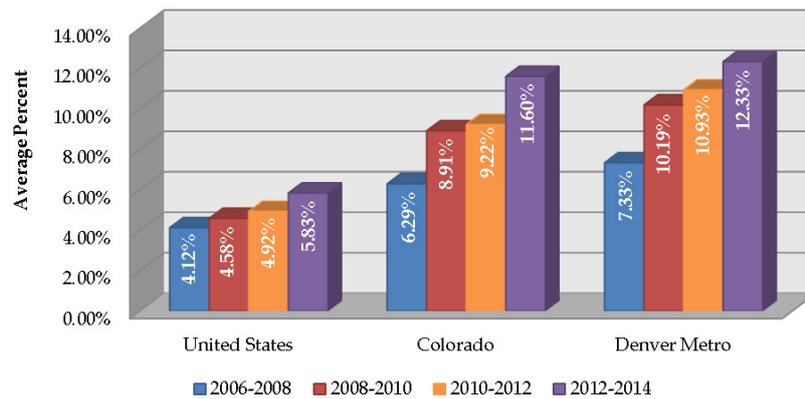


Figura 14 – Prevalenza d'uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, > 26 anni, secondo l'area geografica (intero Paese, Colorado e area di Denver), 2006-2014 (SAMSHA - NSDUH, 2015).



Dalle figure sopra riportate si può concludere che l'uso di marijuana nella popolazione con oltre 26 anni di età nel periodo 2013-2014 è aumentato del 53% rispetto al biennio precedente, da quando il Colorado ha legalizzato la marijuana per uso ricreativo. Nello stesso periodo, a livello nazionale, il dato è aumentato del 21%.

I risultati del biennio 2013-2014 mostrano che il Colorado è al primo posto in tutti gli Stati Uniti per il consumo di marijuana negli ultimi mesi nella popolazione maggiore di 26 anni; nel 2011-2012, invece, il Colorado ricopriva la settima posizione e nel 2005-2006, ricopriva l'ottava. Infine, l'uso di marijuana negli ultimi 30 giorni è risultato il 104% maggiore della media nazionale rispetto al 51% del biennio 2011-2012 (SAMSHA - NSDUH, 2015).

Colorado Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS-CCHS)

Il Colorado Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS)/Colorado Child Health Survey (CCHS) si basa su un tipo di indagine telefonica supportata dal Centers for Disease Control and Prevention e dal Colorado Department of Public Health and Environment, per monitorare gli stili di vita e i comportamenti. Domande sull'uso di marijuana e sui comportamenti correlati alla marijuana sono state inserite all'interno dell'indagine nel 2014. Il campione interessato ha una dimensione di 7.708 soggetti.

In generale, secondo questa indagine, il 14% degli adulti del Colorado (maggiori di 18 anni) riferiscono l'uso di marijuana corrente (almeno una volta negli ultimi 30 giorni) ed il 49% riferisce l'uso almeno una volta nella vita. Il 33% riporta di utilizzarla quotidianamente. Inoltre, il 19% riferisce di mettersi alla guida dopo averla assunta.

L'età e il genere si sono dimostrati entrambi predittori di un uso corrente. Infatti, i maschi hanno riferito un uso corrente maggiore rispetto alle femmine (17% vs 10%). I minori di 25 anni hanno riportato un uso corrente (29%) maggiore rispetto agli adulti 25-44 anni (17%), 45-64 anni (10%) o maggiori di 65 anni (3%). Gli individui che avevano frequentato il college riportavano un consumo corrente inferiore (12%) rispetto a quelli che non avevano conseguito un diploma (17%).

Anche i livelli di stipendio sono risultati correlati all'uso di marijuana: il 20% di coloro che guadagnano meno di 25.000 \$/anno riferiscono un uso corrente della sostanza; il 12% di coloro che guadagnano 25.000-49.999 \$/anno e l'11% di coloro che guadagnano più di 50.000 \$ /anno hanno riferito l'uso di marijuana negli ultimi 30 giorni.

Anche l'orientamento sessuale è risultato correlato all'uso corrente di marijuana. Infatti, coloro che hanno riportato un orientamento di tipo gay, lesbico o bisessuale hanno riferito un uso corrente del 30% rispetto al 13% di coloro che si sono dichiarati eterosessuali.

Infine, l'etnia non sembra essere un fattore predittore tra gli adulti. Tuttavia, sono state riscontrate delle differenze per l'uso corrente tra Afro-Americani (19%), Bianchi (14%) e Ispanici (12%).

Tabella 2 – Uso di marijuana riferito tra gli adulti del Colorado, secondo le caratteristiche demografiche (BRFSS-CCHS, 2014).

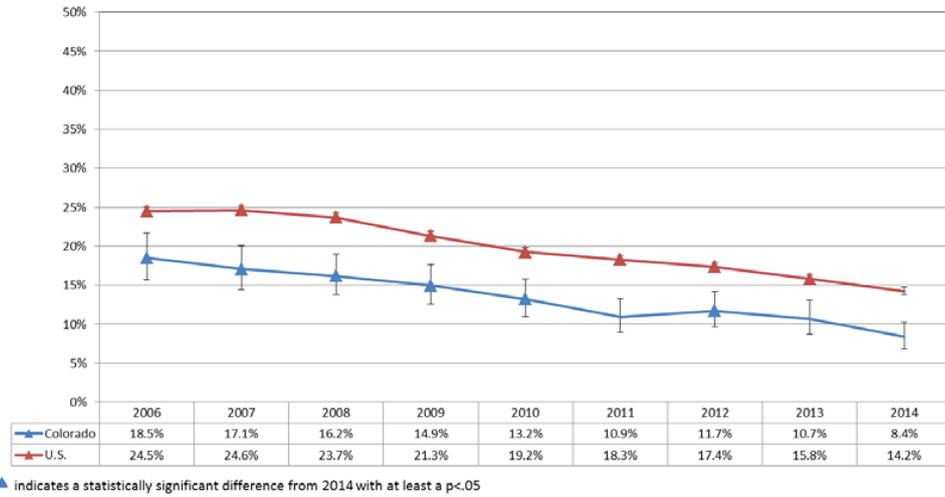
	Current use	Lifetime use	Age at first use
Colorado	13.6%	48.9%	18.1 years
Gender^a			
Male	17.2	54.7	17.5
Female	10.0	43.0	18.8
Age group^a			
18–24 years old	28.8	52.1	16.0
25–44 years old	16.6	53.5	17.2
46–64 years old	10.3	56.1	18.0
65 years or older	3.0	23.3	26.8
Education level^a			
Less than high school	16.8	36.9	17.1
High school graduate	16.3	45.5	17.5
Some college or more	12.3	52.0	18.4
Income level^a			
< \$25,000	19.8	46.6	17.8
\$25,000–\$49,999	12.3	46.3	18.6
\$50,000+	11.1	53.4	18.0
Race/ethnicity			
White	14.1	51.7	18.2
Black	19.2	56.8	18.0
Hispanic	11.7	36.9	17.5
Other	8.0	44.8	17.9
Sexual orientation^a			
Heterosexual	12.9	48.7	18.1
Gay, lesbian, or bisexual	30.0	64.4	17.5

^a Groups showed significant difference at $p < .05$.

Percezione del rischio

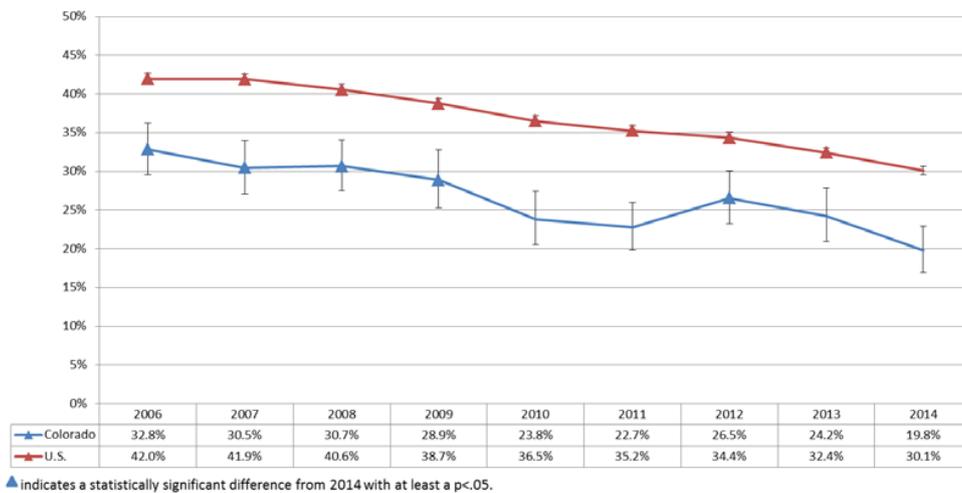
La percezione del rischio di uso di marijuana una volta al mese è diminuito in modo significativo nei giovani adulti in Colorado, dal 19% all'8% nel periodo dal 2006 al 2014. Anche la media nazionale è scesa in modo significativo, dal 25% al 14%. La percezione del rischio per i residenti del Colorado è sempre stata inferiore rispetto alla media nazionale ed entrambi sono diminuiti nel corso del tempo. Il divario tra il livello federale ed il Colorado per il rischio percepito è rimasto relativamente stabile tra il 5% e il 6% (SAMSHA - NSDUH, 2015).

Figura 15 – Percezione del rischio di uso di marijuana una volta ogni 30 giorni, popolazione 18-25 anni, in Colorado e a livello federale, 2006-2014 (SAMSHA - NSDUH, 2015).



Il rischio percepito rispetto all'uso di marijuana una volta ogni 30 giorni da parte degli adulti mostra una diminuzione significativa, dal 33% del 2006 al 20% nel 2014. Anche la percezione del rischio a livello federale è diminuito, dal 42% del 2006 al 30% nel 2014. Il divario tra il livello federale ed il Colorado è rimasto relativamente stabile nel tempo (SAMSHA - NSDUH, 2015).

Figura 16 – Percezione del rischio di uso di marijuana una volta al mese, popolazione > 26 anni, in Colorado e a livello federale, 2006-2014 (SAMSHA - NSDUH, 2015).



E' interessante evidenziare che dal 2012, in Colorado, anche il consumo di alcol è aumentato.

Figura 17 – Consumo di alcol in Colorado, 2010-2015, Colorado (Colorado Department of Revenue, Colorado Liquor Excise Tax, 2016).

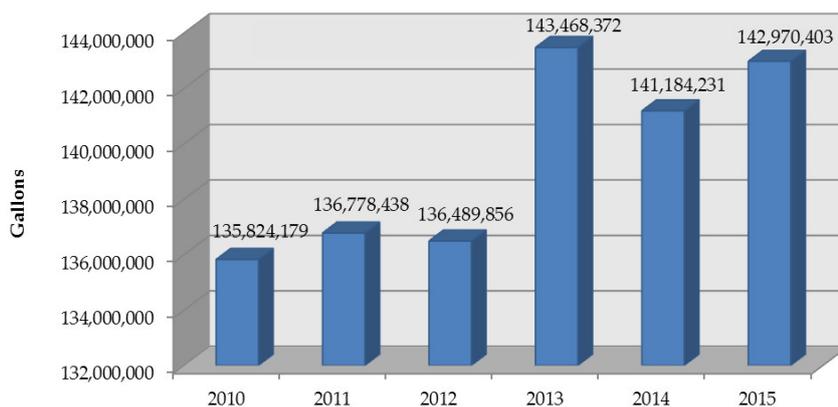
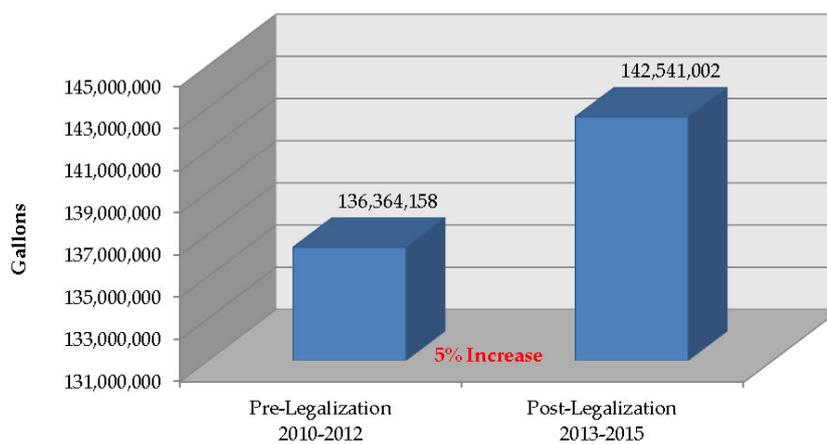


Figura 18 – Consumo di alcol in Colorado, prima e dopo la legalizzazione, Colorado (Colorado Department of Revenue, Colorado Liquor Excise Tax, 2016).

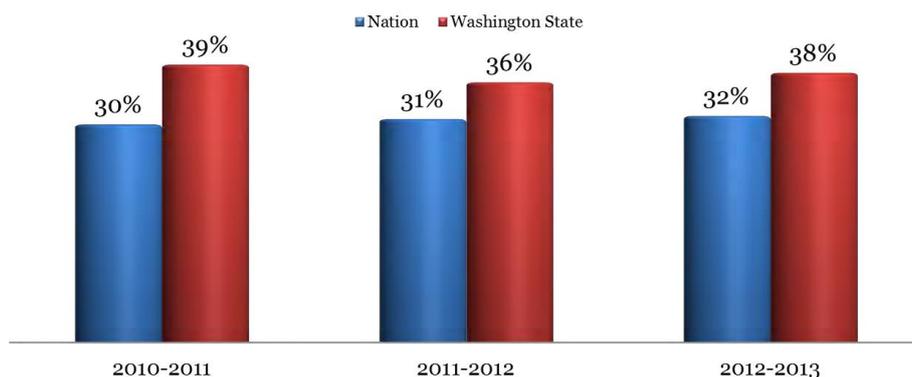


Washington

I dati sull'uso di marijuana nello Stato di Washington sono disponibili attraverso due indagini: la National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) del SAMHSA, e la Young Adult Health Survey (YAHS) del Center for the study of health and risk behaviors dell'Università di Washington, per la quale i dati sono stati raccolti da maggio a luglio 2014 (a tal proposito, si noti che nello Stato di Washington la commercializzazione della marijuana a scopo ricreazionale è stata avviata solo a luglio 2014).

Attraverso la National Survey on Drug Use and Health, è possibile mettere a confronto i dati dello Stato di Washington con quelli a livello federale per due coorti di popolazione: la popolazione di giovani adulti 18-25 anni e la popolazione adulta, maggiore di 26 anni. Dall'indagine emerge che la percentuale di consumatori 18-25 anni nello Stato di Washington era diminuita dal 2010-2011 al 2011-2012 per poi aumentare del 2% dopo la legalizzazione della marijuana per uso ricreativo, avvenuta nel 2012. Nel 2012-2013, il 38% dei giovani adulti aveva usato marijuana almeno una volta nell'ultimo anno (SAMSHA - NSDUH, 2015).

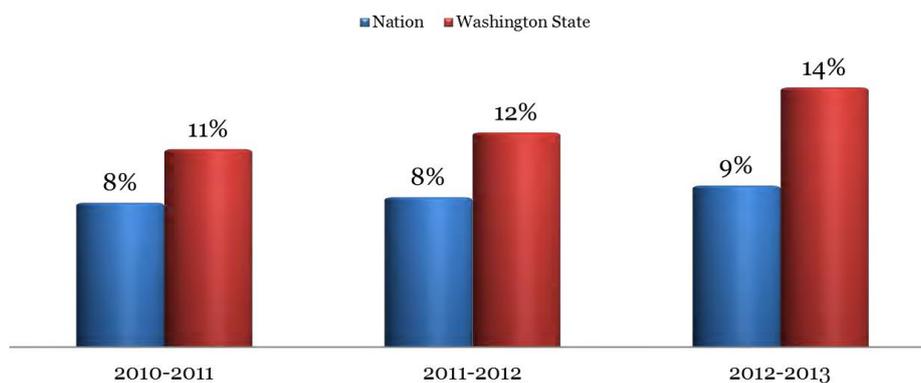
Figura 19 – Consumo di marijuana nell'ultimo anno nella popolazione 18-25 anni nello Stato di Washington (SAMSHA - NSDUH, 2015).



Per quanto riguarda la popolazione adulta, maggiore di 26 anni, l'uso di marijuana nell'ultimo anno è rimasto al di sotto del 10% fin dal 2010 a livello federale. Nello Stato di Washington, tale consumo è aumentato di un punto percentuale tra il 2010-2011 ed il 2011-2012, e di 2 punti percentuali da quando è stata legalizzata la

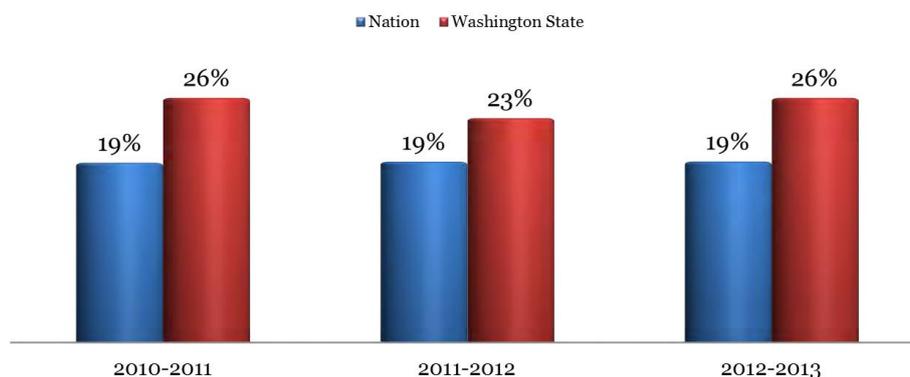
marijuana ad uso ricreazionale, portando il consumo dal 12% al 14% (SAMSHA - NSDUH, 2015).

Figura 20 - Consumo di marijuana nell'ultimo anno nella popolazione > 26 anni nello Stato di Washington (SAMSHA - NSDUH, 2015).



L'uso di marijuana negli ultimi 30 giorni nella popolazione 18-25 anni, a livello federale, è rimasto stabile sul 19% dal 2010. Nello Stato di Washington, tale uso è aumentato del 3% da quando la marijuana per uso ricreazionale è stata legalizzata, incrementando il dato dal 23% al 26% (SAMSHA - NSDUH, 2015).

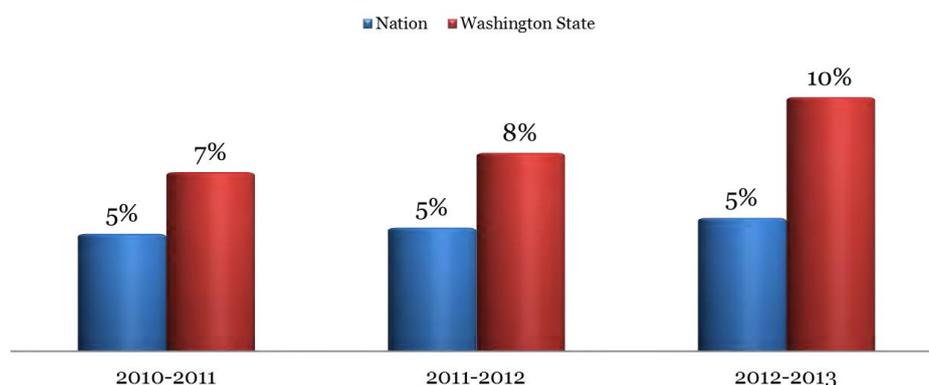
Figura 21 - Consumo di marijuana negli ultimi 30 giorni nella popolazione 18-25 anni nello Stato di Washington (SAMSHA - NSDUH, 2015).



Similmente, anche nella popolazione > 26 anni, a livello federale, la percentuale di consumo di marijuana nell'ultimo mese è rimasta invariata, mentre nello Stato di Washington tale valore è incrementato, soprattutto da quando è stata legalizzata la

marijuana per uso ricreazionale, spostando la percentuale dall'8% al 10% (SAMSHA - NSDUH, 2015).

Figura 22 - Consumo di marijuana negli ultimi 30 giorni nella popolazione > 26 anni nello Stato di Washington (SAMSHA - NSDUH, 2015).



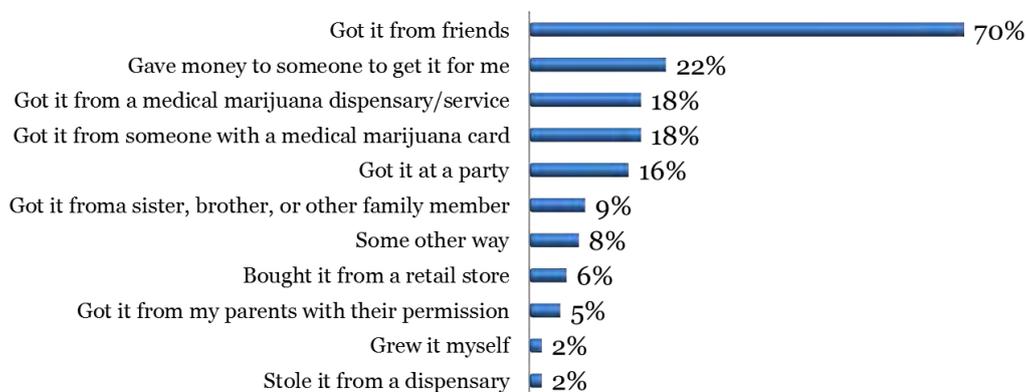
Per quanto riguarda l'indagine YAHS, la popolazione investigata include soggetti tra i 18 e i 25 anni, per un totale complessivo di 2.000 rispondenti.

Tra i principali risultati emersi dall'indagine in relazione al tema della marijuana si evidenzia che (YAHS, 2015):

- il 43% del campione ha risposto di aver usato marijuana almeno una volta nell'ultimo anno;
- il 24% l'ha utilizzata almeno una volta negli ultimi 30 giorni;
- il 17% l'ha utilizzata almeno una volta nei sette giorni precedenti;
- il 6% la consuma quotidianamente;
- il 15% consuma marijuana per scopi medici.

La maggior parte del campione (70%) ha dichiarato di riuscire facilmente ad approvvigionarsi della sostanza attraverso amici; il 22% ha dichiarato di dare i soldi a qualcuno affinché l'acquisti per lui ed il 18% ha riferito di acquistarla direttamente dai dispensari autorizzati o da qualcuno in possesso della "medical marijuana card" (YAHS, 2015).

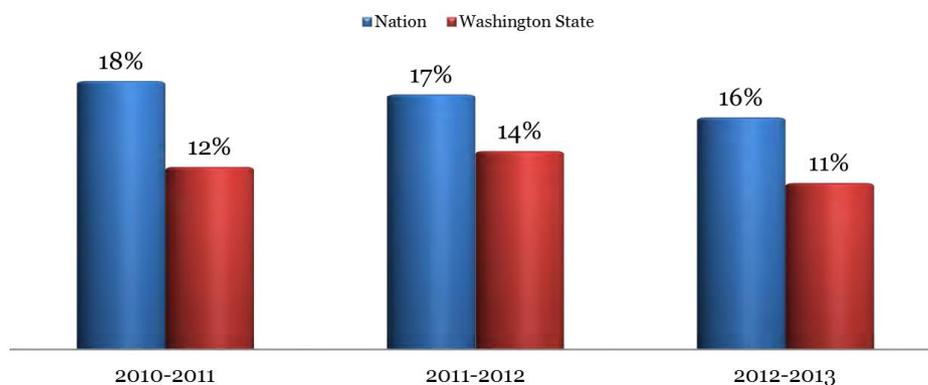
Figura 23 – Font di approvvigionamento della marijuana per la popolazione 18-25 anni nello Stato di Washington (YAHS, 2015).



Percezione del rischio

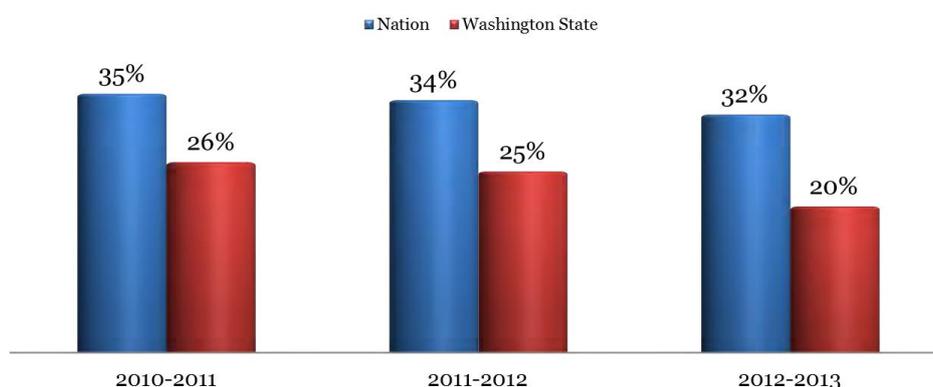
La percezione del rischio connesso all'uso di marijuana nella popolazione 18-25 anni è andata diminuendo sia a livello federale, sia nello Stato di Washington, dal biennio 2010-2011. Nello specifico, nello Stato di Washington, la percezione del rischio ha riportato il declino maggiore (3%) dal 2011-2012 al 2012-2013, al passaggio verso la legalizzazione della marijuana per uso ricreativo. Nel 2012-2013, solo il 16% dei giovani adulti dello Stato di Washington percepiva il rischio associato al consumo di marijuana (SAMSHA - NSDUH, 2015).

Figura 24 – Percezione del rischio di uso di marijuana, popolazione 18-25 anni, 2010-2013, Stato di Washington (SAMSHA - NSDUH, 2015).



La percezione del rischio connesso all'uso di marijuana nella popolazione > 26 anni è anch'essa diminuita, sia a livello federale sia nello Stato di Washington. Tuttavia, la popolazione > 26 anni ha riportato nello Stato di Washington un declino molto ampio, del 5%, nel periodo 2011-2012 – 2012-2013, quando la marijuana è stata legalizzata per uso ricreativo (SAMSHA - NSDUH, 2015).

Figura 25 – Percezione del rischio di uso di marijuana, popolazione > 26 anni, 2010-2013, Stato di Washington (SAMSHA - NSDUH, 2015).



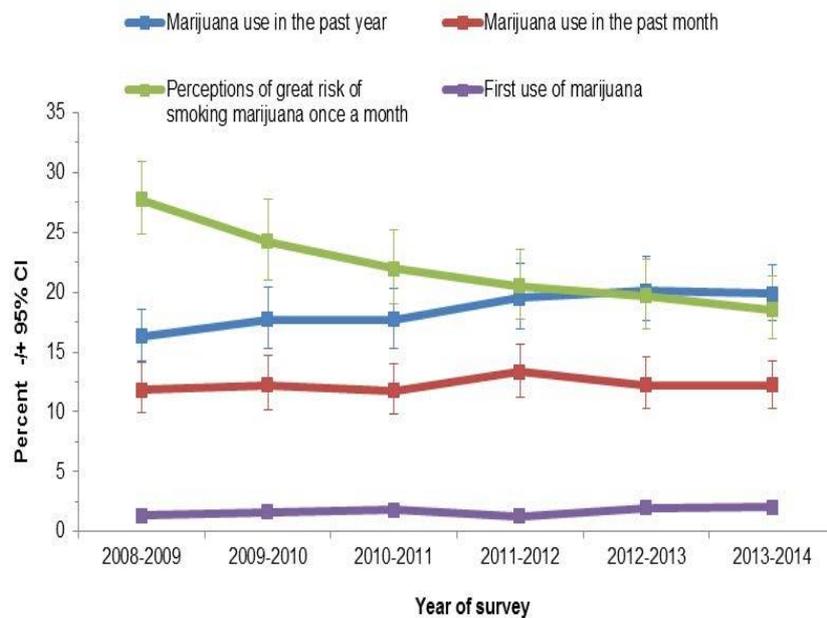
Nella popolazione 18-25 anni, lo Stato del Colorado detiene ancora il primato a livello federale, con lo Stato di Washington che lo segue in ottava posizione. Da notare come anche in questo caso, i maggiori consumi si registrino negli Stati dove la marijuana è stata legalizzata a scopo ricreazionale e a scopo medico (SAMSHA - NSDUH, 2015).

Come si evince dalla figura sotto riportata, secondo l'indagine NSDUH del SAMSHA (2015), per la popolazione > di 26 anni, lo Stato del Colorado e lo Stato di Washington risultano ai primi posti nella classifica federale, per consumo di marijuana negli ultimi 30 giorni. Da notare come i maggiori consumi si registrino negli Stati dove la marijuana è stata legalizzata a scopo ricreazionale e a scopo medico (SAMSHA - NSDUH, 2015).

Alaska

Nei sondaggi del biennio 2013-2014, circa il 20% della popolazione adulta, maggiore di 18 anni, ha riferito di aver fumato marijuana nel corso dell'ultimo anno, circa il 12% ha riferito di averne utilizzata almeno una volta negli ultimi 30 giorni, e circa il 2% ha usato marijuana per la prima volta nel corso dell'anno passato. Il primo uso di marijuana si riferisce alla percentuale stimata di adulti che ha usato marijuana per la prima volta nel corso degli ultimi 12 mesi (SAMSHA - NSDUH 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).

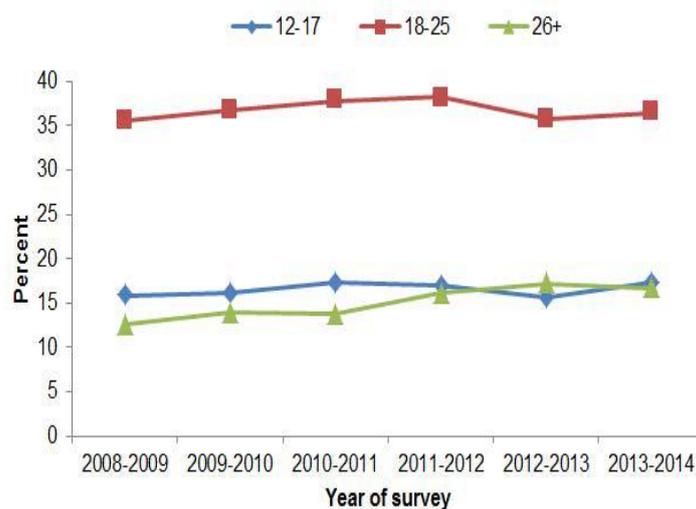
Figura 26 – Uso di marijuana e percezione del rischio nella popolazione adulta (> 18 anni), Alaska (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).



L'uso di marijuana almeno una volta nell'ultimo anno, nello Stato dell'Alaska, è sempre stata maggiore nella coorte 18-25 anni, con un trend pressoché stabile dal 2008. La coorte che invece risulta aver aumentato questa tipologia di consumo dal 2008 è quella della popolazione > di 26 anni, per la quale si è passati da una percentuale di consumo del 12% nel 2008 al 17% nel 2014. In quest'anno, il 16% della popolazione 12-17 anni ed il 36% della popolazione 18-25 anni hanno riferito

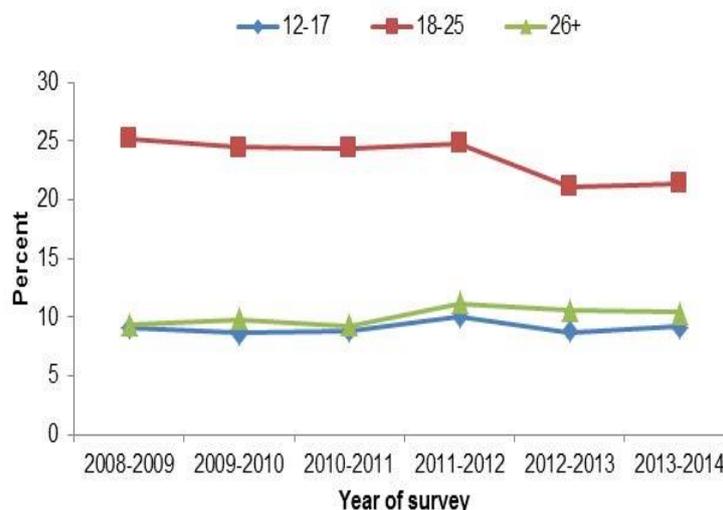
di aver consumato marijuana almeno una volta nell'ultimo anno (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).

Figura 27 – Uso di marijuana nell'ultimo anno, per gruppo di età, Alaska (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).



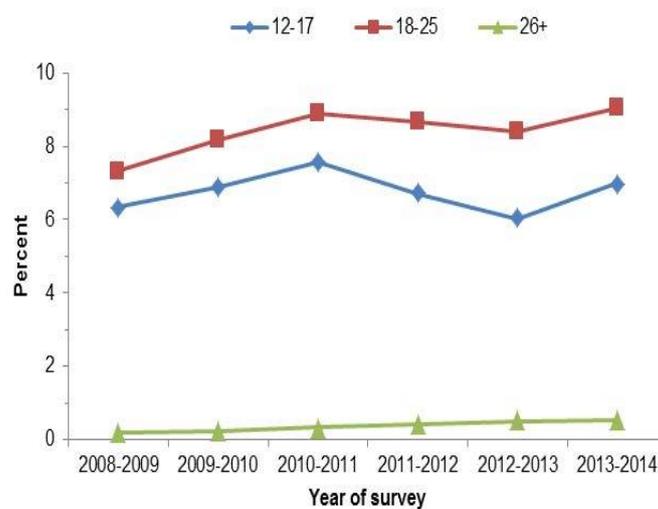
L'uso di marijuana negli ultimi 30 giorni è aumentato in maniera consistente nella popolazione 18-25 anni dal 2008. Nell'indagine del 2013-2014, circa il 21% dei soggetti tra 18-25 anni ed il 10% di quelli maggiori di 26 anni riportavano l'uso di marijuana negli ultimi 30 giorni (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).

Figura 28 – Uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, per gruppo di età, Alaska (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).



Nell'indagine del biennio 2013-2014, hanno usato marijuana per la prima volta nell'anno precedente, il 9% della popolazione 18-25 anni e poco meno dell'1% della popolazione > 26 anni (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).

Figura 29 – Uso di marijuana per la prima volta, per gruppo di età, Alaska (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).



Nel biennio 2013-2014, in Alaska, il 5,5% (32.000 soggetti) l'ha usata quotidianamente, o quasi quotidianamente (cioè per almeno 20 giorni), nell'ultimo mese. Entrambe le percentuali risultano in aumento da 2002 (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016). I valori federali tendono ad essere inferiori rispetto a quelli registrati in Alaska. Tuttavia, l'indagine non ha messo a confronto statistico i dati a causa dei diversi intervalli associati ai data set.

Figura 30 – Percentuale di persone maggiori di 12 anni che hanno usato marijuana quotidianamente, o quasi quotidianamente, nell'ultimo anno e nell'ultimo mese in Alaska (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).

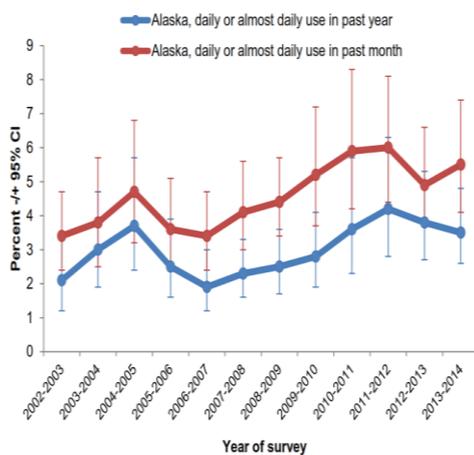
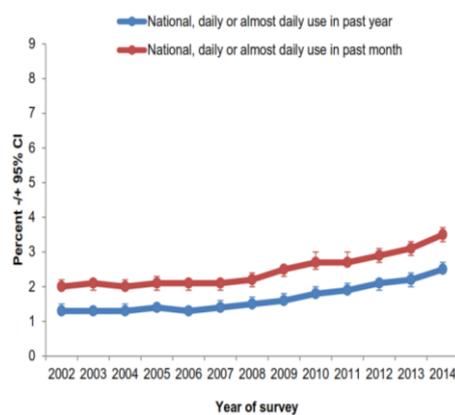


Figura 31 – Percentuale di persone maggiori di 12 anni che hanno usato marijuana quotidianamente, o quasi quotidianamente, nell'ultimo mese a livello federale (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).

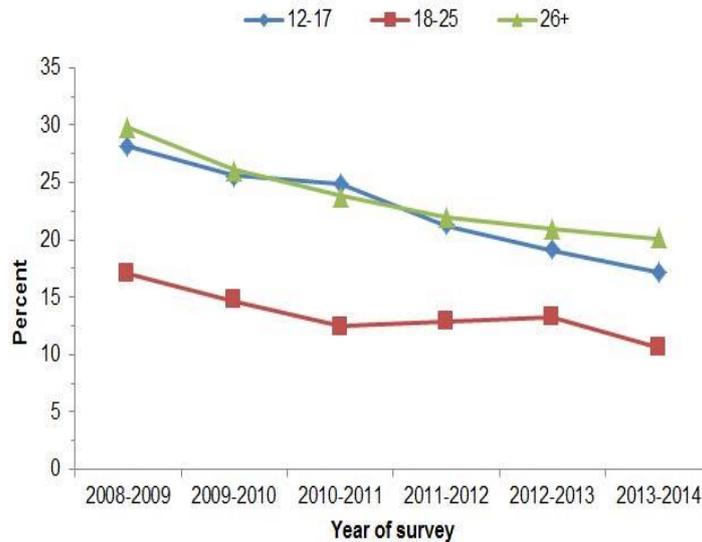


Percezione del rischio

Nell'indagine 2013-2014, la popolazione 18-25 anni e la popolazione > 26 anni hanno riferito di percepire un rischio nell'assunzione di marijuana almeno una volta ogni 30 giorni in percentuali rispettivamente dell'11% e del 20%. Questi dati suggeriscono una generale diminuzione della percezione del rischio legato all'uso

anche occasionale di marijuana (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).

Figura 32 – Percezione del rischio di usare marijuana una volta al mese, popolazione > 12 anni, per età, Alaska (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).

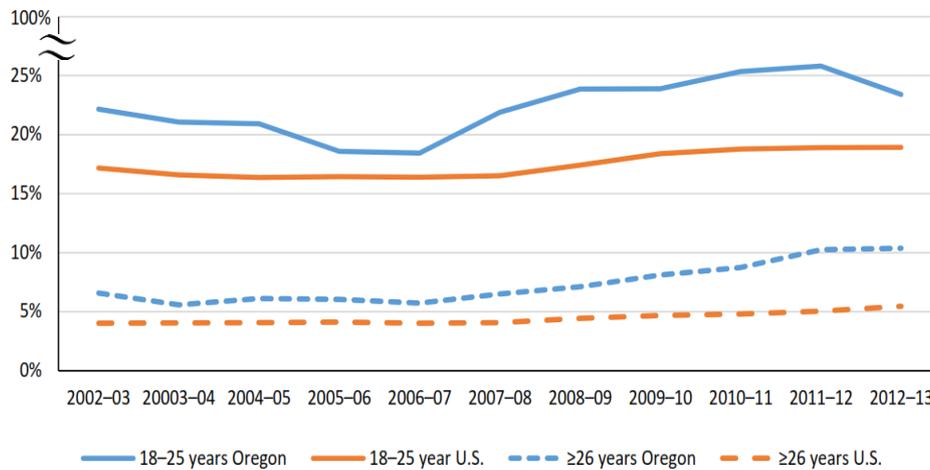


Oregon

Anche in Oregon, la principale fonte di informazioni sull'uso di marijuana nella popolazione adulta è la National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) del SAMSHA, che fornisce dati a livello nazionale e statale sull'uso di tabacco, alcol e droghe illecite e sulla salute mentale negli Stati Uniti. Questa indagine ha misurato l'uso di marijuana nella popolazione adulti per più anni in Oregon e permette quindi di ricostruire il trend del fenomeno.

Come sotto riportato, l'uso di marijuana negli ultimi 30 giorni è significativamente maggiore tra i giovani adulti (18-25 anni) rispetto alla popolazione > 26 anni, sia in Oregon, sia negli Stati Uniti. L'uso di marijuana in Oregon risulta più alto rispetto alla media nazionale già da un decennio. Tuttavia, dal biennio 2009-2007, l'uso di marijuana almeno una volta negli ultimi 30 giorni nella popolazione > 26 anni è quasi duplicata, rispetto alla media nazionale che invece vede un lieve incremento (SAMSHA – NSDUH, 2015).

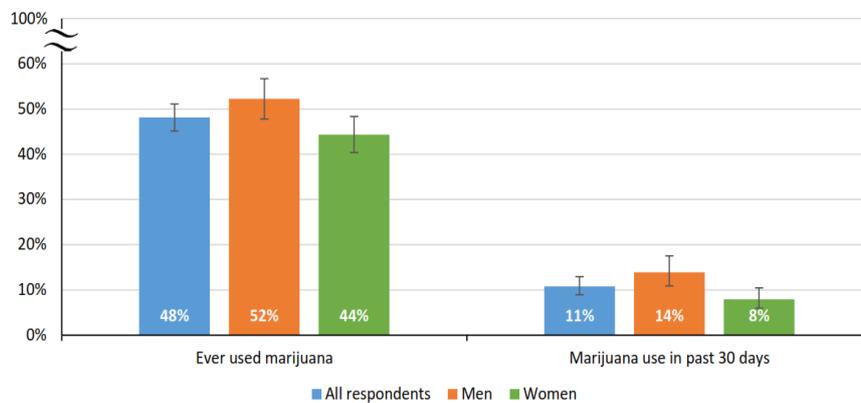
Figura 33 – Uso di marijuana almeno una volta negli ultimi 30 giorni, popolazione > 18 anni, Oregon (SAMSHA – NSDUH, 2015).



Un'altra indagine utilizzata in Oregon per valutare il consumo di marijuana tra la popolazione è l'Oregon Behavioral Risk Factor Surveillance System (O-BRFSS, 2014), un'intervista telefonica sui comportamenti relativi alla salute, a cui, nel 2014, sono state aggiunte delle domande relative alla marijuana.

Come si evince dall'indagine, circa la metà degli adulti dell'Oregon ha dichiarato di aver consumato marijuana almeno una volta nella vita nell'indagine del 2014. L'11% ha riferito di farne un uso corrente (almeno una volta negli ultimi 30 giorni). Tale uso risulta per altro maggiore tra gli uomini (14%) che tra le donne (8%) (O-BRFSS, 2014).

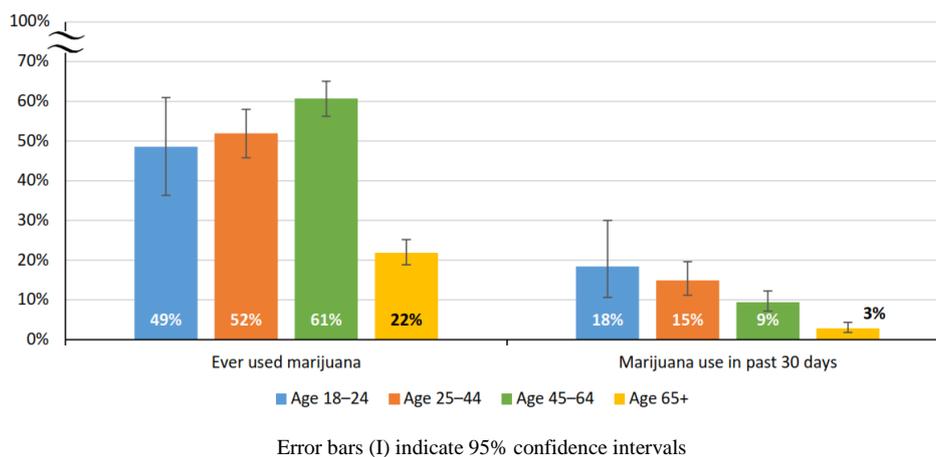
Figura 34 – Uso di marijuana nella vita e negli ultimi 30 giorni, secondo il genere, Oregon (O-BRFSS, 2014).



Error bars (I) indicate 95% confidence intervals

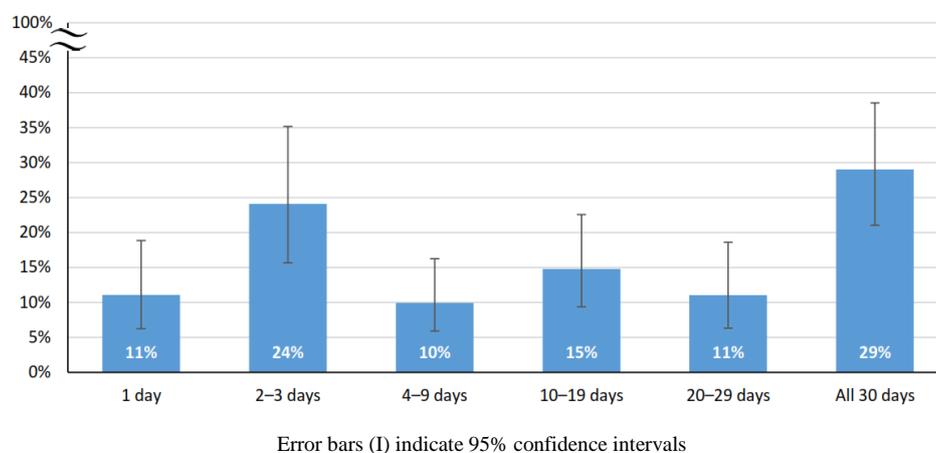
Come riportato nella figura sottostante, l'uso corrente di marijuana diminuisce all'aumentare dell'età. L'indagine ha mostrato anche che l'11% delle donne che possono potenzialmente avere figli (18-39 anni) consuma marijuana. Inoltre, l'età media di inizio d'uso di marijuana nella popolazione adulta è 16 anni.

Figura 35 – Uso di marijuana nella vita e negli ultimi 30 giorni, secondo l'età, 2014, Oregon (O-BRFSS, 2014).



Come sotto riportato, il 29% della popolazione adulta ha riferito di aver usato marijuana praticamente in maniera quotidiana negli ultimi 30 giorni (O-BRFSS, 2014).

Figura 36 – Uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, popolazione > 18 anni, 2014, Oregon (O-BRFSS, 2014).



*Although confidence intervals overlap, these groups were significantly different in a separate, formal statistical test.

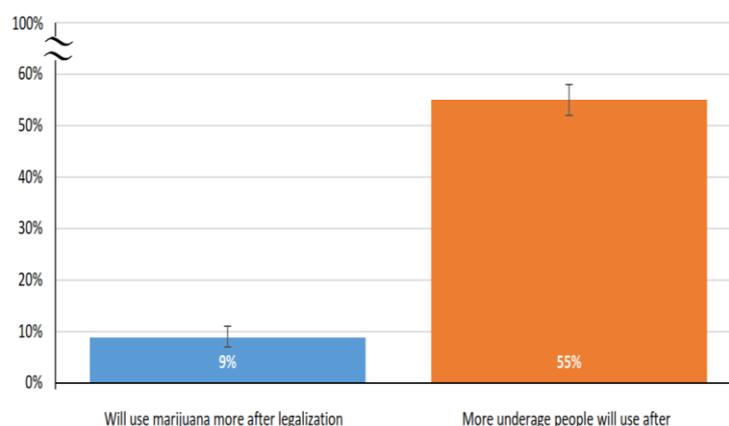
Percezione del rischio

La Oregon Public Health Division ha condotto un sondaggio on-line su circa 2.000 adulti a novembre 2015. Questa indagine ha incluso molteplici misurazioni circa atteggiamenti, credenze e conoscenze sulla marijuana. Agli intervistati è stato chiesto, "Quanto sei d'accordo con le seguenti affermazioni?" Gli intervistati potevano scegliere tra "molto d'accordo", "poco d'accordo", "né d'accordo né in disaccordo", "un po' in disaccordo" o "molto in disaccordo".

Di seguito si riportano i risultati più interessanti per descrivere il fenomeno della percezione del rischio di uso di marijuana tra gli adulti (Oregon Health Authority, 2016):

- Il 9% di tutti gli adulti ha dichiarato di usare marijuana più spesso da quando la sostanza è stata legalizzata.
- Una maggiore percentuale di giovani adulti (età 18-34 anni) ha dichiarato di utilizzare più marijuana da quando la sostanza è stata legalizzata rispetto agli adulti maggiori di 35 anni (15% vs 6%).
- Circa la metà degli adulti (55%) è d'accordo sul fatto che più persone minorenni cercheranno di ottenere la marijuana ora che è stata legalizzata in Oregon.

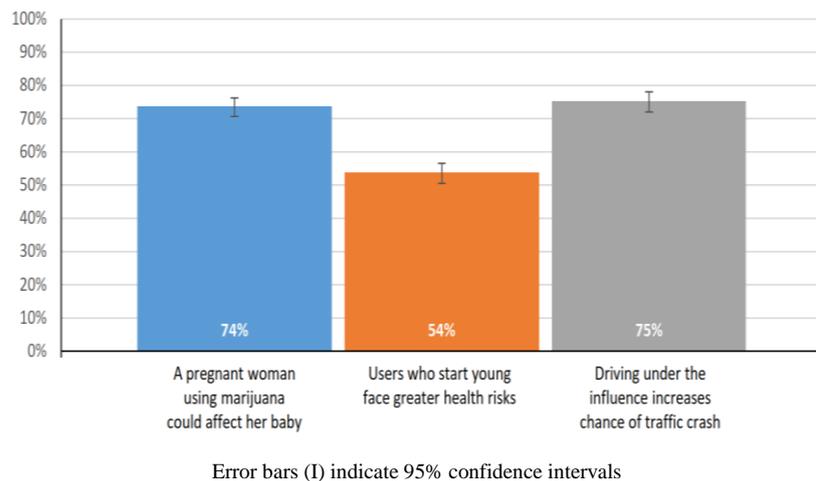
Figura 37 – Percezione di come la legalizzazione abbia cambiato l'uso di marijuana in Oregon. La percentuale di adulti che ha risposto "molto d'accordo" e "poco d'accordo" è stata unita e riportata di seguito come "d'accordo", Oregon (Oregon Health Authority, 2016).



Error bars (I) indicate 95% confidence intervals

- Circa tre adulti su quattro hanno convenuto che la guida sotto l'effetto di marijuana aumenta la possibilità di essere coinvolti in un incidente (75%) e che, se una donna incinta utilizza marijuana potrebbe danneggiare il suo bambino (74%).
- Circa la metà degli adulti (54%) ha concordato che le persone che iniziano con la marijuana quando sono giovani affrontano da adulti più rischi per la propria salute e la possibilità di sviluppare una dipendenza, rispetto alle persone che hanno iniziato ad utilizzare marijuana in età più avanzata.

Figura 38 – Credenze della popolazione > 26 anni in Oregon rispetto all'uso di marijuana (Oregon Health Authority, 2016).

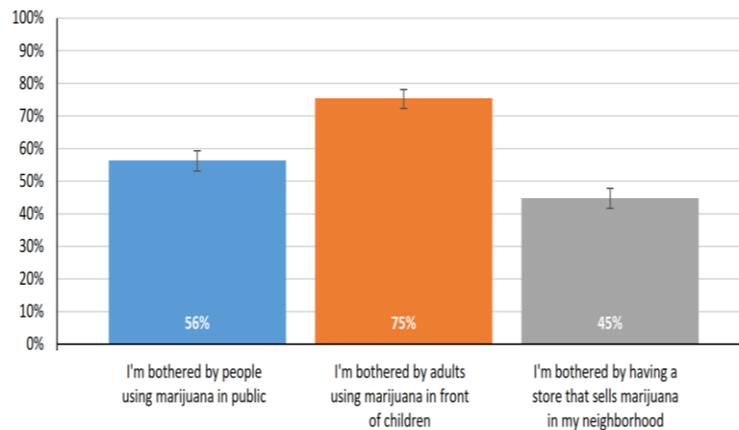


L'indagine ha inoltre evidenziato che (Oregon Health Authority, 2016):

- Circa tre su quattro adulti (75%) concordano che non gradirebbero che degli adulti utilizzassero marijuana davanti a dei bambini.
- Poco più della metà degli adulti (56%) ha riferito che darebbe loro fastidio vedere persone che utilizzano marijuana in pubblico.
- Un po' meno della metà degli adulti (45%) ha concordato che non gradirebbe avere nel proprio quartiere un negozio che vende marijuana.
- I giovani adulti (18-34 anni) hanno mostrato un grado di allineamento inferiore alle affermazioni sopra riportate, rispetto agli adulti > 35 anni.

- Adulti che non avevano mai usato marijuana erano più propensi a non volere un dispensario di marijuana nel proprio quartiere (72%) rispetto agli adulti che avevano già consumato (16%).

Figura 39 - Credenze della popolazione > 26 anni in Oregon rispetto all'uso di marijuana (Oregon Health Authority, 2016).

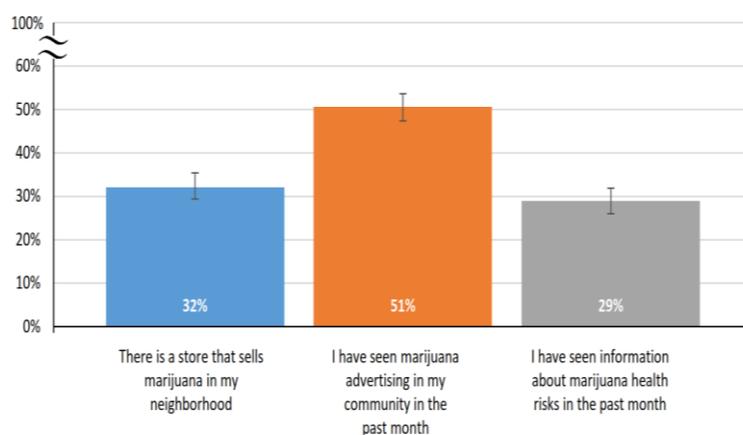


Error bars (I) indicate 95% confidence intervals

Infine, l'indagine ha mostrato che (Oregon Health Authority, 2016):

- Circa un terzo degli adulti (32%) ha riferito la presenza di un dispensario di marijuana o di un negozio che vende marijuana nel loro quartiere.
- La metà degli adulti (51%) ha dichiarato di aver visto o sentito, nel mese precedente, pubblicità che promuovevano prodotti a base di marijuana o negozi che la vendevano nella loro comunità (TV, radio, cartelloni pubblicitari, giornali, opuscoli, etc.).
- Solo il 29% degli adulti ha dichiarato di aver sentito parlare, nella propria comunità, nel mese precedente, dei rischi per la salute correlati all'uso di marijuana attraverso simili canali informativi.

Figura 40 - Credenze della popolazione > 26 anni in Oregon rispetto all'uso di marijuana (Oregon Health Authority, 2016).



Consumo di marijuana tra i minorenni e percezione del rischio

Colorado

Secondo la National Survey on Drug Use and Health (SAMSHA – NSDUH, 2015), il consumo di marijuana negli ultimi 30 giorni tra la popolazione giovanile (12-17) è significativamente superiore alla media nazionale nel periodo 2009-2014. In particolare, dal 2013 il trend è incrementato, aumentando anche il divario tra i valori a livello federale e quelli a livello dello Stato del Colorado.

Figura 41 – Uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, popolazione 12-17, 2006-2014, Colorado (SAMSHA - NSDUH, 2015).

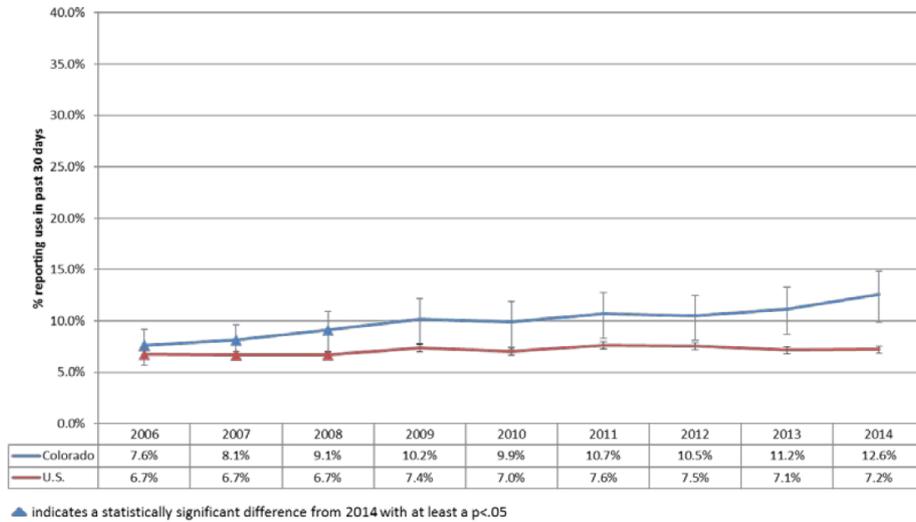


Figura 42 – Uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, popolazione 12-17 anni, secondo lo status legale della sostanza, 2006-2014, Colorado (SAMSHA - NSDUH, 2015).

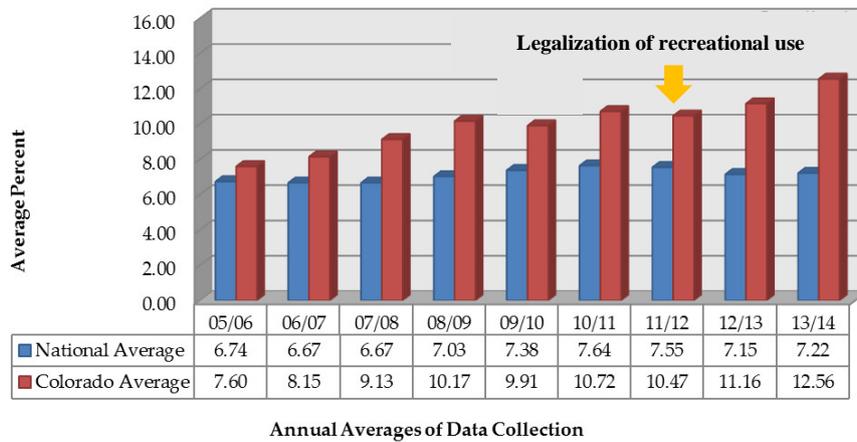


Figura 43 – Uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, popolazione 12-17 anni, secondo lo status legale della sostanza, per biennio, 2006-2014, Colorado (SAMSHA - NSDUH, 2015).

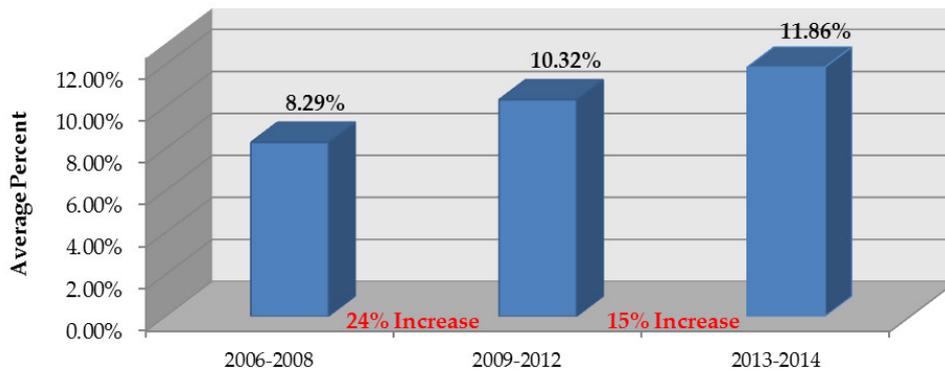


Figura 44 – Percentuale di popolazione 12-17 anni che ha usato marijuana negli ultimi 30 giorni in Colorado (SAMSHA - NSDUH, 2015). Comparazione tra il livello federale e lo Stato del Colorado, anni 2010-2011 e 2014-2015, ovvero prima e dopo la legalizzazione della marijuana per uso ricreazionale, Colorado (SAM, 2016).

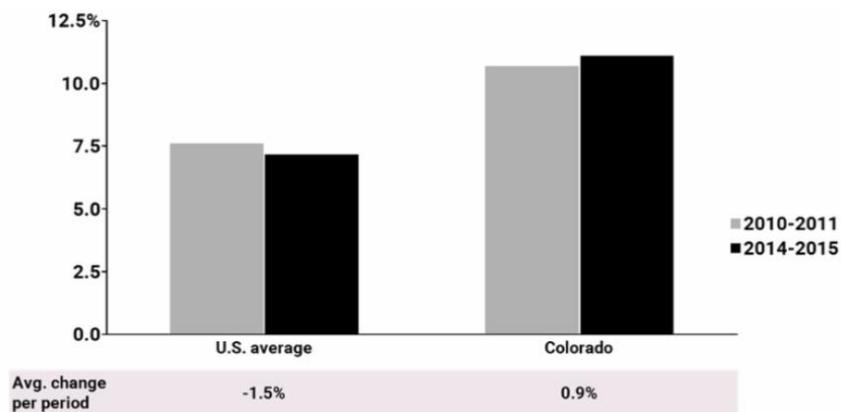


Figura 45 – Percentuale di popolazione 12-17 anni che ha usato marijuana negli ultimi 30 giorni in Colorado (SAMSHA - NSDUH, 2015). Comparazione tra il livello federale e lo Stato del Colorado, per biennio (SAM, 2016).

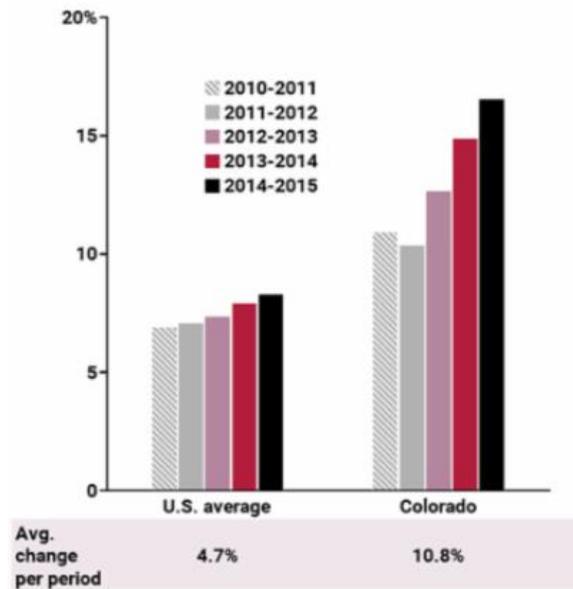
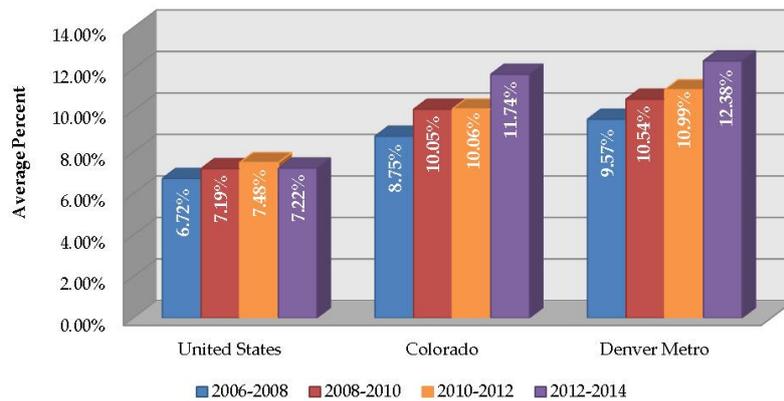


Figura 46 – Prevalenza dell'uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, popolazione 12-17 anni, con paragone tra il livello federale, lo Stato del Colorado e l'area di Denver (SAMSHA - NSDUH, 2015).



Questo dato sembra essere in contraddizione con il trend, invece, in declino per l'uso di alcol, sigarette ed altre droghe (SAMSHA - NSDUH, 2015).

Figura 47 – Uso di marijuana, sigarette, alcol e altre sostanze negli ultimi 30 giorni, popolazione 12-17 anni, 2006-2014, Colorado (SAMSHA - NSDUH, 2015).

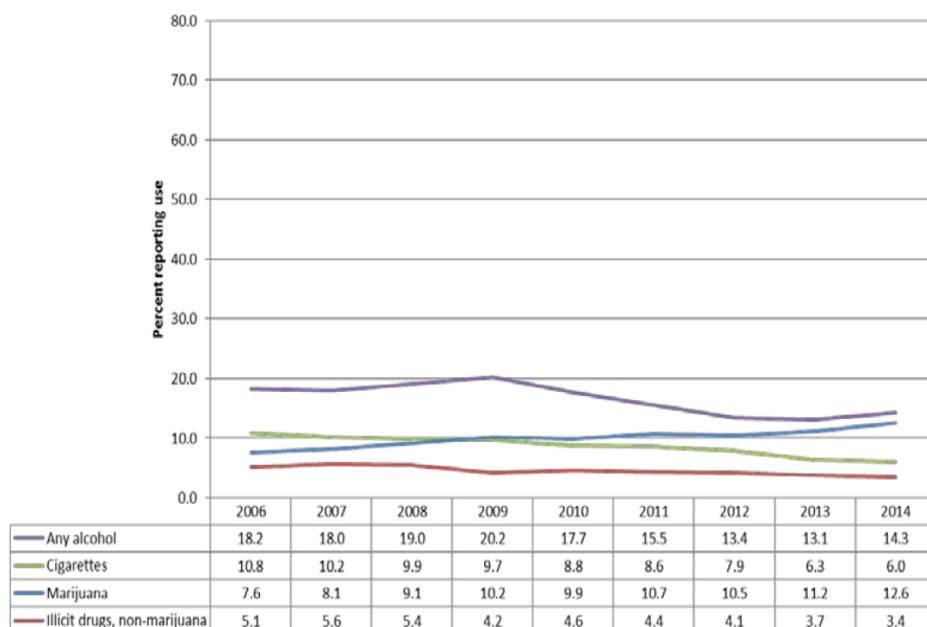
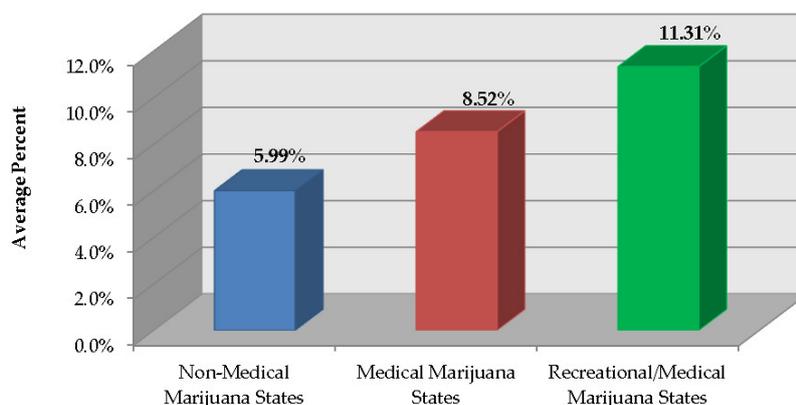


Figura 48 - Uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, popolazione 12-17 anni, secondo la tipologia di utilizzo, Colorado (SAMSHA - NSDUH, 2015).



Ulteriori dati provengono dal report predisposto dal Rocky Mountain High Intensity Drug Trafficking Area (Rocky Mountain HIDTA, 2016). L'uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, tra la popolazione giovanile, è aumentato del 20% nel 2013-2014, da quando il Colorado ha legalizzato la marijuana per uso ricreativo, rispetto a prima della legalizzazione (2011-2012). A livello federale, l'uso di marijuana tra i

giovani è diminuito del 4 per cento nel corso dello stesso arco temporale. Il consumo di marijuana negli ultimi 30 giorni, tra i giovani del Colorado, nel 2013-2014 è stato il 74% in più rispetto alla media nazionale; nel 2011-2012, lo scostamento era del 39% (Rocky Mountain HIDTA, 2016).

Cerdà M e colleghi (2017) hanno investigato l'associazione tra consumo di marijuana negli adolescenti negli Stati di Colorado e Washington. Dal loro studio è emerso che per il Colorado non sono state riscontrate particolari variazioni nell'uso di marijuana negli ultimi 30 giorni negli adolescenti 13-16 anni tra il periodo precedente e quello successivo alla legalizzazione. Come si vedrà oltre, dati diversi invece sono emersi per lo Stato di Washington.

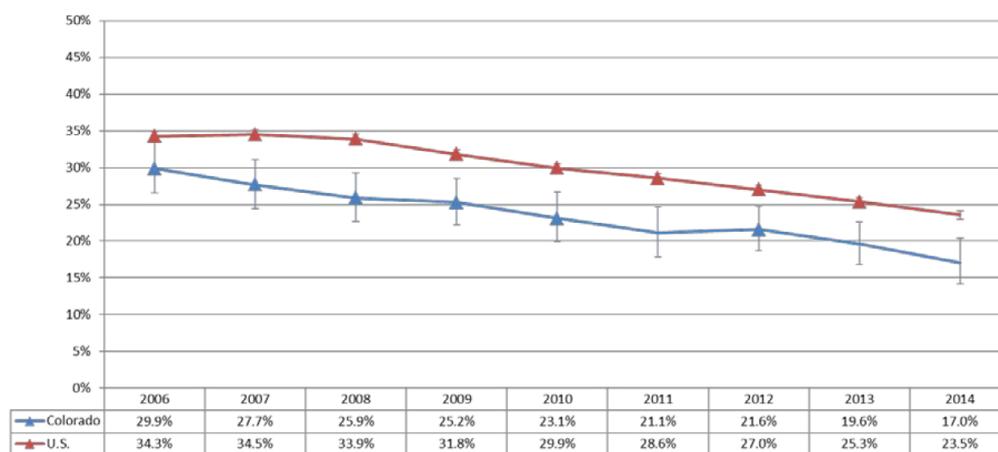
In merito ai consumi di marijuana nella popolazione giovanile, un'altra indagine in Colorado risulta disponibile. Si tratta della Healthy Kids Colorado Survey (HKCS). Questa indagine, promossa dallo Stato del Colorado, raccoglie i dati ogni 2 anni dalle scuole pubbliche del Colorado, raggiungendo un campione di 224 scuole con 40.206 studenti nel 2013. Tuttavia, grandi critiche sono state rivolte a questa indagine tanto da non essere inclusa nell'indagine periodica condotta dal Center for Disease Control Youth Behavior Risk Survey (YRBS), promossa a livello federale. L'indagine, infatti, sembra avere importanti falle metodologiche in quanto non sarebbe rappresentativa della popolazione studentesca del Colorado ed escluderebbe la seconda e la terza contea più popolose dello Stato (le contee di Jefferson e Douglas). L'indagine sembra anche omettere le scuole della contea di El Paso e che non prende in considerazione i bambini che non frequentano più la scuola. Inoltre, i livelli di significatività statistica sono stati posti molto più in alto rispetto alle indagini condotte generalmente sia a livello federale, sia dello Stato del Colorado, perdendo informazioni utili sul fenomeno ed impedendo qualsiasi comparazione con indagini precedenti.

Per i motivi sopra esposti, l'indagine Healthy Kids Colorado Survey (HKCS) dello Stato del Colorado non viene qui riportata.

Percezione del rischio

La percezione del rischio connesso all'uso di marijuana una volta al mese tra i giovani del Colorado è stato costantemente inferiore alla media nazionale. Sia il Colorado sia le tendenze nazionali hanno mostrato un forte calo nella percezione del rischio nella popolazione 12-17 anni. La percezione del rischio tra i giovani in Colorado è scesa dal 29,9% del 2006 al 17,0% nel 2014. La percezione del rischio in Colorado per il 2014 è significativamente più bassa rispetto al periodo 2005-2010 e rispetto al 2012. Il valore a livello federale è passato da 34,3% nel 2006 al 23,5% nel 2014. Il divario tra i due valori è rimasto relativamente stabile, a cinque o sei punti percentuali.

Figura 49 – Percezione del rischio connesso all'uso di marijuana una volta al mese, popolazione 12-17 anni, 2006-2014, Colorado (SAMSHA - NSDUH, 2015).



▲ indicates a statistically significant difference from 2014 with at least a $p < .05$

Note: The 95% confidence intervals are represented by the bars above and below the estimate for each year. These indicate that 95 times out of 100 the true value should fall within that range.

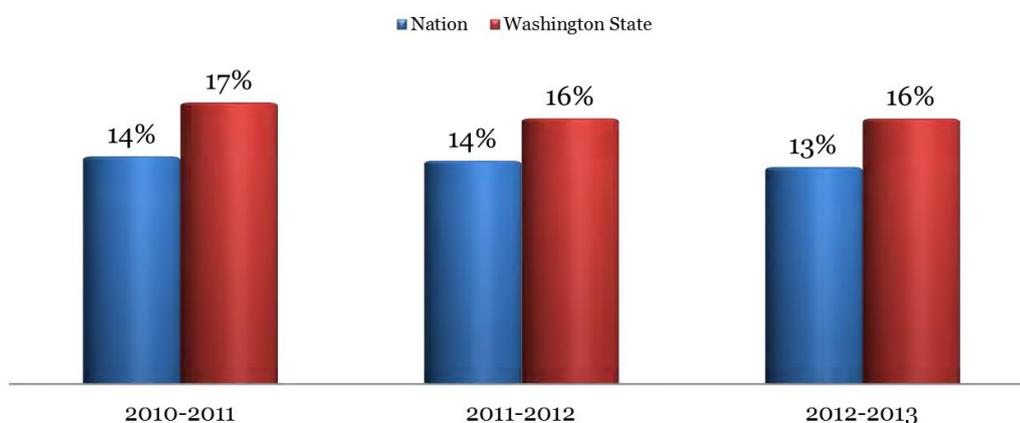
Washington

Si riportano di seguito i dati della National Survey on Drug Use and Health, mettendo a confronto i dati rispetto all'uso di marijuana nello Stato di Washington con quelli a livello federale. La popolazione di riferimento è quella 12-17 anni. I dati si riferiscono ai bienni 2010-2011, 2011-2012, 2012-2013. E' da evidenziare che l'uso di marijuana a scopo ricreativo è stato legalizzato nel 2012 e che

comunque tutti i dati sono stati raccolti prima che la commercializzazione avesse luogo (SAMSHA – NSDUH, 2015).

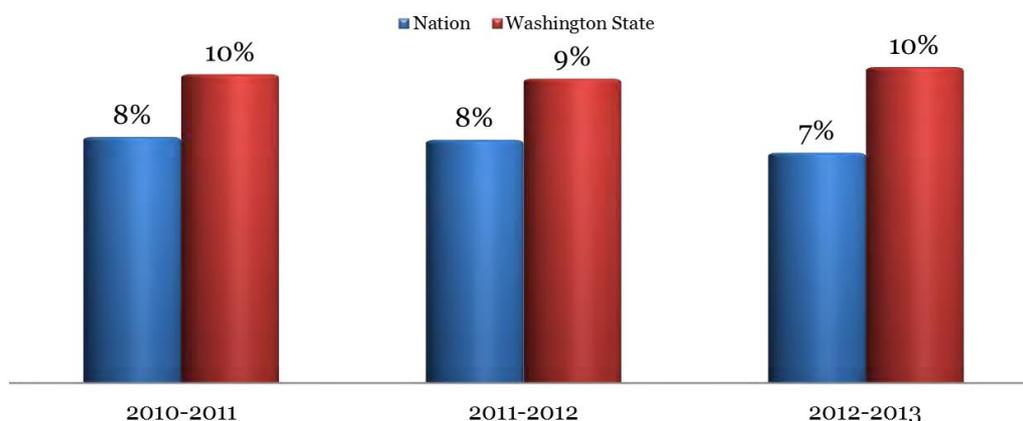
Il seguente grafico mostra la percentuale di uso di marijuana nell'ultimo anno nella popolazione 12-17 anni nello Stato di Washington e a livello federale. Dal 2010-2011, il consumo tra la popolazione giovanile è sempre stata circa il 3% più alta rispetto alla media nazionale (SAMSHA – NSDUH, 2015).

Figura 50 – Consumo di marijuana nell'ultimo anno, popolazione 12-17 anni, 2010-2013, Washington (SAMSHA – NSDUH, 2015).



Di seguito si riporta il grafico rappresentante il consumo di marijuana almeno una volta negli ultimi 30 giorni nella popolazione 12-17 anni, nello Stato di Washington e a livello federale. Anche in questo caso, il consumo di marijuana tra i giovani nello Stato di Washington è rimasto costantemente superiore rispetto alla media nazionale, rimanendo sopra del 2-3%. Da notare che dal 2012, l'uso di marijuana nello Stato di Washington è aumentato di un punto percentuale rispetto agli anni precedenti (SAMSHA – NSDUH, 2015).

Figura 51 - Uso di marijuana negli ultimi 30 giorni, popolazione 12-17 anni, 2010-2013, Washington (SAMSHA – NSDUH, 2015).

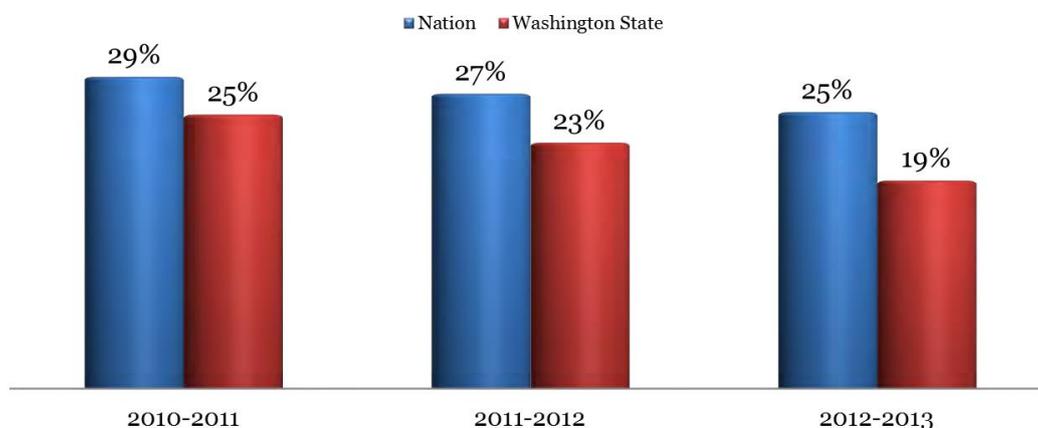


Risultati analoghi sono stati registrati anche da Cerdà M et al. (2017) che hanno investigato la variazione della prevalenza dell'uso di marijuana tra 253.902 giovani 13-16 anni in 47 Stati prima e dopo la legalizzazione della sostanza nello Stato di Washington. L'indagine ha evidenziato che tra il 2010-2012 ed il 2013-2015, l'uso di marijuana negli ultimi 30 giorni era aumentato dal 2% a 4,1%. In contrasto, negli Stati dove la marijuana non è stata legalizzata, l'uso della sostanza negli ultimi 30 giorni è diminuito passando dall'1,3% allo 0,9% nello stesso periodo di riferimento.

Percezione del rischio

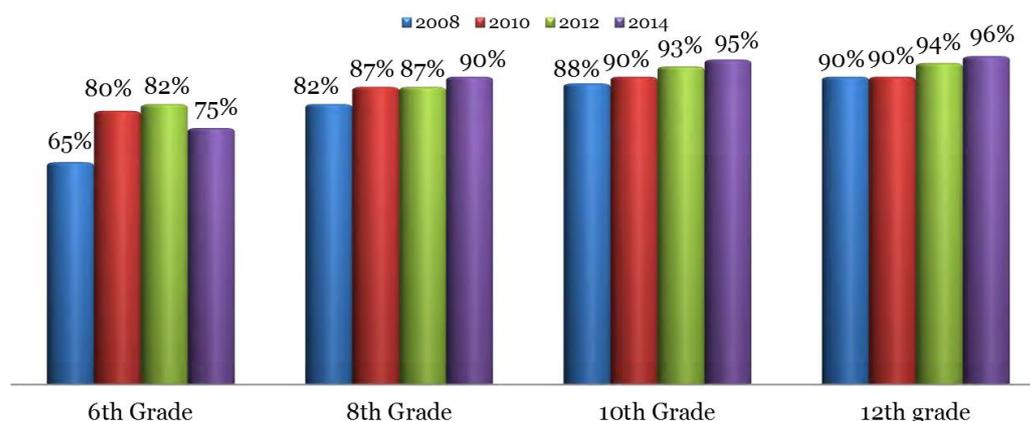
La percezione del rischio di uso di marijuana, registrata dalla National Survey on Drug Use and Health in questa popolazione a livello federale è maggiore rispetto a quella registrata nello Stato di Washington.

Figura 52 – Percezione del rischio a livello federale e nello Stato di Washington, popolazione 12-17 anni, 2010-2013, Washington (SAMSHA – NSDUH, 2015).



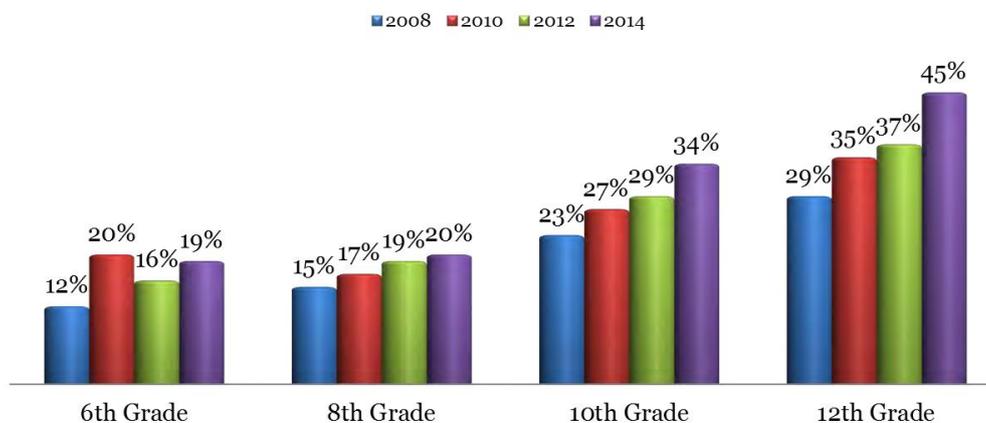
Nello Stato di Washington, anche la Healthy Youth Survey ha rilevato la percezione del rischio tra i consumatori di marijuana, nella popolazione 11-18 anni (dal 6° al 12° grade). Come si evince dal grafico sottostante, i consumatori di marijuana, dal 2008, percepiscono un rischio molto ridotto/assente rispetto al loro abitudine di consumo. Nel 2014, quasi la totalità dei consumatori del 10° (95%) e del 12° grade (96%) riferiscono di non percepire alcun rischio (HYS, 2014).

Figura 53 – Percezione di un rischio basso/assente derivante dall’uso di marijuana **tra i consumatori di marijuana** 11-18 anni, periodo 2008-2014, Washington (HYS, 2014).



Per tutti gli studenti, indipendentemente dall’uso o no di marijuana, la percezione del rischio è diminuita dal 2008 (HYS, 2014).

Figura 54 – Percezione di un rischio basso/assente derivante dall’uso di marijuana **in tutta la popolazione** 11-18 anni, periodo 2008-2014, Washington (HYS, 2014).



Da quando lo Stato del Colorado e di Washington hanno legalizzato la marijuana, un uso più frequente della sostanza è stata registrato per entrambi nella popolazione 12-17 anni, ponendosi ben al di sopra della media dei consumi a livello federale. Inoltre, nella popolazione 12-17 anni, attualmente il Colorado guida gli Stati Uniti sia per consumo di marijuana nell’ultimo anno, sia per consumo di marijuana negli ultimi 30 giorni, sia per la percentuale di persone che provano la sostanza almeno una volta nella vita.

Dal canto suo, lo Stato di Washington, si trova ora al sesto posto tra tutti gli Stati Uniti per consumo di marijuana negli ultimi 30 giorni e per consumo di marijuana nell’ultimo anno nella popolazione 12-17 anni. Prima della legalizzazione, ricopriva rispettivamente il dodicesimo ed il quattordicesimo posto. Anche l’uso almeno una volta nella vita è aumentato, spostando lo Stato di Washington dal sedicesimo posto in classifica, al quattordicesimo.

Il consumo generale di marijuana nello Stato del Colorado e in quello di Washington è maggiore sia tra la popolazione adulta, sia tra quella giovanile rispetto alla media nazionale. Di seguito se ne riassumono le statistiche (2016).

Figura 55 – Uso di marijuana nella popolazione adulta a livello federale, nello Stato del Colorado e nello Stato di Washington (SAMSHA - NSDUH, 2015).

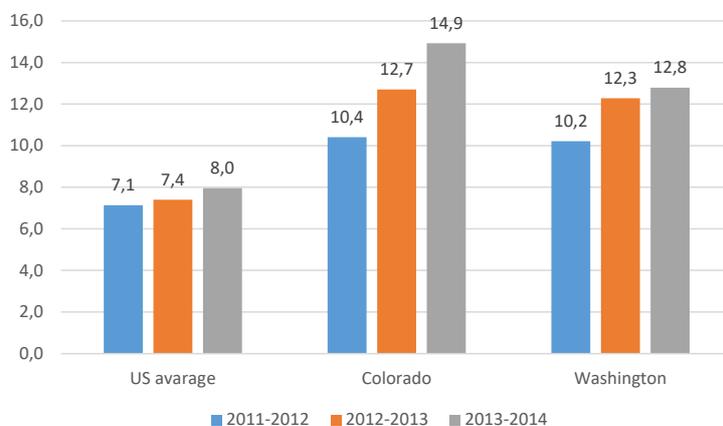
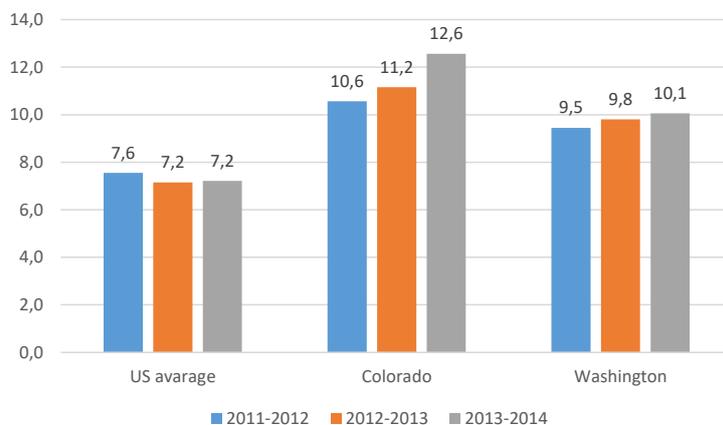


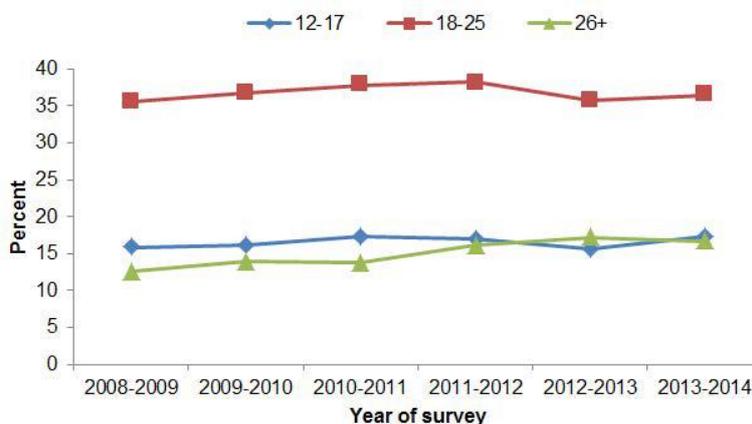
Figura 56 – Uso di marijuana nella popolazione giovanile a livello federale, nello Stato del Colorado e nello Stato di Washington (NSDUH, 2016).



Alaska

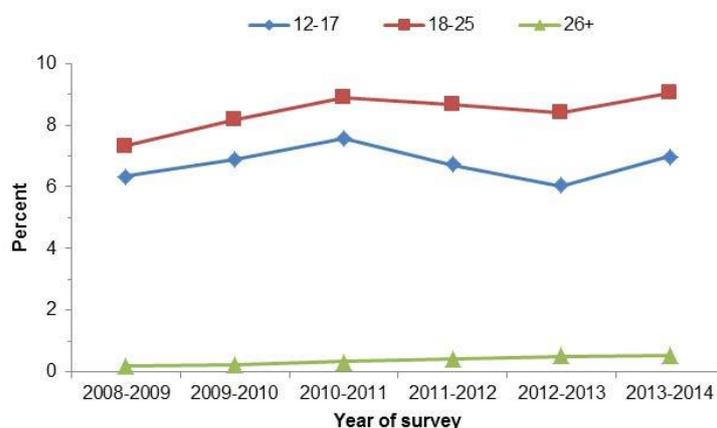
Dall'indagine nazionale del SAMSHA emerge che la popolazione 12-17 anni ha mostrato un trend pressoché costante dal 2008 al 2014, con un lieve aumento, rispetto all'uso di marijuana nell'ultimo anno, attestandosi intorno al 16% nel 2014 (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).

Figura 57 – Uso di marijuana nell'ultimo anno, per gruppo di età, Alaska (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).



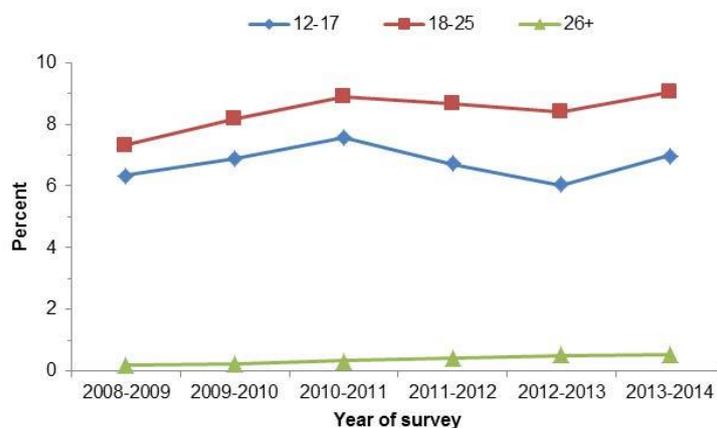
Per quanto riguarda l'uso negli ultimi 30 giorni, la NSDUH ha evidenziato anche in questo caso un trend con un lieve aumento dal 2008, che porta l'uso di marijuana negli ultimi 30 giorni nella popolazione 12-17 intorno al 10% nel 2014 (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).

Figura 58 – Uso di marijuana per la prima volta, per gruppo di età, Alaska (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).



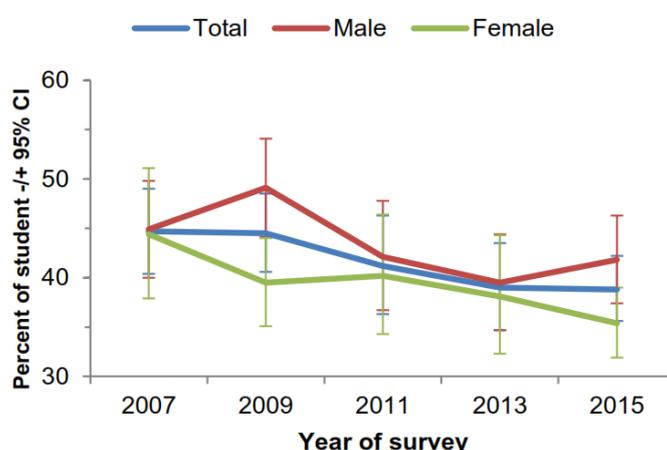
A livello federale, circa 6.5 milioni di persone maggiori di 12 anni (2,5% del campione) hanno consumato marijuana quotidianamente, o quasi quotidianamente, nell'ultimo anno, e 9.2 milioni (3,5%) l'ha usata quotidianamente, o quasi quotidianamente, negli ultimi 30 giorni. In questo caso, entrambe le percentuali risultano in aumento dal 2002 (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).

Figura 59 – Uso di marijuana per la prima volta, per gruppo di età, Alaska (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).



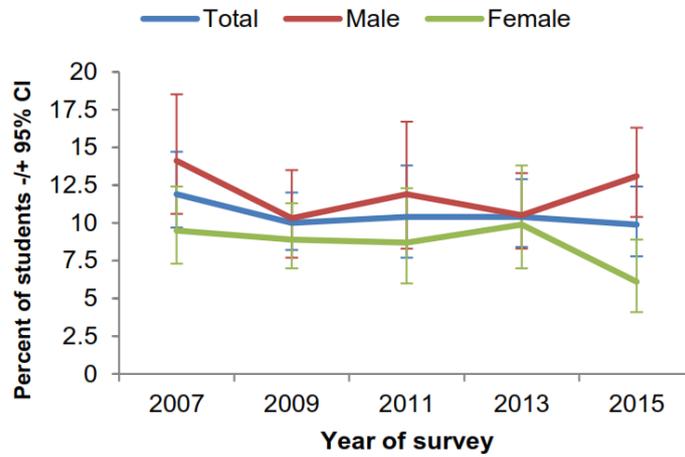
Secondo la Youth Risk Behavior Survey condotta in Alaska dal 2007 al 2015 dal Alaska Department of Health and Social Services, Division of Public Health, e promossa dal Centers for Disease Control and Prevention, la percentuale di giovani 14-18 anni che ha consumato marijuana almeno una volta nella propria vita è diminuita dal 45% al 40% dal 2007 al 2015. Si evidenziano alcune differenze tra maschi e femmine per cui i primi mostrano maggiori probabilità di averla provata (AYRBS, 2015).

Figura 60 – Consumo di marijuana almeno una volta nella vita, popolazione 14-18 anni, 2007-2015, Alaska (AYRBS, 2015).



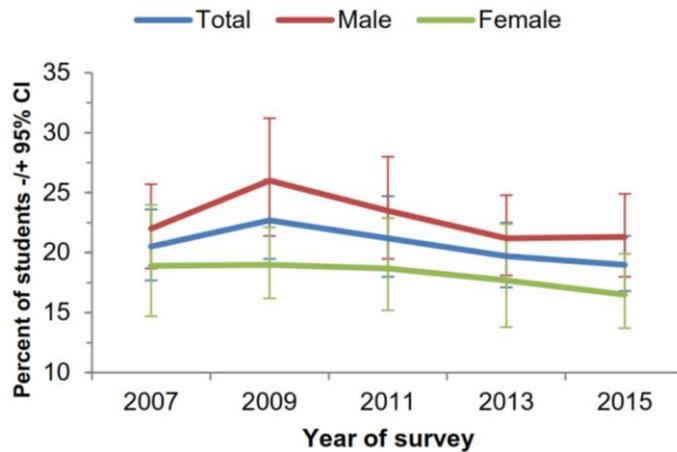
Tra coloro che hanno dichiarato di aver provato a marijuana almeno una volta nella loro vita, l'età di inizio uso sembra attestarsi intorno agli 11-12 anni, con le femmine che sembrano iniziare l'uso ad un'età più precoce rispetto ai maschi. In particolare, l'età di inizio uso per le femmine sembra ridotta da 10 anni nel 2007 a 6 anni nel 2015 (AYRBS, 2015).

Figura 61 – Età di inizio uso di marijuana tra coloro che hanno dichiarato di aver usato marijuana almeno una volta nella vita, popolazione 14-18 anni, 2007-2015, Alaska (AYRBS, 2015).



Per quanto riguarda il consumo di marijuana negli ultimi 30 giorni, dal 2007 la percentuale della popolazione 14-18 anni sembra abbastanza stabile, collocandosi intorno al 20%, con una percentuale maggiore di consumatori tra i maschi rispetto alle femmine (AYRBS, 2015).

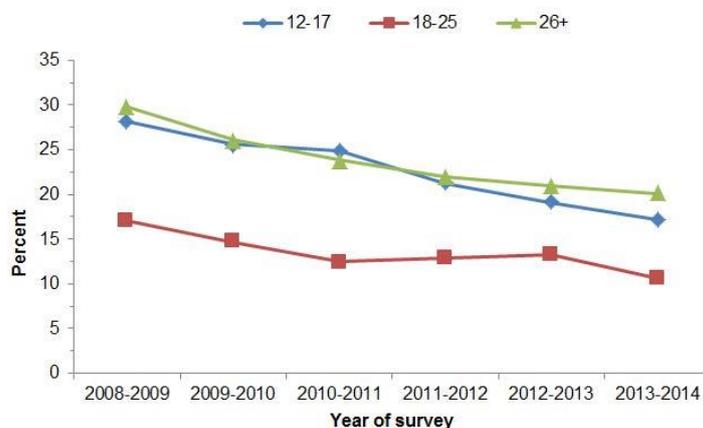
Figura 62 – Uso di marijuana almeno una volta negli ultimi 30 giorni, popolazione 14-18 anni, 2007-2015, Alaska (AYRBS, 2015).



Percezione del rischio

Nell'indagine 2013-2014, circa il 17% della popolazione 12-17 anni ha riferito di percepire un rischio nell'assunzione di marijuana una volta al mese. Questi dati suggeriscono una generale diminuzione della percezione del rischio legato all'uso anche occasionale di marijuana (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).

Figura 63 – Percezione del rischio di usare marijuana una volta al mese, popolazione > 12 anni, per età, Alaska (SAMSHA – NSDUH, 2015 e Alaska Department of Health and Social Services, 2016).

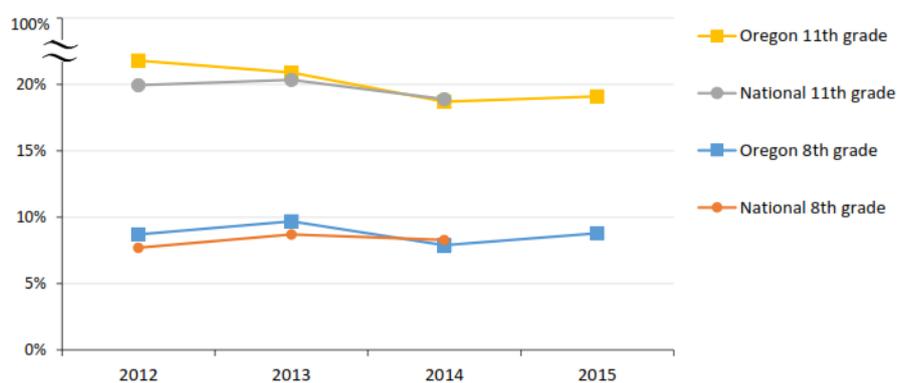


Oregon

L'Oregon's Student Wellness Survey (SWS) e l'Oregon Healthy Teens (OHT) sono indagini su popolazione scolastica, anonime, condotte dall'Oregon Health Authority. Entrambe le indagini contengono più misurazioni del fenomeno marijuana. I dati a livello federale sono stati ricavati dall'indagine Monitoring the Future (MTF), un'indagine scolastica simile condotta sugli studenti della scuola superiore a livello federale. Le indagini dell'Oregon raccolgono dati tra gli studenti dell'8° grade (13 anni) e l'11° grade (17 anni). I risultati dell'indagine MTF sono stati utilizzati per fornire un confronto tra livello federale e Stato dell'Oregon. Per tutte le indagini su popolazione giovanile, l'“uso corrente” è inteso come consumo di marijuana almeno una volta negli ultimi 30 giorni.

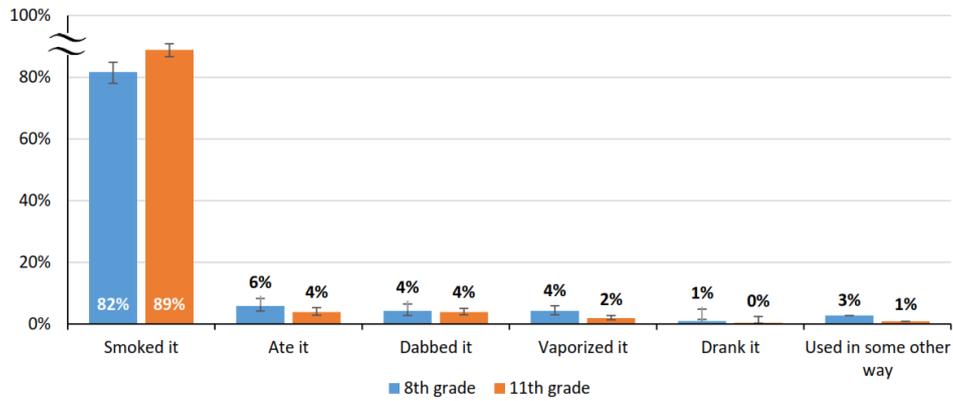
Secondo le indagini sopra citate, l'uso di marijuana negli ultimi 30 giorni è simile a quello a livello federale. Dal 2012, circa il 9% dei 13enni e il 19% dei 17enni riporta un uso corrente di marijuana (SWS, 2016; OHT, 2016; MTF, 2015).

Figura 64 – Consumo almeno una volta negli ultimi 30 giorni, popolazione 13-17 anni, 2012-2015, Oregon (SWS, 2016; OHT, 2016; MTF, 2015).



- La maggior parte degli studenti hanno riferito di assumere marijuana attraverso il fumo, come modalità d'uso abituale. A seguire, la marijuana viene assunta attraverso il cibo (commestibili), inalata da un concentrato di marijuana vaporizzato (es. olio di butano), o inalata attraverso vapori con un vaporizzatore simile alla sigaretta elettronica.
- Una maggiore percentuale di consumatori di marijuana 17enni riporta di fare uso della sostanza rispetto ai 13enni.

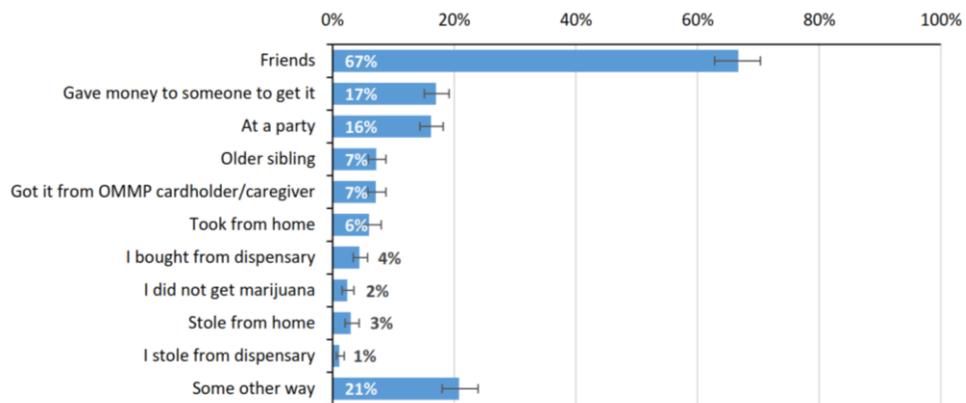
Figura 65 – Modalità di assunzione della marijuana tra coloro che assumono la sostanza, popolazione 13-17 anni, 2012-2015, Oregon (OHT, 2016).



Error bars (I) indicate 95% confidence intervals

Tra i 17enni che hanno usato marijuana negli ultimi 30 giorni, la maggior parte degli studenti ha dichiarato di aver ottenuto la sostanza attraverso l'aiuto di amici (67%), di essersela procurata dando a qualcuno i soldi perché la acquistasse per lui (17%) e di averla ottenuta andando ad una festa (16%) (OHT, 2016).

Figura 65 – Modalità di acquisizione della marijuana tra la popolazione 13enni consumatori di cannabis almeno una volta negli ultimi 30 giorni, Oregon (OHT, 2016).

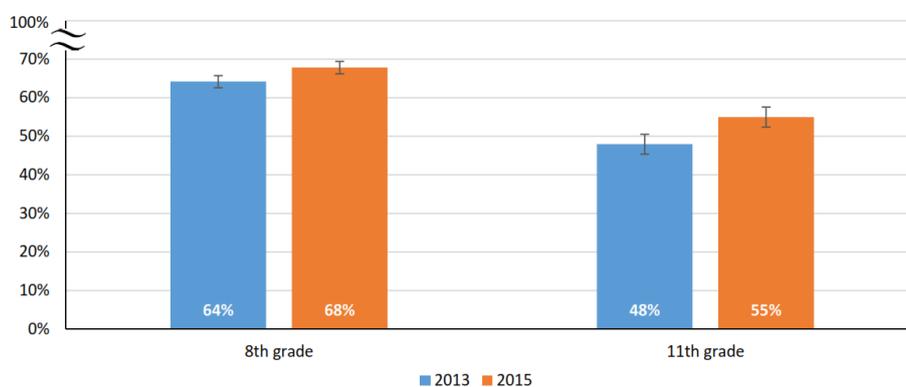


Error bars (I) indicate 95% confidence intervals

Percezione del rischio

L'indagine sopra descritta ha chiesto a giovani 13enni e 17enni "Quanto pensi che la gente rischi di danneggiare se stessa (fisicamente o in altri modi), se fuma marijuana una o due volte alla settimana (domanda posta nel 2013) / se usa marijuana regolarmente (almeno una o due volte alla settimana) (domanda posta nel 2015)?" La percentuale di giovani che ha risposto "rischia molto" e la percentuale di coloro che hanno risposto "rischia moderatamente" sono state unite e intese come risposta "rischia". Come indicato nella figura sottostante, nel 2015, il 68% dei 13enni ed il 55% dei 17enni pensavano che tali comportamenti implicassero un rischio moderato/alto per i consumatori di marijuana. In generale, la percezione del rischio risulta in aumento dal 2013 in entrambe le coorti (OHT, 2016).

Figura 67 - Percezione del rischio di usare marijuana una o due volte alla settimana tra gli studenti di 13 anni e di 17 anni, nel 2013 e nel 2015, Oregon (OHT, 2016).

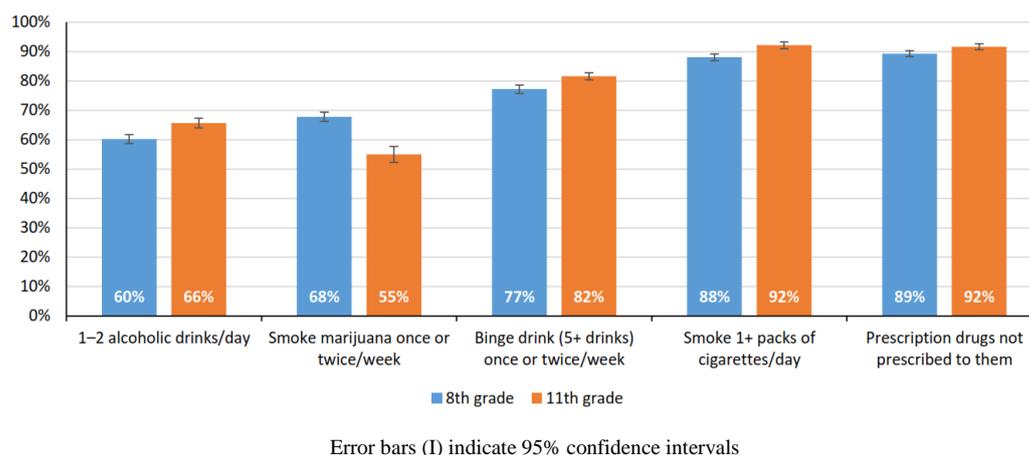


Error bars (I) indicate 95% confidence intervals

Alla medesima popolazione è stato chiesto anche quale fosse la percezione del rischio rispetto ad altri comportamenti relativi all'assunzione di sostanze. L'indagine ha fatto emergere che sia la coorte dei 13enni sia quella dei 17enni ritengono che usare marijuana una o due volte la settimana sia meno rischioso per la salute che fumare un pacchetto di sigarette al giorno, o abbuffarsi di alcol (binge drinking) o assumere farmaci senza prescrizione medica (OHT, 2016). I 17enni hanno riferito che usare marijuana una o due volte alla settimana era meno rischioso

che bere uno o due bevande alcoliche al giorno; i colleghi 13enni, invece, erano di parere opposto. Infine, i 17enni, in generale, considerano l'uso di marijuana meno pericoloso rispetto ai colleghi 13enni (OHT, 2016).

Figura 68 – Percezione del rischio rispetto a diversi comportamenti legati all'uso di sostanze, popolazione 13enni e 17enni, 2015, Oregon (OHT, 2016).



Casi di intossicazione e accessi al pronto soccorso

Colorado

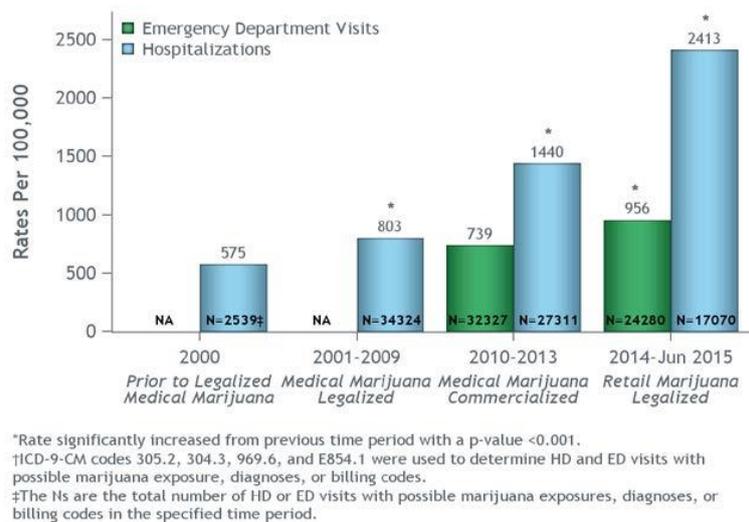
Il Colorado Department of Public Health and Environment (CDPHE) ha analizzato i dati della Colorado Hospital Association (CHA, 2016) e ha suddiviso gli accessi dei pazienti in base alla classificazione internazionale delle malattie (codici ICD-9-CM) per determinare se l'accesso indicasse una possibile esposizione/assunzione di marijuana.

I dati riflettono quattro epoche diverse della legalizzazione in Colorado. Nel 2000 (prima della legalizzazione per uso medico), il tasso era di 575 ricoveri ogni 100.000 abitanti. Il dato è aumentato in modo significativo quando la marijuana per uso medico è stata legalizzata, ma non commercializzata (2001-2009), arrivando a 803 ricoveri per 100.000 abitanti. Durante il periodo di commercializzazione della marijuana per scopi medici (2010-2013), il dato ha visto un altro incremento significativo, giungendo a 1.440 ricoveri per 100.000 abitanti. Infine, il più recente

periodo di commercializzazione al dettaglio della marijuana per uso ricreativo (2014-giugno 2015) ha mostrato un altro aumento significativo, arrivando a 2.413 ricoveri per 100.000 abitanti.

I dati sugli accessi ai Dipartimenti di Emergenza sono più limitati a causa di cambiamenti avvenuti nelle modalità di rapporti. In generale, nel periodo di commercializzazione al dettaglio della marijuana, si è registrato un aumento significativo delle visite in pronto soccorso, passando da 739 per 100.000 abitanti nel periodo 2010-2013 a 956 nel periodo 2014-giugno 2015 (CHA, 2016).

Figura 69 – Tassi di ospedalizzazione e accessi ai Dipartimenti di Emergenza per possibile esposizione/assunzione di marijuana ogni 100.000 abitanti, secondo lo status giuridico della marijuana, Colorado (CHA, 2016).



Note: Data for 2015 covers January 1, 2015, through June 30, 2015. NA = Data not available. An individual can be represented more than once in the data; therefore, the rate is HD or ED visits with marijuana codes per 100,000 total HD or ED visits.

I dati mostrano un aumento di circa il 49% dal 2012 (anno della legalizzazione della marijuana per uso ricreativo) degli accessi al pronto soccorso per problemi connessi all'uso di marijuana (SAM, 2016). Nel 2014, quando il business dei negozi di marijuana ha cominciato ad operare, la percentuale di accessi in pronto soccorso per problemi connessi all'uso di marijuana è aumentata del 25% (SAM, 2016).

Figura 70 – Accessi in pronto soccorso per problemi collegati all'uso di marijuana, Colorado (CHA, 2016 e SAM, 2016).

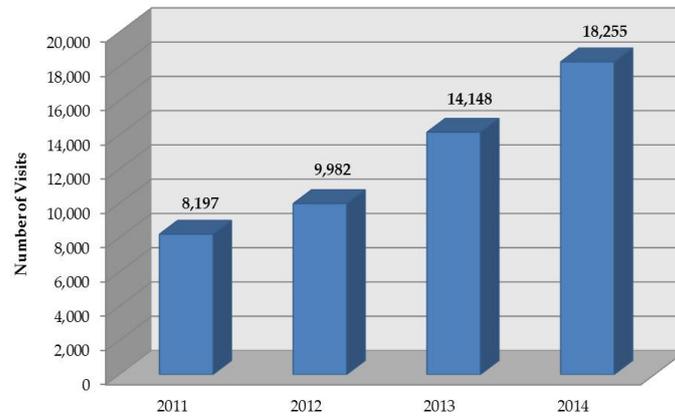


Figura 71 – Tasso di accesso in pronto soccorso per problemi probabilmente collegati all'uso di marijuana/100.000 abitanti, Colorado (CHA, 2016).

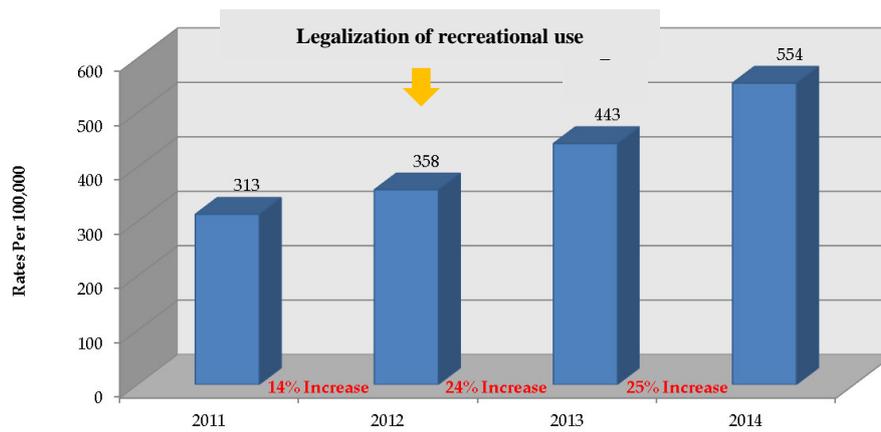
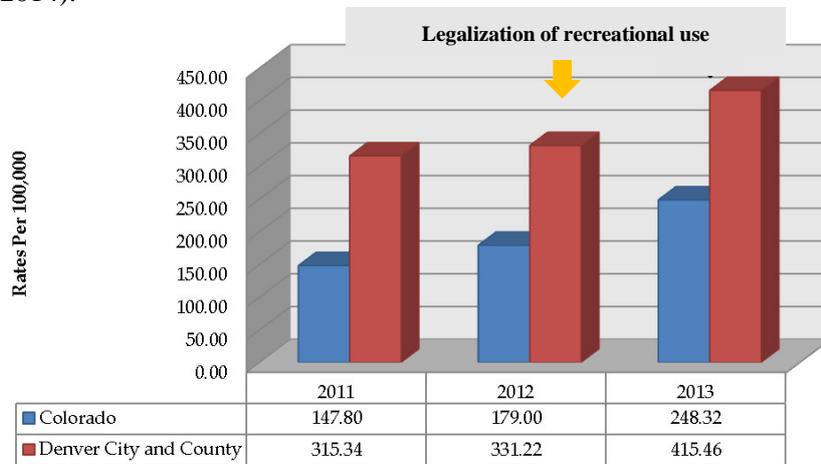
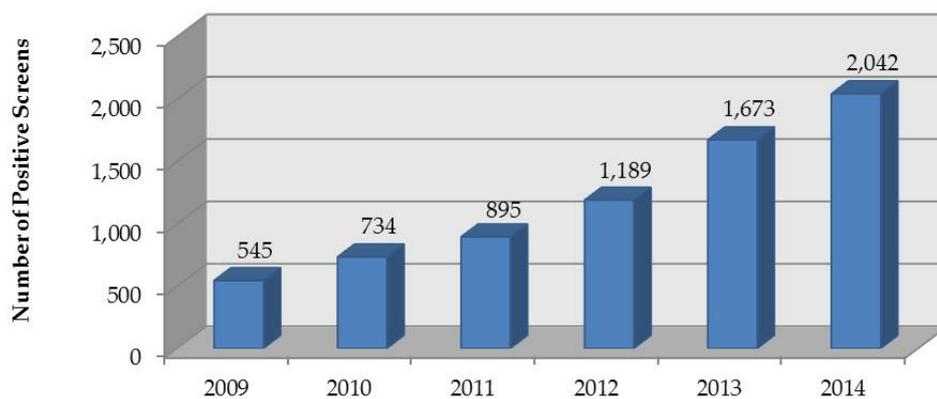


Figura 72 – Tasso di accesso in pronto soccorso per problemi collegati all’uso di marijuana/100.000 abitanti nello Stato del Colorado e a Denver (Denver Office of Drug Strategy, 2014).



I dati vengono suffragati anche da uno studio di Finn K et al. (2016) condotto presso il Penrose Hospital di Colorado Springs, in cui è stato evidenziato un numero sempre maggiore di accessi al pronto soccorso per uso di cannabis, per altro in pazienti senza copertura assicurativa e non in grado di pagare il conto dell’ospedale, determinando quindi una perdita di circa 20 milioni di dollari per la struttura.

Figura 73 – Numero di test di screening positivi per THC tra i pazienti che entrano al pronto soccorso del Penrose Hospital di Colorado Springs, 2009-2014, Colorado (Finn K et al., 2016).

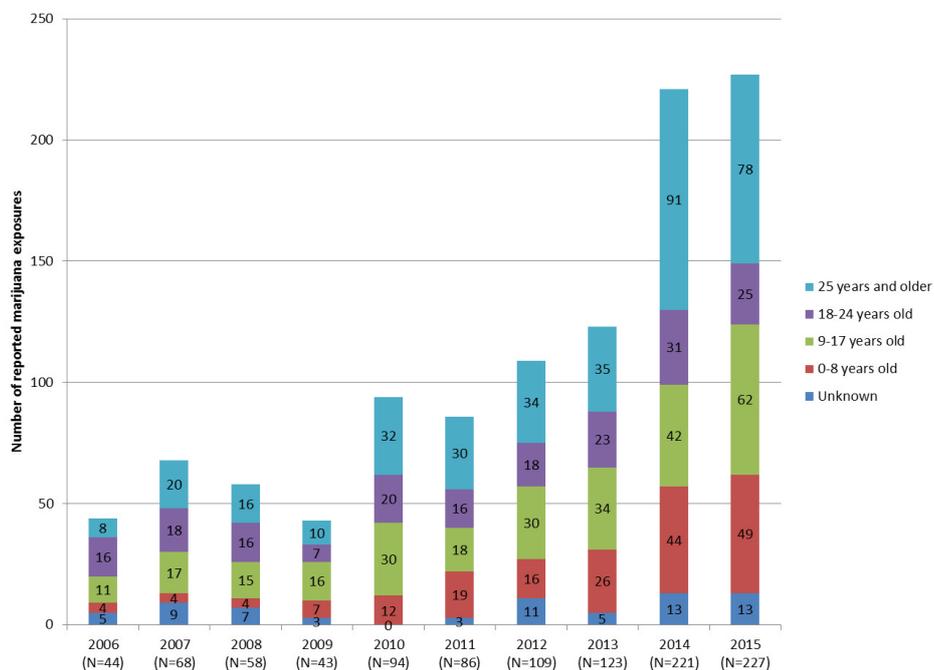


Il Rocky Mountain Poison and Drug Center (RMPDC) ha fornito ulteriori dati di interesse. Il numero di chiamate al Centro Antiveneni che citano l’esposizione di

persone a marijuana è aumentato nel corso degli ultimi 10 anni. Ci sono state 44 chiamate nel 2006 e 227 nel 2015. Gli aumenti si sono verificati in tutti i gruppi di età, con i più grandi incrementi dagli 8 anni in giù (4 nel 2006; 49 nel 2015) e dai 25 anni in su (8 nel 2006; 78 nel 2015). Due sono gli anni in cui gli incrementi totali sono più ragguardevoli, e cioè nel 2010 (+51 rispetto al 2009) e di nuovo nel 2014 (+98 dal 2013) (Rocky Mountain HIDTA, 2016).

Da evidenziare inoltre che dopo la legalizzazione della marijuana per uso medico in Colorado, il numero di chiamate è aumentato del 109% (SAM, 2016). La situazione è ancora più grave se si considera che l'aumento delle chiamate per esposizione di bambini sotto agli 8 anni è aumentata, nello stesso periodo, del 200% (SAM, 2016). Ciò ha destato non poca preoccupazione soprattutto tra i medici pediatri (Ammerman S et al., 2015).

Figura 74 – Numero delle chiamate al Rocky Mountain Poison and Drug Center per esposizione di persone alla marijuana, per età, 2006-2015, Colorado (Rocky Mountain HIDTA, 2016).



Note: Human marijuana exposure calls to RMPDC were determined by the presence of the generic code 'Marijuana-0083000' from the National Poison Data System.

Figura 75 – Numero di chiamate al Rocky Mountain Poison and Drug Center per esposizione alla marijuana, per età, 2006-2015, Colorado (Rocky Mountain HIDTA, 2016 e SAM, 2016).

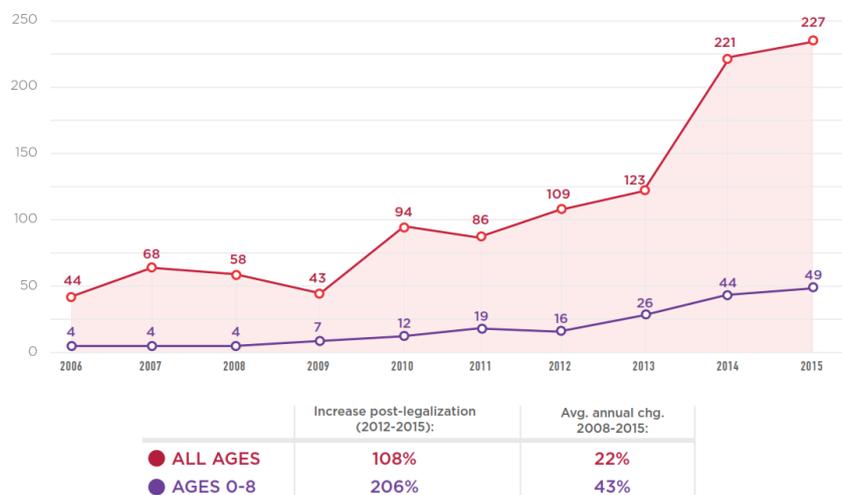
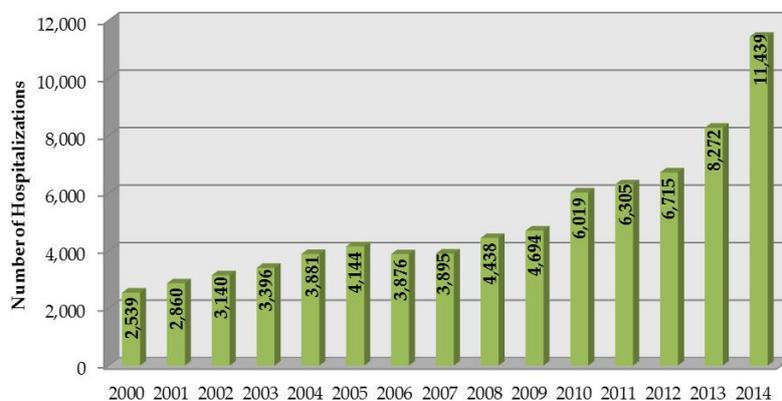


Figura 76 – Ricoveri in ospedale per problemi correlati all'esposizione/uso di marijuana, 2000-2014, Colorado (CHA, 2016).



I tassi di ospedalizzazione per cause marijuana-correlate sono aumentati del 32% da quando la marijuana è stata legalizzata per scopi ricreativi nel 2012. Nel 2014, quando la marijuana ha cominciato anche ad essere venduta presso i negozi, i tassi di ospedalizzazione per cause marijuana-correlate sono aumentati di circa il 20% in un anno.

Figura 77 – Media dei ricoveri per problemi correlati all’esposizione/uso di marijuana, 2006-2014, Colorado (CHA, 2016).

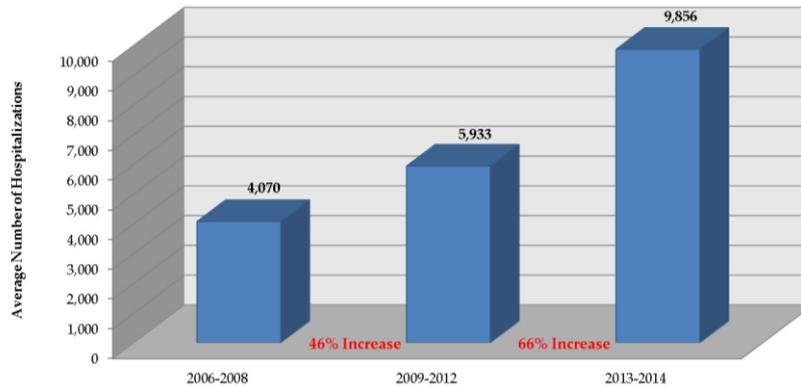


Figura 78 – Numero di esposizioni alla marijuana, per anno e fascia d’età, 2006-2015, Colorado (Rocky Mountain HIDTA, 2016).

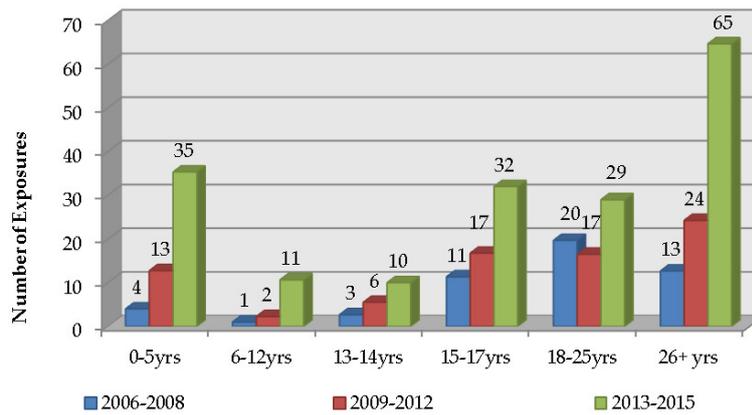
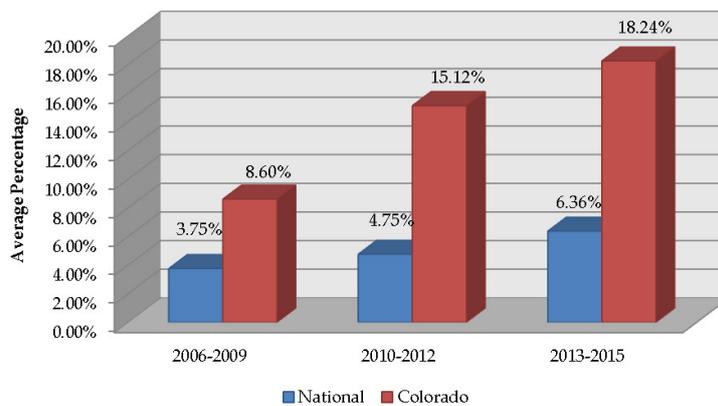


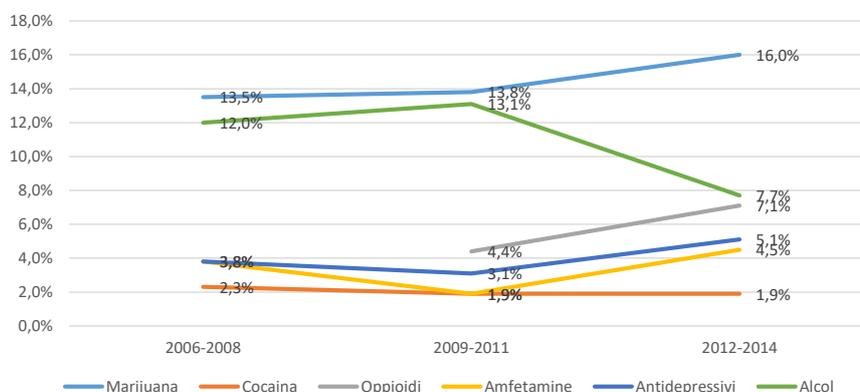
Figura 79 – Percentuale media di tutte le esposizioni a marijuana nella fascia d’età 0-5 anni: confronto tra valori registrati nello Stato del Colorado e a livello federale (Rocky Mountain HIDTA, 2016).



In generale, le visite al Colorado Emergency Department sono passate da 14,148 nel 2013 a 18.255 nel 2014. Le visite al Colorado Emergency Department per problemi marijuana correlati, ogni 100.000 abitanti, nel 2013, sono state 415,46 a Denver e 248,32 nello Stato del Colorado. Da notare che il valore riscontrato per Denver è il 67% maggiore di quello di tutto lo Stato del Colorado ed è aumentato del 25% quando la marijuana è stata legalizzata per uso ricreativo (Rocky Mountain HIDTA, 2016).

Un altro dato interessante proviene dal Colorado Violent Death Reporting System del Colorado Department of Public Health and Environment, che mette in luce la percentuale di vittime di suicidio risultate positive a sostanze stupefacenti. Mentre nel periodo 2006-2008, le vittime di suicidio positive alla marijuana erano 13,5%, nel periodo 2012-2014 questa percentuale è salita al 16%. Nessun'altra sostanza raggiunge questi valori (Colorado Violent Death Reporting System, 2016).

Figura 80 – Percentuale di vittime di suicidio risultate positive a sostanze stupefacenti, 2006-2014, Colorado (Colorado Violent Death Reporting System, 2016).



Washington

Il Washington State Poison Center prende le chiamate provenienti da tutta la comunità che riguardano esposizioni accidentali, ingestioni, potenziali overdose per diverse sostanze. I dati raccolti dall'agenzia riflettono informazioni prese direttamente dai chiamanti. I dati riportati di seguito sono stati ottenuti dai chiamanti che hanno identificato la marijuana come loro causa di preoccupazione.⁹²

In tutto lo stato, dal 2006, le chiamate per marijuana sono aumentate. Dal 2010 al 2014, le chiamate sono aumentate del 79,3%. A decorrere dalla data della legalizzazione (2012) al 2014, si è registrato un incremento di chiamate del 54,3% (NWHIDTA, 2016).

Figura 81 – Esposizione alla marijuana nello Stato di Washington, 2010-2014 (Washington State Poison Center, 2015 in NWHIDTA, 2016).

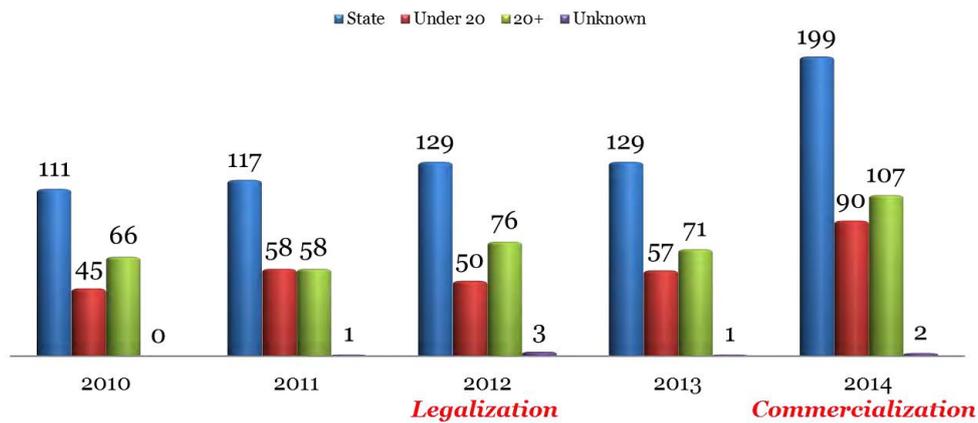


Delle chiamate per marijuana a cui il Centro Antiveleni ha dato risposta, i giovani di età inferiore ai 20 anni hanno rappresentato quasi la metà. C'è stata una diminuzione nelle chiamate dal 2011 al 2012, ma nel 2013, i giovani hanno rappresentato il 44% di tutte le chiamate. Nel 2014, i giovani hanno rappresentato il 45% di tutte le chiamate per marijuana nello Stato di Washington (Washington State Poison Center, 2015 in NWHIDTA, 2016).

I chiamanti di età superiore o inferiore ai 20 anni sono aumentati nel corso degli ultimi 5 anni. Dalla legalizzazione della marijuana per uso ricreativo, avvenuta nel 2012, all'implementazione degli esercizi commerciali per la vendita della sostanza

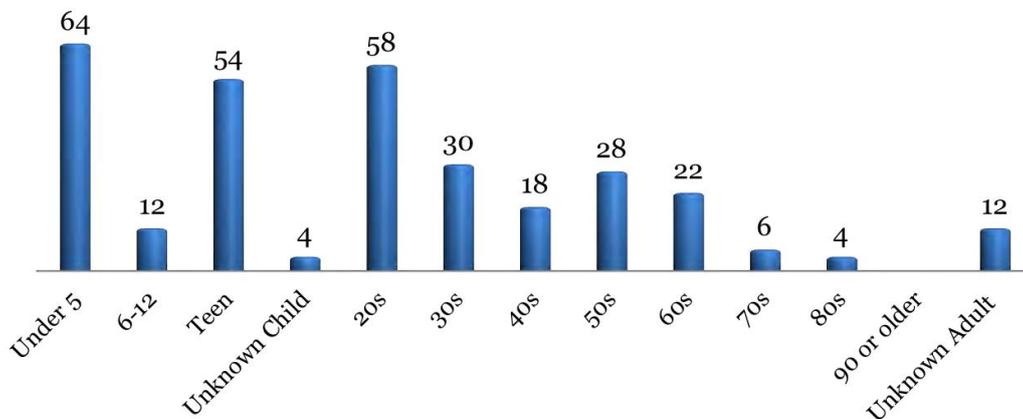
nel 2014, i chiamanti di età inferiore ai 20 anni sono aumentati dell'80% (Washington State Poison Center, 2015 in NWHIDTA, 2016).

Figura 82 – Esposizione alla marijuana nello Stato di Washington, per età, 2010-2014 (Washington State Poison Center, 2015 in NWHIDTA, 2016).



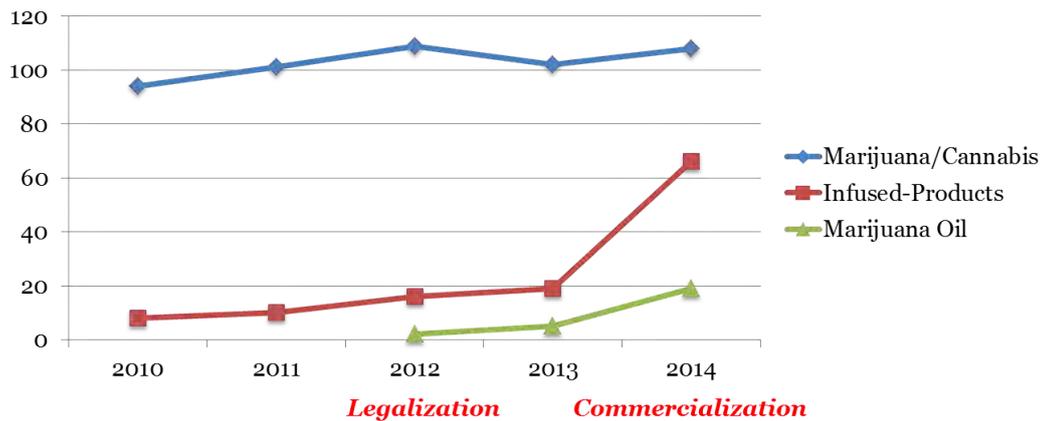
I dati dal 2015 includono chiamate ricevute da gennaio a settembre di quell'anno. I chiamanti giovani, quelli di età inferiore ai 20 anni, hanno rappresentato il 43% delle chiamate. Più in particolare, il più alto numero di chiamate (64) ha riguardato bambini sotto i cinque anni (Washington State Poison Center, 2015 in NWHIDTA, 2016).

Figura 83 – Esposizione alla marijuana nello Stato di Washington, per età, 2015 (Washington State Poison Center, 2015 in NWHIDTA, 2016).



Le informazioni fornite al Centro Antiveleni sono documentate esattamente come indicate dal chiamante. Il grafico sotto quantifica le tre principali categorie di marijuana che riguardano le chiamate: marijuana/cannabis, infusi/prodotti cannabis derivati, olio di marijuana. Come indicato, le chiamate relative alla categoria marijuana/cannabis sono rimaste costanti nel tempo. Tuttavia, l'aumento delle chiamate che hanno riguardato infusi-prodotti cannabis derivati e olio di marijuana desta preoccupazione. Dalla legalizzazione avvenuta nel 2012, le chiamate relative a infusi-prodotti cannabis derivati sono aumentate del 312,5% e le chiamate relative all'olio di marijuana sono aumentate dell'850% nel corso di tre anni (Washington State Poison Center, 2015 in NWHIDTA, 2016).

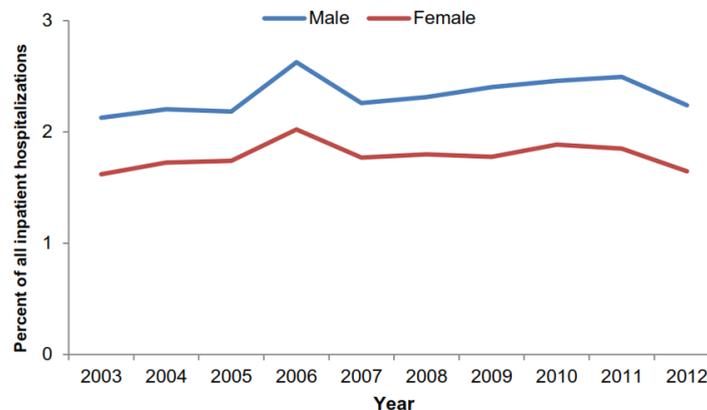
Figura 84 – Esposizione alla marijuana nello Stato di Washington, per tipologia di marijuana, 2010-2014 (Washington State Poison Center, 2015 in NWHIDTA, 2016).



Alaska

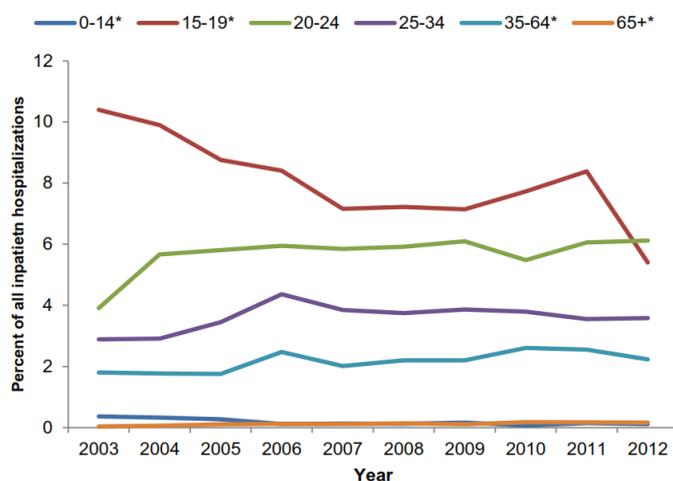
Ogni anno, a partire dal 2003 fino al 2012, la percentuale di ricoveri ospedalieri per i quali l'uso di marijuana o la dipendenza è stata citata come causa di ospedalizzazione, era maggiore per i maschi che per le femmine. Nel 2012, il 2,2% dei ricoveri per i maschi e l'1,6% dei ricoveri per le donne sono stati correlati all'uso di marijuana o a dipendenza da essa (HDDS, 2013).

Figura 85 - Percentuale dei ricoveri ospedalieri per i quali l'uso di marijuana o la dipendenza sono stati indicati quali causa di ospedalizzazione, per sesso, Alaska (HDDS, 2013).



Durante il 2003-2012, la percentuale di pazienti ospedalizzati per uso o dipendenza da marijuana è stata generalmente più alta nella fascia d'età 15-19 anni e bassa per la fascia d'età 0-14 anni e per quella delle persone maggiori di 65 anni. Tuttavia, dal 2003, è stato registrato un decremento significativo delle ospedalizzazioni associate a marijuana nella popolazione 15-19 anni, al contrario invece della popolazione 35-64 che ha visto, invece, un vertiginoso aumento nello stesso arco temporale (HDDS, 2013).

Figura 86 – Percentuale dei pazienti ospedalizzati per i quali l’uso di marijuana o la dipendenza da essa sono stati indicati quali cause per l’ospedalizzazione, per gruppo di età, Alaska (HDDS, 2013).

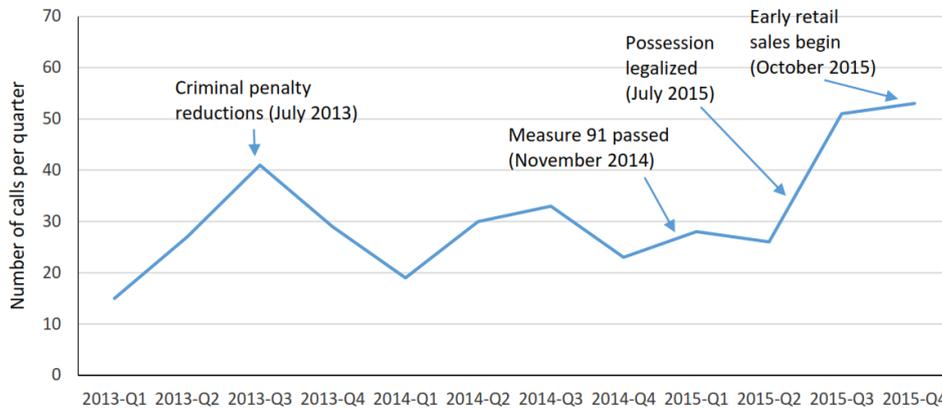


Oregon

Il Centro Antiveleni dell’Oregon è centro di informazioni h24 composto da medici e infermieri specializzati in tossicologia. Per più di 30 anni, il Centro Antiveleni dell’Oregon ha fornito informazioni sui trattamenti in emergenza per i pazienti con avvelenamento o esposizione tossica.

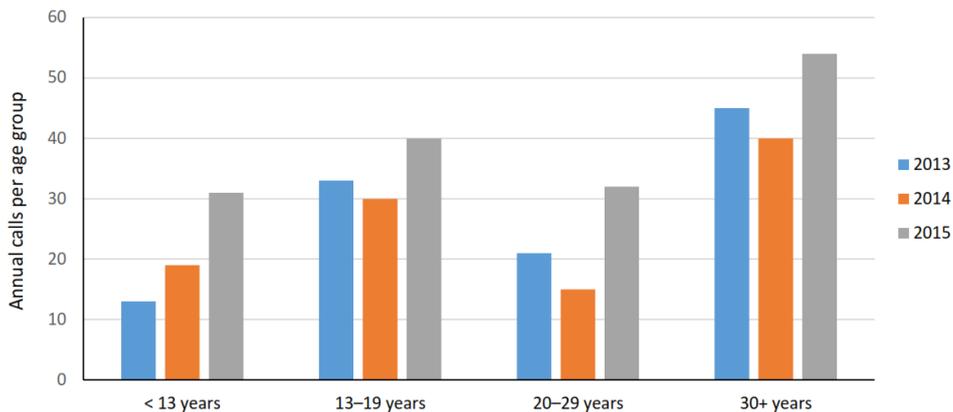
Le chiamate per problemi legati all’esposizione a marijuana sono aumentate nella seconda metà del 2015. Nel 2013, erano state fatte al Centro Antiveleni dell’Oregon 112 chiamate di questo tipo in totale, 105 nel 2014 e 158 nel 2015 (Oregon Poison Center, 2016).

Figura 87 – Numero delle chiamate marijuana-correlate al Centro Antiveleni dell’Oregon, 2013-2015, per quadrimestre, Oregon (Oregon Poison Center, 2016).



Nel 2015, sono state registrate più chiamate rispetto agli anni precedenti, tra tutti i gruppi di età. Il numero annuale di chiamate per esposizione alla marijuana per bambini di età inferiore ai 13 anni è aumentato dal 2013. La percentuale di tutte le chiamate per esposizione alla marijuana di bambini minori di 13 anni è aumentata dal 12% nel 2013 al 20% nel 2015 (Oregon Poison Center, 2016).

Figura 88 – Chiamate annuale per esposizione alla marijuana ricevute dal Centro Antiveleni dell’Oregon, per gruppo di età, 2013-2015, Oregon (Oregon Poison Center, 2016).

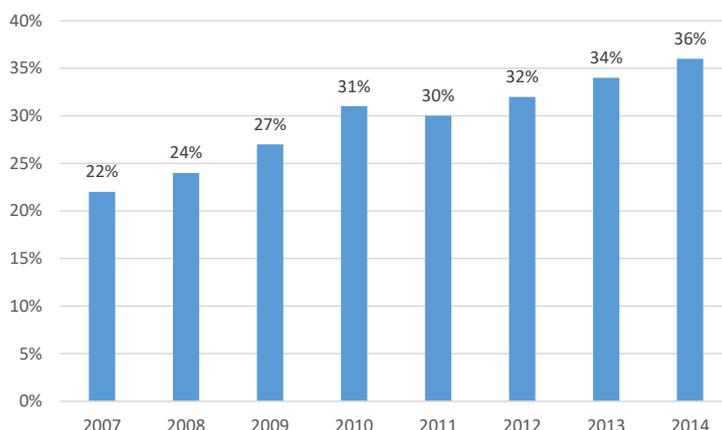


Trattamento per dipendenza da marijuana

Colorado

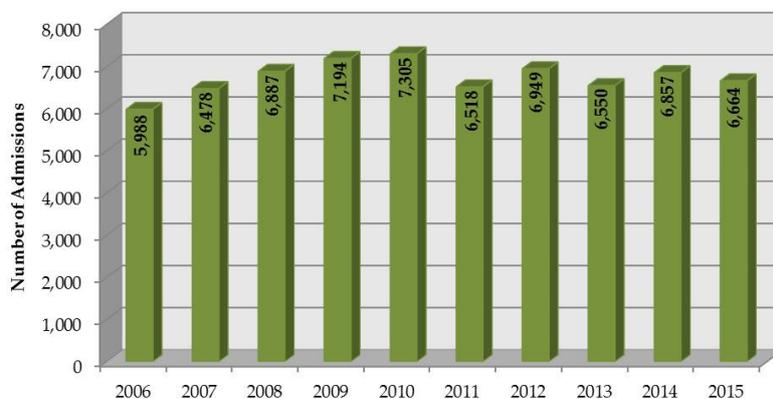
Secondo il Drug Alcohol Coordinated Data System (DACDS) dell'Office of Behavioral Health del Colorado Department of Human Services, le persone in trattamento per uso di marijuana, con un uso di almeno 21 giorni nell'ultimo mese, sono in aumento, come si evince dal grafico sottostante. Dal 2012, la percentuale di questa tipologia di pazienti sul totale dei pazienti in trattamento è passata dal 32% al 36%.

Figura 89 – Persone in trattamento per uso di marijuana, con un uso di almeno 21 giorni nell'ultimo mese, Colorado (DACDS, 2015).



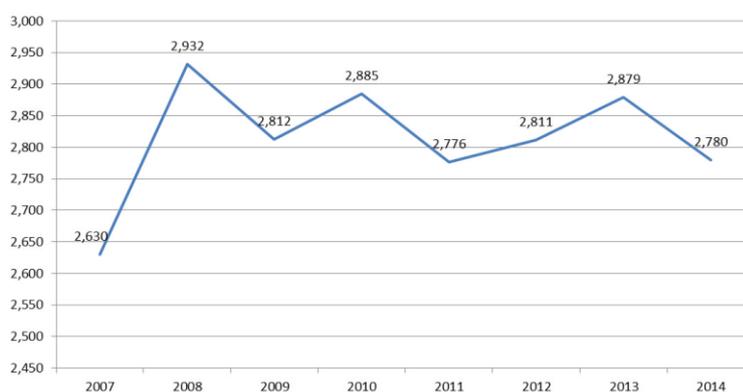
Un'ulteriore base dati proviene dal Center for Behavioral Health Statistics and Quality del SAMSHA, che invece evidenzia come i dati sul trattamento per marijuana dal 2005 al 2015 non paiano mostrare un trend molto chiaro. Annualmente, lo Stato del Colorado accoglie in trattamento circa 6.500 nuovi soggetti per abuso di marijuana. Negli ultimi 10 anni, le tre principali droghe per cui i pazienti sono stati inseriti nei percorsi di trattamento sono state, nell'ordine, l'alcol (13.382 soggetti), marijuana (6.652 soggetti) e metamfetamine (5.298 soggetti) (SAMSHA – CBHSQ, 2015).

Figura 90 – Numero di trattamenti con marijuana come sostanza primaria in Colorado, 2006-2015 (SAMSHA – CBHSQ, 2015).



Al momento dell'ammissione al trattamento, tra gli altri dati viene anche registrato se i pazienti hanno bambini di cui prendersi cura. Attualmente, il numero di persone in cerca di trattamento per marijuana come sostanza primaria e con figli di cui prendersi cura non mostra un trend chiaro.

Figura 91 – Numero di pazienti in cerca di trattamento per marijuana che sono responsabili di bambini, 2007-2014, Colorado (SAMSHA – CBHSQ, 2015).

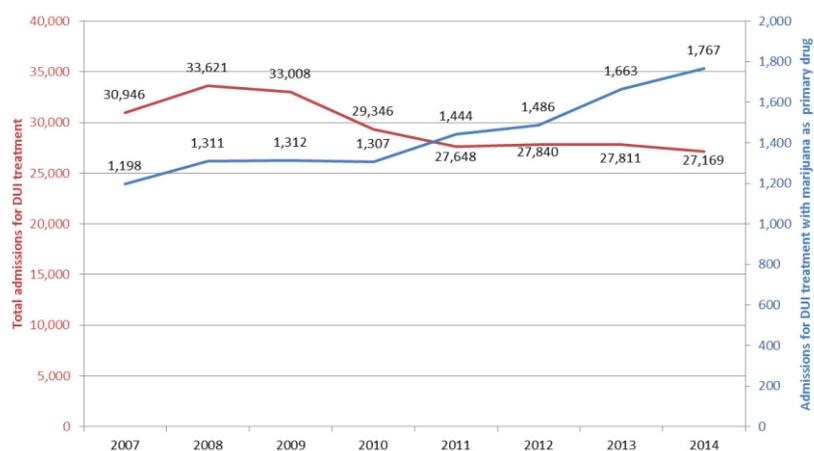


A tal proposito, è opportuno evidenziare la Child Health Survey (2014) secondo i cui risultati, il 4% dei genitori di bambini 1-14 anni ha fumato marijuana negli ultimi 30 giorni, soprattutto attraverso il fumo (76%) ma anche attraverso le sigarette elettroniche (39%) o attraverso il consumo di cibi (14%). Dei genitori con figli 1-14 anni, il 7% ha dichiarato di disporre di qualche tipo di prodotto a base di

marijuana in casa. Il 92% assicura di tenere tali prodotti in un luogo non accessibile al bambino, l'89% riferisce di riporre tali prodotti in contenitori a prova di bambino ed il 71% riferisce di tenerli in un armadio chiuso a chiave.

Infine, i conducenti colpevoli di aver guidato sotto l'effetto di sostanze in Colorado sono tenuti a frequentare un programma di trattamento prima di poter riavere la patente. Quando accedono al trattamento, viene determinata la loro sostanza d'abuso primaria. In generale, dal 2007 al 2014 la domanda di trattamento è diminuita. Tuttavia, nello stesso periodo, è aumentata la domanda di trattamento per marijuana come sostanza primaria, con un incremento del 48% (DACDS, 2015).

Figura 92 – Domanda di trattamento per conducenti trovati alla guida sotto l'effetto di sostanze (DUI) generale e domanda di trattamento per DUI marijuana-correlato, 2007-2014, Colorado (DACDS, 2015).



Washington

La percezione del danno associato all'uso di marijuana è andata diminuendo in tutto il Paese. Secondo il NWHIDTA Marijuana Impact Report (2016), ciò si manifesta anche nei bassi numeri di consumatori che cercherebbero un trattamento per abuso di marijuana e dipendenza. I dati disponibili riguardano la popolazione maggiore di 18 anni di tutto lo Stato di Washington e sono riferiti agli accessi in trattamento per cui la marijuana viene indicata come sostanza primaria.

Nel 2010, gli accessi al trattamento per marijuana hanno rappresentato il 13% di tutti gli ingressi nello Stato di Washington. Questo valore è rimasto costante fino al 2011 ed è poi diminuito al 12% nel 2012 e nel 2013. Nel 2014, gli accessi al trattamento per marijuana hanno costituito l'11% del totale degli accessi. Da gennaio a settembre 2015, gli accessi in trattamento per marijuana hanno riguardato il 10% del totale degli accessi, cioè circa 2.871 individui (Scope, 2015 in NWHIDTA, 2016).

Figura 93 – Accessi in trattamento per marijuana, alcol e altre sostanze nello Stato di Washington, 2010-2014 (Scope, 2015 in NWHIDTA, 2016).

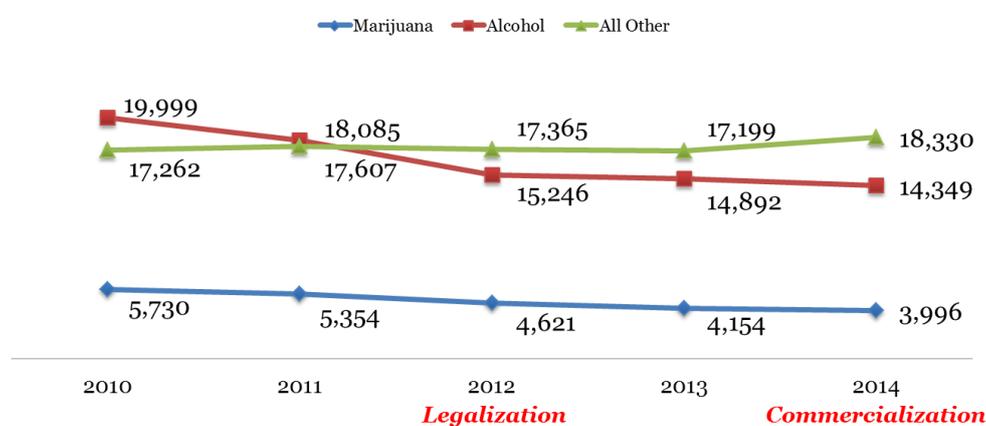
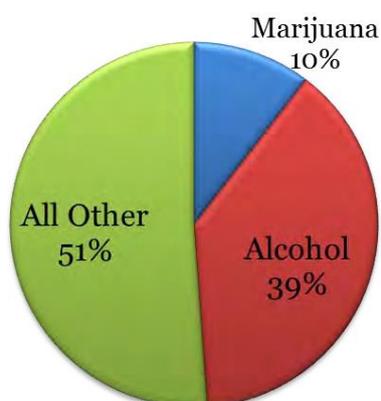


Figura 94 – Accessi in trattamento per marijuana, alcol e altre sostanze nello Stato di Washington, gennaio-settembre 2015 (Scope, 2015 in NWHIDTA, 2016).



La marijuana è stata anche riportata come la sostanza secondaria più frequente tra gli adulti in cerca di trattamento e ciò è rimasto costante dal 2010. Il dato si conferma anche per il periodo gennaio-settembre 2015 (Scope, 2015 in NWHIDTA, 2016).

Figura 95 – Sostanza secondaria nella popolazione adulta in cerca di trattamento, 2010-2014, Washington (Scope, 2015 in NWHIDTA, 2016).

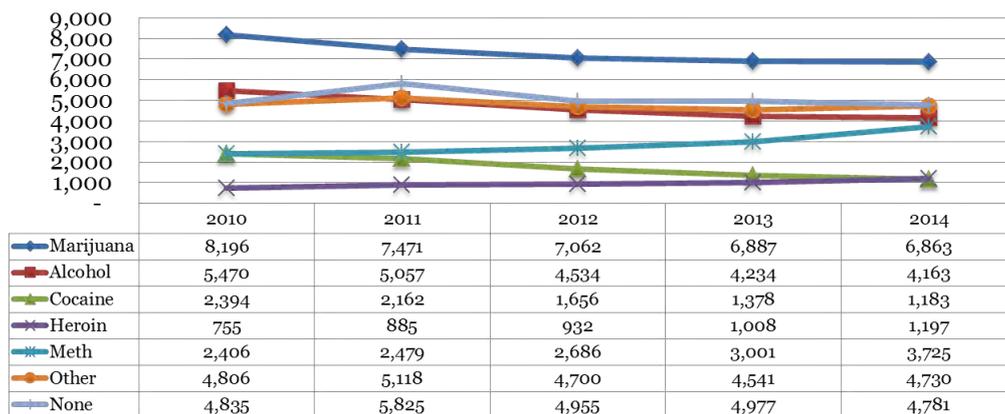
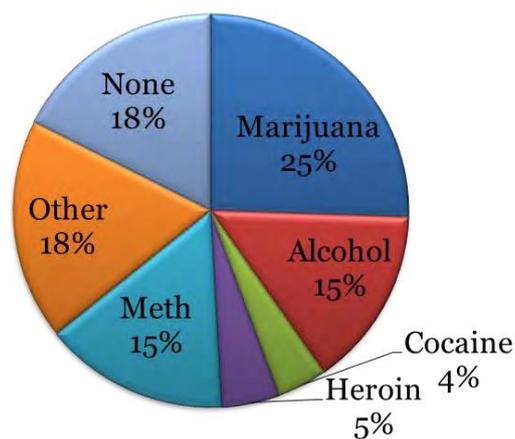


Figura 96 – Sostanza secondaria nella popolazione adulta in cerca di trattamento, gennaio-settembre 2015, Washington (Scope, 2015 in NWHIDTA, 2016).



Per Alaska e Oregon non sono disponibili dati sui trattamenti per marijuana nel periodo di interesse per questo documento.

Incidentalità stradale

Colorado

Per quanto riguarda il reato di guida sotto l'effetto di sostanze (Driving Under the Influence - DUI), è necessario premettere che negli USA non esiste un capo di imputazione che specifichi se il conducente sia in stato di alterazione per droghe oppure per alcol oppure per entrambi. Attualmente, la normativa vigente non fa distinzione tra le tre condizioni. Inoltre, non esiste un database centrale a livello federale dei risultati tossicologici. Infine, è importante ricordare che le forze dell'ordine possono scegliere di non richiedere un test tossicologico se il conducente presenta già uno stato alcolemico alterato, con una concentrazione di alcol nel sangue superiore a 0,8 g/ml.

Secondo i dati raccolti dal Colorado State Patrol (CSP), tra il 2014 ed il 2015, il numero totale di DUI è diminuito del 18% dal 2014 (5.546) al 2015 (4.546). Tra questi, i DUI per solo alcol sono diminuiti del 18% (-988). Invece, la prevalenza dei marijuana o di marijuana in combinazione con alcol o altre droghe è aumentata dal 12% di tutti i DUI nel 2014 al 15% nel 2015 (Colorado State Patrol, 2016).

Un'altra fonte di dati per lo Stato del Colorado è quella del Denver Police Department: per quanto il numero di DUI per marijuana o marijuana in combinazione sia piccolo, risulta comunque in aumento da 33 casi nel 2013 a 73 nel 2015. Nel 2014, guidare sotto l'influenza di marijuana ha rappresentato il 2,5% di tutti i reati per guida sotto l'effetto di sostanze a Denver; nel 2015, il dato è salito al 3% (Denver Police Department, 2016).

Tabella 3 – Reati per guida sotto l'effetto di sostanze a Denver, 2013-2015 (Denver Police Department, 2016).

	2013	2014	2015
DUI Total	2,896	2,619	2,532
DUID	84	129	148
Marijuana	33	66	73
Other	51	63	75

Marijuana includes marijuana alone or in combination with alcohol or other drugs.

Other includes other drugs alone or in combination with alcohol.

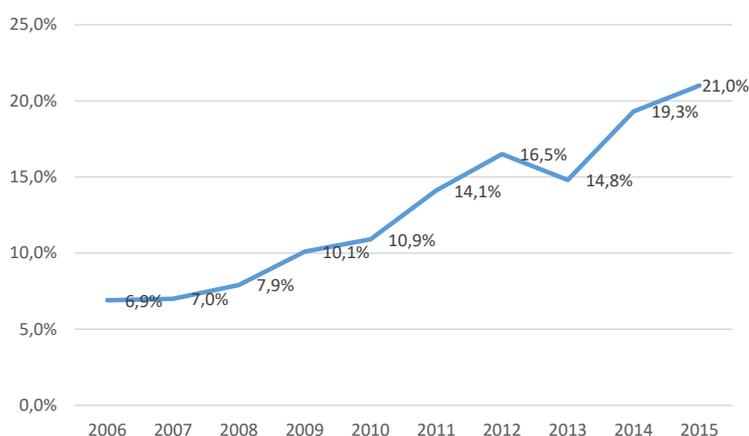
Chematox rappresenta il laboratorio privato che esegue il più ampio numero di test tossicologici in Colorado, per oltre 160 agenzie delle forze dell'ordine. Nel 2014, Chematox eseguì 4.371 test tossicologici su matrice ematica. Di questi, il 65% risultò positivo per THC. Di questi, il 67% risultò positivo con valori di Δ 9-THC superiori o uguali a 2 ng/ml, soglia utilizzata per rilevare un uso recente. Il trend di positività al THC è rimasto invariato dal 2010 al 2013 (circa il 58%) per poi salire al 65% nel 2014.

Tabella 4 – Test tossicologici per THC condotti dal laboratorio Chematox, 2009-2014 (Chematox Laboratory, 2015).

Year	Total screens	% positive cannabinoid screens	% active THC 2ng/ml or higher
2009	1,514	52%	28%
2010	2,809	58%	38%
2011	3,987	59%	49%
2012	4,263	57%	52%
2013	4,333	58%	63%
2014	4,371	65%	67%

Il numero di incidenti in cui il conducente è risultato positivo per THC solo o THC in combinazione con altre sostanze è aumentato da 55 nel 2013 a 79 nel 2014 (Colorado Department of Transportation, 2015).

Figura 97 – Percentuale di tutti gli incidenti stradali in Colorado in cui il conducente è risultato positivo per THC (Colorado Department of Transportation, 2015).



Il numero di incidenti in cui il conducente è risultato positivo per THC solo è aumentato da 23 nel 2013 a 37 nel 2014. Infine, il numero di incidenti in cui il conducente è risultato positivo per THC in combinazione con altre sostanze è anch'esso aumentato da 32 nel 2013 a 42 nel 2014. La percentuale di tutti gli incidenti in cui il conducente era positivo per THC (da solo o in combinazione), è aumentata dal 12% nel 2013 al 15% nel 2014 (Colorado Department of Transportation, 2015).

Tabella 5 – Incidenti con veicoli a motore in Colorado, secondo il risultato dei test tossicologici eseguiti sul conducente, 2013-2014 (Colorado Department of Transportation, 2015).

	2013		2014	
	N fatalities	%	N fatalities	%
Total fatalities	481	100%	488	100%
No alcohol or drugs	141	29%	153	32%
Alcohol only	78	16%	107	22%
THC only	23	5%	37	7%
THC and alcohol	18	4%	31	6%
THC and other drugs	9	2%	5	1%
THC, alcohol, and other drugs	5	1%	6	1%
Other drugs only	44	9%	27	6%
Alcohol and other drugs	20	4%	17	3%
Unknown	143	30%	105	22%

Il numero di conducenti risultati positivi per THC solo o THC in combinazione è aumentato da 47 nel 2013 a 67 nel 2014. Il numero di test positivi per THC solo è aumentato da 18 a 29. La percentuale di conducenti positivi per THC (da solo o in combinazione) è aumentata dall'8% nel 2013 al 10% nel 2014. Rimane comunque da evidenziare che non tutti i conducenti, ma solo circa la metà, viene testato per le droghe (Colorado Department of Transportation, 2015).

Tabella 6 – Conducenti coinvolti in incidenti letali in Colorado, secondo il risultato dei test tossicologici, 2013-2014 (Colorado Department of Transportation, 2015).

	2013		2014	
	N drivers	%	N drivers	%
Total drivers	627	100%	684	100%
No alcohol or drugs	150	24%	140	21%
Alcohol only	87	14%	95	14%
THC only	18	3%	29	4%
THC and alcohol	16	3%	28	4%
THC and other drugs	8	1%	5	1%
THC, alcohol, and other drugs	5	1%	5	1%
Other drugs only	36	6%	25	4%
Alcohol and other drugs	20	3%	16	2%
Unknown	287	46%	341	50%

Figura 98 – Numero dei decessi stradali marijuana-correlati, 2006-2015 (Colorado Department of Transportation, 2015).

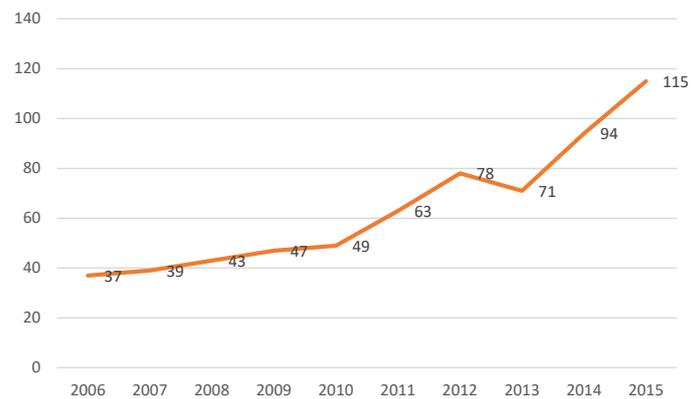
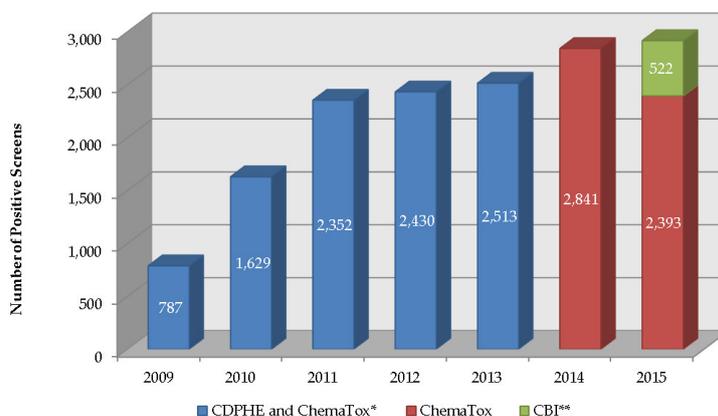


Figura 99 – Numero dei test tossicologici positivi a THC resi disponibili dal Colorado Department of Public Health and Environment, dal Chematox e dal Bureau of Investigation, 2009-2015 (Colorado Department of Public Safety, 2016).



In generale, in Colorado, i decessi per incidenti marijuana-correlati sono aumentati del 48% nel periodo 2013-2015 rispetto al periodo 2010-2012, da quando cioè l'uso di marijuana è stato legalizzato per scopi ricreativi nel 2012. Nello stesso periodo, tutti gli incidenti stradali fatali sono aumentati dell'11%. Nel 2009, i decessi per incidenti marijuana-correlati in cui erano coinvolti conducenti positivi alla marijuana rappresentavano il 10% di tutti gli incidenti stradali fatali. Nel 2015, quel valore è arrivato a 21%. Da quando l'uso ricreativo di marijuana è stato legalizzato, si è assistito ad un aumento del 67% dei conducenti positivi per marijuana coinvolti in incidenti stradali.

Sebbene nel 2015 solo il 49% dei conducenti coinvolti in incidenti è stato testato, 1 su 4 di costoro risultava positivo per marijuana. Il numero di test tossicologici positivi per THC è aumentato del 29% tra il periodo precedente (2013-2015) e quello successivo alla legalizzazione (2010-2012) (National Highway Traffic Safety Administration, 2016).

Tabella 7 – Decessi in incidente stradale con conducente positivo alla marijuana (National Highway Traffic Safety Administration, 2016).

Crash Year	Total Statewide Fatalities	Fatalities with Operators Testing Positive for Marijuana	Percentage Total Fatalities (Marijuana)
2006	535	37	6.92%
2007	554	39	7.04%
2008	548	43	7.85%
2009	465	47	10.10%
2010	450	49	10.89%
2011	447	63	14.09%
2012	472	78	16.53%
2013	481	71	14.76%
2014	488	94	19.26%
2015	547	115	21.02%

Figura 100 – Media dei decessi stradali in cui era coinvolto un conducente positivo a THC (National Highway Traffic Safety Administration, 2016 e Colorado Department of Transportation, 2015).

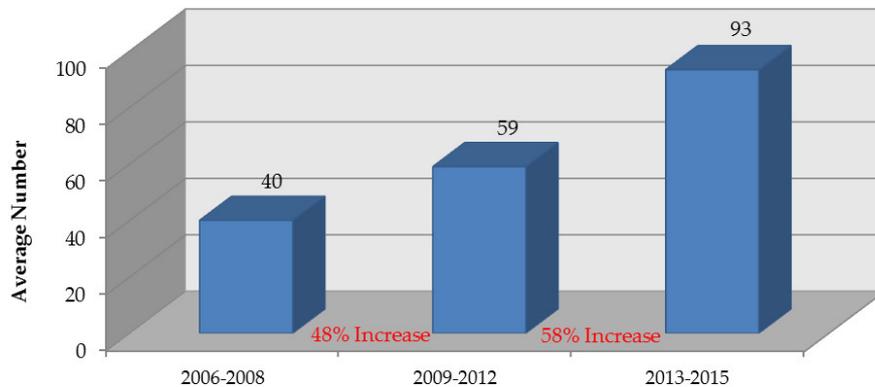
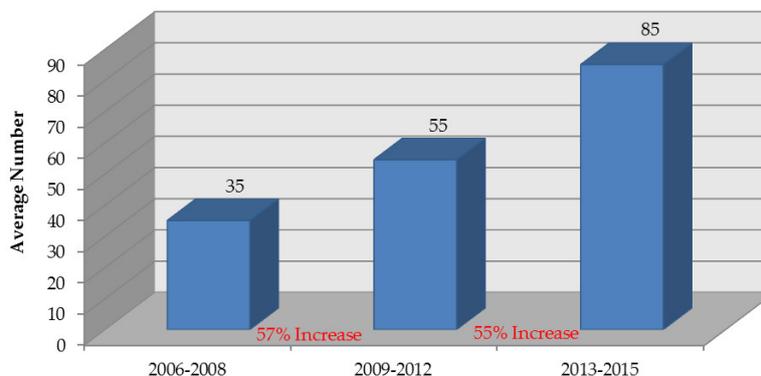


Tabella 8 – Conducenti positivi per THC ai test tossicologici coinvolti in incidenti stradali (National Highway Traffic Safety Administration, 2016 e Colorado Department of Transportation, 2015).

Crash Year	Total Operators Involved in Fatal Crashes	Operators in Fatal Crashes Testing Positive for Marijuana	Percentage of Total Operators Who Tested Positive for Marijuana
2006	795	32	4.03%
2007	866	34	3.93%
2008	782	39	4.99%
2009	718	46	6.41%
2010	652	45	6.90%
2011	648	57	8.80%
2012	732	70	9.56%
2013	702	63	8.97%
2014	765	87	11.37%
2015	871	105	12.06%

Figura 101 – Media dei conducenti positivi per THC ai test tossicologici coinvolti in incidenti stradali (National Highway Traffic Safety Administration, 2016 e Colorado Department of Transportation, 2015).



Quanto sopra riportato a livello nazionale, si è rivelato anche a livello locale nella principale città del Colorado, Denver, nella contea di Larimer. Nel primo caso, il numero di DUI che hanno visto il coinvolgimento di conducenti positivi a THC è aumentato da 32 nel 2013 a 73 nel 2015. Nel secondo caso, la percentuale di DUI che hanno visto il coinvolgimento di conducenti positivi a THC è aumentata da 54,6% a 63,2% (Denver Police Department, 2015).

Figura 102 – Numero di DUI che hanno visto il coinvolgimento di conducenti positivi a THC a Denver (Denver Police Department, 2015).

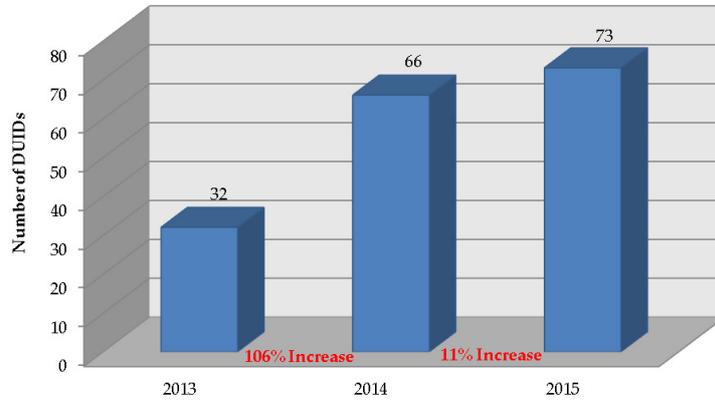
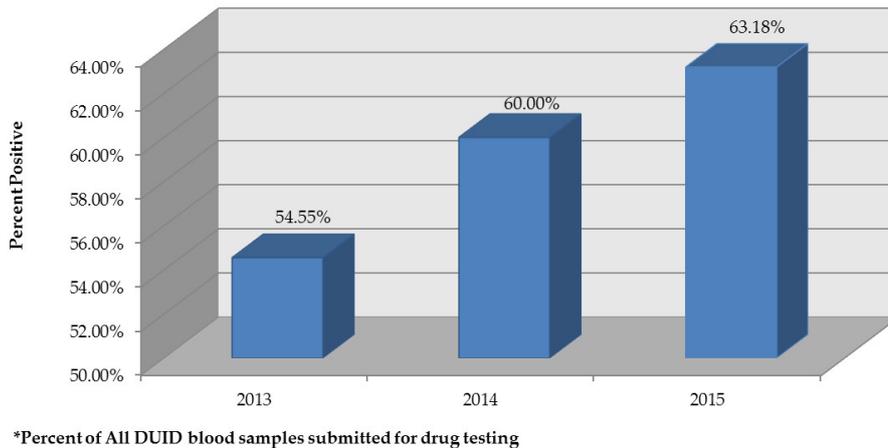


Figura 103 – Percentuale di DUI che hanno visto il coinvolgimento di conducenti positivi a THC nella contea di Larimer (Larimer County Sheriff's Office, 2016).

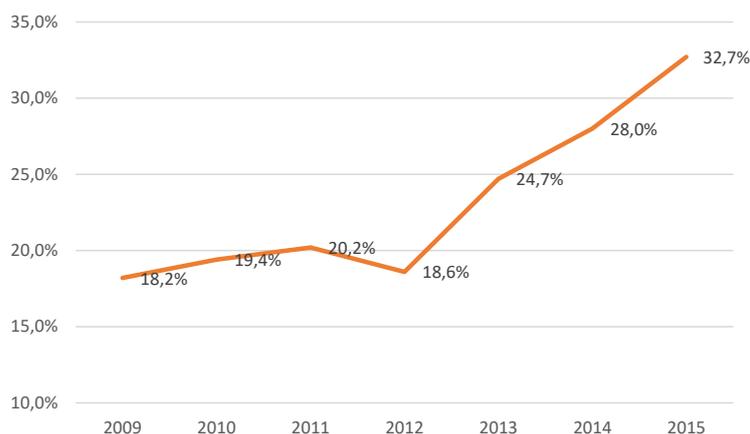


Washington

Secondo la Washington Traffic Safety Commission, la percentuale di casi di guida sotto l'effetto di sostanze (DUI) nello Stato di Washington è aumentata notevolmente dal 2012, anno della legalizzazione della marijuana a scopo ricreativo. Come si evince dal grafico sottostante, mentre nel 2012 la percentuale di DUI era del 18,6% sul totale dei conducenti controllati, nel 2015 questa

percentuale sale al 32,7%, ad indicare che 1 conducente su 3, in Oregon, guida sotto l'effetto di sostanze (Washington Traffic Safety Commission, 2016).

Figura 104 – Percentuale dei casi di guida sotto l'effetto di sostanze sul totale dei conducenti controllati, 2007-2015 (Washington Traffic Safety Commission, 2016).

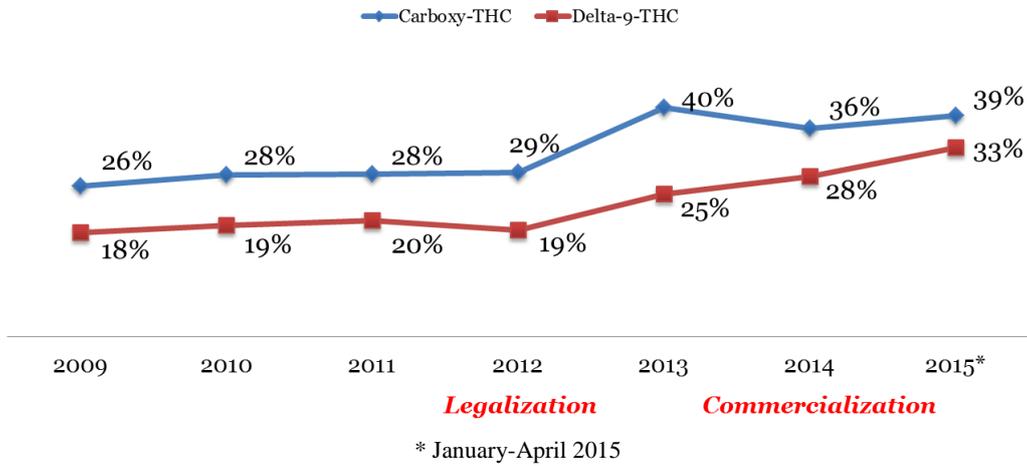


Quando lo Stato di Washington ha legalizzato la marijuana per scopi ricreativi, è stata stabilita una nuova soglia per i conducenti alla guida (DUI): secondo la nuova normativa, una persona maggiore di 21 anni può guidare con una concentrazione di THC nel sangue fino a 5 ng/ml.

Il Washington State Patrol (WSP) Toxicology Laboratory rappresenta il laboratorio di riferimento per lo Stato di Washington e riceve campioni da tutte le 39 contee.

Negli ultimi 6 anni, il numero di casi che hanno visto la presenza di THC nei DUI assegnati al WSP Toxicology lab è aumentato. Nel 2009, il THC era stato identificato nel 18% dei casi analizzati: nei primi 4 mesi del 2015, questa percentuale è salita al 33%. Dal 2012 al 2015, l'incidenza del carbossi-THC (metabolita che indica l'uso pregresso di THC) è aumentata da 34,5% a 73,7%. In pratica, i dati dei primi mesi del 2015, da soli, superano i valori di tutto il 2014. Nel 2015, il carbossi-THC è aumentato del 3% e il THC è aumentato del 5% (WSP, 2015).

Figura 105 – Percentuale di tutti i casi di guida positivi per marijuana, 2009-2015, Washington (WSP, 2015).



Nel 2011, un anno prima della legalizzazione, la concentrazione media di THC era al di sopra della soglia di 5 ng/ml. La concentrazione media, quindi, aumentò ad 8 ng/ml nel 2012. Nei primi 4 mesi del 2015, la concentrazione media di THC ha raggiunto livelli ancora superiori, attestandosi su 6,3 ng/ml. Anche l'intervallo di concentrazione del THC è aumentato. Nel 2012, la concentrazione maggiore era stata di 90 ng/ml, rispetto a 58 ng/ml nel 2011. Nel 2014, la concentrazione maggiore è stata di 100 ng/ml (WSP, 2015).

Tabella 9 – Riassunto delle concentrazioni ematiche di THC nei casi DUI, 2011-2015 (WSP, 2015).

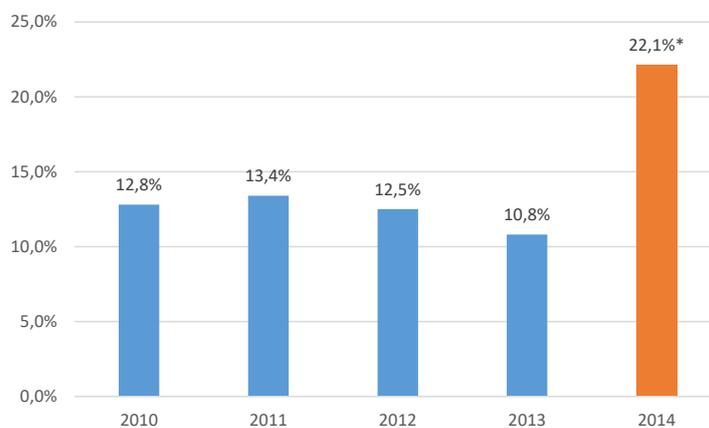
Year	# Cases Positive for Delta9-THC	THC Concentration Range	Average THC Concentration
2011	1,036	1-58 ng/mL	6.4 ng/mL
2012	988	1-90 ng/mL	8.0 ng/mL
2013	1,362	2-77 ng/mL	7.2 ng/mL
2014	1,759	1-100 ng/mL	6.1 ng/mL
2015*	736	1-62 ng/mL	6.3 ng/mL

Nello Stato di Washington, il 10% dei conducenti coinvolti in incidenti stradali con esito fatale tra il 2010 ed il 2014 è risultato positivo ad un uso recente di marijuana. La percentuale poi duplica tra il 2013 ed il 2014 considerando i conducenti che

avevano consumato la sostanza poche ore prima dell'incidente (Foundation for Traffic Safety, 2015).

Nel 2013, nello Stato di Washington sono stati registrati 436 incidenti fatali. In 40 casi, il conducente ha riportato un test tossicologico positivo per THC (9%). Nel 2013, gli incidenti fatali sono stati 462: il conducente ha riportato un test tossicologico positivo per THC in 85 casi (18%) (Foundation for Traffic Safety, 2015).

Figura 106 – Percentuale degli incidenti stradali avvenuti nello Stato di Washington in cui il conducente è risultato positivo per THC, 2010-2014 (Foundation for Traffic Safety, 2015).



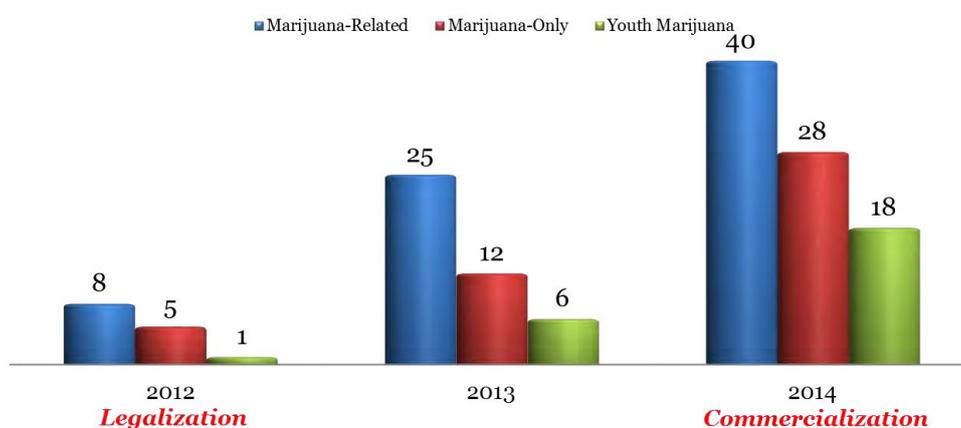
* Nel 2014 è stata autorizzata la vendita di marijuana a scopo ricreativo.

Secondo il Direttore della Washington Traffic Safety Commission, Dr Staci Hoff, il numero di incidenti stradali che hanno visto il coinvolgimento di marijuana è rimasto stabile per anni ma dal 2014 questo dato è in forte aumento (Young B, 2015). Il numero di conducenti con THC nel sangue coinvolti in incidenti stradali dall'esito infausto è aumentato del 122,2% dal 2010 al 2014. È stato registrato un aumento del 400% dei DUI marijuana-correlati tra il 2012 ed il 2014, ovvero dopo la legalizzazione della marijuana per scopo ricreativo. Anche i DUI correlati alla sola marijuana sono aumentati: la Washington State Traffic Safety Commission ha infatti registrato un incremento di questo tipo di reato del 460% dal 2012 al 2014 (Washington Traffic Safety Commission, 2016).

Un'ulteriore fonte di informazioni proviene dal Dipartimento di Polizia della Spokane Valley, ubicata nella zona Est dello Stato di Washington. Da qui provengono dati sui casi di DUI che hanno visto il coinvolgimento di marijuana dal 2012 al 2014.

Il numero di DUI marijuana-correlati è andato crescendo da quando il Dipartimento ha iniziato a raccogliere i dati. Mentre nel 2012 il numero di DUI marijuana-correlati era stato di 8, nel 2014 il numero è arrivato a 40. Anche il numero di DUI correlati all'uso di sola marijuana è andato aumentando dal 2012, con un aumento del 460% nel 2014. Il fenomeno si conferma anche tra la popolazione giovanile minore di 21 anni: mentre nel 2012, il Dipartimento aveva registrato un solo caso di DUI marijuana-correlato tra i giovani, nel 2014 questo numero è aumentato a 18 (Spokane Valley Police Department, 2015).

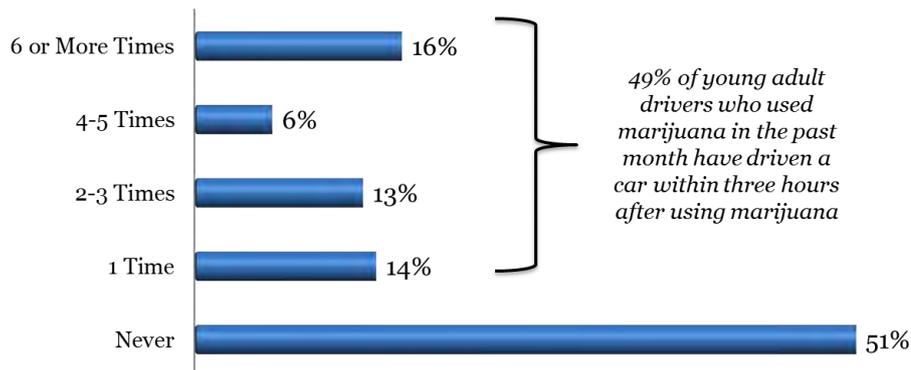
Figura 107 – DUI marijuana-correlati registrati dal Dipartimento di Polizia della Spokane Valley, 2012-2014, Washington (Spokane Valley Police Department, 2015).



Secondo l'indagine YAHS del 2015, il 16% dei giovani adulti ha riferito di essersi messo alla guida sotto l'influenza di marijuana almeno 6 volte negli ultimi 30 giorni. In totale, il 49% dei conducenti giovani adulti che ha usato marijuana negli ultimi 30 giorni aveva guidato una macchina entro 3 ore dall'uso (YAHS, 2015). Una persona ogni 5 della popolazione 15-16 anni ha riferito di essere stato in macchina con qualcuno che aveva fumato marijuana. Il valore arriva a una persona su quattro nella popolazione 17-18 anni. Inoltre, il 9% degli studenti del 10° grade (15-16 anni) ed il 17% degli studenti del 12° grade (17-18 anni) hanno ammesso di

aver guidato entro 3 ore dall'assunzione di marijuana. In paragone, il 5% degli studenti del 10° grade (15-16 anni) ed il 9% degli studenti del 12° grade (17-18 anni) hanno ammesso di aver guidato dopo aver consumato alcol (YAHS, 2015).

Figura 108 – Frequenza di guida dopo l'uso di marijuana nella popolazione 18-25 nello Stato di Washington (YAHS, 2015).

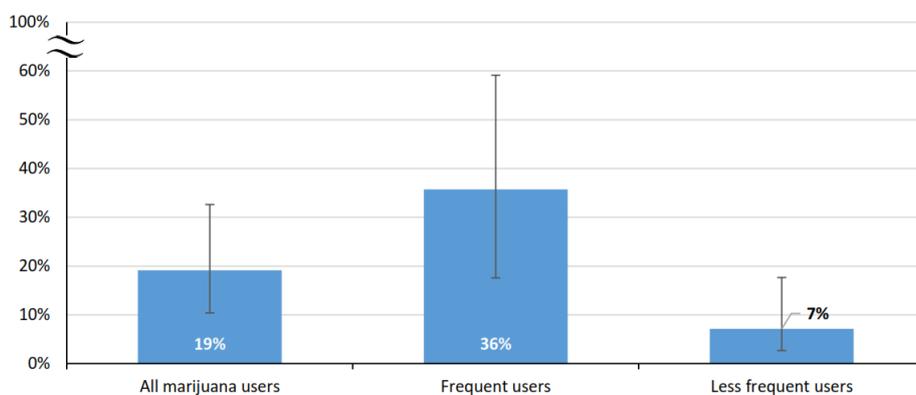


Non sono disponibili dati sull'incidentalità stradale marijuana-correlata in Alaska per il periodo di interesse per questa ricerca.

Oregon

Nel BRFSS 2014, agli adulti che avevano usato marijuana negli ultimi 30 giorni era stato chiesto se, nell'ultimo anno, avessero mai guidato entro 3 ore dall'uso di marijuana. Come mostrato nella figura sottostante, circa il 19% degli intervistati aveva risposto affermativamente. I consumatori frequenti (almeno 20 giorni negli ultimi 30 giorni) hanno risposto con maggior frequenza (36%) rispetto ai consumatori meno frequenti (7%).

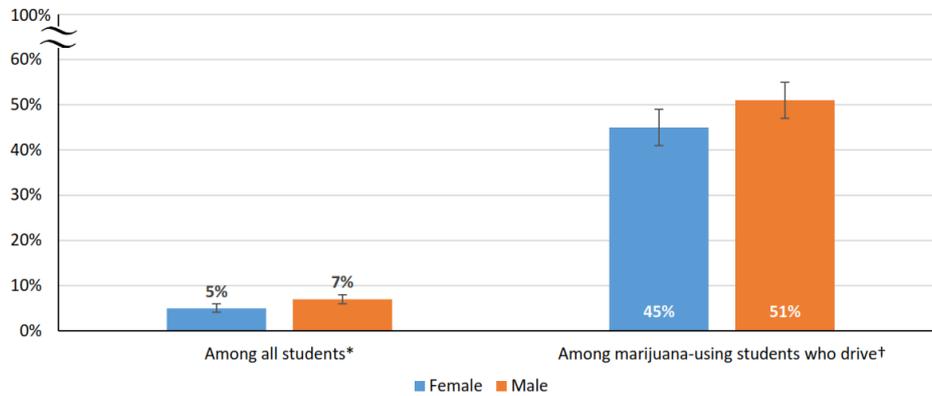
Figura 109 – Consumatori di marijuana alla guida entro 3 ore dall'uso della sostanza, Oregon, 2014 (O-BRFSS, 2014).



Error bars (I) indicate 95% confidence intervals

L'indagine ha chiesto anche agli studenti 17enni, quante volte si fossero messi alla guida di un veicolo (ciclomotore) nelle tre ore successive al consumo. Una delle opzioni di risposta era "Non ho guidato negli ultimi 30 giorni". I giovani che hanno fornito tutte le altre opzioni di risposta sono stati classificati in "studenti che guidano" (OHT, 2016). I risultati hanno evidenziato che tra tutti i 13enni, circa il 5% delle femmine ed il 7% dei maschi aveva guidato entro 3 ore dal consumo di marijuana negli ultimi 30 giorni. Circa un terzo di tutti i 13enni ha riferito di aver guidato nell'ultimo mese. Considerati coloro che, in questo gruppo, avevano sia guidato sia assunto cannabis, il 51% dei maschi ed il 45% delle femmine si era messo alla guida entro 3 ore dal consumo della sostanza (OHT, 2016).

Figura 110 – Guida di un veicolo entro 3 ore dall'assunzione di cannabis, popolazione 17enni, Oregon (OHT, 2016).



* All students includes all 11th-graders, regardless of whether or not they use marijuana.

Error bars (I) indicate 95% confidence intervals

Non sono disponibili dati sull'incidentalità stradale marijuana-correlata in Oregon per il periodo di interesse per questa ricerca.

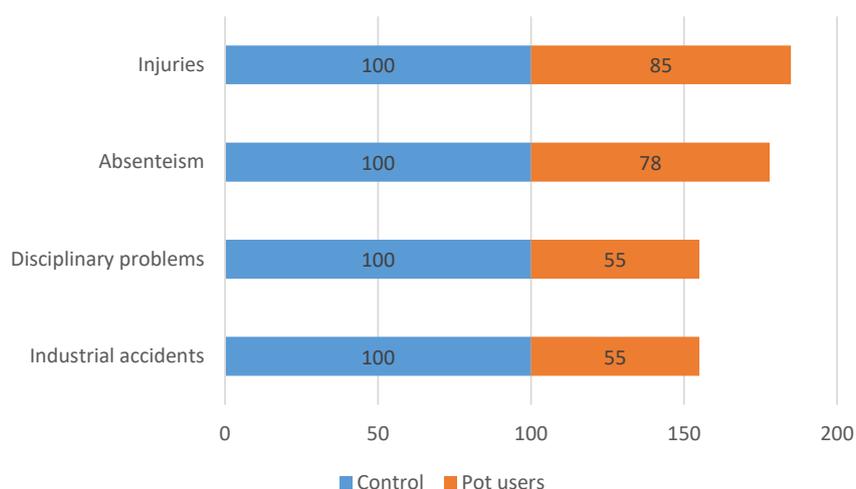
Lavoratori con mansioni a rischio

La legalizzazione della marijuana ha anche determinato delle conseguenze nell'ambito delle aziende. Così come negli Stati in cui è stato legalizzato l'uso di marijuana per scopi ricreativi è aumentato l'uso della sostanza, così tale uso è aumentato anche tra i lavoratori (Quest Diagnostic, 2016). Varie imprese del Colorado sostengono che, dopo la legalizzazione, hanno dovuto cominciare ad assumere lavoratori provenienti da altri Stati, diversi dal Colorado, per trovare qualcuno in grado di passare i test di screening pre-assunzione (SAM, 2016).

I dati provenienti dalla Quest Diagnostic, che analizza i risultati di milioni di drug test eseguiti sul posto di lavoro ogni anno, hanno recentemente riportato un aumento del 43% dei risultati positivi per THC dal 2013 al 2015 (e un aumento del 178% dal 2011 al 2015). Il medesimo studio indica anche che dopo anni di declino generale dell'uso di droghe sul posto di lavoro, negli ultimi 3 anni si è assistito ad un ripresa (Quest Diagnostic, 2016).

Per altro, come evidenziato da Zwerling C e colleghi già nel 1990, la positività alle droghe sul luogo di lavoro da parte dei lavoratori, in particolare per marijuana, porta ad un aumento degli incidenti professionali, dell'assenteismo e dei problemi disciplinari (Zwerling C at al., 1990).

Figura 111 – Problemi riscontrati dai datori di lavoro con i dipendenti che fanno uso di marijuana, 1990 (Zwerling C at al., 1990).



Per quanto riguarda il tasso di incidenti fatali e non fatali sul lavoro, attraverso il US Department of Labour è stato possibile recuperare i dati per gli Stati di Washington, Alaska e Oregon nel periodo 2013-2015. In questi tre anni, a Washington il tasso di incidenti non fatali è diminuito da 4,9 nel 2013, a 4,7 nel 2014 a 4,5 nel 2015. Invece, il tasso di incidenti fatali è aumentato dall'1,7 nel 2013 a 2,7 nel 2014 per poi arrivare a 2,1 nel 2015. In Alaska, mentre il tasso di incidentalità non fatale è rimasto pressoché stabile, il tasso di incidentalità fatale è diminuito passando dal 7,9 nel 2013 a 4,1 nel 2015. Infine, per l'Oregon sono disponibili solo i dati sui tassi di incidentalità non fatale sul posto di lavoro: dai dati si evince che il tasso è rimasto pressoché stabile nei 3 anni considerati.

Figura 112 – Tassi di incidenti non fatali sul lavoro negli Stati di Washington, Alaska e Oregon (Washington Department of Labor & Industries, 2013, 2014, 2015; Alaska Department of Labor and Workforce, 2013, 2014, 2015; Oregon Department of Consumer and Business Services, 2013, 2014, 2015).

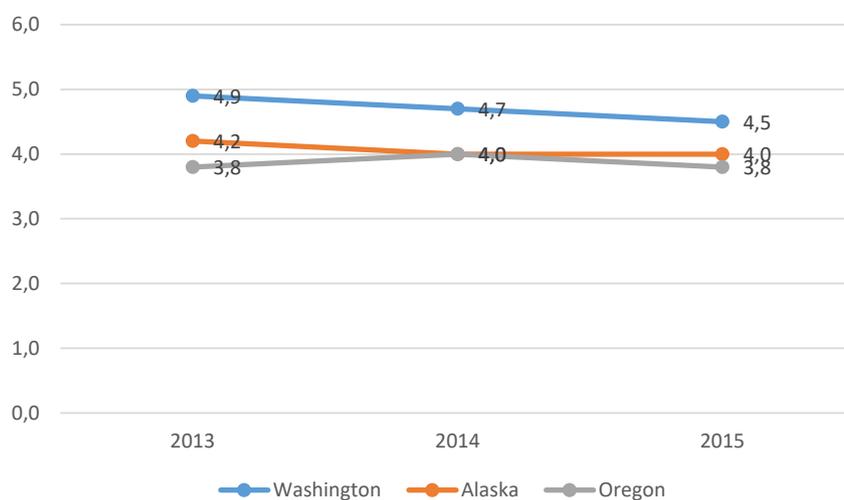
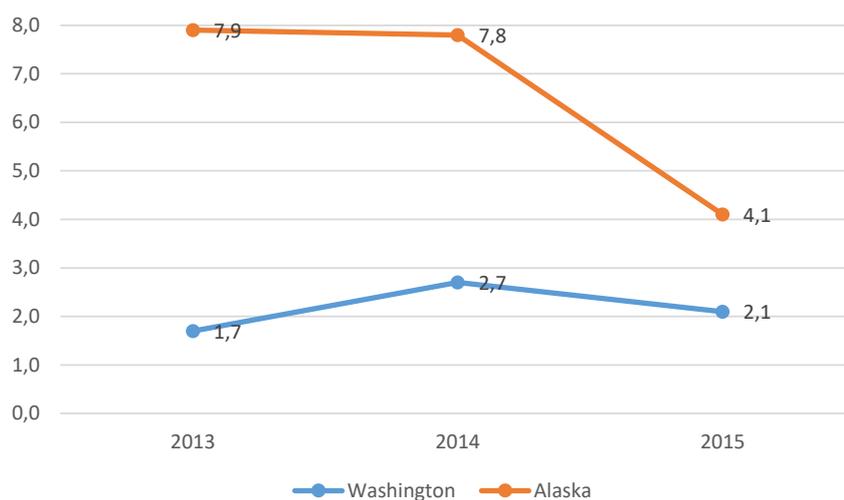


Figura 113 – Tassi di incidentali fatali sul lavoro negli Stati di Washington e Alaska (Washington Department of Labor & Industries, 2013, 2014, 2015; Alaska Department of Labor and Workforce, 2013, 2014, 2015). Dati per l’Oregon non disponibili.



Scolarità

Secondo il Colorado Department of Education, il tasso di dispersione scolastica, in Colorado, è aumentato dal biennio 2013-2014 al biennio 2014-2015, passando da un tasso del 10,546 ad un tasso di 11,114, cioè un aumento del 5% (Colorado Department of Education, 2016a).

Figura 114 – Tasso di dispersione scolastica in Colorado, 2012-2015 (Colorado Department of Education, 2016a).

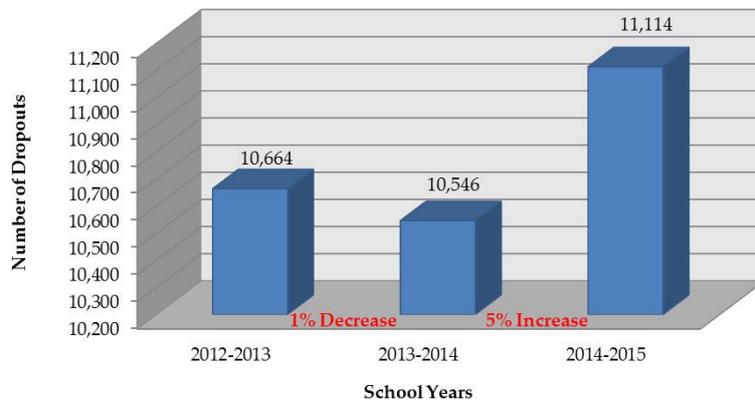


Figura 115 – Percentuale delle sospensioni/espulsioni droga correlate in Colorado, 2004-2014 (Colorado Department of Education, 2016b).

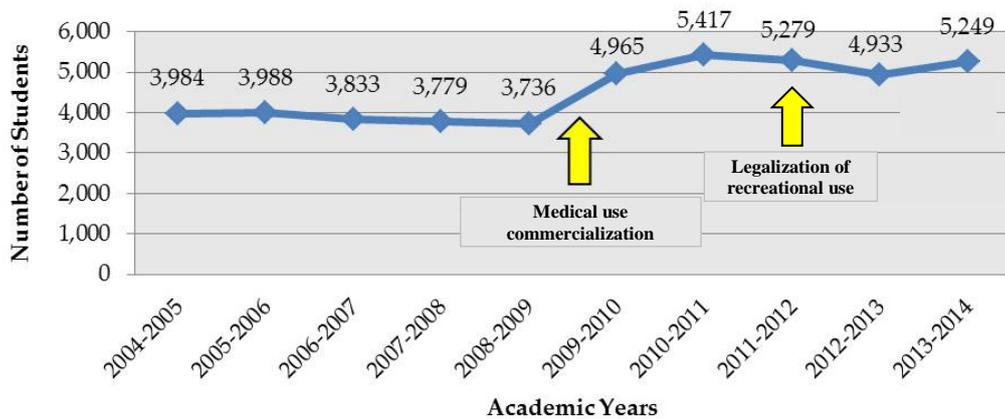


Figura 116 – Percentuale del totale delle sospensioni in Colorado, 2004-2014 (Colorado Department of Education, 2016b).

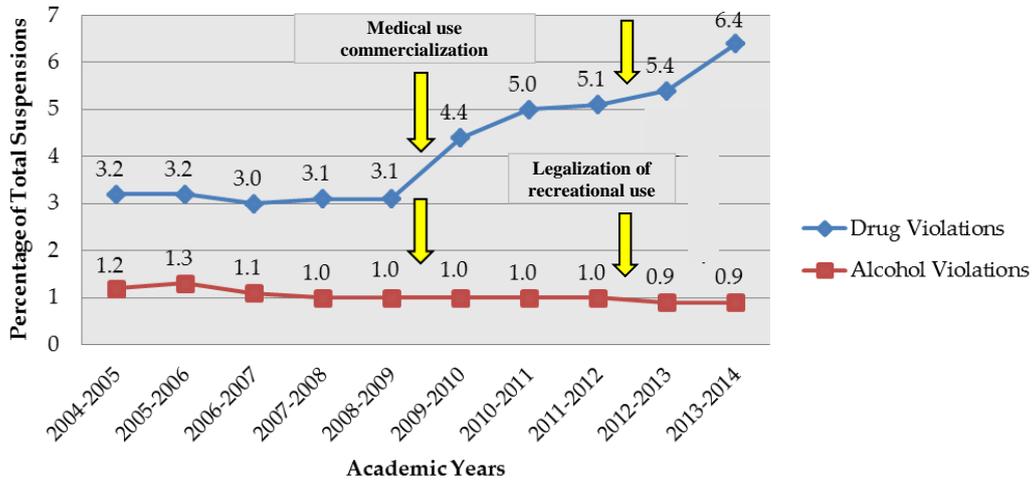


Figura 117 – Percentuale del totale delle espulsioni in Colorado, 2004-2014 (Colorado Department of Education, 2016b).

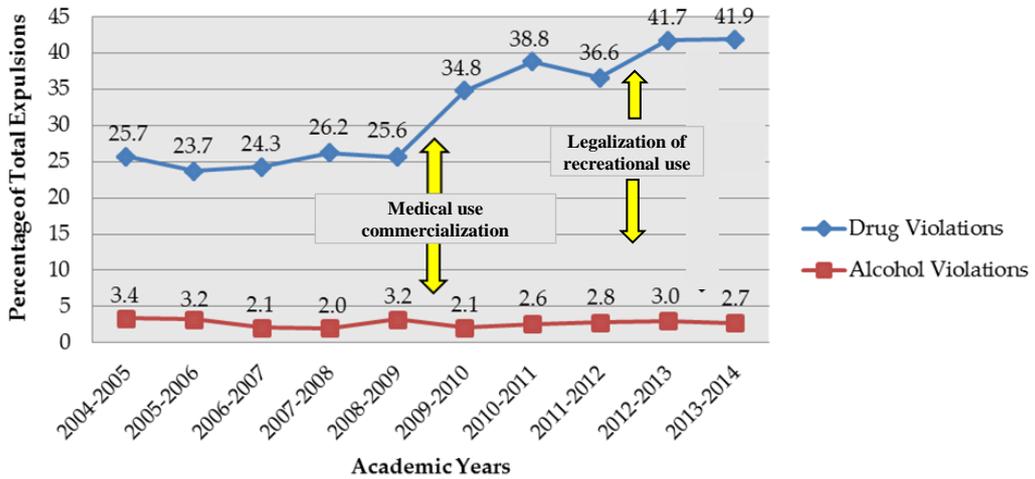
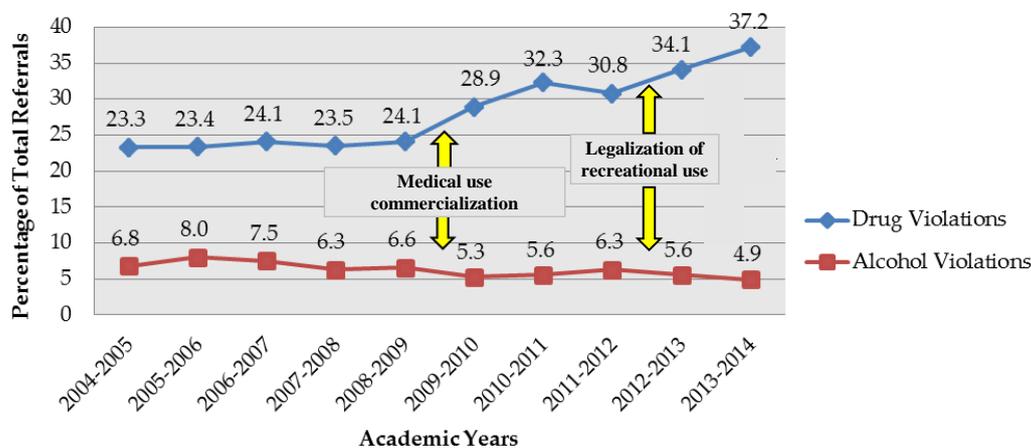


Figura 118 – Percentuale del totale delle segnalazioni alle Forze dell'Ordine in Colorado, 2004-2014 (Colorado Department of Education, 2016b).



Nel mese di giugno 2016, in Colorado, 103 dirigenti scolastici hanno partecipato ad un sondaggio riguardante la marijuana nelle scuole, promosso dalla Colorado Association of School Resource Officers (CASRO). La maggior parte dei dirigenti proveniva da scuole superiori con una media di mandato di sei anni. È stato chiesto il loro parere professionale su alcune domande di seguito riportate (Colorado Association of School Resource Officer, 2016).

Dal momento che l'uso ricreativo di marijuana è stato legalizzato, quale impatto ha rilevato sugli incidenti marijuana-correlati avvenuti nella sua scuola?

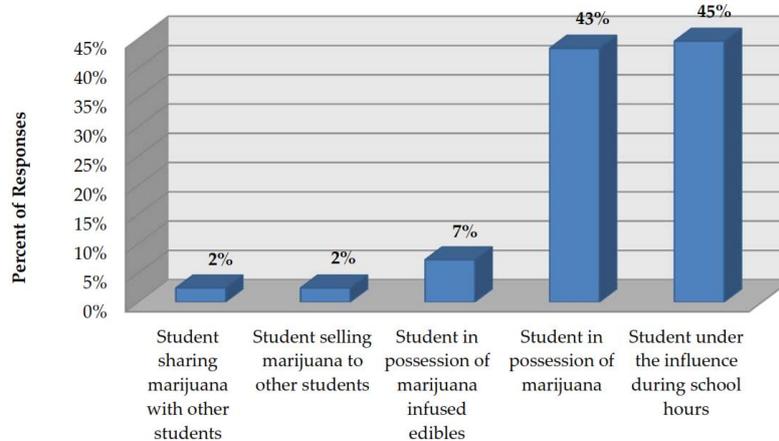
- 82% ha segnalato un aumento degli incidenti
- 12% non ha riferito alcun cambiamento
- 6% ha registrato una diminuzione degli incidenti

Quali sono state le infrazioni marijuana-correlate più frequenti da parte degli studenti?

- 45% ha riferito di aver avuto studenti sotto l'influenza di marijuana durante l'orario scolastico
- 43% ha riferito di aver avuto studenti in possesso di marijuana
- 7% ha segnalato di aver avuto studenti in possesso di commestibili o infusi a base di marijuana

- 2% ha riferito di aver avuto studenti che vendevano marijuana ad altri studenti
- 2% ha riferito di aver avuto studenti che condividevano marijuana con altri studenti

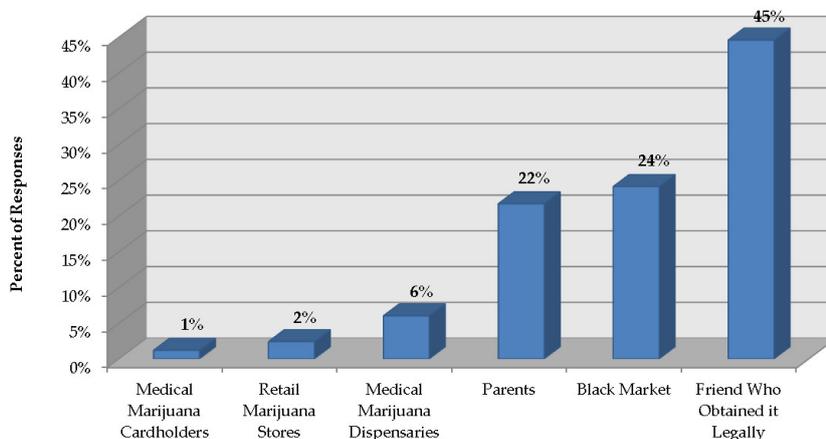
Figura 119 - Infrazioni marijuana-correlate più frequenti da parte degli studenti delle scuole superiori del Colorado, 2016 (Colorado Association of School Resource Officers, 2016 e Rocky Mountain HIDTA, 2016).



Da dove gli studenti prendono la marijuana?

- 45% ha riferito che la prendono da amici che l'hanno ottenuto legalmente
- 24% ha riferito che la prendono dal mercato nero
- 22% ha riferito che la prendono dai loro genitori
- 6% ha riferito che la prendono dai dispensari di marijuana per uso medico
- 2% ha riferito che la prendono dai negozi di vendita al dettaglio di marijuana
- 1% ha riferito che la prendono dai titolari delle autorizzazioni per l'acquisto e l'uso di marijuana a scopo medico

Figura 120 – Fonti di approvvigionamento della marijuana per gli studenti delle scuole superiori del Colorado, 2016 (Colorado Association of School Resource Officers, 2016; Rocky Mountain HIDTA, 2016).

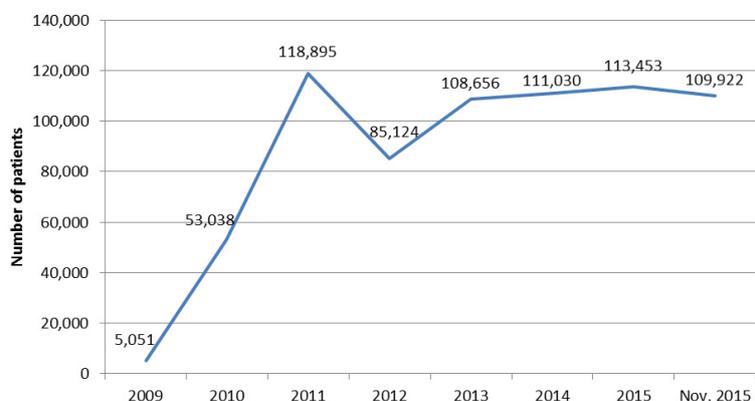


Marijuana per uso medico

Colorado

Il numero di titolari della carta per l'acquisto di marijuana per uso medico ha iniziato ad aumentare nel 2009, dopo che la commercializzazione ne è stata autorizzata. Dal 2009 al 2011, oltre 113.000 titolari di carta per la marijuana sono stati aggiunti al registro dello Stato. Il numero di titolari è rimasto stabile dal 2011 al 2013, attestandosi intorno ai 111.000 soggetti (Colorado Department of Public Health and Environment, 2015).

Figura 121 – Numero dei titolari della carta per l’acquisto di marijuana per uso medico, 2009 – novembre 2015, Colorado (Colorado Department of Public Health and Environment, 2015).



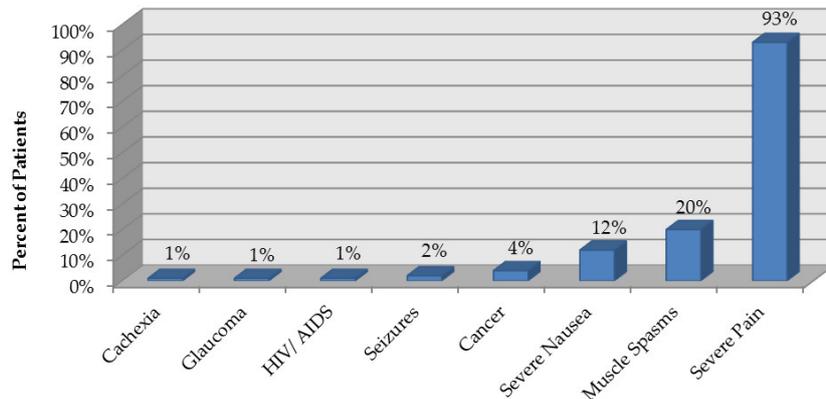
A novembre 2015, i registrati erano 109.922. L’età media dei titolari della carta è 42,5 anni. La maggior parte è di sesso maschile (65%) con un età media di 41,4 anni, mentre l’età media delle donne (35%) è 45 anni. Le ragioni per l’acquisto della marijuana sono il dolore forte (93%), spasmi muscolari (20%) e forte nausea (12%). Un titolare della carta può indicare più ragioni per l’acquisto (Colorado Department of Public Health and Environment, 2015).

Tabella 10 – Caratteristiche dei titolari della carta per l’acquisto di marijuana a scopo medico, 2015 (Colorado Department of Public Health and Environment, 2015).

Patient characteristics	N	%
Total	109,922	100.0%
Gender		
Male	71,339	64.9%
Female	38,583	35.1%
Age group		
0-10	241	<1%
11-17	137	<1%
18-20	5,508	5.0%
21-30	25,451	23.2%
31-40	22,635	20.6%
41-50	17,517	15.9%
51-60	20,348	18.5%
61-70	15,135	13.8%
71 and older	2,942	2.7%
Reported condition^a		
Cachexia	965	<1%
Cancer	3,926	3.6%
Glaucoma	1,290	1.2%
HIV/AIDS	612	<1%
Muscle spasms	21,526	19.6%
Seizures	2,585	2.4%
Severe nausea	12,599	11.5%
Severe pain	102,121	92.9%

^aDoes not sum to 100% because patients may report more than one debilitating medical condition.

Figura 122 – Principali ragioni per l’acquisto di marijuana da parte dei titolari della carta, 2015, Colorado (Colorado Department of Public Health and Environment, 2015).



Non sono disponibili dati sui titolari della marijuana card per lo Stato di Washington.

Risulta comunque difficile interpretare il dato sugli effettivi utilizzatori della marijuana a scopo medico. Infatti, in letteratura è riportato che non è infrequente che alcuni soggetti, soprattutto i più giovani, affermino di necessitare della

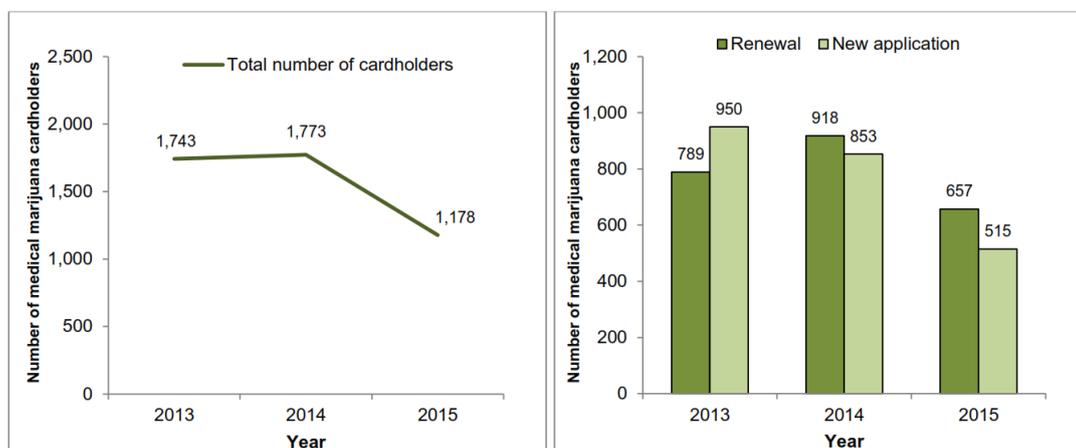
marijuana per scopi medici ma, in realtà, la sostanza viene utilizzata per scopo ricreativo, e non per trattare eventuali dolori o emicranie (Boyd CJ et al., 2015; Lankenau SE et al., 2014) o eventuali stati ansiosi (Nussbaum AM et al., 2015). Del resto, lo stesso Van Gerpen S (2015) sostiene che *“negli Stati che hanno legalizzato la marijuana per uso medico, il “misuso” è il problema principale”* soprattutto tra i più giovani. Risulta infatti che, in questi Stati, il 34% dei giovani di 17-18 anni si sia procurato la marijuana a scopo ricreativo da persone che l’avevano ottenuta per scopi medici, attraverso una regolare prescrizione (Van Gerpen S et al., 2015).

Alaska

Secondo l’Alaska Medical Marijuana Registry, il numero di titolari della carta per l’acquisto di marijuana a scopo medico è diminuito dal 2014, anno della legalizzazione della sostanza per scopi ricreativi. Il numero di possessori della carta, infatti, risulta passato da 1.773 nel 2014 a 1.178 nel 2015, con una diminuzione di circa il 34%. Guardando poi alla differenza tra titolari nuovi e rinnovi, entrambi sono diminuiti tra il 2014 ed il 2015, ma in maniera più marcata sono diminuiti i nuovi titolari (Alaska Medical Marijuana Registry, 2016).

Questo fenomeno, al contrario di quanto avvenuto in Colorado, potrebbe essere interpretato non tanto come una diminuzione reale dei consumatori ma come una diversa modalità di approvvigionamento della marijuana che, probabilmente, predilige e sfrutta la coltivazione domestica della marijuana, evitando quindi la registrazione per ottenere la marijuana card e dover recarsi ai dispensari.

Figura 123 – Numero di titolari della carta per l’acquisto di marijuana a scopo medico, per anno e status della domanda, 2013-2015, Alaska (Alaska Medical Marijuana Registry, 2016).

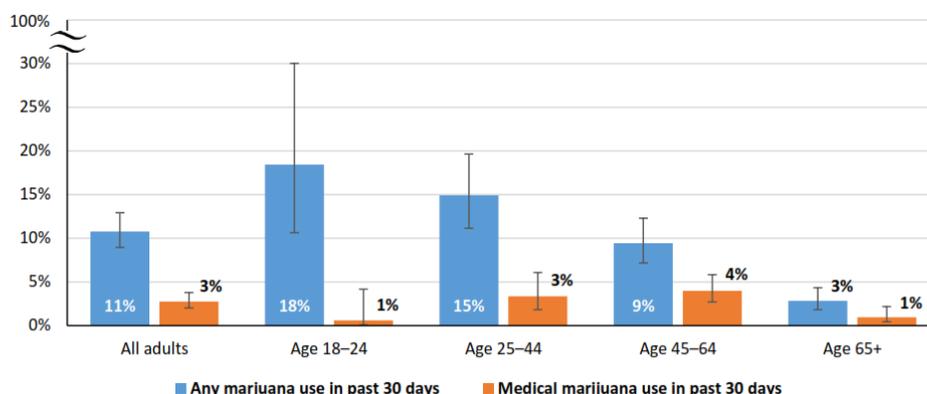


Oregon

Attraverso l’Oregon Behavioral Risk Factor Surveillance System, è stato possibile indagare l’uso corrente (almeno una volta negli ultimi 30 giorni) di marijuana a scopo medico tra la popolazione. L’indagine del 2014 ha quindi chiesto agli intervistati per quanti giorni, negli ultimi 30 giorni, avessero usato marijuana dietro prescrizione medica per un problema di tipo sanitario.

Come riportato nella figura sottostante, il 3% degli adulti ha riportato un uso corrente di marijuana per scopo medico, che costituiscono quindi meno di un terzo del totale dei facenti uso. I giovani adulti (18-24 anni) usano marijuana per scopo medico in pochi casi: l’uso principale rimane quello ricreativo (BRFSS, 2014).

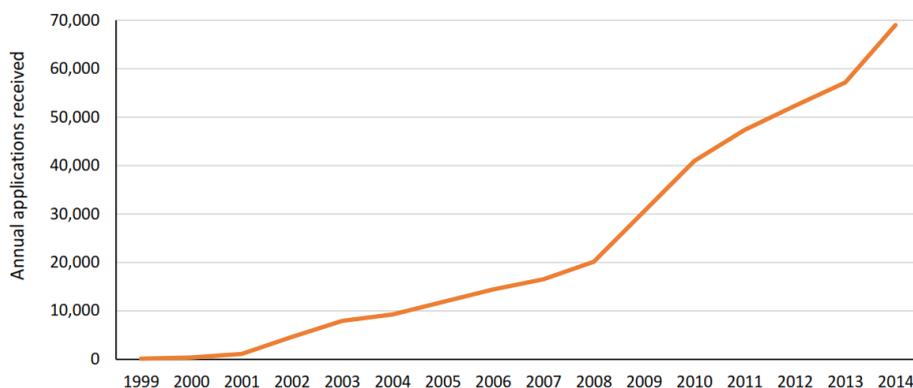
Figura 124 – Uso di marijuana per qualsiasi scopo e a scopo medico negli ultimi 30 giorni, popolazione > 18 anni, 2014, Oregon (BRFSS, 2014).



L'Oregon Medical Marijuana Program ha registrato un notevole incremento delle domande per il conseguimento della carta per l'acquisto di marijuana a scopo medico, passando da 118 domande nel 1999 al 69.062 domande nel 2014. La maggior parte delle domande vengono approvate. Dal 2001, una media del 4% delle domande non sono state approvate a causa della mancanza della documentazione necessaria.

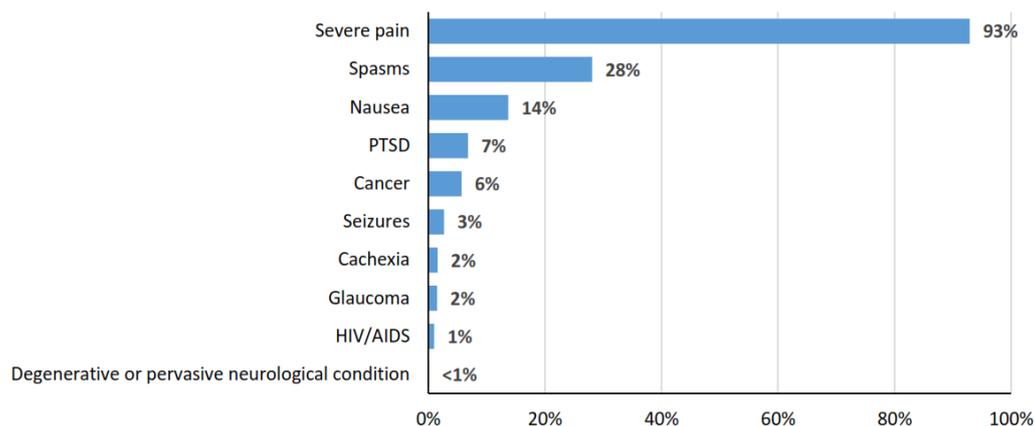
Secondo i dati dell'Oregon Medical Marijuana Program, ad ottobre 2015 i pazienti registrati in Oregon autorizzati ad utilizzare marijuana a scopo medico erano 78.045; i dispensari di marijuana ad uso medico erano 37.017, i coltivatori di marijuana a scopo medico erano 48.699 e i medici che prescrivevano marijuana ai propri pazienti erano 1.705 (Oregon Medical Marijuana Program, 2015).

Figura 125 – Numero delle domande per il conseguimento della carta per l’acquisto di marijuana a scopo medico in Oregon, 1999-2014 (Oregon Medical Marijuana Program, 2015).



Le principali condizioni mediche per cui la marijuana viene prescritta sono il forte dolore (93%), seguito dagli spasmi muscolari (28%) e la nausea (14%). In misura minore i disturbi da stress post traumatico, il tumore, le convulsioni, il glaucoma, ecc. (Oregon Medical Marijuana Program, 2015).

Figura 126 – Ragioni per l’assunzione di marijuana a scopo medico tra i pazienti in Oregon, 2015 (Oregon Medical Marijuana Program, 2015).



Criminalità

Colorado

Arresti e reati

I dati relativi agli arresti ed ai reati marijuana-correlati per il periodo 2012-2014 sono stati ottenuti dal database del Colorado Bureau of Investigation (CBI) National Incident-Based Reporting System (NIBRS). Il database NIBRS contiene informazioni dettagliate sugli arresti e i reati che il precedente sistema di reporting non consentiva. Il Colorado si è adeguato completamente all’NIBRS nel 2012 e ciò limita gli anni di dati disponibili per questo rapporto.

Il numero totale di arresti per marijuana è diminuito del 46% tra il 2012 e il 2014, da 12.894 a 7.004. Gli arresti per possesso di marijuana, che costituiscono la maggior parte di tutti gli arresti per marijuana, erano quasi dimezzati (-47%). Gli arresti per vendita di marijuana sono diminuiti del 24%, mentre gli arresti per la produzione di marijuana non sono mutati sensibilmente (-2%). Gli arresti per marijuana non specificati, cioè quelli il cui motivo specifico non è stato riportato dalle forze dell’ordine, è sceso del 42%. Considerando tutti gli arresti in Colorado, la marijuana è stata responsabile per il 6% di tutti gli arresti nel 2012 e del 3% nel 2014.

C’è stata una riduzione del 78% negli arresti tra le persone maggiori di 21 anni, per i quali il possesso di marijuana è ora legale. Ciò a fronte di una riduzione del 33% del gruppo 18-20 anni che può possedere legalmente marijuana, se in possesso di una marijuana card. I giovani di età compresa tra 10 e 17 anni hanno mostrato un aumento del 5% nel numero di arresti per marijuana. Nel 2014, i minori hanno rappresentato quasi la metà (49%) di tutti gli arresti per marijuana rispetto al 25% nel 2012 (CBI – NIBRS, 2015).

Tabella 11 – Arresti per marijuana in Colorado 2012-2014 (CBI – NIBRS, 2015).

	Total marijuana arrests				Marijuana arrests per 100,000 population			
	2012	2013	2014	% change 2012-2014	2012	2013	2014	% change 2012-2014
Total	12,894	6,502	7,004	-46%	249	123	131	-47%
Arrest type								
Possession	11,370	5,435	5,998	-47%	219	103	112	-49%
Unspecified	1,038	726	600	-42%	20	14	11	-44%
Sales	301	225	230	-24%	6	4	4	-26%
Production	179	111	176	-2%	3	2	3	-5%
Smuggling	6	5	0	100%	<1	<1	0	--
Age group								
10 to 17 years old	3,235	3,125	3,400	5%	591	561	598	1%
18 to 20 years old	3,347	2,277	2,244	-33%	1490	997	978	-34%
21 years or older	6,312	1,100	1,360	-78%	170	29	35	-79%
Race/Ethnicity								
White	9,343	4,476	4,552	-51%	260	123	123	-52%
Hispanic	2,384	1,372	1,590	-33%	219	124	140	-36%
African-American	958	543	716	-25%	468	275	348	-26%
Other	209	111	146	-30%	71	35	44	-37%
Gender								
Male	10,474	5,269	5,517	-47%	403	200	206	-49%
Female	2,420	1,233	1,487	-39%	93	47	56	-40%

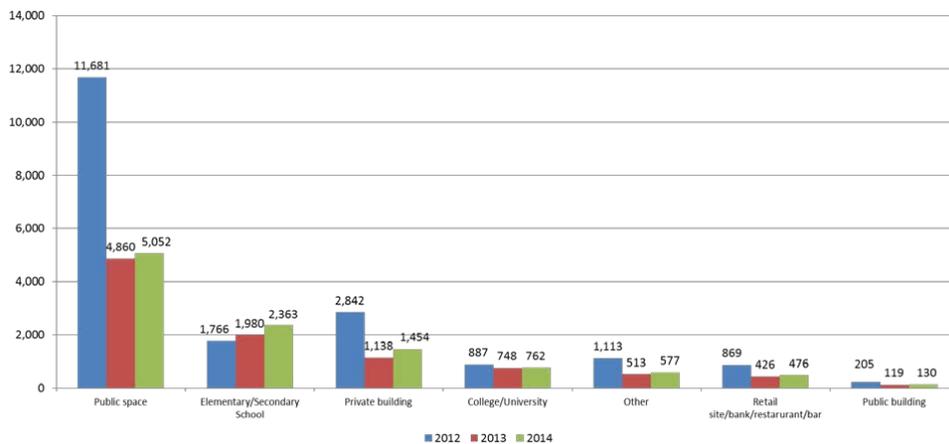
Il numero dei reati marijuana-correlati riportati o noti alle forze dell'ordine è diminuito alla stessa velocità degli arresti. Il numero dei reati è sceso del 44%, da 19.346 nel 2012 a 10.814 nel 2014. Il più grande calo è stato per il reato di possesso, in calo del 45% dal 2012 al 2014. I reati per la produzione sono calati del 24% e i reati per la vendita sono diminuiti del 23% dal 2012 al 2014 (CBI – NIBRS, 2015). La differenza nel trend dei reati per fasce di età è simile a quella degli arresti. C'è stata una sostanziale diminuzione (-76%) degli arresti tra gli arresti adulti ed una diminuzione di poco inferiore nella fascia d'età 18-20 anni (-36%). Il numero di giovani segnalati per reati marijuana-correlati è aumentato del 6%. Inoltre, i giovani sotto i 18 anni rappresentano quasi la metà (48%) dei reati di marijuana noto alle forze dell'ordine nel 2014, rispetto al 25% nel 2012 (CBI – NIBRS, 2015).

Tabella 12 – Reati per marijuana in Colorado, 2012-2014 (CBI – NIBRS, 2015).

Age group	Total marijuana offenses				Marijuana offenses per 100,000 population			
	2012	2013	2014	% change 2012-2014	2012	2013	2014	% change 2012-2014
Total	19,346	9,784	10,814	-44%	373	186	202	-46%
Offense type								
Possession	18,278	9,068	9,983	-45%	352	172	187	-47%
Producing	434	176	331	-24%	8	3	6	-26%
Sales	612	500	474	-23%	12	9	9	-25%
Smuggling	22	40	26	18%	0	1	0	15%
Age group								
10 to 17 years old	4,886	4,522	5,158	6%	394	362	409	4%
18 to 20 years old	5,237	3,365	3,363	-36%	2,331	1,473	1,466	-37%
21 years or older	9,049	1,781	2,214	-76%	243	47	57	-76%
Gender								
Male	15,344	7,788	8,428	-45%	591	295	315	-47%
Female	3,926	1,935	2,337	-40%	152	74	87	-42%

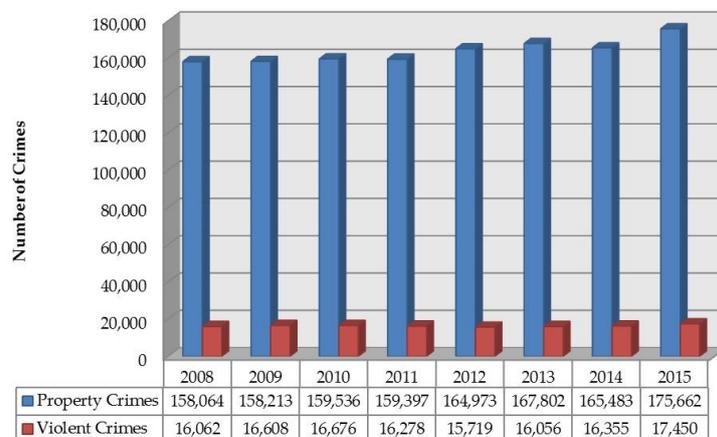
Note: Race/ethnicity of suspect is not captured accurately for offenses and is not reported in this table.

Figura 127 – Reati marijuana-correlati, per luogo dell’evento, 2012-2014, Colorado (CBI – NIBRS, 2015).



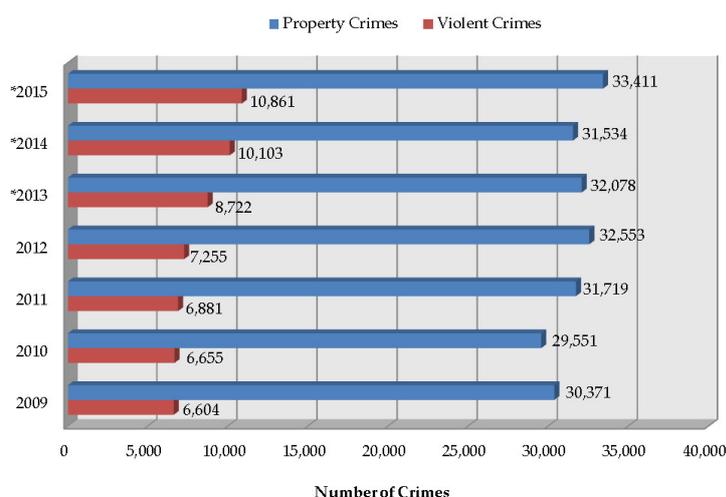
Guardando ad altra tipologia di crimini registrati in Colorado, è stato evidenziato che il numero di crimini contro la proprietà è aumentato del 6,2% dal 2014 al 2015; nello stesso periodo, i crimini violenti sono aumentati del 6,7% (CBI – NIBRS, 2015).

Figura 128 – Crimini violenti e crimini contro la proprietà registrati in Colorado, 2008-2015 (CBI – NIBRS, 2015).



Infine, stando ai dati forniti a livello locale dal Denver Police Department, dal 2014 al 2015, i crimini contro le persone sono aumentati del 7,5%; i crimini contro la proprietà sono aumentati del 6%; i crimini contro la società sono aumentati del 15,6%. In generale, nella città di Denver, tutti i crimini sono aumentati del 4,1% (Denver Police Department, 2016).

Figura 129 – Crimini registrati nella città e nella contea di Denver, 2014-2015 (Denver Police Department, 2016).



Per quanto riguarda il consumo di marijuana in luoghi pubblici, considerato un reato, a Denver è risultato in aumento dal 2012, passando da 8 reati di questo tipo a 752 nel 2015, con un'impennata dal 2013 (184) al 2014 (770) ((Denver Police Department, 2016). Similmente, a Boulder, dal 2013, si è passati da 72 reati a 151.

Figura 130 – Arresti/citazioni per consumo di marijuana in spazi pubblici, 2012-2015, Denver - Colorado (Denver Police Department, 2016).

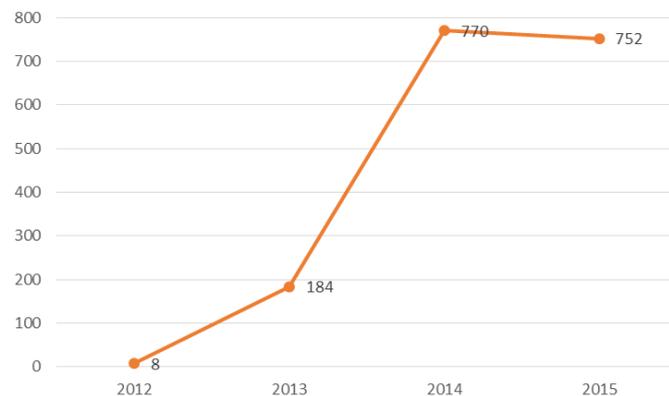
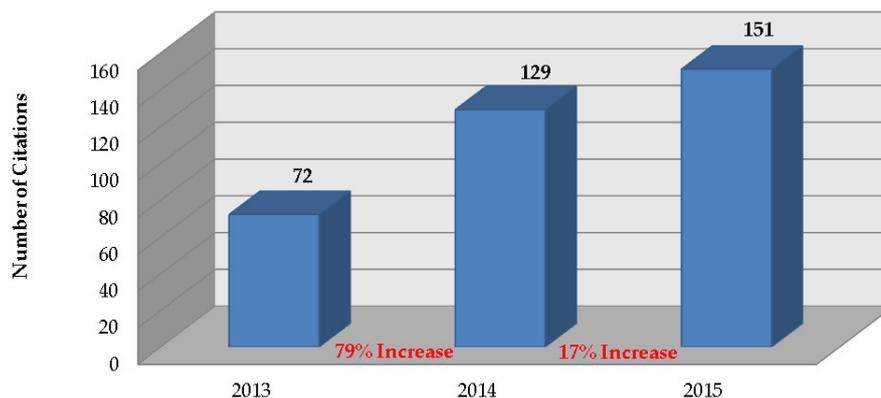


Figura 131 – Arresti/citazioni per consumo di marijuana in luogo pubblico, 2013-2015, Boulder - Colorado (Boulder Police Department, 2016).



Per riassumere, i crimini per droga e narcotici a Denver sono aumentato di circa l'11% all'anno, dal momento che la marijuana è stata legalizzata per uso ricreativo. Non è ancora chiaro se a determinare questo aumento sia stata proprio la legalizzazione. Di fatto, tra le teorie a sostegno della legalizzazione vi è anche

quella che la legalizzazione ridurrebbe il crimine. Tuttavia, a Denver, il tasso di criminalità complessiva è aumentato, così come i tassi di gravi crimini come omicidio, furto di veicoli a motore, aggressione e furti. A Boulder, sono aumentati gli episodi di consumo di marijuana in luoghi pubblici. Anche molti reati marijuana-correlati, come il consumo di marijuana in pubblico, sono aumentati.

Test tossicologici per la messa alla prova - popolazione adulta

I Colorado's Probation Departments conducono test tossicologici per i maggiorenni con messa alla prova. La frequenza delle prove è determinata dalla valutazione, dagli ordini del tribunale, e da altre informazioni legate al caso. La Tabella successiva presenta informazioni sulla percentuale di adulti con messa alla prova i cui test tossicologici sono risultati positivi per THC (Colorado State Judicial Department, 2015).

La percentuale degli adulti 18-25 anni che sono risultati positivi per il THC una o due volte è diminuita nel 2012 dal 20% al 17% nel 2014. La percentuale risultata positiva tre o più volte è aumentata dal 13% al 15%. La fascia d'età 26-35 anni ha mostrato un andamento simile, con un incremento dal 21% del 2012 al 20% nel 2014. La percentuale risultata positiva solo una o due volte è diminuita dal 13% all'11%, mentre quelli risultati positivi tre o più volte sono aumentati dall'8% al 9%. Gli adulti maggiori di 36 anni sono risultati positivi nel 15% dei casi nel 2012 rispetto al 13% nel 2014. La percentuale risultata positiva solo una o due volte è diminuita dal 9% al 7%, mentre quelli risultati positivi tre o più volte sono stabili al 6% (Colorado State Judicial Department, 2015).

Tabella 13 – Adulti risultati positivi ai test tossicologici per la messa alla prova, 2012-2014 (Colorado State Judicial Department, 2015).

Age Group	Times tested positive	Percent of probationers testing positive		
		2012	2013	2014
18–25 years old				
	N probationers	17,349	17,245	15,869
	0 times	67%	68%	68%
	1–2 times	20%	18%	17%
	3 or more times	13%	14%	15%
26–35 years old				
	N probationers	15,221	16,794	17,003
	0 times	79%	80%	80%
	1–2 times	13%	11%	11%
	3 or more times	8%	8%	9%
36 years or older				
	N probationers	16,314	18,598	19,300
	0 times	86%	87%	87%
	1–2 times	9%	8%	7%
	3 or more times	6%	5%	6%

Trend degli arresti marijuana-correlati - popolazione 10-17 anni

Il tasso totale (+ 2%) e il numero (+ 5%) di arresti giovanili per marijuana è aumentato dal 2012 al 2014. Le caratteristiche demografiche di questo cambiamento rivelano alcune differenze nelle tendenze in base al sesso e all'etnia. L'aumento percentuale del tasso (+ 23%) e del numero (+ 26%) di arresti giovanile femminili contrasta con la diminuzione del tasso (-3%) e del numero (-1%) degli arresti giovanili maschili tra il 2012 e il 2014. Il tasso (-9%) e il numero (-8%) dei minorenni Bianchi arrestati è diminuito durante questo periodo. Il tasso e il numero di arresti per le minoranze più grandi è invece aumentato: il tasso (+ 22%) e il numero (+ 29%) di arresti giovanili tra Ispanici è aumentato, ed il tasso (+ 52%) e il numero (+ 58%) di arresti giovanili tra Afro-Americani è aumentato notevolmente (CBI – NIBRS, 2015).

Tabella 14 – Arresti marijuana-correlati di minorenni, per genere ed etnia, 2012-2014 (CBI – NIBRS, 2015).

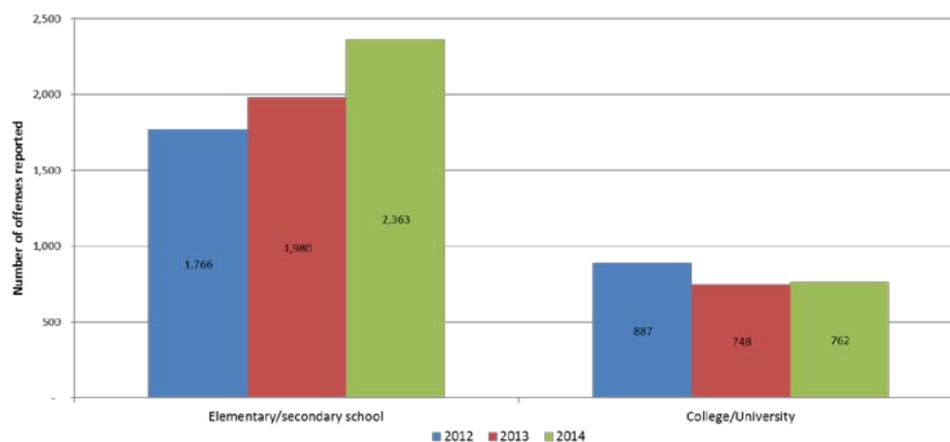
	Arrest total				Arrest rate (per 100,000)			
	2012	2013	2014	% change 2012–14	2012	2013	2014	% change 2012–14
Total	3,235	3,125	3,400	+5%	598	571	611	+2%
Gender								
Female	712	736	900	+26%	269	275	331	+23%
Male	2,523	2,389	2,500	-1%	911	854	880	-3%
Race/Ethnicity								
White	2,198	2,019	2,016	-8%	686	628	624	-9%
Hispanic	778	808	1,006	+29%	489	495	598	+22%
African-American	205	260	324	+58%	904	1,133	1,376	+52%
Asian	28	24	29	+4%	182	150	174	-4%
Native American	18	8	7	-61%	521	236	206	-61%
Pacific Islander	0	0	1	--	0	0	122	--
Unknown	8	6	17	+113%	--	--	--	--

Note: Colorado arrest records do not include juveniles under the age of 10; therefore, juvenile arrest rates are based on Colorado population aged 10–17. Approximately 3% of the juvenile population is classified as multiracial and is not included in the racial breakdown.

Trend dei reati marijuana-correlati - popolazione 10-17 anni

Il National Incident-Based Reporting System (NIBRS) raccoglie le informazioni circa il luogo in cui un reato si verifica. Esistono 57 categorie che includono luoghi come trasporti pubblici, bar, negozi, case, parchi, parcheggi, scuole primarie/secondarie, collegi, ecc. L'unico luogo in cui i reati per marijuana sono aumentati è la scuola elementare/secondaria, in crescita del 34% dal 2012 al 2014.

Figura 132 – Reati marijuana correlati commessi nelle scuole elementari, secondarie o al college/università del Colorado, 2012-2014 (CBI – NIBRS, 2015).



Test tossicologici per la messa alla prova - popolazione 10-17 anni

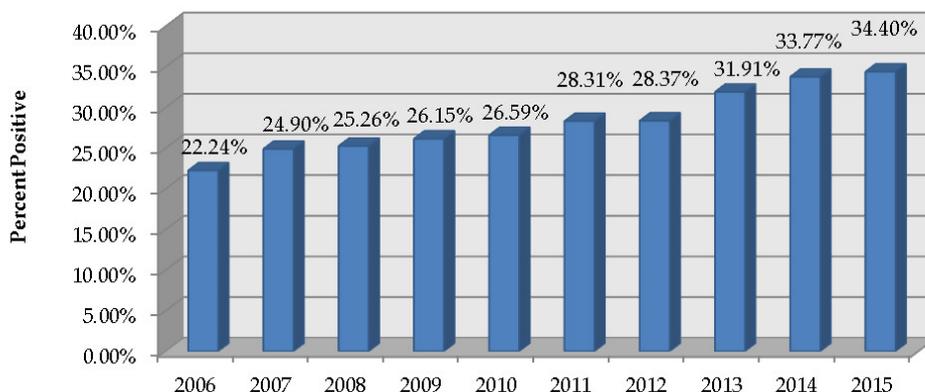
I Colorado's Probation Departments conducono test tossicologici per i minorenni con messa alla prova. La frequenza delle prove è determinata dalla valutazione, dagli ordini del tribunale, e da altre informazioni legate caso. La Tabella successiva presenta informazioni sulla percentuale di giovani con messa alla prova i cui test tossicologici sono risultati positivi per THC. La percentuale dei giovani 10-14 anni che sono risultati positivi al test una o due volte è aumentata dal 19% nel 2012 al 23% nel 2014, mentre la percentuale dei giovani risultati positivi tre o più volte sono aumentate dal 18% al 25%. La percentuale di giovani 15-17 anni positivi una o due volte è leggermente diminuita, dal 26% del 2012 al 25% nel 2014, mentre la percentuale di giovani della stessa età con test positivi tre o più volte è aumentata dal 23% al 25% (Colorado State Judicial Department, 2015).

Tabella 15 – Giovani messi alla prova con test tossicologici positivi per THC, 2012-2014 (Colorado State Judicial Department, 2015).

Age Group	Times tested positive	Percent of probationers testing positive for THC		
		2012	2013	2014
10 to 14 years old	N probationers	660	528	425
	0 times	63%	58%	52%
	1-2 times	19%	18%	23%
	3 or more times	18%	25%	25%
15 to 17 years old	N probationers	3,244	2,671	2,193
	0 times	50%	51%	49%
	1-2 times	26%	24%	25%
	3 or more times	23%	26%	25%

In sintesi, il tasso di arresto per 100.000 minorenni per reati collegati alla marijuana è aumentato del 2% complessivamente tra il 2012 e il 2014, ma per alcuni gruppi, il tasso è aumentato notevolmente, in particolare per le donne, per i Neri e per gli Ispanici. Inoltre, dal 2012 si è registrato un aumento dei reati collegati alla marijuana commessi presso o nelle vicinanze di scuole. Infine, più minorenni in messa alla prova sono risultati positivi per marijuana.

Figura 133 – Percentuale di test positivi per THC per minori con messa alla prova, popolazione 10-18 anni, Colorado (Colorado State Judicial Department, 2015).

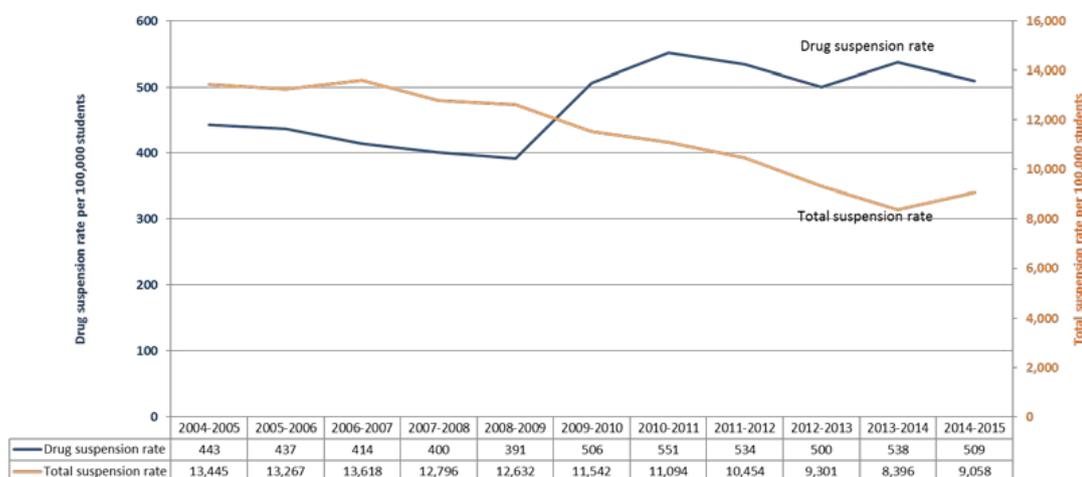


Criminalità scolastica

Si teme che la legalizzazione della marijuana possa portare ad un aumento dei provvedimenti scolastici per attività droga-correlate. Il Dipartimento della Pubblica Istruzione del Colorado riporta i dati sui provvedimenti disciplinari relativi alle sospensioni, espulsioni, e segnalazioni alle forze dell'ordine per ogni anno scolastico. I numeri sono stati trasformati in tassi per 100.000 studenti al fine di prendere in considerazione l'aumento del numero totale degli studenti (Washington State Legislature, 2016).

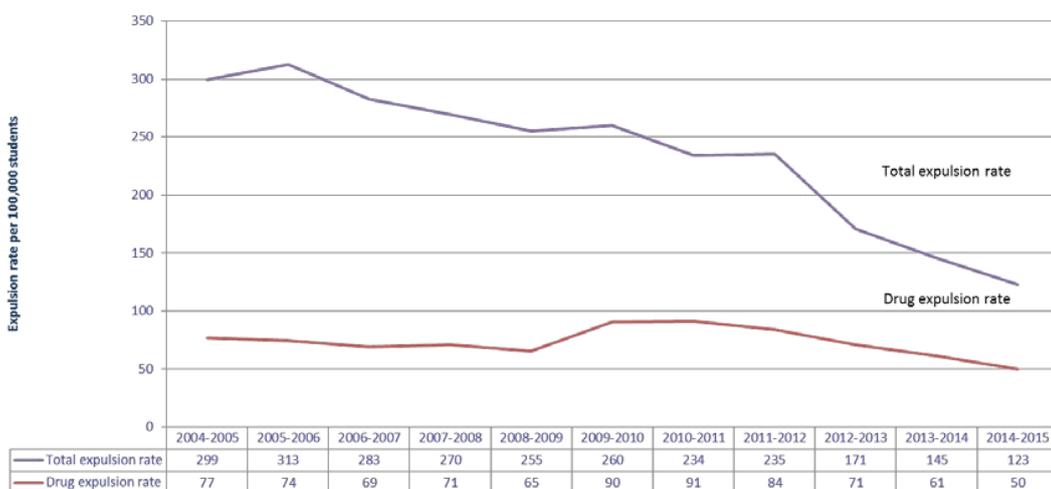
Nell'anno scolastico 2008-2009, 818.443 studenti sono stati iscritti nelle scuole del Colorado e nel 2014-2015 il numero era aumentato a 889.006. Il tasso di sospensioni per droga è diminuito del 12% dal 2004-2005 al 2008-2009 e ha cominciato ad aumentare nel 2009-2010, in crescita del 29% rispetto al 2008-2009. Da allora, il tasso è rimasto relativamente stabile. Questo aumento è in contrasto con una diminuzione generale dei tassi di sospensione (Colorado Department of Education, 2016a).

Figura 134 – Tasso totale e di sospensione per droga ogni 100.000 studenti, 2004-2015, Colorado (Colorado Department of Education, 2016a).



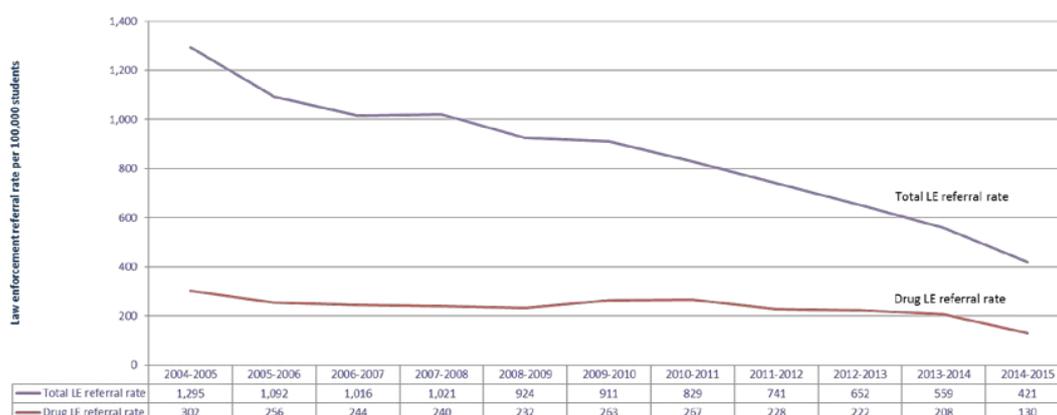
Il tasso di espulsione per droga è diminuito del 16% dal 2004-2005 al 2008-2009, mentre è aumentato del 39% nel 2009-2010, rimasto stabile nel 2010-2011, ed è da allora diminuito. Questa diminuzione è avvenuta in congiunzione con una diminuzione del tasso totale di espulsione (Colorado Department of Education, 2016a).

Figura 135 – Tassi di espulsione totale e per droga ogni 100.000 studenti, 2004-2015, Colorado (Colorado Department of Education, 2016a).



Il tasso di segnalazione alle forze dell'ordine per comportamenti legati alla droga ha seguito un andamento simile a quello delle espulsioni. Si è verificato un aumento del 13% del tasso di riferimento dal 2008-2009 al 2009-2010, un andamento stabile nel 2010-2011, e poi una graduale diminuzione fino al 2013-2014. C'è stata una marcata diminuzione del 51%, dal 2013-2014 al 2014-2015. Le ragioni di questo declino non sono del tutto chiare. Le discussioni con i funzionari pubblici indicano cambiamenti nelle politiche per quanto riguarda le segnalazioni alle forze dell'ordine più che una vera riduzione del possesso di droga tra gli studenti (Colorado Department of Education, 2016a).

Figura 136 – Tassi di segnalazione alle forze dell'ordine degli studenti, totale e per eventi droga-correlati, ogni 100.000 studenti, 2004-2015, Colorado (Colorado Department of Education, 2016a).



La percentuale delle espulsioni per droga tra tutte le espulsioni è rimasta stabile dal 2004-2005 al 2008-2009, stabilendosi intorno al 25% circa. E' aumentata di nove punti percentuali, dal 26% al 35%, nel periodo 2009-2010. Nel 2014-2015, il 41% di tutte le espulsioni in Colorado è stato per comportamenti connessi alle droghe (Colorado Department of Education, 2016a).

La percentuale di segnalazioni per droga tra tutte le segnalazioni alle forze dell'ordine segue un modello simile. Il valore è rimasto stabile dal 2004-2005 al 2008-2009, attestandosi intorno al 23%; ha cominciato ad aumentare nel 2009-2010, e poi ha raggiunto un picco nel 2013-2014, attestandosi sul 37% di tutte le segnalazioni alle forze dell'ordine. L'anno scolastico 2014-2015 ha visto un calo

che coincide con la diminuzione delle segnalazioni per droga. Anche la percentuale di sospensioni per droga, tra tutte le sospensioni, è aumentata, ma rimane circa il 6% di tutte le sospensioni (Colorado Department of Education, 2016a).

Figura 137 – Percentuale dei provvedimenti disciplinari per droga 2004-2015, Colorado (Colorado Department of Education, 2016a).

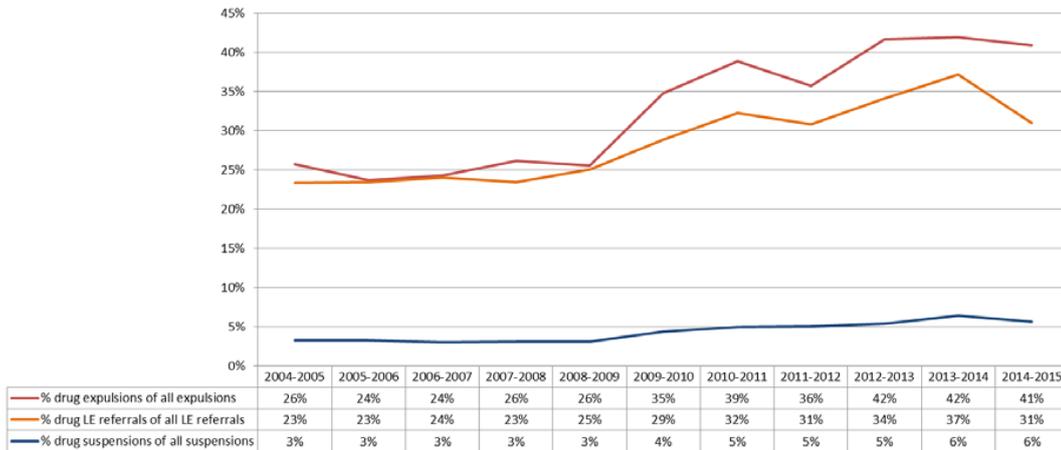
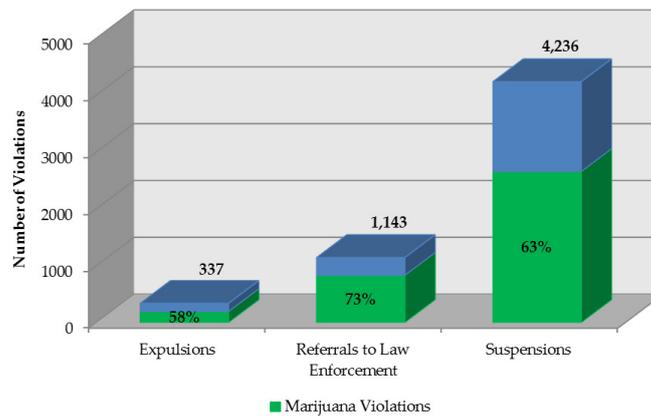


Figura 138 – Provvedimenti disciplinari per droga, anno scolastico 2015-2016, Colorado (Colorado Department of Education, 2016b).



Nell'anno scolastico 2015-2016, il 63% delle sospensioni è stato per infrazioni correlate alla marijuana.

Figura 139 – Percentuale delle sospensioni scolastiche in Colorado, 2005-2016 (Colorado Department of Education, 2016b).

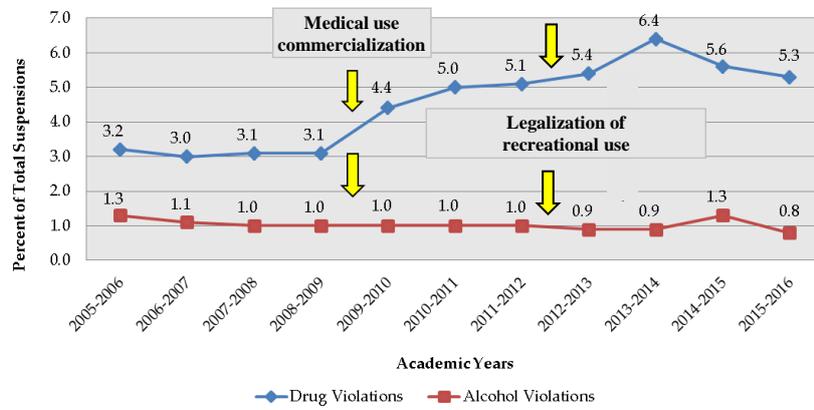


Figura 140 – Percentuale delle espulsioni scolastiche in Colorado, 2005-2016 (Colorado Department of Education, 2016b).

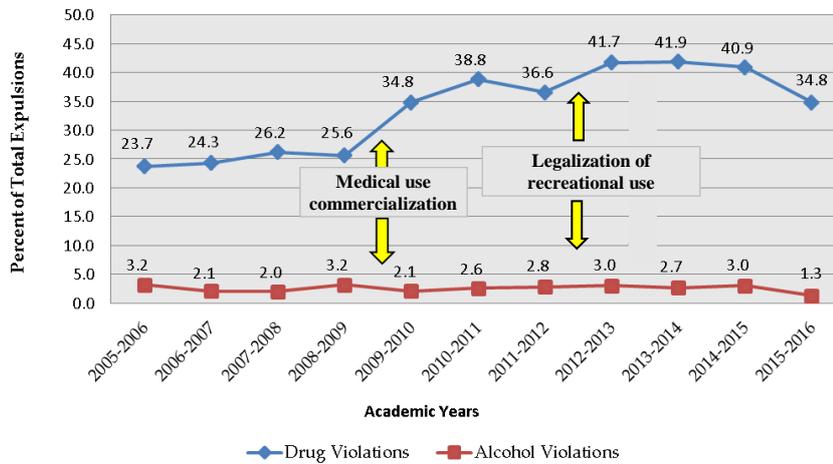
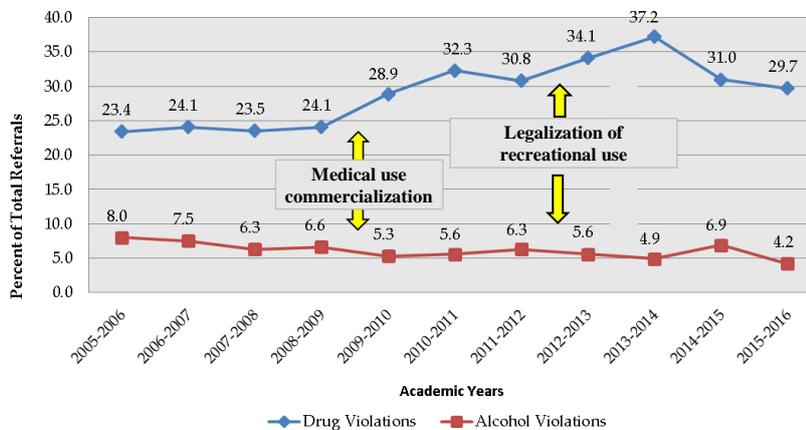


Figura 141 – Percentuale delle segnalazioni alle Forze dell'Ordine in Colorado, 2005-2016 (Colorado Department of Education, 2016b).



Tra i minori, le tendenze suggeriscono che la legalizzazione della marijuana è associato ad una maggiore incidenza di reati marijuana-correlati che avvengono presso le scuole elementari e medie. Più giovani con messa alla prova sono risultati positivi alla marijuana. Il tasso è infatti aumentato dal 28% al 39% tra i giovani 10-14 anni, in soli tre anni (Colorado Department of Education, 2016b).

Washington

Il Federal Bureau of Investigation è l'amministratore dell'Uniform Crime Reporting System (UCRS) all'interno del quale il National Incident-Based Reporting System (NIBRS) compila le informazioni più dettagliate. Nello Stato di Washington, la Washington Association of Sheriffs and Police Chiefs (WASPC) analizza i dati presentati e organizza tutte le informazioni specifiche per lo Stato. In tal modo, i rapporti possono quantificare il crimine a Washington, nonché tenere traccia delle statistiche annuali sul carcere. I dati NIBRS da WASPC facilitano l'identificazione dei reati marijuana-correlati in relazione ai sequestri. I dati di seguito sono stati forniti da varie polizie locali e agenzie federali.

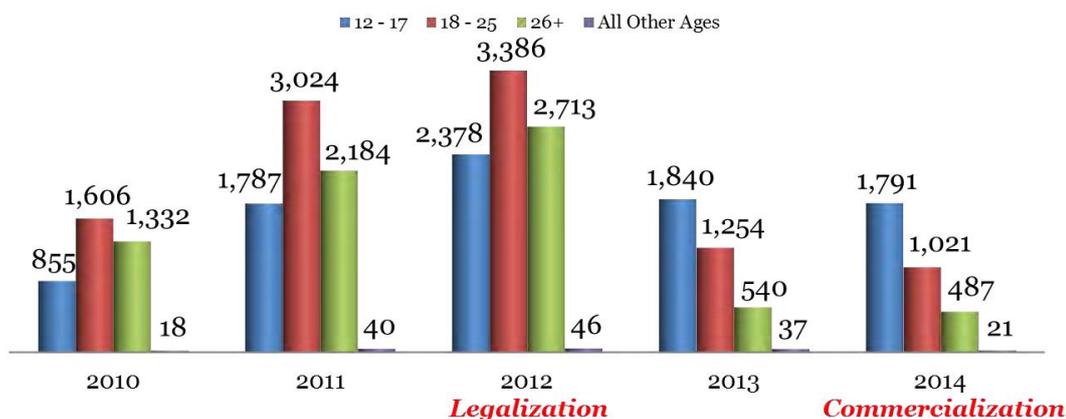
Dal 2012 al 2014, i sequestri di marijuana registrati nel NIBRS sono diminuiti del 61,8% (UCRS – NIBRS, 2015).

Figura 142 – Sequestri di marijuana riportati nel NIBRS nello Stato di Washington, 2010-2014 (UCRS - NIBRS, 2015).



Nonostante il calo complessivo dei sequestri nello stato, nel 2010, i giovani 12-17 anni sono stati coinvolti nel 28,9% di tutti i sequestri. Nel 2012, questa percentuale era del 37,5% e nel 2013 del 68,6%. Alla fine del 2014, il 74% dei sequestri ha visto coinvolti giovani 12-17 anni (UCRS – NIBRS, 2015).

Figura 143 – Sequestri di marijuana nello Stato di New York per fascia d'età coinvolta, 2010-2014 (UCRS – NIBRS, 2015).



E' importante notare che la dinamica tra Stato, legge, comportamenti culturalmente accettati, e obiettivi delle forze dell'ordine era carica di tensione per quanto riguarda la marijuana, quando si è verificata la legalizzazione dell'uso ricreativo. Forse per una confusione circa la nuova legge, i funzionari non erano sicuri di ciò che potevano sequestrare, né di come procedere con la Procura. I pubblici ministeri

in tutto lo stato rifiutavano di perseguire casi di marijuana, salvo in circostanze estreme (NWHIDTA, 2016).

Alaska

Per l'Alaska non risultano disponibili dati relativi agli arresti e ai reati marijuana-correlati. Tuttavia, il Department of Public Safety, attraverso il suo Uniform Crime Report, nel 2016 ha reso noto il report annuale 2015 sul crimine in Alaska. I dati ivi riportati mostrano che quasi tutti i tipi di crimini, ed in particolare i crimini violenti e i crimini contro la proprietà, sono aumentati dal 2014 (anno della legalizzazione) al 2015 (Alaska Department of Public Safety, 2016). Tuttavia, va segnalato che non sono disponibili studi che provino la correlazione diretta (e quindi l'esistenza di un nesso di causalità) dei crimini violenti e contro la proprietà con l'aumento dell'uso di cannabis conseguente alla sua legalizzazione. Ciò che si registra, quindi, è solamente una semplice, per quanto suggestiva, associazione dei due fenomeni che andrà sicuramente verificata in relazione ai nessi causali per individuare eventuali altre cause di aumento del crimine non correlato all'uso di cannabis.

Tabella 16 – Indice dei reati 2011-2015 (Alaska Department of Public Safety, 2016).

	Total Offenses	Violent Crimes	Property Crimes	Murder	Rape†	Robbery	Assault	Burglary	Larceny-Theft	Motor Vehicle Theft	Arson
2011	23,353	4,392	18,961	31	434	576	3,351	2,841	14,742	1,378	‡
2012	24,438	4,347	20,091	30	576	626	3,115	2,934	15,454	1,516	187
2013	25,921	4,669	21,252	34	919	620	3,096	2,901	16,498	1,686	167
2014	25,016	4,655	20,361	40	764	627	3,224	3,136	15,350	1,730	145
2015	26,243	5,367	20,876	59	895	759	3,654	3,498	15,156	2,040	182

Tabella 17 – Tasso di criminalità per 100.000 abitanti, 2011-2015 (Alaska Department of Public Safety, 2016).

	Population	Total Offenses	Violent Crimes	Property Crimes	Murder	Rape	Robbery	Aggravated Assault	Burglary	Larceny-Theft	Motor Vehicle Theft	Arson
2011	718,303	3,247	561	2,686	4.4	*	81.6	475.0	402.5	2,088.4	195.2	‡
2012	726,997	3,283	519	2,764	4.1	*	86.1	428.5	403.6	2,125.7	208.5	25.7
2013	730,730	3,547	639	2,908	4.7	125.8	84.8	423.7	397.0	2,257.7	230.7	22.9
2014	732,371	3,416	636	2,780	5.5	104.3	85.6	440.2	428.2	2,095.9	236.2	19.8
2015	734,820	3,571	730	2,841	8.0	121.8	103.3	497.3	476.0	2,062.5	277.6	24.8

Figura 144 – Reati per crimini violenti e crimini contro la proprietà, 2011-2015, Alaska (Alaska Department of Public Safety, 2016).

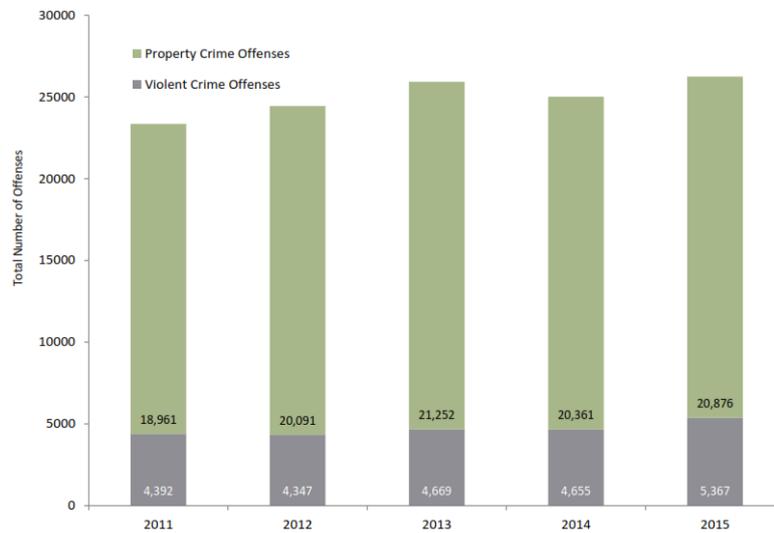
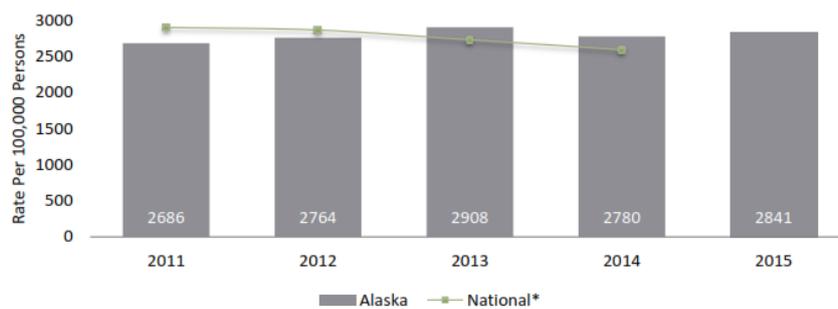


Figura 145 – Tasso di criminalità per crimini violenti, 2011-2015 (Alaska Department of Public Safety, 2016).



Figura 146 – Tasso di criminalità per crimini contro la proprietà, 2011-2015 (Alaska Department of Public Safety, 2016).



Similmente, risultano aumentati, rispetto al 2015 anche i reati per omicidio, stupro, rapina, aggressione aggravata, furto con scasso, furto di veicoli. Nelle figure di seguito riportate, si evidenziano i dati nel dettaglio (Alaska Department of Public Safety, 2016).

Figura 147 – Numero di reati per omicidio in Alaska, 2011-2015 (Alaska Department of Public Safety, 2016).

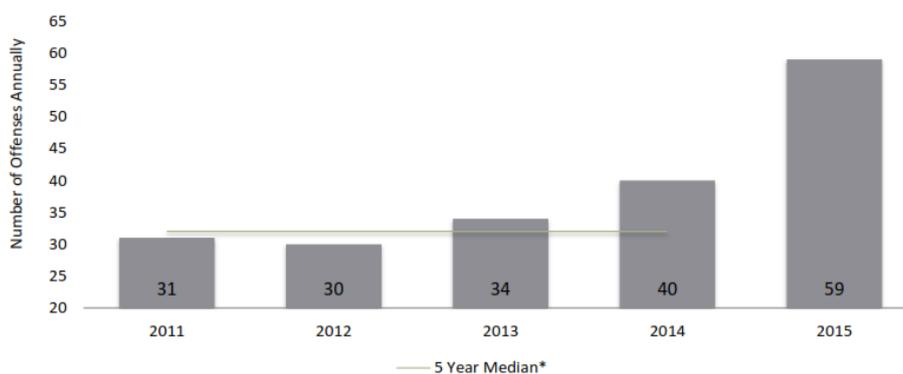


Figura 148 – Numero di reati per stupro in Alaska, 2011-2015 (Alaska Department of Public Safety, 2016).

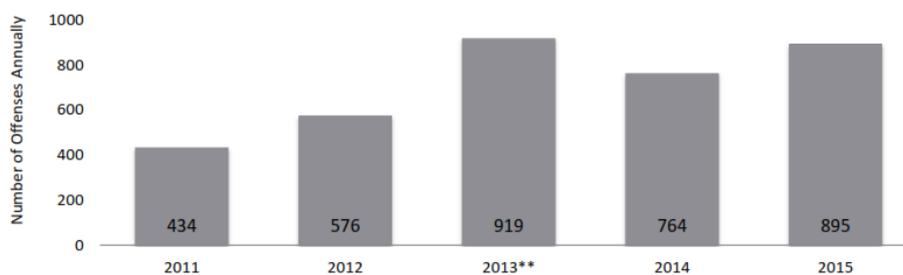


Figura 149 – Numero di reati per rapina in Alaska, 2011-2015 (Alaska Department of Public Safety, 2016).

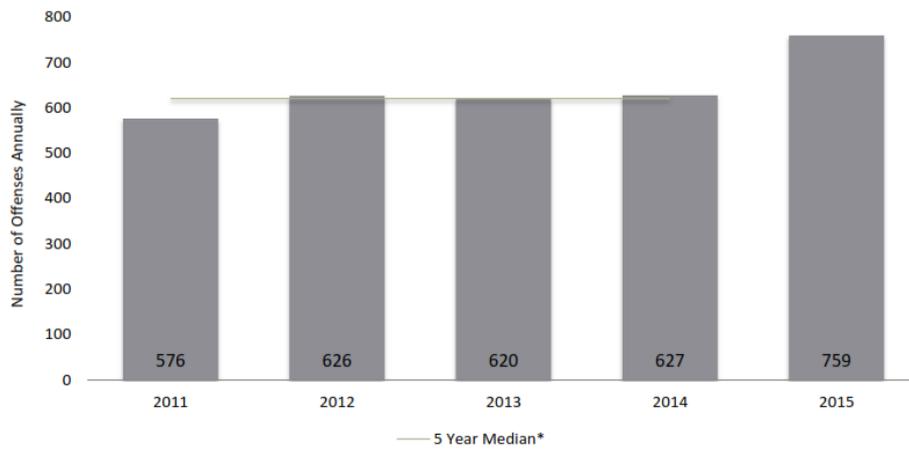


Figura 150 – Numero di reati per aggressione aggravata in Alaska, 2011-2015 (Alaska Department of Public Safety, 2016).

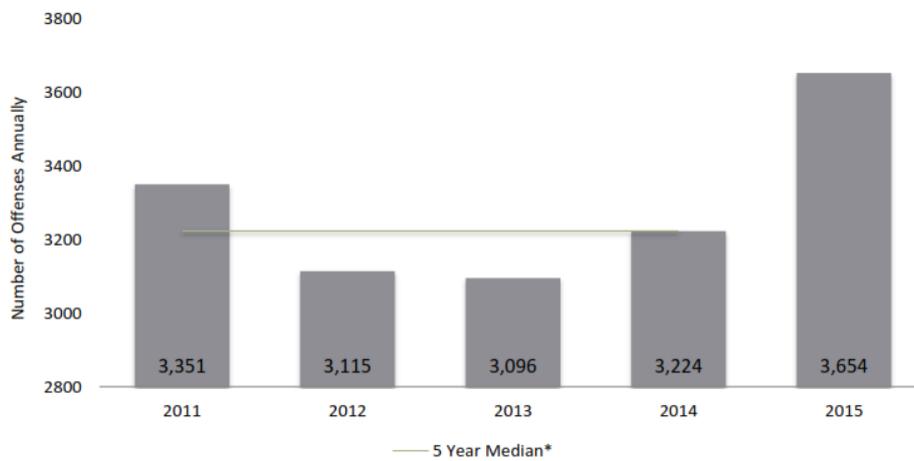


Figura 151 – Numero di reati per furto con scasso aggravata in Alaska, 2011-2015 (Alaska Department of Public Safety, 2016).

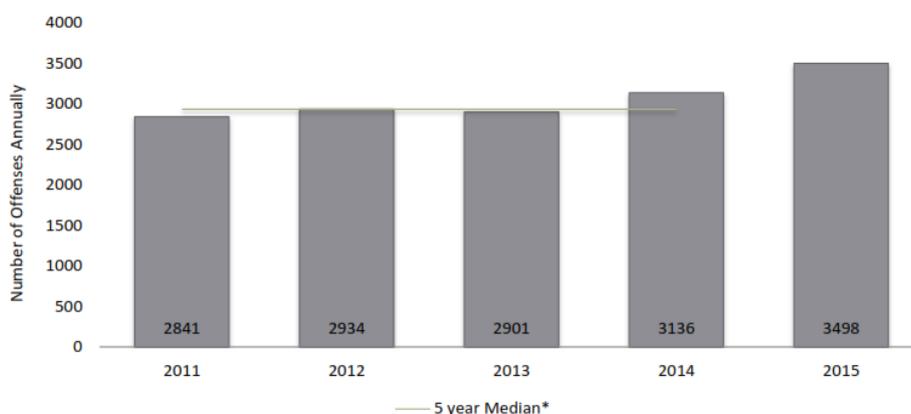
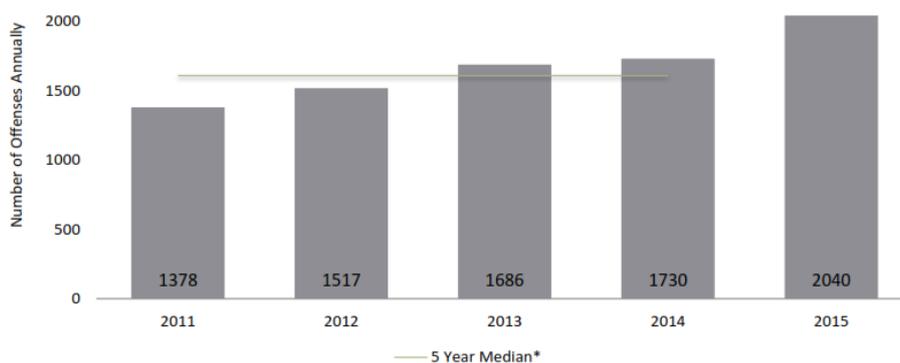


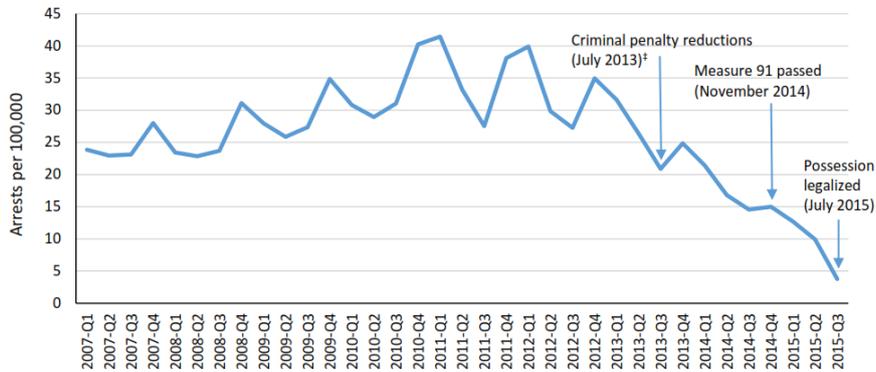
Figura 152 – Numero di reati per furto di veicoli in Alaska, 2011-2015 (Alaska Department of Public Safety, 2016).



Oregon

L’Oregon State Police raccoglie in maniera routinaria le informazioni sugli arresti droga-correlati. Come evidenziato nella figura sotto, in Oregon, il tasso di arresti marijuana-correlati è diminuito negli ultimi 5 anni, passando da un picco di 35 arresti ogni 100.000 abitanti nel 2011 arrivando a 9 arresti ogni 100.000 abitanti nel 2015. Prima della legalizzazione della marijuana a scopo ricreativo, dal 2006 al 2014, gli arresti marijuana-correlati rappresentavano il 16% di tutti gli arresti per droga nello Stato dell’Oregon (Oregon State Police arrest data, 2016).

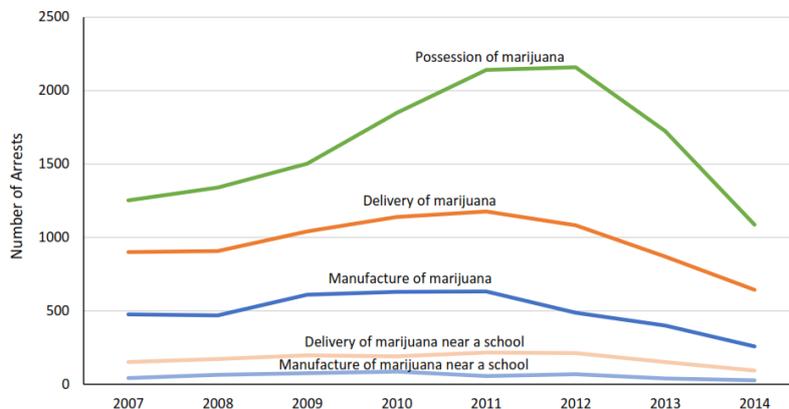
Figura 153 – Tasso di arresto marijuana-correlato tra gli adulti, per quadrimestre, 2007-2015, Oregon (Oregon State Police arrest data, 2016).



†Reduction in penalties for >1 ounce of marijuana possession & marijuana manufacturing.

Il numero totale di arresti marijuana-correlati è diminuito dal 2011 (4.223 arresti) al 2014 (2.109 arresti). Tra questi, gli arresti per il possesso di marijuana sono quelli diminuiti per la maggiore, passando da 4.223 arresti nel 2011 a 2.109 nel 2014. Infine, nel 2014, più della metà degli arresti marijuana-correlati sono stati per possesso di marijuana non autorizzato (52%); un terzo circa (35%) è stato per traffico di marijuana ed il 14% per produzione non autorizzata di marijuana (Oregon State Police arrest data, 2016).

Figura 154 – Arresti marijuana-correlati nello Stato dell’Oregon, per tipo di imputazione, 2007-2014 (Oregon State Police arrest data, 2016).



Non sono disponibili altri trend rispetto ai crimini commessi in Oregon nel periodo di interesse per il presente documento.

Traffico di marijuana al di fuori dei confini statali

Il Colorado Information Analysis Center (CIAC), nel Department of Public Safety, ha a disposizione dati provenienti da un servizio denominato Black Asphalt, un repository online per la segnalazione delle operazioni di contrasto della droga tra forze dell'ordine. A livello federale, da gennaio 2014 ad agosto 2015 sono state segnalate 261 operazioni di contrasto del traffico di droga in cui il Colorado risultava essere lo Stato di provenienza della sostanza. Delle 261 operazioni, 169 (65%), hanno riguardato marijuana/hashish. Quasi tutti i sequestri di marijuana (166 su 169) erano destinati a Stati quali Oklahoma, Illinois, Kansas e Missouri. Ad oggi non si hanno informazioni sulla provenienza della marijuana, cioè se arrivi da attività autorizzate, dispensari, coltivatori individuali o mercato nero (Colorado Department of Public Safety, 2016b).

Un'ulteriore fonte di informazione sulle operazioni di contrasto del traffico di droga al di fuori dello Stato del Colorado è rappresentata dal National Seizure System (NSS) gestito da El Paso Intelligence Center (EPIC). Qui vengono riportati i controlli spot, non le vere e proprie indagini. Dal 2009 al 2012, quando la marijuana è stata legalizzata per uso medico, il numero di operazioni che hanno visto coinvolta la marijuana è aumentato del 357%. Dal 2013 al 2015, quando la marijuana è stata legalizzata per scopo ricreativi, il numero di operazioni è passato da 288 a 394 (+37%).

La quantità di marijuana sequestrata è aumentata di circa il 30%, passando da 2.763 pound nel 2005-2008 a 3.586 nel 2009-2015. La marijuana sequestrata nei 394 sequestri avvenuti nel 2015 era destinata a 36 diversi Stati, soprattutto Missouri, Illinois, Texas, Iowa e Florida. La maggior parte della marijuana sequestrata e destinata ad altri Stati proveniva da Denver (El Paso Intelligence Center, 2016).

Figura 155 – Sequestri di marijuana, 2005-2015 (El Paso Intelligence Center, 2016).

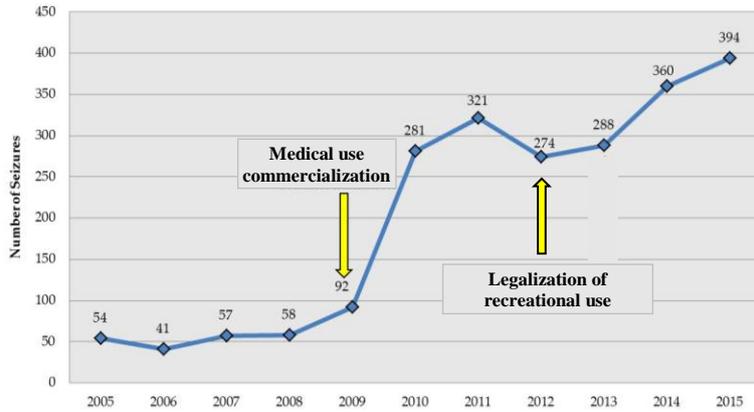


Figura 156 – Media dei quantitativi di marijuana sequestrati in Colorado, 2005-2015 (El Paso Intelligence Center, 2016).

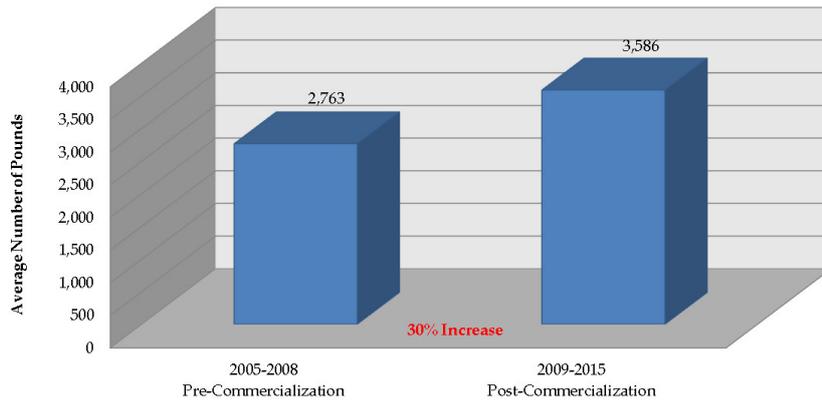
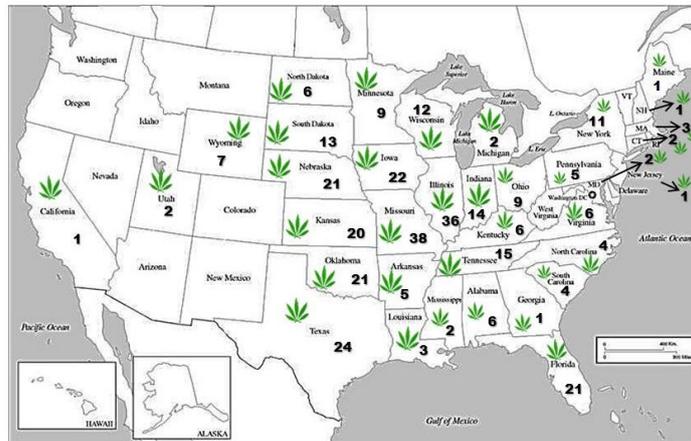


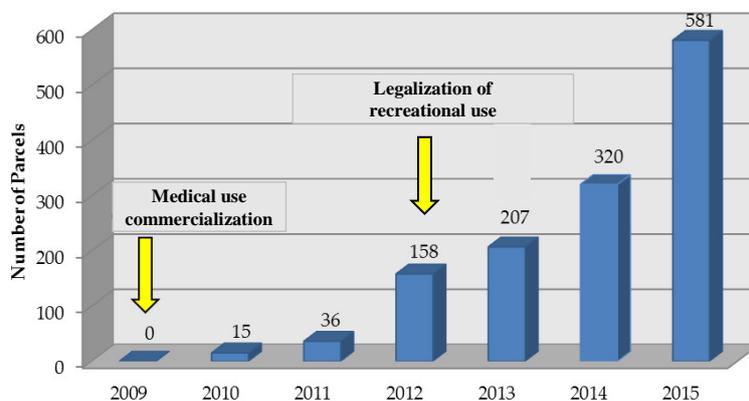
Figura 157 – Stati verso cui era destinata la marijuana sequestrata in Colorado, 2015 (El Paso Intelligence Center, 2016).



In uno studio pubblicato nel 2015, dei ricercatori dell'Università del Nebraska hanno messo a confronto gli arresti per marijuana nel periodo 2000-2004 (prima della legalizzazione della marijuana a scopo medico) e quelli nel periodo 2009-2013 (dopo la legalizzazione della marijuana a scopo medico). I ricercatori hanno focalizzato sul paragone degli arresti nelle contee del Nebraska che costeggiano il Colorado, nelle contee sul corridoio I-80 e in tutte le altre contee (gruppo di controllo) per verificare se la prossimità con il Colorado o la vicinanza ad un'arteria di trasporto potesse essere associate ad arresti per marijuana. I risultati hanno evidenziato che il tasso di arresti per marijuana era abbastanza ridotto (meno di 2,5 per 1.000 abitanti) e per la maggior parte sono legati al possesso di marijuana. Inoltre, per entrambi i periodi presi in considerazione, le contee al confine con il Colorado e quelle sul corridoio I-80 hanno mostrato tassi di arresti maggiori rispetto al gruppo di controllo. Dopo la legalizzazione, le contee confinanti hanno registrato arresti sia per possesso di marijuana sia per traffico, a differenza delle altre contee (Ellison J et al., 2015).

Un report dell'US Postal Service dello Stato del Colorado ha evidenziato che dal 2009, sia la quantità di marijuana sia il numero di pacchi di marijuana sequestrati sono in notevole aumento (US Postal Service, 2016). Nello specifico, i sequestri di marijuana tra i pacchi postali destinati al di fuori dello Stato del Colorado è aumentato del 427% passando da una media di 70 pacchi nel 2010-2012 (prima della legalizzazione) a 369 pacchi nel 2013-2015 (dopo la legalizzazione) (United States Postal Inspection Service, 2016).

Figura 158 – Pacchi contenenti marijuana destinati al di fuori dello Stato del Colorado, 2009-2015 (United States Postal Inspection Service, 2016).



Anche la quantità di marijuana sequestrata presso il servizio postale è aumentata, passando da 129 pounds nel 2010-2012 a 736 pounds nel 2013-2015 (United States Postal Inspection Service, 2016).

Figura 159 – Quantità di marijuana sequestrata presso il servizio postale e destinata al di fuori dello Stato del Colorado, 2009-2015 (United States Postal Inspection Service, 2016).

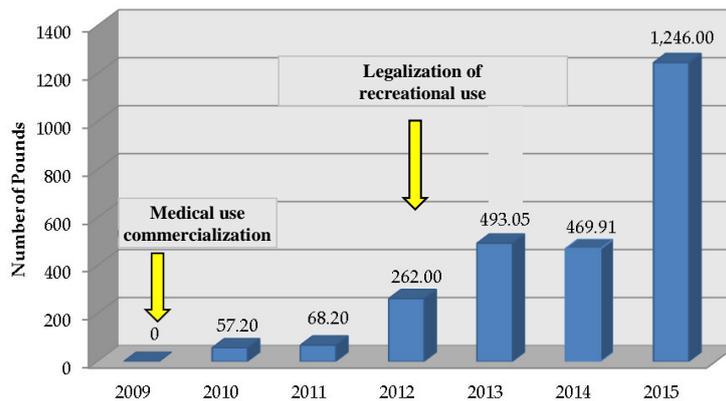
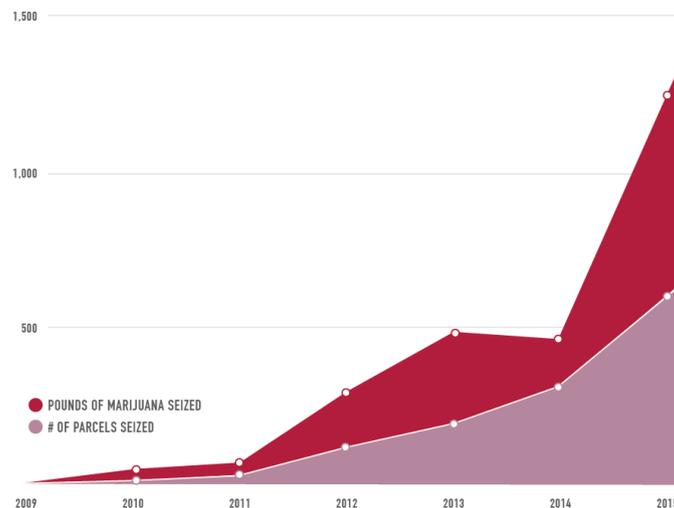


Figura 160 – Quantità di marijuana e numero di pacchi di marijuana sequestrati dal US Postal Service, 2016 (United States Postal Inspection Service, 2016 e SAM, 2016).

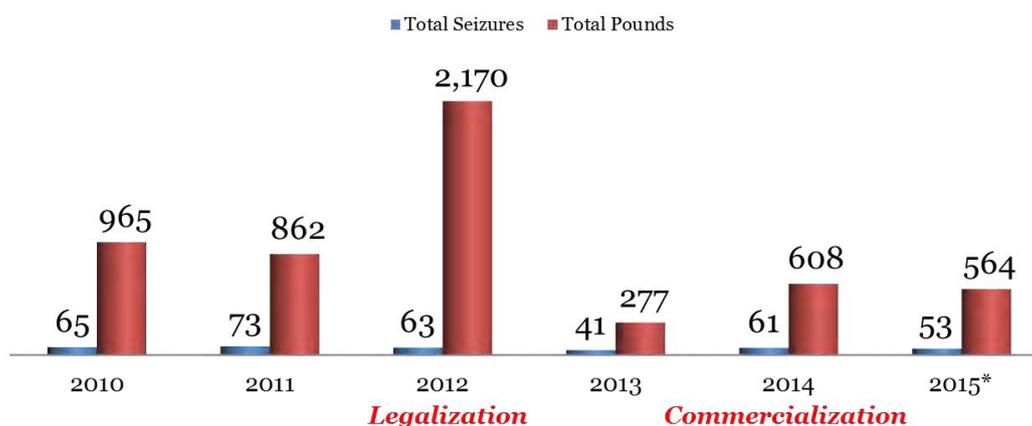


Washington

Lo Stato di Washington è stato a lungo una parte importante del network di distribuzione di sostanze illegali tra il Messico ed il Canada. Il corridoio Interstate 5 copre l'intera distanza permettendo lunghi viaggi tra Nord e Sud. Da qui, la marijuana viene trafficata da e per lo Stato di Washington. Nonostante la legalizzazione della marijuana a scopo ricreativo, l'attività illegale che coinvolge organizzazioni criminali, sia per la distribuzione locale sia per quella su ampia scala, non è diminuita.

Dalla legalizzazione fino ai primi 9 mesi del 2015, la marijuana sequestrata nello Stato di Washington era destinata a 43 altri Stati, cioè l'80% di tutti gli Stati Uniti. Dal 2010 al 2011, la marijuana sequestrata nello Stato di Washington era destinata a 35 Stati. Da allora, la marijuana destinata al di fuori dello Stato di Washington è aumentata del 20%. Il grafico sotto riportato mostra il numero di sequestri e la quantità totale di marijuana sequestrata nello Stato di Washington e destinata ad altri Stati. Mentre il numero di sequestri è rimasto pressoché costante, la quantità di marijuana è aumentata notevolmente nel 2012. Da allora, il quantitativo di marijuana si aggira intorno ai 600 pounds (El Paso Intelligence Center, 2016).

Figura 161 – Numero di sequestri e quantità totale di marijuana sequestrata nello Stato di Washington e destinata ad altri Stati, 2010-2015 (El Paso Intelligence Center, 2016).

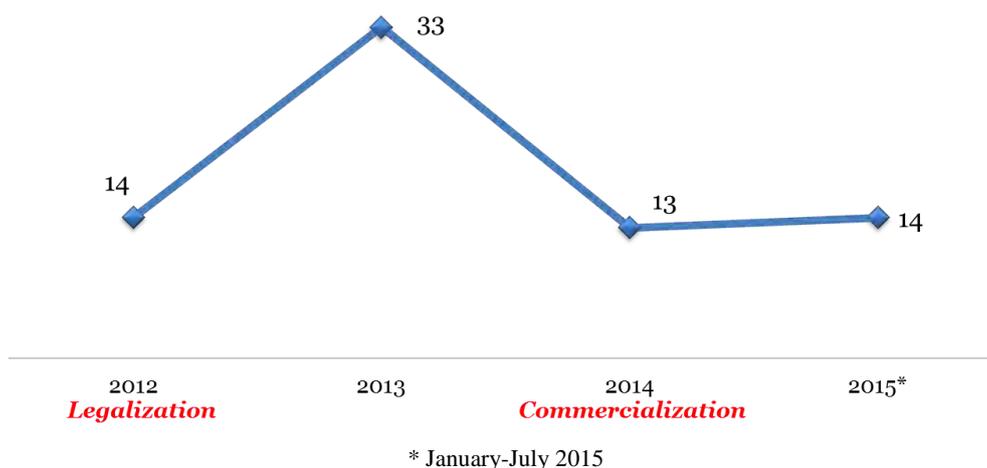


La Appalachia High Intensity Drug Trafficking Area (HIDTA) include contee localizzate negli Stati del Kentucky, Tennessee, e West Virginia. I dati dall'HIDTA evidenziano i tentativi di deviazione postale dallo Stato di Washington,

evidenziando la città d'origine e quella di destinazione. La deviazione dei pacchi tracciata dall'Appalachia HIDTA rappresenta circa il 10% dei pacchi contenenti marijuana in partenza dallo Stato di Washington. Di seguito si rappresentano i dati disponibili (Appalachia High Intensity Drug Trafficking Area, 2015).

La deviazione dei pacchi contenenti marijuana ha raggiunto il suo picco nel 2013, l'anno dopo la legalizzazione per uso ricreativo. I sequestri totali per i primi 7 mesi del 2015 hanno già superato quelli del 2014. Nel 2012, gli Stati riceventi sono stati 11. Successivamente, il numero di Stati riceventi è salito a 21 nel 2013, 9 nel 2014 e 10 identificati nei primi 7 mesi del 2015. In totale, dal 2012, la marijuana proveniente dallo Stato di Washington ha servito 26 diversi Stati (Appalachia High Intensity Drug Trafficking Area, 2015).

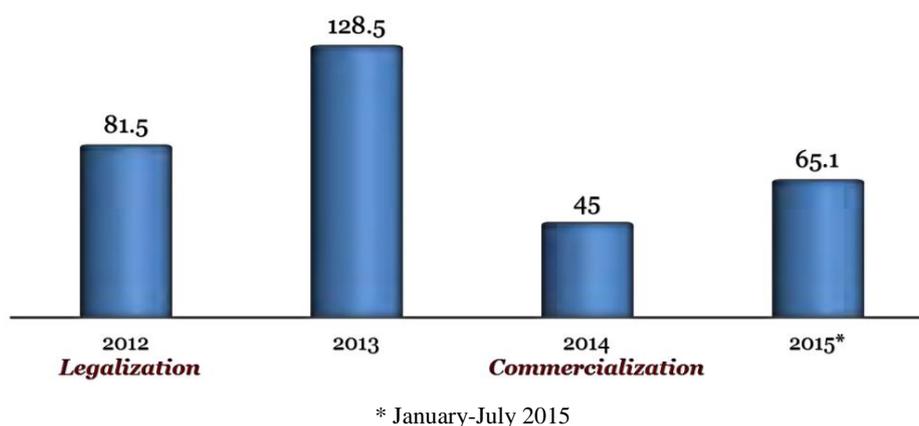
Figura 162 – Spedizioni illegali di marijuana in pacchi provenienti dallo Stato di Washington, 2012-2015 (Appalachia High Intensity Drug Trafficking Area, 2015).



Dal 2012 alla prima metà del 2015 sono state sequestrate 320 pounds di marijuana attraverso il sequestro dei pacchi postali. Il 2013 è stato l'anno in cui è stata sequestrata la quantità maggiore. I dati del 2015 (gennaio-luglio) indicano che il quantitativo sequestrato è già di 20 pounds superiore rispetto al 2014. Il sequestro più ingente è avvenuto nel 2012 e ha riguardato un carico di marijuana destinato allo Stato del South California (19 pounds). Nel 2013, oltre 16 pounds di marijuana sono stati sequestrati, con destinazione New Jersey. Un pacco destinato in Oklahoma conteneva 10 pounds ed ha costituito il quantitativo più grande nel 2014.

Nel 2015, il quantitativo maggiore è stato di 22 pounds ed era destinato alla Louisiana (Appalachia High Intensity Drug Trafficking Area, 2015).

Figura 163 – Quantitativi di marijuana sequestrati attraverso i controlli postali, 2012-2015 (Appalachia High Intensity Drug Trafficking Area, 2015).



Non sono disponibili dati per gli Stati di Alaska e Oregon.

Tasse

Colorado

Il totale delle entrate da tasse e licenze è aumentato del 77% dal 2014 al 2015, passando da \$ 67.152.468 a \$ 135.100.465. L'incremento dei ricavi è stato trainato principalmente dalle tasse sulla vendita di marijuana, dalle accise, dalle licenze, e sulla vendita al dettaglio. Nel 2015, i ricavi totali dalla marijuana al dettaglio sono stati di \$ 108.783.986, cioè l'81% di tutte le entrate per la marijuana.

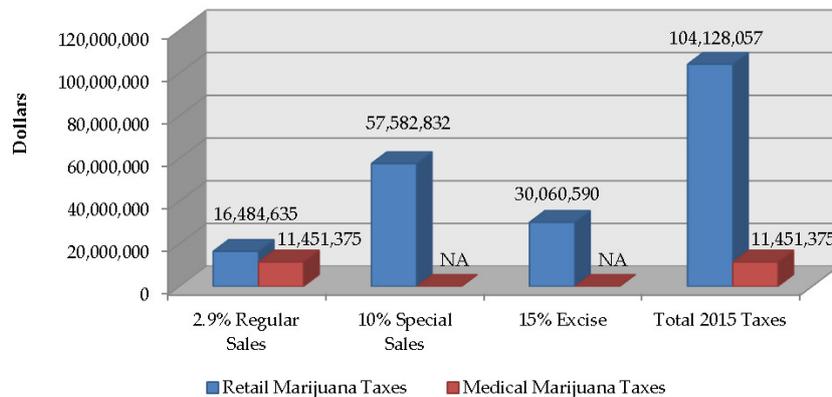
Il gettito fiscale delle accise raccolte per finanziare il fondo di assistenza per la costruzione della scuola pubblica ha raggiunto \$ 35.060.590 nell'anno solare 2015, vicino ai \$ 40 milioni stimati dal fronte pro-legalizzazione a seguito dell'adozione dell'Amendment 64. Ciò ha rappresentato un aumento del gettito fiscale del 163% rispetto al 2014. Le imposte distribuite ai governi locali sono aumentate dell'89%, da \$ 4.553.122 a \$ 8.626.922 (Colorado Department of Revenue, 2016a).

Tabella 17 – Tasse, licenze e fees raccolte dal prodotto marijuana nell’anno fiscale 2014-2015 (Colorado Department of Revenue, 2016a).

	2014	2015	2014 to 2015 % change
TAXES			
Sales tax transfer to marijuana cash fund (2.9% rate)	\$ 19,709,086	\$ 27,936,012	42%
Medical marijuana	\$ 10,886,966	\$ 11,451,375	5%
Retail marijuana	\$ 8,822,120	\$ 16,484,635	87%
Retail marijuana sales tax (10% rate)	\$ 30,364,796	\$ 57,582,835	90%
Local government distribution	\$ 4,553,122	\$ 8,626,922	89%
Marijuana cash fund transfer	\$ 25,798,923	\$ 48,885,799	89%
Collections not yet allocated	\$ 12,750	\$ 60,115	371%
Retail marijuana excise tax	\$ 13,341,001	\$ 35,060,590	163%
Public school capital construction assistance fund transfer (15% rate)	\$ 13,303,365	\$ 35,027,041	163%
Marijuana cash fund transfer	\$ -	\$ -	-
Collections not yet allocated	\$ 37,636	\$ 33,549	-11%
Total marijuana tax transfers and distributions	\$ 63,414,883	\$ 120,579,434	90%
LICENSES AND FEES			
License and applications fees transfer to marijuana cash fund	\$ 12,737,585	\$ 14,521,031	14%
Medical marijuana	\$ 9,032,155	\$ 9,831,845	9%
Retail marijuana	\$ 3,705,430	\$ 4,689,186	27%
Total marijuana cash fund transfers	\$ 58,245,594	\$ 91,342,840	57%
Total all marijuana taxes, licenses, and fees	\$ 76,152,468	\$ 135,100,465	77%

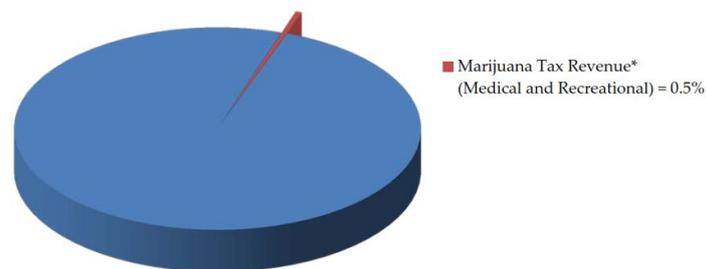
E’ stato inoltre analizzato l’ingresso delle tasse provenienti dalla marijuana venduta ad uso medico e quello della marijuana venduta a scopo ricreativo. La prima risulta essere, per lo Stato, di gran lunga remunerativa, come dimostra il grafico sottostante.

Figura 164 – Entrate per lo Stato dalle tasse per la marijuana venduta ad uso medico e per quella venduta a scopo ricreativo, Colorado (Colorado Department of Revenue, 2016b).



Tuttavia, il gettito fiscale per la marijuana dovrebbe essere inserito nel contesto di tutte le entrate fiscali raccolte in Colorado. Nel corso dell'anno fiscale 2015 (dal 1 giugno 2014, al 31 maggio 2015) gli incassi lordi di tutte le entrate fiscali sono stati pari a \$ 14,2 miliardi. Le tasse provenienti dalla marijuana (sia quella venduta ad uso medico, sia quella venduta a scopo ricreativo) costituiscono lo 0,95% di tutte le entrate fiscali raccolte nello Stato (Colorado Office of State Planning and Budgeting, 2016).

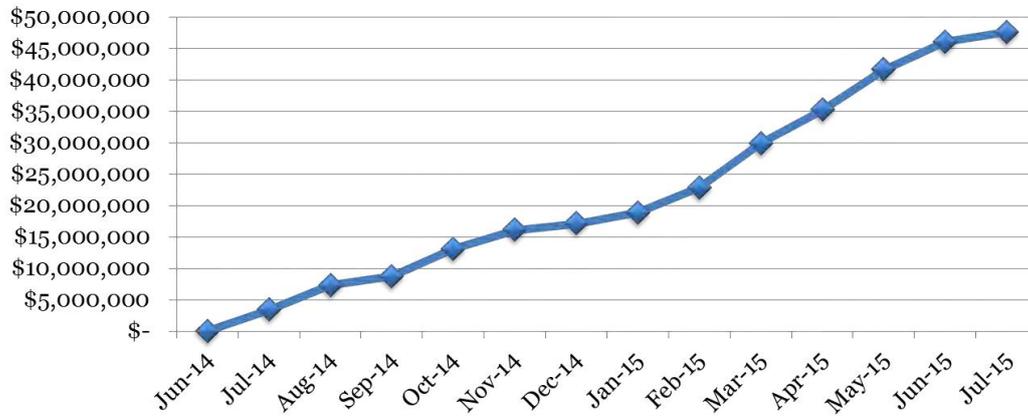
Figura 165 – Entrata dalle tasse sulla marijuana come porzione del budget totale dello Stato del Colorado, 2015 (Colorado Office of State Planning and Budgeting, 2016).



Washington

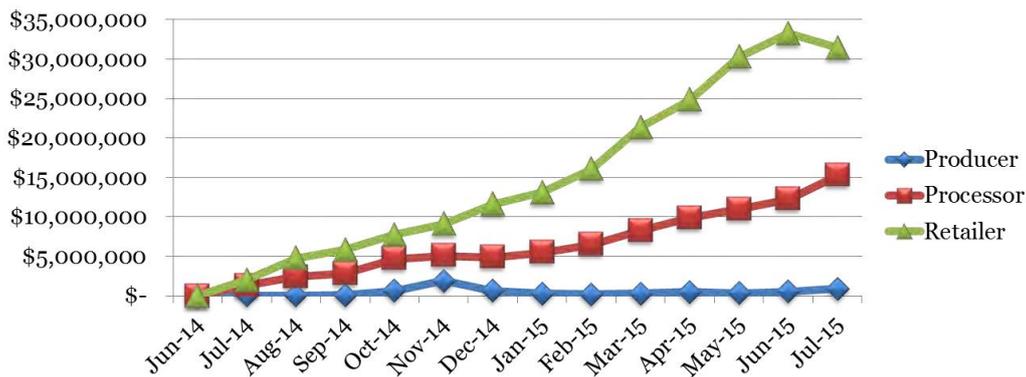
L'Iniziativa 502 non ha fissato uno standard o una soglia per il prezzo della marijuana a scopo ricreativo. Il mercato doveva fissare i propri prezzi in base alla domanda e ai costi di produzione. Il grafico qui visualizzato raffigura un anno di vendite commerciali da giugno 2014 a fine di luglio 2015. Durante questo periodo, lo stato ha generato \$ 307.560.066 di vendite. Questo include tutte le vendite di produttori, trasformatori e rivenditori. A luglio 2015, le rivendite sono state di circa \$ 1.910.070 al giorno (Washington State Liquor and Cannabis Board, 2015).

Figura 166 – Vendite totali di marijuana da giugno 2014 a luglio 2015, Washington (Washington State Liquor and Cannabis Board, 2015).



Mostrati in base al tipo di licenza, i rivenditori hanno generato le vendite più alte, mentre i produttori hanno generato le vendite più basse. In totale, i produttori hanno generato \$ 6.345.496, i trasformatori hanno generato \$ 89.735.046, ed i rivenditori hanno generato \$ 211.479.524 (Washington State Liquor and Cannabis Board, 2015).

Figura 167 – Vendite mensili per tipo di licenza, giugno 2014-luglio 2015, Washington (Washington State Liquor and Cannabis Board, 2015).



Quando l'Iniziativa 502 è stata approvata dagli elettori dello Stato di Washington, questa ha incluso anche un sistema di tassazione specifico che si applica alle attività marijuana-correlate a scopo ricreativo. L'iniziativa ha imposto un'accisa del 25% a ciascuno dei tre livelli del sistema. Questo significava che dai produttori ai

trasformatori, dai trasformatori ai venditori al dettaglio e dai venditori al dettaglio ai consumatori, è stata applicata una tassa del 25% ad ogni operazione. Tuttavia, se un'attività ha una licenza sia per produttore sia per trasformatore, la tassa viene applicata una volta sola. Tale imposta è stata applicata in aggiunta alle usuali tasse statali e locali. Le accise generate dovevano essere depositate nel fondo dedicato alla marijuana che avrebbe dovuto, periodicamente, effettuare erogazioni ai seguenti uffici (Washington State, Initiative Measure No. 502):

- Department of Social and Human Services
- University of Washington Alcohol and Drug Abuse Institute
- Washington State Liquor and Cannabis Board
- Basic Health Plan Trust Account
- State General Fund
- Department of Social and Human Services Division of Behavioral
- Health and Recovery
- Department of Health
- Washington State Health Care Authority
- Office of the Superintendent of Public Instruction

Secondo quanto riportato dal Washington State Economic and Revenue Forecast Council (2016), la maggior parte delle entrate derivate dalle tasse sulla marijuana, non è stata distribuita secondo le destinazioni sopra riportate ma si sono concentrate verso lo State General Fund.

Considerazioni

La sfida più importante per la raccolta dei dati relativi alla marijuana nel corso del tempo deriva dai cambiamenti non misurati del comportamento umano in materia di marijuana. Lo stigma sociale che va riducendosi in merito all'uso di marijuana potrebbe portare le persone di essere più disponibili a riferire il proprio uso ai fini delle ricerche.

La legalizzazione potrebbe determinare un numero maggiore di segnalazioni di uso, trattandosi quindi non di un effettivo aumento dell'uso ma di una maggior disponibilità a riferirlo. Allo stesso modo, coloro che si rivolgono ai Centri Antiveleno, ai reparti di emergenza, o agli ospedali possono sentirsi più a loro agio nel discutere il loro uso recente o il loro abuso di marijuana ai fini del trattamento, rispetto a qualche anno fa.

L'impatto della riduzione dello stigma e le conseguenze legali rendono difficile la valutazione di alcuni trend e richiederà più tempo per misurare il fenomeno post-legalizzazione.

La legalizzazione è anche destinata a cambiare il modo con cui le forze dell'ordine risponderanno ai crimini che coinvolgono marijuana. Ci sono ancora molti statuti che vietano la produzione, la distribuzione, e il possesso di grandi quantità di marijuana e di prodotti a base di marijuana.

In aggiunta, ci sono numerose sfide legate alla raccolta dei dati sul fronte delle forze dell'ordine, sul fronte delle indagini a livello di singolo Stato o anche a livello federale, soprattutto dove alcuni indicatori non venivano nemmeno misurati prima della legalizzazione della marijuana a scopo ricreativo.

Altre informazioni, come ad esempio l'invio della marijuana al di fuori dello Stato, non vengono raccolte in maniera sistematica.

Nemmeno vengono raccolti in maniera sistematica i dati sulla guida sotto l'effetto di marijuana: alcune agenzie statali e alcuni laboratori stanno raccogliendo i dati ma serve uno sforzo maggiore in tutti gli Stati.

Infine, c'è anche la questione del lasso di tempo che intercorre tra il momento della raccolta del dato ed il momento in cui questi diventano disponibili. Ad esempio, i dati sugli arresti ed i reati vengono resi disponibili solo a giugno dell'anno successivo; i dati sugli incidenti stradali vengono resi noti ad ottobre dell'anno successivo per via del tempo necessario alla raccolta delle informazioni dai laboratori di medicina legale e dalle forze dell'ordine. Questo tipo di dati difficilmente potrà essere fornito più in anticipo a causa della natura stessa del dato, che ha bisogno di essere pulito, validato e pesato prima di essere reso pubblico. Tuttavia, certamente ciò non agevola la raccolta di informazioni oggettive per la descrizione di un fenomeno di così grande interesse a livello globale.

Altri dati che sarebbe necessario recuperare sono la potenza della marijuana e i trend dei prezzi sul mercato legale ed illegale; l'estensione della pubblicità sulla marijuana e i suoi effetti sulla popolazione generale e dei consumatori; i costi derivanti dal bisogno di trattamento; i costi sanitari dei trattamenti; i costi per le imprese e per i datori di lavoro; l'impatto sulla produttività delle aziende, ecc.

Bibliografia

Alaska Department of Health and Social Services, Division of Public Health, Marijuana Use in Alaska and the United States – Data and statistics, 2016

Alaska Department of Health and Social Services, Division of Public Health, Alaska Youth Risk Behavior Survey (AYRBS), 2015

Alaska Department of Labor and Workforce Development Research and Analysis Section, 2013

Alaska Department of Labor and Workforce Development Research and Analysis Section, 2014

Alaska Department of Labor and Workforce Development Research and Analysis Section, 2015

Alaska Department of Public Safety, Uniform Crime Report, Annual Report, 2015

Alaska Hospital Discharge Data System (HDD), 10 Alaska Health Centers, marzo 2013

Alaska Medical Marijuana Registry, Annual report, 2016

Ammerman S, Ryan S, Adelman WP; Committee on Substance Abuse, the Committee on Adolescence, The impact of marijuana policies on youth: clinical, research, and legal update. *Pediatrics*. 2015 Mar;135(3):e769-85. doi: 10.1542/peds.2014-4147

Appalachia High Intensity Drug Trafficking Area, Statistics, 2015

Boyd CJ, Veliz PT, McCabe SE, Adolescents' Use of Medical Marijuana: A Secondary Analysis of Monitoring the Future Data. *J Adolesc Health*. 2015 Aug;57(2):241-4

Boulder Police Department, Records and Information Services, 2016

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS), 2014

Cerdà M, Wall M, Feng T, Association of State Recreational Marijuana Laws With Adolescent Marijuana Use, *JAMA Pediatr*. 2017;171(2):142-149

Chematox Laboratory, data on DUI provided, 2015

Colorado Association of School Resource Officer, Survey 2016

Colorado Bureau of Investigation (CBI) National Incident-Based Reporting System (NIBRS), 2015

Colorado Department of Education, School Safety Resource Center, 2016a

Colorado Department of Education, 10-Year Trend Data: State Suspension and Expulsion Incident Rates and Reasons, 2016b

Colorado Department of Human Services, Office of Behavioral Health, Drug Alcohol Coordinated Data System (DACDS), 2015

Colorado Department of Public Health and Environment, Colorado Child Health Survey, 2014 <http://www.chd.dphe.state.co.us/MJ/2014-Adult-Marijuana-Use-In-Colorado.html>

Colorado Department of Public Health and Environment, Medical Marijuana Registry, 2015

Colorado Department of Public Health and Environment, Colorado Violent Death Reporting System, 2016

Colorado Department of Public Health and Environment, Healthy Kids Colorado Survey (HKCS), 2015

Colorado Department of Public Safety, Marijuana Legalization in Colorado, marzo 2016

Colorado Department of Public Safety, Colorado Information Analysis Center Bulletin, 2016b

Colorado Department of Revenue, Colorado Liquor Excise Tax, 2016
<https://www.colorado.gov/pacific/revenue/colorado-liquor-excise-taxes>

Colorado Department of Revenue, Marijuana Enforcement Division, Colorado Marijuana Tax Data, 2016a

Colorado Department of Revenue, Monthly Marijuana Taxes, Licenses and Fees Transfers and Distribution, 2016b

Colorado Department of Transportation, Fatality Analysis Reporting System, 2015

Colorado Hospital Association (CHA), Monitoring Health Concerns related to Marijuana in Colorado, 2000-Jun 2015, last update January 2016

Colorado Office of State Planning and Budgeting, 2016

Colorado State Judicial Department, Public Records, 2015

Colorado State Patrol, Colorado Online Accident Report, 2016

Compton W, Volkow N, Lopez M, Medical Marijuana Laws and Cannabis Use Intersections of Health and Policy, JAMA Psychiatry. Published online April 26, 2017

Denver Office of Drug Strategy, The Denver Drug Strategy Commission, Proceedings of the Denver Epidemiology Work Group (DEWG), October 29, 2014

Denver Police Department, Traffic Operations Bureau via Data Analysis Unit, 2015

Denver Police Department, Annual reports, 2016

Denver Police Department, City and County of Denver, Crime Statistics and Maps, April 2016

Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Relazione al Parlamento sullo Stato delle Tossicodipendenze in Italia, 2014

El Paso Intelligence Center, National Seizure System, 2016

Ellison J, Spohn R, Borders up in smoke: Marijuana enforcement in Nebraska after Colorado's legalization of medicinal marijuana, Criminal Justice Policy Review, 2015
<http://cjp.sagepub.com/content/early/2015/11/23/0887403415615649.abstract>

Federal Bureau of Investigation, Uniform Crime Reporting System (UCRS), National Incident-Based Reporting System (NIBRS), 2015

Finn K, Salmore R, The Hidden Costs of Marijuana Use in Colorado: One Emergency Department's Experience, The Journal of Global Drug Policy and Practice, 2016

Foundation for Traffic Safety, Research driven, spring 2015

Hasin DS, Sarvet AL, Cerdà M, Keyes KM, Stohl M, Galea S, Wall MM, US Adult Illicit Cannabis Use, Cannabis Use Disorder and Medical Marijuana Laws 1991-1992 to 2012-2013, JAMA Psychiatry, April 26, 2017

Hasin DS, Grant B, NESARC Findings on Increased Prevalence of Marijuana Use Disorders—Consistent With Other Sources of Information, JAMA Psychiatry. 2016;73(5):532

Lankenau SE, Schragger SM, Silva K, Kecojevic A, Bloom JJ, Wong C, Iverson E. Misuse of prescription and illicit drugs among high-risk young adults in Los Angeles and New York. *J Public Health Res.* 2012 Feb 14;1(1):22-30

Larimer County Sheriff's Office, Records Section, 2016

National Highway Traffic Safety Administration, Fatality Analysis Reporting System (FARS), 2016

National Institute on Drug Abuse, NIH (sponsored by), Monitoring The Future (MTF). National Survey Results on Drug Use 1975-2015, 2015

National Institute on Drug Abuse, NIH (sponsored by), Monitoring The Future (MTF). National Survey Results on Drug Use 1975-2015, 2016

National Institute on Drug Abuse (NIDA) Press Office, Teen substance use shows promising decline, 13 dicembre 2016

North West High Intensity Drug Trafficking Area (NWHIDTA), Washington State Marijuana Impact Report, 2016

Nussbaum AM, Thurstone C, McGarry L, Walker B, Sabel AL. Use and diversion of medical marijuana among adults admitted to inpatient psychiatry. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2015 Mar;41(2):166-72

Oregon Health Authority, Oregon Behavioral Risk Factor Surveillance System

Oregon Health Authority, Oregon Healthy Teens (OHT), 2016

Oregon Health Authority, Oregon's Student Wellness Survey (SWS), 2016

Oregon Health Authority, Public Health Division, Marijuana report. Marijuana use, attitudes and health effects in Oregon, gennaio 2016

Oregon Medical Marijuana Program, Statistics, 2015

Oregon Department of Consumer and Business Services, 2013

Oregon Department of Consumer and Business Services, 2014

Oregon Department of Consumer and Business Services, 2015

Oregon Poison Center, Toxic Exposure Surveillance System, Oregon Health and Science University, 2016

Oregon State Police arrest data, 2016

Quest Diagnostic, Drug Positivity in U.S. Workforce Rises to Highest Level in a Decade, settembre 2016 <http://questdiagnostics.com/home/physicians/health-trends/drug-testing.html>

Rocky Mountain High Intensity Drug Trafficking Area (HIDTA), The Legalization of Marijuana in Colorado: The Impact. Latest Results for Colorado Youth and Adult Marijuana Use, gennaio 2016

Smart Approaches to Marijuana, Lessons learned after 4 years of marijuana legalization, ottobre 2016

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), National Survey of Drug Use and Health (NSDUH), Behavioral Health Trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health, settembre 2015

Spokane Valley Police Department, Record Division, 2015

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), Center for Behavioral Health Statistics and Quality (CBHSQ), National Surveys on Drug Use and Health, 2015

United Nations Office for Combating Drug Abuse (UNODC), World Drug Report 2016

United States Postal Inspection Service, Prohibited Mailing of Narcotics, 2016

University of Washington, Center for the study of health and risk behaviors, Young Adult Health Survey (YAHS), marzo 2015

Van Gerpen S, Vik T, Soundy TJ. Medicinal and recreational marijuana: what are the risks? S D Med. 2015;Spec No:58-62

Washington Department of Labor & Industries Research and Data Services, 2013

Washington Department of Labor & Industries Research and Data Services, 2014

Washington Department of Labor & Industries Research and Data Services, 2015

Washington State, Initiative Measure No. 502

Washington State Department of Health, Healthy Youth Survey (HYS), 2014

Washington State Economic and Revenue Forecast Council, Monthly Economic & Revenue Updates, ottobre 2016

Washington State Legislature: Washington Administrative Code 314-55-084, 2016
<http://apps.leg.wa.gov/wac/default.aspx?cite=314-55-084>

Washington State Liquor and Cannabis Board, Marijuana Report, 2015

Washington State Patrol (WSP) Toxicology Laboratory, Mid-term report, 2015

Washington Traffic Safety Commission, Driver Toxicology Testing and the Involvement of Marijuana in Fatal Crashes, febbraio 2016

Young B, Seattle Times, "More pot use found in fatal crashes, data says," August 19, 2015
<http://www.seattletimes.com/seattlenews/marijuana/more-pot-use-found-in-fatal-crashes-data-says/>

Zwerling C, Ryan J, Orav EJ, The efficacy of preemployment drug screening for marijuana and cocaine in predicting employment outcome, JAMA, November 28, 1990 – Vol. 264 n. 20

10. Aspetti socio-economici della legalizzazione della cannabis: il “big pot” business

L'implementazione del modello dello Stato del Colorado per la regolamentazione della cannabis ad uso ricreativo fornisce un'opportunità per guardare alle evidenze ad oggi disponibili sull'applicazione di una tale politica in relazione a vari aspetti. Mentre nel capitolo precedente sono stati evidenziati alcuni dati epidemiologici rispetto al pre- e post-legalizzazione, si intende ora mettere in evidenza alcuni aspetti socio-economici che sono emersi e che, per alcuni versi, rimangono controversi e ancora da gestire e che soprattutto sono spunto di riflessione per il legislatore che intende adottare politiche simili anche nel nostro Paese.

In Colorado, il modello del mercato commerciale della cannabis ha portato in primis a delle tensioni marcate tra l'industria dei profitti e l'attenzione per la salute pubblica (Barry R et al., 2016; Caulkins JP et al., 2016). Vari ricercatori hanno identificato i consumatori con uso frequente ed i giovani come i soggetti più vulnerabili alle conseguenze negative della cannabis legale (Caulkins JP et al., 2012). Un approccio basato sulla salute pubblica dovrebbe essere indirizzato a ridurre il consumo di cannabis e, per quanto possibile, a prevenire che i giovani inizino a farne uso e che diventino successivamente dei consumatori esperti. Ciò però è in contrasto con il modello economico centrato sui profitti della cannabis e finalizzato all'aumento delle vendite (Caulkins JP, 2014). Le compagnie di tabacco e alcol sono state citate come esempi di come la “big cannabis industry” potrebbe potenzialmente mettere in commercio prodotti svantaggiosi e nocivi per i consumatori (Barry R et al., 2014; Lenton S, 2014; Room R, 2014). A tal proposito, è evocativa l'affermazione di Ben Cort del Center for Addiction Recovery and Rehabilitation dell'Università del Colorado il quale avrebbe dichiarato che *“proprio come l'industria del tabacco in passato, così l'industria della marijuana ora ottiene i propri profitti dalla dipendenza... e la sua sopravvivenza dipende dalla trasformazione di una certa percentuale di ragazzini in clienti per tutta la vita”* (The Gazette, 22 marzo 2015).

Marketing e lobby del mercato legale della cannabis

Le aziende commerciali e i fautori dell'approccio di salute pubblica si confrontano in particolare su due fronti: il marketing e le lobby (Subritzky T et al., 2015). Il marketing risulta un'attività particolarmente critica per le aziende commerciali ed rappresenta un aspetto chiave del dibattito. La ricerca ha mostrato chiaramente delle correlazioni tra i livelli di consumo di cannabis e la frequenza di pubblicità (D'Amico EJ et al., 2015; Room R et al., 2010) ed il numero di negozi aperti (Mair C et al., 2015; Freisthler B et al., 2014; Room R, 2014). Ad esempio, uno studio condotto in California ha mostrato come la maggior esposizione alla pubblicità dedicata alla cannabis per uso medico sia stato associato ad una maggior probabilità di uso di cannabis da parte dei giovani (D'Amico EJ et al., 2015).

Per arginare questo fenomeno, in Colorado le tradizionali tecniche pubblicitarie sono state poste sotto stretto controllo. Addirittura, la pubblicità è completamente vietata a meno che non si dimostri che meno del 30% del pubblico che la guarda ha un'età inferiore ai 21 anni (Ghosh T et al., 2015). Tuttavia, ci sono delle eccezioni, quali le insegne dei negozi e i siti web ad accesso limitato ai maggiori di 21 anni. Inoltre, i commercianti trovano spesso buchi normativi in cui inserire le proprie azioni pubblicitarie, talvolta anche dando il via ad iniziative di guerrilla marketing (Subritzky T et al., 2015) pur di promuovere il proprio prodotto.

Attualmente, esistono ancora molte incertezze rispetto alla regolamentazione del marketing sulla cannabis e ciò ha portato anche alla messa in onda e poi all'immediata successiva revoca di alcuni spot pubblicitari proprio perché non conformi alle indicazioni normative (Labak A, 22 luglio 2015). Uno studio recente ha dimostrato che il 34% dei video relativi alla cannabis disponibili sulla piattaforma web YouTube includevano la visualizzazione dei prodotti a base di cannabis, la loro promozione e le raccomandazioni per il loro consumo. Inoltre, lo studio ha trovato che solo il 20% dei video osservati erano vietati ai minori di 18 anni (Krauss MJ et al., 2015). E' evidente quindi che sono ancora molti gli aspetti a dover essere chiariti e regolati per la cannabis sotto l'aspetto del marketing, come la pubblicità via Internet e sui social media, la vendita online, il posizionamento di prodotti commerciali nei film o nelle serie televisive, ecc.

Infine, è noto che negli Stati Uniti gli industriali hanno la possibilità e capacità di esercitare la propria influenza sulla politica attraverso le lobby. Da quando è stata legalizzata la cannabis, la forza lobbista a favore del mercato legale di questa sostanza è cresciuta molto in USA, soprattutto nelle fila della National Cannabis Industry Association (NCIA) (Kleiman MA, 2014): basti pensare che ad agosto 2015 facevano parte della NCIA circa 1000 membri dell'industria della cannabis (Dowell C, 4 agosto 2015). Anche se in termini economici, questa lobby rimane ancora dietro ad altri gruppi come quelli dell'industria dell'alcol, è indubbio che il suo peso stia crescendo (Kleiman MA, 2014).

Industria della cannabis ed investimenti

La cannabis è una merce redditizia, che pare in grado di determinare una spesa di € 40.120 miliardi all'anno a livello globale (Kilmer B et al., 2009). Il commercio legale della cannabis negli Stati Uniti, che include sia il commercio della cannabis a scopo medico, sia il commercio di quella a scopo ricreativo, è stato stimato in \$ 2,7 miliardi nel 2014 (Marijuana Index, 2015). I media hanno riportato che nel 2014, in Colorado, sono stati spesi circa \$ 700 milioni per l'acquisto di cannabis legale (Wyatt K, 10 febbraio 2015) e, per lo stesso anno, le statistiche ufficiali hanno mostrato introiti per un importo di \$ 70 milioni in tasse (Brohl B et al. 2015). Secondo la Camera di Commercio del Colorado (2015), 18.000 nuovi posti di lavoro sono stati creati con il commercio della cannabis ma i dati in proposito sono limitati e non è chiaro fino a che punto si tratti di nuovi posti di lavoro e di lavori che provengono dal mercato nero e che sono stati convertiti al commercio legale. Nel 2015, un'azienda con fondo di capitale di rischio (con diritti di brand di Bob Marley) ha raggiunto il record di \$ 75 milioni di finanziamento (Shontell A, 16 dicembre 2014). Inoltre, da quando la Securities and Exchange Commission degli Stati Uniti ha approvato la registrazione delle azioni di un commerciante di cannabis, gli investitori di Silicon Valley e di Wall Street sembrano essere sempre più numerosi (Millman G, 28 gennaio 2015). Gli ampi profitti legati al business della cannabis hanno portato a chiamare comunemente la cannabis con il termine "*green gold*".

Molte aziende che vendono cannabis stanno fiorendo: la Medicine Man Denver ha stimato \$ 12 milioni di entrate nel 2014 (MSNBC, 2014) e Incredibles ha prodotto

40.000 barrette a base di cannabis ogni mese (CNBC, 26 febbraio 2015). Inoltre, anche la domanda per servizi supplementari, come le ricariche per le sigarette elettroniche, sta crescendo velocemente: ad esempio, la CNBC, a febbraio 2015, descriveva i vasti profitti dell'azienda O.pen VAPE che risultava distribuire, ogni mese, 270.000 ricariche a base di THC per sigarette elettroniche, cifra che risultava comunque in aumento.

Un vasto mercato, quindi, si è aperto intorno al mercato legale della cannabis. Basti pensare che nel 2015, nel Colorado, il numero complessivo di attività legate alla cannabis è stato di gran lunga superiore (940 tra attività per l'uso medico della cannabis ed attività per l'uso ricreazionale) al numero di esercizi di McDonald's (202) e Starbucks (322). Risultati simili sono stati registrati anche nello Stato di Washington, dove il numero di attività legate alla cannabis (735) ha superato quello degli esercizi di McDonald's (326) e di Starbucks (559) (SAM, 2016; NWHIDTA, 2016).

Figura 1 – Numero di attività legate alla cannabis, di esercizi di McDonald's e di Starbucks presenti negli Stati di Colorado e Washington nel 2015 (SAM, 2016; NWHIDTA, 2016).

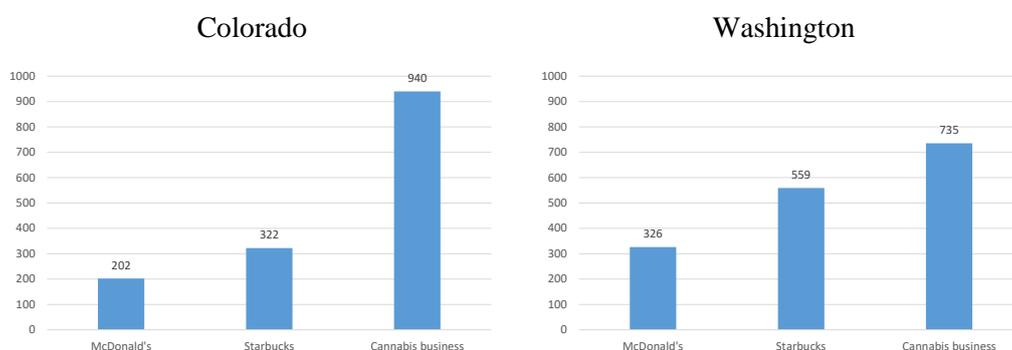
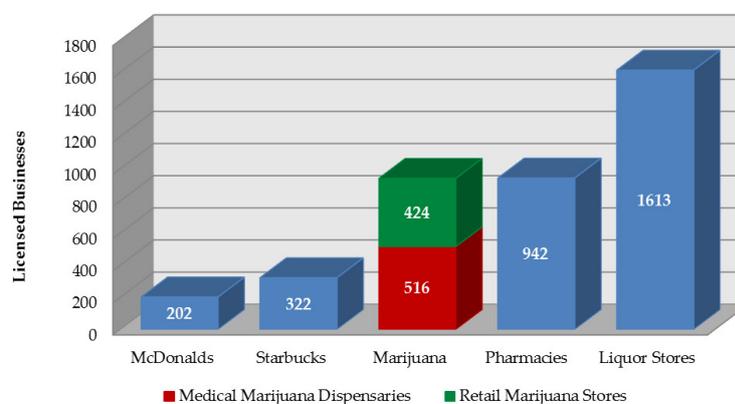


Figura 2 – Paragone tra alcune attività commerciali presenti in Colorado, gennaio 2016 (Colorado Department of Revenue, 2015; NWHIDTA, 2016).



Anche le aziende di consulenza si stanno specializzando, fornendo programmi di training e formazione sempre più organizzati, che vengono promossi in occasione di conferenze sulla cannabis ed altri eventi dedicati (es. International Conference Group, 2015). In aggiunta, sono state sviluppate anche nuove tecnologie per tracciare le piante di cannabis e i prodotti a base di cannabis, al fine di soddisfare le nuove normative del settore ambientale (Metrc, 2015). Una compagnia di social media, la MassRoots, ha sviluppato una specie di “Instagram” specifico per la cannabis che è stato addirittura quotato in borsa, al Nasdaq. Varie altre imprese vicine al mercato della cannabis sono nate e stanno crescendo, come quelle per il data mining, la sicurezza, l’illuminazione elettrica, i servizi specialistici di trasporto e consegna, ecc. (Mann O, 6 aprile 2015).

A ricevere una grande spinta dal mercato legale della cannabis è stata anche l’industria del turismo, soprattutto negli Stati di Colorado e Washington dove non solo il numero di turisti, dal 2014, è aumentato in virtù dell’interesse per delle realtà peculiari sotto il profilo giuridico della cannabis, ma anche il numero di attrazioni e tour offerti dalle agenzie turistiche è incrementato, a soddisfare una domanda orientata proprio a conoscere queste nuove realtà. Nel 2015, il Colorado Tourism Office ha commissionato uno studio per indagare le motivazioni del turismo in Colorado (2015). Il sondaggio, condotto su 3.254 turisti provenienti da Chicago, Dallas, Houston, Indianapolis, Milwaukee, San Diego, St. Louis e altre città, ha evidenziato che il 49% di costoro aveva scelto come meta delle proprie vacanze il Colorado per via

della cannabis. Tra tutti i turisti intervistati, solo l'8% ha dichiarato di aver visitato un dispensario di cannabis e, di questi, l'85% ha esplicitato che la cannabis è stata la ragione primaria per aver scelto il Colorado come meta vacanziera. In parallelo all'aumento dei turisti, anche i tour operators si sono organizzati per offrire sempre più servizi a tema: tour guidati dei dispensari o delle coltivazioni di cannabis, tour per l'assaggio delle varie tipologie di cannabis prodotte e vendute, seminari informativi sulla cannabis, i prodotti a base di cannabis e gli strumenti per il consumo, servizi di alloggio stile B&B presso coltivazioni di cannabis, ecc. (Peterson S, 2016).

Figura 3 – Assaggio della cannabis a bordo di uno dei Colorado Cannabis tours.



Figura 4 – Clienti che fanno shopping presso il Grass Station, un negozio di cannabis a Denver, Colorado



Esempi come questi hanno portato alcuni esperti a sostenere che i movimenti per la legalizzazione della cannabis stanno perdendo la loro iniziale “innocenza” proprio a causa delle attività commerciali che focalizzano solo sulla massimizzazione dei profitti piuttosto che sul beneficio per i consumatori (Stroup K, 16 marzo 2015).

A ciò si è aggiunta anche la crescente preoccupazione per l'ambiente. Infatti, la coltivazione della cannabis richiede almeno 6 galloni d'acqua al giorno (circa 22 l), che rappresentano uno sforzo importante per le riserve idriche degli Stati in cui questa viene coltivata; la coltivazione può essere nociva per il suolo a causa dei pesticidi e fungicidi utilizzati per la crescita del prodotto; il dispendio di energia

elettrica è molto alto, soprattutto per le coltivazioni in ambiente chiuso che necessitano di luci LED o HPS (High Pressure Sodium) per fornire alle piante l'illuminazione che dovrebbero ricevere naturalmente dal sole (Warren G, 2014).

Figura 5 – Esempi di coltivazioni di cannabis in ambiente chiuso e delle lampade utilizzate per illuminare le piante.



Un business in contanti

Le transazioni che riguardano la cannabis si sono tradizionalmente svolte in contanti, sul mercato nero, e in Colorado questo aspetto pare mantenersi anche ora che il mercato della cannabis è legale. Infatti, le banche federali non possono avere clienti che operano nell'industria della cannabis poiché sussiste il pericolo che i soldi depositati possano provenire da attività illecite e quindi che la banca possa essere accusata di riciclaggio di denaro sporco (Olson B, 27 aprile 2015). Di conseguenza, come osservato da Hughes T (31 luglio 2015), molte imprese cannabis-correlate devono operare solamente tramite contanti, anche quando devono pagare le tasse, e devono sostenere autonomamente i costi di un servizio privato di vigilanza. La lobby della cannabis NCIA si sta impegnando molto su questo fronte per agevolare quanto più possibile le transazioni economiche del mercato legale della cannabis (Dowell C, 4 agosto 2015).

Politica ed opinione pubblica

Per almeno un paio d'anni, le indagini hanno mostrato che la maggior parte dei cittadini americani era a favore della legalizzazione della cannabis (Galston W et al., 2013; Motel S, 14 aprile 2015). L'opinione pubblica gioca un ruolo cruciale sui

processi politici (Lenton S, 2014) e oggi i politici e i legislatori guardano alla cannabis come un argomento che necessita di essere affrontato anche in campagna elettorale. Anche durante le ultime elezioni presidenziali del 2016, la questione cannabis ha infatti avuto il suo spazio (Hudak J, 22 marzo 2015). Ad esempio, il candidato presidenziale Chris Christie, che definiva i ricavi provenienti dalla cannabis come “*denaro insanguinato*”, durante la campagna elettorale diceva che, se eletto, avrebbe abbattuto il commercio della cannabis negli Stati in cui questo stava avvenendo (Wood RW, 27 marzo 2015). Al contrario, Hillary Clinton aveva annunciato un approccio attendista, dicendo di voler prima vedere come sarebbero andate le cose negli Stati dove la cannabis era stata resa legale per poi prendere delle decisioni a proposito del suo commercio. Il repubblicano Paul Rand, che aveva dichiarato di “*non essere un chierichetto*” è stato il primo candidato ad accettare fondi per la campagna elettorale dall’industria privata della cannabis, tra cui \$ 5.000 dal Political Action Committee della NCIA. Rand, durante la campagna elettorale, sosteneva che lo Stato federale non doveva intralciare gli affari dei singoli Stati, tra cui la questione cannabis (The Cannabist, 1 luglio 2015). Anche i candidati Jeb Bush e Donald Trump sono stati obbligati a rilasciare dichiarazioni su questo tema. Benché alcuni sondaggi indichino che la legalizzazione della cannabis sia popolare tra i votanti, altri dati indicano che i consumatori di cannabis sono visti meno favorevolmente che in passato (es. Hatalsky LE et al., 8 dicembre 2014; Stroup K, 16 marzo 2015) a suggerire che verso questo gruppo rimane un certo stigma e che l’industria della cannabis si sta muovendo per ridurlo. Ad esempio, la sostituzione dell’icona dell’industria della cannabis Tommy Chong, un comico statunitense, sembra orientare l’NCIA verso la “*dehippyficazione*” dei consumatori per “*portare l’industria della cannabis a segmenti più rispettabili dell’economia*” (Burgess E, 31 marzo 2015).

Metodi di consumo

Il modo in cui la cannabis viene consumata si sta evolvendo. I metodi tradizionali di consumo con spinelli, pipe e bong sta venendo sostituito dall'assunzione attraverso gli alimenti, i vaporizzatori o il "dabbing", una forma di cannabis particolarmente concentrata. Le conseguenze in termini di intossicazioni ed effetti sanitari possono variare a seconda di come la cannabis viene consumata.

Alimenti

La popolarità dei prodotti alimentari a base di cannabis, denominati "*edible*", è in costante aumento. I dati ufficiali indicano che nel 2014, in Colorado, sono stati venduti 5 milioni di unità di prodotti alimentari a base di cannabis, solo metà di questi sul mercato ricreazionale (Brohl B et al., 2015). MacCoun RJ e Mello MM (2015) evidenziano che il packaging degli "*edible*" è molto simile a quello dei prodotti normali, senza cannabis, e ciò può confondere sia i bambini, sia i loro genitori. Secondo il report SAM (2016), gli "*edibles*" possono contenere concentrazioni di THC 3-20 volte maggiori rispetto a quelle necessarie per causare un'intossicazione, in un adulto. Ciò sarebbe coerente anche con l'aumento di chiamate ai Centri Antiveleto e di accessi al pronto soccorso anche di bambini di età molto giovane (MacCoun RJ e al, 2015). Tra gli "*edibles*" vengono annoverati chewing-gum, tortine, lecca-lecca, bibite gassate, caramelle, ecc.

In Colorado, la risposta a questo fenomeno è stata caratterizzata da programmi pubblici di formazione per la popolazione e, sul versante normativo, da due proposte di legge approvate alla Camera ed al Senato nel 2014 (House Bill 14-1366 Edibles Work Group, 2014; Marijuana Enforcement Division, 2014). Come risultato, ci sono stati dei cambiamenti riguardo il packaging, l'etichettatura e una restrizione della potenza del THC contenuto negli "*edibles*" che ora non può essere superiore a 10 mg per singolo prodotto (Baca R, 29 gennaio 2015). Da notare che un oncia di cannabis generalmente è in grado di produrre da 347 a 413 "*edibles*" con 10 mg di THC ciascuno (SAM, 2016). Spesso sono state trovate delle discrepanze tra la quantità di THC dichiarata sull'etichetta e quella effettivamente contenuta nel prodotto (Baca R, 12 aprile 2015). Nel 2015, alcune proposte di legge hanno richiesto che sui prodotti contenenti THC venisse apposto un segnale di STOP o comunque

un evidente segno di riconoscimento che attragga l'attenzione dell'acquirente, e che la parola "caramella" non venga più utilizzata per questo tipo di prodotti (Wyatt K, 11 agosto 2015). Dal 2016, è obbligatorio apporre sulle etichette un simbolo ben visibile (un diamante con le lettere THC all'interno) che indica la presenza di THC (SAM, 2016).

Figura 6 – Esempi di "edibles" (in questo caso, barrette di cioccolato) su cui è stato stampato il simbolo che rappresenta un contenuto a base di THC.



Dabbing

Il dabbing è l'inalazione di un concentrato di THC di solito generato attraverso l'estrazione di olio di butano (Stogner JM et al., 2015; Kleiman MA, 2015; Prichard R, 19 giugno 2015; Drug Enforcement Administration, 2014a). Anche se non è ancora chiara l'estensione dell'uso della cannabis in questa modalità, uno studio di Daniulaityte R et al. (2015) condotto su Twitter, ha mostrato che i termini correlati a "dab" erano più frequenti in Oregon, Colorado e Washington, dove la cannabis è stata legalizzata per uso ricreazionale. Un altro studio condotto utilizzando la piattaforma Youtube ha evidenziato che le visualizzazioni più frequenti di tutorial su come fare il dabbing sono state fatte dal Colorado (Krauss MJ et al., 2015). Il processo di estrazione dell'olio di butano (Butan Hash Oil - BHO, "blasting") è estremamente volatile a causa della natura infiammabile del butano ed è stato identificato quale causa di numerose esplosioni, di cui 30 solo in Colorado nel 2014. A seguito di ciò, in Colorado sono state promulgate delle norme che impediscono l'estrazione fatta in casa dell'olio di butano ma che la consentono solamente ai pro-

duttori autorizzati (Moreno I, 30 giugno 2015; House Bill 15-1305 Unlawful Manufacture Marijuana Concentrate (CO), 2015). Tuttavia, a causa dell'alto costo di questo concentrato di cannabis nei dispensari autorizzati, stimato in circa \$ 700 per oncia, paragonato ai \$ 200 per oncia per il materiale vegetale standard, si presume che l'estrazione fatta in casa rimarrà popolare ancora per molto (Bell C et al., 2015). Infine, si ricorda che il concentrato di cannabis proveniente dall'estrazione con butano contiene quantità di THC che arrivano anche al 90% e ciò può comportare conseguenze sulla salute di cui già si è parlato nei capitoli precedenti e che comunque necessitano di essere prese in considerazione dal legislatore (Loflin M et al., 2014). A proposito della concentrazione di THC nei prodotti, alcuni autori hanno proposto di proporzionare le tasse sulla cannabis alla concentrazione di THC contenuta nei prodotti venduti (Caulkins JP, 2015). Attualmente, però, la proposta non è ancora in discussione a livello giuridico.

Vaporizzazione

Questo è il processo con cui la cannabis viene scaldata per permettere la trasmissione dei cannabinoidi senza la combustione (Gieringer DH, 2001). La produzione di vaporizzatori per la cannabis è aumentata esponenzialmente negli USA, soprattutto in Colorado, poiché consente ai consumatori di assumere sia il materiale vegetale sia i concentrati in una forma più discreta e senza odore (Drug Enforcement Administration, 2014b). Ciò risulta di particolare importanza in Colorado dove il consumo di cannabis in pubblico rimane un reato.

Reso ancor più popolare dall'arrivo delle e-cigarettes, il metodo della vaporizzazione sembra ridurre gli effetti tossici della cannabis poiché crea meno carcinogeni ed elementi tossici che deriverebbero dalla combustione (Hall W et al., 2010; Daley P et al., 2013). D'altro canto, altri autori hanno evidenziato che la vaporizzazione produrrebbe livelli di ammoniaca tossici per il consumatore se sul prodotto sono presenti residui di azoto, generalmente utilizzati nella fase finale della coltivazione, prima della raccolta (Backes M, 2013).

Testing

La problematica analitica riguardante la cannabis è alquanto complicata sia in termini metodologici, sia per l'incrocio tra legge federali e leggi statali. Esistono due principali aree di applicazione dell'analisi: la qualità del prodotto ed il controllo dei consumatori.

Per quanto riguarda la qualità del prodotto, un componente centrale del mercato legale della cannabis è proprio la capacità di fornire ai consumatori un prodotto sicuro, corrispondente a quanto pubblicizzato (Kilmer B, 2014). Il testing della qualità del prodotto dovrebbe fornire informazioni sulla purezza (presenza di eventuali pesticidi tossici, muffe o altri residui), sulla concentrazione del THC e sul rapporto THC:CBD (Kilmer B, 2014). Benché in Colorado questa procedura venga svolta dal 2014, pare che permangano ancora molte lacune: ad esempio, non esistono ancora test di laboratorio standardizzati e ciò determinerebbe una disparità di risultati (Allen E, 28 aprile 2015; Green J, 28 marzo 2015; Wyatt K, 26 marzo 2015); mancano punti di accesso al test, soprattutto per i caregivers (Kammerzell R, 2015) e il numero di tester risulterebbe insufficiente rispetto al volume di richieste (Kammerzell R, 2015).

Inoltre, come evidenziato da Stone D (2014), un altro aspetto da considerare è l'uso di pesticidi nel mercato della cannabis. A livello federale, nessun pesticida o fungicida è stato approvato dall'Environmental Protection Association per la coltivazione della cannabis (Daley P et al., 2013). Nonostante ciò, il Colorado Department of Agriculture (2015) ha stilato una serie di criteri e linee guida che i coltivatori e i rivenditori devono seguire. Sulla scorta di queste indicazioni statali, nel 2015 sono state messe in quarantena 60.000 piante di cannabis in 11 coltivazioni (Hughes T, 30 aprile 2015).

Per quanto concerne il controllo dei consumatori, ci si riferisce in particolare alla guida sotto l'effetto di cannabis e all'idoneità dei lavoratori con mansioni a rischio. A fronte del prevedibile incremento nel consumo di cannabis nella popolazione e considerando che comunque cannabis e derivati hanno una potente azione neurodepressiva (molto più spiccata nelle più recenti preparazioni illecite), secondo Tagliaro F (2016) è prospettabile un aumento dei soggetti che guidano veicoli o lavo-

rano in attività rischiose, agendo sotto gli effetti psicotropi della cannabis. Da questo ragionevolmente conseguirebbe un incremento dell'incidentalità correlata agli effetti disabilitanti della droga. Qualora fosse messo in atto un processo di *legalizzazione* della cannabis sarebbe pertanto doveroso intraprendere o intensificare tutti i controlli di legge sia preventivi che repressivi adottati sulla strada e sul lavoro. Si creerebbe dunque una situazione di uso legale diffuso di una sostanza psicoattiva paragonabile a quello dell'alcol, che richiede l'esecuzione di controlli tossicologici semplici, rapidi, economici ed affidabili sui conducenti e/o lavoratori. Per l'alcol etilico la metodologia accertativa prevista dalla legge a livello internazionale consiste nel sottoporre il soggetto ad esame etilometrico sull'aria espirata, che sostanzialmente soddisfa tutte le precedenti esigenze. Al contrario, per accertare uno stato di intossicazione acuta da cannabis è attualmente necessario eseguire sofisticati esami su campioni biologici (sangue o saliva) il cui prelievo è comunque complesso, e la cui analisi richiede tecniche sofisticate e costose, disponibili solo in laboratori di eccellenza. In conclusione, la *legalizzazione* della cannabis, al di là delle ideologie, implicherebbe l'esposizione della popolazione non solo a rischi biologici correlati direttamente all'azione dei principi attivi (nel caso degli utilizzatori), ma anche e soprattutto ad un verosimile incremento di incidentalità (alla guida e sul lavoro) per la presenza di conducenti e lavoratori che operano "sotto l'effetto", in assenza (per ragioni economiche e logistiche) di una efficace strategia di controllo (Tagliaro F, 2016). Inoltre, in riferimento all'ambiente di lavoro, va evidenziato che negli Stati Uniti non esistono politiche univoche sulla conduzione dei controlli tossicologici. Pertanto, al fine di garantire la sicurezza dei lavoratori, sarà importante chiarire se i test debbano essere condotti prima dell'assunzione, random o dietro sospetto di alterazione del lavoratore, ecc., (Klein CA, 2015; Phillips et al., 7 luglio 2015).

La sfida al mercato nero

Nella somma delle possibilità associate al mercato legale della cannabis, Caulkins JP et al. (2015) hanno descritto come specifiche scelte fatte dai policy makers possano determinare fino a che punto la cannabis legale può sostituire il mercato nero. In questo contesto, la questione del prezzo della cannabis è visto come uno dei fattori principali. Attualmente il prezzo della cannabis deve essere mantenuto elevato per far fronte alla tassazione, alla costosa aderenza alle indicazioni normative, alla differenza di costi tra cannabis medica e cannabis ricreativa, ecc. Pertanto, fintanto che il prezzo rimarrà alto, molti consumatori saranno ancora attratti dai costi più economici del mercato nero. D'altro canto, c'è anche chi sostiene che mantenere un prezzo alto sia indispensabile per limitare l'accesso di chiunque alla cannabis ed evitare quindi che i consumi aumentino, in particolare tra le fasce giovanili (Caulkins JP et al., 2016; Kleiman MA, 2015; Pacula RL et al., 2014).

Le transazioni di confine o quelle verso altri Stati sono generalmente operazioni di mercato nero (Rizzo T, 22 luglio 2015; Turtinen M, 26 marzo 2015) ma ancora, in Colorado, non sono chiari alcuni aspetti che rendono i controlli delle forze dell'ordine difficili. In particolare, ancora non è chiaro cosa costituisca il nuovo mercato nero: ad esempio, i trafficanti devono essere considerati coloro che vendono o coltivano la cannabis senza le necessarie autorizzazioni? O anche coloro che non versano le dovute accise allo Stato? Il problema si evidenzia particolarmente con i coltivatori di cannabis per uso terapeutico, al dettaglio o all'ingrosso, autorizzati da precedenti leggi a coltivare anche significative quantità di cannabis senza licenza, ma ora considerati possibili trafficanti (Schrader M, 14 aprile 2015). Per questa ragione, per i coltivatori ad uso medico sono state imposti, in Colorado, dei limiti al numero di piante coltivabili, fissato a 36 (Watts L, 10 marzo 2015). Ciò per altro risulta vantaggioso anche per l'industria della cannabis che evita così che i consumatori coltivino da soli la cannabis.

Rimane ancora da chiarire poi se i trafficanti siano disposti a convertirsi al nuovo business legale, che per loro risulta comunque meno redditizio rispetto al precedente.

Bibliografia

- Allen E, Cannabis in Colorado: Concerns over marijuana edible testing. KRDO.com, April 28 2015
- Baca R, New rules in effect for Colorado marijuana edibles Feb. 1. The Cannabist, January 29 2015
- Baca R, Lab: Edibles' potency more accurate than a year ago, but buyer beware. The Cannabist, 2015, April 12
- Baca R, Report: More than 15 months in, pot-infused edibles still confound, 2015, December 4
- Backes M, What are the negative health impacts, if any, to consuming marijuana via a vaporizer, Quora, 2013
- Barry RA, Glantz S, A Public Health Framework for Legalized Retail Marijuana Based on the US Experience: Avoiding a New Tobacco Industry, PLoS Med. 2016 Sep 27;13(9):e1002131
- Barry R, Hiilamo H, Glantz S, Waiting for the Opportune Moment: The Tobacco Industry and Marijuana Legalization. Milbank Quarterly, 92(02), 207–242, 2014
- Bell C, Slim J, Flaten H, Lindberg G, Arek W, Monte A, Butane hash oil burns associated with marijuana liberalization in Colorado. J Med Toxicol. 2015 Dec;11(4):422-5
- Brohl B, Kammerzell R, Koski WL, Colorado Marijuana Enforcement Division: Annual update. Denver, CO: Department of Revenue, 2015
- Burge E, Pot lobby turns its back on 'Cheech & Chong', Politico, 2015, March 31
- Caulkins JP, Hawken A, Kilmer B, Kleiman M, Marijuana legalization: What Everyone needs to know. New York, NY: Oxford University Press, 2012
- Caulkins JP, Nonprofit Motive: How to avoid a likely and dangerous corporate takeover of the legal marijuana market. Washington Monthly, 2014
- Caulkins JP, Kilmer B, Kleiman M, MacCoun R, Midgette G, Oglesby P, et al., Options and issues regarding marijuana legalization. Santa Monica, CA: The RAND Corporation, 2015
- Caulkins JP, Kilmer B, The US as an example of how not to legalize marijuana?, Addiction Volume 111, Issue 12, Version of Record online: 26 JUL 2016
- Colorado Cannabis Chamber of Commerce (CCCC), 2015, <http://www.cocannabischamber.com/#!educate/c18cf%20approx%2018,000>
- Colorado Department of Agriculture (CDA), Criteria for pesticides used in the production of marijuana in Colorado, 2015
- Colorado Department of Revenue, Marijuana Enforcement – Application and Licensing, 2015
- Colorado Tourism Office, Strategic Marketing and Research Insights (SMARI), 2015
- CNBC, Green Rush [video file], 2015, February 26 <http://www.cnb.com/id/101429121>
- D'Amico EJ, Miles JN, Tucker JS, Gateway to Curiosity: Medical Marijuana Ads and Intention and Use During Middle School, 2015
- Daley P, Lampach D, Sguerra S, Testing cannabis for contaminants, Steep Hill, 2013

Daniulaityte R, Nahhas RW, Wijeratne S, Carlson RG, Lamy FR, Martins SS et al., “Time for dabs”: Analyzing Twitter data on marijuana concentrates across the US, *Drug Alcohol Depend.* 2015 Oct 1;155:307-11

Dowell C, Cannabis trade group hires lobbyist firms to improve bank access, *MJI News*, 2015, August 4

Drug Enforcement Administration, United States Department of Justice, Demand Reduction Section, 2014a

Drug Enforcement Administration, Marijuana Concentrates. US Department of Justice DEA, 2014b

Freisthler B, Gruenewald PJ, Examining the relationship between the physical availability of medical marijuana and marijuana use across fifty California cities, *Drug and Alcohol Dependence*, 143, 244–250, 2014

Galston W, Dionne E, *The New Politics of Marijuana Legalization: Why Opinion is Changing.* Brookings Institute, 2013, May

Ghosh T, Van Dyke M, Maffey A, Whitley E, Gillim-Ross L, Wolk L, The Public Health Framework of Legalized Marijuana in Colorado. *American Journal of Public Health*, e1–e7, 2015

Gieringer DH, Cannabis “vaporization”: A promising strategy for smoke harm reduction. *Journal of Cannabis Therapeutics*, 1(3/4), 153–170, 2001

Green J, Colorado Cannabis Chamber Calls For Marijuana Testing Reference Library. *The Weed Blog*, 2015, March 28

Hall W, Fischer B, Harm reduction policies for cannabis. *Monographs*, 235, 2010

Hatalsky LE, Trumble S, Diggles M, *The Marijuana Middle: Americans Ponder Legalization, Third Way* 2014, December 8

House Bill 14-1366 Edibles Work Group, Marijuana Enforcement Division Work Group Announcement – September, Colorado Department of Revenue, 2014

House Bill 15-1305 Unlawful Manufacture Marijuana Concentrate (CO), 2015

Hudak J, 2015, Will Be the Marijuana Election, *News Week*, March 22 2016

Hughes T, Federal bankers: No account for Colo. cannabis credit union, *USA Today*, 2015 July 31

International Conferences Group, ICBC SF 2015 <http://internationalcbc.com/>

Huges T, Denver halts some pot sales over bug spray worries, *USA Today*, 2015, April 30

Kammerzell R, Public testimony to The Colorado Senate Finance Committee [audio file], 2015

Kilmer B, Pacula RL, Estimating the size of the global drug market: A demand-side approach, Report no. 2, Cambridge: The RAND Corporation, 2009

Kilmer B, Policy designs for cannabis legalization: Starting with the eight Ps. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 40(4), 259–261, 2014

Kleiman MA, *Legal Commercial Cannabis Sales in Colorado and Washington: What Can We Learn*, Washington, DC: Brookings Institution, 2015

Kleiman MA, How not to make a hash out of cannabis legalization, *Washington Monthly*, 2014

Kleiman MA, Legal Commercial Cannabis Sales in Colorado and Washington: What Can We Learn. Washington, DC: Brookings Institution, 2015

Klein CA, Current state of marijuana and employment issues: A moving target. *Trial Talk*, June/July, 47–54, 2015

Krauss MJ, Sowles SJ, Mylvaganam S, Zewdie K, Bierut LJ, Cavazos-Rehg PA, Displays of dabbing marijuana extracts on YouTube. *Drug and Alcohol Dependence*, 2015

Labak A, See the two pot ads a Denver TV station didn't air over legal worries, *The Cannabist*, 2015 July 22

Lenton S, New regulated markets for recreational cannabis: Public health or private profit? *Addiction*, 109(3), 354–355, 2014

Loflin M, Earleywine M, A new method of cannabis ingestion: The dangers of dabs? *Addictive Behaviors*, 39(10), 1430–1433, 2014

MacCoun RJ, Mello MM, Half-Baked — The Retail Promotion of Marijuana Edibles. *New England Journal of Medicine*, 372(11), 989–991, 2015

Mair C, Freisthler B, Ponicki WR, Gaidus A, The impacts of marijuana dispensary density and neighborhood ecology on marijuana abuse and dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Sep 1;154:111-6

Mann O, An Uber for weed: The start-up that's totally dope, *The Telegraph*, 2015 April 16

Marijuana Enforcement Division, R 1503 – Retail Marijuana Testing Program – Potency Testing, Colorado Department of Revenue, 2014

Marijuana Index, Measuring the marijuana market. An introduction to the world's first marijuana investment index, 2015 http://marijuanaindex.com/reports/MJIC_special_report_012715.pdf

Metrc, Metrc: Secure end-to-end effective reporting, 2015 <http://www.metrc.com/>

Millman G, SEC allows marijuana dealer to register stock. *Market Watch*, 2015, January 28

Moreno I, Stricter Colorado law for home hash oil extraction goes into effect July 1, *The Cannabist*, 2015, June 30

Motel S, 6 facts about marijuana, 2015, April 14

MSNBC, Pot Barons Of Colorado Season 1 Episode 1. The Grand Experiment [video file], YouTube 2014 https://www.youtube.com/watch?v=T5-ogOmY_-U

Northwest High Intensity Drug Trafficking Area (NWHIDTA), Washington State Marijuana Impact Report, March 2016

Olson B, Chart of the Week: 1,292 Marijuana Banking Relationships Terminated in 12 Months, *Marijuana Business Daily*, 2015, April 27

Pacula RL, Kilmer B, Wagenaar AC, Chaloupka FJ, Caulkins JP, Developing public health regulations for marijuana: lessons from alcohol and tobacco. *Am J Public Health*. 2014 Jun;104(6):1021-8

Peterson S, Pot-Smoker's Guide to Elite Marijuana Tourism, *Travelandleisure*, 2016 <http://www.travelandleisure.com/articles/marijuana-tourism-colorado-washington>

Phillips N, Aurora considers tighter limit on pot plants for home growers, *The Cannabist*, 2015, July 7

Prichard R, Concentrates 101: How to consume them — dabbing, vaping and more. *The Cannabist*, 2015, June 19

Rizzo T, Colorado pilot pleads guilty to flying marijuana into Kansas. *The Kansas City Star*, 2015, July 22

Room R, Fisher B, Hall W, Lenton S, Reuter P, *Cannabis policy: Moving beyond stalemate*. Oxford: Oxford University Press, 2010

Room R, Legalizing a market for cannabis for pleasure: Colorado, Washington, Uruguay and beyond, *Addiction*, 109(3),345–351, 2014

Schrader M, Crackdown on pot caregivers likely to pass Colorado Senate. *The Gazette*, 2015, April 14

Shontell A, Peter Thiel’s Fund Is Leading A \$75 Million Round In Marijuana Startup Privateer At A Whopping \$425 Million Valuation, *Business Insider*, 2014 December 16

Smart Approaches to Marijuana, Lessons Learned after four years of Marijuana Legalization, October 2016

Stogner JM, Miller BL, Assessing the Dangers of “Dabbing”: Mere Marijuana or Harmful New Trend?, *Pediatrics*, 136(1), 1–3, 2015

Stone D, Cannabis, pesticides and conflicting laws: The dilemma for legalized states and implications for public health. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 69(3), 284–288, 2014

Stroup K, The Loss of Innocence: Follow the Money [blog post], *NORML Blog*, 2015, March 16 <http://blog.norml.org/2015/03/16/theloss-of-innocence-follow-the-money/>

Subritzky T, Pettigrew S, Lenton S, Issues in the implementation and evolution of the commercial recreational cannabis market in Colorado, *Int J Drug Policy*. 2015 Dec 15

Tagliaro F, *Legalizzazione della Cannabis e derivati oltre le ideologie*, 2016

The Cannabis, Rand Paul’s Denver fundraiser taps marijuana industry and more, *The Cannabist*, 2015 1 July

The Gazette, Regulation still ineffective, 2015 March 22 <http://gazette.com/regulation-still-ineffective/article/1548296>

Turtinen M, Skydiving planes used in \$12M Colorado-Minnesota drug ring, charges say, *Bring Me the News*, 2015, March 26

Warren G, Regulating pot to save the polar bear: Energy and Climate Impacts of the Marijuana Industry. *Columbia Journal of Environmental Law*, 40(3), 385–432, 2014

Watts L, Denver may ban large non-commercial pot grows; growers would be limited to 36 plants. Retrieved from ABC 7 News Denver, 2015, March 10

Wood RW, Chris Christie says marijuana taxes are blood money. Is he right?, *Forbes*, 2015, March 27

Wyatt K, Colorado pulls in \$76M in marijuana taxes and business fees for 2014, *The Cannabist*, 2015 February 10

Wyatt K, Colorado may ban ‘candy’ label on weed edibles, *Time Magazine*, 2015, August 11

Wyatt K, Colorado bill seeks to standardize marijuana lab testing, *The Cannabist*, 2015, March 26

11. Discussione

Al fine di comprendere l'odierno dibattito, nazionale e globale, sull'opportunità di introdurre o negare scelte e politiche di legalizzazione dell'uso medico e dell'uso ricreativo della cannabis, è indispensabile conoscere le posizioni di chi auspica tali soluzioni. La maggior parte dei sostenitori della legalizzazione afferma che sarebbe necessario basarsi sulle evidenze scientifiche per operare tali scelte. Tuttavia, se si eseguono una ricerca ed una revisione bibliografica approfondita sui siti specializzati nella raccolta della letteratura scientifica accreditata, si trovano pochi lavori che dimostrino, con evidenze scientifiche acclamate, la bontà e la correttezza delle ipotesi a sostegno dei benefici ottenibili con la legalizzazione. Molto di più si trova, invece, nella letteratura di stampo giornalistico, politico e soprattutto sui siti Internet di organizzazioni dedite alla promozione della produzione, del commercio e del consumo di cannabis. Vi sono anche organizzazioni internazionali non governative (Global Commission on Drug Policy, 2016, 2011; International Drug Policy Consortium, 2016; Civil Society Task Force, 2016) dedicate alle "politiche e strategie internazionali" sulle droghe che hanno espresso opinioni e operato forti tentativi di influenza nelle sedi istituzionali delle Nazioni Unite (UNGASS, 2016) al fine di far variare la legislazione e gli accordi internazionali sulla cannabis e promuovere e sostenere così le iniziative di legalizzazione in tutto il mondo. Si tratta però di organizzazioni che argomentano le loro posizioni senza basarsi sulla ricerca e sulla valutazione sistematica delle cosiddette evidenze scientifiche esistenti: siamo quindi di fronte a ipotesi spesso più di stampo ideologico che effettivamente scientifico. A questo proposito, è da sottolineare anche un ruolo della comunicazione mediatica molto pressante, che spesso ha riportato dati sugli ipotetici benefici provenienti dalla legalizzazione negli Stati Uniti che si sono poi dimostrati, però, non veritieri (David P, 2015; Rough L, 2015; Poindexter O, 2014) e che sono stati smentiti dai dati ufficiali governativi prodotti dai singoli Stati.

Al fine di comprendere le ragioni dichiarate da coloro che supportano la legalizzazione dell'uso di cannabis, nella tabella successiva vengono riportate le più frequenti e rappresentative posizioni e motivazioni esposte dagli organismi e dai media, nazionali ed internazionali, che si sono espressi a favore della legalizzazione, riportandone i vantaggi e benefici attesi per il singolo Stato e per il più generale contesto internazionale.

Posizione a favore della legalizzazione: la legalizzazione dell'uso ricreativo di cannabis potrebbe portare...	Posizioni alternative ed evidenze scientifiche disponibili
1 “Ad una rilevante liberazione di risorse umane e finanziarie in diversi comparti della pubblica amministrazione (FFOO, Polizia Penitenziaria, Funzionario di Prefettura, ecc.)” (Direzione Antimafia e Antiterrorismo, 2016)	Le attività investigative dimostrano che le organizzazioni criminali che vendono sostanze stupefacenti al dettaglio diversificano il prodotto di vendita e spacciano cocaina, eroina, cannabis, hashish e droghe sintetiche. Con la legalizzazione della cannabis, quindi, non vi sarebbe una dispersione di uomini e mezzi, in quanto costoro sarebbero comunque già impegnati sul fronte del contrasto delle altre droghe e non potrebbero essere sottratte a questo lavoro. L'attività di contrasto al traffico e spaccio di droghe, infatti, non riguarda solamente la cannabis ma anche tutte le altre sostanze illecite. Pertanto, i controlli svolti proseguirebbero con o senza legalizzazione della cannabis (Gratteri N, 2016).

-
- 2 “Ad una ancora più importante liberazione di risorse nel settore della giustizia, dove sono decine di migliaia i procedimenti penali che richiedono l’impegno di magistrati, cancellieri ed ufficiali giudiziari, con risultati spesso del tutto inconcludenti in quanto vengono irrogate sanzioni che rimangono sulla carta” (Direzione Antimafia e Antiterrorismo, 2016)
- I dati degli Stati Uniti dimostrano in realtà che negli Stati dove è avvenuta la legalizzazione, le attività illegali legate al traffico ed allo spaccio non sarebbero diminuite e addirittura vedrebbero coinvolte una maggior percentuale di persone minorenni. Sarebbero invece diminuite le denunce per possesso di cannabis (CBI – NIBRS, 2015; Denver Police Department, 2016; UCRS - NIBRS, 2015). In questi Stati, viene inoltre segnalato l’aumento di altri crimini collegati all’uso di cannabis che impegnerebbero comunque, anche con problematiche più complesse, il settore della giustizia (SAM, 2016; Alaska Department of Public Safety, 2016).
-
- 3 “A ridurre il traffico e lo spaccio della cannabis (black market) e ad una perdita secca di importanti risorse finanziarie, per le mafie e per il sottobosco criminale che, ad oggi, hanno il monopolio del traffico” (Direzione Antimafia e Antiterrorismo, 2016; Rough L, 2015)
- Secondo Caulkins JP et al. (2016), Kleiman MA (2015), Pacula RL et al (2014), il prezzo della cannabis prodotta su autorizzazione dello Stato (o addirittura dalle stesse strutture statali, come in Italia) risente dei costi produttivi in relazione alle misure di qualità e sicurezza che è necessario mantenere per la produzione legale di un prodotto destinato ad uso umano. In questo modo, il costo produttivo e, di conseguenza, il prezzo al consumatore, rimarrà sempre più alto rispetto al prezzo che potrà fare il mercato illegale che invece non dovrà rispettare alcuna norma igienica o standard di qualità sulla produzione. Molti consumatori saranno quindi ancora attratti dai costi più bassi del mercato nero. Inoltre, attualmente il prezzo della cannabis deve essere
-

mantenuto elevato per far fronte anche alla tassazione, alla costosa aderenza alle indicazioni normative, alla differenza di costi tra cannabis medica e cannabis ricreativa, ecc. Ciò rende il prezzo della cannabis prodotta legalmente non competitivo rispetto a quello proposto dalle organizzazioni criminali, che sarà quindi sempre più vantaggioso per il consumatore (Caulkins JP et al., 2016).

E' da ricordare che in tutti gli Stati che hanno legalizzato la cannabis a scopo ricreativo, è stato stabilito che i consumatori potranno essere solamente i maggiori di 21 anni. I più giovani, quindi, non potranno comunque acquistare cannabis dai dispensari e dagli esercizi autorizzati. Al contrario, continueranno a rivolgersi al mercato nero, o a ricercare la sostanza attraverso conoscenti più grandi o persone che possono disporre di cannabis per scopi medici (YAHS, 2015; Colorado Association of School Resource Officers, 2016; Serpelloni G, 2013, DPA, 2011).

Da notare che, secondo Serpelloni G (2014a), anche il fatto che il mercato nero continuerà a fornire cannabis senza la necessità di controllare né identificare i propri acquirenti potrebbe essere un elemento che manterrà l'acquisto presso gli spacciatori piuttosto che spostarla verso i negozi autorizzati, che comunque sono in grado di tenere traccia dei propri acquirenti.

Inoltre, mentre lo Stato e i coltivatori autorizzati dovranno produrre cannabis con determinate caratteristiche, per rendere il prodotto idoneo e sicuro alla vendita, il mercato nero potrà continuare a mantenere completa autonomia su questi aspetti, fornendo

prodotti diversi e meno costosi di quelli legali. Un aspetto particolarmente rilevante come punto di concorrenza tra mercati è la quantità di principio attivo contenuto nella cannabis e nei suoi derivati. E' noto che i consumatori, infatti, gradiscono cannabis e prodotti derivati con percentuali di principio attivo sempre più elevate (lo dimostra la continua ricerca di prodotti come il "butane hash oil" o l'"honey" in grado di raggiungere percentuali di THC fino al 90%) che possono provocare effetti psicoattivi molto forti. Ciò risulta possibile anche grazie a nuove tecniche estrattive a maggior rendimento, facilmente eseguibili anche a domicilio e da personale non esperto (come ben documentato anche online attraverso video-tutorial) (Serpelloni G, 2014b).

Lo Stato difficilmente potrà sfidare e vincere le organizzazioni criminali su questo aspetto in quanto non sarà tollerabile, da parte sua, poter produrre e commercializzare o autorizzare la vendita di cannabis e derivati con percentuali di THC elevate, salvo accettare di creare danni neuropsichici permanenti nei consumatori. Per fare un esempio, i prodotti a base di cannabis teoricamente disponibili, in Italia, presentano percentuali massime di THC del 19%, come nel caso del Bedrocan (Ternelli M, 2016):

- bedrocan: titolato al 19% in THC e < 1% in CBD varietà SATIVA
- bedrobinol: titolato al 12% in THC e < 1% in CBD varietà SATIVA
- bediol: titolato al 6% in THC e 7,5% in CBD varietà SATIVA
- bedrolite: titolato a <0,4% in THC e 9% in CBD varietà SATIVA
- bedica: titolato al 14% in THC e < 1% in CBD varietà INDICA

-
- FM2 (Istituto Farmaceutico Militare): titolato al 5-8% in THC e 7-12% in CBD varietà SATIVA.

La percentuale di principio attivo presente in queste produzioni può essere raddoppiata nei prodotti delle organizzazioni criminali, mentre lo Stato non potrà permettersi il superamento di tali limiti, salvo il creare gravi ripercussioni sulla salute pubblica. Pertanto, i consumatori soprattutto in ambito ricreazionale (ma non sono da escludere nemmeno coloro che fanno un uso medico della cannabis) verosimilmente continueranno a ricercare prodotti con alta concentrazione di THC, rivolgendosi al mercato nero (Serpelloni G, 2014a).

4 “Ad una contestuale acquisizione di risorse finanziarie per lo Stato, attraverso la riscossione delle accise”
(Direzione Antimafia e Antiterrorismo, 2016; Hoover D, 2016)

Secondo i dati statunitensi, il totale delle entrate per i singoli Stati provenienti da tasse e licenze per la coltivazione e la vendita di cannabis è effettivamente aumentato da quando la cannabis è stata legalizzata per scopo ricreativo (Colorado Department of Revenue, 2016; Washington State Liquor and Cannabis Board, 2015). Da evidenziare che, nel corso dell'anno fiscale 2015, in Colorado gli incassi lordi di tutte le entrate fiscali sono stati pari a \$ 14,2 miliardi. Le tasse provenienti dalla cannabis (sia quella venduta ad uso medico, sia quella venduta a scopo ricreativo) hanno costituito solo lo 0,95% di tutte le entrate fiscali raccolte nello Stato (Colorado Office of State Planning and Budgeting, 2016). Da segnalare inoltre che i promessi investimenti nel campo

della prevenzione dell'uso di cannabis (che avrebbero dovuto derivare dall'incremento del gettito fiscale cannabis-indotto) non sembrerebbero essere stati allocati come inizialmente programmato per gli interventi di prevenzione, cura e ricerca (Washington State Economic and Revenue Forecast Council, 2016).

Infine, le ipotetiche entrate per lo Stato, derivanti dalla tassazione della produzione e della vendita di cannabis devono tenere conto di una serie di fattori penalizzanti l'economia, oltre che di costi aggiuntivi, che la legalizzazione porta con sé. Ci si riferisce ai maggiori costi sanitari, ai costi di produzione e distribuzione del prodotto, ai costi di controllo di tali produzioni e vendite (Serpelloni G, 2013; DPA, 2011).

5 “Al prosciugamento, in una ampia prospettiva di legalizzazione, a livello europeo, di risorse economiche finanziarie per il terrorismo integralista che controlla la produzione afghana di cannabis” (Direzione Antimafia e Antiterrorismo, 2016) e quindi a “ridurre in generale il mercato illegale di cannabis a livello nazionale ed internazionale” (Hoover D, 2016)

I maggiori introiti per le organizzazioni criminali conniventi con le organizzazioni terroristiche derivano da sostanze quali cocaina, eroina, metamfetamina che hanno margini di guadagno assolutamente molto più alti della cannabis (Gratteri N, 2016; UNGASS, 2016; Borsellino P, 1989). Per fare un esempio, secondo Gratteri N (2016), *“un grammo di eroina costa 50 euro, un grammo di marijuana costa 4 euro. Non c'è paragone dal punto di vista economico”*.

L'ipotesi di una “prospettiva di legalizzazione a livello europeo” non trova consenso né riscontro, per altro, nemmeno nelle odierne posizioni dell'Unione Europea e degli

		Stati aderenti alle Nazioni Unite. Ciò è stato chiaramente espresso sia in sede di Commissione Europea (EU Drugs Strategy 2013-2020) sia in sede UNGASS 2016 (UN Resolution A/RES/S-30/1).
6	“Ad un vero rilancio, attraverso la liberazione e l’acquisizione di predette risorse, dell’azione strategica di contrasto, che deve mirare ad incidere sugli aspetti (davvero intollerabili) di aggressione e minaccia che il narcotraffico porta sia sulla salute pubblica (attraverso la diffusione di droghe pesanti sintetiche) che l’economia ed alla libera concorrenza (attraverso il riciclaggio)” (Direzione Antimafia e Antiterrorismo, 2016)	Da diverse analisi economiche svolte circa le fonti di finanziamento delle organizzazioni criminali, risulta che gli introiti derivanti dal commercio illegale della cannabis sono praticamente irrilevanti rispetto alle varie ed altre fonti illegali di arricchimento (Gratteri N, 2016; Borsellino P, 1989). Pertanto, l’ipotesi che la legalizzazione della cannabis potrebbe essere la soluzione per sconfiggere le organizzazioni criminali non risulta supportata da elementi oggettivi anzi, parrebbe lontana dall’effettiva realtà descritta dagli esperti in materia.
7	“Alla riduzione dei costi sociali per lo Stato dovuti al proibizionismo” (New York Times, Editorial Board, 2014)	Non risultano ad oggi studi comparativi che dimostrino che politiche di contrasto all’uso illegale di cannabis, e/o di altre droghe, abbiano un costo sociale (utilizzando questo termine in senso estensivo) più elevato rispetto ai costi dei Paesi che, invece, non hanno applicato politiche ed azioni di contrasto particolarmente impegnative nei

confronti della diffusione della droga. Inoltre, nel valutare i costi sociali e sanitari correlati alle politiche antidroga, è necessario adottare alcuni criteri a garanzia dell'affidabilità dell'osservazione. Il primo criterio riguarda la durata della valutazione dell'impatto delle politiche che dovrebbe essere eseguita utilizzando un lasso di tempo di almeno 10 anni. Il secondo criterio riguarda la definizione dei costi: nei costi sociali, oltre ai costi assegnabili al contrasto ed alle azioni giudiziarie, andrebbero computati anche i costi sanitari derivanti dalla diffusione incrementale che l'assenza o la scarsa presenza delle azioni di contrasto (e dei deterrenti comportamentali conseguenti) comporta.

In Italia, per quanto riguarda l'impatto dal 2000 ad oggi delle politiche nel medio-lungo termine, valutato con indicatori "forti" quali il numero dei consumatori ed il numero di decessi droga-correlati, dalle Relazioni al Parlamento si evince che, negli ultimi 15 anni, è stato registrato un decremento sia del numero dei consumatori sia dei decessi. Questo implica anche una riduzione dei costi sanitari diretti ed indiretti e dei costi relativi alla perdita del potenziale produttivo individuale che costituiscono l'effetto benefico conseguente alle politiche/interventi instaurati. Nella Relazione al Parlamento 2014, è stata fatta un'analisi dei costi sociali per il consumo di sostanze stupefacenti, comprensivi dei costi per l'acquisto delle sostanze, dei costi per l'applicazione della legge, dei costi socio-sanitari e dei costi per la perdita di produttività. Il

totale di questi costi è stato stimato, per il 2012, in 15,81 miliardi di euro, corrispondenti all'1% del PIL (DPA, 2014).

Il costo imputabile all'acquisto delle sostanze, quantificato con una certa difficoltà in base alla stima sui consumi nella popolazione generale, è presumibile possa essere compreso in un range che va da € 7,37 a € 10,86 miliardi, il cui valore medio di 8,81 miliardi rappresenta il 56% del totale dei costi sociali. Questo costo, con la legalizzazione della cannabis, non diminuirebbe, anzi, perché aumenterebbe il numero di persone consumatrici.

I costi derivanti dalla perdita di produttività costituiscono la seconda voce per importanza dei costi sociali (26,0%) pari a € 4,12 miliardi, dei quali il 64,4% va imputato alla perdita di produttività in senso stretto, il 15,1% alla perdita per morte prematura e il 20,5% alla perdita per incidenti stradali. Anche questi costi verosimilmente aumenterebbero con la legalizzazione della cannabis, proprio in virtù dell'aumento dei consumatori e quindi delle disfunzionalità maggiori che si avrebbero sia nella produttività, sia nell'incrementata incidentalità stradale e lavorativa, così come documentato dall'esperienza americana.

I costi socio-sanitari ammontano a € 1,55 miliardi (9,8% del totale), di cui il 47,1% per l'assistenza dei soggetti presso i servizi per le dipendenze, il 30,1% per la cura

delle malattie infettive droga-correlate, ed il 16,5% per l'assistenza nelle strutture socio-riabilitative. Anche questi costi, con la legalizzazione della cannabis ed il relativo aumento dei consumatori, sarebbero destinati ad aumentare (DPA, 2014).

I costi imputabili alle attività di contrasto ammontano a circa € 1,33 miliardi (8,4% del totale), dei quali oltre la metà (57,2%) vanno collegati alla detenzione, il 15,5% alle attività delle forze dell'ordine, il 27,3% alle attività erogate dai tribunali e dalle prefetture. Con la legalizzazione della cannabis, questi costi potrebbero forse avere una lieve contrazione, anche se secondo alcuni autorevoli magistrati (Gratteri N, 2016; Borsellino P, 1989) non sarebbe così perché l'apparato di contrasto dovrebbe comunque essere mantenuto per tutte le altre droghe.

Infine, politiche impostate su deterrenti quali sanzioni amministrative per i consumatori e condanne penali per spacciatori, trafficanti e produttori illegali, sembrerebbero essere state in grado di provocare una contrazione dei consumi (e quindi del numero di consumatori), con una diminuzione delle spese per l'approvvigionamento della droga e quindi dei costi sociali generali (DPA, 2014).

Figura 1 - Consumo di sostanza stupefacenti almeno una volta negli ultimi 12 mesi, nella popolazione scolastica 15-19 anni. Anni 2003-2014 (DPA, 2014)

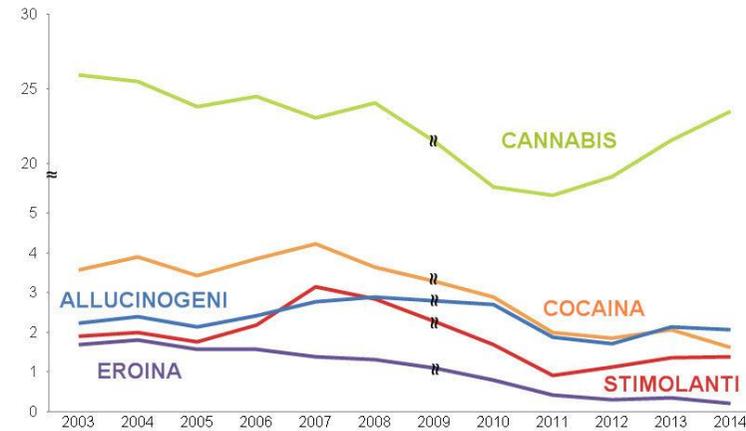


Figura 2 - Consumo di sostanze stupefacenti almeno una volta negli ultimi 12 mesi, nella popolazione generale 15-64 anni. Anni 2001-2012 (DPA, 2014)

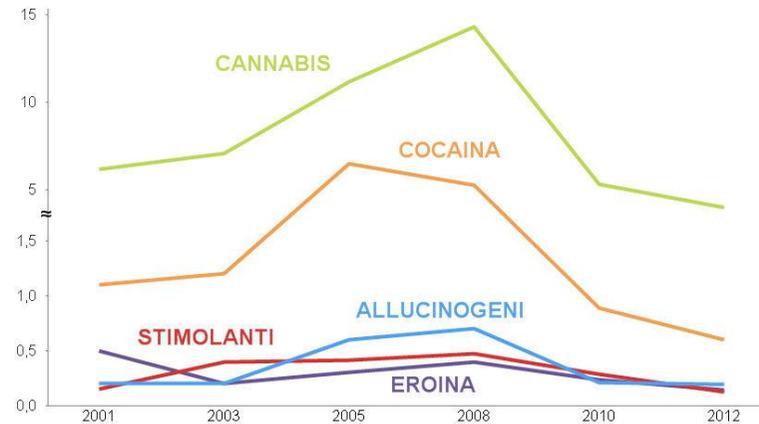
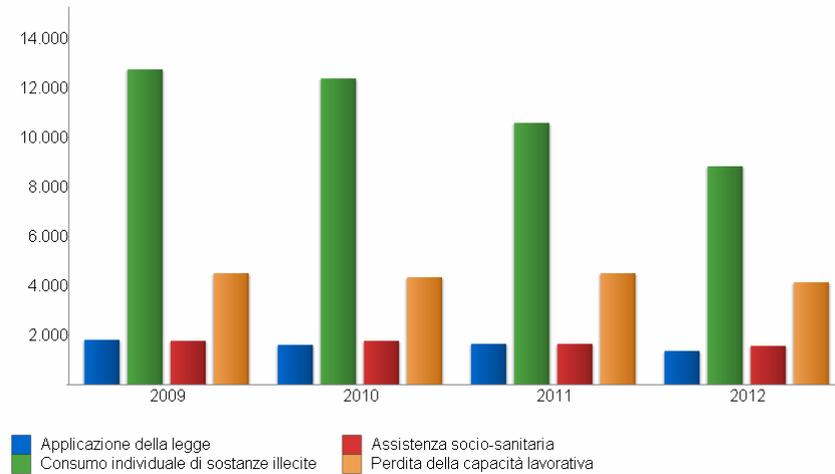


Figura 3 - Andamento dei costi sociali relativi all'uso di sostanze stupefacenti per macro-categoria di costo. Anni 2009-2012 (DPA, 2014).



8 “Alla possibilità di utilizzare maggiormente la cannabis per uso medico” (Poin-dexter O, 2014)

Gli esistenti farmaci a base di THC sono da tempo disponibili anche nel nostro Paese e il loro impiego è disciplinato da specifiche leggi che ne regolamentano il campo di applicazione clinica, la prescrizione e l'uso esclusivamente per finalità mediche. Secondo la maggior parte delle società scientifiche italiane, non sarebbe opportuno né terapeuticamente conveniente, lasciare l'utilizzo di questi farmaci alla sola decisione e auto-somministrazione non prescritta del paziente poiché, proprio per le caratteristiche psicoattive di queste sostanze, potrebbero essere abusati o utilizzati impropriamente (DPA, 2012). Dato il rischio di abuso e utilizzo improprio dei farmaci a base

di THC, sarebbe invece opportuno che venissero attentamente verificate le dosi assunte e la loro corrispondenza a quanto prescritto dal medico in tutte quelle condizioni in cui sia prevista dalla legge l'auto-somministrazione domiciliare da parte del paziente.

L'ipotesi di aumentare la possibilità di utilizzare maggiormente la cannabis per uso medico anche in Italia può risultare condivisibile con alcune specifiche. Tutti i pazienti che potrebbero beneficiare di questi farmaci su giudizio del medico specialista e per le patologie previste ed autorizzate, dovrebbero poterne avere accesso e poterne disporre gratuitamente, al pari di altri farmaci analoghi. Tuttavia, è auspicabile, proprio come per gli altri farmaci, che anche per la cannabis si sviluppino studi indipendenti e rigorosi sulle reali potenzialità, sui campi di applicazione e sui rischi derivanti dalla sua applicazione in ambito medico (Hall W et al., 2009). A tal proposito, si ricorda che i farmaci a base di cannabinoidi sono per lo più farmaci di seconda scelta, di solito proposti come terapia complementare a quella basata su farmaci di efficacia comprovata in studi clinici controllati e il cui profilo di tollerabilità è ampiamente definito nell'uso corrente (DPA, 2012).

Infine, va ricordato che numerosi studi internazionali hanno dimostrato l'alto potenziale di uso improprio di queste prescrizioni che possono venire dirottate verso un uso ricreativo della cannabis da parte del paziente stesso o essere utilizzate per approvvigionamenti a terze persone, celando quindi intenti di consumo ricreativo dietro intenti

di carattere medico-sanitario. Per queste ragioni, sarebbe necessario instaurare un'attenta e scrupolosa sorveglianza clinica della cannabis e dei suoi derivati e della tracciabilità dei farmaci contenenti THC (così come per altro già previsto dal DL 1 febbraio 1998, n. 23, convertito dalla Legge 8 aprile 1998, n. 94).

9 “A non aumentare i consumi per uso ricreazionale nella popolazione, soprattutto tra i minorenni, diminuendo così il contatto di questi con le organizzazioni criminali per l'acquisto della cannabis” (New York Times, Editorial Board, 2014; Poindexter O, 2014)

Secondo le indagini statunitensi condotte a livello federale e di singolo Stato, gli Stati che hanno legalizzato la cannabis (per uso medico e/o ricreazionale) presentano percentuali di uso maggiori rispetto agli Stati che non hanno legalizzato, sia nella popolazione adulta sia in quella giovanile (SAMSHA - NSDUH, 2015). Le differenze di percentuale nella popolazione minorenni (12-17 anni) variano molto negli Stati con differente condizione di legalizzazione (uso non medico, uso medico, uso ricreativo) (SAMSHA - NSDUH, 2015): dove si è legalizzato anche l'uso ricreativo, si osserva una percentuale d'uso doppia rispetto agli Stati dove non si è legalizzata alcuna forma di uso.

In Colorado, l'uso di cannabis tra la popolazione 18-25 anni è aumentato del 17% da quando lo Stato ha legalizzato la cannabis per uso ricreativo, rispetto al biennio precedente. A livello federale, tale dato è aumentato di solo il 2% nello stesso arco temporale (SAMSHA - NSDUH, 2015). È interessante evidenziare che dal 2012, in Colorado, è contemporaneamente aumentato anche il consumo di alcol (Colorado Department of Revenue, Colorado Liquor Excise Tax, 2016).

Nello stato di Washington, dai dati della National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) del SAMHSA, e della Young Adult Health Survey (YAHS) del Center for the study of health and risk behaviors dell'Università di Washington, emerge che la percentuale di consumatori 18-25 anni era diminuita dal 2010-2011 al 2011-2012 per poi aumentare del 2% dopo la legalizzazione della cannabis per uso ricreativo, avvenuta nel 2012. Nel 2012-2013, il 38% dei giovani adulti aveva usato cannabis almeno una volta nell'ultimo anno (SAMSHA - NSDUH, 2015; YAHS, 2015).

Inoltre, la percezione del rischio di uso di cannabis a livello federale, soprattutto nella popolazione giovanile, è risultata maggiore rispetto a quella registrata negli Stati di Colorado e Washington: la popolazione di quegli Stati risulta quindi più a rischio di uso di droga rispetto al resto degli Stati Uniti (SAMSHA – NSDUH, 2015).

Infine, si ricorda che nonostante le varie leggi statali prevedano che ad usare possedere cannabis siano solamente i maggiori di 21 anni, non è possibile pensare che i minorenni non potrebbero trovare altre vie per approvvigionarsi della sostanza e consumarla. Ciò si evince anche dai dati dell'indagine YAHS (2015) di Washington secondo cui la maggior parte dei giovani consumatori di cannabis (70%) ha dichiarato di riuscire facilmente ad approvvigionarsi della sostanza attraverso amici; il 22% ha dichiarato di dare i soldi a qualcuno affinché l'acquisti per lui ed il 18% ha riferito di acquistarla direttamente dai dispensari autorizzati o da qualcuno in possesso della

“medical marijuana card” (YAHS, 2015). Dati analoghi provengono anche dal Colorado, in cui è stato riscontrato che, tra la popolazione studentesca che consuma cannabis, il 45% ha riferito di prendere la sostanza da amici che l’hanno ottenuta legalmente; il 24% ha riferito di prenderla dal mercato nero; il 22% ha riferito di prenderla dai propri genitori; il rimanente 9% ha riferito di prenderla dai dispensari, dai negozi di vendita al dettaglio o dai titolari delle autorizzazioni per l’acquisto e l’uso di marijuana a scopo medico (Colorado Association of School Resource Officers, 2016 e Rocky Mountain HIDTA, 2016).

10 “A rendere felici le persone - *Mary + Jane = Happiness*” (Hoover D, 2016)

L’uso di cannabis tra le persone cosiddette “infelici” (verosimilmente con problemi di depressione, ansia, sindrome da deficit di reward, ecc.) risulta essere un fattore di rischio per l’incremento di psicopatologie, anche se temporaneamente può dar al paziente la sensazione di maggior serenità e tranquillità per gli effetti dopaminergici che è in grado di produrre a livello cerebrale (American Psychiatric Association, 2014; Di Forti et al., 2009; Degenhardt L et al., 2003; Patton GC et al., 2002). L’uso di cannabis però è fortemente associato ad un aumentato rischio di schizofrenia, sindromi depressive, sindrome amotivazionale, e altre patologie neuropsichiche legate alla alterazione dei sistemi che controllano il tono dell’umore che vengono fortemente compromessi dall’uso cronico di cannabis (Volkow ND et al., 2016).

11 “A ridurre la criminalità indotta dall’uso di cannabis” (Rough L, 2015)

I dati epidemiologici disponibili dagli Stati Uniti evidenziano che, negli Stati in cui la cannabis è stata legalizzata a scopo ricreativo, si è effettivamente registrata una diminuzione dei reati di traffico e spaccio (ciò risulta un’ovvia conseguenza dal momento che quelle azioni non risultano più illegali). Tuttavia, i dati mostrano anche che il traffico e lo spaccio di cannabis e derivati nelle zone di confine e attraverso il servizio postale (considerato ancora reato) è invece aumentato e consente di spostare quantitativi di cannabis da Stati in cui è legale coltivarla a Stati in cui non lo è (El Paso Intelligence Center, 2016; Ellison J et al., 2015; United States Postal Inspection Service, 2016; Appalachia High Intensity Drug Trafficking Area, 2015). I giovani di età compresa tra 10 e 17 anni (per legge non autorizzati a consumare né a detenere cannabis) hanno mostrato un aumento del 5-6% nel numero di arresti e reati per cannabis (CBI – NIBRS, 2015; UCRS – NIBRS, 2015). Risulta aumentato anche il consumo della sostanza in spazi pubblici (Denver Police Department, 2016).

Pur senza dimostrare una correlazione con la legalizzazione della cannabis, è stata registrata un’associazione con l’aumento di altri crimini, soprattutto crimini violenti e crimini contro la proprietà (CBI – NIBRS, 2015; Denver Police Department, 2016; Alaska Department of Public Safety, 2016). Anche per quanto riguarda i controlli tossicologici condotti su persone in messa alla prova, si è registrato un aumento dei test positivi per THC, sia tra i minorenni, sia tra i maggiorenni (Colorado State Judicial

	<p>Department, 2015). E' risultata in forte aumento la criminalità scolastica, evidenziando un numero maggiore di provvedimenti scolastici per attività droga-correlate da parte degli studenti, all'interno delle scuole. In particolare, sono aumentate le sospensioni, le espulsioni e le segnalazioni alle Forze dell'Ordine per infrazioni legate alla cannabis (Washington State Legislature, 2016; Colorado Department of Education, 2016).</p>
<p>12 “A creare nuovi posti di lavoro ed una nuova economia” (Rough L, 2015)</p>	<p>Secondo la Camera di Commercio del Colorado (2015), con il commercio della cannabis sono stati creati 18.000 nuovi posti di lavoro in Colorado tra il 2012 ed il 2014, ma i dati in proposito sono limitati e non è chiaro fino a che punto si tratti di nuovi posti di lavoro o di lavori che provengono dal mercato nero e che sono stati convertiti al commercio legale.</p> <p>Sarebbe necessario fare una valutazione costi/benefici tra i posti di lavoro che si creano e quelli che si perdono oltre alla diminuzione della capacità produttiva per l'aumento del numero di consumatori.</p>
<p>13 “A poter fare un'auto-coltivazione domestica e un'autogestione della cannabis prodotta sia per finalità mediche, sia ricreative” (Rossi M, 2013)</p>	<p>L'auto-coltivazione per finalità mediche è considerata dalle principali società scientifiche un metodo non accettabile per la corretta gestione e conduzione delle terapie mediche, indipendentemente dalle valutazioni sull'idoneità della cannabis nella cura delle varie patologie (DPA, 2012). Infatti, da un punto di vista medico e di corretta</p>

gestione terapeutica, una coltivazione domestica di piante di cannabis non potrebbe essere controllata in alcun modo per quanto riguarda le caratteristiche farmacologiche delle piante che verrebbero realmente prodotte ed utilizzate (quantità e proporzione dei principi psicoattivi come THC e CBD e caratteristiche per ridurre al minimo gli effetti collaterali).

Inoltre, la coltivazione domestica non potrebbe escludere l'uso improprio voluttuario essendo impossibile per altro, controllare il reale dosaggio di sostanza attiva assunto nell'arco del tempo, come invece è possibile fare con farmaci prescritti. La coltivazione domestica potrebbe creare quindi un problema rispetto al controllo della dose giornaliera terapeutica assumibile dal paziente per una determinata patologia, in quanto la quantità di sostanza (anche in relazione alla variabilità del principio attivo nelle piante coltivate) che il paziente potrebbe auto-somministrarsi, non sarebbe sotto controllo medico ma lasciata ad un'autoproduzione e ad un'"auto-cura" difficilmente accettabili dal punto di vista della sicurezza e dell'appropriatezza delle cure mediche (DPA, 2012).

In caso di reale necessità per la presenza di patologie specifiche, certificate da uno specialista, coloro che potrebbero beneficiare dell'uso di questi farmaci, potranno ricorrere ai prodotti farmaceutici esistenti con tutte le garanzie di sicurezza, efficacia e

stabilità del prodotto industriale, evitando quindi di promuovere modelli di “auto-cura”, autoprescrizione e senza alcun controllo sulla qualità e quantità di principio attivo assunto (DPA, 2012).

14 “Ad incrementare il “turismo dello spinello” che diverrà una fonte di guadagno per il Paese” (Rossi M, 2013)

Secondo il Colorado Tourism Office (2015), a ricevere una grande spinta dal mercato legale della cannabis è stata anche l’industria del turismo, soprattutto negli Stati di Colorado e Washington dove non solo il numero di turisti, dal 2014, è aumentato in virtù dell’interesse per delle realtà peculiari sotto il profilo giuridico della cannabis, ma anche il numero di attrazioni e tour offerti dalle agenzie turistiche è incrementato, a soddisfare una domanda orientata proprio a conoscere queste nuove realtà. In parallelo all’aumento dei turisti, anche i tour operators si sono organizzati per offrire sempre più servizi a tema: tour guidati dei dispensari o delle coltivazioni di cannabis, tour per l’assaggio delle varie tipologie di cannabis prodotte e vendute, seminari informativi sulla cannabis, i prodotti a base di cannabis e gli strumenti per il consumo, servizi di alloggio stile B&B presso coltivazioni di cannabis, ecc. (Peterson S, 2016).

E’ necessario capire se questo tipo di turismo e le motivazioni per cui viene realizzato possono essere socialmente accettate e quindi politicamente supportate attraverso la legalizzazione della cannabis, tenendo anche conto dei problemi di ordine pubblico che spesso si sono riscontrati nelle città di quei Paesi, come ad esempio Amsterdam, dove esistono luoghi sociali di consumo per finalità ricreative (Blickman T, 2011).

Tra le posizioni a favore della legalizzazione della cannabis ad uso ricreativo, vengono inoltre spesso riportate alcune affermazioni che è utile prendere in considerazione ed approfondire, in relazione agli affetti che uno status giuridico alternativo della cannabis potrebbe generare:

-
- 1 La legalizzazione della cannabis non provocherà l'aumento delle conseguenze e dei costi sanitari (Segal M, 2012; Rossi M, 2013)
- Stando ai dati statunitensi, negli Stati in cui la cannabis è stata legalizzata a scopo ricreativo, i tassi di ospedalizzazione e accessi ai Dipartimenti di Emergenza per possibile esposizione/assunzione di cannabis sono aumentati successivamente al nuovo status giuridico della cannabis, in particolare negli Stati di Colorado e Washington (CHA, 2016; NWHIDTA, 2016). In particolare, in Colorado, i dati mostrano un aumento di circa il 49% dal 2012 (anno della legalizzazione della cannabis per uso ricreativo) degli accessi al pronto soccorso per problemi connessi all'uso di cannabis (SAM, 2016). Nel 2014, quando il business dei negozi di cannabis ha cominciato ad operare, la percentuale di accessi in pronto soccorso per problemi connessi all'uso di cannabis è aumentata del 25% (SAM, 2016). Secondo Finn K et al. (2016) ciò si è tradotto anche in una perdita di circa 20 milioni di dollari per il solo Penrose Hospital poiché la maggior parte dei pazienti non aveva una copertura assicurativa sanitaria. Anche il Rocky Mountain Poison and Drug Center ha rilevato un aumento (+109%) delle chiamate per problemi correlate alla cannabis dopo l'entrata in vigore della legalizzazione della cannabis per uso ricreativo (Rocky Mountain HIDTA, 2016; SAM, 2016). Analogo trend è stato individuato a Washington (NWHIDTA, 2016) e in Colorado (Oregon Poison Center, 2016). Un dato ancora più rilevante è che nello stesso
-

periodo, sono aumentate di circa il 200% le chiamate per esposizione alla cannabis di bambini sotto agli 8 anni in Colorado (SAM, 2016) e dell'80% le chiamate per soggetti minorenni a Washington (NWHIDTA, 2016). Inoltre, dopo la legalizzazione risultano aumentati anche i ricoveri in ospedale per problemi correlati all'esposizione/uso di cannabis (+32% in Colorado) (CHA, 2016). Un altro dato interessante proviene dal Colorado Violent Death Reporting System del Colorado Department of Public Health and Environment, che mette in luce la percentuale di vittime di suicidio risultate positive a sostanze stupefacenti. Mentre nel periodo 2006-2008, le vittime di suicidio positive alla cannabis erano 13,5%, nel periodo 2012-2014 questa percentuale è salita al 16%. Nessun'altra sostanza raggiunge questi valori (Colorado Violent Death Reporting System, 2016).

Per quanto riguarda la richiesta di trattamento post-legalizzazione per dipendenza da cannabis come sostanza primaria, questa presenta un andamento variabile da Stato a Stato ed è un dato non ancora ben interpretabile, anche alla luce del fatto che tale richiesta era già in aumento da alcuni anni prima della legalizzazione.

Infine, in relazione alle conseguenze e ai costi sanitari, è necessario prendere in considerazione anche le conseguenze dell'uso di cannabis a livello neuropsichico (depressione, crisi amotivazionale, disturbi psicotici, dipendenza, ecc.) e i conseguenti costi sanitari che è necessario sostenere per curare le persone affette da queste problematiche.

2 Non aumenteranno gli incidenti stradali (Balko R, 2014)

L'esperienza statunitense non sembra avvalorare questa teoria. In Colorado, ad esempio, benché il numero totale di incidenti nello Stato sia rimasto invariato, la percentuale di tutti gli incidenti in cui il conducente era positivo per THC (da solo o in combinazione), è aumentata dal 12% nel 2013 al 15% nel 2014 (Colorado Department of Transportation, 2015). A confermare questo trend anche i dati di Washington, secondo cui la percentuale degli incidenti stradali in cui il conducente è risultato positivo per THC è aumentata dal 10,8% del 2013 al 22,1% del 2014, anno in cui è stata autorizzata la vendita di marijuana a scopo ricreativo (Foundation for Traffic Safety, 2015).

I decessi per incidenti cannabis-correlati sono aumentati del 48% nel periodo 2013-2015 rispetto al periodo 2010-2012, da quando cioè l'uso di cannabis a scopo ricreazionale è stato legalizzato nel 2012. Nello stesso periodo, tutti gli incidenti stradali fatali sono aumentati dell'11%. Nel 2009, i decessi per incidenti cannabis-correlati in cui erano coinvolti conducenti positivi alla marijuana rappresentavano il 10% di tutti gli incidenti stradali fatali. Nel 2015, quel valore è arrivato a 21%.

Da quando l'uso ricreativo di cannabis è stato legalizzato, si è assistito ad un aumento del 67% dei conducenti positivi per THC coinvolti in incidenti stradali (National Highway Traffic Safety Administration, 2016). Similmente, a fronte del decremento, dal 2008, del numero totale di trattamenti obbligatori attivati in seguito alla guida sotto l'effetto di sostanze (qualsiasi tipo), si è assistito ad un incremento relativo del numero

di trattamenti specifici per uso di cannabis alla guida (Colorado Department of Public Safety, 2016).

-
- 3 Gli effetti e i danni provocati dalla cannabis sono comunque inferiori rispetto a quelli provocati dall'alcol e tuttavia non esistono iniziative per rendere illegale il commercio di bevande alcoliche, con limiti posti soltanto per la somministrazione ai minorenni.
- L'uso di alcol nel corso dei secoli è stato socialmente accettato ed integrato, dando origine a sistemi industriali e produttivi molto rilevanti, in maniera simile al tabacco. Tali sistemi hanno portato ad un'accettazione del consumo di alcol (sicuramente insalubre e pericoloso per la salute, così come più volte riconosciuto dalla stessa Organizzazione Mondiale della Sanità – WHO, 1994), sostenuta da sistemi e meccanismi sociali che però, ad oggi, risultano difficilmente scardinabili per gli enormi interessi economici che stanno alla base di della produzione e del consumo di alcol. Da un'analisi di lungo termine eseguita proprio sugli effetti sanitari del crollo del proibizionismo verso l'alcol dal 1920 in USA (Mann RE et al., 2003), è stato possibile evidenziare come importanti patologie alcol-correlate, quali la cirrosi ed il cancro al fegato, abbiano avuto un vertiginoso incremento nei successivi 50 anni dall'abolizione del proibizionismo verso l'alcol. Analoga situazione si è riscontrata anche per il tabacco che, per altro, ha portato molti Stati (in primis gli USA), a reintrodurre politiche restrittive sull'uso di tale sostanza inserendo addirittura divieti di fumo non solo negli ambienti pubblici ma anche, per esempio, nelle aree pedonali di New York (NYC DOHMH, Smoke Free Air Act).
-

Appare evidente che spesso gli Stati “sacrificano” una parte della salute dei cittadini (nonostante oggi si conoscano bene i rischi e i danni derivanti dalla dipendenza da tali sostanze) in virtù di grandi interessi economici e degli introiti che lo stesso Stato può ottenere. A dimostrazione di ciò, vale la pena citare quanto che sta accadendo anche nel nostro Paese, da almeno 5 anni, per il gioco d’azzardo patologico che ha enormemente aumentato il suo volume di affari creando contemporaneamente un aumento delle persone malate, che hanno bisogno di cure specialistiche, e quindi dei costi sanitari e sociali di tale scelta politica ed economica (DPA, 2014).

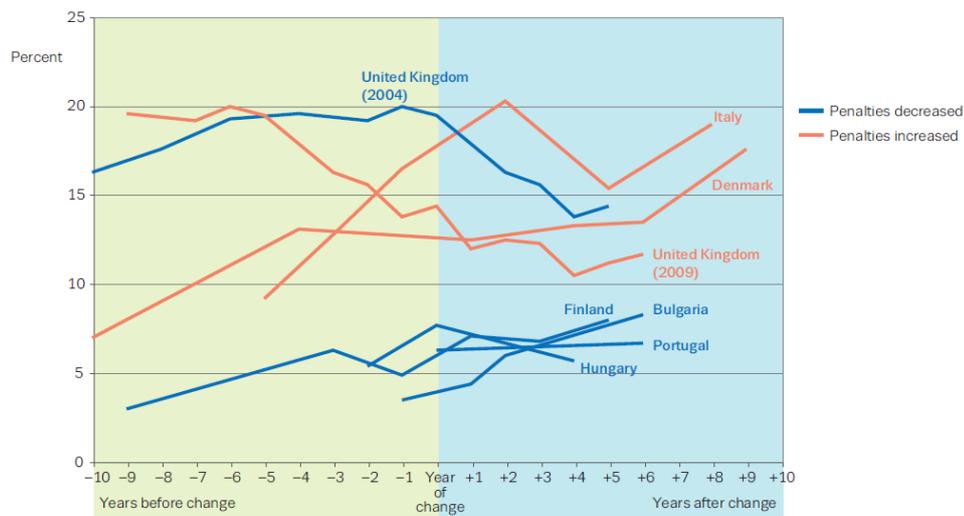
Infine, è da ricordare, come più volte espresso nel corso della presente trattazione, che risulta ad oggi ancora difficile stabilire i controlli di legge, sia preventivi che repressivi, di una sostanza ad oggi di fatto non controllabile né controllata, a differenza dell’alcol. Infatti, considerando ad esempio la guida di veicoli o l’ambiente di lavoro, mentre per l’alcol è possibile eseguire controlli tossicologici semplici, rapidi, economici ed affidabili sui conducenti e/o lavoratori per mezzo dell’etilometro, un controllo dalle analoghe caratteristiche non può essere eseguito per la cannabis. Pertanto, la legalizzazione della cannabis potrebbe implicare l’esposizione della popolazione anche ad un verosimile incremento di incidentalità (alla guida e sul lavoro) per la presenza di conducenti e lavoratori che operano “sotto l’effetto”, in assenza (per ragioni economiche e logistiche) di una efficace strategia di controllo (Tagliaro F, 2016).

Conclusioni

Alla luce di quanto riportato sopra, analizzate le varie posizioni e soprattutto le evidenze scientifiche esistenti sia in ambito neuro-psicologico, sia clinico oltre che socio-economico, è possibile concludere quanto segue:

1. È necessario monitorare le conseguenze della legalizzazione ancora più strettamente e più a lungo rispetto a quanto fatto fino ad ora per comprendere la vera portata delle conseguenze e l'impatto sia in ambito sanitario, sia sociale prima di fare scelte così importanti e rilevanti per lo Stato e le generazioni future. È evidente che non sono ancora disponibili dati certi sulla "sicurezza" e sui "benefici" derivanti da una scelta di legalizzazione. Al contrario, esistono già varie evidenze che indicherebbero la criticità di tale scelta all'interno di una logica che riconosce come priorità la tutela e la promozione della salute pubblica e non, invece, l'incremento degli introiti per lo Stato, derivanti dalla tassazione e dagli ipotetici risparmi per le azioni di contrasto, e l'aumento dei guadagni dei privati. A tal proposito, potrebbe risultare interessante integrare gli studi sui possibili scenari legislativi, individuando eventuali condizioni alternative o intermedie alla legalizzazione, anche alla luce dell'esperienza di alcuni Paesi europei (es. coffee shop in Olanda) e possibilmente separare gli effetti a breve e a lungo termine delle diverse forme di legalizzazione. Intanto, dall'EMCDDA (2017) sono stati resti disponibili i dati di una recente indagine sul consumo di cannabis in alcuni Paesi Membri dell'UE prima e dopo i cambiamenti legislativi attivati da alcuni Stati, intesi sia come inasprimento che riduzione delle pene. Poiché l'uso di cannabis è concentrato tra la popolazione giovanile, l'analisi condotta dall'EMCDDA ha utilizzato i dati di prevalenza relativi alla popolazione 15-34 anni a cui è stato chiesto se avesse consumato cannabis negli ultimi 12 mesi. Come si evince dalla figura sottostante, ad oggi non è ancora possibile registrare una chiara associazione tra cambiamenti legislativi e prevalenza del consumo di cannabis, verosimilmente per il fatto che l'uso di cannabis è sotteso da numerosi altri fattori di cui sarà necessario tenere conto per le future indagini.

Figura 4 – Uso di cannabis prima e dopo i cambiamenti legislativi in alcuni Paesi Membri: uso negli ultimi 12 mesi nella popolazione 15-34 anni (EMCDDA, 2017).



2. È fondamentale rivedere, alla luce di studi scientifici più approfonditi ed accreditati, le teorie, a volte semplicistiche ma apparentemente molto convincenti, per le quali con la legalizzazione della cannabis si creerebbe un danno economico alle organizzazioni criminali tale da metterle in difficoltà e da ridurre il loro potenziale d'azione. Infatti, ad oggi non esiste alcuna prova a favore di questa ipotesi. Al contrario, esistono osservazioni di organizzazioni esperte di settore che starebbero ad indicare proprio l'opposto.
3. Nell'attuare la scelta politica/legislativa su se e come legalizzare l'uso ricreativo della cannabis, è necessario, da parte del legislatore, prendere maggiormente in considerazione le evidenze scientifiche e le indicazioni provenienti dalle organizzazioni e dalle società scientifiche operanti a livello nazionale ed internazionale, soprattutto nel campo delle neuroscienze, della tossicologia, delle scienze del comportamento e della salute mentale. Tutto questo con particolare attenzione alle indicazioni derivanti dalle organizzazioni che si occupano della salute e dello sviluppo dei minori, in particolare le società scientifiche pediatriche. A questo proposito, è anche necessario tenere conto del fatto che esiste una parte della popolazione giovanile, stimabile tra il 15 e 20% della popolazione (Nielsen DA et al., 2012) che per proprie caratteristiche neuropsichiche molto spesso geneticamente determi-

nate, è particolarmente vulnerabile all'uso di sostanze e al conseguente sviluppo di dipendenza. Questa parte della popolazione, che presenta spesso disturbi comportamentali e deficit attentivi associati e che andrebbe particolarmente tutelata, è risultata molto sensibile alla diminuzione della percezione del rischio e alla diminuzione della disapprovazione sociale, entrambe dipendenti dalle norme sociali presenti.

4. Le scelte legislative sulla legalizzazione della cannabis, in un'ottica di bilanciamento costo/beneficio, dovrebbero tenere conto sia degli aspetti economico/finanziari derivanti dall'aumento degli introiti per lo Stato, sia dell'impatto sanitario nel medio e lungo termine che l'aumento dell'uso di tale sostanza comporterà, soprattutto nella popolazione giovanile. Tutto questo in relazione ai dati ormai assodati sull'incremento del rischio psichiatrico, di instaurazione di dipendenza, di diminuzione del quoziente intellettivo, di aumento dei comportamenti a rischio per la salute correlati all'uso di cannabis, in particolare per le persone vulnerabili a causa di fattori individuali/genetici e/o socio-famigliari.
5. E' necessario inoltre tenere in considerazione le recenti segnalazioni sulle conseguenze epigenetiche dell'uso di cannabis e quindi sulla possibilità di trasmissione alla prole dei fattori di rischio per la dipendenza.
6. Nel valutare le conseguenze, le scelte legislative e le modalità con cui evitare in futuro effetti negativi della legalizzazione, soprattutto sulle giovani generazioni, è necessario tenere conto di se e come queste nuove scelte legislative andranno a ridurre uno dei più importanti fattori preventivi individuali/comportamentali nei minori: la "percezione del rischio". E' stato infatti ampiamente dimostrato che la diminuzione della percezione del rischio è fortemente correlato ad un incremento dell'uso di cannabis e che le regole sociali e le norme vigenti (grado di disapprovazione sociale) giocano un ruolo fondamentale nel condizionare e mantenere tale percezione e nell'esprimere e mantenere comportamenti di salute socialmente rilevanti e spesso perduranti.
7. Andranno anche valutate le conseguenze sull'aumento dell'incidentalità stradale e sul posto di lavoro e la nuova regolamentazione che dovrà essere

messa in atto a tale proposito per l'adattamento della legislazione vigente. Inoltre, è importante sottolineare la necessità di utilizzare metodiche specifiche per il rilevamento della condizione dei conducenti alla guida dei veicoli, metodiche che richiedono tempi e costi che andranno coperti dallo Stato, con conseguente incremento dei costi generali.

8. Sempre in considerazione del fatto che è indispensabile valutare gli effetti nel medio e lungo termine, resta fondamentale prendere in considerazione il fatto che la legalizzazione della cannabis produrrà la nascita e la crescita di un apparato produttivo, commerciale ed industriale molto grande ed articolato. Ciò implicherà la strutturazione di meccanismi e sistemi socio-produttivi così complessi, difficilmente riconvertibili e recuperabili nel caso, dopo la legalizzazione, si volessero recuperare posizioni a favore di una scelta di salute pubblica. La lezione imparata dall'industria delle multinazionali del tabacco a scapito della salute delle persone, è quanto di più eclatante ed evidente si possa ricordare a questo proposito.
9. Tutte queste considerazioni vanno valutate anche alla luce del nuovo scenario produttivo che vede ormai da anni la comparsa sul mercato di piante e derivati della cannabis a sempre maggiore principio attivo, determinando un aumento del rischio di intossicazioni acute e di dipendenza. Tale incremento è richiesto e gradito dai consumatori e lo Stato non potrà farvi fronte con una produzione di cannabis controllata ed economica, al contrario invece di quanto potranno fare le organizzazioni criminali. Costoro, infatti, sono in grado di offrire e vendere i propri prodotti a alta potenza soprattutto a quella fascia di consumatori minorenni a cui lo Stato non potrà mai fornire sostanze stupefacenti di questo tipo.
10. Infine, il legislatore dovrà tenere conto che l'Italia, al pari di altri 194 Stati delle Nazioni Unite, ha sottoscritto e condiviso delle Convenzioni Internazionali che classificano la cannabis come sostanza posta sotto controllo a livello internazionale. Inoltre, si ricorda che l'Italia appartiene anche all'Unione Europea, che esplicitamente non prevede, anzi esclude, la possibilità di poter legalizzare la cannabis ad uso ricreativo, la sua coltivazione

domestica e l'adozione di regolamentazioni che possano incentivarne la coltivazione e l'uso personale (escluso l'uso medico).

Allegato

Si riporta la nota originale della Direzione Nazionale Antimafia e Antiterrorismo Prot. 2017/2016 consegnata alla Presidenza della Commissione Giustizia, On. Donatella Ferranti, Camera dei Deputati. In tale documento vengono elencate nel dettaglio le ragioni per cui la Direzione Antimafia e Antiterrorismo ritiene l'approccio alla legalizzazione della cannabis condivisibile, fornendo alcune ulteriori specifiche per renderla più efficiente ed efficace, secondo parametri e criteri appartenenti alla disciplina dell'ordine pubblico.

Tuttavia, vanno rilevate alcune criticità:

1. Le considerazioni non sono suffragate da dati o ricerche scientifiche strutturate e condotte con analisi temporali pluriennali, ma si utilizzano solo macro-analisi statistiche e stime deduttive che appaiono di scarsa consistenza scientifica.
2. Anche in questa relazione, come nella proposta di legge Giachetti, si fa riferimento genericamente alla cannabis, senza mai tenere in considerazione la percentuale di principio attivo che in essa potrebbe essere contenuta, determinando così potenziali di pericolosità e di danno sia individuale, sia sociale, molto diversificato. Ciò si riflette negativamente anche sulla parte relativa alla normativa ed alla regolamentazione delle pene in quanto si fa sempre riferimento al peso del prodotto "cannabis", indipendentemente dalla percentuale di principio attivo contenuto.
3. In tutto il documento, non vengono tenuti in considerazione né elencati gli effetti ed i danni sanitari che la cannabis è in grado di produrre, sottovalutando l'impatto sulla sanità pubblica che l'aumento della diffusione della diffusione e del consumo di tali sostanze è in grado di produrre, come dimostrato dai primi dati provenienti dagli Stati Uniti sull'impatto della legalizzazione.

4. Nell'appoggiare una proposta di legalizzazione della cannabis, è necessario considerare il fenomeno non solo dal punto di vista dell'ipotetico miglioramento delle attività di contrasto e della riduzione dell'impegno delle Forze dell'Ordine a vantaggio di altri settori del crimine - dato questo controverso anche secondo l'opinione di eminenti magistrati italiani (Gratteri N, 2016; Borsellino P, 1989) – ma anche del punto di vista dell'impatto sanitario nel medio e lungo termine su ciò che l'aumento dei consumi comporta in termini di incremento delle patologie psichiatriche, della diminuzione del quoziente intellettivo nella popolazione giovanile, dell'aumento dei ricoveri per intossicazione acuta, dell'aumento delle intossicazioni accidentali nei bambini, dell'incidentalità stradale, nella diminuzione della capacità produttiva/lavorativa individuale e del grado di sicurezza sul posto di lavoro. Questi sono fenomeni ormai ben documentati a seguito alla legalizzazione della cannabis, come evidenziato dai dati statunitensi.
5. Colpisce inoltre come non sia stato preso in considerazione il fatto, rilevabile dai dati epidemiologici più volte presentati nelle Relazioni al Parlamento negli ultimi 15 anni, che i consumi di droghe quali eroina e cocaina hanno subito un forte decremento dal 2000, così come i decessi droga-correlati. Tutto ciò avveniva alla presenza di una normativa che non prevedeva la legalizzazione della cannabis ma creava deterrenti attraverso sanzioni amministrative e condanne penali. L'analisi dell'aumento in controtendenza dei consumatori di cannabis, fatta dalla DNAA, non risulta supportata da ricerche scientifiche. Inoltre, i dati per spiegare questo fenomeno, riportati anche nelle Relazioni al Parlamento del Dipartimento Politiche Antidroga, evidenziano un'associazione tra questo incremento specifico ed esclusivo per la cannabis e il vertiginoso aumento di attività promozionali fatte sia sui media sia, soprattutto, via Internet, dalle organizzazioni pro-legalizzazione ed indirizzate al mondo degli adolescenti consumatori (DPA, 2014). Pertanto, se si analizza l'andamento dei consumi negli ultimi 10-15 anni, oltre che l'andamento dei decessi, delle carcerazioni e di altri indicatori che possono, nel loro insieme, far comprendere il trend generale, si evince che fino a qualche anno era stata registrata una contrazione dei consumi di tutte le

sostanze in Italia e non, come spesso sostenuto da alcune organizzazioni, un aumento dei consumi, a sostegno della proposta e giustificazione di una legalizzazione.



Direzione Nazionale Antimafia e Antiterrorismo

FROT. 20217/2016

Oggetto : Osservazioni sulla proposta di Legge C 3235 Giachetti e sulle proposte abbinate in materia di stupefacenti.

*Alla Presidenza della Commissione Giustizia
Att. On.le Donatella Ferranti
Camera dei Deputati
- Roma -*

In data 31.5.2016, la SV trasmetteva a questo Ufficio la proposta di legge C 3235 Giachetti e le proposte abbinate, al fine di valutare l'opportunità di esprimere delle osservazioni sulle stesse.

Venendo in rilievo questioni che hanno riflessi immediati sul tema del contrasto al narcotraffico, materia di diretta competenza di questo Ufficio, si è ritenuto utile svolgere alcune brevi e, si spera, chiare osservazioni. Che, ovviamente, non potranno prescindere da quanto la DNA ha già avuto modo di evidenziare, in tema di contrasto al narcotraffico, nell'ambito delle recenti Relazioni Annuali che questo Ufficio ha trasmesso al Parlamento

Su questo tema, si è sempre inteso fornire un contributo anche propositivo, di natura pragmatica, scevro da pregiudizi politici ed ideologici e, dunque, fondato su fatti e circostanze documentate. Con la finalità di trovare soluzioni concrete ai complessi e numerosi problemi della materia, molti dei quali da troppo tempo si ripropongono reiteratamente, uguali a se stessi, da anni, senza che vi sia una risposta di sistema davvero efficace.

Per queste ragioni i punti di partenza - le *fondamenta* - delle osservazioni contenute in queste Relazioni - e, conseguentemente le *fondamenta* delle osservazioni che, anche in questa sede, saranno svolte - sono tre :

- 1) una documentata analisi, una **fotografia del fenomeno** in tutti i suoi aspetti. Che serve a comprendere (al di là delle opinioni) di cosa concretamente parliamo . Tale fotografia è stata e viene realizzata sulla base dello studio : a) delle indagini, dei processi, delle misure di prevenzione che, in materia di traffico di stupefacenti, vengono portate a termine su tutto il territorio nazionale; b) dei diversi *Report* redatti dalle principali Agenzie nazionali ed internazionali che si occupano del tema.
Nel dettaglio vengono accertate, a livello nazionale, le dimensioni quantitative e qualitative del narcotraffico, l'entità del mercato e, quindi, il numero dei consumatori, le dinamiche criminali che muovono il sistema del narcotraffico e le grandi organizzazioni che lo governano, la quantità di risorse finanziarie che il fenomeno muove, la direzione verso cui tali risorse vengono indirizzate, e, infine, in senso dinamico, i *trend* ed i profili evolutivi sia del traffico che del consumo. L'insieme di queste risultanze consente, poi, di allargare la prospettiva in un più ampio contesto ed individuare il rilievo che il narcotraffico, nel corso del tempo, ha assunto, prima, nel mondo criminale e, poi, soprattutto, in quello dell'economia legale ;
- 2) la raccolta e la messa a sistema dei **risultati raggiunti** dall'azione di contrasto al narcotraffico nei suoi diversi ambiti (droghe pesanti, droghe sintetiche, droghe leggere). Anche in questo caso il nostro Ufficio ha inteso fare, ed intende continuare a fare, esclusivo riferimento a dati oggettivi. Desumibili dai quantitativi di stupefacente sequestrato, dal numero dei consumatori, dalla quantità e qualità degli arresti effettuati, dal livello della catena criminale cui le investigazioni sono giunte, dalla entità dei patrimoni confiscati, dai risultati ottenuti attraverso le indagini finanziarie svolte sul versante delle transazioni finalizzate al pagamento delle partite di stupefacenti;
- 3) **l'individuazione delle criticità dell'azione di contrasto**. In altri termini, la valutazione della sua adeguatezza - sia in senso globale che in relazione ai diversi aspetti del fenomeno - svolta sulla base dei dati e delle circostanze di fatto acquisite in relazione ai punti 1 e 2;

L'analisi complessiva di tutte queste risultanze, consente, a sua volta, l'individuazione del concreto rilievo e della reale importanza che il narcotraffico, nel corso del tempo, ha assunto, prima, nel contesto criminale e, poi, nell'economia legale.

E questo non è per noi, un esercizio accademico. E' il presupposto conoscitivo che consente alla DNA di svolgere in modo consapevole i propri compiti istituzionali.

Fra cui, vi è quello di garantire, a livello nazionale, anche nel contrasto al narcotraffico, *tempestività, e completezza delle investigazioni* e, quindi *la loro concreta efficacia*.

E partendo dalle concrete risultanze delle analisi condotte in relazione ai punti sopra indicati - che consentono di avere chiara: l'attuale dinamica del narcotraffico, la sua dimensione, la sua concreta pericolosità, la completezza ed utilità degli strumenti investigativi e normativi utilizzati nell'azione di contrasto - sarà evidenziato, nel presente parere, in modo coerente rispetto alle finalità istituzionali di questo Ufficio, se, ed in quale misura e per quali aspetti, i disegni di legge in esame, possano, nell'attuale contesto, rappresentare uno strumento idoneo a rendere più efficace l'azione di contrasto al narcotraffico.

Ciò impone una rapida sintesi dell'attuale situazione che non può che partire dalla fotografia del fenomeno. Quella di cui si è detto **al punto 1**.

E, in proposito, si è rilevato che negli ultimi anni, a fronte di una stabilizzazione del consumo di droghe pesanti tradizionali (cocaina ed eroina), di una concentrazione delle leve di comando del traffico in poche mani, di un significativo incremento del consumo e del traffico delle nuove droghe sintetiche, si è avuta un'straordinaria crescita del consumo di cannabinoidi. Rimanendo proprio nel contesto del traffico e del consumo di cannabis, nella relazione annuale trasmessa al Parlamento nel 2015, questo Ufficio ha calcolato che, sulla base dei dati noti, nel periodo immediatamente precedente, in Italia, il consumo, il circolante annuo, di cannabis, per difetto, era di circa 1.500.000 kg (tale per cui, in astratto, poteva ipotizzarsi che ciascun italiano, compresi vecchi e bambini, potesse consumare circa 25 grammi di cannabis all'anno). Nella Relazione Annuale da ultimo trasmessa al Parlamento, si è segnalato che le stime più aggiornate (che risalgono al 2013) del più importante organismo mondiale che si occupa del fenomeno, l'Unodc, evidenziavano la presenza in Italia di un mercato della cannabis composto da circa 3.000.000 di consumatori abituali. Dato, come si vede, congruo e proporzionato rispetto a quello fornito da questo Ufficio sul quantitativo di cannabis annuo circolante in Italia. E per avere una idea delle dimensioni internazionali di questo mercato, a sua volta, l'Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze, nel suo ultimo rapporto del 2015, ha stimato che, sugli oltre

500.000.000 abitanti dell'Unione Europea, circa 78 milioni hanno fatto uso in modo più o meno prolungato o più o meno abituale, di sostanze stupefacenti del tipo cannabis. Cioè poco meno del 20% del totale della popolazione.

Sul fronte dei gruppi criminali che gestiscono in Italia il narcotraffico, si è assistito ad un conferma della leadership della 'ndrangheta - nel traffico di cocaina - e, nel medesimo settore, di un consolidamento delle posizioni della camorra. Le mafie balcaniche e quelle pugliesi mantengono invece una forte presenza nel settore del traffico dell'eroina.

In quello della cannabis, che è quello che in questa sede rileva, la posizione di preminenza deve essere riconosciuta alla camorra, che anche grazie ai suoi solidi insediamenti in Spagna, ha agevoli e continui contatti con i principali luoghi di produzione nord-africani, nonché ai gruppi albanesi (l'Albania è divenuta un grande produttore di cannabis) e, ancora una volta, balcanici, esistendo oramai una fortissima produzione di cannabis in Afghanistan (che in termini quantitativi è, unitamente a quella marocchina, al primo posto nel mondo; sicché i due paesi assorbono la maggior quota globale di produzione) che in parte ha soppiantato, in quei luoghi, la coltura del *papaver somniferum* (papavero da oppio).

I dati appena esposti sono di rilievo nelle valutazioni che ci accingiamo a svolgere sulle proposte di legge in questione.

Dimostrano, infatti, due cose importanti: 1) che **le mafie nazionali ed internazionali hanno una posizione di sostanziale monopolio nella gestione dei traffici di stupefacenti e fra questi, anche in quello della cannabis;** 2) che **la crescente domanda di cannabis ha trovato una pronta risposta, nella straordinaria, nuova, produzione afgana.**

E queste due cose importanti ne dimostrano, a loro volta, altre due di cui, nella presente valutazione, non può non tenersi conto: 1) che il traffico di stupefacenti - compreso quello della cannabis - alimenta e moltiplica le risorse finanziarie delle organizzazioni di tipo mafioso (nazionali e non) e dunque, fra l'altro, la loro capacità di condizionamento ed inquinamento dell'economia legale; 2) che **una fondamentale area di produzione della cannabis, quella afgana, è controllata da gruppi fondamentalisti e terroristi. Il che equivale a dire che la produzione di cannabis è una delle fonti di finanziamento del terrorismo.**

Esaminati questi primi aspetti, prima ancora di trarre le necessarie conclusioni, verificiamo quale sia la situazione con riferimento ai punti 2 e 3 in premessa indicati. In altri termini deve darsi

conto dell'efficacia dell'azione di contrasto. Il che significa evidenziare i risultati dell'azione di contrasto al traffico e le criticità emerse.

Prima di tutto, deve chiarirsi che azione di contrasto *efficace*, almeno per questo Ufficio, non è quella che tende al *contenimento* del fenomeno. Ma quella – ovviamente compatibile con le risorse del Paese - **in grado di invertire il trend di continua crescita del narcotraffico** che, nel corso degli ultimi trenta anni, ha aumentato a dismisura il potere criminale e finanziario dei narcotrafficienti (e, in Italia, particolarmente della 'Ndrangheta e della Camorra che sono i principali imprenditori del settore) e attualmente costituisce una preziosa risorsa per i terroristi. Sotto questo aspetto, e per ciò che riguarda la situazione nazionale, si direbbe che il narcotraffico sia stato uno dei pochi ascensori sociali del Paese. Creando una platea di nuovi ricchi che hanno fondato la loro nuova posizione sociale ed economica non sul lavoro e sulla libera intrapresa, ma sul crimine. Come emerso dai dati analizzati, infatti, sotto un profilo macro-economico, in Italia (ma non solo) il narcotraffico è stato il più rilevante ed efficace moltiplicatore di ricchezza, creando, nel breve volgere di pochi anni, enormi accumulazioni patrimoniali che nessuna attività economica è stata, ed è, in grado di produrre.

Ricchezza illecita, che, inevitabilmente, è refluita sul mercato finanziario ed economico legale, alterandone le regole essenziali e, fra queste, la più importante che è quella che, in un sistema liberal-democratico, assicura giustizia, equità e progresso sociale: la parità di partenza fra i diversi operatori economici. La possibilità che tutti possano accedere alle risorse finanziarie, ed utilizzarle, secondo regole omogenee. Se sul tavolo della libera concorrenza c'è qualcuno che è in grado di disporre illimitatamente e a costo zero di risorse finanziarie, il nostro sistema si snatura, come si sta snaturando, e si trasforma da economia liberale in economia criminale. Dove non chi è più capace, ma chi è più criminale, vince.

Considerando solo gli ultimi 20/25 anni, in concreto, abbiamo stimato che, ad oggi, in termini assoluti, in Italia, le narcomafie dispongono, al netto, di un patrimonio *ripulito*, presente sui mercati finanziari, immobiliari e mobiliari, pari a circa 400 miliardi di euro. Patrimonio che – sulla base dei dati forniti dall'Unodoc - di anno in anno si incrementa di circa 20 miliardi di euro. E che, in tutta evidenza, rappresenta un condizionamento insostenibile per un corretto svolgimento della vita sociale ed economica del paese e per la libera concorrenza.

Questa, a nostro avviso, è la priorità dell'azione di contrasto. E per questo l'efficacia dell'azione di contrasto viene misurata da questo Ufficio proprio su questo terreno. Verificando, cioè, la sua capacità di superare un inaccettabile *status quo* e di invertire una rotta che, come si è

detto, ha portato, negli ultimi trenta anni, a concentrare in mani criminali relevantissime risorse criminali che condizionano il paese.

In concreto, invece, si è verificato che, pure a fronte di un eccezionale impegno della magistratura e delle forze dell'ordine, l'azione di contrasto non è stata in grado di invertire il *trend* che si è descritto. Non è stata in grado, cioè di incidere, sul cuore del problema.

E se, come crediamo, il cuore del problema è rappresentato dalla capacità del narcotraffico di creare e concentrare ricchezze in mani sbagliate, allora, l'azione di contrasto *efficace* può essere sviluppata in tale direzione, in quanto lo Stato sia in grado, nel suo complesso, di prendere atto del fatto che l'approccio fino ad ora adottato non ha dato i frutti sperati. Per questo la DNA propone (spesso *inascoltata*) nuovi protocolli d'indagine e l'adozione di nuovi strumenti normativi che potenzino le investigazioni così come nel dettaglio indicato, reiteratamente, nelle Relazioni Annuali, alla cui lettura rimandiamo.

Ma, soprattutto, riteniamo che debbano essere impiegate in modo più intelligente le risorse, assai rilevanti, che pure vengono spese su questo fronte.

In particolare, spostandole ed impiegandole nella specializzazione e nel potenziamento delle forze dell'ordine in tre settori vitali, che sono: 1) quello dell'informatica – è sul *web*, ed ancora di più sul *deep web* che corre la nuova frontiera del traffico – potenziando la Polizia Postale e dotando la DCSA di personale e poteri investigativi analoghi a quelli della Polizia Postale; 2) quello delle intercettazioni telematiche, con normative più stringenti nei confronti degli *internet provider* e tecnologie più avanzate nella disponibilità degli inquirenti; 3) quello delle investigazioni sul riciclaggio dei proventi del traffico, da svolgersi anche attraverso una utilizzazione delle azioni sotto copertura in contesti economici e finanziari, che, ovviamente richiedono, in primo luogo, fondi per addestrare il personale delle FFOO a compiti che non possono improvvisarsi ma richiedono una peculiare professionalità.

Questi, secondo il nostro Ufficio, sarebbero denari e risorse pubbliche ben spesi, in grado di invertire la rotta.

In questa prospettiva e nella descritta situazione, deve essere osservato che sul fronte delle droghe pesanti tradizionali, **cocaina ed eroina**, pur non conseguendosi lo sperato risultato di **"inversione del trend"**, tuttavia (almeno) come i dati dimostrano, si è ottenuto un certo contenimento del fenomeno e, talora, anche, sia pure nei limiti strutturali sopra indicati, dei

significativi successi sul fronte degli arresti dei grandi trafficanti, della confisca (ancora *ex post*, ed assai parziale) dei patrimoni illecitamente accumulati e del sequestro dei grandi carichi.

Insomma, manca ancora del tutto (per le ragioni sopra espresse) l'intervento giudiziario sui meccanismi che consentono le enormi transazioni finanziarie che ruotano intorno al traffico (il che spiega la ragione per cui non siamo ancora arrivati al cuore del problema) ma non può negarsi che l'abnegazione delle forze dell'ordine e della magistratura abbia dato dei risultati.

Ciò, invece, non è affatto avvenuto nel settore del contrasto al traffico della cannabis.

Dove oramai, più il tempo passa, più, oggettivamente, assistiamo ad un consumo incontrollato di massa.

Ed è paradossale che ciò sia avvenuto in un settore, quello delle droghe leggere, nel quale, sicuramente da un punto di vista quantitativo, l'impiego di uomini e risorse, non solo in Italia, ma in Europa, è stato maggiore.

Cioè, per una schizofrenia del sistema, si è oggettivamente constatato che, in Italia (ed in Europa) di fatto, le attività repressive sul traffico, lo spaccio e la detenzione di cannabis – che a ragione è ritenuto, pacificamente, lo stupefacente meno pericoloso ed a cui si riconnettono, infatti, in tutta Europa, di norma, le sanzioni meno gravi - impegnino sull'intero territorio nazionale (e non solo) un numero di appartenenti alle forze di polizia giudiziaria e di Magistrati che è un multiplo di quello impegnato nelle azioni di contrasto all'eroina ovvero alla cocaina, alle droghe sintetiche, ben più micidiali.

I sequestri di quantitativi di cannabis, sono, a seconda degli anni, 100 o 150 volte di più di quelli di eroina e cocaina e 8000 volte maggiori dei sequestri delle droghe sintetiche. In pratica sequestriamo in misura infinitamente più ampia la sostanza meno dannosa rispetto a quelle ben più nocive se non letali.

Il che non è, evidentemente, razionale e fornisce il quadro di un sistema repressivo impegnato più nei processi ritenuti dal legislatore di minore rilievo che in quelli che, secondo la legge (ed oggettivamente), destano maggiore allarme.

E così, per allargare l'orizzonte, a dimostrazione di una tendenza comune a livello continentale, i comandi di polizia europei nel solo 2013 sono stati impegnati a segnalare alle più diverse Autorità - giudiziarie ed amministrative - circa 782.000 consumatori di cannabis e a redigere 120.000 rapporti di denuncia per spaccio di tale sostanza - mentre, per dare un riferimento comparativo - rimanendo all'eroina (la cui nocività per la salute è incomparabilmente maggiore di quella della

cannabis) le denunce, sempre a livello europeo, per il mero consumo sono state circa 20 volte in meno e per la cessione 7/8 volte in meno.

E ciò senza contare che i sequestri di cannabis, che a livello europeo sono stati nel numero di 431.000, sono un multiplo di quelli di tutte le altre droghe messe insieme.

A livello nazionale, nel corso del biennio 2014-2015, sono state denunciate per produzione, traffico e spaccio di cannabinoidi (Hashish, Marijuana e piante di cannabis) 27.098 persone che, sono di più della somma dei soggetti denunciati per traffico e spaccio di tutte le tradizionali droghe pesanti (cocaina ed eroina) il cui numero, complessivamente, ammonta a circa 26.000 unità. E si tratta di numeri stabili, consolidati nel tempo e non modificabili da scelte discrezionali della magistratura, atteso il principio dell'obbligatorietà dell'azione penale presidio che garantisce l'eguaglianza dei cittadini davanti alla legge.

Bisogna chiedersi, allora: quante migliaia di ufficiali di polizia giudiziaria impegniamo, complessivamente, nel settore della repressione del traffico di cannabis, considerando prima il numero degli agenti impegnati ad effettuare sul territorio questi interventi, poi, quello degli Ufficiali di pg impegnati a redigere le relative informative e verbali e, infine, quello di carabinieri, finanziari, poliziotti, quotidianamente impegnati in Tribunale per deporre in udienza? E quanti Magistrati, cancellieri, agenti della penitenziaria, funzionari di prefettura, assistenti sociali, impieghiamo per dare corso alle denunce, ai processi o alle segnalazioni di natura amministrativa per lo spaccio, il traffico o per la mera detenzione di tale sostanza? E con quali risultati?

La risposte, anche qui, sono agevoli.

Impegniamo, sul fronte repressivo per il fenomeno cannabis, sulla base dei numeri che abbiamo fornito, circa la metà delle forze che abbiamo a disposizione sul campo per contrastare, complessivamente, il narcotraffico ed i connessi gravissimi fenomeni del riciclaggio.

Non solo, quindi, non sarebbe neanche lontanamente pensabile impiegare più uomini e risorse nella repressione del fenomeno, perché ciò sottrarrebbe le residue risorse ed i residui uomini all'azione di contrasto contro fenomeni che lo stesso legislatore ritiene più gravi (traffico di droghe pesanti, riciclaggio, corruzione, lotta alle mafie e al terrorismo, ecc) ma, al contrario, è necessario dirottare risorse ed energie dalla repressione di fenomeni meno gravi (fra cui quello della cannabis) verso quelli ben più gravi che abbiamo esemplificativamente indicato.

Quanto ai risultati della strategia repressiva contro la *cannabis* - che è stata nel corso del tempo, a seconda delle diverse opzioni scelte dal legislatore, più o meno severa – anche qui, sulla scorta dei numeri in nostro possesso, e non perché ci piaccia, possiamo affermare che la stessa ha

oggettivamente condotto – al di là delle buone intenzioni di chi intendeva reprimere il fenomeno – non ad una riduzione o ad contenimento del fenomeno, ma ad una sua più ampia diffusione.

La verità brutale ed oggettiva, probabilmente, è che di fronte ad 80 milioni di consumatori presenti nella sola Europa, di fronte ad un mercato che ha ormai l'ampiezza di quello della Coca Cola, dei tabacchi, degli alcoolici, lo strumento penale diviene, in sé, inadeguato. E lo è ancora di più in quanto la pericolosità del fenomeno è sempre meno avvertita.

Nella descritta situazione di fatto, questo Ufficio esprime parere positivo per tutte le proposte di legge che mirano a legalizzare la coltivazione, la lavorazione e la vendita della *cannabis* e dei suoi derivati. La legalizzazione, infatti, se correttamente attuata, potrebbe portare: 1) ad una rilevante liberazione di risorse umane e finanziarie in diversi comparti della Pubblica Amministrazione (FFOO, Polizia Penitenziaria, funzionari di Prefettura, ecc.); 2) ad una ancora più importante liberazione di risorse nel settore della Giustizia, dove sono decine di migliaia i procedimenti penali che richiedono l'impegno di Magistrati, Cancellieri ed Ufficiali Giudiziari, con risultati spesso del tutto inconcludenti in quanto vengono irrogate sanzioni che rimangono sulla carta; 3) ad una perdita secca di importanti risorse finanziarie, per le mafie e per il sottobosco criminale che, ad oggi, hanno il monopolio del traffico; 4) ad una contestuale acquisizione di risorse finanziarie per lo Stato, attraverso la riscossione delle accise; 5) al prosciugamento, in una più ampia prospettiva di legalizzazione a livello europeo, di risorse economiche e finanziarie per il terrorismo integralista che controlla la produzione Afgana di *cannabis*; 6) in conclusione, ad un vero rilancio – attraverso la liberazione e l'acquisizione delle predette risorse - dell'azione strategica di contrasto, che deve mirare ad incidere sugli aspetti (davvero intollerabili) di aggressione e minaccia che il narcotraffico porta sia alla salute pubblica (attraverso la diffusione di droghe pesanti e sintetiche) che all'economia ed alla libera concorrenza (attraverso il riciclaggio).

E seppure tutto ciò non fosse vero (ma, in realtà, è vero) la legalizzazione avrebbe comunque il pregio di porre fine ad una azione repressiva che si è rivelata, non in parte, ma del tutto, inefficace. In qualsiasi modo, nel corso degli anni, sia stata svolta. E che, anzi, ha fornito, a livello di *marketing*, un ulteriore vantaggio alla *cannabis*: la fascinazione del proibito.

E tuttavia la legalizzazione, affinché sia davvero funzionale agli scopi che sopra abbiamo indicato, deve mantenersi in binari chiari e pragmatici. Deve, poi, rispettare alcune cautele e rifuggire da ipocrisie, ideologismi, prese di posizioni, che sarebbero più dannose che utili.

Quanto alla chiarezza – anche perché ci offre un modello sperimentato e funzionante, anche da un punto di vista fiscale – **appare sicuramente condivisibile l'idea di inquadrare la *cannabis* fra i generi di Monopolio.** L'assimilazione cioè – sia pure nella particolarità del caso - del regime giuridico della *cannabis* a quello dei tabacchi, fatta propria da diverse proposte di legge, appare una soluzione concreta, fattibile e priva di rischi. E, tuttavia, per rimanere tale, deve essere portata avanti con coerenza e senza tentennamenti. In questa prospettiva, l'idea di creare, quanto al commercio al dettaglio della *cannabis*, una (inevitabilmente) nuova rete di esercizi commerciali dedicata solo alla vendita di questo prodotto, desta forti perplessità. Non diversamente da quanto si avuto modo di constatare in altri settori di recente legalizzati (ad esempio quello delle scommesse) **questo nuovo affare attirerebbe inevitabilmente gli interessi del crimine organizzato.** Fermo restando infatti, il divieto di vendita della *cannabis* ai minori (questione sulla quale ci soffermeremo più avanti) esiste, invece, una rete già nota, collaudata, sicura e conosciuta di rivenditori di generi di monopolio e non si vede perché non si possa ricorrere alla stessa – ovvero a parte della stessa, escludendo chi abbia eventuali controindicazioni di carattere oggettivo o soggettivo - per la distribuzione del prodotto.

Appare, invece, assolutamente non condivisibile l'idea di autorizzare la cd coltivazione in forma associata della *cannabis*.

La valutazione degli effetti di una norma, in astratto ragionevole, la si deve, infatti, misurare in concreto, tenendo conto della situazione di fatto in cui si cala. E riteniamo che la forma di coltivazione associata, possa essere un ulteriore cavallo di Troia **per fare rientrare nell'affare la criminalità organizzata** che attraverso le associazioni in questione, potrebbe acquisire un importante ed ulteriore opportunità per produrre e commerciare la *cannabis*.

Invero, come insegnano migliaia di procedimenti che passano all'attenzione di tutte le DDA italiane, la possibilità, per la criminalità, di creare e governare associazioni "fantasma" (se ne vedono moltissime in tutti i settori, da quello agricolo a quello dei servizi) composte da persone spesso inconsapevoli, ovvero da meri prestatori d'opera o, semplicemente, da chi presta il proprio nome, sono inesauribili.

Dunque, l'introduzione della previsione della coltivazione in forma associata, con ogni probabilità, porterebbe ad un aggiramento della normativa sul monopolio e ad una nuova discesa in campo del crimine organizzato in una materia che, con la legalizzazione, si intenderebbe sottrarre alla sua egemonia. Ma non solo. La legalizzazione della coltivazione della *cannabis*, in forma associata, , inoltre e certamente, porterebbe, poi, paradossalmente, sia a livello preventivo (per i necessari controlli da svolgere) che e a livello repressivo (in relazione ai prevedibili abusi che sarebbero posti in essere), a drenare ed impiegare quelle risorse umane e finanziarie che invece si volevano liberare legalizzando il settore.

Infine deve esaminarsi la previsione della legalizzazione della coltivazione individuale, cd "domestica" , di un quantitativo ridotto di cannabis per uso personale (pari, secondo le diverse proposte di legge a 4/5 piante di sesso femminile) la cui liceità sarebbe subordinata ad una previa, mera, comunicazione da parte del consumatore/produttore ai Monopoli di Stato.

Anche in questo caso, questo Ufficio, sia pure in misura diversa rispetto a quanto si è osservato sulla produzione associata, esprime delle perplessità.

Vero è che, sulla base di una valutazione immediata, nel previsto sistema di legalizzazione della cannabis, non parrebbe congruo prevedere sanzioni penali a carico di chi produce cannabis, a fini di auto-consumo, nei limiti quantitativi sopra indicati.

Ma ciò, procedendo ad una più approfondita analisi della questione, non sembra vero.

Invero, anche in questo caso, la pratica si presta ad abusi e ad aggiramenti sostanziali del regime di Monopolio che è stato previsto e che deve essere, invece, l'architrave del sistema.

La coltivazione cosiddetta domestica, infatti, se svolta, di fatto, "in rete" ed in modo coordinato, da un numero cospicuo di soggetti, che magari svolgono il ruolo dei meri prestanome, tutti formalmente autorizzati all'autoproduzione, rappresenta un rischio concreto di creazione di un mercato illegale e clandestino che, invece, la normativa sulla legalizzazione si propone di sconfiggere.

E ciò senza contare un ulteriore grave rischio : in sede di autoproduzione domestica, e al riparo dei controlli che verrebbero effettuati sui generi di Monopolio, potrebbero essere coltivati dei prodotti che attirano un mercato di "nicchia", interessato ad un prodotto caratterizzato da alta concentrazione di THC e dunque, maggiormente nocivo ed in grado di indurre maggiore dipendenza.

Del resto, deve osservarsi che la pratica della auto-produzione si è sviluppata nel contesto di un sistema proibizionista. Essendo vietata la vendita della cannabis, attualmente, il consumatore che non vuole entrare in contatto con il sistema criminale che la traffica e la spaccia, si produce da solo la cannabis necessaria per il suo consumo.

Ma tutto ciò non avrà più senso in un sistema in cui il consumatore di cannabis, al pari di quello di sigarette, potrà comprare un prodotto sicuro (nei limiti in cui può esserlo) in una qualsiasi rivendita autorizzata presente nel suo luogo di residenza. Non a caso, infatti, il sistema di "autoproduzione" del tabacco non è mai stato neppure lontanamente pensato ed ipotizzato. E non si vede la ragione per la quale, di fronte ai ragionevoli rischi che si sono sopra indicati, dovrebbe esserlo per la *cannabis*.

Così delimitato (si spera con chiarezza) l'ambito nel quale - con la maggiore semplificazione e le maggiori cautele possibili - dovrebbe fluire la produzione e la vendita della *cannabis*, si tratta ora di affrontare il capitolo delle condotte punibili e delle sanzioni penali.

Una premessa, in proposito, appare opportuna.

In via generale questo Ufficio ritiene che lo strumento penale vada usato con cautela e come *extrema ratio* in considerazione dei suoi elevati costi sociali, economici e personali . Quando si decide di usarlo, però, quando si criminalizza una condotta, se, in sede processuale, è accertata la responsabilità, devono seguirne effettive, concrete, conseguenze sulla libertà personale e sul patrimonio del condannato e deve, quindi, sul piano social-preventivo realizzarsi una effettiva deterrenza, cioè la consapevolezza, in chi volesse trasgredire la norma, dei costi reali che tale trasgressione può comportare.

Anche nella materia in esame questa barra andrebbe mantenuta dritta. Osserviamo, invece, che nelle proposte di legge in disamina, talora, non si tiene conto dei principi sopra enunciati, con la conseguenza che permane il rischio, a fronte di condotte che non destano spiccato allarme sociale, di mantenere fortemente (ed inutilmente) impegnato l'apparato giudiziario e repressivo in procedimenti penali che non approdano se non a condanne esistenti sulla carta , facendo, così, venire meno, buona parte dei benefici effetti della legalizzazione della *cannabis*.

Riteniamo, invece, che un assetto equilibrato del sistema penale in materia, che salvaguardi in modo efficace il principio del Monopolio di Stato e la salute pubblica (con riferimento in

particolare a quella dei minori) e non ingolfi il sistema processuale con fatti bagatellari, possa essere così articolato :

- 1) per i casi di minore rilievo e gravità, quali ad esempio la consumazione della *cannabis* in luoghi vietati, appare evidente la opportunità di prevedere, non diversamente dalle analoghe fattispecie in materia di divieto di fumo da tabacchi, solo e soltanto severe sanzioni amministrative.
- 2) per la detenzione, attesa la varietà dei casi e l'enorme differenza di lesività delle diverse condotte, riteniamo che, ovviamente, sia necessario distinguere. Appare, preliminarmente, pienamente condivisibile la previsione della proposta Giachetti che – al di là dei casi di uso terapeutico – fissa un limite massimo di quantitativo di cannabis legittimamente detenibile nella misura di gr 5 al di fuori del proprio domicilio e di gr 15 presso il proprio domicilio. Tuttavia bisogna osservare che, tale previsione deve tenere conto del fatto che, secondo l'impostazione fino ad ora seguita (e seguita dalla stessa proposta Giachetti) la cannabis di monopolio dovrà essere venduta, sigillata, in apposite confezioni dotate di etichetta dei Monopoli. Dunque, la stessa (non diversamente dalle sigarette dei monopoli rispetto a quelle di contrabbando) sarà distinguibile da quella commercializzata illegalmente al di fuori del regime monopolistico.

Appare, allora, evidente che un conto è la detenzione, oltre il limite quantitativo fissato, della cannabis di monopolio, acquistata legittimamente in un esercizio commerciale abilitato, e, ben altro, è la detenzione di cannabis illegale, prodotta parallelamente in un mercato clandestino. Nel primo caso, la sanzione, seppure seria, deve essere di tipo amministrativo, non venendo pregiudicati i principi fondanti della legalizzazione.

Nel secondo caso, tenuto conto che vengono in rilievo condotte che alimentano un mercato e una attività clandestina, illegale e controllate da entità criminali, non può che farsi ricorso alla deterrenza delle sanzioni penali, ad eccezione dell'ipotesi di detenzione per uso personale nei limiti quantitativi di 5 grammi (o 15 grammi, presso il proprio domicilio) che deve rimanere immune da sanzione penale ma essere punita solo amministrativamente (e fatto salvo il caso di produzione di cannabis, sia pure per uso personale, che, a nostro avviso deve essere comunque vietata e penalmente sanzionata secondo quanto dirà in seguito)

Tali sanzioni penali, tuttavia, devono essere maggiormente efficaci rispetto ai quelle previste nelle proposte di legge in esame, ed in limiti edittali che consentano sempre, anche nei casi meno gravi, l'arresto in flagranza. E, naturalmente, in questi casi sarà

necessario distinguere, quanto alle pene, fra condotte: a) che riguardano quantitativi entro i 200 grammi (con pena fra 1 e 4 anni di reclusione); b) che riguardano quantitativi oltre i 200 grammi e fino a 5 Kg (con pene da 2 a 6 anni di reclusione); c) che riguardano fattispecie oltre i 5 Kg (con pene raddoppiate rispetto alla fattispecie di media gravità, dunque da 4 a 12 anni).

- 3) per la produzione illecita, in un auspicato regime che faccia divieto a chiunque di coltivare la cannabis al di fuori del sistema del Monopolio di Stato, ovvio che debbano trovare applicazione gli stessi principi appena visti in tema di detenzione illecita di *cannabis* prodotta al di fuori del controllo statale e, quindi, in violazione del regime di Monopolio. Quindi appaiono necessarie sanzioni penali e, in particolare, appaiono ragionevoli le stesse pene che abbiamo indicato al punto 2) per la detenzione illecita, che tengono conto dell'entità della produzione e, quindi, della gravità della condotta;
- 4) per le ipotesi di illegale importazione, esportazione, trasporto e passaggio in transito, egualmente, la *summa divisio* deve essere fatta fra i casi che riguardano l'uso personale riferibili, quindi, a quantitativi che possono arrivare al massimo a 5 grammi (i 15 grammi abbiamo visto valgono per la detenzione presso il proprio domicilio) e i casi che eccedono tale quantitativo. Nel primo caso il fatto non potrà essere in alcun modo sanzionato penalmente, nel secondo caso dovrà venire in rilievo l'ulteriore distinzione che è stata fatta in precedenza, quella, cioè, fra *cannabis* di monopolio e *cannabis* prodotta e commercializzata al di fuori del regime di Monopolio. Nel primo caso, coerentemente, la sanzione dovrà essere solo amministrativa e, quindi, per lo più pecuniaria. Nel secondo caso, le pene dovranno essere in linea con quelle indicate al punto 2)
- 5) per la cessione a titolo gratuito appare, in via generale, condivisibile l'impostazione della proposta Giachetti e delle altre che vanno nella stessa direzione: la cessione gratuita di quantitativi fino a 5 grammi, per il consumo del beneficiario della cessione, deve ritenersi, nel prospettato regime di legalizzazione, del tutto lecita. Ma è necessaria una precisazione. Può essere lecita, la cessione gratuita di tale quantità, quando riguarda *cannabis* di Monopolio. Ma non nel caso di *cannabis* illegale (prodotta al di fuori del regime di Monopolio). In quest'ultimo caso, se si vuole mantenere coerenza al sistema e si intende salvaguardare il principio del Monopolio di Stato come sua pietra angolare, appare indispensabile una adeguata sanzione penale nei confronti di chi cede, sanzione che, a nostro avviso, dovrebbe essere in linea con la meno grave delle ipotesi di illegale

detenzione (rispetto a cui, abbiamo detto, sarebbe adeguata una pena da 1 a 4 anni di reclusione);

6) per i casi di offerta, vendita e cessione a titolo oneroso, avvenuti al di fuori dell'unico canale consentito, ancora una volta la linea di demarcazione fra sanzione penale e sanzione amministrativa non può che passare attraverso quella fra *cannabis* prodotta in regime di monopolio e *cannabis prodotta illecitamente e clandestinamente*.

Nel primo caso, che riguarda le ipotesi del soggetto non autorizzato, che vende *cannabis* prodotta in regime di monopolio (quella, per così dire, con il bollino dei Monopoli di Stato) ancora una volta, ci sembra opportuna e ragionevole la sola sanzione amministrativa.

Nel secondo caso, quello della vendita a terzi di *cannabis* prodotta al di fuori del regime di monopolio (dunque, parliamo di *cannabis*, non controllata, con THC, a volte, assai elevati e dannosi) vengono in rilievo condotte particolarmente gravi che ledono contestualmente la salute pubblica ed interessi finanziari dello Stato. Ovvio che la sanzione penale dovrà essere, a seconda dei quantitativi commerciati, in linea con le pene previste sub 2).

corso a parte - ed una particolare attenzione - merita, infine, il tema del consumo della *cannabis* da parte dei minori e la cessione della *cannabis* ai minori.

È un tema assai delicato, in quanto vengono in rilievo soggetti in relazione ai quali - per vulnerabilità ed influenzabilità e per la minore capacità che hanno di auto-imporsi regole summo - si impone una tutela penale particolarmente intensa.

La cessione a minore, di qualsiasi tipo di *cannabis* e di qualsiasi tipo di stupefacente, deve essere fortemente dissuasiva, prevedendosi, in relazione alla *cannabis* (ed, anche, in relazione alle altre sostanze stupefacenti), fattispecie autonome di reato, con sanzioni minime e particolarmente elevate, dalla metà al doppio di quelle ordinariamente previste negli altri casi di cessione illegale, in modo tale da rendere assolutamente non conveniente tale commercio e il rischio di essere sottoposti a sanzione.

Un argomento su cui si deve osservare che **non si condivide**, quanto alla liceità della vendita di *cannabis*, la **parificazione degli ultra-sedicenni ai maggiorenni**, fatta propria da alcune leggi. Piuttosto, più opportunamente, dovrebbe graduarsi la pena, aggravandola nei confronti degli **infra-sedicenni** e, ancora di più degli **infra-quattordicenni**, rispetto al caso generale di cessione ai minori.

Peralto, proprio la complessiva legalizzazione del commercio e della produzione della *cannabis*, il conseguente, enorme calo di procedimenti ed indagini penali, consentiranno di concentrare l'attenzione investigativa su questo fronte, particolarmente importante.

Proprio la possibilità che il messaggio pubblicitario possa essere captato e recepito dai più giovani e dai minori, poi, impone che la pubblicità della *cannabis*, venga non solo vietata ma penalmente sanzionata.

In conclusione, questo Ufficio, nei limiti e con le precisazioni fornite, ritiene che quello della legalizzazione della *cannabis*, sia un approdo logico e coerente del sistema a fronte dei deludenti risultati concretamente ottenuti con una politica di criminalizzazione.

Tuttavia, la scelta legislativa di fondo in esame (che appare, nei fatti, oggettivamente, necessaria ed utile) dovrebbe essere vissuta dall'opinione pubblica non come una resa al narcotraffico (perché non lo è) ma, al contrario, come il segno di una inversione di rotta da parte dello Stato, di una concentrazione delle proprie risorse disponibili su ciò che è veramente pericoloso per la salute dei cittadini, per l'economia del Paese e per l'ordine pubblico. E affinché ciò avvenga, a nostro avviso, devono darsi, da subito, dei segnali importanti. In particolare, le proposte di legge in esame, tenuto conto di quanto sopra si è detto, dovrebbero, contestualmente, contenere delle previsioni concrete che diano il segno di questo rinnovato e, ci sia consentito, più utile ed intelligente sforzo dello Stato contro le narcomafie.

All'uopo appaiono apprezzabili, sicuramente, le previsioni di utilizzare parte dei proventi fiscali, che saranno riscossi grazie al regime di Monopolio della vendita della *cannabis*, per finanziare il contrasto al traffico delle droghe pesanti e sintetiche. Ma non basta. Servono indicazioni più precise e stringenti.

Abbiamo indicato prima dei temi che, magari, potrebbero essere affrontati, per la parte di maggiore complessità, anche dando delega al Governo di presentare, seguendo le indicazioni del Parlamento, un Decreto Legislativo su tali temi.

In particolare:

1) quello del *web* e del *deep web*, su cui si sviluppano di continuo transazioni per la vendita di droghe, sintetiche e non solo. Qui è necessario per un verso, allargare anche alla DCSA il potere di svolgere azioni sotto-copertura su *web* e *deep web*, costituendo ove necessario, siti, società ed identità fittizie per simulare l'acquisto di stupefacenti e, per altro verso, istituire una scuola presso tutte le Forze dell'Ordine, che addestrerà all'uso dei sistemi d'indagine informatica.

2)Quello dell'agente sotto-copertura, istituto efficacissimo, che merita di essere potenziato sia con l'addestramento di personale, sia con la previsione di un concorrente potere (rispetto a quello oggi previsto in capo alla sola DCSA) della Direzionale Nazionale Antimafia e Antiterrorismo di attivarne l'utilizzo, sia con nuovi fondi per effettuare gli acquisti simulati.

3)Quello delle indagini finanziarie ed economiche. Anche qui creando del personale specializzato, necessario specie nella Polizia di Stato e nei Carabinieri.

4)Quello, infine, delle intercettazioni telematiche. Che non solo necessitano di nuovi e più avanzati sistemi tecnici in dotazione alle Forze dell'ordine e alla Magistratura, dunque di ulteriori risorse finanziarie, ma che, soprattutto pone all'attenzione il tema dei rapporti con gli *Internet Provider* che spesso, sulla base della legislazione del paese in cui hanno sede, rifiutano ogni collaborazione con la AG italiana e che, invece, devono essere obbligati ad avere, ove operino in Italia, una sede legale nel nostro paese, in modo da essere soggetti, come qualsiasi soggetto economico che opera in Italia, alle nostre leggi e alle nostre regole.

Roma 20.6.2016

Il Sostituto Procuratore Nazionale
Francesco Curcio

Il Procuratore Nazionale
Franco Roberti

Bibliografia

- Alaska Department of Public Safety, Uniform Crime Report, Annual Report, 2015
- American Psychiatric Association, Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Menta-li (DSM V), 2014
- Appalachia High Intensity Drug Trafficking Area, Statistics, 2015
- Balko R, Since marijuana legalization, highway fatalities in Colorado are at near-historic lows, The Washington Post, 5 agosto 2014 https://www.washingtonpost.com/news/the-watch/wp/2014/08/05/since-marijuana-legalization-highway-fatalities-in-colorado-are-at-near-historic-lows/?utm_term=.a681fb116605
- Blickman T, Dutch government to ban tourists from cannabis shops?, TNI, 28 giugno 2011
- Borsellino P, Legalizzare la droga non combatte la criminalità, Bassano del Grappa, 1989 <https://www.youtube.com/watch?v=0bOfs2gUc7A>
- Caulkins JP, Kilmer B, The US as an example of how not to legalize marijuana?, Addiction Volume 111, Issue 12, Version of Record online: 26 JUL 2016
- Civil Society Task Force, CSTF Recommendations for "Zero Draft" of the Outcome Document for UNGASS 2016
- Colorado Association of School Resource Officer, Survey 2016
- Colorado Bureau of Investigation (CBI) National Incident-Based Reporting System (NIBRS), 2015
- Colorado Cannabis Chamber of Commerce (CCCC), 2015, <http://www.cocannabischamber.com/#!educate/c18cf%20approx%2018,000>
- Colorado Department of Education, School Safety Resource Center, 2016
- Colorado Department of Public Health and Environment, Colorado Violent Death Reporting System, 2016
- Colorado Department of Public Safety, Marijuana Legalization in Colorado, marzo 2016
- Colorado Department of Revenue, Marijuana Enforcement Division, Colorado Marijuana Tax Data, 2016
- Colorado Department of Revenue, Colorado Liquor Excise Tax, 2016 <https://www.colorado.gov/pacific/revenue/colorado-liquor-excise-taxes>
- Colorado Department of Transportation, Fatality Analysis Reporting System, 2015
- Colorado Hospital Association (CHA), Monitoring Health Concerns related to Marijuana in Colorado, 2000-Jun 2015, last update January 2016
- Colorado Office of State Planning and Budgeting, 2016
- Colorado State Judicial Department, Public Records, 2015
- Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Exploring the association between cannabis use and depression. Addiction. 2003 Nov;98(11):1493-504
- Denver Police Department, City and County of Denver, Crime Statistics and Maps, April 2016

Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, et al. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009;195(6):488-491

Dipartimento Politiche Antidroga (DPA), Le ragioni del perché no alle sostanze stupefacenti, Novembre 2011

Dipartimento Politiche Antidroga (DPA), Statement: cannabis e suoi derivati. Alcuni elementi di chiarezza su danni alla salute, uso medico dei farmaci a base di THC, coltivazione domestica e uso voluttuario, Roma 13 giugno 2012

Dipartimento Politiche Antidroga (DPA), Relazione annuale al Parlamento sullo Stato delle Dipendenze in Italia, 2014

Direzione Nazionale Antimafia e Antiterrorismo, Prot. 20217, 2016

DL 1 febbraio 1998, n. 23, convertito dalla Legge 8 aprile 1998, n. 94

El Paso Intelligence Center, National Seizure System, 2016

European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), Cannabis legislation in Europe: an overview, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2017

EU Drugs Strategy 2013-2020

Federal Bureau of Investigation, Uniform Crime Reporting System (UCRS), National Incident-Based Reporting System (NIBRS), 2015

Finn K, Salmore R, The Hidden Costs of Marijuana Use in Colorado: One Emergency Department's Experience, *The Journal of Global Drug Policy and Practice*, 2016

Foundation for Traffic Safety, Research driven, spring 2015

Global Commission on Drug Policy, Advancing drug policy reform: a new approach to decriminalization, 2016 Report

Global Commission on Drug Policy, War on drugs. Report of the Global Commission on Drug Policy, 2011

Gratteri N, "Legalizzare la marijuana non colpisce le cosche". La replica del procuratore all'apertura del procuratore antimafia, *La Stampa*, 8 luglio 2016 <http://www.la-stampa.it/2016/07/08/italia/cronache/gratteri-legalizzare-la-marijuana-non-colpisce-le-cosche-WAGEwyJQYak2fc0RTHmjgN/pagina.html>

Hall W, Degenhard L, Adverse Health effects of non medical cannabis use, *Lancet*, Volume 374, No. 9698, p1383–1391, 17 October 2009

Hoover D, 4 Reasons why legalizing Marijuana could be the solution to America's Problems, *The Huffington Post*, 9 giugno 2016 http://www.huffingtonpost.com/desirae-hoover/4-reasons-why-legalizing-_b_11870030.html

International Drug Policy Consortium, A global network promoting objective and open debate on drug policy, 2016

Kleiman MA, Legal Commercial Cannabis Sales in Colorado and Washington: What Can We Learn, Washington, DC: Brookings Institution, 2015

Lachenmeiera DW, Rehm J, Comparative risk assessment of alcohol, tobacco, cannabis and other illicit drugs using the margin of exposure approach, *Sci Rep*. 2015; 5: 8126. Published online 2015 Jan 30

Mann RE, Smart RG, Govoni R, The Epidemiology of Alcoholic Liver Disease, *Alcohol Research & Health*, Vol. 27, No. 3, 2003

National Highway Traffic Safety Administration, Fatality Analysis Reporting System (FARS), 2016

New York City - Department of Health and Mental Hygiene (DOHMH), Smoke Free Air Act, available at <https://www1.nyc.gov/site/doh/business/food-operators/smoking-legislation.page>

New York Times, Editorial Board, Repeal Prohibition, Again. 27 luglio 2014

Nielsen DA, Utrankar A, Reyes JA, Simons DD, Kosten TR, Epigenetics of drug abuse: predisposition or response, *Pharmacogenomics*. 2012 Jul; 13(10): 1149–1160

North West High Intensity Drug Trafficking Area (NWHIDTA), Washington State Marijuana Impact Report, 2016

Oregon Poison Center, Toxic Exposure Surveillance System, Oregon Health and Science University, 2016

Pacula RL, Kilmer B, Wagenaar AC, Chaloupka FJ, Caulkins JP, Developing public health regulations for marijuana: lessons from alcohol and tobacco. *Am J Public Health*. 2014 Jun;104(6):1021-8

Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W (2002) Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 325:1195-1198

Peterson S, Pot-Smoker's Guide to Elite Marijuana Tourism, *Travelandleisure*, 2016 <http://www.travelandleisure.com/articles/marijuana-tourism-colorado-washington>

Poindexter O, 6 Powerful Reasons to Legalize Marijuana From the New York Times, *AlterNet*, 2014 <http://www.alternet.org/drugs/6-powerful-reasons-new-york-times-says-end-marijuana-prohibition>

Rocky Mountain High Intensity Drug Trafficking Area (HIDTA), The Legalization of Marijuana in Colorado: The Impact. Latest Results for Colorado Youth and Adult Marijuana Use, gennaio 2016

Rossi M, Alcune implicazioni fiscali di scenari alternativi alla proibizione della cannabis, Università La Sapienza, gennaio/marzo 2013

Rough L, 10 Arguments in Favor of Legalizing Cannabis, *Leafly*, 2015 <https://www.leafly.com/news/politics/top-ten-arguments-for-legalization>

Smart Approaches to Marijuana, Lessons learned after 4 years of marijuana legalization, ottobre 2016

Segal M, Legalize Marijuana: How Legal Weed Could Help Reduce Health Care Costs in America, *Policy.mic*, 24 novembre 2012 <https://mic.com/articles/19497/legalize-marijuana-how-legal-weed-could-help-reduce-health-care-costs-in-america#.ev0LZMHu7>

Serpelloni G, Gerra G, Vulnerabilità all'addiction, 2011

Serpelloni G, Audizione alla Camera, 4 aprile 2014a

Serpelloni G, Varianti delle piante di cannabis e danni alla salute. Rassegna iconografica sulle nuove tipologie di cannabis e delle modalità di coltivazione intensiva, Dipartimento Politiche Antidroga, aprile 2014b

Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), National Survey of Drug Use and Health (NSDUH), Behavioral Health Trends in the United States: Results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health, settembre 2015

Tagliaro F, Legalizzazione della Cannabis e derivati oltre le ideologie, 2016

Ternelli M, Cannabis sativa (Bedrocan), farmaco galenico in Farmacia, Farmagalenica 19 dicembre 2016 <http://www.farmagalenica.it/cannabis-sativa-bedrocan-farmaco-galenico-farmacia/>

UN Resolution A/RES/S-30/1 “Our joint commitment to effectively addressing and countering the world drug problem”, Resolution adopted by the General Assembly on 19 April 2016

UNGASS, Special Session of the United Nations General Assembly on the World Drug Problem, 2016

United States Postal Inspection Service, Prohibited Mailing of Narcotics, 2016

University of Washington, Center for the study of health and risk behaviors, Young Adult Health Survey (YAHS), marzo 2015

Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, Gonzalez R, Bloomfield MAP, Curran HV, Baler R, Effects of Cannabis Use on Human Behavior, Including Cognition, Motivation, and Psychosis: A Review, JAMA Psychiatry. 2016 Mar;73(3):292-7

Washington State Economic and Revenue Forecast Council, Monthly Economic & Revenue Updates, ottobre 2016

Washington State Legislature: Washington Administrative Code 314-55-084, 2016 <http://apps.leg.wa.gov/wac/default.aspx?cite=314-55-084>

Washington State Liquor and Cannabis Board, Marijuana Report, 2015

World Health Organization (WHO), Lexicon of alcohol and drug terms, Geneva, 1994

