



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Dipartimento Politiche Antidroga

CANNABIS

E DANNI ALLA SALUTE

SINTESI

Aspetti tossicologici, neuropsichici, medici, sociali
e linee di indirizzo per la prevenzione e il trattamento

In collaborazione con

UNITED NATIONS
Office on Drugs and Crime (UNODC)

A cura di

Giovanni Serpelloni
Marco Diana
Maurizio Gomma
Claudia Rimondo



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Dipartimento Politiche Antidroga

SINTESI

Cannabis e danni alla salute

Aspetti tossicologici, neuropsichici,
medici, sociali e linee di indirizzo
per la prevenzione e il trattamento

In collaborazione con

UNITED NATIONS
Office on Drugs and Crime
(UNODC)



*Ministero dell'Istruzione
dell'Università e della Ricerca*

Progetto



Con il patrocinio di



**Società Italiana
di Neuroscienze**



FNOMCeO

Federazione Nazionale Ordini Medici Chirurghi e Odontoiatri

fimp

Federazione italiana
Medici *Pediatr*



Federazione Nazionale Collegi Infermieri



**ORDINE
ASSISTENTI
SOCIALI**
Consiglio Nazionale



Associazione Nazionale
Educatori Professionali



ASSOCIAZIONE ITALIANA GENITORI



MOIGE
MOVIMENTO ITALIANO GENITORI
www.genitori.it

SINTESI di
CANNABIS E DANNI ALLA SALUTE
Aspetti tossicologici, neuropsichici, medici, sociali
e linee di indirizzo per la prevenzione e il trattamento
Gennaio, 2011

Per informazioni o richieste del volume:

Dipartimento Politiche Antidroga
Presidenza del Consiglio dei Ministri
Via della Vite, 13 - 00187 Roma
E-mail: dipartimentoantidroga@governo.it
Tel. 06 67793666 Fax 06 67796452

Visita i nostri portali:

www.politicheantidroga.it
www.drugfreedu.org
<http://alcol.dronet.org>
www.drugsonstreet.it

www.dronet.org
www.droganograzie.it
www.allertadroga.it
www.dreamonshow.it

www.droganews.it
<http://cocaina.dronet.org>
www.neuroscienzedipendenze.it
www.drogaedu.it

Pubblicazione no profit e non sponsorizzata - Vietata la vendita

Progetto grafico e impaginazione a cura di:
Alessandra Gaioni e Davide Filippini

Stampato da:
Cierre Grafica - Verona
www.cierrenet.it

A cura di

Giovanni Serpelloni Dipartimento Politiche Antidroga - Presidenza del Consiglio dei Ministri

Marco Diana Dipartimento Scienze del Farmaco - Università degli Studi di Sassari

Maurizio Gomma Dipartimento delle Dipendenze - Azienda ULSS 20 di Verona

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

Autori

(in ordine alfabetico)

Franco Alessandrini	Servizio di Neuroradiologia - Ospedale Civile Maggiore di Verona, AOUI
Elisa Bellamoli	Unità di Neuroscienze - Dipartimento delle Dipendenze Azienda ULSS 20 Verona
Francesco Bartoli	Dipartimento di Neuroscienze e Tecnologie Biomediche - Università di Milano Bicocca
Alberto Beltramello	Servizio di Neuroradiologia - Ospedale Civile Maggiore di Verona, AOUI
Antonello Bonci	National Institute On Drug Abuse, USA
Oliviero Bosco	Centro di Medicina Comunitaria, Dipartimento delle Dipendenze - Azienda ULSS 20 Verona
Enrico Breanza	Servizio Adolescenti - Ospedale Villa Santa Giuliana, Verona
Francesco Bricolo	Unità di Neuroscienze - Dipartimento delle Dipendenze, Azienda ULSS 20 Verona
Diana Candio	Dronet - Network Nazionale sulle Dipendenze, Dipartimento delle Dipendenze Azienda ULSS 20 Verona
Giuseppe Carrà	Dipartimento di Salute Mentale - A.O. San Gerardo, Monza
Daniele Carretta	Dipartimento di Neuroscienze e Tecnologie Biomediche - Università di Milano Bicocca
Gaetano Chiusolo	Direzione Centrale per i Servizi Antidroga
Roberto Ciccocioppo	Dipartimento di Medicina Sperimentale e Sanità Pubblica - Università di Camerino
Andrea Cippitelli	Dipartimento di Medicina Sperimentale e Sanità Pubblica - Università di Camerino
Massimo Clerici	Dipartimento di Neuroscienze e Tecnologie Biomediche Università di Milano Bicocca
Mario Cruciani	Dipartimento delle Dipendenze, Azienda ULSS 20 Verona
Luigi D'Onofrio	Guardia di Finanza
Angelina De Simone	Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri
Gaetano Di Chiara	Dipartimento di Tossicologia - Università di Cagliari
Marco Diana	Laboratorio di Neuroscienze Cognitive "G. Minardi", Dipartimento di Scienze del Farmaco - Università di Sassari
Marco Faccio	Dipartimento delle Dipendenze - Azienda ULSS 20 Verona
Davide Filippini	Dipartimento delle Dipendenze - Azienda ULSS 20 Verona
Alessandra Gaioni	Dipartimento delle Dipendenze - Azienda ULSS 20 Verona
Bruno Genetti	Osservatorio sulle Dipendenze, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri
Gilberto Gerra	Drug Prevention and Health Branch, United Nations Office on Drugs and Crime, Vienna
Maria L. Gerra	Università di Parma, Facoltà di Medicina

Maurizio Gomma	Dipartimento delle Dipendenze - Azienda ULSS 20 Verona
Rossella Gottardo	Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità - Università di Verona
Annamaria Lax	Dipartimento di Neuroscienze e Tecnologie Biomediche - Università di Milano Bicocca
Alessandra Lintas	Laboratorio di Scienze Cognitive "G. Minardi", Dipartimento di Scienze Farmacologiche - Università di Cagliari
Krista Lisdahl Medina	Department of Psychology - University of Cincinnati, Ohio
Michele Migliore	Istituto di Biofisica - Consiglio Nazionale di Ricerca
Roberto Mollica	Osservatorio sulle Dipendenze, Dipartimento Politiche Antidroga Presidenza del Consiglio dei Ministri
Daniela Parolaro	DBFS and Neuroscience Center - Università dell'Insubria, Zardi Gori Foundation Milano
Jennifer Pascali	Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità, Università di Verona
Claudia Rimondo	Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga Presidenza del Consiglio dei Ministri
Claudio Risè	Psicologia dell'Educazione - Università di Milano Bicocca
Annalisa Rossi	Dipartimento delle Dipendenze, Azienda ULSS 20 Verona
Tiziana Rubino	DBFS and Neuroscience Center, Università dell'Insubria, Zardi Gori Foundation Milano
Fabrizio Schifano	Department of Pharmacy - University of Heartfordshire, UK
Paola Sciarini	Dipartimento di Salute Mentale - A.O. San Gerardo, Monza
Catìa Seri	Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga Presidenza del Consiglio dei Ministri
Giovanni Serpelloni	Dipartimento Politiche Antidroga - Presidenza del Consiglio dei Ministri
Lorenzo Somaini	Dipartimento delle Dipendenze di Cossato, ASL BI, Biella
Saturnino Spiga	Dipartimento di Biologia Animale e Ecologia - Università di Cagliari
Franco Tagliaro	Sezione di Medicina Legale, Dipartimento Sanità Pubblica di Medicina di Comunità - Università di Verona
Susan Tapert	VA San Diego Healthcare System and Department of Psychiatry - University of California, San Diego
Roberta Tito	Dipartimento Politiche Antidroga - Presidenza del Consiglio dei Ministri
Aldo Valentini	Divisione Ostetricia e Ginecologia, Ospedale S. Bonifacio, ULSS 20 Verona
Amir Zaimovic	Programma Dipendenze "Ser.T", Azienda Unità Sanitaria Locale, Parma
Monica Zermiani	Dipartimento delle Dipendenze - Azienda ULSS 20 Verona
Erika Zamberletti	DBFS and Neuroscience Center - Università dell'Insubria, Zardi Gori Foundation Milano
Giada Zoccatelli	Servizio di Neuroradiologia - Ospedale Civile Maggiore di Verona, AOUI

Indice

Introduzione	15
Presentazione	17
Prefazione	19
Sintesi	23

Introduzione



Sen. Carlo Giovanardi

Sottosegretario di Stato per la Famiglia, Droga e Servizio Civile
Presidenza del Consiglio dei Ministri

Il problema del consumo di droghe e delle tossicodipendenze conseguenti, si connota anche nel nostro Paese come un rilevante fenomeno da prevenire e combattere con tutti i mezzi disponibili. Il futuro delle giovani generazioni e del nostro paese nel suo complesso, dipenderà anche da quanto noi sapremo confrontarci con questo problema, affrontarlo e fare in modo che sempre meno giovani e non più giovani non restino coinvolti nell'assunzione di sostanze stupefacenti e nelle varie attività criminali che spesso accompagnano questi comportamenti.

La nostra intenzione è sempre stata quella di fare chiarezza ed uscire definitivamente dall'idea che possano esistere droghe "accettabili" o "leggere" con cui poter convivere. Da sempre la nostra posizione è stata molto chiara affermando che tutte le droghe sono pericolose e dannose e che, in particolare la cannabis, proprio per il fatto che da alcuni viene considerata e propagandata come non pericolosa, sia invece quella più subdola in quanto meno temuta e quindi in grado di far avvicinare maggiormente i nostri giovani e gli individui più vulnerabili al mondo delle sostanze stupefacenti, un mondo che spesso sconfinava nell'illegalità, oltre che nella compromissione della propria salute, della propria famiglia e dell'incolumità di terzi.

E' stato dimostrato che la cannabis è una delle maggiori sostanze responsabili dell'alterazione delle capacità di apprendimento nei giovani, del calo della motivazione ad affrontare i problemi della vita, del far avvicinare più facilmente a droghe quali eroina e cocaina le persone più vulnerabili, di far scatenare e produrre gravi patologie psichiatriche, quali la schizofrenia, oltre che compromettere il normale sviluppo neurologico nel feto di madri consumatrici di sostanze.

Abbiamo ormai centinaia di prove scientifiche che questa sostanza non possa più essere considerata in alcun modo leggera e questa pubblicazione pone le basi per uscire finalmente da tutte le disinformazioni e manipolazioni che spesso sono state propagate per giustificare l'uso.

Oltre a questo va considerato che non esiste una differenza tra droghe "leggere e pesanti" e che chi spaccia o traffica in sostanze stupefacenti commette un reato che è giusto e doveroso perseguire e punire. Non va dimenticato, infatti, che la produzione e il commercio illegale di droga creano non solo danni alla salute e sofferenze alle famiglie ma anche condizioni sociali devastanti per i Paesi invasi da queste sostanze, oltre che per gli stessi Paesi produttori, destabilizza soprattutto i Paesi in via di sviluppo, finanzia la criminalità organizzata e il terrorismo. A questo proposito è utile ricordare anche a quelle persone che spesso acqui-

stano per il loro effimero divertimento del fine settimana vari tipi di droghe, che ogni euro dato ad uno spacciatore finanzia la mafia, la n'drangheta, la camorra e tutto ciò che di più illegale e violento vi sia nel nostro Paese.

Il lavoro del Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri ha portato a realizzare, insieme a centinaia di collaboratori che ringrazio vivamente per la disponibilità data, questa importante opera che mettiamo a disposizione di tutti coloro che credono in un futuro senza droghe e in una società libera dalle tossicodipendenze.

Sappiamo che è possibile ridurre la diffusione delle droghe e che la formula vincente è che tutti condividiamo un piano generale basato sulle evidenze scientifiche ma contemporaneamente su forti principi etici, spinti da un ideale superiore, verso una meta che costruirà un futuro sicuramente migliore per le giovani generazioni e per la società tutta. Solo così potremo andare verso una condizione che assicurerà libertà, autonomia e integrazione sociale, soprattutto per quelle persone che purtroppo hanno avuto la sfortuna di restare coinvolte sviluppando una tossicodipendenza.

Presentazione



Dott. Giovanni Serpelloni

Capo Dipartimento Politiche Antidroga
Presidenza del Consiglio dei Ministri

Con questa pubblicazione si è voluto mettere a fuoco una serie di informazioni scientifiche sugli effetti della cannabis e dei suoi derivati da poter offrire a tutti gli operatori del settore e a quelle persone che vogliono rendersi conto di quanto una sostanza di questo genere possa essere pericolosa per la salute.

In questi anni sono stati moltissimi i lavori scientifici che hanno messo in luce le potenzialità negative dell'utilizzo non medico di questa sostanza. Contemporaneamente sono state anche sviluppate numerose ricerche per stabilire quali potrebbero essere le applicazioni terapeutiche di alcuni componenti della cannabis. E' chiaro che si tratta di due aspetti ben differenziati che troviamo giusto vengano ambedue approfonditi al pari della ricerca scientifica su qualsiasi altra sostanza stupefacente che possa trovare, oltre che l'uso illegale per finalità voluttuarie e psicostimolanti, anche usi medici per finalità che nulla hanno a che vedere con l'uso prettamente di tipo edonistico.

Nello svolgimento della pubblicazione si sono approfonditi aspetti legati alla disciplina delle neuroscienze ma anche alla psicologia del comportamento e della sociologia. Si è potuto così approfondire una serie di conoscenze strutturandole in una sequenza di articoli che rappresentano un'aggiornata e ricca bibliografia e sitografia per chi volesse ulteriormente approfondire la materia.

Attraverso lo studio degli effetti della cannabis e dei suoi derivati sul cervello e delle sue funzioni, soprattutto se consideriamo ciò che può succedere nella fase di completamento della maturazione cerebrale, in particolare nella fascia d'età 14-21 anni (quella più a rischio per l'uso di sostanze stupefacenti e alcoliche), si è arrivati alla convinzione che la cannabis, le sue molteplici forme e produzioni, sono in grado di produrre danni e condizioni di rischio per la salute mentale e per altri organi ed apparati, tali da poterla definire sicuramente una sostanza pericolosa per la salute pubblica.

Le evidenze hanno dimostrato che questa pericolosità varia e aumenta anche in base alle caratteristiche individuali del soggetto, alle concentrazioni di principio attivo contenuto, alla frequenza d'uso e al periodo di assunzione, e aumenta anche in base alla contemporanea assunzione di altre sostanze stupefacenti e alcol.

Tuttavia, ad oggi esistono prove scientifiche che questa sostanza non può più essere considerata "leg-

gera” anche per il ruolo di “gateway”, spesso in associazione con l’alcol, che ha dimostrato avere nell’agevolare l’accesso precoce e la progressione verso sostanze quali cocaina ed eroina. Inoltre, il fatto che il $\Delta 9$ -THC sia in grado di interferire fortemente con il sistema endocannabinoide modulando e alterando le sue importanti funzioni, sia quelle relative al regolare sviluppo del Sistema Nervoso Centrale sia quelle del sistema immunitario, comprese le azioni antineoplastiche, ci fa capire, se a questo sommiamo anche le alterazioni epigenetiche e la frammentazione del DNA dei neuroni dell’ippocampo riscontrata dopo l’assunzione protratta di THC, che non è più possibile né accettabile un atteggiamento superficiale nei confronti dell’uso di questa sostanza da parte dei giovani né dei non più giovani.

Questa pubblicazione vuole pertanto fare chiarezza su questi aspetti ed è per questo che ringrazio tutti coloro che hanno collaborato alla sua realizzazione, e soprattutto tutti coloro che vorranno utilizzare le informazioni in essa contenute e che vorranno diffonderle per superare una cultura ed un atteggiamento di sottovalutazione del rischio e del danno, ormai non più giustificabili.

Prefazione



Prof. Marco Diana

“G. Minardi” Laboratorio di Neuroscienze Cognitive,
Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università di Sassari

La comprensione dei meccanismi cerebrali alla base delle dipendenze da droghe e la creazione di terapie efficaci contro queste malattie rappresentano una delle più grandi e difficili sfide della ricerca moderna. Parte del problema è dovuto al fatto che la dipendenza da sostanze sembra formata e sostenuta da diverse entità, che dipendono da vari fattori, tra i quali la genetica, i tipi di droga assunta e la risposta individuale del paziente alla droga nonché i condizionamenti ambientali.

Nella storia delle neuroscienze, attualmente attraversiamo un momento estremamente entusiasmante e ricco di spunti. Nonostante la complessità del problema delle dipendenze, nelle ultime decadi la ricerca ha fatto passi da gigante grazie soprattutto, ad un accresciuto dialogo tra gli esperti di varie discipline. E' iniziata e continua ad aumentare la collaborazione multidisciplinare tra gruppi di scienziati che si sono focalizzati a studiare la biologia cellulare, la genetica e la fisiologia dei circuiti nervosi che controllano le dipendenze, portando ad un aumento significativo della conoscenza dei meccanismi di base e del numero di scoperte che portano a capire la dipendenza da droghe.

Soprattutto, è accresciuta in maniera importante la collaborazione tra scienziati impegnati nella ricerca di base e ricercatori impegnati nella clinica, presupposto fondamentale per una vera realizzazione della “translational medicine of addiction” Non è un caso, quindi, che il Dipartimento Politiche Antidroga abbia voluto attivare proficue collaborazioni con centri di ricerca italiani e stranieri e che abbia deciso di fare tesoro dei risultati delle ricerche condotte per pubblicare un documento che, con approccio rigorosamente scientifico, mettesse in evidenza gli effetti che il consumo di cannabis può provocare sull'organismo e, in particolare, sul cervello dei più giovani. Significativo, a tal proposito, è il coinvolgimento nella stesura di questo manuale di numerosi esperti e studiosi che hanno messo a disposizione le proprie esperienze e competenze dando la possibilità ad operatori, insegnanti, genitori, ecc. di apprendere, utilizzando un linguaggio ed una forma semplice, gli aspetti più salienti del consumo di sostanze, ed in particolare di cannabis, tra i giovani.

Con i progressi scientifici fatti di recente ed il drastico cambio di mentalità del settore delle tossicodipendenze, siamo diventati sempre più consci della necessità di curare il paziente dipendente in maniera multidisciplinare. Per questo la nascita di nuove collaborazioni interdisciplinari che coinvolgono i clinici, gli operatori sociali, gli psicologi e gli scienziati in uno sforzo comune, mi rendono molto ottimista ed occasioni come questa pubblicazione contribuiscono a sottolineare l'importanza delle nuove scoperte scientifiche e della loro possibile applicazione nella quotidianità della clinica e della terapia.

Sono fiducioso sul fatto che sia stata imboccata la strada giusta per affrontare e tentare di risolvere il problema delle dipendenze da droghe ricercando nuove forme di intervento che in un futuro non lontano condurranno alla creazione di cure oggi impensabili ed efficaci che potranno contribuire a sconfiggere la dipendenza da droghe in tutte le sue forme cliniche.

SINTESI



Cannabis e danni alla salute: sintesi delle conoscenze

Scaricabile da www.dronet.org

Serpelloni Giovanni ¹, Tito Roberta ¹ e gruppo di autori della pubblicazione “Cannabis e danni alla salute - Aspetti tossicologici, neuropsichici, medici, sociali e linee di indirizzo per la prevenzione e il trattamento” ²

¹ Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

² Autori: (in ordine alfabetico) Franco Alessandrini, Elisa Bellamoli, Francesco Bartoli, Alberto Beltramello, Antonello Bonci, Oliviero Bosco, Enrico Breanza, Francesco Bricolo, Diana Candio, Giuseppe Carrà, Daniele Carretta, Gaetano Chiusolo, Roberto Ciccocioppo, Andrea Cippitelli, Massimo Clerici, Mario Cruciani, Luigi D’Onofrio, Angelina De Simone, Gaetano Di Chiara, Marco Diana, Marco Faccio, Davide Filippini, Alessandra Gaioni, Bruno Genetti, Gilberto Gerra, Maria L. Gerra, Maurizio Gomma, Rossella Gottardo, Annamaria Lax, Alessandra Lintas, Krista Lisdahl Medina, Michele Migliore, Roberto Mollica, Daniela Parolaro, Jennifer Pascali, Claudia Rimondo, Claudio Risè, Annalisa Rossi, Tiziana Rubino, Fabrizio Schifano, Paola Sciarini, Catia Seri, Lorenzo Somaini, Saturnino Spiga, Franco Tagliaro, Susan Tapert, Aldo Valentini, Amir Zaimovic, Monica Zermiani, Erika Zamberletti, Giada Zoccatelli.

Introduzione

In questo documento viene riportata una sintesi dei principali effetti della cannabis sulla salute dell’uomo. Vengono trattati con particolare riguardo i danni conseguenti all’uso della sostanza durante la vita prenatale e durante l’adolescenza. Viene evidenziata la forte potenzialità di danni evolutivi derivanti dall’uso precoce di questa sostanza, soprattutto nella fase adolescenziale, fase in cui il cervello sta sviluppando e maturando importanti connessioni sinaptiche e consolidamenti della corteccia cerebrale. Vengono inoltre esaminati il legame tra cannabis e disturbi psicotici, le pesanti conseguenze su importanti funzioni quali quella sessuale e quella riproduttiva, i danni ai vari organi, gli effetti pericolosi sulla guida. Dagli studi scientifici esaminati, risultano evidenti le gravi conseguenze, ad oggi troppo sottovalutate, che possono comparire a seguito dell’uso di questa sostanza e dei suoi derivati. Tali conseguenze sono tanto più gravi quanto più precoce è l’inizio dell’assunzione e quanto maggiori sono la frequenza e la durata dell’uso. La gravità dei danni risente anche di altri due importanti e aggravanti fattori: la sempre maggiore concentrazione di principio attivo presente nei prodotti e l’uso contemporaneo di altre droghe sinergizzanti e alcol.

1. Cannabis come droga gateway

L’uso precoce di cannabis può avere un ruolo importante nella sensibilizzazione cerebrale verso la ricerca e la sperimentazione di sostanze stupefacenti a più alto rendimento farmacodinamico. In molte persone, non in tutte, l’uso precoce può indurre e amplificare un comportamento di ulteriore sperimentazione evolutiva di droghe.

Secondo uno studio longitudinale di coorte, eseguito per tre volte su 5.468

Uso precoce di cannabis e successiva assunzione di droghe illecite



soggetti di 14-16 anni (Kandel, 1975, New York, USA), il 26% delle persone che hanno consumato cannabis come prima droga di sperimentazione passa successivamente ad un uso di LSD, amfetamina, eroina. Tale valore si riduce all'1% in chi non ha usato cannabis. Similmente, uno studio di Kandel e Yamaguchi del 2002, condotto sulla popolazione generale, mostra che l'86% dei soggetti che usano droghe illecite ha prima usato la cannabis.

Consumatori
"problematici"

Anche uno studio multicentrico condotto sulla popolazione carceraria (Golub & Jhonson, 2001), ha evidenziato che il 91% dei soggetti consumatori "problematici" ha iniziato ad usare droga con la cannabis.

Cannabis come
introduzione a
sostanze attivanti

Solo l'1% dei soggetti usa direttamente e prematuramente una sostanza attivante (cocaina, eroina, amfetamina). L'effetto gateway è documentato in questi casi per tabacco, alcol e cannabis. La variabile "età di primo uso di marijuana" è quella che ha maggior peso nel passaggio all'uso di droghe più pesanti. Questo è quanto si evince dallo studio longitudinale di coorte National House Hold Survey on Drug Abuse (1979-1997) e da Golub & Jhonson (2002).

Chi usa cannabis corre
un rischio 60 volte
maggiore di passare ad
altre sostanze illecite
rispetto a chi non
consuma

Secondo uno studio longitudinale di coorte (1.265 soggetti: nascita - 25 anni), condotto in Nuova Zelanda da Fergusson (2006), la variabile "età di inizio" gioca un ruolo chiave: a 15 anni, quelli che consumano cannabis settimanalmente hanno una probabilità di passare all'uso di altre sostanze illecite 60 volte maggiore rispetto a chi non la usa; a 25 anni, la probabilità si abbassa a 4. L'86% dei soggetti che usano sostanze illecite hanno riferito di aver usato cannabis nell'anno precedente.

Anche considerando le variabili legate alla devianza sociale, chi usa marijuana ha 3-5 volte più probabilità di usare altre droghe illecite, rispetto a chi non la usa. Questo emerge dallo studio longitudinale di coorte (1.725 soggetti 11-17 anni) (Rebellion, 2006).

Nei soggetti con un precedente uso di cannabis vi è un uso di cocaina pari al 26% rispetto all'11% di chi non ha usato. Analogamente, per le amfetamine, l'uso è del 30% in soggetti che hanno usato cannabis precedentemente contro il 13% di chi non l'ha usata (Melberg, 2009).

Inizio precoce,
maggiore il rischio

L'effetto gateway è risultato particolarmente significativo in un sottogruppo di soggetti norvegesi definiti "trouble youths", in cui è stato registrato un inizio precoce di cannabis (15,6 anni) e contemporaneamente un maggior consumo di sostanze come eroina e cocaina (Melberg 2008). Secondo uno studio condotto su 869 studenti di aerea non metropolitana (Choo, 2008), il rischio di assumere droghe a più alto potenziale psicoattivo per chi usa marijuana è 358 volte maggiore rispetto a chi non l'ha mai usata. Similmente, in uno studio su 9.282 soggetti (Degenhardt, 2009), solo il 3,7% con uso di droghe illecite non aveva mai usato prima la cannabis.

Aumentato
rischio di policonsumo

Analizzando l'uso delle singole sostanze riferite all'età di 14 anni, emerge come chi consuma alcol e tabacco presenti un minor rischio di policonsumo rispetto ai coetanei che usano anche marijuana, stimolanti, tranquillanti e farmaci (Derringer et al., 2010). Secondo la nostra opinione, la teoria della "Cannabis come droga gateway" va associata alla teoria della vulnerabilità secondo cui alcune persone, per caratteristiche genetiche, individuali e ambientali, sono più esposte al rischio di sviluppare dipendenza se poste al contatto con sostanze stupefacenti. Alcune persone quindi, sensibilizzate con

la cannabis, presentano un rischio evolutivo molto maggiore rispetto ad altre di assumere altre sostanze illecite nel futuro.

2. Cannabis e alterazioni cerebrali

Secondo Ameri (1999), la tossicità della marijuana è stata sottovalutata per molto tempo. Tuttavia, recenti scoperte hanno rivelato che il principio attivo della cannabis, il $\Delta 9$ -THC, induce la morte cellulare con restringimento dei neuroni e la frammentazione del DNA nell'ippocampo.

Restringimento dei neuroni e frammentazione del DNA

Le evidenze in letteratura indicano che l'esposizione ai fitocannabinoidi può alterare la sequenza temporalmente ordinata di eventi che si verificano durante lo sviluppo dei neurotrasmettitori, oltre ad incidere negativamente sulla sopravvivenza e sulla maturazione delle cellule nervose. Lo studio di Downer e Campbell (2010) esamina l'influenza dei fitocannabinoidi sul destino delle cellule neuronali, enfatizzando come il tempo di esposizione alla marijuana (neonatale, puberale, età adulta) possa influenzare le attività neurotossiche dei composti fitocannabinoidi. Gli studi citati in questa rassegna mostrano che i fitocannabinoidi possono indurre diversi gradi di danno alle cellule del SNC.

Alterazione dello sviluppo dei neurotrasmettitori

Inoltre, l'associazione tra alterazioni neuropsicologiche e uso di cannabis riscontrate nei consumatori cronici è biologicamente plausibile (Porath - Walzer, 2009): le aree dell'encefalo primariamente coinvolte nel funzionamento cognitivo includono la corteccia frontale, l'ippocampo e il cervelletto; è stato dimostrato da Herkenham e colleghi (1990) che l'uso di cannabis altera il funzionamento di queste aree cerebrali ricche di recettori cannabinoidi. Infine 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 et al., 2008).

Alterazioni corteccia frontale, ippocampo e cervelletto

3. La cannabis e i danni al feto

In uno studio condotto da El Marroun (2010) su un campione di 7.452 donne, è stata esaminata la relazione esistente tra il consumo di cannabis da parte della madre e lo sviluppo del feto. I risultati hanno mostrato che tra tutte le donne in gravidanza prese in esame, 245 donne (3,3%) hanno fatto uso di cannabis solo prima della gravidanza e 214 donne (2,9%) hanno fumato marijuana sia prima che durante il periodo della gestazione. Tra queste ultime, 173 (81%) hanno interrotto l'uso all'inizio della gravidanza, mentre 41 (19%) hanno continuato durante tutti i nove mesi. Dopo un'analisi dei dati epidemiologici e clinici, i ricercatori sono giunti alla conclusione che la cannabis, anche se assunta per un breve periodo durante la gravidanza, può influire negativamente sulla crescita e sullo sviluppo del feto.

Uso di cannabis in gravidanza: gravi compromissioni allo sviluppo fetale

Nello studio di El Marroun (2010), 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. Inoltre, nel medesimo studio, l'esposizione fetale alla cannabis è associata anche ad

Perdita di materia grigia



un minor peso e ad una ridotta circonferenza cranica del bambino alla nascita. Secondo uno studio condotto da Gray Ka e colleghi nel 2005, i bambini esposti alla cannabis mostrano anche una maggior possibilità di sviluppare depressione infantile verso i 10 anni di età.

Morte cellulare

Si può ipotizzare che quando il cervello immaturo viene esposto ai fitocannabinoidi (cannabinoidi esogeni) attraverso l'assunzione di marijuana da parte della madre, un'attivazione aberrante delle vie di segnalazione della morte cellulare potrebbe avere effetti marcati sullo sviluppo e la differenziazione del Sistema Nervoso Centrale del feto (Downer & Campbell, 2010). L'esposizione alla cannabis infatti, induce, una modulazione sovralfisiologica del sistema endocannabinoide e danneggia la precisione temporale dei meccanismi di comunicazione del sistema stesso. Ciò aumenta la probabilità di alterare la genesi delle sinapsi e lo sviluppo di alcuni circuiti neuronali (Jutras Aswad et al., 2009).

Deficit sociali e danni cognitivi

L'impatto patogenetico dei fitocannabinoidi sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) è stato sottolineato anche da una serie di importanti 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, quali la schizofrenia, la depressione e l'ansia, in individui adulti che erano stati esposti alla cannabis durante la vita intrauterina e all'inizio dell'adolescenza (Arsenault et al., 2002; Fried & Watkinson, 2001; Huizink et al., 2006; Kandel 2003; Patton et al., 2002; Prath & Fried, 2005; Richardson et al., 1995).

Alterazione neuro-comportamentali del figlio

Secondo Campolongo (2010), dal punto di vista dello sviluppo del feto, è stato messo in evidenza come l'esposizione prenatale alla cannabis possa danneggiare il feto. Lo studio effettuato dal ricercatore su campione animale (ratti) ha dimostrato che i farmaci cannabinoidi sono neuroteratogeni e sono in grado, quindi, di indurre alterazioni neuro-comportamentali durature nella prole esposta alla cannabis. Campolongo, inoltre, sostiene che diversi risultati pre-clinici esaminati sono in linea con studi clinici di riferimento relativi all'iperattività, ai disturbi cognitivi e all'emotività alterata in umani esposti alla cannabis nella fase prenatale (2010).

Ridotta crescita del feto

Fattori genetici, ambientali e sociali potrebbero influenzare anche gli effetti neurobiologici nell'utilizzo precoce della cannabis nell'uomo (Gray, 2010). Inoltre, l'esposizione prenatale alla cannabis è stata associata ad una riduzione della crescita fetale (Gray, 2010).

4. Uso precoce di cannabis in adolescenza

Aumento dei cambiamenti cellulari in studi animali

Gli studi animali hanno riscontrato un aumento dei cambiamenti cellulari associati all'esposizione alla cannabis durante l'adolescenza rispetto agli adulti (Cha et al., 2006; Kang- Park et al., 2007; Rubino et al., 2008; Scheinader & Koch, 2003; Schneider et al., 1982; Quinn et al., 2007), e l'esposizione al THC in questa fase della vita è stata associata a deficit cognitivi a lungo termine e ad una minore efficienza delle connessioni sinaptiche nell'ippocampo in età adulta (Rubino et al., 2009).

Dagli studi sugli animali e sugli umani emerge che l'adolescenza è un periodo vulnerabile alla cannabis a causa dello sviluppo cerebrale che durante questo arco temporale raggiunge il suo picco (Medina K.L., 2010). Poiché, quindi, gli adolescenti sono particolarmente vulnerabili in questa fase di vita, è necessario identificare i giovani a maggior rischio di problemi neurocognitivi. L'esposizione ai cannabinoidi riduce inoltre il comportamento sociale (O'Shea et al., 2004; Leweke and Schneider, 2010; Realini et al., 2010).

L'esposizione adolescenziale ai cannabinoidi riduce il comportamento sociale

Uno studio sui ratti (Burston, 2010) indica che il consumo di questa sostanza, specie in età adolescenziale, rende il cervello degli adolescenti particolarmente vulnerabile alle alterazioni del sistema dei cannabinoidi di tipo 1 (CB1). Viceversa, l'aumento della desensibilizzazione può riflettersi in un adattamento protettivo. Come dimostrato dall'autore, data l'ampia riorganizzazione del cervello durante l'adolescenza, questa interruzione ha delle potenziali conseguenze a lungo termine sulla maturazione del sistema endocannabinoide.

Compromissione della maturazione del sistema endocannabinoide

Alcuni studiosi hanno enfatizzato che la tarda maturazione della corteccia prefrontale non è l'unica responsabile dell'aumento dei comportamenti impulsivi e delle condotte a rischio, quali l'inizio di uso di sostanze, durante l'adolescenza (Eaton et al., 2006; Gradner & Steinberg, 2005). In realtà, ciò è dovuto piuttosto a traiettorie differenziali della corteccia prefrontale in seguito ad uso di cannabis durante lo sviluppo del sistema limbico (Galvan, et al., 2006; Casey et al., 2008).

Ritardato sviluppo della corteccia prefrontale e aumento dei comportamenti impulsivi

Il sistema endogeno dei cannabinoidi gioca un ruolo significativo nello sviluppo cerebrale, influenzando l'azione di diversi neurotrasmettitori e promuovendo la neurogenesi (Blue et al., 1995; Harkany et al., 2008; Rodiguez et al. 1993; Viveros et al., 2005). La forte esposizione alla cannabis, quindi, durante questo particolare periodo, potrebbe portare a significativi cambiamenti neurocognitivi.

Forti cambiamenti neurocognitivi

5. Le funzioni cognitive e le loro alterazioni

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 et al., 1996, Pope & Yurelun 1996, Solowij et al., 2002). Solowij (2010) afferma che il deficit di apprendimento e memoria nei consumatori probabilmente riflette i neuroadattamenti e le alterazioni delle funzioni del sistema cannabinoide endogeno. Gli studi sugli umani indicano che più precoce è l'inizio d'uso di cannabis, maggiori e più gravi sono le conseguenze cognitive associate (Ehrenreich et al., 1999; Wilson et al., 2000).

Deficit di attenzione, apprendimento e memoria

Per quello che riguarda i consumatori cronici di cannabis, essi mostrano un'alterazione dell'inibizione da pre-impulso (PPI) in funzione dell'attenzione sostenuta che ne sembra riflettere un deficit e che è, secondo Scholes (2009), differente rispetto a quello che si osserva nella schizofrenia utilizzando la stessa metodologia.

Alterazione dell'inibizione del pre-impulso



Compromissione della funzionalità del paraippocampo

Un'alterazione maggiore è stata associata da Battisti (2010) ad una storia più lunga di consumo di cannabis e ad un inizio d'uso più precoce di utilizzo. Ulteriori studi di Becker (2010) mostrano che la funzionalità del paraippocampo nei consumatori di cannabis è alterata dalla frequenza dell'assunzione e che la frequenza d'uso può avere un impatto critico sulla integrità del paraippocampo negli utilizzatori di cannabis. Un'aumentata attività all'interno della rete di codifica può riflettere un tentativo di compensazione funzionale di adattamento per mantenere la funzionalità cognitiva (Becker, 2010).

6. Cannabis, perdita di memoria e crisi demotivazionale

Alterazione della memoria a breve termine

Come dimostrano le ricerche del National Institute on Drug Abuse – USA, il fumo di cannabis influisce sul cervello e altera la memoria a breve termine, le percezioni, la capacità di giudizio e le abilità motorie. Il principio attivo della cannabis, il THC, colpisce le cellule nervose in quella parte del cervello dove risiede la memoria, impedendo ai consumatori di ricordare avvenimenti recenti e rendendo difficoltoso l'apprendimento. L'esposizione cronica al THC, inoltre, accelera la degenerazione, normalmente collegata all'invecchiamento, di queste cellule nervose.

Tossicità del THC per i neuroni dell'ippocampo

La dipendenza da sostanze stupefacenti, fin dalla giovane età, porta a modificazioni del normale sviluppo cerebrale, poiché altera il formarsi dei delicati meccanismi neurali ancora immaturi. Il consumo di marijuana, inoltre, provoca sugli esseri umani diversi effetti psicologici e fisiologici, inclusa la perdita di memoria. In uno studio, Guy Chiu-Kai Chan (1998) evidenzia come il $\Delta 9$ -tetraidrocannabinolo (THC), il maggior componente psicoattivo della marijuana, risulti tossico per i neuroni dell'ippocampo.

Rottura di filamenti del DNA

Secondo Guy (1998), inoltre, il trattamento in coltura dei neuroni o di fette di ippocampo con il THC ha causato il restringimento dei corpi cellulari neuronali e dei nuclei, nonché la rottura dei filamenti del DNA genomico. Si può ipotizzare quindi che la neurotossicità del THC sia attribuibile all'attivazione della sintesi prostanoide e alla generazione di radicali liberi attraverso ciclo ossigenasi. Questi dati suggeriscono chiaramente che una parte dei deficit di memoria possono essere provocati dalla neurotossicità del THC.

7. Cannabis e disturbi psicotici

Comparsa di disturbi psicotici

Recenti studi di Le Bec e colleghi (2009), che hanno mostrato una metanalisi dei dati pubblicati utilizzando specifici criteri di causalità; essi hanno evidenziato che l'uso di cannabis rappresenta un forte fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi psicotici.

Comparsa di depressione, psicosi e disturbi affettivi

Il consumo di cannabis ha effetti molto gravi in età adolescenziale: studi recenti confermano che le alterazioni conseguenti all'uso di cannabis alterano la capacità dei neuroni di svilupparsi in maniera appropriata, con il risultato che il cervello di un adulto che da adolescente ha consumato cannabis risulta più vulnerabile ed esposto all'insorgere di disturbi mentali (depressione, psicosi e disturbi affettivi) (Le Bec et al., 2009).

Poiché la cannabis è una di quelle sostanze maggiormente utilizzate dai giovani, diventa importante capire il suo rapporto con la schizofrenia. Al momento, secondo Sewell (2010), è necessario indagare gli effetti comportamentali, cognitivi e psicologici dei cannabinoidi che possono avere rilevanza per la psicosi e la schizofrenia con un ulteriore approfondimento per analizzare i fattori sottostanti alla vulnerabilità ai cannabinoidi collegati alla psicosi e chiarire i meccanismi biologici correlati al rischio.

Comparsa di psicosi e meccanismi biologici

Schiffer e Muller della University of Duisburg-Essen in Germania (2010) hanno riscontrato che un'alta prevalenza di individui schizofrenici con comorbidità per la tossicodipendenza presentano una riduzione del volume encefalico.

Riduzione del volume encefalico

In un ulteriore studio condotto nella University di Duisburg si esprime l'ipotesi che la comorbidità con l'abuso di droghe aumenti l'impulsività dell'individuo. Tale impulsività, a sua volta, potrebbe essere collegata ad una riduzione del controllo cerebrale per un deficit nelle aree prefrontali. Sono stati sottoposti a valutazione neuropsicologica 51 soggetti (età 25-55 anni) per determinare il tratto di impulsività e l'integrità delle funzioni esecutive. 24 pazienti presentavano una diagnosi di schizofrenia, 12 di questi una dipendenza da sostanze stupefacenti. Dopo aver sottoposto i soggetti a risonanza magnetica, è stato possibile evidenziare una alterazione del volume della sostanza grigia cerebrale in coloro che usavano droghe rispetto a chi non ne usava.

Riduzione del controllo cerebrale

Recentemente, Schiffer e Muller (2010) hanno formulato due ipotesi: la prima sostiene che la schizofrenia indotta da cannabis sia una "psicosi da cannabis" a sé stante, mentre la seconda ipotizza che la cannabis agirebbe da fattore precipitante in soggetti predisposti alla schizofrenia, ma che non hanno ancora presentato i sintomi del disturbo.

Uso di cannabis e comparsa di schizofrenia

Uno studio condotto tra il 1992 e il 1998 in Australia ha dimostrato l'esistenza di una relazione tra l'utilizzo quotidiano di cannabis e l'insorgenza di depressione sia negli adolescenti che negli adulti (Patton et al., 2002). Questa associazione risultava più comune nelle donne piuttosto che negli uomini. In particolare, l'uso di cannabis nelle ragazze di età inferiore ai 15 anni aumentava in modo significativo il rischio di sviluppare idee o tentativi di suicidio nei 15 anni successivi (Wilcox and Anthony, 2004).

Comparsa di depressione e aumento del rischio di tentato suicidio

8. Dipendenza e astinenza

L'uso di cannabis a lungo termine può condurre a dipendenza (Diana et al., 1998). La dipendenza, come condizione caratterizzata dall'esposizione a lungo termine alle sostanze, potrebbe influire in modo permanente sul comportamento delle funzioni cognitive e psicologiche (Robinson & Kolb 2004; Melis et al., 2005).

Dipendenza

Secondo studi clinici, il consumo cronico quotidiano di derivati della cannabis, anche in dosaggi lievi, determinerebbe, all'interruzione dell'uso, chiari sintomi astinenziali (Haney et al., 2004; Budney & Hughes, 2006). Tali osservazioni sono supportate da studi strutturali e funzionali di neuroimaging inerenti l'uso di cannabis (Iversen, 2003; Quickfall & Crockford, 2006).

Sintomi dell'astinenza



Umore irritabile,
sudorazione, nausea

I sintomi di una possibile astinenza, quali umore irritabile o ansioso, accompagnato da modificazione fisiche come tremore, sudorazione, nausea, modificazione dell'appetito e turbe del sonno, sono stati descritti anche in associazione a dosi molto alte di cannabis (Haney et al., 1999; Bundney & Huhes, 2006; Quickfall & Croxford, 2006). La sindrome astinenziale da cannabis è significativa dal punto di vista clinico poiché è simile a quella di altre sostanze d'abuso (Cooper & Haney 2008).

Riduzione dell'attività
elettrofisiologica

L'astinenza da cannabis produce anche una notevole riduzione dell'attività elettrofisiologia dei neuroni contenenti dopamina (DA) proiettanti nel nucleo accumbens di ratto (Diana et al., 1998) ed una riduzione del flusso di dopamina nella "conchiglia" del nucleo accumbens (Tanda, Loddo & Di Chiara, 1999).

Modifica della struttura
del sistema
mesolimbico

L'astinenza da cannabinoidi potrebbe, inoltre, modificare strutturalmente gli elementi cellulari del sistema mesolimbico (Spiga et al., 2010), come è stato di recente dimostrato per la dipendenza da oppiacei (Spiga et al., 2005; Diana et al., 2006).

Problemi fisici e
psicologici

Le persone con dipendenza da cannabis possono persistere nell'uso della sostanza nonostante la consapevolezza di aver sviluppato problemi fisici, quali tosse cronica correlata al fumo, o psicologici, quali sedazione eccessiva da uso ripetuto di dosi elevate della sostanza (Haney et al. 1999, 2004; Budney & Hughes, 2006).

Carenze cognitive

Le carenze cognitive sembrano persistere anche dopo la sospensione dell'uso di cannabis (Scheweinsburg, 2008).

9. Neuroimaging

Ipoperfusione del lobo
parietale, occipitale e
cerebrale e consumo
di droghe

Il Servizio di Medicina Nucleare dell'Ospedale clinico UNICAMP del Brasile (Elba et al., 2010) ha condotto uno studio per analizzare le anomalie di perfusione cerebrale in adolescenti dipendenti da più sostanze stupefacenti, in particolare marijuana, crack, cocaina, alcol e solventi. Sono stati reclutati 16 ragazzi (maschi, età media 15,1 anni) che sono stati sottoposti ad una SPECT. Le immagini di perfusione, analizzate con il software statistico SPM, mostrano che il 44% dei pazienti (7 su 16) presenta una diffusa ipoperfusione sanguigna cerebrale.

Più bassa l'età di inizio
uso, maggiori le aree
cerebrali ipoperfuse

È stata misurata la correlazione tra diverse variabili, come l'età anagrafica dei soggetti e l'età di inizio d'uso delle sostanze. I dati sono stati confrontati con un gruppo di controllo (30 soggetti, età media 14 anni). I risultati dimostrano come più bassa è l'età dei ragazzi che consumano droghe e più numerose sono le aree cerebrali ipoperfuse, marcatamente nel lobo parietale, occipitale e cerebellare (Elba et al., 2010).

Marijuana causa
ipoperfusione
cerebrale nei lobi
temporali

La marijuana causa ipoperfusione cerebrale nei lobi temporali, crack e cocaina provocano ipoperfusione e ipometabolismo del glucosio nelle regioni frontali, temporali e della corteccia parietale. Alcol e solventi causano alterazioni sui lobi frontali con atrofia su ippocampo e cervelletto. Gli effetti nocivi dell'abuso di sostanze sono amplificati durante l'adolescenza a causa della

maggior attività neuronale e del fenomeno di plasticità neuronale in questo periodo in relazione alla maturazione cerebrale in atto in quell'età (Elba et al., 2010).

L'Unità Operativa di Neuroscienze di Verona (2010) ha documentato tramite fMRI la localizzazione topografica ed il pattern di attivazione cerebrale in soggetti che fanno uso di cannabis. L'indagine ha consentito di evidenziare che i soggetti consumatori mostrano un alterato funzionamento cerebrale ed una forte attivazione del sistema di ricompensa rispetto ai controlli sani.

Alterato
funzionamento
cerebrale: forte
attivazione del
sistema di ricompensa

Utilizzando le tecniche di risonanza magnetica ad alto campo, il gruppo di ricerca ha ottenuto una mappa dello spessore corticale della corteccia cerebrale di 6 giovani ragazzi che fanno uso quotidiano di cannabis. Risultati preliminari dell'indagine mostrano una riduzione dello spessore corticale 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, insieme alle aree di controllo motorio (lobo parietale) (2010).

Riduzione dello
spessore corticale
nelle regioni temporo-
mesiali e parietali

Nei soggetti che fanno uso di cannabis, le tecniche di risonanza magnetica hanno mostrato anche una considerevole riduzione dei valori del glutammato, un metabolita eccitatorio del Sistema Nervoso Centrale, a livello della corteccia cingolata anteriore (Unità di Neuroscienze di Verona, 2010).

Riduzione del
glutammato

L'elaborazione delle immagini del tensore di diffusione (DTI) ha mostrato nei ragazzi che consumano cannabis valori di anisotropia frazionaria (AF) in diverse e interconnesse aree cerebrali, come il corpo calloso, la corteccia cingolata anteriore e la corteccia prefrontale dorso laterale. La riduzione di AF corrisponde ad un'estesa degenerazione delle fibre di sostanza bianca cerebrale con importanti modificazioni della connettività anatomica che coinvolge aree d'elezione per il controllo comportamentale e decisionale del soggetto consumatore di cannabis. Ciò significa che nel cervello di chi consuma cannabis abitualmente si hanno danni localizzati lungo le vie callosali di connessione inter-emisferica e nelle aree frontali di controllo comportamentale e decisionale (Unità di Neuroscienze di Verona, 2010).

Danneggiate le aree
frontali di controllo
comportamentale e
decisionale

10. Cannabis e cancro

Il fumo di cannabis altera la composizione genica del DNA aumentando il rischio di cancro. La dimostrazione della tossicità di questa sostanza giunge da Rajinder e Balvinder (2010) che, grazie a sofisticate metodiche analitiche, sono riusciti a individuare le alterazioni del DNA provocate dal fumo di cannabis.

Alterazione
composizione
genica DNA

Lo studio di Rajinder e Balvinder (2010), pubblicato sulla rivista *Chemical Research in Toxicology*, ha dimostrato che il fumo di cannabis comporta significative implicazioni per la salute, soprattutto perché i consumatori tendono ad inalare il fumo in maniera più profonda rispetto ai fumatori di tabacco, aumentando i danni a carico del sistema respiratorio.

Danni a carico del
sistema respiratorio



Tossicità cronica della cannabis e il cancro

E' stata testata dalla Medical School dell'Università del Queensland in Australia la tossicità dell'uso cronico di cannabis a livello osseo, respiratorio e psichiatrico. Le condizioni patologiche respiratorie legate alla cannabis sono: ridotta densità polmonare, cisti polmonare e bronchiti croniche. Sono noti inoltre, sempre secondo il team dell'Università Australiana, i suoi effetti sul metabolismo delle ossa.

Sviluppo di tumori

Il danno provocato alle mucose bronchiali da 3-4 spinelli al giorno corrisponde a quello derivante da 20 o più sigarette al giorno. Infatti, il fumo di cannabis, a causa di più bassi livelli di combustione, contiene il 50%-70% in più di idrocarburi cancerogeni rispetto al fumo di tabacco (McGuinness, 2009; Moir, 2008). I risultati dello studio di Rajinder e Balvinder (2009) forniscono evidenze circa il danno potenziale del fumo di cannabis sul DNA e del fatto che il consumo di sigarette di marijuana è pericoloso per la salute poiché potrebbe innescare lo sviluppo di tumori. Inoltre, l'inalazione del fumo di marijuana è estremamente dannoso, molto più del fumo di tabacco. In alcuni studi condotti su modello animale è stato inoltre evidenziato l'elevato rischio cancerogeno e mutageno della cannabis (Sidney, 1997).

Gli effetti teratogenici e mutageni della cannabis dipendono dalla quantità di sostanza fumata e dalla durata di assunzione (Reece, 2009). Sono state descritte rare forme di cancro dell'orofaringe in giovani che fumavano cannabis cronicamente (Aston, 2011).

Fumo cronico di cannabis e difficoltà respiratoria

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. Tali sintomi sono molto più frequenti tra i fumatori di cannabis rispetto ai fumatori di tabacco (Tetrault J.M. 2007).

Danni al cuore

Uno studio cross-over di Mittleman e colleghi (2001) su 3.882 pazienti che avevano avuto un infarto del miocardio ha mostrato come il consumo di cannabis, ad un'ora dalle sua assunzione, aumenti il rischio di infarto di 4-8 volte rispetto ai non consumatori.

11. Cannabis e sessualità

Disturbi sessuali

Molti soggetti consumatori di cannabis possono risultare incapaci di raggiungere l'erezione. E' noto da tempo, infatti, l'effetto negativo sulla sfera sessuale del principio attivo della cannabis (THC) sia sugli uomini che sulle donne (Smith et al., 2009).

Inibizione dell'orgasmo

Il consumo di marijuana è stato anche associato all'inibizione dell'orgasmo. Questo il risultato ottenuto dello studio effettuato dall'Università di San Luis in Missouri (USA), già condotto su 3.004 consumatori di sostanze, che ha valutato l'associazione tra consumo di droghe e disfunzioni sessuali. Dallo studio è emerso che nell'11% dei casi l'orgasmo era inibito, il 13% aveva rapporti sessuali dolorosi, il 5% non provava eccitazione sessuale, il 7% non provava desiderio sessuale e addirittura il 26% riportava contemporaneamente tutte queste disfunzioni (14% maschi, 33% femmine).

Infertilità nell'uomo

L'abuso di sostanze cannabinoidi potrebbe contribuire a provocare l'infertilità nell'uomo. Lo ha confermato lo studio italiano condotto dall'Università di Tor

Vergata (2009) apre 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. La ricerca ha dimostrato per la prima volta come, nel topo, il sistema endocannabinoide (cioè il sistema su cui agisce anche la marijuana) sia coinvolto nel processo della spermatogenesi, contribuendo, quindi, a provocare l'infertilità.

Murphy (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, ha osservato una minor incidenza di spermatozoi competenti, cioè in grado di fecondare, nei fumatori di cannabis rispetto ai non fumatori.

Minor incidenza di spermatozoi in grado di fecondare

I principali effetti avversi sul sistema riproduttivo umano legati all'uso di cannabis nell'uomo e nella donna possono essere così riassunti: per la fertilità maschile, si è riscontrata una diminuzione dei 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 (Murphy, 2001).

Diminuzione di testosterone, spermatogenesi e anomalie spermatiche

Per la fertilità femminile, i principali effetti avversi sul sistema riproduttivo sono: alterazioni dei livelli di LH, inibizione della secrezione di prolattina, aumento dei livelli testosterone, alterazioni del ciclo mestruale, scarso recupero di ovociti di donne sottoposte a fecondazione in vitro, deficit fetali di crescita, aumento dell'incidenza di parti pre-termine, prematurità e basso peso fetale alla nascita, difficoltà al momento del travaglio.

Aumento di testosterone, alterazione del ciclo mestruale, parti pre-termine

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 et al., 2003). Un rischio importante legato all'uso di cannabis riguarda anche la soppressione della resistenza alle infezioni nell'ospite (McGuinness, 2009).

Aumentato rischio di infezioni

12. Cannabis, alcol ed effetti sulla guida

Alcol e marijuana sono le due sostanze psicoattive più diffuse tra i consumatori di droghe (Relazione al Parlamento, 2010), spesso assunte in maniera combinata anche prima di mettersi alla guida e, per questo, causa di numerosi incidenti stradali.

Effetto pericoloso sulla guida: alterazione delle capacità di performance

Gli effetti della cannabis alla guida 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. Sia gli studi sperimentali che gli studi epidemiologici che analizzano gli effetti della cannabis sulle prestazioni psicomotorie evidenziano scompensi dose-correlati rispetto ad una serie di funzioni necessarie alla guida (Ashton, 1999; Ramaekers 2004; Laumon, 2005).

Un gruppo di ricercatori israeliani (Kiabani et al., 2008) ha effettuato uno studio sugli effetti di alcol e THC sulle capacità di guida di chi le assume. Alla

THC e alcol: aumento degli incidenti



ricerca hanno partecipato 12 soggetti di età compresa tra i 24 e i 29 anni, consumatori di alcol (0,05% BAC) e marijuana a scopo ricreativo. Nel corso di sessanta sessioni sperimentali pratiche si sono verificate undici collisioni: cinque hanno coinvolto persone che avevano assunto contemporaneamente alcol e THC, tre avevano assunto solo THC e due erano sotto l'effetto dell'alcol. Nessuna collisione si è verificata nel caso di assunzione di placebo.

Aumentata esposizione a situazioni di rischio

In uno studio condotto da Ronen (2010), i soggetti testati avevano dichiarato di poter percepire gli effetti di alcol e marijuana dopo averli assunti. Nonostante ciò, essi sostenevano di poter guidare senza problemi sotto il loro effetto, soprattutto in caso di necessità, esponendosi, quindi, a situazioni di rischio.

13. Uso di cannabis e comportamenti criminali

Consumo di cannabis in età adolescenziale e aumentata probabilità di essere successivamente coinvolti in attività criminali

Uno studio norvegese condotto da Pedersen e colleghi (2010) ha raccolto i dati relativi al consumo di alcol, di cannabis e di altre sostanze stupefacenti, come amfetamina, cocaina ed oppiacei in un campione di 1.353 soggetti che sono stati seguiti dall'età di 13 anni fino ai 27 anni. Sono state raccolte su di loro numerose informazioni riguardanti la famiglia e altre caratteristiche socio-demografiche. Questi dati sono stati poi incrociati con le informazioni tratte dalle statistiche ufficiali sulla criminalità in Norvegia. I risultati dello studio sono stati poi considerati in relazione a fattori confondenti, quali l'ambiente socio-economico, familiare, il supporto e il controllo da parte dei genitori, i successi in campo scolastico, precedenti comportamenti criminali, problemi di condotta, eventuali convivenze e matrimoni e, in modelli separati, anche il consumo di alcol e di altre sostanze stupefacenti illegali. I risultati hanno evidenziato una forte associazione tra il consumo di cannabis in età adolescenziale ed il successivo coinvolgimento in attività criminali.

14. Conclusioni

Come risulta da questa sintetica rassegna, gli effetti negativi della cannabis e dei suoi derivati sulla salute sono molteplici e tutt'altro che sottovalutabili. La letteratura scientifica, a questo proposito, non lascia dubbi. Non si comprende quindi come, alla luce di queste evidenze, vi siano ancora percezioni e opinioni secondo cui tali sostanze non sarebbero pericolose o addirittura dotate di effetti positivi per l'organismo umano. Si ritiene pertanto che il termine comunemente ed erroneamente usato di "droghe leggere" per definire queste sostanze sia completamente fuori luogo e totalmente inadatto, oltre che fonte di interpretazioni distorte e non veritiere. Nessun'altra sostanza al mondo, con queste caratteristiche così ben documentate da studi tanto autorevoli, verrebbe altrettanto classificata come "leggera" e quindi fatta percepire come non pericolosa, consentendone, quindi, implicitamente, se non addirittura esplicitamente l'uso.

È evidente, a questo punto, che esistono altri fattori, al di là della razionalità e della semplice logica, che sottostanno alle ragioni di chi ritiene queste sostanze scovre da rischi e pericoli per la salute e pretende la loro esclusione dalla lista delle sostanze proibite. Questi fattori sono più di ordine ideologico

e culturale, forse quasi antropologico, e quindi poco hanno a che fare con la semplice razionalità. E' difficile, quindi, pensare che le evidenze scientifiche da sole siano in grado di superare tali resistenze, anche se la questione, da un punto di vista sanitario, risulta estremamente chiara.

Tuttavia, va registrata una contraddizione presente nella nostra società in relazione all'uso di altre sostanze, quali il tabacco, ma ancora di più l'alcol. Infatti, ci dovremmo chiedere perché altre sostanze d'abuso ugualmente pericolose vengono comunque tollerate, se non addirittura, in alcuni casi, incentivate. Per l'alcol, in particolare, se abusato, si riscontrano livelli di tossicità molto elevati con conseguenze sicuramente negative per la salute e, anche in questo caso, sarebbero necessarie una prudenza ed un grado di azione preventiva certamente molto più alti di quelli che ad oggi ritroviamo.

Tabella 1 - Effetti dei fitocannabinoidi sull'attività delle cellule neurali e sull'integrità del tessuto neurale. Fonte: Eric J. Downer et al., 2010.

Fitocannabinoidi	Cellule/ Regioni cerebrali	Maturità Cellulare	Studi su Animali/ Uomo	Effetti sulle cellule/ Regioni cerebrali	Autore	Studio
THC	Neuroni ippocampali	1 giorno dalla nascita	animale	Frammentazione DNA	Chan GC Hinds TR Impey S Storm DR	<i>Hippocampal neurotoxicity of Delta9-tetrahydrocannabinol.</i> <i>J Neurosci</i> 1998
THC	Neuroni ippocampali	17 giorni embrione	animale	Inibizione della formazione della sinapsi	Kim D Thayer SA	<i>Cannabinoids inhibit the formation of new synapses between hippocampal neurons in culture.</i> <i>J Neurosci</i> 2001
THC	Neuroni corticali	1 giorno dalla nascita	animale	Frammentazione DNA restringimento vescicolazione della membrana	Campbell VA	<i>Tetrahydrocannabinol-induced apoptosis of cultured cortical neurons is associated with cytochrome crelease and caspase-3 activation, 2001</i>
THC	Glioblastoma multiforme	Non rilevato	uomo	Proliferazione ridotta	McAllister SD Chan C, Tait RJ et al.	<i>Cannabinoids selectively inhibit proliferation and induce death of cultured human glioblastoma multiforme cells. J Neurooncol, 2005</i>
THC	Astrocitoma, glioblastoma melanoma cellule tumorali del pancreas, oligodendroglioma	Non rilevato	umani	apoptosi	Carracedo A Lorente M Egia A et al.	<i>The stress regulated protein p8 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells. Cancer Cell, 2006</i>
THC	Astocitoma, glioblastoma	Non rilevato	umani	Proliferazione aumentata	Hart S Fischer OM Ullrich A.	<i>Cannabinoids induce cancer cell proliferation via tumor necrosis factor alpha-converting enzyme (TACE/ADAM17)-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor. CancerRes 2004</i>
THC	Corteccia cerebrale	Giorni post natale 4-7	animali	Frammentazione del Dna	Downer EJ Gowran A Campbell VA	<i>A comparison of the apoptotic effect of Delta(9)-tetrahydrocannabinol in theneonatal and adult rat cerebral cortex, 2007</i>

Marijuana	Corteccia cerebrale	10 – 14 anni	umani	Riduzione materia grigia	Rivkin MJ Davis PE Lemaster JL et al.	<i>Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana, 2008</i>
Marijuana	Corteccia cerebrale	< 17 anni	umani	Riduzione materia grigia	Wilson W Mathew R Turkington T Hawk T Coleman RE Provenzale J	<i>Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study, 2000</i>
Marijuana	Lobo parietale sinistro	20- 33 anni	umani	Bassa densità materia grigia	Matochik JA Eldreth DA Cadet JL Bolla KI	<i>Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. Drug Alcohol Depend 2005</i>
Marijuana	Lobo frontale	32-44 anni	umani	Bassa materia grigia	Schlaepfer TE Lancaster E Heidbreder R et al.	<i>Decreased frontal white-matter volume in chronic substance abuse., 2006</i>
Marijuana	Amigdala/ippocampo	30-48	umani	Volume ridotto	Yucel M Solowij N Respondek C et al.	<i>Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use, 2008</i>
Marijuana	Corpo calloso	22-28	umani	Integrità strutturale danneggiata	Arnone D Barrick TR Chengappa S Mackay CE ClarkCA, Abou-Saleh MT	<i>Corpus callosum damage in heavy marijuana use: preliminary evidence from diffusion tensor tractography and tract-based spatial statistics, 2008</i>



Bibliografia

- Ameri A. "The effects of cannabinoids on the brain", 1999.
- Arseneault L., Cannon M., Poulton R., Murray R., Caspi A., Moffitt T.E. (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 325:1212-1213.
- Ashton C. H., Adverse effect of cannabis and cannabinoids, *BR J Anaesth*, 634-49, 1999.
- Battisti RA, Roodenrys S, Johnstone SJ, Respondek C, Hermens DF, Solowij N. "Chronic use of cannabis and poor neural efficiency in verbal memory ability" 2010.
- Baumeister SE, Tossman 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.
- Bédard M, Dubois S, Weaver B. "The impact of cannabis on driving" 2007.
- Budney AJ, Hughes JR (2006) The cannabis withdrawal syndrome. *Curr Opin Psychiatry* 19:233-238. Review.
- Burston JJ, Wiley JL, Craig AA, Selley DE, Sim-Selley LJ. "Regional enhancement of cannabinoid CB receptor desensitization in female adolescent rats following repeated Delta-tetrahydrocannabinol exposure" 2010.
- Campolongo P, Trezza V, Ratano P, Palmery M, Cuomo V. "Developmental consequences of perinatal cannabis exposure: behavioral and neuroendocrine effects in adult rodents" 2010.
- Casey BJ, Getz S, Galvan A. (2008). The adolescent brain. *Dev Rev*;28(1):62-77.
- Cha, Y.M., White, A.M., Kuhn, C.M., Wilson, W.A. & Swartzwelder, H.S. (2006). Differential effects of delta(9)-THC on learning in adolescent and adult rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 83(3), 448-455.
- Cho T, Roh S, Robinson M, Assessing the "gateway hypothesis" among middle ad high school students in Tennessee, *Journal of Drug Issues Spring 2008, Vol. 38 Issue 2, p467-492, 2008.*
- Diana M, Melis M, Muntoni AL, Gessa GL (1998) Mesolimbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:10269-71023.
- 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.
- 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.
- Derringer J, Krueger RF, Mc Gueb M Modelling the impact of age and sex on a dimension of poly substance use in adolescence: a longitudinal study from 11 to 17 years old. *Drug and alcohol dependence*, 2010.
- Downer E, Boland B, Fogarty M, Campbell V. "Delta9-tetrahydrocannabinol induces the apoptotic pathway in cultured cortical neurones via activation of the CB1 receptor" 2001.
- Downer EJ, Campbell VA. Phytocannabinoids, CNS cells and development: A dead issue? *Drug Alcohol Rev* 2010;29:91-98.
- Downer E. , Campbell V. , "Phytocannabinoids, CNS cells and development: A dead issue?", 2010.
- 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.
- Ehrenreich, H., Rinn, T., Kunert, H. J., Moeller, M. R., Poser, W., Schilling, L., Gigerenzer, G., & Hoehle, M. R. (1999). Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology*, 142(3), 295-301.
- Elba C.Sá de Camargo Etchebehere E. , Oliveira F. , Juarez Amorim B. , Monte Serrat S. , Camargo E. "Brain hypoperfusion in adolescents dependent of multiple drugs", 2010.
- El Marroun H., Tiemeier H., Steegers E.A.P. "Intrauterine Cannabis Exposure Affects Fetal Growth Trajectories" 2010.
- Eric J Downer & Veronica A Campbell *Drugs and Alcohol review Phytocannabinoids, CNS cells and development: a dead issue? January 2010*
- Fergusson D, Boden J, Horwood LJ, Cannabis use and other illicit drug use: testing the cannabis gateway hypothesis, *Addiction* 101, 556-569, 2006.
- 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 P.A., Watkinson B. (2001) Differential effects on facets of attention in adolescents prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 23:421-430.

- Galvan A, Hare TA, Parra CE, Penn J, Voss H, Glover G, Casey BJ. (2006). Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. *J Neurosci*;26(25):6885-92.
- Gardener M, Steinberg L. (2005). Peer influence on risk taking, risk preference, and risky decision making in adolescence and adulthood: An experimental study. *Developmental Psychology*;41:625–635.
- 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.
- Guy Chiu-Kai Chan, Hinds T. , Impey S. , and Storm D. "Hippocampal Neurotoxicity of D9-Tetrahydrocannabinol" 1998.
- Gray TR, Eiden RD, Leonard KE, Connors GJ, Shisler S, Huestis MA. "Identifying prenatal cannabis exposure and effects of concurrent tobacco exposure on neonatal growth" 2010
- 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" 2009.
- Iversen L (2003) Cannabis and the brain. *Brain* 126:1252– 1270.
- 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.
- Jutras-Aswad, D., DiNieri, J.A., Harkany, T., Hurd, Y.L. 2009 Neurobiological consequences of maternal cannabis on human fetal development and its neuropsychiatric outcome *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009.
- Johnson SD, Phelps DL, Cottler LB "The association of sexual dysfunction and substance use among a community epidemiological sample" 2004.
- 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 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.
- Kang-Park MH, Wilson WA, Kuhn CM, Moore SD, Swartzwelder HS. (2007). Differential sensitivity of GABA A receptor-mediated IPSCs to cannabinoids in hippocampal slices from adolescent and adult rats. *J Neurophysiol*;98(3):1223-30.
- Khiabani HZ, Mørland J, Bramness JG. "Frequency and irregularity of heart rate in drivers suspected of driving under the influence of cannabis" 2008.
- Laumon B., Gadegbeku B., Martin J.L. et al., Cannabis intoxication and fatal road crashes in France: population based case-control study, *BMJ* 331 (7529):1371, 2005.
- 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.
- Melberg HO, Jones AM, Bretteville-Jensen AL, Is cannabis a gateway to hard drugs? *Empirical Economics* Springer-Verlag 2009
- Melis M, Spiga S, Diana M (2005) The dopamine hypothesis of drug addiction: hypodopaminergic state. *Int Rev Neurobiol* 63:101–154. McGuinness TM, Update on marijuana. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2009 Oct; 47 (10):1922
- Medical Scholl, University of Queensland, High Hill, Brisbane, QLD .Australia *Clin Toxicol (Phila)* 2009 Jul.
- Mittelman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE, Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001
- Moir D, Rickert WS, Lévassieur G et al. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions *Chem res Toxicol* 2008
- Novotny M, Lee MI, Bartle KD. A possible chemical basis for the higher mutagenicity of marijuana smoke as compared to tobacco smoke. 1976
- Patton G.C. Coffey C., Carlin J.B., Degenhardt L., Lynskey M., Hall W. (2002) Cannabis use and mental health in young people: cohort study. *BMJ* 325:1195-1198.
- Pedersen W, Quickfall J, Crockford D (2006) Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 18:318–332. 143
- Pedersen W., Skardhamar T. Cannabis and crime: findings from a longitudinal study, *Addiction* 2010, 105(1): 109-118



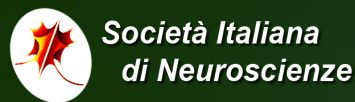
- Pope, H. G. J., & Yurgelun Todd, D. (1996). The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA*, 275(7), 521-527
- Porath-Waller A.J. Canadian Centre on Substance Abuse. Clearing the Smoke on Cannabis. Chronic Use and Cognitive Functioning and Mental Health (2009B).
- Quickfall J, Crockford D (2006) Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 18:318–332.
- Quinn, H.R., Matsumoto, I., Callaghan, P.D., Long, L.E., Arnold, J.C., Gunasekaran, N., Thompson, M.R., Dawson, B., Mallet, P.E., Kashem, M.A., Matsuda-Matsumoto, H., Iwazaki, T., McGregor, I.S. (2007). Adolescent rats find repeated delta(9)-THC less aversive than adult rats but display greater residual cognitive deficits and changes in hippocampal protein expression following exposure. *Neuropsychopharmacology* 33, 1113–1126.
- Rajinder S, Jatinderpal S, Balvinder K, Tina Juren, William P. Steward, Dan Segerback and Peter B. Farmer (2009) Evaluation of the DNA Damaging Potential of Cannabis Cigarette Smoke by the Determination of Acetaldehyde Derived N2-Ethyl-2'-deoxyguanosine Adducts. *Chemical Research in Toxicology*.
- Ramaekers J.G., Berghaus G., van Laas M., Drummer O.H., Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use, *Drug and Control Dependence* 73:109-119, 2004.
- 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.
- Reece AS, Cronich toxicology of cannabis , *Clin toxicology (Phila)* 2009
- Richardson G.A., Day N.L., Goldschmidt L. (1995) Prenatal alcohol, marijuana, and tobacco use: infant mental and motor development. *Neurotoxicol Teratol* 17:479-487
- Robinson TE, Kolb B (2004) Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse. *Neuropharmacology* 47(Suppl. 1):33–46.
- Ronen A. ,Schwartz Chassidim H. ,Gershon P. ,Parmet Y. , Rabinovich A. ,Bar-Hamburger R. ,Cassuto Y., Shinar D. “The effect of alcohol, THC and thei combination on perceived effects, willingness to drive and performance of driving and non-driving tasks” 2010.
- Rubino, T., Patrini, G., Perenti, M., Massi, P. & Parolaro, D. (1997). Chronic treatment with a synthetic cannabinoid CP-55,940 alters G-protein expression in the rat central nervous system. *Molecular Brain Research*, 44, 191-197.
- Rubino T, Vigano' D, Realini N, Guidali C, Braida D, Capurro V, Castiglioni C, Cherubino F, Romualdi P, Candeletti S, Sala M, Parolaro D. (2008). Chronic delta(9)-tetrahydrocannabinol during adolescence provokes sex-dependent changes in the emotional profile in adult rats: behavioral and biochemical correlates. *Neuropsychopharmacology*;33(11):2760-71.
- Sewell RA, Skosnik PD, Garcia-Sosa I, Ranganathan M, D'Souza DC. “Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia” 2010.
- Sideny S, Quensberry CP,Jr, Friedman GD, Tekawa Is. Marijuana use and cancer incidence (California, Unites States) *Cancer Causes Control* 1997.
- Singh Jatinderpal Sandhu R., Kaur B., Juren T., Steward W., Segerbck D., Farmer P. “Evaluation of the DNA Damaging Potential of Cannabis Cigarette Smoke by the Determination of Acetaldehyde Derived N2-Ethyl-2'-deoxyguanosine” 2009.
- Solowij N, Pesa N. “Cognitive abnormalities and cannabis use” 2010.
- Scallet AC, Uemura E, Andrews A, et al. “Morphometric studies of the rat hippocampus following chronic delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)” 1987.
- Schneider, M., & Koch, M. (2003). Chronic pubertal but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory and performance in a progressive ratio task in adult rats. *Neuropsychopharm*, 28, 1760-1790.
- Schiffer B., Müller B., Scherbaum N., Forsting M., Wiltfang J., Leygraf N., Elke R., Gizewski, “Impulsivity-related brain volume deficits in schizophrenia-addiction comorbidity” 2010.
- Scholes KE, Martin-Iverson MT “Alterations to pre-pulse inhibition (PPI) in chronic cannabis users are secondary to sustained attention deficits” 2009.
- Spiga S, Puddu MC, Pisano M, Diana M (2005) Morphine withdrawal-induced morphological changes in the nucleus accumbens. *Eur J Neurosci* 22:2332–2340.
- Spiga S, Lintas A, Migliore M, Diana M. (2010) 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.
- 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
- Skardhamar T. “Cannabis and crime: findings from a longitudinal study” 2010.
- Smith AM, Ferris JA, Simpson JM Shelley J Pitts MK Richters J Cannabis use and sexual health. La Trobe University 2009.
- Spiga S, Serra GP, Puddu MC, Foddai M, Diana M (2003) Morphine withdrawal-induced abnormalities in the VTA: confocal laser scanning microscopy. *Eur J Neurosci* 17:605– 612.
- Tanda G, Loddo P, Di Chiara G (1999) Dependence of mesolimbic dopamine transmission

- on D9-tetrahydrocannabinol. *Eur J Pharmacol* 376:23–26.
- Trezza V., Cuomo V., Vanderschuren L.J.M.J (2008) Cannabis and the developing brain: Insights from behaviour. *European Journal of Pharmacology* 585 441-452.
 - U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies 2010, Results from the 2009 National Survey on Drug Use and Health: Volume I. Summary of National Findings.
 - 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.

In collaborazione con

UNITED NATIONS Office on Drugs and Crime (UNODC)

Con il patrocinio di



Pubblicazione no-profit realizzata con il contributo di Autori appartenenti alle seguenti Organizzazioni:

(in ordine alfabetico)

Centro di Medicina Comunitaria, Dipartimento delle Dipendenze - Azienda ULSS 20 Verona
DBFS and Neuroscience Center - Università dell'Insubria, Zardi Gori Foundation, Milano
Department of Pharmacy - University of Heartfordshire, UK
Department of Psychology - University of Cincinnati, Ohio
Dipartimento delle Dipendenze di Cossato - ASL BI, Biella
Dipartimento delle Dipendenze - Azienda ULSS 20 Verona
Dipartimento di Biologia Animale e Ecologia - Università di Cagliari
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Sanità Pubblica - Università di Camerino
Dipartimento di Neuroscienze e Tecnologie Biomediche - Università di Milano Bicocca
Dipartimento di Salute Mentale - A.O. San Gerardo, Monza
Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità - Università di Verona
Dipartimento di Tossicologia - Università di Cagliari
Dipartimento Politiche Antidroga - Presidenza del Consiglio dei Ministri
Direzione Centrale per i Servizi Antidroga
Divisione Ostetricia e Ginecologia, Ospedale S. Bonifacio - Azienda ULSS 20 Verona
Dronet - Network Nazionale sulle Dipendenze, Dipartimento delle Dipendenze - Azienda ULSS 20 Verona
Drug Prevention and Health Branch - United Nations Office on Drugs and Crime, Vienna
Guardia di Finanza
Istituto di Biofisica - Consiglio Nazionale di Ricerca
Laboratorio di Neuroscienze Cognitive "G. Minardi", Dipartimento di Scienze del Farmaco - Università di Sassari
Laboratorio di Scienze Cognitive "G. Minardi", Dipartimento di Scienze Farmacologiche - Università di Cagliari
National Institute On Drug Abuse, USA
Osservatorio sulle Dipendenze, Dipartimento Politiche Antidroga - Presidenza del Consiglio dei Ministri
Programma Dipendenze "Ser.T" - Azienda Unità Sanitaria Locale, Parma
Psicologia dell'Educazione - Università di Milano Bicocca
Servizio Adolescenti - Ospedale Villa Santa Giuliana, Verona
Servizio di Neuroradiologia - Ospedale Civile Maggiore di Verona, AOUI
Sezione di Medicina Legale, Dipartimento Sanità Pubblica di Medicina di Comunità - Università di Verona
Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga - Presidenza del Consiglio dei Ministri
Unità di Neuroscienze - Dipartimento delle Dipendenze - Azienda ULSS 20 Verona
VA San Diego Healthcare System and Department of Psychiatry - University of California, San Diego