

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze

Direttore: Ch.mo Prof. Raffaele De Caro

U.O. Odontoiatria

Responsabile: Ch.mo Prof. Edoardo Stellini

TESI DI LAUREA

**Cannabis medicinale e guida di autoveicoli: revisione
della letteratura internazionale**

Relatore: Prof. Gastone Zanette

Laureando: Giovanni Checchin

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT.....	3
1. INTRODUZIONE.....	5
1.1. Cannabis Sativa L.	5
1.1.1. Fitocannabinoidi	11
1.1.2. Sistema endocannabinoide	12
1.1.3. Usi terapeutici.....	14
1.1.4. Effetti psicotropi.....	16
1.1.5. Epidemiologia del consumo.....	16
1.2. Cannabis e guida di autoveicoli	17
2. SCOPO DEL LAVORO	18
3. MATERIALI E METODI.....	19
4. RISULTATI.....	20
4.1. Studi sperimentali	20
4.2. Studi epidemiologici.....	27
4.3. Caratteristiche della popolazione di pazienti in terapia con cannabis	28
4.4. Rilevamento a bordo strada e limiti di per sé.....	30
5. DISCUSSIONE	33
6. CONCLUSIONI.....	35
7. BIBLIOGRAFIA.....	36

RIASSUNTO

Introduzione: la Cannabis Sativa L. è una pianta originaria dall'Asia centrale che presenta una storia millenaria di impiego in campo medico. L'utilizzo di questa pianta nella moderna medicina occidentale conobbe un nuovo interesse dalla seconda metà degli anni '60 a seguito dell'identificazione di quello che ad oggi rimane uno dei principi attivi più studiati: il fitocannabinoide delta 9-tetraidrocannabinolo (delta9-THC). Attualmente è noto che i cannabinoidi contenuti nell'infiorescenza di cannabis e i derivati sintetici svolgono diversi effetti terapeutici agendo su recettori specifici di un sistema omeostatico fondamentale per l'organismo umano, denominato sistema endocannabinoide (SEC). A fronte di queste proprietà terapeutiche diversi Stati stanno introducendo politiche permissive per l'utilizzo medico della cannabis. D'altro canto, va considerato che la cannabis e i suoi derivati contenenti delta 9-THC esercitano anche effetti psicotropi inseparabili dall'effetto terapeutico complessivo. Questi effetti potrebbero quindi influenzare le abilità cognitive implicate nella guida, portando a possibili impatti sulla sicurezza stradale.

Scopo del lavoro: con il presente studio si intende svolgere una revisione della letteratura internazionale riguardante le problematiche insorte con l'impiego terapeutico della Cannabis e dei suoi derivati, relativamente alla guida di autoveicoli.

Materiali e metodi: La ricerca è stata eseguita mediante diversi motori di ricerca: Google Search, Google Scholar e PubMed. Per identificare gli articoli sono state inserite le seguenti parole chiave: history of cannabis, cannabis, marijuana, medical marijuana, cannabinoids, endocannabinoid system, THC, CBD, psychotropic effects, therapeutic effects, entourage effects, european cannabis patients, us cannabis patients, cannabis legal state, cannabis and driving, medical marijuana law, driving under influence, crash-risk, daily cannabis users, frequent cannabis users. Identificati gli articoli sono stati applicati ulteriori criteri di selezione, come la selezione di soli elaborati in lingua inglese, pubblicati tra i primi anni '60 fino al giorno d'oggi. Inoltre, gli articoli sono stati valutati sulla base del contenuto: è stato prima letto l'abstract, quindi, se ritenuto interessante, si procedeva alla lettura dell'articolo per esteso.

Risultati: Per condurre la presente revisione sono stati identificati 209 articoli in lingua inglese pubblicati dal 1964 al 2022. Di questi, 61 sono stati scartati perchè,

a seguito di una lettura più approfondita, non sono stati ritenuti utili ai fini del presente lavoro. Mentre, altri 37 sono stati scartati in quanto non è stato possibile accedere all'articolo per esteso. Al termine di questo processo di selezione sono rimasti 111 articoli che hanno, quindi, preso parte allo studio.

L'analisi dei vari studi condotti nell'ambito di ricerca di questo lavoro ha evidenziato risultati diversi e talvolta discordanti tra loro. Da alcuni studi sperimentali è emerso che l'assunzione di cannabis comporta una compromissione acuta di diverse funzioni cognitive implicate nella guida che permane per diverse ore a seguito dell'assunzione. Tuttavia, altri autori non hanno rilevato una compromissione statisticamente significativa. Una situazione analoga è riscontrabile anche tra gli studi epidemiologici. Una recente metanalisi degli studi epidemiologici ha riportato un aumento del rischio di incidente medio/basso associato al consumo di cannabis. Di particolare interesse allo scopo di questo lavoro sono i risultati di uno studio condotto nel 2021 da cui è emerso che il paziente in terapia con cannabis medicinale potrebbe essere soggetto ad un minor rischio di incidente automobilistico rispetto ad un consumatore ricreativo.

Infine, vengono riportate le problematiche relative all'identificazione dei conducenti compromessi dalla cannabis da parte delle forze dell'ordine preposte. Queste problematiche sono correlate ad una carenza di attrezzature atte a verificare stati di alterazione psico-fisica diversi da quelli che si associano ad un'intossicazione alcolica.

Conclusioni: Gli studi disponibili non permettono di trarre conclusioni sostenute da evidenze scientifiche circa l'argomento preso in esame. Resta perciò completamente irrisolto, anche perché poco studiato, il problema relativo ai pazienti in terapia con cannabinoidi che rappresentano una popolazione con caratteristiche diverse rispetto a quella dei consumatori ludici. Per questa ragione mancano completamente raccomandazioni e linee guida utili a indirizzare il comportamento di operatori sanitari e pazienti coinvolti nell'impiego della Cannabis medicinale. Tale problematica è comunque condivisa con altre terapie mediche, specialmente di estrazione neurologico-psichiatrica.

ABSTRACT

Introduction: Cannabis Sativa L. is a plant originating from Central Asia that has a thousand-year history of use in the medical field. The turning point of its use in the Western medicine began in the late 1960s, following the identification of what remains the most studied active ingredient, the phytocannabinoid delta 9-tetrahydrocannabinol (delta9-THC). It is currently known that cannabinoids contained in the inflorescence of cannabis and synthetic derivatives have various therapeutic effects, acting on specific receptors of a homeostatic system, fundamental for the human organism, called endocannabinoid system (ECS). In view of these therapeutic properties several states are introducing permissive policies for the medical use of cannabis. Notwithstanding, it should be considered that cannabis and its derivatives containing delta 9-THC also exert psychotropic effects inseparable from the overall therapeutic effect. These effects could therefore affect the cognitive abilities involved in driving, leading to possible impacts on road safety.

Purpose of the work: this work is intended to carry out a review of the international literature concerning the problems arising with the therapeutic use of cannabis and its derivatives, with regard to driving a motor vehicle.

Materials and methods: The research was performed using different search engines: Google Search, Google Scholar and PubMed. The following keywords were used to identify the articles: history of cannabis, cannabis, marijuana, medical marijuana, cannabinoids, endocannabinoid system, THC, CBD, psychotropic effects, therapeutic effects, entourage effects, european cannabis patients, us cannabis patients, cannabis legal state, cannabis and driving, medical marijuana law, driving under influence, crash-risk, daily cannabis users, frequent cannabis users. Once the articles were identified, further selection criteria were applied, such as the selection of only English-language papers published between the early 1960s and the present day. Moreover, articles were evaluated on the basis of content: first the abstract was read, then, if considered interesting, the article was read in full.

Results: To perform the present review, 209 English-language articles published from 1964 to 2022 were identified. Of these, 61 were discarded because upon further reading they were not deemed useful for the purposes of this paper. While, another 37 were discarded because it was not possible to access the full article. At

the end of this selection process, 111 articles remained and therefore took part in the study. The analysis of the various studies conducted within the research scope of this work has shown different and sometimes discordant results. In fact, some experimental studies have shown that the intake of cannabis leads to an acute impairment of several cognitive functions involved in driving, which persists for several hours after intake. Nevertheless, other authors have not found a statistically significant impairment. A similar situation is present among epidemiological studies. However, a recent meta-analysis of epidemiological studies reported an increased mid/low crash risk associated with cannabis use. Of particular interest for the purpose of this work are the results of a study conducted in 2021, which found that a patient on medicinal cannabis therapy may be at a lower risk of a car accident than a recreational user. Finally, issues related to the identification of cannabis impaired drivers by law enforcement are reported. These problems are related to a lack of equipment to verify psycho-physical alterations different from those associated with alcohol intoxication.

Conclusions: The available studies do not allow to draw conclusions supported by scientific evidence on the subject under consideration. Therefore, the problem related to patients undergoing therapy with cannabinoids remains completely unresolved, also because it has been little studied, as they represent a population with different characteristics than recreational users. There is a complete lack of recommendations and guidelines to guide the behavior of health professionals and patients involved in the use of medicinal cannabis. However, this issue is shared with other medical therapies, especially in the neurological and psychiatric field.

1. INTRODUZIONE

1.1. Cannabis Sativa L.

La Cannabis Sativa L. (figura 1) è una specie erbacea originaria dall'Asia centrale appartenente alla famiglia delle Cannabinaceae. Questa pianta è stata usata nella medicina popolare e come fonte di fibra tessile da millenni^{1,2}.



Figura 1. Pianta di Cannabis Sativa L.³

La prima testimonianza dell'uso della cannabis è stata trovata in Cina dove veniva usata come fonte di fibre dal 4000 aC. L'uso medico della cannabis in Cina è stato riportato nella farmacopea più antica del mondo, la *pen-ts'aoching*, basata su tradizioni orali tramandate dai tempi dell'imperatore Shen-Nung vissuto attorno al 2700 aC. In India l'uso della cannabis risale probabilmente attorno al 1000 aC, qui venne utilizzata in rituali religiosi e le furono attribuite innumerevoli proprietà mediche. In Africa la cannabis è nota almeno dal XV° secolo dC e il suo uso fu introdotto probabilmente da commercianti arabi. Dal continente africano la

cannabis si diffuse nelle americhe nel XVI° secolo con l'arrivo degli schiavi provenienti dall'Angola². In Europa vi sono prove storiche e archeologiche indicanti che la cannabis fosse presente e utilizzata in questo territorio già prima dell'era cristiana, come testimoniato nell'opera di Erodoto "*Historiae*" dove ne viene descritto l'utilizzo religioso da parte degli Sciti. La cannabis rimase popolare anche dopo la venuta di Cristo, come si evince dal "*De materia medica*" di Dioscoride Pedanio dove ne viene esposto l'utilizzo medico³. Con il passare del tempo questa pianta raggiunse un'ampia diffusione nell'intero continente europeo, come testimoniato nelle opere del XIX° secolo di Willian B. O'Shaughnessy, medico irlandese, e nel libro di Jacques-Joseph Moreau, psichiatra francese. Fu nei primi decenni del XX° secolo che l'impiego di canapa come medicinale conobbe un forte declino. Le motivazioni sono da ricercarsi nella difficoltà di ottenere effetti replicabili dalla cannabis. A quel tempo il principio attivo non era stato isolato e la sostanza veniva utilizzata sotto forma di tinture o estratti il cui potere dipendeva da diversi fattori (es: caratteristiche della pianta, modalità di preparazione, età...). Inoltre, iniziarono a comparire farmaci con un'efficacia nota nel trattare le principali patologie per cui veniva prescritta la cannabis. Tra questi troviamo i vaccini per il tetano, l'aspirina e la morfina con funzione analgesica, il cloralio idrato, la paraldeide e i barbiturici impiegati come narcotici e sedativi. Negli Stati Uniti fu prima istituita una legge nel 1937, la *Marihuana Tax Act*, una tassa che limitò il consumo di cannabis rendendola non conveniente economicamente. Successivamente la cannabis fu rimossa dalla farmacopea americana nel 1941. Fu negli anni '60 che si registrò una nuova forte spinta all'uso ricreativo di cannabis, soprattutto tra i più giovani, che ne intensificò l'importanza sociale, non più come farmaco bensì come problema².

Un rinato interesse nei confronti della cannabis in campo medico arrivò a seguito delle scoperte di R. Mechoulam, il quale, tra il 1963⁴ e il 1964⁵, riuscì ad isolare per la prima volta le strutture chimiche del cannabidiolo (CBD) e del delta 9-tetraidrocannabinolo (delta9-THC), i due principali fitocannabinoidi contenuti nella pianta di cannabis. Da questo momento si assistette ad un proliferare di pubblicazioni riguardanti questa pianta. Fu poi, il gruppo di ricerca guidato da William A. Devane a identificare nel 1988 il primo recettore dei cannabinoidi isolandolo nei neuroni del cervello del ratto⁶, successivamente venne anche definita la struttura del DNA codificante questo recettore⁷. La scoperta dei recettori per i

cannabinoidi portò B.R. Martin, R. Mechoulam e R.K. Razdan a cercare delle sostanze endogene agenti su questo recettore. Il gruppo di ricerca identificò quindi nel 1999 i due principali ligandi endogeni di questi recettori: l'anandamide (AEA) e il 2-arachidonoil-glicerolo (2-AG)⁸.

Di seguito vengono proposte due immagini (figura 2 e figura 3) riassuntive dei principali fitocannabinoidi⁹.

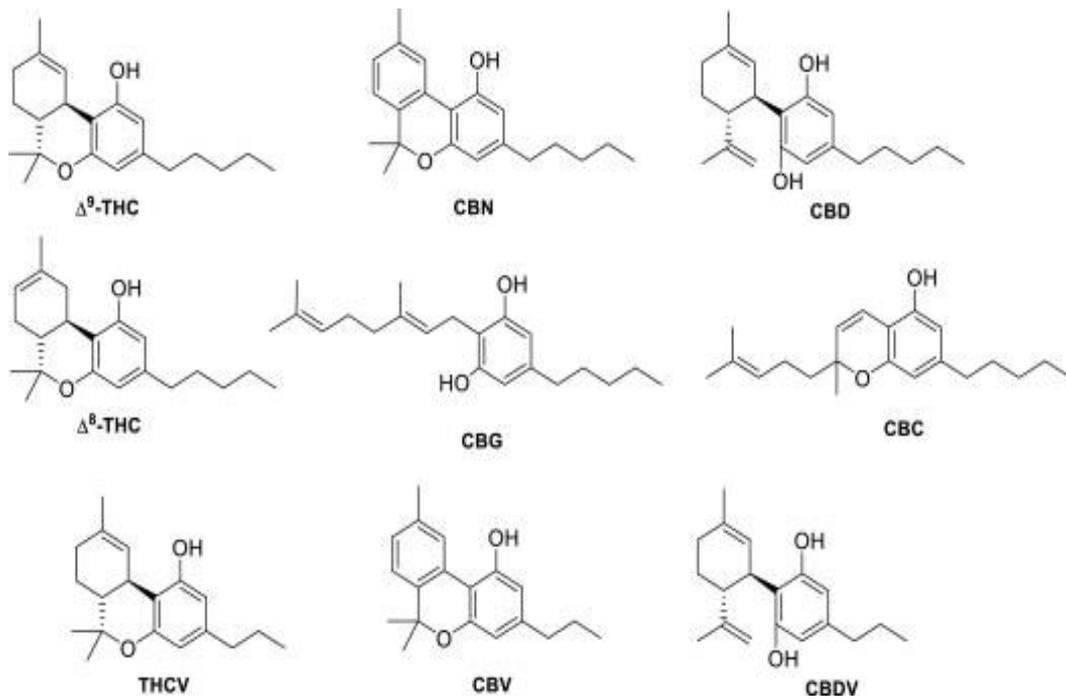


Figura 2: strutture chimiche dei fitocannabinoidi più abbondanti nella pianta di *Cannabis Sativa* L.: Δ^9 -tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC), cannabinolo (CBN), cannabidiolo (CBD), Δ^8 -tetraidrocannabinolo (Δ^8 -THC), cannabigerolo (CBG), cannabicromene (CBC), tetraidrocannabivarina (THCV), cannabivarina (CBV) e cannabidivarina (CBDV)⁹.

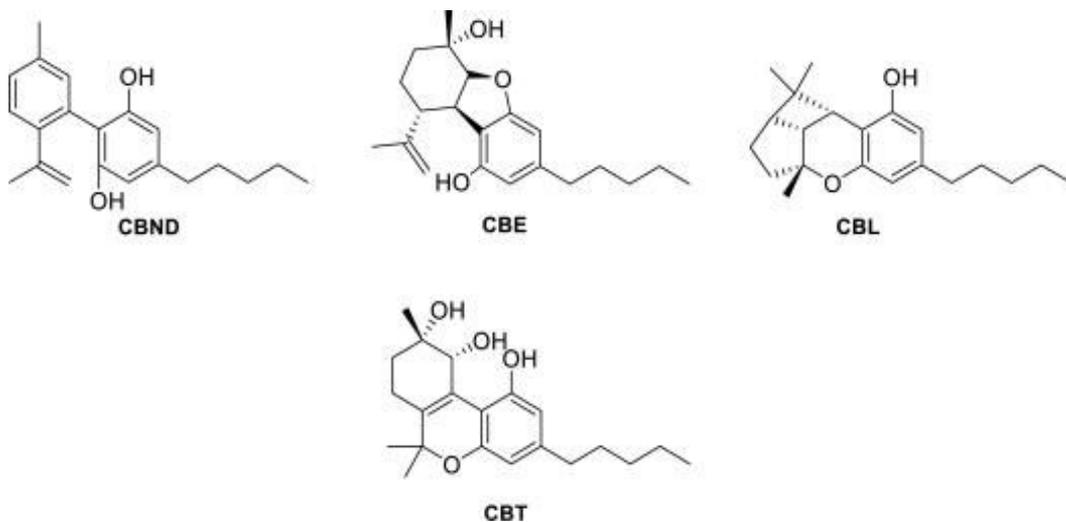
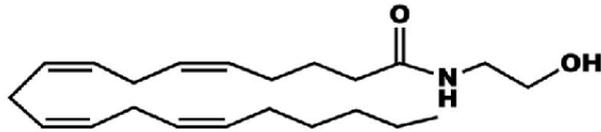
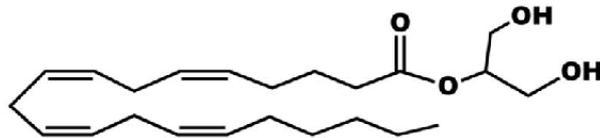


Figura 3: strutture chimiche dei fitocannabinoidi presenti in minore quantità nella *Cannabis Sativa* L.: cannabiodiolo (CBND), cannabielsoin (CBE), cannabiciclo (CBL) e cannabitriolo (CBT)⁹.

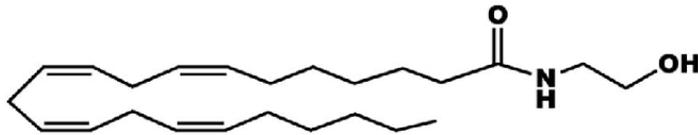
Nelle due immagini seguenti sono riportate le strutture chimiche degli endocannabinoidi (figura 4) e quelle degli “*endocannabinoid-related compounds*” (figura 5), composti endogeni derivati da acidi grassi che somigliano strutturalmente agli endocannabinoidi¹⁰.



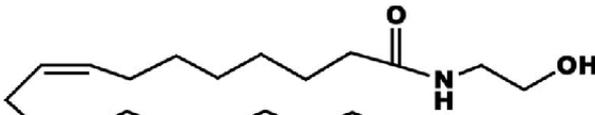
Anandamide (*N*-arachidonylethanolamide, AEA) 20:4, n-6



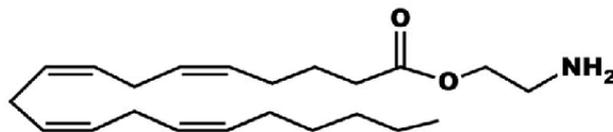
2-AG



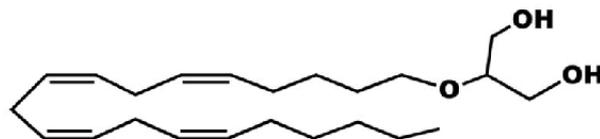
7, 10, 13, 16-docosotetraenylethanolamide (“anandamide” 22:4, n-6)



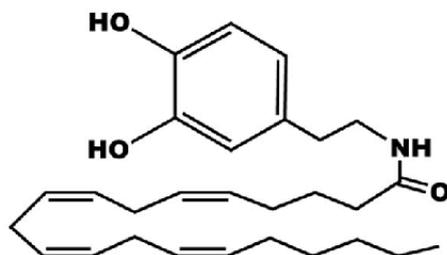
Homo- γ -linolenylethanolamide (8Z, 11Z, 14Z-eicosatrienylethanolamide, “anandamide” 20:3, n-6)



Vidoramine (*O*-arachidonylethanolamine)



Noladin ether (2-arachidonoylglycerylether)



NADA (*N*-arachidonoyldopamine)

Figura 4: strutture chimiche degli endocannabinoidi. 2-AG: 2-arachidonoil glicerolo¹⁰.

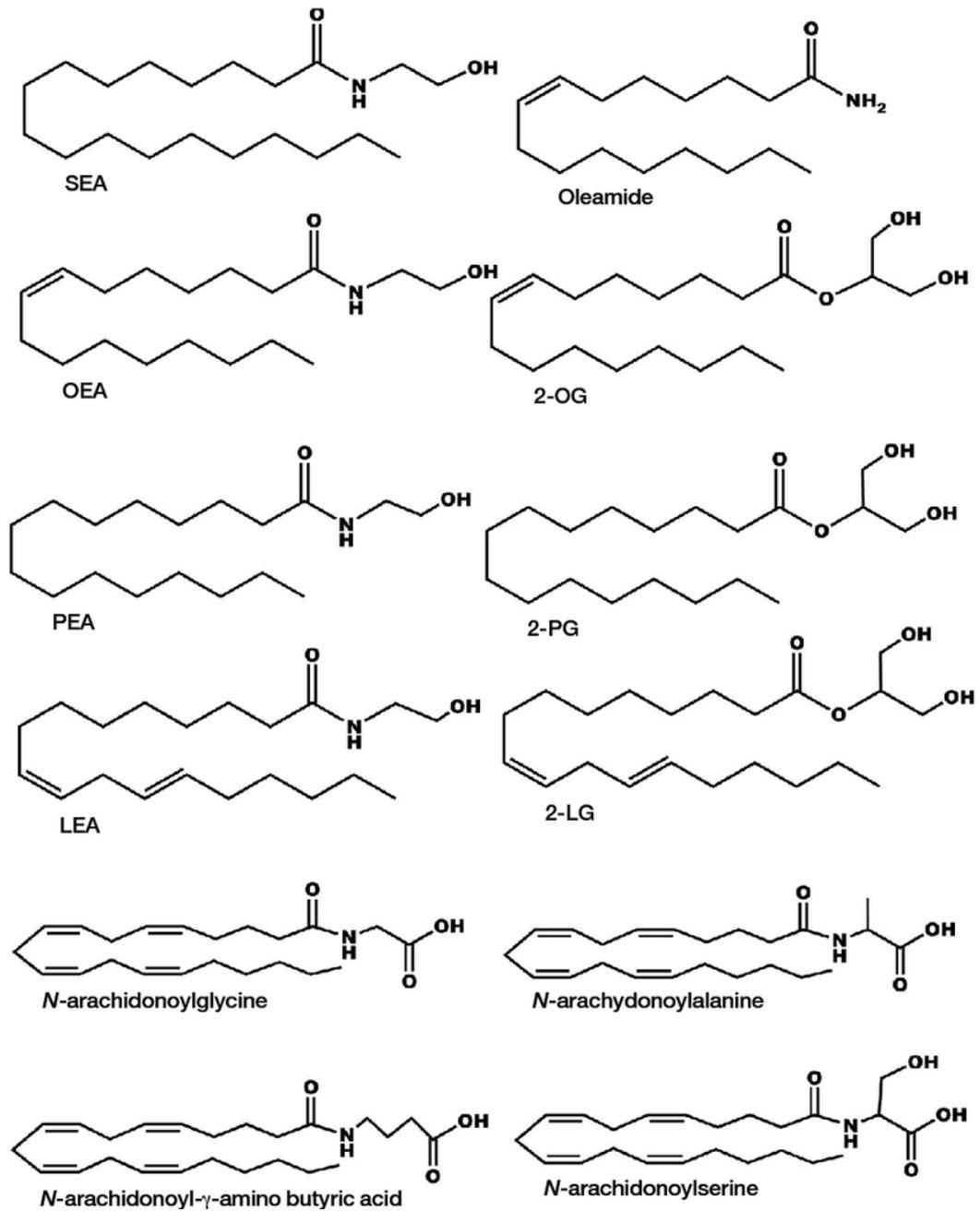


Figura 5: strutture chimiche degli "endocannabinoid-related compounds". SEA: stereioleatanamide, OEA: oleoiletanamide, 2-OG: 2-oleoilglicerolo, PEA: palitoiletanamide, 2-PG: 2-palmitoilglicerolo, LEA: linoleoiletanamide, 2-LG: 2-linoleoilglicerolo¹⁰.

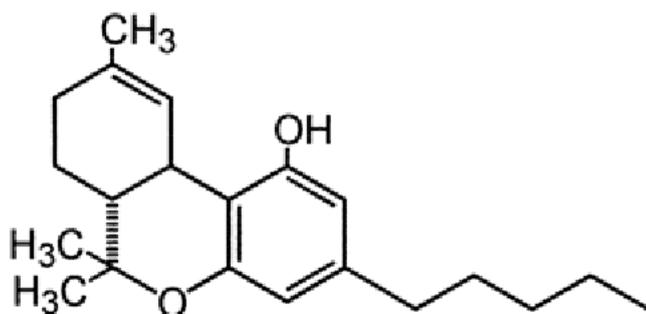
Infine, viene riportato un elenco di tutte le classi di molecole contenute nella pianta di *Cannabis Sativa L.*¹¹:

- Fito-Cannabinoidi
- Composti azotati
- Aminoacidi
- Proteine, glicoproteine ed enzimi
- Zuccheri
- Idrocarburi
- Alcoli semplici
- Aldeidi semplici
- Chetoni semplici
- Acidi semplici
- Acidi grassi
- Esteri semplici e lattoni
- Steroidi
- Terpeni
- Fenoli, non appartenenti alla classe dei cannabinoidi
- Flavonoidi
- Vitamine
- Pigmenti

1.1.1. Fitocannabinoidi

I fitocannabinoidi sono i cannabinoidi prodotti dalla pianta di cannabis, vengono così denominati per distinguerli dai cannabinoidi endogeni: gli endocannabinoidi. Di seguito verranno presi in considerazione il delta 9-THC e il CBD poiché, essendo i fitocannabinoidi più studiati, sono quelli di cui più se ne conoscono gli effetti. Va però ricordato che il metabolismo secondario della pianta di Cannabis Sativa L. dà vita ad oltre 120 molecole appartenenti al gruppo dei cannabinoidi, ciascuno con particolari effetti recettoriali⁹. Inoltre, è bene notare che la pianta di canapa produce una serie di altri composti che potrebbero svolgere un'interessante azione in ambito clinico, tra questi troviamo: i terpeni e i terpenoidi, i flavonoidi, gli acidi grassi contenuti nei semi, gli alcaloidi (composti azotati), i lignamidi e gli acidi fenolici e gli stilbenoidi (fenoli)¹².

Il delta-9-tetraidrocannabinolo (figura 6)¹³ è il componente della pianta di cannabis più studiato ed è il principale responsabile dei relativi effetti psicotropi⁹. Come ampiamente dimostrato il delta-9-THC risulta essere un agonista parziale dei recettori CB1 e CB2, i due principali recettori del sistema endocannabinoide¹⁴. Inoltre ci sono evidenze che mostrano come il delta-9-THC svolga funzioni anche al di fuori del sistema endocannabinoide, in particolare potrebbe influenzare la funzione del sistema serotonergico^{15,16} e quello degli oppioidi¹⁷. È stato anche dimostrato che il delta-9-THC è un agonista del recettore PPARgamma, tramite il quale consentirebbe il rilassamento vascolare e potrebbe veicolare un effetto antitumorale su determinate popolazioni cellulari^{18,19}.



Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC)

Figura 6. Struttura chimica del delta 9-tetraidrocannabinolo (THC)¹³.

Il cannabidiolo (figura 7)²⁰ è l'altro principale composto della pianta di Cannabis. A differenza del delta 9-THC non è psicotropo ed è uno dei cannabinoidi più studiati al giorno d'oggi in virtù delle sue molteplici potenzialità terapeutiche²¹. Il CBD mostra in vitro deboli effetti antagonisti dei recettori CB1 e CB2^{22,23}. Recenti studi hanno riscontrato che il CBD si comporterebbe come un modulatore allosterico negativo del delta-9-THC e del 2-AG²⁴. Anch'esso, come il delta 9-THC, sembrerebbe coinvolto nella modulazione di diversi sistemi recettoriali al di fuori del sistema endocannabinoide coinvolgendo i recettori della serotonina e dell'adenosina²⁵⁻²⁷, i recettori nucleari PPARgamma^{28,29}, i canali ionici ligando-dipendenti della glicina^{31,32} e i recettori GABA-A³².

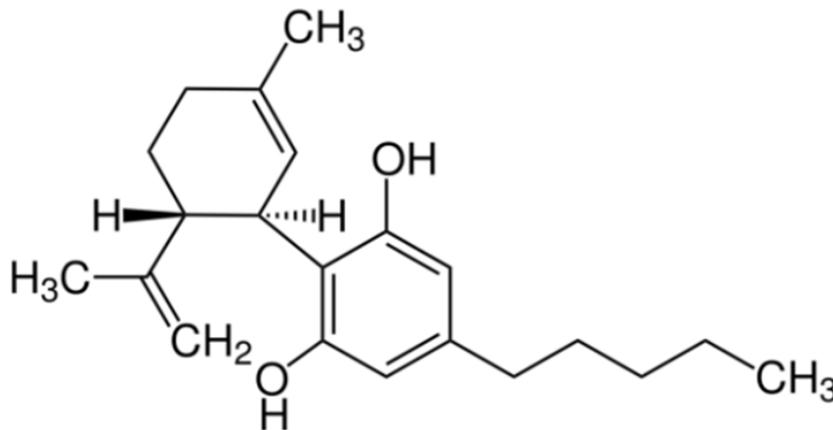


Figura 7. Struttura chimica del Cannabidiolo (CBD)²⁰.

1.1.2. Sistema endocannabinoide

Il sistema endocannabinoide è un complesso sistema diffuso all'interno dell'organismo costituito da recettori, cannabinoidi endogeni (endocannabinoidi) ed enzimi. Esso ricopre un ruolo essenziale nello sviluppo del sistema nervoso centrale, nella plasticità sinaptica e nell'interazione con l'ambiente circostante, rappresentando un sistema omeostatico fondamentale³³.

I due principali recettori degli endocannabinoidi fanno parte della superfamiglia di recettori accoppiati alle proteine G. Il recettore CB1 (figura 8)³⁴ è stato il primo recettore descritto da William A. Devane e presenta una localizzazione ubiquitaria nell'organismo. È stato riscontrato nel sistema nervoso centrale a livello delle regioni corticali associative, nel cervelletto e nei gangli della base. In periferia è stato trovato nel testicolo e nella prostata, nel pancreas, nel timo, nelle tonsille, nel

surrene, nel polmone, nel midollo osseo, nel letto vascolare, in diverse strutture dell'occhio e nei mitocondri di cellule muscolari striate e dei cardiomiociti^{6,35-39}. Il recettore CB2 (figura 8)³⁴ viene espresso principalmente quando c'è un'inflammatione attiva ed è stato scoperto inizialmente in diversi organi linfoidi, è presente in concentrazioni decrescenti nei linfociti B, nei monociti, nei neutrofilo e nei linfociti T. Studi più recenti hanno evidenziato la presenza del recettore CB2 anche nelle cellule della microglia^{40,41}. Inoltre, questi recettori sono coinvolti nel controllo della differenziazione cellulare durante lo sviluppo del cervello e sono espressi dalle cellule tumorali derivanti da cellule gliali ed epiteliali³⁵. Studi farmacologici hanno anche rilevato l'esistenza di altri target degli endocannabinoidi, ne sono un esempio i recettori vanilloidi⁴².

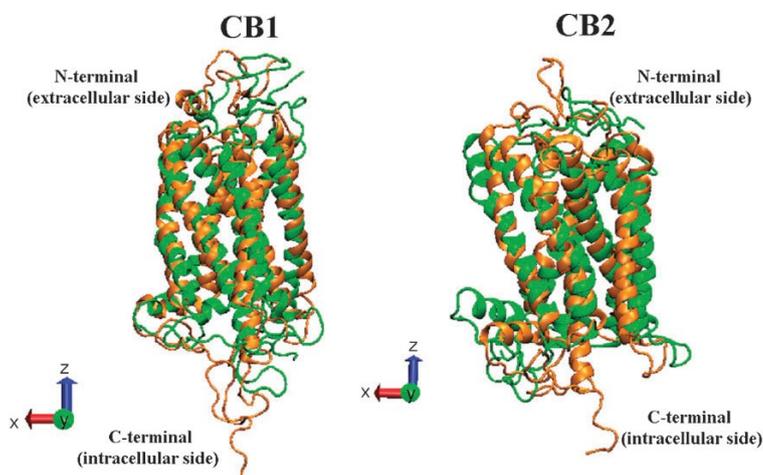


Figura 8. Struttura molecolare dei recettori CB1 e CB2³⁴.

Gli endocannabinoidi (figura 9)⁴³ sono molecole di natura lipidica, traggono origine dai fosfolipidi di membrana e, su stimolo recettoriale, vengono sintetizzati per essere rilasciati nello spazio extracellulare, qui legano con diversa efficacia i relativi recettori svolgendo un'azione autocrina e paracrina. I primi endocannabinoidi ad essere stati scoperti e ad oggi meglio caratterizzati sono: l'anandamide o N-arachidonoiletanolamina (AEA) e il 2-arachidonoil glicerolo (2-AG). Più recentemente sono stati individuati altri endocannabinoidi, tra cui il 2-arachidonoilglicerilettere (2-AGE) o noladina, la O-arachidonoiletanolamina o virodamina, la N-arachidonoildopamina (NADA) e altri ancora^{33,39}.

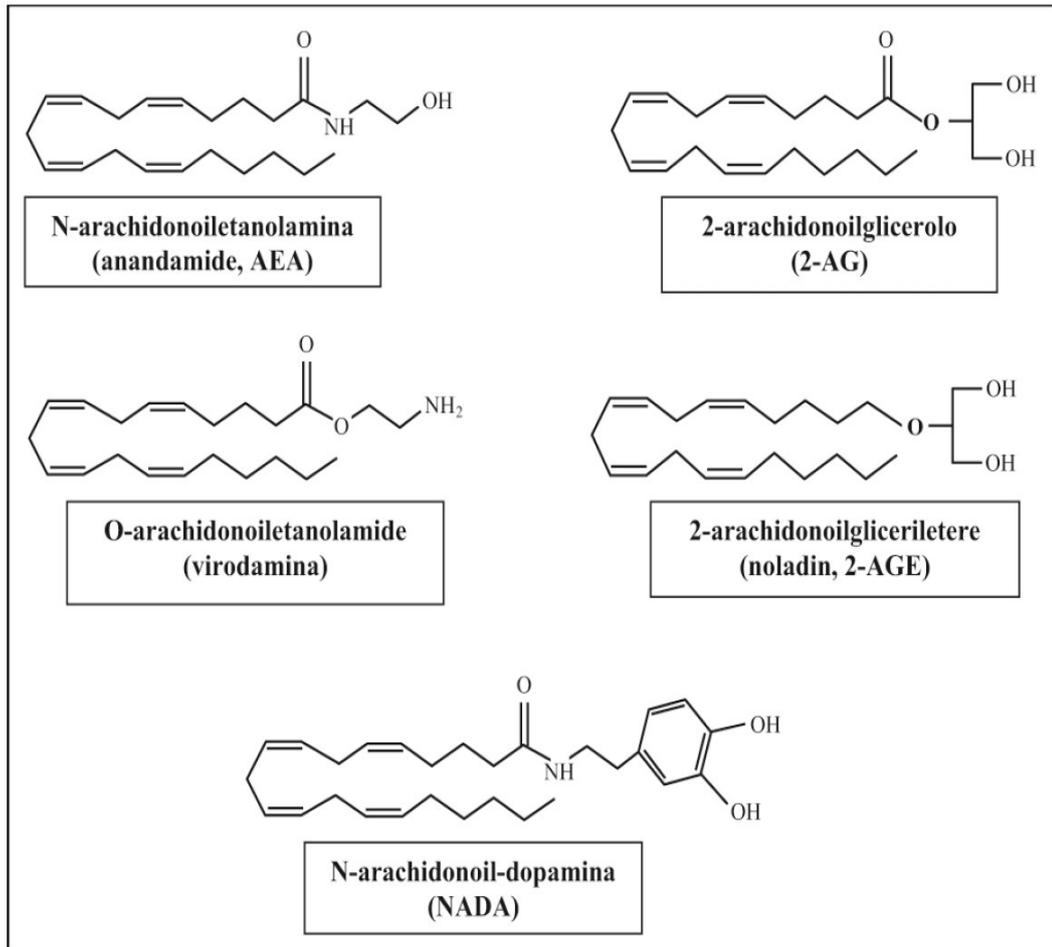


Figura 9. Struttura chimica dei principali endocannabinoidi⁴³.

1.1.3. Usi terapeutici

Precedentemente è già stato notato che la *Cannabis Sativa L.* ha una lunga storia come pianta medicinale. Nel 1985 che le aziende farmaceutiche hanno iniziato a sviluppare preparazioni a base di delta 9-tetraidrocannabinolo (THC), il Dronabinol e il Nabilone. Più recentemente sono stati ottenuti degli estratti della pianta di cannabis contenenti anche CBD. In particolare, è disponibile il Nabiximolos contenente un rapporto di THC e CBD pari a 1:1 e in anni più recenti è stato approvato dall'FDA l'Epidiolex, farmaco contenente esclusivamente CBD^{44,45}. Inoltre, dal 1996, in California e Arizona, è stato approvato per la prima volta l'utilizzo di cannabis medicinale, questa fu una svolta che aprì la strada all'impiego dell'inflorescenza di cannabis in campo medico anche in altri stati⁴⁴. Il razionale alla base dell'impiego dell'inflorescenza di cannabis può essere ricercato in quello che viene definito "effetto entourage"^{46,47}, postulato per la

prima volta da Mechoulam e Ben-Shabat⁴⁸. Questo effetto è descritto dall'azione di una molecola attiva supportata da principi attivi pure presenti: cannabinoidi, terpeni, flavonoidi etc. conferendo all'estratto vegetale un effetto terapeutico maggiore con minori effetti collaterali, rispetto al singolo cannabinoide sia di origine vegetale che sintetico⁴⁷.

Nella tabella sottostante (tabella I) sono riassunte le principali patologie per le quali è stato riscontrato un beneficio della terapia con cannabinoidi sintetici, estratti e/o cannabis medicinale. Le informazioni sono state ottenute dallo studio condotto dalla *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine* di Washington (DC)⁴⁴ aggiornandole sulla base dei più recenti studi condotti sull'epilessia^{45,49}. L'efficacia è schematicamente suddivisa in “confermata”, “limitata” e “insufficiente” sulla base di quanto riportato negli studi presi in esame.

Tabella I. Elenco delle principali patologie per le quali la terapia con cannabis ha mostrato un qualche tipo di efficacia^{44,45,49}.

Efficacia della terapia a base di cannabis o estratti o cannabinoidi sintetici	Patologie
Confermata	Dolore cronico, nausea e vomito secondarie a citostatici, dolore e spasticità secondari a sclerosi multipla, sindrome di Dravet, sindrome di Lennox Gastaut
Limitata	Anoressia secondaria ad AIDS, sindrome di Gilles de la Tourette, glaucoma, lesioni cerebrali traumatiche o emorragia intracranica, ansia, depressione, disturbi del sonno, disturbo da stress post-traumatico, disturbo da deficit dell'attenzione ed iperattività.
Insufficiente	Tumori, cachessia neoplastica, anoressia nervosa, sindrome dell'intestino irritabile, paralisi secondaria a lesione del midollo spinale, sclerosi laterale amiotrofica, malattia di Huntington, morbo di Parkinson, distonia, dipendenza, schizofrenia.

1.1.4. Effetti psicotropi

Va considerato che i prodotti della cannabis, che siano essi cannabinoidi di sintesi o inflorescenze, possono esercitare degli effetti che alterano lo stato di coscienza. Questi effetti sono principalmente imputabili all'azione del delta 9-tetraidrocannabinolo su diverse aree del sistema nervoso centrale⁹. È però interessante notare come altri composti, presenti nella pianta di cannabis, potrebbero interagire con il delta-9-THC aumentandone o diminuendone gli effetti⁵⁰. Ad esempio, è stato riportato che l'assunzione di CBD assieme al delta-9-THC comporta una diminuzione dell'ansia e dell'euforia, nonché una diminuzione della percezione soggettiva degli effetti psicotropi del delta-9-THC^{51,52}. Questi effetti variano anche in funzione della dose, della via di somministrazione, delle aspettative dei soggetti, della sensibilità individuale alla sostanza e dello sviluppo della tolleranza^{53,54}.

È quindi chiaro che vi sono diversi fattori che possono influenzare l'effetto psicotropo complessivo della cannabis riassunti nel concetto di "set" (condizioni psico-socio-culturali del soggetto che assume la sostanza) e "setting" (condizioni ambientali in cui si svolge l'esperienza)⁵⁵.

Può essere però concluso a grandi linee che l'assunzione di cannabis comporta in acuto un periodo di iniziale euforia a cui fa seguito un periodo in cui prevale un effetto più rilassante⁵⁴. Inoltre, a seguito dell'assunzione, è stato riportata una compromissione di diversi ambiti legati alla sfera cognitiva, viene coinvolta: la memoria, la percezione del tempo, i tempi di reazione, la capacità di apprendimento, la coordinazione motoria e l'attenzione^{53,56,57}.

1.1.5. Epidemiologia del consumo

I dati aggiornati al 3 Febbraio 2022 riportano che sono trentasette gli stati degli USA ad aver legalizzato i vari prodotti a base di cannabis per scopi medici, a questi stati si aggiungono il Distretto di Columbia, Guam, Puerto Rico e le Isole Vergini Americane. Altri undici stati invece consentono solo l'utilizzo di prodotti a basso contenuto di THC e ad alto contenuto di CBD⁵⁸. Inoltre, come riportato in

un recente studio del 2021, si stima che negli Stati Uniti vi siano circa 3,6 milioni di pazienti in terapia con cannabis medica⁵⁹.

Anche in Europa vi sono diversi stati che consentono l'uso terapeutico di cannabinoidi di sintesi e/o cannabis medicinale nonostante le leggi adottate in materia spesso non siano chiare e presentino marcate differenze da stato a stato⁶⁰. Tralasciando le problematiche correlate alle diverse legislazioni attualmente si stima che il numero di pazienti in grado di accedere alla cannabis medicinale in Europa sia superiore a 100.000 e, mentre i governi dell'UE riesaminano e rivedono le proprie linee guida in materia, si stima che nei prossimi dieci anni il numero di pazienti che potranno accedere a questo tipo di terapia potrebbe superare i 25 milioni⁶¹.

1.2. Cannabis e guida di autoveicoli

Come precedentemente riportato i preparati a base di cannabis contenenti delta 9-THC determinano in acuto la compromissione di alcune funzioni cognitive^{53,55,56}. Studi più recenti hanno anche evidenziato come alcune di queste funzioni compromesse siano implicate nella guida^{54,62-64}. Va poi considerato che sempre più stati stanno legalizzando la cannabis per le sue proprietà terapeutiche, già oggi il numero dei pazienti che hanno accesso alla cannabis medicinale è considerevole e si stima che negli anni a venire sempre più persone potranno beneficiare di questa terapia^{58,59,61}. Quindi, considerati gli effetti psicotropi della cannabis e il suo sempre maggior impiego in campo medico, possono essere considerate legittime le preoccupazioni di alcuni governi sull'effetto che questa tendenza potrebbe avere sulla sicurezza stradale⁶⁵. Queste preoccupazioni trovano un parziale riscontro nei dati epidemiologici: uno studio condotto in Colorado ha studiato la variazione della percentuale di conducenti positivi alla cannabis coinvolti in incidenti automobilistici mortali prima e dopo che questa venisse legalizzata per scopi medici. Lo studio ha riportato che si è passati dal 4,5% nella prima metà del 1994 (pre-legalizzazione) al 10% entro la fine del 2011 (post-legalizzazione)⁶⁶.

2. SCOPO DEL LAVORO

Con il presente lavoro si intende svolgere una revisione della letteratura internazionale riguardante le problematiche insorte con l'impiego terapeutico della Cannabis e dei suoi derivati, relativamente alla guida di autoveicoli.

3. MATERIALI E METODI

Il presente lavoro è stato eseguito consultando diversi motori di ricerca: Google Search, Google Scholar e PubMed.

Per identificare gli articoli sono state inserite le seguenti parole chiave: history of cannabis, cannabis, marijuana, medical marijuana, cannabinoids, endocannabinoid system, THC, CBD, psychotropic effects, therapeutic effects, entourage effects, european cannabis patients, us cannabis patients, cannabis legal state, cannabis and driving, medical marijuana law, driving under influence, crash-risk, daily cannabis users, frequent cannabis users.

Una volta identificati gli articoli è stata condotta un'ulteriore selezione sulla base dei seguenti criteri:

- **Lingua:** sono stati consultati solo articoli pubblicati in lingua inglese.
- **Anno di pubblicazione:** sono stati considerati articoli pubblicati dall'inizio degli anni '60 fino ai giorni d'oggi.
- **Contenuto:** inizialmente è stato letto l'abstract, se considerato interessante si è proceduto con la lettura dell'articolo nella sua totalità, prendendo in particolare considerazione materiali, metodi e risultati, è stato valutato se questo poteva effettivamente prendere parte alla presente revisione.

4. RISULTATI

Per eseguire la presente revisione sono stati identificati 209 articoli in lingua inglese pubblicati dal 1964 al 2022. Di questi, 61 sono stati scartati in quanto, a seguito di una lettura approfondita, non sono stati ritenuti utili ai fini del presente lavoro. Altri 37 sono stati scartati perchè non è stato possibile accedere all'articolo per esteso. Al termine di questo processo sono stati selezionati 111 articoli che hanno preso parte allo studio.

4.1. Studi sperimentali

Dagli studi sperimentali, condotti analizzando le prestazioni dei soggetti al simulatore di guida o durante la guida su strada, oppure analizzando una determinata abilità cognitiva necessaria per la guida dell'automobile, emerge che la somministrazione di una singola dose di delta-9 THC comporta in acuto un'influenza negativa su alcune funzioni implicate nella guida. La metanalisi condotta nel 2021 da McCartney D.⁵⁴, esaminando 80 studi primari, ha riportato che la cannabis provoca un'alterazione statisticamente significativa di entità lieve/moderata di alcune prestazioni di guida. Ne sono risultati alterati la *“standard deviation of lane position”* (SDLP), un'unità di misura che definisce la capacità di mantenere correttamente il veicolo all'interno della corsia ed altre abilità cognitive che svolgono un ruolo importante durante la guida, tra queste troviamo: la memoria di lavoro, l'attenzione divisa, l'elaborazione delle informazioni, il monitoraggio delle prestazioni, la coordinazione motoria fine, il tempo di reazione, la capacità di risolvere i conflitti e l'intelligenza fluida. Nonostante gli studi presi in considerazione spesso includessero diverse tipologie di consumatori di cannabis, non solo a scopo terapeutico, è stato complessivamente registrato un minor deterioramento cognitivo nei consumatori abituali di cannabis. Inoltre, va considerato che molti degli studi inclusi in questa metanalisi riguardavano utenti ricreativi. Tuttavia, è stato preso in considerazione anche un esiguo numero di studi su popolazioni di pazienti affetti da: disturbi psicotici, neuropatia diabetica, sindrome di Tourette, disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività, demenza. Da questi studi è emerso che il THC non sembrava influenzare in maniera statisticamente significativa alcune delle

funzioni precedentemente elencate necessarie per la guida. Secondo gli autori questa minore compromissione delle capacità di guida, correlata all'uso medico della cannabis medicinale, sarebbe spiegabile da una corretta prescrizione in termini di dose, modalità e tempi di assunzione e dal miglioramento della sintomatologia clinica che ha motivato la prescrizione stessa (ad esempio il dolore nei pazienti affetti da neuropatia diabetica oppure il miglioramento dell'iperattività/impulsività, della disattenzione e della labilità emotiva nei pazienti affetti da disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività). Una variabilità degli effetti complessivi è stata riportata anche in relazione alla dose e alla via di somministrazione con una durata della compromissione fino a 5 ore a seguito dell'assunzione inalatoria e fino a circa 8 ore dopo l'assunzione orale. Nei due grafici seguenti vengono riassunti i tempi di compromissione delle funzioni cognitive dopo assunzione per via inalatoria (Figura 10, Figura11, Figura 12, Figura 13) e orale (Figura 14, Figura15).

Nei grafici riportati viene utilizzata la *g* di Hedges, una grandezza statistica impiegata per stimare l'entità dell'alterazione psico-fisiologica causata dal delta 9-THC: *g* inferiore a 0,39 indica un effetto lieve, *g* compresa tra 0,40 e 0,79 indica un effetto medio, *g* maggiore di 0,80 indica un effetto intenso⁴.

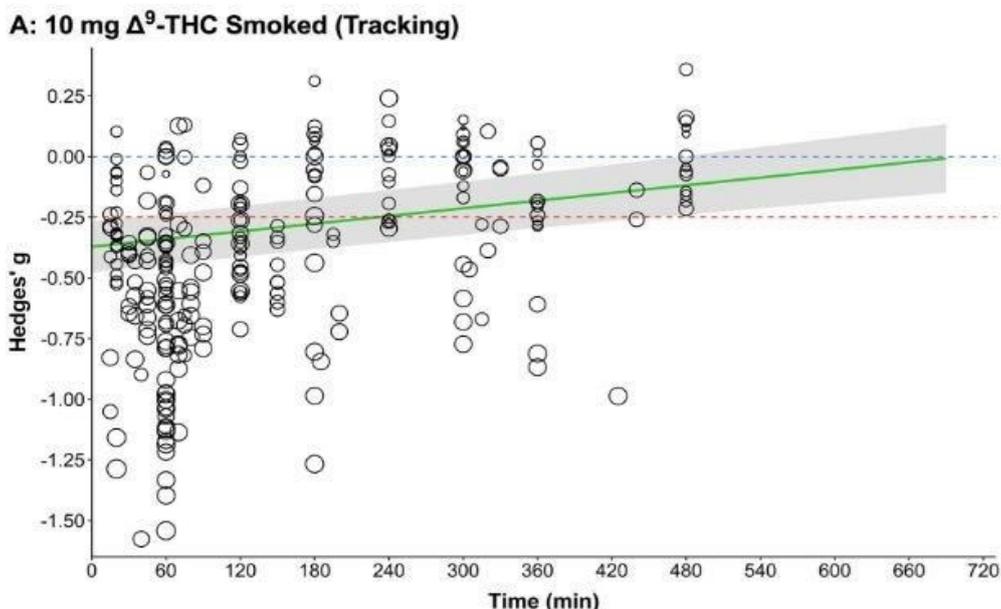


Figura 10. Grafico A, elaborato a seguito dell'inalazione tramite fumo di 10 mg di delta9 -THC. Viene indicato nel grafico la relazione che intercorre tra l'intervallo di tempo post-assunzione e l'effetto *g* (IC al 95%) di Hedges. La linea rossa rappresenta un effetto *g* di Hedges pari a -0,25, valore a cui è stato attribuito un probabile recupero o un danno minimo rilevato. La linea blu rappresenta invece un effetto *g* di Hedges pari a 0 corrispondente ad un totale recupero. Il diametro del cerchio invece corrisponde al peso che ciascuna stima ha dato nel calcolo dell'effetto⁵⁴.

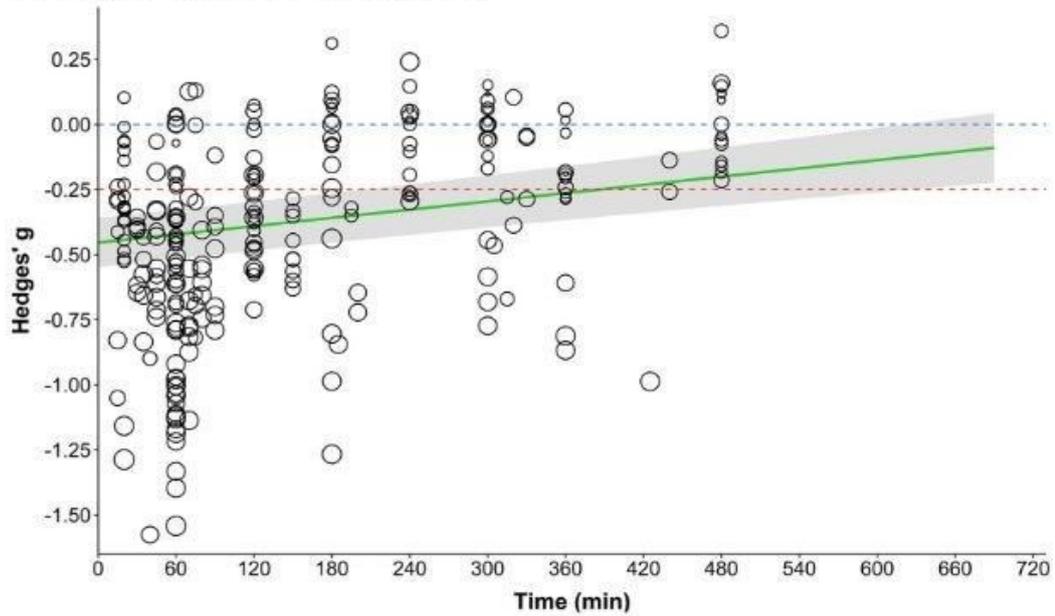
B: 20 mg Δ^9 -THC Smoked (Tracking)

Figura 11. Grafico B, elaborato a seguito dell'inalazione tramite fumo di 20 mg di delta9 –THC. Viene indicato nel grafico la relazione che intercorre tra l'intervallo di tempo post-assunzione e l'effetto g (IC al 95%) di Hedges. La linea rossa rappresenta un effetto g di Hedges pari a -0,25, valore a cui è stato attribuito un probabile recupero o un danno minimo rilevato. La linea blu rappresenta invece un effetto g di Hedges pari a 0 corrispondente ad un totale recupero. Il diametro del cerchio invece corrisponde al peso che ciascuna stima ha dato nel calcolo dell'effetto⁵⁴.

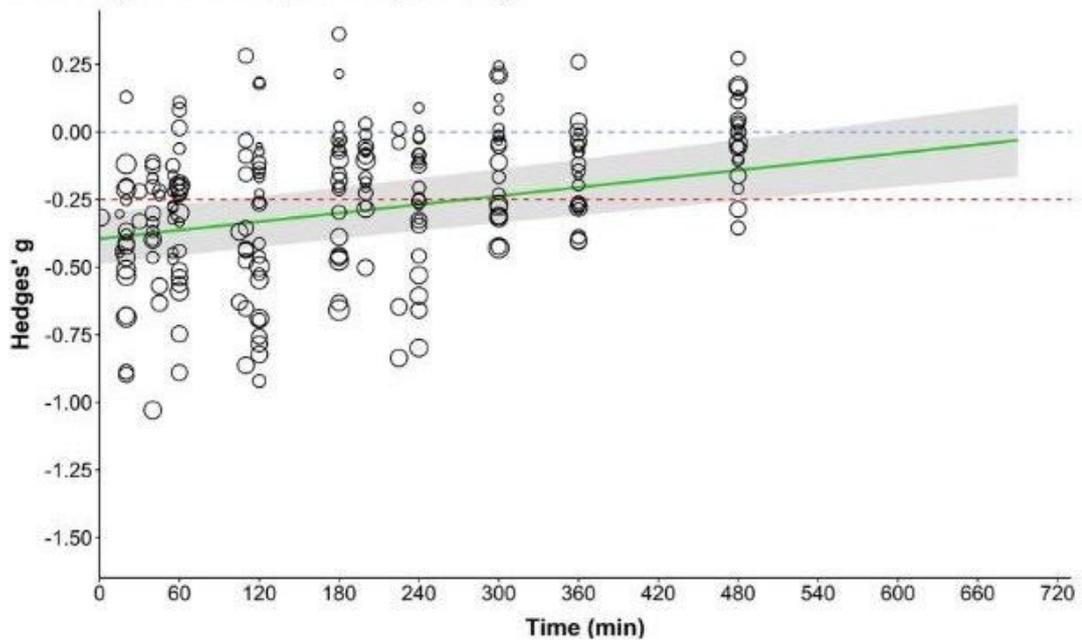
C: 10 mg Δ^9 -THC Vaporised (Tracking)

Figura 12. Grafico C, elaborato a seguito dell'inalazione tramite vaporizzazione di 10 mg di delta9 –THC. Viene indicato nel grafico la relazione che intercorre tra l'intervallo di tempo post-assunzione e l'effetto g (IC al 95%) di Hedges. La linea rossa rappresenta un effetto g di Hedges pari a -0,25, valore a cui è stato attribuito un probabile recupero o un danno minimo rilevato. La linea blu rappresenta invece un effetto g di Hedges pari a 0 corrispondente ad un totale recupero. Il diametro del cerchio invece corrisponde al peso che ciascuna stima ha dato nel calcolo dell'effetto⁵⁴.

D: 20 mg Δ^9 -THC Vaporised (Tracking)

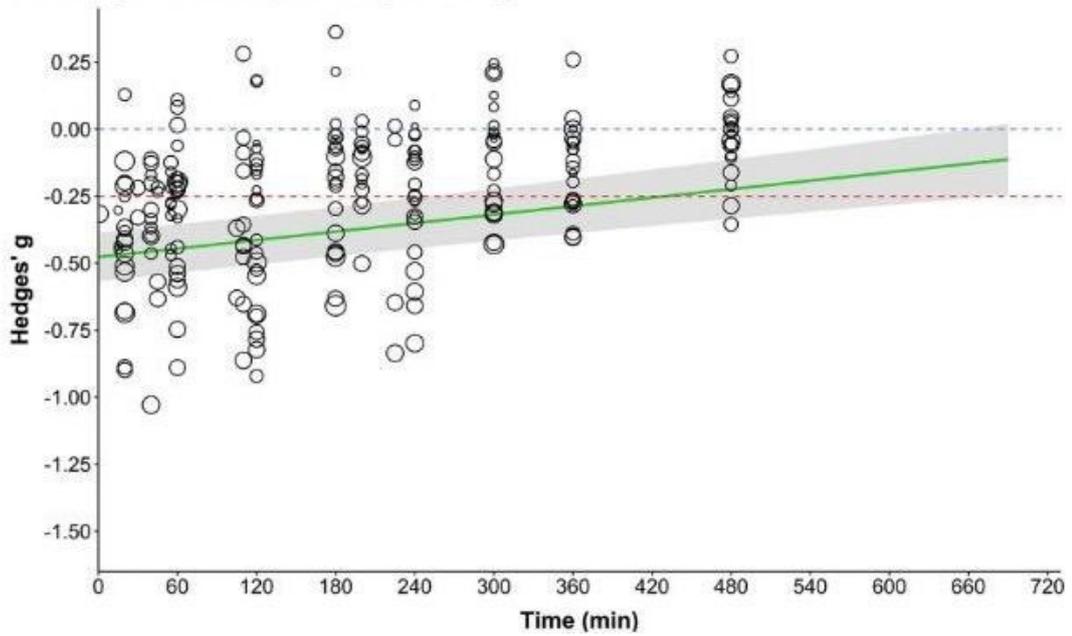


Figura 13. Grafico D, elaborato a seguito di inalazione tramite vaporizzazione di 20 mg di delta9 –THC. Viene indicato nel grafico la relazione che intercorre tra l'intervallo di tempo post-assunzione e l'effetto g (IC al 95%) di Hedges. La linea rossa rappresenta un effetto g di Hedges pari a -0,25, valore a cui è stato attribuito un probabile recupero o un danno minimo rilevato. La linea blu rappresenta invece un effetto g di Hedges pari a 0 corrispondente ad un totale recupero. Il diametro del cerchio invece corrisponde al peso che ciascuna stima ha dato nel calcolo dell'effetto⁵⁴.

A: 10 mg Δ^9 -THC Oral (Tracking)

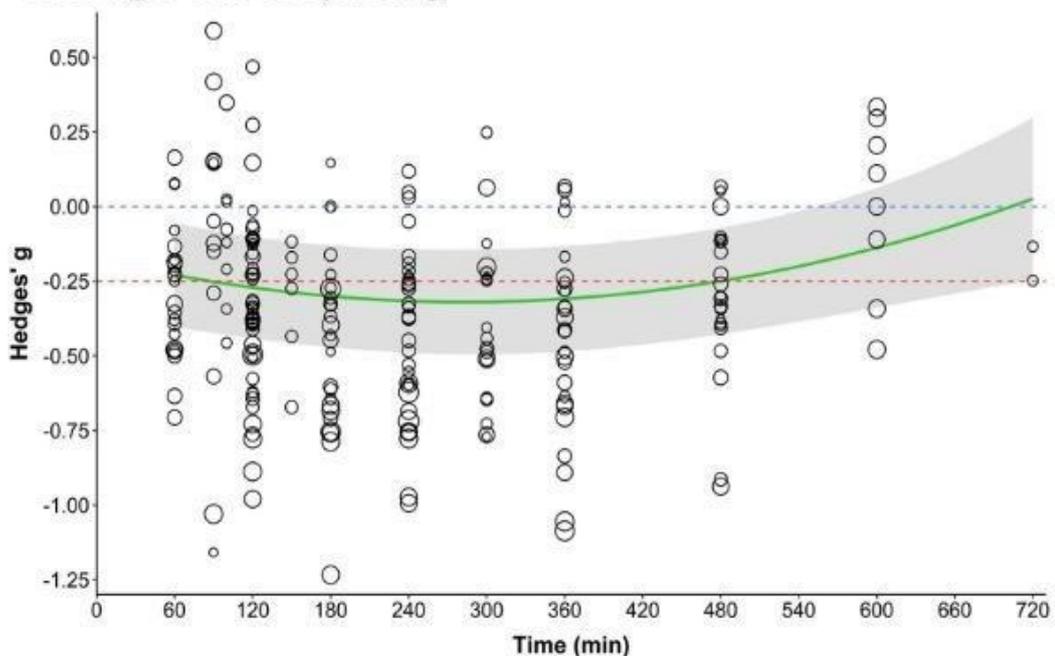


Figura 14. Grafico A elaborato a seguito dell'assunzione per via orale di 10 mg di delta 9-THC. Viene indicato nel grafico la relazione che intercorre tra l'intervallo di tempo post-assunzione e l'effetto g (IC al 95%) di Hedges. La linea rossa rappresenta un effetto g di Hedges pari a -0,25, valore a cui è stato attribuito un probabile recupero o un danno minimo rilevato. La linea blu rappresenta invece un effetto g di Hedges pari a 0 corrispondente ad un totale recupero. Il diametro del cerchio invece corrisponde al peso che ciascuna stima ha dato nel calcolo dell'effetto⁵⁴.

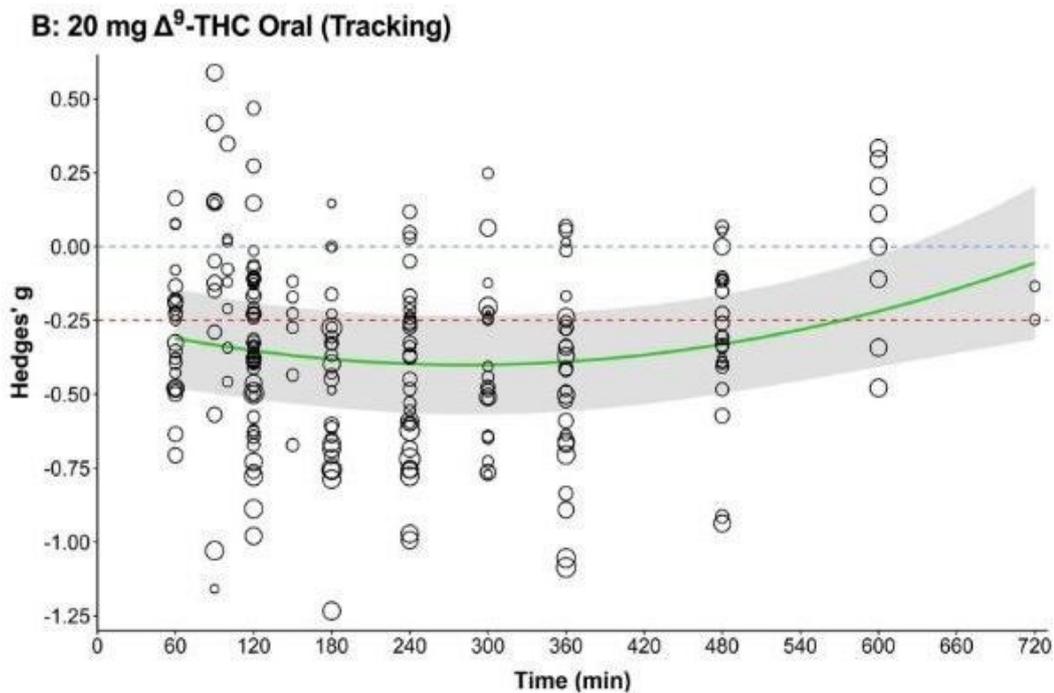


Figura 15. Grafico B elaborato a seguito dell'assunzione per via orale di 20 mg di delta 9-THC. Viene indicato nel grafico la relazione che intercorre tra l'intervallo di tempo post-assunzione e l'effetto g (IC al 95%) di Hedges. La linea rossa rappresenta un effetto g di Hedges pari a $-0,25$, valore a cui è stato attribuito un probabile recupero o un danno minimo rilevato. La linea blu rappresenta invece un effetto g di Hedges pari a 0 corrispondente ad un totale recupero. Il diametro del cerchio invece corrisponde al peso che ciascuna stima ha dato nel calcolo dell'effetto⁵⁴.

È stato poi condotto da Marcotte T.D. et al.⁶⁷ uno studio clinico al simulatore di guida prendendo in considerazione consumatori regolari di cannabis. I parametri presi in considerazione erano l'SDLP, la capacità di mantenere una data velocità e la risposta a compiti di attenzione divisa, dell'insieme di questi tre parametri è stata elaborata un'unica variabile, il “*compositive drive score*” (CDS). Complessivamente sono state riportate prestazioni peggiori dopo l'inalazione di cannabis contenente THC rispetto al placebo. Queste alterazioni sono andate incontro ad un miglioramento con il passare del tempo manifestandosi fino a 4 ore e mezza dopo l'assunzione. Un altro studio condotto mediante l'app “*DRiving Under the Influence of Drug*” (DRUID), che esplora i domini psicomotori e cognitivi influenzati dalla cannabis, ha riportato anche nei consumatori regolari una compromissione limitata alla prima ora dopo l'assunzione per via inalatoria di cannabis⁶⁸. Un altro studio al simulatore di guida condotto da Brooks-Russell A. et al.⁶⁹ ha preso in considerazione i non consumatori, i consumatori occasionali e quelli abituali di cannabis. Nei consumatori quotidiani e nei non consumatori è stata riscontrata una variazione moderata dell'SDLP statisticamente non significativa rispetto al basale dopo l'assunzione. D'altro canto, nei consumatori

quotidiani, è stata osservata una diminuzione statisticamente significativa della velocità di guida adottata dal soggetto. Di seguito vengono riportati i grafici che riassumono i risultati dello studio (Figura 16, Figura 17, Figura 18, Figura 19).

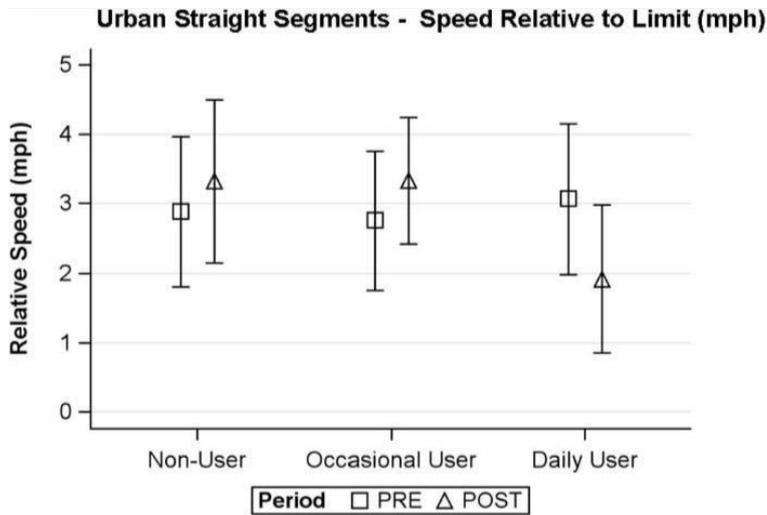


Figura 16. Grafico che riporta dati relativi alla variazione della velocità in un tratto di strada rettilineo prima (sigla "PRE") e dopo (sigla "POST") l'assunzione di cannabis. Con "Non-User" si intendono i non consumatori, "Occasional User" si riferisce ai consumatori occasionali e "Daily User" è riferito ai consumatori quotidiani. Le caselle rappresentano la media (valore intermedio compreso tra l'estremo superiore e l'estremo inferiore nell'insieme dei valori considerati), le barre di errore invece rappresentano gli intervalli di confidenza fissati al 95% (intervallo di valori entro cui si stima che cada, con un buon livello di probabilità, il valore vero della popolazione)⁶⁹.

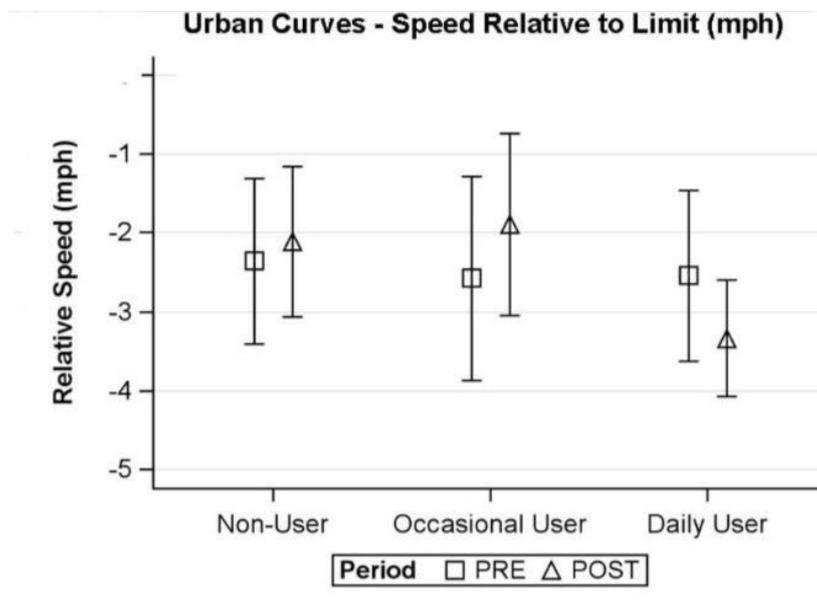


Figura 17. Grafico che riporta dati relativi alla variazione della velocità in curva prima (sigla "PRE") e dopo (sigla "POST") l'assunzione di cannabis. Con "Non-User" si intendono i non consumatori, "Occasional User" si riferisce ai consumatori occasionali e "Daily User" è riferito ai consumatori quotidiani. Le caselle rappresentano la media (valore intermedio compreso tra l'estremo superiore e l'estremo inferiore nell'insieme dei valori considerati), le barre di errore invece rappresentano gli intervalli di confidenza fissati al 95% (intervallo di valori entro cui si stima che cada, con un buon livello di probabilità, il valore vero della popolazione)⁶⁹.

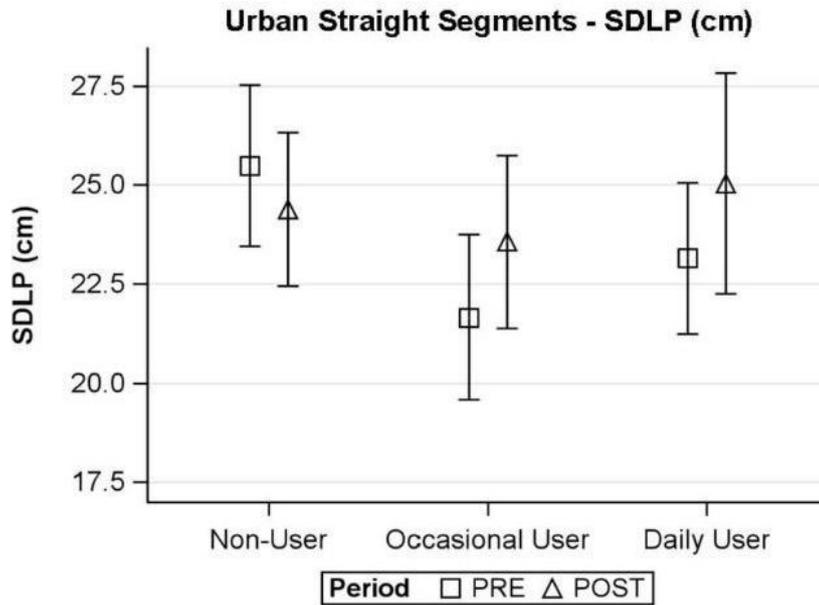


Figura 18. Grafico che riporta dati relativi alla variazione dell'SDLP in un tratto di strada rettilinea prima (sigla "PRE") e dopo (sigla "POST") l'assunzione di cannabis. Con "Non-User" si intendono i non consumatori, "Occasional User" si riferisce ai consumatori occasionali e "Daily User" è riferito ai consumatori quotidiani. Le caselle rappresentano la media (valore intermedio compreso tra l'estremo superiore e l'estremo inferiore nell'insieme dei valori considerati), le barre di errore invece rappresentano gli intervalli di confidenza fissati al 95% (intervallo di valori entro cui si stima che cada, con un buon livello di probabilità, il valore vero della popolazione)⁶⁹.

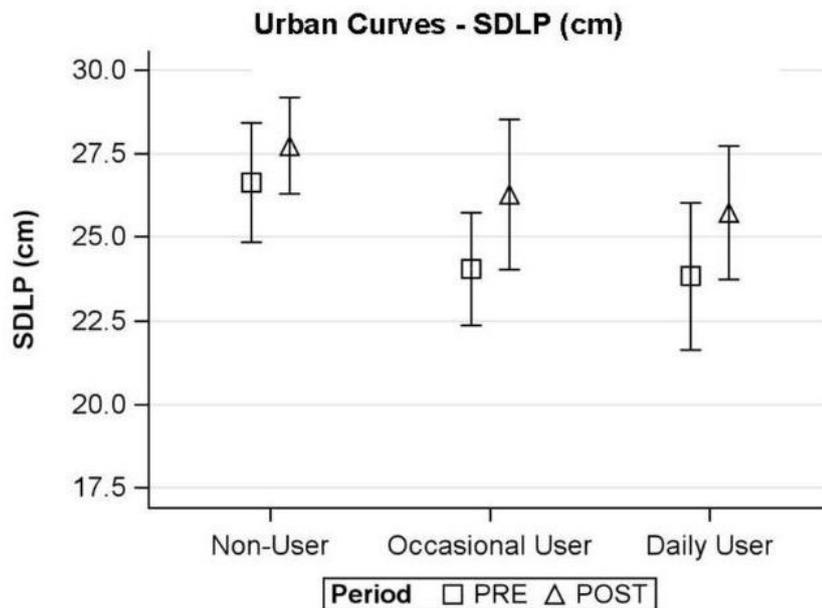


Figura 19. Grafico che riporta dati relativi alla variazione dell'SDLP in curva prima (sigla "PRE") e dopo (sigla "POST") l'assunzione di cannabis. Con "Non-User" si intendono i non consumatori, "Occasional User" si riferisce ai consumatori occasionali e "Daily User" è riferito ai consumatori quotidiani. Le caselle rappresentano la media (valore intermedio compreso tra l'estremo superiore e l'estremo inferiore nell'insieme dei valori considerati), le barre di errore invece rappresentano gli intervalli di confidenza fissati al 95% (intervallo di valori entro cui si stima che cada, con un buon livello di probabilità, il valore vero della popolazione)⁶⁹.

Queste variazioni del comportamento sono state osservate anche da altri autori mediante studi eseguiti su strada e al simulatore di guida. Questi hanno riscontrato delle sostanziali modifiche nel comportamento di guida dei soggetti che potenzialmente potrebbero attenuare il rischio di incidente associato agli effetti della cannabis suggerendo una sorta di autoconsapevolezza del proprio stato psico-fisico da parte del consumatore^{62,63}. Questo risultato è stato riportato anche in altri studi dove viene evidenziato che il soggetto tende a riconoscere il proprio deficit adottando dei comportamenti compensatori: guida più lentamente, mantiene una maggior distanza di sicurezza e riduce i tentativi di sorpasso⁷⁰⁻⁷². Tutto ciò è stato confermato anche dallo studio condotto da Marcotte T.D. dove è stato riportato che il soggetto si autovalutava inadatto alla guida per la prima ora e mezza successiva all'assunzione⁶⁷. Tuttavia, dopo questo tempo, sempre più partecipanti si sentivano sicuri nel mettersi alla guida nonostante i dati al simulatore continuassero ad indicare una diminuzione delle prestazioni. Vale comunque la pena ricordare che questa eventuale adozione di comportamenti compensatori contrasta nettamente con quanto si osserva nella guida di un soggetto sotto l'influenza dell'alcol, in questo caso il soggetto sottostima il proprio deficit e adotta comportamenti più rischiosi⁷².

4.2. Studi epidemiologici

Gli studi epidemiologici non hanno fornito dati che permettano di correlare, in modo certo, l'assunzione di cannabis con un aumentato rischio di incidente stradale^{73,74}. Una revisione della letteratura condotta da Rogeberg ed Elvik, dopo aver corretto i fattori confondenti, ha evidenziato un aumento definito basso/moderato, del rischio di incidente stradale associato al consumo di cannabis (OR compreso tra 1.22 e 1.36)⁷⁵. Risultati simili sono stati osservati anche in altre recenti metanalisi^{76,77}, risultando peraltro discordanti da quelli riportati in precedenti metanalisi che non tenevano però in considerazione fattori confondenti quali: il sesso, l'età, l'assunzione concomitante di alcol e altre droghe⁷⁵. È noto, infatti, che gli effetti psicotropi della cannabis aumentano con il concomitante

consumo di altre sostanze psicotrope⁷⁸ con un maggior rischio di incidente stradale⁷⁹.

Altri studi hanno analizzato come variava la prevalenza di conducenti feriti a morte risultati positivi al THC^{66,80}. Va evidenziato che a livello ematico è possibile rilevare il THC ed i suoi metaboliti attivi fino a 72 ore dall'ultima assunzione, mentre metaboliti inattivi possono essere rilevati fino a 7 giorni dopo l'ultima assunzione⁸¹ specie in consumatori abituali e, come indicato da altri autori, risultare positivi alla cannabis non implica necessariamente una compromissione delle funzioni cognitive⁸².

Infine, un recente studio statunitense⁸³ ha esaminato la relazione che intercorre tra il numero di vittime di incidenti stradali e gli stati che hanno adottato leggi permissive nei confronti dell'uso di marijuana. È stata fatta una distinzione tra il rischio di incidente stradale correlato all'adozione di leggi che consentono l'uso medicinale di cannabis e il rischio correlato invece a leggi che consentono l'uso ricreativo di cannabis. Sono stati analizzati i dati dal 1985 al 2019 e ne è emerso che l'adozione di leggi a favore del consumo di marijuana per fini ricreativi non ha modificato in modo statisticamente significativo il numero di vittime di incidenti stradali. Più sorprendenti ancora sono i dati conseguenti all'adozione delle leggi che hanno consentito l'utilizzo di cannabis medica, indicanti una diminuzione del numero delle vittime di incidenti stradali. Quest'ultimo dato conferma quanto già osservato nello studio di Cook et al. dove erano stati raccolti dati dal 2010 al 2017⁸⁴.

4.3. Caratteristiche della popolazione di pazienti in terapia con cannabis

Come precedentemente riportato lo studio condotto da McCartney⁵⁴ non ha riportato un deterioramento statisticamente significativo delle funzioni cognitive implicate nella guida nei pazienti in terapia con cannabis suggerendo diversi fattori alla base di questo fenomeno. Entrando quindi nel merito di questi fattori si nota che quando un soggetto intraprende questa terapia è supervisionato dal medico e uno degli obiettivi del trattamento è quello di ottenere il massimo effetto terapeutico minimizzando gli effetti collaterali (compresi gli effetti psicotropi). Si inizia la terapia alla dose più bassa possibile, in grado di controllare

i sintomi evitando effetti collaterali, la si modula poi alla ricerca dell'obiettivo terapeutico (procedura indicata con il termine di *titolazione*) tenendo in conto anche l'eventuale sviluppo di una tolleranza che potrebbe richiedere ulteriori aggiustamenti della posologia.⁸⁵ Tutto ciò è in netto contrasto con quanto si osserva nell'utente ricreativo, il quale, con l'assunzione ricerca deliberatamente l'effetto psicotropo.⁵³ Guidare sotto l'effetto di cannabis è anche un comportamento adottato prevalentemente dalla sottopopolazione di giovani maschi adulti i quali, indipendentemente dall'aver assunto cannabis o meno, tendono a compiere scelte che si associano ad un maggior rischio di incidente stradale^{75,86-88}. La popolazione in terapia con cannabis medica presenta caratteristiche diverse, infatti la maggior parte dei pazienti in terapia con cannabis, di età superiore ai cinquant'anni non ricerca l'effetto psicotropo⁸⁹. I guidatori anziani, a maggior ragione se presentano problematiche fisiche per le quali assumono cannabinoidi, tendono a guidare meno, prevalentemente durante il giorno, in luoghi che conoscono bene, senza assumere alcol o altre sostanze psicotrope, di conseguenza si espongono ad un minor rischio di incidente rispetto alla popolazione più giovane^{90,91}.

È poi interessante considerare che la cannabis potrebbe essere un valido sostituto di altri farmaci con effetti compromettenti la guida^{92,93}: benzodiazepine ed oppiacei, associati ad un aumentato rischio di incidente stradale (valori di OR compresi tra 1.65 e 2.30 per le benzodiazepine⁷⁶ e OR di 2.29 per gli oppiacei⁹⁴). Uno studio ha infatti evidenziato che il 45% dei pazienti in terapia con benzodiazepine ha cessato l'uso di questo farmaco dopo sei mesi dall'inizio di una terapia con cannabis⁹². Altri autori hanno anche riscontrato un'ampia riduzione dell'uso di oppiacei da parte di pazienti in terapia per dolore cronico, dopo l'inizio di una terapia con cannabis⁹³.

Inoltre, studi compiuti sul Sativex, farmaco registrato per uso in pazienti affetti da sclerosi multipla, contenente uguali proporzioni di THC e CBD, non hanno riscontrato un aumento del rischio di incidente stradale, suggerendo che il miglioramento della condizione clinica data dal farmaco possa mitigare, direttamente o indirettamente, l'effetto negativo sulla guida automobilistica⁹⁵⁻⁹⁷.

Esistono poi risultati che mostrano come, con il passare del tempo, nei consumatori regolari si sviluppi una tolleranza agli effetti acuti della cannabis. In

questi soggetti si osserva un minor deficit cognitivo in alcuni domini implicati nella guida, quali: l'attenzione divisa e la percezione del tempo^{54,98}. Sono disponibili evidenze che mostrano come lo sviluppo della tolleranza segua le leggi della farmacodinamica. La tolleranza agli effetti psicotropi risulterebbe da cambiamenti nel metabolismo dei cannabinoidi e da modifiche neuroadattative cerebrali a seguito della ripetuta esposizione al farmaco, solo secondariamente da una modifica cosciente del comportamento, adottata dall'utente per compensare gli effetti avversi⁹⁹. Dati aggiuntivi a riguardo confermerebbero lo sviluppo di una tolleranza nei domini riguardanti il controllo psicomotorio e l'attenzione divisa ma non per altri domini implicati nella guida^{100,101}. Lo sviluppo della tolleranza è stato osservato anche nella metanalisi precedentemente considerata riportando un profilo di menomazione minore nei consumatori abituali⁵⁴.

4.4. Rilevamento a bordo strada e limiti di per sé

Grande capitolo non privo di problematiche è il rilevamento a bordo strada dei conducenti che potrebbero trovarsi sotto influenza di cannabis^{102,103}. Esistono dei test somministrabili in loco dagli agenti di polizia nel momento in cui sussiste il sospetto che il conducente fermato si trovi in uno stato alterato di coscienza¹⁰⁴. Tuttavia, è importante notare che questi test sono stati originariamente sviluppati per individuare l'assunzione di alcol e la loro efficacia per valutare il deficit dato dalla cannabis non è nota. Entrando più nel dettaglio, gli elementi che comunemente identificano correttamente i conducenti sotto l'effetto dell'alcol sono: la misurazione dell'oscillazione posturale, il nistagmo, la camminata sul tallone e la ripetizione corretta di una frase. Alcuni di questi elementi, se non tutti, sono minimamente compromessi nell'intossicazione acuta da cannabis⁷². Inoltre, anche il personale esperto nel riconoscimento della fenomenologia causata dall'assunzione di sostanze capaci di modificare la performance psico-fisica, i *“drug recognition expert”* (DRE), affidabili nell'identificare i conducenti alterati dall'alcol, riscontrano problemi nell'identificare i soggetti alterati dalla cannabis^{105,106}.

È oggi disponibile un dispositivo denominato *“etilometro THC”* attualmente in fase di prova e convalida sul campo. Questo dispositivo rileva il THC nel vapore

acqueo espirato fino a due o tre ore dall'ultima assunzione. Si tratterebbe di una tecnologia ultrasensibile in grado di rilevare il THC in concentrazioni di picogrammi nel respiro¹⁰⁴. Tuttavia, questa misurazione ci informa se il soggetto ha assunto cannabis o meno mentre non ci da informazioni sull'eventuale compromissione cognitiva del conducente. In questo senso sono interessanti i risultati dello studio di M. Gilman in cui si è valutata la capacità della “*functional near-infrared spectroscopy*” (fNIRS), la spettroscopia funzionale nel vicino infrarosso, di rilevare gli individui compromessi dal THC. Studi di neuroimaging hanno dimostrato che l'esposizione acuta al THC attiva i circuiti di ricompensa fronto-striatale inclusa la “*medial prefrontal cortex*” (PFC), la corteccia prefrontale mediale, e la somministrazione acuta di THC aumenta la perfusione nelle aree prefrontali. La fNIRS è una metodica applicabile su strada, poco invasiva e poco costosa che consente di indagare l'attivazione della PFC valutando la variazione dell'emoglobina ossigenata in tale area. I risultati dello studio suggeriscono che l'attivazione della PFC, valutata mediante fNIRS durante lo svolgimento di un compito coinvolgente la memoria di lavoro, potrebbe essere un buon marker per valutare la compromissione data dall'intossicazione acuta da THC, piuttosto della recente esposizione ad una dose di THC che non ha comportato una compromissione o l'esposizione cronica al THC. Va però ricordato che questo tipico pattern di alterazioni si riscontra anche in pazienti affetti da schizofrenia e nei loro fratelli. Inoltre, ci sono studi in corso atti ad escludere che questo pattern di compromissione non si verifichi anche a seguito dell'assunzione di alcol, della privazione di sonno o a seguito di altri fattori concomitanti¹⁰⁶. Interessanti sono anche i risultati, precedentemente riportati, ottenuti mediante l'impiego dell'app DRUID, quest'applicazione potrebbe costituire un metodo rapido e facile da somministrare, per valutare la compromissione da cannabis nell'arco della prima ora dall'assunzione⁶⁸.

Al fine quindi di risolvere il problema della guida sotto l'effetto di cannabis diversi stati degli USA hanno optato per adottare dei “*limiti di per sé*”. Questi limiti si basano sull'identificazione di un valore soglia di THC ematico sopra il quale il conducente può essere definito compromesso dalla cannabis con un buon grado di sicurezza¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Queste leggi variano molto da stato a stato. Tredici stati vietano la guida con qualsiasi quantità rilevabile di THC plasmatico mentre alcuni stati indicano una soglia di THC ematico al di sotto della quale la guida è

consentita. Anche il cutoff dei valori varia da stato a stato: Colorado, Montana, Illinois e Washington hanno fissato il limite legale a 5 ng/mL di THC ematico; in Nevada e in Ohio il limite è fissato a 2 ng/mL¹⁰⁹. Tuttavia, più ricercatori hanno espresso i loro dubbi sulla validità dei “*limiti di per sé*”^{74,110,111}. Nel rapporto del 2019 pubblicato dal *Congressional Research Service*, un ente che lavora per il Congresso degli USA fornendo ricerche e analisi obiettive ai membri della Camera e del Senato, viene indicato che gli studi di ricerca non sono stati in grado di correlare in modo definitivo la dose di cannabis consumata o la concentrazione ematica di THC nel corpo con i livelli di compromissione associati al consumo⁷⁴. Anche un altro studio ha concluso che, in virtù della marcata variabilità inter e intra-individuale della farmacocinetica del THC, le concentrazioni di THC nel sangue e nei fluidi orali (a differenza di quanto si osserva per le concentrazioni di alcol) non forniscono informazioni dirimenti circa il momento di assunzione e la dose di cannabis consumata, né tanto meno sul grado di compromissione¹¹¹. Altri ricercatori hanno anche osservato che l’assunzione di cannabis per via inalatoria, è stata associata a concentrazioni ematiche di THC più elevate senza peraltro risultare in prestazioni peggiori nella guida, coerentemente a quanto osservato in merito allo sviluppo della tolleranza comportamentale⁶⁷. Gli autori, quindi, suggeriscono che i “*limiti di per sé*” non rappresentano uno strumento specifico e sensibile per identificare i conducenti compromessi dalla cannabis^{67,111}.

5. DISCUSSIONE

Gli studi sperimentali eseguiti su consumatori cronici di cannabinoidi non hanno fornito informazioni definitive circa entità e durata della compromissione della performance psico-fisica. Mentre alcuni autori hanno riportato prestazioni di guida peggiori dopo l'assunzione di cannabis^{54,67,68}, altri non hanno riscontrato un'alterazione statisticamente significativa di tali prestazioni, riportando invece l'adozione di comportamenti atti a compensare il deficit⁶⁹. Inoltre, anche quando è emersa tale compromissione, gli studi sono discordanti circa la sua durata, con importanti variazioni anche all'interno degli stessi studi. Ad esempio, prendendo in considerazione la via inalatoria di assunzione dei cannabinoidi, McCartney ha riportato una durata dell'effetto psicotropo compresa tra 3 e 7 ore⁵⁴, Marcotte invece, da 3 ore e 30 minuti a 4 ore e 30 minuti⁶⁷, infine i risultati ottenuti nello studio con l'app DRUID indicano una durata di appena un'ora⁶⁸. Queste variazioni potrebbero essere dovute alle diverse caratteristiche della cannabis assunta, di consumo, di inalazione e/o ai diversi metodi con cui questi studi sono stati condotti. Prendendo in considerazione gli studi epidemiologici si nota che alcuni autori hanno riportato un aumento medio/basso del rischio di incidente, tuttavia senza fare le dovute distinzioni tra consumatori ricreativi e pazienti⁷⁵. Altri autori invece, indagando l'effetto sulla sicurezza stradale delle normative che hanno consentito l'impiego di cannabis medicinale, riportano come l'adozione di queste norme sia seguita da una diminuzione del numero di incidenti^{83,84}. Sono stati quindi identificati dei fattori capaci potenzialmente di diminuire il rischio di incidente per il paziente in terapia con cannabinoidi. Tra questi troviamo: l'assunzione della sostanza secondo corrette istruzioni mediche⁸⁵, l'età mediamente più avanzata del paziente⁸⁹ che sembra implicare una guida meno frequente e più prudente^{90,91}, lo sviluppo di tolleranza verso determinati effetti acuti della cannabis^{54,98}, il miglioramento della sintomatologia a seguito della terapia⁹⁵⁻⁹⁷, la cessazione dell'utilizzo di altri farmaci concomitanti pure legati ad aumento del rischio di incidente^{76,92-94}.

Va evidenziato un limite importante della presente revisione: i risultati riportati derivano da studi condotti su consumatori ricreativi, abituali, sani, a volte consumatori anche di altre sostanze psicotrope. Sono stati invece esclusi gli studi eseguiti su consumatori occasionali. Questo bias è dovuto alla mancanza di studi riguardanti gli effetti sulla guida, condotti su popolazioni di pazienti in terapia con

cannabinoidi. Ne consegue che i risultati qui presentati non possono essere efficacemente traslati alla popolazione dei pazienti.

In futuro sarà opportuno condurre studi che prendano in considerazione i pazienti al fine di confermare o smentire i risultati fin qui disponibili. Finché non ci saranno indicazioni più specifiche a riguardo, potrebbe essere buona norma istruire il paziente ad astenersi dalla guida per almeno 5 ore dopo assunzione inalatoria⁶⁷ e per almeno 8 ore a seguito dell'assunzione orale di cannabinoidi psicotropi⁵⁴.

Altro capitolo importante riguarda l'identificazione a bordo strada dei conducenti alterati dalla cannabis. Va considerato che i test attualmente somministrati in loco per identificare i conducenti alterati dalla cannabis, non si sono dimostrati utili nel raggiungere lo scopo desiderato. Questo è verosimilmente dovuto al fatto che sono stati sviluppati per identificare i soggetti compromessi dall'alcol⁷². Studi futuri potrebbero quindi concentrarsi nel definire il profilo di menomazione dato dall'assunzione di cannabis, al fine di sviluppare dei test sensibili. Inoltre, è noto che la positività al THC non implica necessariamente una compromissione della performance psico-fisica⁸², ne consegue che i prossimi studi dovrebbero concentrarsi nello sviluppare strumenti atti a identificare la disfunzione cognitiva piuttosto che la positività alla molecola. L'impiego di un dispositivo capace di rilevare il THC ematico, potrebbe permettere l'identificazione a bordo strada dei soggetti positivi alla molecola, ma senza dare informazioni sul grado di compromissione del soggetto. Potrebbe essere interessante approfondire i risultati, già di per sé promettenti, ottenuti dall'utilizzo della fNRIS, strumento che indaga il pattern di alterazioni della perfusione cerebrale associato all'effetto del THC sul sistema nervoso centrale. Va però considerato che alterazioni simili si riscontrano anche in pazienti affetti da patologie psichiatriche¹⁰⁶. Ne consegue che l'impiego dei "limiti di per sé", basati esclusivamente sul rilevamento dei livelli ematici di THC, potrebbe essere fuorviante.^{67,111}

6. CONCLUSIONI

Gli studi disponibili non permettono di trarre conclusioni sostenute da evidenze scientifiche circa l'argomento preso in esame.

Resta perciò completamente irrisolto, anche perché poco studiato il problema relativo ai pazienti in terapia con cannabinoidi che rappresentano una popolazione con caratteristiche diverse rispetto a quella dei consumatori ludici.

Mancano completamente raccomandazioni e linee guida utili a guidare il comportamento di operatori sanitari e pazienti coinvolti nell'impiego della Cannabis medicinale. Tale problematica è comunque condivisa con altre terapie mediche, specialmente di estrazione neurologico-psichiatrica.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Kuddus M., Ginawi I., Al-Hazimi A., "CANNABIS SATIVA: AN ANCIENT WILD EDIBLE PLANT OF INDIA". *Emirates Journal of Food & Agriculture*. 2013; 25(10)736-745. doi:10.9755/ejfa.v25i10.16400.
2. Zuardi A.W., "History of cannabis as a medicine: a review". *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2006; 28:153-157. doi:10.1590/S1516-44462006000200015.
3. Bonini S.A., Premoli M., Tambaro S., et al., "Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history", *Journal of Ethnopharmacology* 2018; 227:300-315, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>.
4. Pertwee R.G. "Cannabinoid pharmacology: the first 66 years". *British Journal of Pharmacology*. 2009; Vol. 147(Suppl 1):S163-S171. doi:10.1038/sj.bjp.0706406.
5. Gaoni Y., Mechoulam R., "Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish". *Journal of the American Chemical Society*. 1964; 86(8):1646-1647. doi:10.1021/ja01062a046.
6. Devane W.A., Dysarz F.A., Johnson M.R., et al., "Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain". *Molecular Pharmacology*. 1988; 34(5):605-613. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2848184/>.
7. Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., et al., "Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA". *Nature*. 1990; 346(6284):561-564. doi:10.1038/346561a0.

8. Martin B.R., Mechoulam R., Razdan R.K., "Discovery and characterization of endogenous cannabinoids". *Life Sciences*. 1999; 65(6-7):573-595. doi:10.1016/s0024-3205(99)00281-7.
9. Morales P., Hurst D.P., Reggio P.H., "Molecular Targets of the Phytocannabinoids-A Complex Picture". *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. 2017; 103:103-131. doi:10.1007/978-3-319-45541-9_4.
10. Mechoulam R., Kogan N.M., "The chemistry of endocannabinoids". *Journal of endocrinological investigation* 2006; 29(3):3-14.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16751705/>
11. Carlton E. Mahmoud A. Edward G. "Constituents of Cannabis sativa L. XVII. A Review of the Natural Constituents" *Journal of Natural Products* 1980; 43(2):169-234. doi:10.1021/np50008a001.
12. Lowe H., Steele B., Bryant J., et al. "Non-Cannabinoid Metabolites of Cannabis sativa L. with Therapeutic Potential". *Plants (Basel)*. 2021; 10(2):400. doi:10.3390/plants10020400.
13. Obonga W., Omeje E.O., Okeke N.C., et al., "Some physical properties of novel Cannabis suppositories formulated with theobroma oil". *African journal of pharmacy and pharmacology* 2014; 8:1127-1131 doi:10.5897/AJPP2014.4051
14. Pertwee R.G., "The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin". *British Journal of Pharmacology*. 2008; 153(2):199-215. doi:10.1038/sj.bjp.0707442.
15. Barann M., Molderings G., Brüss M., et al., "Direct inhibition by cannabinoids of human 5-HT_{3A} receptors: probable involvement of an allosteric

modulatory site". *British Journal of Pharmacology*. Nov 2002; 137(5):589-596.

doi:10.1038/sj.bjp.0704829.

16. Shi B., Yang R., Wang X., et al., "Inhibition of 5-HT(3) receptors-activated currents by cannabinoids in rat trigeminal ganglion neurons". *Journal of Huazhong University of Science and Technology*. 2012; 32(2):265-271.

doi:10.1007/s11596-012-0047-1.

17. Kathmann M., Flau K., Redmer A., et al., "Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors". *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2006; 372(5):354-361. doi:10.1007/s00210-006-0033-x.

18. O'Sullivan S.E., Kendall D.A., Randall M.D., "Further characterization of the time-dependent vascular effects of delta9-tetrahydrocannabinol". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006; 317(1):428-438.

doi:10.1124/jpet.105.095828.

19. Vara D., Morell C., Rodríguez-Henche N., et al., "Involvement of PPAR γ in the antitumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma". *Cell Death & Disease*. 2013; 4(5):e618. doi:10.1038/cddis.2013.141.

20. Gęgotek A., Atalay S., Rogowska-Wrzesinska A., et al., "The Effect of Cannabidiol on UV-Induced Changes in Intracellular Signaling of 3D-Cultured Skin Keratinocytes". *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22:1501

doi: 10.3390/ijms22031501.

21. Mechoulam R., Peters M., Murillo-Rodriguez E., et al., "Cannabidiol--recent advances". *Chemistry & Biodiversity*. 2007; 4(8):1678-1692.

doi:10.1002/cbdv.200790147.

22. Pertwee R.G., Ross R.A., Craib S.J., et al., "(-)-Cannabidiol antagonizes cannabinoid receptor agonists and noradrenaline in the mouse vas deferens". *European Journal of Pharmacology*. 2002; 456(1-3):99-106. doi:10.1016/s0014-2999(02)02624-9.
23. Thomas A., Baillie G.L., Phillips A.M., et al., "Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro". *British Journal of Pharmacology*. 2007; 150(5):613-623. doi:10.1038/sj.bjp.0707133.
24. Morales P., Goya P., Jagerovic N., et al., "Allosteric Modulators of the CB1 Cannabinoid Receptor: A Structural Update Review". *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2016; 1(1):22-30. doi:10.1089/can.2015.0005.
25. Russo E.B., Burnett A., Hall B., et al., "Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1a receptors". *Neurochemical Research*. 2005; 30(8):1037-1043. doi:10.1007/s11064-005-6978-1.
26. Yang K.H., Galadari S., Isaev D., et al., "The nonpsychoactive cannabinoid cannabidiol inhibits 5-hydroxytryptamine3A receptor-mediated currents in *Xenopus laevis* oocytes". *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2010; 333(2):547-554. doi:10.1124/jpet.109.162594.
27. Gonca E., Darıcı F., "The effect of cannabidiol on ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias: the role of adenosine A1 receptors". *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2015; 20(1):76-83. doi:10.1177/1074248414532013.

28. O'Sullivan S.E., Sun Y., Bennett A.J., et al., "Time-dependent vascular actions of cannabidiol in the rat aorta". *European Journal of Pharmacology*. 2009; 612(1-3):61-68. doi:10.1016/j.ejphar.2009.03.010.
29. Scuderi C., Steardo L., Esposito G., "Cannabidiol promotes amyloid precursor protein ubiquitination and reduction of beta amyloid expression in SHSY5YAPP+ cells through PPAR γ involvement". *Phytotherapy Research PTR*. 2013; 28(7):1007-1013. doi:10.1002/ptr.5095.
30. Ahrens J., Demir R., Leuwer M., et al., "The nonpsychotropic cannabinoid cannabidiol modulates and directly activates alpha-1 and alpha-1-Beta glycine receptor function". *Pharmacology*. 2009; 83(4):217-222. doi:10.1159/000201556.
31. Xiong W., Cui T., Cheng K., et al., "Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting $\alpha 3$ glycine receptors". *The Journal of Experimental Medicine*. 2012; 209(6):1121-1134. doi:10.1084/jem.20120242.
32. Bakas T., van Nieuwenhuijzen P.S., Devenish S.O., et al., "The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABAA receptors". *Pharmacological Research*. 2017; 119:358-370. doi:10.1016/j.phrs.2017.02.022.
33. Lu H.C., Mackie K., "An introduction to the endogenous cannabinoid system". *Biological Psychiatry*. 2016; 79(7):516-525. doi:10.1016/j.biopsych.2015.07.028.
34. Ramos J., Cruz V.L., Martínez-Salazar J., et al., "Dissimilar interaction of CB1/CB2 with lipid bilayers as revealed by molecular dynamics simulation. *Phys Chem Chem Phys*". 2011; 13(9):3660-8. doi: 10.1039/c0cp01456g.

35. Wagner J.A., Varga K., Ellis E.F., et al., "Activation of peripheral CB1 cannabinoid receptors in haemorrhagic shock". *Nature*. 1997; 390(6659):518-521. doi:10.1038/37371.
36. Straiker A.J., Maguire G., Mackie K., et al., "Localization of Cannabinoid CB1 Receptors in the Human Anterior Eye and Retina". *Investigate Ophthalmology & Visual Science*. 1999; 40(10):2442-2448. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10476817/>
37. Mendizabal-Zubiaga J., Melser S., Bénard G., et al., "Cannabinoid CB1 Receptors Are Localized in Striated Muscle Mitochondria and Regulate Mitochondrial Respiration". *Frontiers in Physiology*. 2016; 7:476 doi: 10.3389/fphys.2016.00476.
38. Nielsen J.E., Rolland A.D., Rajpert-De Meyts E., et al., "Characterisation and localisation of the endocannabinoid system components in the adult human testis". *Scientific Reports*. 2019; 9(1):12866. doi:10.1038/s41598-019-49177-y.
39. Fine P.G., Rosenfeld M.J., "The Endocannabinoid System, Cannabinoids, and Pain". *Rambam Maimonides Medical Journal*. 2013; 4(4):e0022. doi:10.5041/RMMJ.10129.
40. Galiègue S., Mary S., Marchand J., et al., "Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations". *European Journal of Biochemistry*. 1995; 232(1):54-61. doi:10.1111/j.1432-1033.1995.tb20780.x.
41. Bie B., Wu J., Foss J.F., et al., "An overview of the cannabinoid type 2 (CB2) receptor system and its therapeutic potential". *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2018; 31(4):407-414. doi:10.1097/ACO.0000000000000616.

42. Zygmunt P.M., Petersson J., Andersson D.A., et al., "Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide". *Nature*. 1999; 400(6743):452-457. doi:10.1038/22761.
43. Pavanini S., Lauriola S., Mottola A., et al., "The endocannabinoid system: current knowledge and potential applications in dentistry". *Italian Oral Surgery* 2011; 10(2)66-68,71-86. doi:10.1016/j.ios.2010.11.004
44. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017;4, Therapeutic Effects of Cannabis and Cannabinoids. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425767/>.
45. Sekar K., Pack A., "Epidiolex as adjunct therapy for treatment of refractory epilepsy: a comprehensive review with a focus on adverse effects". *F1000Research*. 2019; 8:F1000 Faculty Rev-234. doi:10.12688/f1000research.16515.1.
46. Ferber S.G., Namdar D., Hen-Shoval D., et al., "The "Entourage Effect": Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders". *Current Neuropharmacology*. 2020; 18(2):87-96. doi:10.2174/1570159X17666190903103923.
47. Russo E.B., "The Case for the Entourage Effect and Conventional Breeding of Clinical Cannabis: No "Strain," No Gain". *Frontiers in Plant Science*. 2019; 9:1969. doi:10.3389/fpls.2018.01969.

48. Ben-Shabat S., Fride E., Sheskin T., et al., "An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity". *European Journal of Pharmacology*. 1998; 353(1):23-31. doi:10.1016/s0014-2999(98)00392-6.
49. Nabbout R., Thiele E.A., "The role of cannabinoids in epilepsy treatment: a critical review of efficacy results from clinical trials". *Epileptic Disorders*. 2020; 22(S1):S23-S28. doi:10.1684/epd.2019.1124.
50. Hudson R., Renard J., Norris C., et al., "Cannabidiol Counteracts the Psychotropic Side-Effects of Δ -9-Tetrahydrocannabinol in the Ventral Hippocampus through Bidirectional Control of ERK1–2 Phosphorylation". *The Journal of Neuroscience*. 2019; 39(44):8762-8777. doi:10.1523/JNEUROSCI.0708-19.2019.
51. Zuardi A.W., Shirakawa I., Finkelfarb E., et al., "Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by δ 9-THC in normal subjects". *Psychopharmacology (Berl)*. 1982;76(3):245-250. doi:10.1007/BF00432554.
52. Dalton W.S., Martz R., Lemberger L., et al., "Influence of cannabidiol on delta-9-tetrahydrocannabinol effects". *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1976; 19(3):300-309. doi:10.1002/cpt1976193300.
53. Ameri A., "The effects of cannabinoids on the brain". *Progress in Neurobiology*. 1999; 58(4):315-348. doi:10.1016/S0301-0082(98)00087-2.
54. McCartney D., Arkell T.R., Irwin C., et al., "Determining the magnitude and duration of acute Δ 9-tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC)-induced driving and cognitive impairment: A systematic and meta-analytic review". *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2021; 126:175-193. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.01.003.

55. Zinberg N. "Personality and Social Learning: The Theory of Controlled Drug Use". *Drug, set, and setting: the basis for controlled intoxication use*. Yale University Press 1986; 113-123, ISBN 0-300-03634-5.
56. Heishman S.J., Arasteh K., Stitzer M.L., "Comparative Effects of Alcohol and Marijuana on Mood, Memory, and Performance". *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 1997; 58(1):93-101. doi:10.1016/S0091-3057(96)00456-X.
57. Court J.M., "Cannabis and brain function". *Journal of Paediatrics and Child Health*. 1998; 34(1):1-5. doi:10.1046/j.1440-1754.1998.00142.x.
58. "State Medical Cannabis Laws". *National Conference of State Legislature (NCSL)*. 2022. <https://www.ncsl.org/research/health/state-medical-marijuana-laws.aspx>. Accessed 6 Feb 2022.
59. Rosenthal M.S., Pipitone R.N., "Demographics, Perceptions, and Use of Medical Marijuana among Patients in Florida". *Medicinal Cannabis and Cannabinoids*. 2021; 4(1):13-20. doi:10.1159/000512342.
60. Peter K., "Navigating the European Market for Medical Cannabis". 21 Jan 2021. <https://www.pharmexec.com/view/navigating-the-european-market-for-medical-cannabis>. Accessed 3 Feb 2022.
61. Patients | European Medicinal Cannabis Association (EUMCA). <https://eumca.org/patients/> Accessed 22 Dec 2021.
62. Arkell T.R., Vinckenbosch F., Kevin R.C., et al., "Effect of Cannabidiol and delta 9-Tetrahydrocannabinol on Driving Performance: A Randomized Clinical Trial". *JAMA*. 2020; 324(21):2177-2186. doi:10.1001/jama.2020.21218.

63. Ogourtsova T., Kalaba M., Gelinas I., et al., "Cannabis use and driving-related performance in young recreational users: a within-subject randomized clinical trial". *CMAJ Open*. 2018; 6(4):E453-E462. doi:10.9778/cmajo.20180164.
64. Strand M.C., Gjerde H., Mørland J., "Driving under the influence of non-alcohol drugs--An update. Part II: Experimental studies". *Forensic Science Review*. 2016; 28(2):79-101. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27257716/>
65. An Honest Look at Marijuana. Office of Governor Pete Ricketts. 27 Jan 2020. <https://governor.nebraska.gov/press/honest-look-marijuana>. Accessed 27 Dec 2021.
66. Salomonsen-Sautel S., Min S.J., Sakai J.T., et al., "Trends in fatal motor vehicle crashes before and after marijuana commercialization in Colorado". *Drug and Alcohol Dependence*. 2014; 140:137-144. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.04.008.
67. Marcotte T.D., Umlauf A., Grelotti D.J., et al., "Driving Performance and Cannabis Users' Perception of Safety: A Randomized Clinical Trial". *JAMA Psychiatry*. 2022; e214037. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.4037.
68. Karoly H.C., Milburn M.A., Brooks-Russell A., et al., "Effects of High-Potency Cannabis on Psychomotor Performance in Frequent Cannabis Users". *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2022; 7(1):107-115. doi:10.1089/can.2020.0048.
69. Brooks-Russell A., Brown T., Friedman K., et al., "Simulated driving performance among daily and occasional cannabis users". *Accident; Analysis and Prevention*. 2021; 160:106326. doi:10.1016/j.aap.2021.106326.

70. Hartman R.L., Brown T.L., Milavetz G., et al., "Cannabis effects on driving longitudinal control with and without alcohol." *Journal of Applied Toxicology*. 2016; 36(11):1418-1429. doi:10.1002/jat.3295.
71. Lenné M.G., Dietze P.M., Triggs T.J., et al., "The effects of cannabis and alcohol on simulated arterial driving: Influences of driving experience and task demand". *Accident; Analysis and Prevention*. 2010; 42(3):859-866. doi:10.1016/j.aap.2009.04.021.
72. Sewell R.A., Poling J., Sofuoglu M., "THE EFFECT OF CANNABIS COMPARED WITH ALCOHOL ON DRIVING". *The American Journal on Addiction*. 2009; 18(3):185-193. doi:10.1080/10550490902786934.
73. Wood E., Dupont R., "Cannabis-Impaired Driving: Evidence and the Role of Toxicology Testing". 2020; 493-513. doi:10.1007/978-3-030-45968-0_19.
74. Peterman D.R., "Marijuana Use and Highway Safety". *Congressional Research Service*. 2019; 1-10. <https://sgp.fas.org/crs/misc/R45719.pdf>
75. Rogeberg O., Elvik R., "The effects of cannabis intoxication on motor vehicle collision revisited and revised". *Addiction (Abingdon, England)*. 2016; 111(8):1348-1359. doi:10.1111/add.13347.
76. Elvik R., "Risk of road accident associated with the use of drugs: A systematic review and meta-analysis of evidence from epidemiological studies". *Accident; Analysis and Prevention*. 2013; 60:254-267. doi:10.1016/j.aap.2012.06.017.
77. Rogeberg O., "A meta-analysis of the crash risk of cannabis-positive drivers in culpability studies-Avoiding interpretational bias". *Accident; Analysis and Prevention*. 2019; 123:69-78. doi:10.1016/j.aap.2018.11.011.

78. Ramaekers J.G., Theunissen E.L., de Brouwer M., et al., "Tolerance and cross-tolerance to neurocognitive effects of THC and alcohol in heavy cannabis users". *Psychopharmacology (Berl)*. 2011; 214(2):391-401. doi:10.1007/s00213-010-2042-1.
79. Drummer O.H., Gerostamoulos J., Batziris H., et al., "The involvement of drugs in drivers of motor vehicles killed in Australian road traffic crashes". *Accident; Analysis and Prevention*. 2004; 36(2):239-248. doi:10.1016/S0001-4575(02)00153-7.
80. Masten S.V., Guenzburger G.V., "Changes in driver cannabinoid prevalence in 12 U.S. states after implementing medical marijuana laws". *Journal of Safety Research*. 2014; 50:35-52. doi:10.1016/j.jsr.2014.03.009.
81. Grotenhermen F. "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids". *Clinical Pharmacokinetics*. 2003; 42(4):327-360. doi: 10.2165/00003088-200342040-00003.
82. Berning A., Smither D.D., "Understanding the Limitations of Drug Test Information, Reporting, and Testing Practices in Fatal Crashes". *Traffic Safety Facts - Research Note*. 2014; 1-3.
<https://crashstats.nhtsa.dot.gov/Api/Public/ViewPublication/812072>.
83. Dewey J., Kindle K., Vadlamani S., et al. "State Marijuana Laws and Traffic Fatalities". *The Review of Regional Studies*. 2021; 51(3):246-265. doi:10.52324/001c.30970.
84. Cook A.C., Leung G., Smith R.A., "Marijuana Decriminalization, Medical Marijuana Laws, and Fatal Traffic Crashes in US Cities, 2010–2017". 2020; 110(3):363-369. doi: 10.2105/AJPH.2019.305484.

85. MacCallum C.A., Russo E.B., "Practical considerations in medical cannabis administration and dosing". *European Journal of Internal Medicine*. 2018; 49:12-19. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.004.
86. Bergeron J., Langlois J., Cheang H.S., et al., "An examination of the relationships between cannabis use, driving under the influence of cannabis and risk-taking on the road". *European Review of Applied Psychology*. 2014; 64(3):101-109. doi:10.1016/j.erap.2014.04.001.
87. Bergeron J., Paquette M., "Relationships between frequency of driving under the influence of cannabis, self-reported reckless driving and risk-taking behavior observed in a driving simulator". *Journal of Safety Research*. 2014; 49:19-24. doi: 10.1016/j.jsr.2014.02.002.
88. Richer I., Bergeron J., "Driving under the influence of cannabis: links with dangerous driving, psychological predictors, and accident involvement". *Accident; Analysis and Prevention*. 2009; 41(2):299-307. doi:10.1016/j.aap.2008.12.004.
89. Fairman B.J., "Trends in registered medical marijuana participation across 13 US states and District of Columbia". *Drug and Alcohol Dependence*. 2016; 159:72-79. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.11.015.
90. Stutts J.C., "Do older drivers with visual and cognitive impairments drive less?". *Journal of the American Geriatrics Society*. 1998; 46(7):854-61. doi: 10.1111/j.1532-5415.1998.tb02719.x.
91. Alvarez F.J., Fierro I., "Older drivers, medical condition, medical impairment and crash risk". *Accident; Analysis and Prevention*. 2008; 40(1):55-60. doi: 10.1016/j.aap.2007.04.001.

92. Purcell C., Davis A., Moolman N., et al., "Reduction of Benzodiazepine Use in Patients Prescribed Medical Cannabis". *Cannabis and Cannabinoid Research*. 2019; 4(3):214-218. doi: 10.1089/can.2018.0020.
93. Boehnke K.F., Litinas E., Clauw D.J., et al., "Medical Cannabis Use Is Associated With Decreased Opiate Medication Use in a Retrospective Cross-Sectional Survey of Patients With Chronic Pain". *The Journal of Pain*. 2016; 17(6):739-744. doi:10.1016/j.jpain.2016.03.002.
94. Chihuri S., Li G., "Use of prescription opioids and motor vehicle crashes: A meta analysis". *Accident; Analysis and Prevention*. 2017; 109:123-131. doi:10.1016/j.aap.2017.10.004.
95. Celius E.G., Vila C., "The influence of THC:CBD oromucosal spray on driving ability in patients with multiple sclerosis-related spasticity". *Brain and Behavior*. 2018; 8(5):e00962. doi: 10.1002/brb3.962.
96. Etges T., Karolia K., Grint T., et al., "An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany, and Switzerland who have been prescribed Sativex® (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray". *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016; 12:1667-1675. doi:10.2147/TCRM.S115014.
97. Freidel M., Tiel-Wilck K., Schreiber H., et al., "Drug-resistant MS spasticity treatment with Sativex(®) add-on and driving ability". *Acta Neurologica Scandinavica*. 2015; 131(1):9-16. doi: 10.1111/ane.12287.
98. Colizzi M., Bhattacharyya S., "Chapter 7 - Neurocognitive effects of cannabis: Lessons learned from human experimental studies". *Progress in Brain Research*. 2018; 179-216. doi:10.1016/bs.pbr.2018.08.010.

99. Ramaekers J.G., Mason N.L., Theunissen E.L., et al., "Blunted highs: Pharmacodynamic and behavioral models of cannabis tolerance". *European Neuropsychopharmacology*. 2020; 36:191-205.
doi:10.1016/j.euroneuro.2020.01.006.
100. Desrosiers N.A., Ramaekers J.G., Chauchard E., et al., "Smoked cannabis' psychomotor and neurocognitive effects in occasional and frequent smokers". *Journal of Analytical Toxicology*. 2015; 39(4):251-61. doi:10.1093/jat/bkv012.
101. Ramaekers J.G., Kauert G., Theunissen E.L., et al., "Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users". *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*. 2009; 23(3):266-277.
doi:10.1177/0269881108092393..
102. D'Orazio A.L., Mohr A.L.A., Chan-Hosokawa A., et al., "Recommendations for Toxicological Investigation of Drug-Impaired Driving and Motor Vehicle Fatalities-2021 Update". *Journal of Analytical Toxicology*. 2021; 45(6):529-536. doi: 10.1093/jat/bkab064.
103. Stelter R.L., Kupersmidt J.B., Brodar K., et al., "The Prevention of Drugged Driving: Needs, Barriers, and Self-Efficacy of Prevention Professionals". *The Journal of Primary Prevention*. 2019; 40(4):449-461. doi: 10.1007/s10935-019-00555-2.
104. Pearlson G.D., Stevens M.C., D'Souza D.C., "Cannabis and Driving". *Frontiers of Psychiatry*. 2021; 12:689444. doi:10.3389/fpsy.2021.689444.
105. Celeste M.A., A Judicial Perspective on Expert Testimony in Marijuana Driving Cases. *Journal of Medical Toxicology*. 2017; 13(1):117-123.
doi:10.1007/s13181-016-0579-z.

106. Gilman J.M., Schmitt W.A., Potter K., et al., “Identification of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) impairment using functional brain imaging”. *Neuropsychopharmacology*. 2022; 1-9. doi:10.1038/s41386-021-01259-0.
107. Asbridge M., “Driving After Marijuana Use: The Changing Face of “Impaired” Driving”. *JAMA Pediatrics*. 2014; 168(7):602-604. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.83.
108. Grotenhermen F., Leson G., Berghaus G., et al., “Developing limits for driving under cannabis”. *Addiction*. 2007; 102(12):1910-1917. doi:10.1111/j.1360-0443.2007.02009.x.
109. Lacey J., Brainard K., Snitow S., et al., “Drug Per Se Laws: A Review of Their Use in States”. *Pacific Institute for Research and Evaluation*. 2010.. <https://rosap.nhtl.bts.gov/view/dot/1948>.
110. Logan B., Kacinko S.L., Beirness D.J., “An Evaluation of Data from Drivers Arrested for Driving Under the Influence in Relation to Per se Limits for Cannabis”. *AAA Foundation for Traffic Safety*. 2016; 1-51. <https://aaafoundation.org/wp-content/uploads/2017/12/EvaluationOfDriversInRelationToPerSeReport.pdf>. Accessed 29 Jan 2022.
111. Arkell T.R., Spindle T.R., Kevin R.C., et al., “The failings of per se limits to detect cannabis-induced driving impairment: Results from a simulated driving study”. *Traffic Injury Prevention*. 2021; 22(2):102-107. doi:10.1080/15389588.2020.1851685.