

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze

Direttore: Ch.mo Prof. Edoardo Stellini

U.O Odontoiatria

Responsabile: Ch.mo Prof. Edoardo Stellini

TESI DI LAUREA

Cannabis Medicinale nel trattamento del disturbo da stress post-traumatico, revisione della letteratura.

Relatore: Prof. Gastone Zanette

Laureando: Gal Sevi

Anno Accademico 2023/2024

Questa tesi è dedicata ai miei genitori, mia moglie e le mie sorelle, per aver fatto tutto il possibile per la realizzazione di un sogno – diventato realtà.

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
INTRODUZIONE.....	5
Gli aspetti generali della Cannabis Sativa L.	5
I fitocannabinoidi e le loro possibili applicazioni terapeutiche	6
Il sistema endocannabinoide	17
Il disturbo da stress post-traumatico (PTSD).....	24
Criteri diagnostici DSM-5 per il disturbo da stress post-traumatico: cause e manifestazioni	24
Le ipotetiche basi neurologiche del disturbo:	27
Attuali strategie di trattamento del PTSD:.....	32
Sistema endocannabinoide e PTSD	36
SCOPO DEL LAVORO	40
MATERIALI E METODI	41
RISULTATI.....	42
Applicazioni terapeutiche della CM nel trattamento del PTSD.....	42
Trials clinici	46
Studi osservazionali	53
Studi retrospettivi.....	59
Studi qualitativi.....	63
Revisioni sistematiche.....	64
DISCUSSIONE.....	69
CONCLUSIONI	73
BIBLIOGRAFIA	74
RINGRAZIAMENTI.....	89

RIASSUNTO

Introduzione: La pianta della *Cannabis sativa* L. è caratterizzata da una storia millenaria di uso medico e rituale da parte di varie popolazioni, per trattare diverse condizioni di salute sia fisica che mentale. La pianta contiene centinaia di componenti di interesse medico, i più noti e studiati sono il Δ^9 -THC (Δ^9 -tetraidrocannabinolo) e il CBD (cannabidiolo), aventi una vasta gamma di effetti su molteplici processi fisiologici. Nel nostro organismo, un sistema omeostatico complesso definito “*sistema endocannabinoide*”, supporta una molteplicità di processi fisiologici e patologici studiati dalla cosiddetta PsicoNeuroEndocrinoImmunologia (PNEI) e coinvolti nella regolazione della risposta allo stress. Il disturbo da stress post-traumatico (PTSD) è una condizione psichiatrica debilitante, con effetti significativi sulla qualità di vita, caratterizzato da alterazioni psico-neuro-endocrine specifiche. Il disturbo viene trattato attualmente con un’associazione di trattamenti sia farmacologici che non farmacologici.

Scopo del lavoro: Revisione della letteratura internazionale riguardante l’impiego terapeutico della Cannabis Medicinale (CM) nel PTSD.

Materiali e metodi: La ricerca è stata eseguita consultando i seguenti motori di ricerca: Google Search, Google Scholar, PubMed e The Cochrane Library ed impiegando le seguenti parole chiave: “cannabis”, “history of cannabis”, “phytocannabinoids”, “cannabinoids”, “endocannabinoids”, “endocannabinoid system”, “THC”, “CBD”, “CBG”, “cannabis terpenes”, “entourage effect”, “medical cannabis”, “Post-traumatic stress disorder (PTSD)”, “fear extinction”, “cannabis treatment for PTSD”, “endocannabinoid signalling”, “PTSD treatment”, “DSM-5”, “Cannabis and psychiatry”, “randomized controlled trials”, “RCT” e “systematic review”.

Si è proceduto selezionando articoli in lingua inglese, pubblicati nel seguente intervallo temporale 01/01/2019 - 31/03/2024. Gli articoli sono stati selezionati partendo dal titolo e basandosi sulla lettura dell’abstract per eliminare quelli non pertinenti, riorganizzando i risultati per rilevanza e dopo la lettura dell’articolo per esteso.

Risultati: In questo modo sono stati individuati 11.438 pubblicazioni, ridotte a 16 mediante selezione e studiate approfonditamente per estrarre i dati rilevanti all'impiego della CM nel trattamento del PTSD. I risultati sembrano dimostrare che la terapia con la CM possa portare vari benefici nel paziente con PTSD, sia riguardo i sintomi specifici come l'iperarousal e le memorie intrusive, sia per quanto riguarda i sintomi associati secondariamente, come i disturbi del sonno. Non sono stati riportati effetti collaterali o complicanze gravi, essendo perciò la CM ben tollerata dai pazienti. Inoltre, si ritiene importante sottolineare che, nei vari studi, la risposta al trattamento risulta molto eterogenea ed individuale, in particolare confrontando la terapia con CM ed il placebo.

Conclusioni: La CM sembra utile nella strategia terapeutica del PTSD, tenendo comunque presente una certa discordanza dei risultati. Viene evidenziato come i pazienti riportino un miglioramento sintomatologico del PTSD grazie alla terapia con la CM. Considerata la natura debilitante del PTSD, il beneficio riportato dai pazienti e l'elevata tollerabilità della CM, si sottolinea la necessità di condurre ulteriori ricerche, metodologicamente ben condotte, focalizzate sull'impiego terapeutico dell'intera pianta di Cannabis piuttosto che di singoli cannabinoidi sintetici.

ABSTRACT

Introduction: The *Cannabis sativa* L. plant has a millennia-long history of medical and ritualistic use by various populations, to treat multiple physical and mental health conditions. The plant contains hundreds of medically interesting components, with the most well-known and studied being Δ 9-THC (Δ 9-tetrahydrocannabinol) and CBD (cannabidiol), which have a wide range of effects on multiple physiological processes. within our organism, a complex homeostatic system defined as the “endocannabinoid system”, supports a multiplicity of physiological and pathological processes that are studied by the so-called PsychoNeuroEndocrinoImmunology (PNEI), and are involved in regulating the stress response. Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a debilitating psychiatric condition with significant impact on the quality of life, characterized by specific psico-neuro-endocrine alterations. Currently, the disorder is treated with a combination of pharmacological and non-pharmacological treatments.

Purpose of the work: Review the international literature regarding the therapeutic use of Medical Cannabis (MC) in the treatment of PTSD.

Materials and methods: The research was conducted by consulting the following search engines: Google Search, Google Scholar, PubMed and The Cochrane Library using the following keywords: “cannabis”, “history of cannabis”, “phytocannabinoids”, “cannabinoids”, “endocannabinoids”, “endocannabinoid system”, “THC”, “CBD”, “CBG”, “cannabis terpenes”, “entourage effect”, “medical cannabis”, “Post-traumatic stress disorder (PTSD)”, “fear extinction”, “cannabis treatment for PTSD”, “endocannabinoid signalling”, “PTSD treatment”, “DSM-5”, “Cannabis and psychiatry”, “randomized controlled trials”, “RCT”, and “systematic review”.

We proceeded by selecting articles in English, published in the next time interval 01/01/2019 – 31/03/2024. The articles were selected first by the title and then, based on the abstract, to eliminate those not relevant to the subject, reorganizing the results by relevance and reading the entire article.

Results: In such manner, 11,438 publications were identified, which, after selection, were reduced to 16 and read in-depth to extract relevant data regarding the use of MC in the treatment of PTSD. The results seem to demonstrate that therapy using MC could

have various benefits to patients with PTSD, whether regarding specific symptoms such as hyperarousal and intrusive memories, or regarding secondary symptoms associated with PTSD, such as sleep disorders. No serious side effects or complications were reported, suggesting that MC was very well tolerated by patients. Additionally, it is important to mention that the treatment response in various studies is highly heterogeneous and individual, especially when comparing MC therapy with placebo.

Conclusions: MC therefore appears to be usable in the therapeutic strategy of PTSD, however taking into account a certain discordance of results. It is also stated that patients report improvement in PTSD symptoms thanks to MC treatment. So, considering PTSD's debilitating nature, the benefits reported by patients, and the high tolerability of MC, we emphasize the need for further methodologically well-conducted research, possibly focusing on the therapeutic use of the entire Cannabis plant rather than individual synthetic cannabinoids.

INTRODUZIONE

Gli aspetti generali della *Cannabis Sativa L.*

La *Cannabis sativa L.* (figura 1) è stata utilizzata da *H. sapiens* da oltre 10.000 anni. Grazie alle sue diverse proprietà questa pianta ha trovato applicazione in vari ambiti dell'attività umana: Rituali sciamanici e religiosi, libagioni, usi medici, industriali alimentari, edilizi, tessili, etc. (Bonini et al., 2018).



Figura 1. la pianta di *Cannabis sativa L.* (Bonini et al., 2018).

La *Cannabis* è classificata all'interno della famiglia delle *Cannabaceae* e tradizionalmente, viene suddivisa in tre sottospecie in base alla morfologia della pianta: *C. sativa*, *C. indica*, e *C. ruderalis*. Tuttavia, esiste un continuo dibattito riguardo altre possibili modalità di classificazione basate sulla genetica della pianta (Lapierre et al., 2023; Small, 2015), ulteriori studi sono in corso per razionalizzare questa classificazione.

La pianta della cannabis ha subito un processo di “addomesticazione” nel corso del tempo, che si presume abbia contribuito alla sua evoluzione dalla pianta selvatica a quella attualmente in uso (Bonini et al., 2018; Lapierre et al., 2023; Small, 2015).

L'uso medicinale della cannabis ha origini antichissime, con evidenze che risalgono a migliaia di anni fa, e provenienti da diverse culture (Bonini et al., 2018; Lapierre et al., 2023; Russo, 2007; Small, 2015). Ad esempio, documenti come il papiro di Ebers mostrano che la cannabis si usava già nell’antico Egitto. Inoltre, Pedacio Dioscoride, medico greco, e Galeno, medico romano, annoverarono la Cannabis tra le piante utili per la salute (Bonini et al., 2018). L’uso rituale e medicinale della pianta fu anche documentato dallo storico Erodoto per le sue applicazioni tra gli antichi popoli Indiani e Sciti (Bonini et al., 2018).

Nel tempo odierno si può ancora riscontrare l’uso rituale e medicinale della cannabis in diversi gruppi etnici, come trattamento per malattie gastrointestinali, dolore e morsi di serpente (Bonini et al., 2018).

La storia dell'uso rituale e medicinale della cannabis evidenzia il suo ruolo significativo nelle pratiche di cura antiche e moderne, sottolineando l'importanza di ulteriori ricerche per comprendere appieno il suo potenziale terapeutico.

La ricerca moderna sulle proprietà medicinali della cannabis è iniziata già dagli anni 30 e 40 del secolo scorso (Pertwee, R. G., 2006), ma fu negli anni 60 la prima vera “svolta”, con la scoperta e l’isolamento, nel 1963 e 1964, del Δ^9 -THC (Δ^9 -tetraidrocannabinolo), principale responsabile degli effetti psicotropi della cannabis e del CBD (cannabidiolo) da parte di R. Mechoulam, Y. Gaoni e Y. Shvo (Rock & Parker, 2021). La scoperta dei fito-cannabinoidi e la loro successiva caratterizzazione farmacologica ha portato alla scoperta, nel 1990, dei recettori cannabinoidi CB1 e CB2 e successivamente dei ligandi endogeni di questi recettori detti endo-cannabinoidi. (Bonini et al., 2018; Pertwee, R. G., 2006; Small, 2015).

I fitocannabinoidi e le loro possibili applicazioni terapeutiche

I fitocannabinoidi sono molecole lipidiche di origine vegetale capaci di interagire con il sistema endocannabinoide (Rock & Parker, 2021). Nella pianta di cannabis sono stati

identificati più di 550 componenti, tra cui oltre 120 sono definiti fitocannabinoidi (Morales & Reggio, 2021) e 120 sono composti terpenici (Rock & Parker, 2021). La sintesi dei fitocannabinoidi avviene a livello dei tricomi della pianta (Marcu, 2016).

Attualmente, i fitocannabinoidi vengono suddivisi in 11 categorie: Δ 9-THC (tetraidrocannabinolo), Δ 8-THC, CBD (cannabidiolo), CBG (cannabigerolo), CBC (cannabicromene), CBND (cannabinodiolo), CBE (cannabielsoino), CBL (cannabiciclolo), CBN (cannabinolo), CBT (cannabitriolo) e altri cannabinoidi miscelanei (Rock & Parker, 2021). Tra questi, i più abbondanti nella *Cannabis sativa* L. sono il Δ 9-THC e il CBD (Morales & Reggio, 2021). Altri fitocannabinoidi, come vedremo, pur essendo meno rappresentati, potrebbero avere un'importante potenziale terapeutico.

È interessante notare che, in passato, la pianta selvatica di cannabis (*Feral cannabis*, o *wild marijuana*) conteneva tipicamente solo il 4% di THC. Con il miglioramento delle tecniche di selezione e coltivazione, la concentrazione media di THC è aumentata notevolmente, raggiungendo circa il 12% nel 2014 (Rock & Parker, 2021). Oggi, alcune varietà di cannabis medicinale superano addirittura questo livello; per esempio, la varietà Bedrocan, in cui il THC supera il 20% (THC=22%, CBD <1%) («Prodotti - Bedrocan®», s.d.). I vari effetti indotti dal consumo di cannabis sono quindi influenzati anche dalla varietà utilizzata, a causa degli effetti sinergici tra le diverse componenti, cosiddetto “effetto *entourage*”. Generalmente, gli effetti considerati collaterali sono più frequenti nelle varietà di cannabis con alta concentrazione di THC e bassa concentrazione di CBD (dos Santos et al., 2021).

Dal punto di vista strutturale, i fitocannabinoidi presentano una tipica struttura con 21 atomi di carbonio e uno scheletro terpenofenolico (Marcu, 2016; Rock & Parker, 2021).

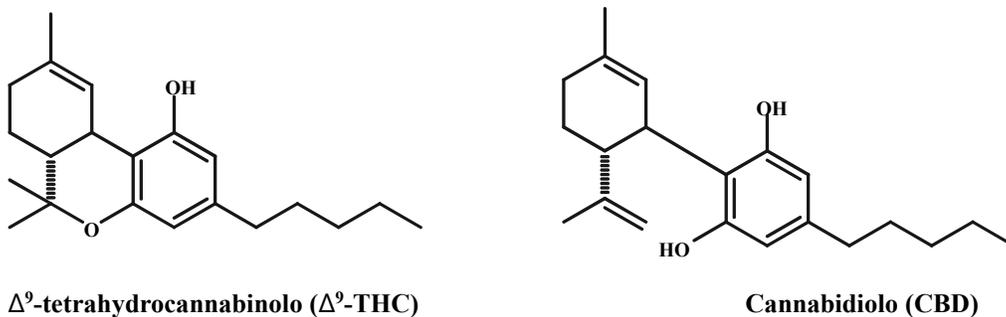


Figura 2. Principali fito-cannabinoidi nella pianta di cannabis (Mechoulam & Parker, 2013).

Δ^9 -THC:

Il Δ^9 -tetraidroccannabinolo (Δ^9 -THC, THC) è il fitocannabinoide maggiormente studiato fino ad oggi. La sua funzione è stata indagata in una varietà di modelli animali, inclusi topi, ratti, macachi rhesus, cani (Rock & Parker, 2021). La formazione di THC è il risultato della decarbossilazione del THCA (Tetraidroccannabinolo Acido), un processo scatenato dall'esposizione a raggi UV, al calore o durante la conservazione a temperatura ambiente. Il Δ^9 -THC viene metabolizzato in 11-idrossiTHC, che mostra una potenza superiore di dieci volte rispetto al THC (Marcu, 2016).

Il THC è il responsabile principale degli effetti psicoattivi tipici associati al consumo di cannabis, quali alterazioni del contenuto del pensiero, euforia, rilassamento e alterazioni della percezione, disforia, ansia e paranoia (dos Santos et al., 2021). È interessante ricordare che il CBD è stato identificato come un potenziale antidoto per antagonizzare tali effetti negativi (Marcu, 2016).

Tra gli effetti osservati in studi su animali si riportano alterazioni delle funzioni motorie, iperemia congiuntivale, rallentamento motorio, diminuzione della motilità, riduzione dell'aggressività, affaticamento (Rock & Parker, 2021). Il THC agisce sul sistema endocannabinoide come agonista parziale dei recettori cannabinoidi, denominati CBR1 e CBR2 (Adel & Alexander, 2021; dos Santos et al., 2021; Marcu, 2016; Rock & Parker, 2021), mostrando alta affinità (Marcu, 2016) e un effetto prevalente su CBR1, ciò potendo spiegare gli effetti principali della cannabis (dos Santos et al., 2021). Il THC interagisce anche con altri recettori della famiglia GPCR

(recettori accoppiati a proteine G), recettori nucleari e canali ionici (Adel & Alexander, 2021; Marcu, 2016). Il composto non presenta attività nei confronti del canale TRPV1 (*Transient receptor potential vanilloid*), Il THC agisce su altri membri della famiglia TRP, come TRPV2, TRPV3, TRPC1 (*Transient receptor potential cation channel*), TRPM8 (*Transient receptor potential melastatina*) (Adel & Alexander, 2021), e TRPA1 (*Transient receptor potential ankyrin*) (dos Santos et al., 2021; Marcu, 2016). La conclusione definitiva sul ruolo di questi recettori in vivo rimane oggetto di studio (Adel & Alexander, 2021). Studi in vivo dimostrano che il THC funge da modulatore allosterico positivo dei canali ionici e dei recettori della glicina (Adel & Alexander, 2021; Marcu, 2016), un meccanismo che sembra coinvolto nella segnalazione nocicettiva (Adel & Alexander, 2021).

Ulteriori studi in vitro hanno rivelato che il THC agisce come inibitore del recettore 5-HT₃ della serotonina, oltre a inibire i canali ionici α 7-nicotinici dell'acetilcolina e i canali ionici del calcio voltaggio-dipendenti (Adel & Alexander, 2021). Il THC interagisce anche con i recettori nucleari PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*), agendo come agonista di PPAR- γ (Adel & Alexander, 2021; dos Santos et al., 2021) e mostrando effetti contrastanti su PPAR α (Adel & Alexander, 2021).

L'impiego principale del THC nell'analgesia (dos Santos et al., 2021; Rock & Parker, 2021) si estende sia al dolore acuto (Rock & Parker, 2021) che a quello cronico, in particolare al dolore neuropatico (dos Santos et al., 2021). La molecola ha dimostrato sinergia con vari farmaci oppioidi, suggerendo un potenziale effetto “*opioid-sparing*” della dose necessaria di oppioidi nell'analgesia (Marcu, 2016; Rock & Parker, 2021). Altri effetti significativi includono il miglioramento del sonno e la riduzione degli incubi in pazienti affetti da disturbo da stress post-traumatico (Rock & Parker, 2021), l'aumento dell'appetito in pazienti oncologici e con HIV/AIDS (dos Santos et al., 2021), la diminuzione della nausea e del vomito in pazienti sottoposti a chemioterapia (dos Santos et al., 2021; Rock & Parker, 2021), riduzione dei tic nella sindrome di Tourette (Rock & Parker, 2021), miglioramento della spasticità e del dolore in pazienti affetti dalla sclerosi multipla (dos Santos et al., 2021). Studi su animali suggeriscono potenziali effetti del THC in varie condizioni, effetto antiinfiammatorio in ratti modello con colite ulcerosa, effetti antidepressivi, anti-nausea, antiemetici, benefici in malattie

neurodegenerative, miglioramento dei sintomi in animali modello per la sclerosi laterale amiotrofica e miglioramento della coordinazione mano-occhio in modelli animali del morbo di Parkinson. Studi su roditori mostrano che il THC presenta un effetto bifasico sull'ansia con la diminuzione dell'ansia a basso dosaggio e l'aumento dell'ansia a dosaggio elevato (Rock & Parker, 2021). Inoltre, il THC potrebbe rappresentare una terapia per la prevenzione e il trattamento dell'abuso e della dipendenza da oppioidi, cocaina, alcol e altre sostanze d'abuso (Marcu, 2016).

CBD:

Il Cannabidiolo (CBD) rappresenta uno dei fitocannabinoidi più studiati e promettenti per le sue applicazioni terapeutiche nel campo medico. La sua produzione deriva dalla decarbossilazione del CBDA (cannabidiolo acido). A differenza del THC, il CBD non esercita effetti psicoattivi, una caratteristica che lo rende un candidato ideale per il trattamento di diverse patologie senza gli effetti collaterali tipici associati all'uso di cannabis (dos Santos et al., 2021; Marcu, 2016; Rock & Parker, 2021), come l'ansia, i sintomi psicotici e il rallentamento cognitivo (dos Santos et al., 2021; Peng et al., 2022). Isolato per la prima volta nel 1940 da piante di canapa industriale messicane (Rock & Parker, 2021), il CBD ha stimolato un crescente interesse nella comunità scientifica per il suo ampio spettro di potenziali applicazioni terapeutiche. Questo fitocannabinoide si distingue dal THC per la sua capacità di interagire con il sistema endocannabinoide principalmente attraverso meccanismi alternativi vari, che non coinvolgono direttamente i recettori cannabinoidi CBR1 e CBR2. Vari studi riportano un profilo di sicurezza favorevole per l'uso clinico del CBD (dos Santos et al., 2021; Mlost et al., 2020; Rock & Parker, 2021), sia nell'uso acuto che cronico (dos Santos et al., 2021), ampliando le prospettive di trattamento per una varietà di condizioni mediche.

Il CBD esercita i suoi effetti terapeutici attraverso multiple vie: come antagonista non competitivo di CBR1 e come agonista inverso di CBR2 (dos Santos et al., 2021; Rock & Parker, 2021), mentre altri studi suggeriscono attività di modulazione allosterica negativa del CBR1 (Adel & Alexander, 2021). Inoltre, presenta una funzione inibitoria sul processo di degradazione dell'anandamide, importante endocannabinoide (Adel & Alexander, 2021; dos Santos et al., 2021; Rock & Parker, 2021). Agisce come

antagonista dei recettori GPR55 e dei canali cationici TRPM8. Inoltre, il suo ruolo di agonista per i recettori PPAR- γ , TRPV1 e TRPV2 (Atalay et al., 2019; Rock & Parker, 2021) apre la strada a potenziali applicazioni nel trattamento di patologie dolorose, infiammatorie (Atalay et al., 2019; Mlost et al., 2020; Peng et al., 2022) e neurodegenerative (Mlost et al., 2020; Peng et al., 2022). Il CBD è anche agonista del recettore serotoninergico 5-HT_{1A} (Adel & Alexander, 2021; Atalay et al., 2019; Rock & Parker, 2021), accentuando ancora il vasto arco di effetti possibili che presenta tale composto.

Similmente al THC, il CBD è stato identificato come un modulatore allosterico positivo dei recettori della glicina, con la capacità di potenziare il loro segnale. Questo è considerato uno dei meccanismi chiave attraverso cui il CBD esercita il suo effetto analgesico, come dimostrato in studi condotti su modelli animali (Adel & Alexander, 2021).

Altre vie di segnale influenzate dal CBD sono dovute, tra le altre, alle interazioni con il sistema GABAergico, dopaminergico e noradrenergico. Inoltre, il CBD agisce inibendo l'*uptake* di adenosina, con il conseguente aumento della sua concentrazione extracellulare e potenziamento del segnale mediato dal neurotrasmettitore (Adel & Alexander, 2021; dos Santos et al., 2021). Questo meccanismo contribuisce significativamente all'attività antiinfiammatoria, neuroprotettiva ed immunomodulatrice attribuita al CBD (Adel & Alexander, 2021). L'incremento dell'adenosina extracellulare favorisce, perciò, un'ulteriore attivazione dei recettori dell'adenosina *in vivo*, influenzando la modulazione del dolore, la riduzione del danno cerebrale post-ischemico o post-ipossico (Adel & Alexander, 2021).

Tra le proprietà più rilevanti del CBD, spiccano gli effetti antiepilettici, ansiolitici e neuroprotettivi. Queste caratteristiche lo rendono un candidato promettente per il trattamento di disturbi neuropsichiatrici, come il disturbo da stress post-traumatico, l'abuso di sostanze, l'epilessia, la fobia sociale, la schizofrenia, la depressione e il disturbo bipolare. Inoltre, il CBD ha mostrato un potenziale terapeutico nel miglioramento dei disturbi del sonno e nella gestione dei sintomi del morbo di Parkinson (dos Santos et al., 2021; Marcu, 2016; Rock & Parker, 2021).

Uno studio clinico randomizzato ha evidenziato l'efficacia del CBD nel ridurre la frequenza degli eventi convulsivi in pazienti affetti dalla sindrome epilettica pediatrica di Dravet, resistente ai trattamenti farmacologici convenzionali (Rock & Parker, 2021). Questi risultati sottolineano l'importanza del CBD come una nuova opzione terapeutica per condizioni difficili da trattare.

Studi su modelli animali per la malattia di Alzheimer mostrano inoltre una possibile influenza positiva sui processi neurodegenerativi (Rock & Parker, 2021).

Tra gli effetti avversi dovuti alla somministrazione di CBD, sono stati riportati la diarrea, la nausea, la sonnolenza e, principalmente se usato in concomitanza con farmaci epilettici, l'aumento delle transaminasi (dos Santos et al., 2021).

In conclusione, il CBD offre un vasto potenziale terapeutico in diverse aree della medicina. La sua capacità di interagire con molteplici vie, unita all'assenza di effetti psicoattivi, lo rende una molecola di grande interesse per ulteriori ricerche.

Altri componenti con potenziale terapeutico:

Sebbene la ricerca sulla cannabis medicinale si sia concentrata storicamente sui fitocannabinoidi THC e CBD, la pianta di cannabis contiene una vasta gamma di altri composti con potenziali applicazioni terapeutiche. Data la continua evoluzione della ricerca nel campo della cannabis medicinale, appare importante menzionare anche alcuni dei composti meno noti e studiati presenti nella pianta.

Δ 8-THC (Δ 8-Tetraidrocannabinolo): Il Δ 8-THC, presente in piccole quantità nella pianta di cannabis, funge da agonista parziale dei recettori CBR1 e CBR2 (dos Santos et al., 2021; Rock & Parker, 2021). Il fitocannabinoido dimostra proprietà antiemetica (dos Santos et al., 2021) ed è stato impiegato per mitigare nausea e vomito nei bambini sottoposti a chemioterapia, dimostrando effetti collaterali limitati (Rock & Parker, 2021). Studi su animali hanno rivelato che dosaggi minimi (0,001mg/Kg) possono stimolare l'appetito e il consumo di cibo, pur accompagnandosi a una riduzione del peso corporeo, senza i tipici effetti collaterali associati ai cannabinoidi (Rock & Parker, 2021). Ulteriori studi su animali dimostrano anche delle proprietà antiepilettiche del Δ 8-THC (dos Santos et al., 2021).

Δ 9-THCA (Δ 9-Tetraidrocannabinolo Acido): Il Δ 9-THCA, precursore non psicoattivo del Δ 9-THC (Rock & Parker, 2021), abbondante nella pianta di cannabis fresca (Adel & Alexander, 2021). Il fitocannabinoide mostra promettenti potenzialità terapeutiche. La sua decarbossilazione in Δ 9-THC avviene con il calore o con il passare del tempo, processo che si mostra rallentato mediante la conservazione in olio d'oliva (Adel & Alexander, 2021). Il Δ 9-THCA presenta un'interazione molto meno potente con i recettori cannabinoidi rispetto al suo metabolita Δ 9-THC (Adel & Alexander, 2021), ma interagisce con il metabolismo delle prostaglandine, il metabolismo fosfolipidico e le vie di segnale mediate da TRP (Adel & Alexander, 2021; dos Santos et al., 2021; Rock & Parker, 2021). Studi evidenziano una sua efficacia nel ridurre nausea e vomito in modelli animali, agendo prevalentemente a livello periferico (Rock & Parker, 2021). Sono stati osservati anche effetti *in vivo* sulle convulsioni, che sembrano legati alla sua capacità agonistica potente sui PPAR- γ (Rock & Parker, 2021). Studi preclinici evidenziano anche le sue proprietà analgesiche, antiproliferative e antispasmodiche (dos Santos et al., 2021).

THCV (Δ 9-Tetraidrocannabivarina): La THCV è un analogo del Δ 9-THC (Adel & Alexander, 2021) che mostra un effetto psicotropo blando e dose-dipendente (Rock & Parker, 2021). A bassi dosaggi funge da antagonista dei recettori CBR1, riducendo l'introito alimentare e il peso corporeo (dos Santos et al., 2021; Rock & Parker, 2021), e agisce come agonista parziale dei recettori CBR2 (Adel & Alexander, 2021; dos Santos et al., 2021; Rock & Parker, 2021). In studi condotti su modelli animali presenta attività di potenziamento del recettore 5-HT1A della serotonina (Adel & Alexander, 2021). Non induce nausea o comportamenti ansiosi in modelli animali, anche a dosaggi elevati (10 mg/Kg) suggerendo un potenziale impiego nel trattamento dell'obesità (Rock & Parker, 2021). Studi animali suggeriscono anche delle proprietà antiepilettiche (dos Santos et al., 2021).

CBDA (Acido Cannabidiolico): Il CBDA, precursore del CBD (Adel & Alexander, 2021; Rock & Parker, 2021) è presente principalmente nelle piante di canapa (Rock & Parker, 2021). In studi su roditori ha mostrato una potenza significativamente superiore nel ridurre nausea e vomito indotti da tossine rispetto al CBD. La combinazione di CBDA e THCA a dosaggi bassi (a dosaggio inferiore a quello attribuito alla loro

efficacia singolarmente) si è rivelata efficace nel trattamento della nausea anticipatoria in pazienti sottoposti a chemioterapia (Rock & Parker, 2021). Dal punto di vista farmacologico il CBDA è un agonista di TRPA1, TRPV1 e TRPV4, antagonista di TRPM8 e inattivo su TRPV2 e TRPV3 (Adel & Alexander, 2021). In studi su animali modello il CBDA presenta inoltre effetti antinfiammatori, analgesici ansiolitici (dos Santos et al., 2021; Rock & Parker, 2021). Inoltre, è dimostrata attività inibitoria sulla migrazione cellulare in tumori mammari umani evidenziata in studi su colture cellulari *in vitro* (Rock & Parker, 2021).

CBG (Cannabigerolo), è un fitocannabinoide non psicoattivo caratterizzato da una bassa affinità verso i recettori CBR1 e CBR2 (Adel & Alexander, 2021; dos Santos et al., 2021; Rock & Parker, 2021). Questo composto manifesta un'ampia gamma di attività farmacologiche, tra cui attivazione dei recettori α_2 -adrenergici (Adel & Alexander, 2021; dos Santos et al., 2021; Morales & Reggio, 2021), antagonismo sul recettore 5-HT1A della serotonina (Adel & Alexander, 2021; dos Santos et al., 2021; Rock & Parker, 2021), funge da agonista debole per i recettori TRPV1-4 (Adel & Alexander, 2021; Morales & Reggio, 2021; Rock & Parker, 2021) e da agonista potente per TRPA1, nonché un marcato antagonismo del TRPM8 (Adel & Alexander, 2021; Rock & Parker, 2021). Studi *in vivo* dimostrano una capacità di attivare anche i recettori nucleari PPAR- γ (Adel & Alexander, 2021). Studi preclinici su animali hanno evidenziato le sue proprietà antinausea, antiinfiammatorie (dos Santos et al., 2021; Rock & Parker, 2021), antibatteriche e antifungine (dos Santos et al., 2021), nonché neuroprotettive (Rock & Parker, 2021). È stata osservata la stimolazione dell'appetito sebbene con un meccanismo preciso sia ancora da chiarire (Adel & Alexander, 2021). Ulteriori studi *in vivo* hanno evidenziato la capacità del CBG di rallentare la progressione del cancro del colon in maniera simile al blocco del TRPM8 (Adel & Alexander, 2021; dos Santos et al., 2021).

CBN (Cannabinolo), è un fitocannabinoide che si forma attraverso l'ossidazione del THC, agisce come agonista dei recettori CBR1 e CBR2. Il CBN interagisce anche con i canali ionici della famiglia dei recettori del potenziale recettore transitorio (TRP), attivando TRPA1, inibendo TRPM8 e TRPV2, mostrando inefficacia sui recettori TRPV1, ed esibendo una limitata attività agonistica su TRPV3 e TRPV4. Ricerche in

vivo hanno rivelato che il CBN può esercitare effetti analgesici, in particolare sul dolore viscerale, e stimolare l'appetito. Queste proprietà, unite alla sua capacità di influenzare positivamente il comportamento alimentare (Adel & Alexander, 2021), lo rendono un candidato possibile per il trattamento di disturbi associati al dolore e alla perdita di peso.

Terpeni:

I terpeni, componenti volatili responsabili dell'aroma caratteristico della cannabis, svolgono un ruolo importante nell'efficacia terapeutica della pianta, grazie agli effetti sinergici con i cannabinoidi. Tra il centinaio di terpeni identificati nella cannabis ne ricordiamo alcuni che hanno dimostrato proprietà particolarmente promettenti in studi preclinici (Rock & Parker, 2021):

D-limonene: Questo terpene, comune anche negli agrumi, esibisce proprietà antifungine e antibatteriche, immunostimolanti e anticancerogene (Rock & Parker, 2021), mostra inoltre effetti ansiolitici (Ferber et al., 2020; Rock & Parker, 2021; Sommano et al., 2020), probabilmente associati alla sua capacità di aumentare i livelli di serotonina e dopamina (Sommano et al., 2020)(15). La sua multifunzionalità suggerisce un ampio spettro di applicazioni terapeutiche potenziali.

β -Mircene: in modelli animali, il β -mircene esercita effetti ansiolitici e analgesici (Rock & Parker, 2021) mediati dalla sua capacità di influenzare il tono endocannabinoide attraverso la sua interazione con i recettori $\alpha 2$ -adrenergici (Sommano et al., 2020), oltre a proprietà antiinfiammatorie (Rock & Parker, 2021).

α -Pinene: noto per le sue proprietà antiinfiammatorie e potenzialmente neuroprotettive, potrebbe inoltre mitigare gli effetti collaterali sulla memoria associati al THC (Rock & Parker, 2021; Sommano et al., 2020).

β -Cariofilene: la sua interazione diretta con il recettore CBR2 (Marcu, 2016; Rock & Parker, 2021; Sommano et al., 2020), lo rende anche classificabile come un fitocannabinoide di per sé. Il β -cariofilene manifesta effetti simili a quelli dei cannabinoidi, antiinfiammatori (Marcu, 2016; Rock & Parker, 2021) e possibilmente neuroprotettivi (Rock & Parker, 2021; Sommano et al., 2020). Studi preclinici hanno rivelato il suo potenziale in modelli animali per ridurre comportamenti simil-ansiosi,

eventi convulsivi, danni ischemici cerebrali, neuropatia periferica, e l'infiammazione neuronale in modelli di sclerosi multipla (Rock & Parker, 2021; Sommano et al., 2020). I terpeni, con i loro diversi meccanismi d'azione e la sinergia con i fitocannabinoidi, evidenziano ulteriormente il potenziale terapeutico della cannabis attraverso “l’*effetto entourage*”. Nella cannabis, tale effetto è stato ipotizzato inizialmente da S. Ben-Shabat, R. Mechoulam e V. Di Marzo nel 1998 (Christensen et al., 2023; Ferber et al., 2020). Esso viene definito come un effetto sinergico tra le varie componenti della cannabis, inclusi i fitocannabinoidi, i terpeni, i flavonoidi e altre molecole, con un effetto complessivo superiore alla somma degli effetti dei suoi singoli componenti (Christensen et al., 2023; Ferber et al., 2020). Questo concetto è stato studiato ampiamente negli ultimi anni per approfondire la nostra comprensione delle potenzialità terapeutiche della cannabis.

Tra i meccanismi proposti per spiegare l'effetto entourage, si ricordano la modulazione dei recettori cannabinoidi e di altri recettori neuronali da parte dei terpeni (Ferber et al., 2020), l'aumento della biodisponibilità dei fitocannabinoidi (Christensen et al., 2023), l'incremento della permeabilità della membrana cellulare, con facilitazione dell'ingresso dei fitocannabinoidi (Ferber et al., 2020). Ulteriori ipotesi includono l'interazione dei fitocannabinoidi e dei terpeni con sistemi neurochimici non direttamente associati al sistema endocannabinoide, come i sistemi serotonergico, dopaminergico e GABAergico. Pare inoltre che l'effetto entourage sia mediato dall'azione delle varie componenti della cannabis su diverse strutture molecolari, quali recettori, canali ionici e vie di segnalazione intracellulari, nonché dall'attività antiossidante delle varie molecole in esso contenute. I terpeni, in particolare, sono considerati capaci di ridurre gli effetti collaterali (Christensen et al., 2023; Ferber et al., 2020), migliorando di conseguenza la tollerabilità individuale al trattamento e riducendo eventuali effetti collaterali associati alla terapia (Ferber et al., 2020).

È importante sottolineare che l'effetto entourage ha ricevuto anche critiche da parte di molti ricercatori. La combinazione tra le limitate evidenze scientifiche e la presenza di possibili meccanismi di antagonismo tra le varie componenti della pianta, hanno messo

in dubbio la sua reale efficacia, non ancora universalmente accettata, evidenziando la necessità di ulteriori ricerche in questo campo per giungere ad una conclusione definitiva (Christensen et al., 2023; Finlay et al., 2020).

La ricerca futura è essenziale per svelare pienamente il ruolo delle varie componenti della cannabis, le possibili sinergie e le eventuali potenzialità terapeutiche nel contesto della medicina basata sulla cannabis.

In questo contesto, il termine “*network pharmacology*”, esposto da Panossian (Panossian, 2017), sfida il modello riduzionistico classico utilizzato fino ad oggi in farmacologia, esplorando come le componenti del fitocomplesso Cannabis interagiscono con molteplici vie e recettori per produrre un effetto terapeutico complessivo, spesso superiore alla somma degli effetti individuali. Questo approccio olistico è fondamentale per comprendere l'effetto *entourage* tipico del fitocomplesso, dove la sinergia tra numerosissimi principi attivi (cannabinoidi, terpeni, flavonoidi e altri composti della cannabis) permette di definirli adattogeni perché contraddistinti da una maggiore efficacia e minori effetti collaterali. Le interazioni tra diverse molecole modulano più vie biologiche e sfidano perciò l'approccio tradizionale riduzionistico che focalizza invece l'attenzione sul singolo principio attivo visto come un “golden bullet” capace di interagire con un singolo sistema recettoriale e producendo un risultato terapeutico specifico.

Il sistema endocannabinoide

Il sistema endocannabinoide è un complesso sistema omeostatico multifunzionale, la cui scoperta ebbe inizio a partire dagli anni 80' dello scorso secolo con l'individuazione dei recettori cannabinoidi (CBR) (Russo, 2007). Il sistema è responsabile della regolazione di una gamma vastissima di processi fisiologici che riguardano praticamente tutte le funzioni del nostro organismo. I componenti chiave di questo sistema includono i recettori cannabinoidi (CBR), gli endocannabinoidi e gli enzimi responsabili della loro sintesi e degradazione (Cristino et al., 2020; Di Marzo & Piscitelli, 2015; Lu & Mackie, 2021). L'ampia varietà di effetti mediati dal sistema endocannabinoide, insieme alla presenza di mediatori simil-endocannabinoidi, ha

portato anche i ricercatori a definire questo sistema come "*endocannabinoidome*" (Cristino et al., 2020; Di Marzo & Piscitelli, 2015).

Gli endocannabinoidi sono molecole endogene di origine lipidica, capaci di interagire con i CBR. Tra questi, l'AEA (anandamide, o arachidonoiletanolammide) e il 2-AG (2-arachidonoilglicerolo) sono i più noti e studiati, sebbene esistano anche altri composti endogeni che si legano ai CBR (Cristino et al., 2020; Di Marzo & Piscitelli, 2015; Lu & Mackie, 2021). Questi composti, denominati "mediatori simil-endocannabinoidi", condividono alcune vie biosintetiche degli endocannabinoidi, nonché possono comprendere molecole con struttura simile agli endocannabinoidi ma che non interagiscono direttamente con i CBR (Di Marzo & Piscitelli, 2015). Altri endocannabinoidi includono la noladin-etere e la virodhamina (Mouslech & Valla, 2009), sui quali le informazioni scientifiche sono ancora limitate. Gli endocannabinoidi influenzano l'attività di un'ampia varietà di strutture molecolari, tra cui recettori accoppiati a proteine G (GPCR), recettori nucleari e canali ionici (Cristino et al., 2020; Di Marzo & Piscitelli, 2015; Lu & Mackie, 2021; Mechoulam & Parker, 2013; Mouslech & Valla, 2009).

Una caratteristica particolare del sistema endocannabinoidoide sta nella modalità di sintesi degli endocannabinoidi che non seguono il modello classico di sintesi dei neurotrasmettitori, bensì AEA e 2-AG vengono sintetizzati principalmente mediante un processo "a richiesta, *on demand*", dalle membrane cellulari, consentendo un controllo dinamico della loro attività nel tempo (Lu & Mackie, 2021; Mechoulam & Parker, 2013; Mouslech & Valla, 2009). Nel SNC (Sistema Nervoso Centrale), la concentrazione di 2-AG supera di circa 200 volte quella di AEA (Mouslech & Valla, 2009) e la sua sintesi avviene principalmente attraverso un processo bifasico mediato dall'enzima DAGL (diacilglicerolo-lipasi), con due isoforme: DAGL- α e DAGL- β (Cristino et al., 2020; Lu & Mackie, 2021; Mouslech & Valla, 2009). La DAGL- α è predominante nella produzione sinaptica di 2-AG, mentre la DAGL- β gioca un ruolo più significativo a livello della microglia (Lu & Mackie, 2021). La degradazione di 2-AG nel SNC avviene principalmente tramite l'enzima FAAH (ammide idrolasi degli acidi grassi) (Mechoulam & Parker, 2013) e l'enzima MAGL (monoacilglicerolo-

lipasi) a livello presinaptico (Cristino et al., 2020; Di Marzo & Piscitelli, 2015; Lu & Mackie, 2021). La degradazione del 2-AG produce acido arachidonico e glicerolo, entrambi utilizzabili in altre vie di segnalazione (Cristino et al., 2020; Lu & Mackie, 2021).

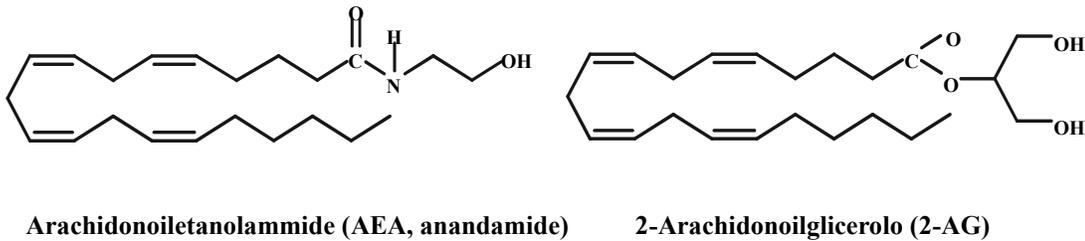


Figura 3. Principali endo-cannabinoidi AEA e 2-AG (Mechoulam & Parker, 2013).

Il 2-AG può interagire con varie strutture recettoriali e canali ionici fungendo da potente agonista dei recettori CBR1, più efficace rispetto all'AEA. Tuttavia, l'incremento dei suoi livelli può indurre una desensibilizzazione del CBR1, portando a effetti contrari all'attivazione di questo recettore oppure a tolleranza (Cristino et al., 2020). Oltre ai CBR, il 2-AG attiva anche i canali del recettore TRPV1, influenzando le vie del dolore e dell'infiammazione (Cristino et al., 2020; Di Marzo & Piscitelli, 2015; Mouslech & Valla, 2009), così come i recettori GABA-A (acido γ -amminobutirrico), cruciali nella modulazione dell'eccitabilità neuronale e negli effetti inibitori del neurotrasmettitore GABA sul SNC (Di Marzo & Piscitelli, 2015; Mouslech & Valla, 2009). Ulteriori interazioni coinvolgono i recettori nucleari PPAR e potenzialmente il recettore GPR55 (recettore accoppiato a proteina G).

L'AEA, scoperta negli anni '90 dell'ultimo secolo (Mechoulam & Parker, 2013), viene sintetizzata nel SNC attraverso un processo che coinvolge diversi enzimi e precursori lipidici (Cristino et al., 2020; Di Marzo & Piscitelli, 2015; Lu & Mackie, 2021; Mechoulam & Parker, 2013; Mouslech & Valla, 2009). La via principale è mediata dall'enzima NAPE-PLD (N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipasi D) e dall'enzima NAT (N-aciltrasferasi), che catalizzano la formazione di AEA a partire da NAPE (N-acil fosfatidiletanolamina) (Cristino et al., 2020; Di Marzo & Piscitelli, 2015; Lu &

Mackie, 2021; Mouslech & Valla, 2009). La degradazione dell'AEA è catalizzata principalmente dall'enzima FAAH tramite idrolisi (Cristino et al., 2020; Lu & Mackie, 2021; Mechoulam & Parker, 2013; Mouslech & Valla, 2009), con produzione di acido arachidonico ed etanolamina (Cristino et al., 2020; Mechoulam & Parker, 2013). L'AEA agisce come agonista parziale dei recettori cannabinoidi CBR1 e CBR2 (Mouslech & Valla, 2009), mostrando maggiore affinità ed efficacia per CBR1, prevalente nel SNC, rispetto a CBR2, più abbondante nelle cellule del sistema immunitario (Cristino et al., 2020; Mouslech & Valla, 2009). Oltre ai recettori cannabinoidi, l'anandamide può attivare il recettore TRPV1 (Di Marzo & Piscitelli, 2015) e i recettori nucleari PPAR (Cristino et al., 2020; Di Marzo & Piscitelli, 2015), indicando un'ampia gamma di possibili interazioni che si estendono molto oltre l'attivazione dei CBR e influenzano anche le vie biochimiche del dolore, del metabolismo e dell'infiammazione (Cristino et al., 2020; Di Marzo & Piscitelli, 2015; Mechoulam & Parker, 2013; Mouslech & Valla, 2009). L'anandamide modula anche l'eccitabilità neuronale attraverso l'inibizione dei canali del calcio voltaggio-dipendenti (Cristino et al., 2020; Mouslech & Valla, 2009) e dei canali del recettore TRPM8 (Cristino et al., 2020; Di Marzo & Piscitelli, 2015), coinvolti nella sensibilità termodolorifica e nel dolore neuropatico (Cristino et al., 2020).

Nell'ambito delle patologie neuropsichiatriche sono state osservate variazioni nel funzionamento del sistema endocannabinoide con possibili alterazioni dei livelli degli endocannabinoidi in diverse condizioni, come la malattia di Alzheimer, le disfunzioni cognitive (Cristino et al., 2020) e, come viene suggerito da vari studi preclinici e clinici degli ultimi anni, nel disturbo da stress post-traumatico (PTSD) (Bassir Nia et al., 2019; Berardi et al., 2016; Bluett et al., 2017; Hill et al., 2018; Ney et al., 2023).

Nel sistema endocannabinoide, i recettori maggiormente studiati sono CBR1 e CBR2, appartenenti entrambi alla famiglia dei GPCR (Cristino et al., 2020; Di Marzo & Piscitelli, 2015; Lu & Mackie, 2021; Mechoulam & Parker, 2013; Mouslech & Valla, 2009). Questi recettori sono prevalentemente associati a delle proteine G inibitorie, influenzando una varietà di processi cellulari (Lu & Mackie, 2021). Ma, si è osservato che i CBR possono anche essere accoppiati a strutture diverse, come i canali ionici (Mouslech & Valla, 2009), dimostrando la complessità del sistema. I recettori CBR1

sono principalmente localizzati nel sistema nervoso centrale (Cristino et al., 2020; Hill et al., 2018; Lu & Mackie, 2021; Mouslech & Valla, 2009), in aree associate al controllo motorio, alle risposte emotive e all'omeostasi energetica (Cristino et al., 2020; Di Marzo & Piscitelli, 2015; Mouslech & Valla, 2009), ma anche in altri organi quali fegato, tessuto adiposo (Cristino et al., 2020; Lu & Mackie, 2021; Mouslech & Valla, 2009), pelle (Lu & Mackie, 2021), pancreas, tratto gastrointestinale, muscoli scheletrici, cuore e sistema riproduttivo (Mouslech & Valla, 2009). I CBR1 giocano un ruolo fondamentale nella modulazione della trasmissione sinaptica, localizzandosi in diversi tipi di neuroni, inclusi quelli GABAergici, glutammatergici (Cristino et al., 2020; Hill et al., 2018; Lu & Mackie, 2021; Mouslech & Valla, 2009), colinergici, glicinergerici e serotoninergici, con una predominante localizzazione nei terminali sinaptici, suggerendo un significativo ruolo nella regolazione della trasmissione sinaptica (Lu & Mackie, 2021; Mouslech & Valla, 2009).

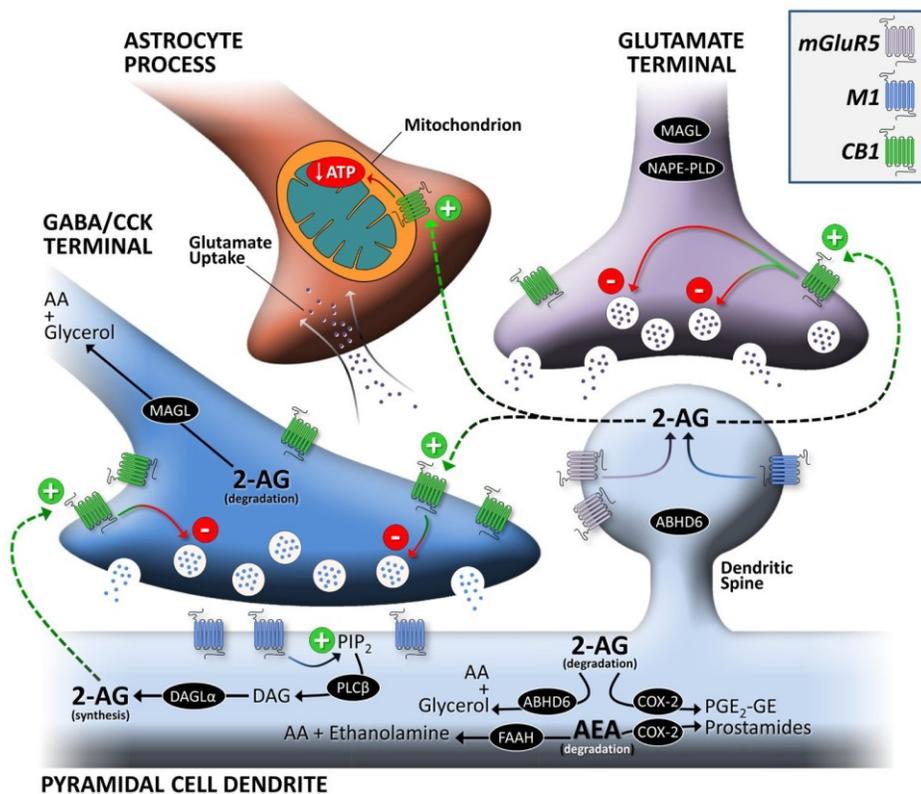


Figura 4. Localizzazione dei componenti del sistema endocannabinoide a livello sinaptico (Lu & Mackie, 2016).

I CBR2, invece, si trovano principalmente nelle cellule del sistema immunitario (Lu & Mackie, 2021; Mechoulam & Parker, 2013; Mouslech & Valla, 2009), ma recenti lavori hanno dimostrato la loro presenza anche nei neuroni, specialmente in contesti patologici come nel contesto delle condizioni infiammatorie (Cristino et al., 2020; Mechoulam & Parker, 2013). L'espressione dei CBR2 nel SNC sembra aumentare in malattie quali Alzheimer, sclerosi multipla e sclerosi laterale amiotrofica (Cristino et al., 2020), indicando che i CBR2 possano svolgere funzioni specifiche nel SNC, particolarmente rilevanti in situazioni di infiammazione o danno neuronale (Lu & Mackie, 2021). Ulteriori studi hanno rivelato la presenza di mRNA anche in altri tessuti, suggerendo l'espressione del recettore anche a livello di tessuto osseo, riproduttivo, pancreatico, epatico e gastrointestinale (Mouslech & Valla, 2009).

I CBR possono formare dimeri o multimeri, sia tra di loro (CBR1-CBR1, CBR2-CBR2) sia con altri tipi di GPCR (Lu & Mackie, 2021; Mouslech & Valla, 2009), come l'eterodimerizzazione di CBR1 con i recettori D2 della dopamina, i recettori dell'oressina, i recettori oppioidi, e i recettori considerati orfani (Mouslech & Valla, 2009), ampliando notevolmente il potenziale effetto del segnale endocannabinoide mediato da questi recettori (Lu & Mackie, 2021).

Una interessante osservazione che riguarda la modulazione del sistema endocannabinoide, per esempio attraverso l'azione del CBD, modulatore allosterico negativo dei recettori CBR1, che può attenuare l'attivazione indotta sia dagli endocannabinoidi che dal THC. Questo meccanismo potrebbe chiarire perché alcune varietà di cannabis ricche di CBD producono effetti psicoattivi meno intensi (Lu & Mackie, 2021).

Gli endocannabinoidi mediano il segnale attraverso un meccanismo di **trasmissione retrograda**, fondamentale per la comunicazione neuronale. Questo processo inizia con l'attivazione di un neurone postsinaptico, che inizia la produzione "su richiesta" di endocannabinoidi. Questi, una volta sintetizzati, vengono rilasciati nello spazio sinaptico e si muovono in direzione retrograda verso il neurone presinaptico, dove si legano ai recettori CBR1 inducendo una modulazione dell'attività del neurone presinaptico, principalmente con funzione inibitoria sul rilascio di altri

neurotrasmettitori. Tale meccanismo di *feedback* negativo consente una regolazione fine dell'intensità della trasmissione sinaptica, influenzando la plasticità sinaptica e la modulazione del dolore, oltre a fornire protezione neuronale (Cristino et al., 2020; Lu & Mackie, 2021; Mechoulam & Parker, 2013; Mouslech & Valla, 2009).

Il sistema endocannabinoide gioca un ruolo fondamentale sia in condizioni fisiologiche che patologiche, influenzando lo sviluppo del sistema nervoso e la regolazione di processi cognitivi e comportamentali (Cristino et al., 2020; Lu & Mackie, 2021; Mechoulam & Parker, 2013; Mouslech & Valla, 2009), la proliferazione, migrazione e differenziazione delle cellule nervose, la formazione delle connessioni sinaptiche (Cristino et al., 2020; Lu & Mackie, 2021). Gioca anche un ruolo centrale nella modulazione della plasticità sinaptica (Cristino et al., 2020; Lu & Mackie, 2021), un processo essenziale per l'apprendimento, la memoria e l'adattamento cerebrale (Lu & Mackie, 2021). Il sistema endocannabinoide è coinvolto, inoltre, in varie condizioni fisiopatologiche, regolando l'assunzione di cibo, le funzioni cardiovascolari, gastrointestinali, immunitarie, comportamentali, antiproliferative e riproduttive (Mouslech & Valla, 2009). Il sistema endocannabinoide svolge un ruolo cruciale nella regolazione omeostatica dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) in risposta agli *stressor* (Mechoulam & Parker, 2013). Il *signaling* endocannabinoide tonico limita l'attività dell'asse HPA, attenuando la risposta allo stress e ripristinando l'omeostasi (Mechoulam & Parker, 2013). La ricerca sperimentale sembra supportare l'ipotesi che, una riduzione della normale attività del sistema endocannabinoide contribuisca alla malattia depressiva, mentre un aumento del suo segnale sarebbe associato all'efficacia degli antidepressivi (Mechoulam & Parker, 2013). Gli effetti sul sistema endocannabinoide sono talvolta bifasici (risposta ormetica), cioè dipendenti dalla quantità di fito - o endo-cannabinoide circolanti nell'organismo: l'effetto ricercato si può osservare solo con opportune quantità/concentrazioni, comprese all'interno di una curva gaussiana, rimarcando così la complessità di questo sistema omeostatico, nonché l'importanza del dosaggio in terapia con farmaci cannabinoidi (Hill et al., 2018; Mechoulam & Parker, 2013). Disfunzioni del sistema endocannabinoide sono state collegate anche a condizioni come la psicosi e la schizofrenia, suggerendo un impatto sul rischio e l'evoluzione di questi disturbi. La supposta associazione tra l'uso di

cannabis e un aumentato rischio di psicosi e schizofrenia sottolinea l'importanza di comprendere a fondo il sistema endocannabinoide in contesti clinici (Lu & Mackie, 2021).

Questa vasta gamma di interazioni ed effetti del sistema endocannabinoide, il suo ruolo complesso nel mantenimento dell'omeostasi dell'organismo, rendono essenziale una maggiore comprensione del sistema endocannabinoide non solo come ente autonomo ma come parte di un sistema di segnalazione più ampio che interagisce con altre vie nell'organismo. Questa prospettiva multidimensionale è vitale per lo sviluppo di strategie terapeutiche mirate a modulare il sistema endocannabinoide per il trattamento di varie patologie (Lu & Mackie, 2021).

Il disturbo da stress post-traumatico (PTSD)

Criteri diagnostici DSM-5 per il disturbo da stress post-traumatico: cause e manifestazioni

Il disturbo da stress post-traumatico (PTSD) è una condizione psichiatrica complessa e multifattoriale che può svilupparsi e manifestarsi dopo l'esposizione a un evento traumatico significativo. Il DSM-V (American Psychiatric Association, 2022) fornisce criteri specifici per la diagnosi di PTSD, menzionando anche le varie manifestazioni sintomatiche che ne conseguono. Questi criteri sono essenziali per la formulazione di una diagnosi accurata. Di seguito sono riportati i criteri specifici per la diagnosi del PTSD in persone con più di sei anni d'età:

- A. **Esposizione al trauma:** Il criterio fondamentale per il PTSD è l'esposizione ad un evento traumatico che metta seriamente in pericolo la vita e/o la salute della persona coinvolta: minacce all'incolumità fisica e/o psichica, tortura, lesioni psicofisiche gravi, violenza fisica sessuale o di altro tipo, fame e povertà, situazioni di guerra e terrorismo, disastri ambientali, etc. Tali esperienze traumatiche possono essere concrete e direttamente sofferte dalla persona, oppure questa può essere solo testimone di tali vicende.
- B. **Sintomi di intrusione:** sono le manifestazioni persistenti dell'evento traumatico nella mente dell'individuo attraverso ricordi involontari, reazioni dissociative come i *flashbacks* in cui il soggetto rivive l'evento, incubi

angoscianti, oppure distress psicologico con reazioni fisiologiche esagerate a stimoli che ricordano l'evento.

- C. **Evitamento:** Un altro criterio chiave per la diagnosi del PTSD è l'evitamento persistente dei ricordi, sentimenti e pensieri legati all'evento traumatico. Tale comportamento rappresenta una strategia di *coping* che è spesso adottata dal soggetto per ridurre il distress legato al trauma, sebbene può anche interferire con la guarigione e l'elaborazione dell'evento.
- D. **Alterazioni negative della cognizione e dell'umore:** si sviluppano dopo l'esposizione all'evento traumatico. Possono includere credenze negative persistenti, amnesia dissociativa, cognizioni distorte, persistenza di uno stato emotivo negativo, diminuzione dell'interesse per attività significative, sensazione di distacco dagli altri e anche l'incapacità di provare emozioni positive.
- E. **Alterazione significativa dell'*Arousal* e della reattività,** che iniziano o peggiorano dopo l'evento traumatico: Il PTSD si caratterizza anche per *arousal* (attivazione psicofisiologica di un organismo) e reattività aumentati, evidenziati da irritabilità ed esplosioni di rabbia, comportamenti imprudenti o autolesionisti, ipervigilanza, risposta esagerata agli stimoli ambientali, problemi di concentrazione e disturbi del sonno. Questi sintomi possono contribuire a una costante sensazione di tensione e allerta (*fight or flight response*), complicando ulteriormente la capacità dell'individuo di rilassarsi.
- F. **Durata** dei sintomi (criteri B, C, D e E): I sintomi devono persistere per più di un mese, distinguendo il PTSD da reazioni di stress acuto. Questo periodo di tempo sottolinea l'importanza di un impatto prolungato e significativo del trauma sulla vita dell'individuo.
- G. **Distress o menomazione significativi nella vita dell'individuo:** Possono essere coinvolte le aree sociali, occupazionali o altre importanti aree di funzionamento. Tale criterio enfatizza l'impatto negativo del disturbo sulla capacità dell'individuo di funzionare efficacemente nella sua vita quotidiana.

H. **Esclusione di altre cause:** disturbo attribuibile agli effetti di una sostanza esogena (alcol, droghe, farmaci, etc) o ad altra condizione medica (demenza, ipertiroidismo, etc.).

Una componente importante della diagnosi di PTSD nel DSM-V è la necessità di specificare la presenza di ulteriori caratteristiche dei sintomi, che possono avere un impatto significativo sull'approccio terapeutico e sulla prognosi.

Il manuale ricorda, inoltre, che bisogna specificare se i sintomi classici del PTSD sono accompagnati da sintomi dissociativi oppure se l'espressione del disturbo sia ritardata:

A. Associazione del PTSD con sintomi dissociativi, che includono:

1. la depersonalizzazione, ovvero l'esperienza persistente o ricorrente di sentirsi distaccati dai propri processi mentali o dal proprio corpo, come se si fosse un osservatore esterno della propria esistenza.
2. La derealizzazione, ovvero l'esperienza di irrealtà dell'ambiente circostante, percependo il mondo come irreali, lontano o distorto, mentre la percezione del sé risulta intatta.

La presenza di sintomi dissociativi richiede, anch'essa, che non siano attribuibili agli effetti di sostanze farmacologiche o ad altre condizioni mediche.

B. PTSD che avviene con espressione ritardata: A volte, i criteri diagnostici completi per il PTSD potrebbero non essere soddisfatti fino a sei mesi o oltre dopo l'evento traumatico. Questa caratteristica, denominata "espressione ritardata", riconosce che, sebbene l'insorgenza di alcuni sintomi possa essere immediata, il quadro clinico completo può manifestarsi anche dopo un periodo assai prolungato. Tale fenomeno è importante da riconoscere perché ha implicazioni significative per la diagnosi e il trattamento del disturbo.

In conclusione, i criteri diagnostici del DSM-V per il PTSD offrono uno strumento importante per identificare e trattare questa condizione tempestivamente. Tali criteri evidenziano la complessità del PTSD, con attenzione alle diverse influenze che il trauma può avere sulla vita dell'individuo.

Le ipotetiche basi neurologiche del disturbo:

Il disturbo da stress post-traumatico (PTSD) rappresenta una sfida significativa nel campo della psichiatria, a causa della sua origine complessa e delle sue diverse modalità di manifestazione. Il disturbo può emergere in seguito a esperienze traumatiche notevoli ed è caratterizzato da alterazioni specifiche nei circuiti e nelle strutture cerebrali ampiamente studiate negli ultimi decenni. Tali alterazioni neurologiche potrebbero influenzare sia i sintomi che la risposta al trattamento impiegato. Gli avanzamenti nel campo della medicina e delle neuroscienze hanno ampliato la nostra comprensione dei circuiti neurali implicati nel PTSD, aprendo anche nuove prospettive per lo sviluppo di approcci terapeutici (Dossi et al., 2020; Fenster et al., 2018).

La ricerca sulle basi genetiche del PTSD ha condotto a importanti scoperte, evidenziando possibili ruoli della genetica nello sviluppo del disturbo. La predisposizione individuale al PTSD sembra essere influenzata da una combinazione di fattori genetici ed epigenetici. Studi di associazione genomica su vasta scala, GWAS (*genome-wide association study*), hanno individuato specifici geni coinvolti nel sistema di rilascio di corticotropina e del PACAP (*Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*) (Fenster et al., 2018; Ressler et al., 2022). Tra i geni alterati sono inclusi anche i geni che codificano per FKBP5 (*FK506 binding protein 5*), PACAP e il suo recettore PAC1 (*Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide type I receptor*). Queste alterazioni sono associate a un'iperattivazione dell'amigdala e modificazioni nella funzionalità e dimensione dell'ippocampo, suggerendo anche una base genetica predisponente al PTSD (Fenster et al., 2018; Ressler et al., 2022).

Grazie a studi di neuroimaging funzionale, come la f-MRI (Dossi et al., 2020; Fenster et al., 2018; Ressler et al., 2022) e l'optogenetica (Fenster et al., 2018), sono state evidenziate aree cerebrali con attività e connettività alterate nei pazienti con PTSD, arricchendo significativamente la comprensione dei circuiti che regolano i comportamenti tipicamente alterati del disturbo. Questi circuiti neurali includono quelli che sovrintendono all'elaborazione della paura, la gestione della minaccia, la

valutazione della ricompensa e l'estinzione della paura (Dossi et al., 2020; Fenster et al., 2018; Ressler et al., 2022). Diverse regioni cerebrali sono state identificate come cruciali nello sviluppo del PTSD:

La DLPFC (*dorsolateral prefrontal cortex*), che è coinvolta nell'attenzione selettiva e nella regolazione emotiva (Dossi et al., 2020; Namkung et al., 2017), nonché nell'integrazione interocettiva (Namkung et al., 2017). La DLPFC dimostra alterazioni funzionali nel PTSD (Dossi et al., 2020; Namkung et al., 2017), influenzando la capacità di inibizione della risposta e la gestione dello stress (Dossi et al., 2020). In esami post-mortem su individui con PTSD sono state trovate delle alterazioni dell'espressione genica di GSK1 (*Glycogen synthase kinase-1*) a livello della DLPFC (Ressler et al., 2022).

In vari studi viene suggerita l'importanza della mPFC (*medial prefrontal cortex*), cruciale per il controllo inibitorio sulla memoria e i comportamenti legati alla minaccia (Giustino et al., 2020; Lguensat et al., 2019; Ressler et al., 2022). Si evidenzia una diminuzione dell'attivazione di questa area in soggetti con PTSD, nonché una ridotta integrità della sostanza bianca del fascicolo uncinato, che collega la mPFC ad altre strutture sottocorticali (Ressler et al., 2022). La mPFC si dimostra strettamente associata al funzionamento dell'amigdala e risulta importante nel processo di estinzione della paura (Giustino et al., 2020). Studi condotti su topi suggeriscono che l'evento traumatico possa indurre delle alterazioni morfologiche, influenzando la resilienza nei confronti del trauma e facilitando lo sviluppo del PTSD (Lguensat et al., 2019).

Un'altra struttura ritenuta disfunzionale nel PTSD è la IL (*infralimbic cortex*). Essa gioca un ruolo nel processo di estinzione della paura, importante per la soppressione delle memorie di paura precedentemente acquisite (Fenster et al., 2018; Lguensat et al., 2019). La IL interagisce con l'ippocampo per fornire controllo inibitorio sulle memorie e sui comportamenti legati alla minaccia (Ressler et al., 2022). Una disfunzione in questa regione potrebbe essere importante per i deficit di estinzione della paura osservati nel PTSD (Lguensat et al., 2019; Ressler et al., 2022). Studi animali suggeriscono che i cambiamenti morfologici indotti in quest'area siano direttamente

associati all'aumento della suscettibilità oppure della resilienza allo sviluppo di PTSD (Lguensat et al., 2019).

L'IFG (*inferior frontal gyrus*) è un'area cerebrale associata al circuito di controllo inibitorio della risposta proattiva. Studi su pazienti con PTSD hanno dimostrato la sua alterazione, potenzialmente influenzando il controllo degli impulsi e la regolazione emotiva (Dossi et al., 2020).

Ulteriore struttura importante è la corteccia cingolata anteriore (ACC), implicata nella modulazione dell'attenzione e della risposta emotiva, mostra un'attività alterata in soggetti con PTSD, influenzando la loro capacità di gestire gli stati emotivi e l'attenzione (Dossi et al., 2020; Ressler et al., 2022). Più specificamente, nel PTSD si è documentato, negli studi di neuroimaging, un'alterazione a livello della dACC (*dorsal anterior cingulate cortex*) che sembra associata, insieme al mPFC alla risposta nei confronti della paura e della minaccia, ma anche ai disturbi del sonno insieme all'amigdala, all'ippocampo e all'insula (Ressler et al., 2022).

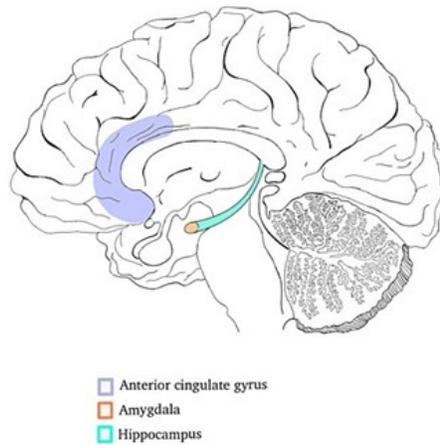
L'insula, anch'essa sembra giocare un ruolo chiave nell'elaborazione delle informazioni di carattere interocettivo, nonché nella regolazione ed integrazione di segnali emotivi e cognitivi (Dossi et al., 2020; Namkung et al., 2017).

Grazie ai vari studi condotti, sono state evidenziate anche delle alterazioni a livello del DMN (*default mode network*) (Dossi et al., 2020; Fenster et al., 2018; Namkung et al., 2017; Terpou et al., 2022), circuito neuronale attivo nei momenti in cui l'attenzione non viene prestata verso stimoli esterni specifici ma alle proprie sensazioni corporee (Fenster et al., 2018; Namkung et al., 2017; Terpou et al., 2022), per esempio mentre si rimane seduti con gli occhi chiusi. Alcuni studi hanno rilevato la sua importanza in vari processi cognitivi (Dossi et al., 2020; Lguensat et al., 2019; Namkung et al., 2017), come processamento di vari stimoli, consolidamento della memoria e anche integrazione tra la percezione dello stimolo e la sua elaborazione (Ressler et al., 2022). Si trova coinvolto anche nei processi correlati all'attenzione ed alla motivazione (Namkung et al., 2017).

Strutture sottocorticali come l'ippocampo e l'amigdala, sono essenziali per la memoria e la risposta emotiva (Dossi et al., 2020; Fenster et al., 2018; Ressler et al., 2022). In individui con PTSD si è evidenziata una riduzione dell'attività e del volume ippocampali (Dossi et al., 2020; Fenster et al., 2018; Ressler et al., 2022). Nell'amigdala di persone affette da PTSD, dopo esposizione ad immagini di volti minacciosi, si registra un aumento anomalo di attività rispetto a controlli che hanno sperimentato un trauma ma non hanno sviluppato il PTSD (Ressler et al., 2022). La BLA (*basolateral amygdala*), è ritenuta importante nella modulazione delle risposte di paura e ansia, svolgendo anche un ruolo nel processo di estinzione della memoria, nonché nel processo di apprendimento della paura e nella memoria emotiva (Fenster et al., 2018; Giustino et al., 2020; Ressler et al., 2022)(23, 25, 29). La CeA (*central amygdala*) è importante per l'elaborazione della paura e la generazione delle risposte fisiologiche alla minaccia. (Fenster et al., 2018; Ressler et al., 2022). La sua alterazione funzionale nel PTSD sembra facilitare l'invio dei segnali di paura verso il tronco encefalico e l'ipotalamo (Ressler et al., 2022).

Nel tronco encefalico, il LC (*locus coeruleus*), in studi di neuroimaging funzionale, dimostra anch'esso un'alterata funzione (Fenster et al., 2018; McCall et al., 2024; Ressler et al., 2022). Il LC fa parte del sistema LC-NE (locus coeruleus-norepinefrina) e rappresenta la fonte principale del rilascio di norepinefrina nel cervello (McCall et al., 2024; Ross & Van Bockstaele, 2021). Tale sistema regola processi multipli, suggerendo la sua inclusione nella risposta allo stress, la funzione autonoma, la memoria emotiva, il sonno, il dolore e l'arousal, che sono fondamentali nello sviluppo del PTSD (McCall et al., 2024; Ross & Van Bockstaele, 2021).

Neuroanatomical Areas Changed in PTSD



Neural Connective Pathways Impacted by PTSD

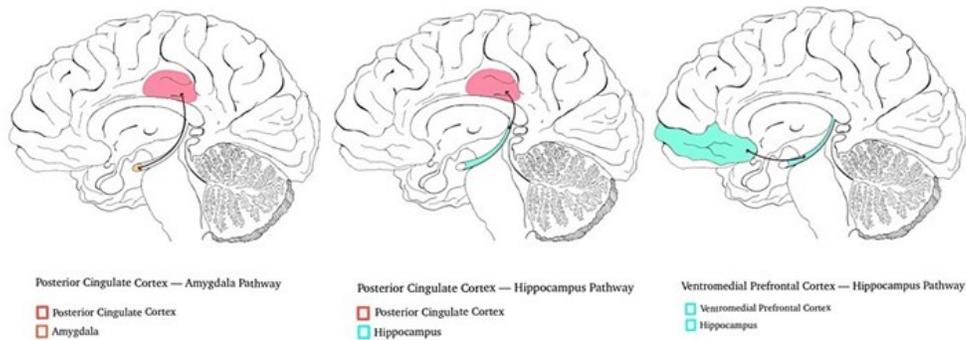


Figura 5. Aree neuroanatomiche e connessioni neurali associate al PTSD (Elsouri et al., 2022).

Il PTSD è caratterizzato anche da una risposta ipersensibile dell'asse HPA (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal) al cortisolo, evidenziata da una ridotta attività del flusso sanguigno cerebrale regionale nel cingolo anteriore rostrale durante l'esposizione a immagini guidate da scenari traumatici o stressanti nei soggetti con PTSD rispetto ai controlli sani (Ressler et al., 2022).

In sintesi, soggetti con PTSD hanno mostrato delle alterazioni nella risposta emotiva e cognitiva. Vari studi hanno dimostrato che questi soggetti presentano prestazioni migliori nel richiamare alla memoria eventi e oggetti con valenza emotiva negativa,

maggior reattività al condizionamento della paura e un “bias-attentivo” maggior elaborando gli stimoli minacciosi (Dossi et al., 2020). Vengono anche ipotizzate delle alterazioni nella connettività e nell’attivazione delle regioni cerebrali, con un effetto complessivo sulla memoria e sull’arousal, nonché alterazioni dei processi di estinzione della paura e deficit nella modulazione di stimoli interni ed esterni (Dossi et al., 2020; Fenster et al., 2018; Giustino et al., 2020; Lguensat et al., 2019; McCall et al., 2024; Namkung et al., 2017; Ressler et al., 2022; Ross & Van Bockstaele, 2021; Terpou et al., 2022). I risultati degli studi di neuroimaging suggeriscono che il PTSD sia caratterizzato da deficit nei processi cognitivi di alto livello che coinvolgono aree e circuiti neurali multipli e complessi (Dossi et al., 2020; Fenster et al., 2018; Giustino et al., 2020; Lguensat et al., 2019; McCall et al., 2024; Namkung et al., 2017; Ressler et al., 2022; Ross & Van Bockstaele, 2021; Terpou et al., 2022).

La comprensione delle interconnessioni dinamiche tra queste aree cerebrali e la loro modalità di interagire in reti complesse per mediare la risposta del corpo allo stress e alla minaccia è fondamentale per comprendere il PTSD. Alterazioni funzionali e strutturali in queste regioni possono essere alla base di alterazioni cognitive ed emotive, compromettendo la qualità di vita delle persone affette. Lo sviluppo di approcci terapeutici personalizzati, capaci di modulare specificamente queste disfunzioni neurali, potrebbe rappresentare un miglioramento della modalità di trattamento del PTSD (Dossi et al., 2020; Fenster et al., 2018; Ressler et al., 2022).

Attuali strategie di trattamento del PTSD:

Data la complessità del PTSD, non esistono ancora trattamenti mirati ed efficaci per la sua gestione. Nonostante ciò, la comunità scientifica italiana attualmente condivide alcune linee guida generali limitate solamente al trattamento dei sintomi in un particolare gruppo di pazienti che è quelli degli immigrati e rifugiati giunti in Italia da diversi paesi che hanno subito torture, stupri o altre forme gravi di violenza psicologica, fisica o sessuale (Linee guida per l’assistenza ai rifugiati vittime di torture, stupri o altre forme gravi di violenza, Ministero della Salute, Roma, 22 marzo 2017).

La terapia del PTSD punta principalmente al trattamento sintomatico, volto a migliorare la qualità di vita del paziente e a favorire la sua possibile guarigione. Tra i trattamenti più comunemente citati si trovano la psicoterapia, la farmacoterapia, la neuromodulazione, e la prevenzione dell'insorgenza del PTSD mediante interventi tempestivi (Burbach et al., 2024; Du et al., 2022)

L'attuale terapia farmacologica si basa prevalentemente sull'uso di antidepressivi, in particolare gli SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*) quali la Sertralina o la Paroxetina, i quali hanno dimostrato efficacia nel trattamento dell'ansia e dell'iperarousal legati al PTSD in diversi studi clinici (Burbach et al., 2024; Du et al., 2022). Altre terapie farmacologiche utilizzate includono gli α -bloccanti, come la Prazosina, efficace nel trattamento degli incubi (Burbach et al., 2024; Du et al., 2022; Steckler & Risbrough, 2012).

Source	No. Participants	Mean Age	Male (%)	Response % (Med vs Placebo)	Medication	Dosage, mg/d	Duration, wk	Response Criteria
Baker et al. (1995)	118	44	81	58.9 vs 60.3	Brofaromine	flexible dose	12	NA
Brady et al. (2000)	187	39.9	27	52.7 vs 32.2	Sertraline	50–200 mg/d	12	CGI-I <3, CAPS <20
Burton et al. (2015)	15	NA	7	60 vs 60	Olanzapine	5–20 mg/d	10	CGI <3
Connor et al. (1999)	54	37	9	85 vs 62	Fluoxetine	10–60	12	DGRP-I <3
Davidson et al. (1990)	46	NA	100	50 vs 17	Amitriptyline	50–300	8	CGI-I <3
Davidson et al. (2003)	26	46.5	NA	65 vs 22	Mirtazapine	15–45	8	SPRINT-I <3
Hertzberg et al. (1999)	15	43.4	64	50 vs 25	Lamotrigine	25–500	12	DGRP-I <3
Hertzberg et al. (2000)	12	46	100	17 vs 33	Fluoxetine	10–60	12	DGRP-I <3
Katz (1994)	60	39	76	55 vs 26	Brofaromine	50–150	14	No PTSD diagnosis
van der Kolk et al. (2007)	59	34.9	14	81 vs 65	Fluoxetine	10–60	8	No PTSD diagnosis
Kosten et al. (1991)	60	39	100	65 vs 28	Imipramine	50–300	8	CGI-I <4
Kosten et al. (1991)	60	39	100	68 vs 28	Phenelzine	15–75	8	CGI-I <4
Marshall et al. (2001)	376	41.8	32	60.1 vs 37	Paroxetine	20,20–40	12	CGI-I <3
Marshall et al. (2007)	52	NA	33	67 vs 27	Paroxetine	20–60	10/12	CGI-I <3
Martenyi et al. (2002)	301	NA	81	60 vs 44	Fluoxetine	20–80	12/24	CGI <3, TOP-8 \geq 50%
Martenyi et al. (2007)	411	NA	29	40 vs 38	Fluoxetine	20,20–40	12	CGI <3, TOP-8 \geq 50%, no PTSD diagnosis.
Tucker et al. (2001)	323	40.8	34	59 vs 38	Paroxetine	20–50	12	CGI-I <3
Zohar et al. (2002)	42	NA	88	53 vs 20	Sertraline	50–200	10	CGI <3

CAPS, Clinician-Administered PTSD Scale; CGI, Clinical Global Impression; DGRP, Duke Global Rating for PTSD; SPRINT, Short PTSD Rating Interview scale.

Tabella 1. La risposta alla farmacoterapia, riportata nei RCT, dei pazienti con PTSD (Gu et al., 2016).

La psicoterapia, ampiamente utilizzata e raccomandata, adotta vari approcci risultati efficaci. Tra questi, le terapie focalizzate sul trauma, quali la CBT (*Cognitive-Behavioral Therapy*, terapia cognitivo-comportamentale), la PET (*Prolonged Exposure Therapy*), la CPT (*Cognitive-Processing Therapy*) e la EMDR (*Eye Movement*

Desensitization and Reprocessing) hanno mostrato efficacia in vari studi clinici (Burbach et al., 2024; Du et al., 2022; Pierce & Black, 2023).

Ricerche recenti condotte per valutare l'effetto di varie sostanze psichedeliche in associazione alla psicoterapia, nel trattamento del PTSD, dell'angoscia di morte in pazienti terminali, della depressione maggiore farmaco-resistente, hanno fornito dati e risultati sicuramente sorprendenti e meritevoli di ulteriori studi. Un campo interessante riguarda la psicoterapia assistita con MDMA (3,4-metilendioossimetamfetamina) che ha evidenziato potenziali benefici nel modulare il riconsolidamento della memoria, della paura e nell'accentuazione dell'estinzione della paura, promuovendo un ambiente favorevole al processo di guarigione dei pazienti (Elsouri et al., 2022; Krediet et al., 2020; Mitchell et al., 2023).

Questa combinazione terapeutica potrebbe essere particolarmente utile per i pazienti con sintomi persistenti di PTSD ed alta percentuale di interruzione dei trattamenti convenzionali.

Anche la ketamina viene studiata per il trattamento del PTSD, dimostrando un possibile beneficio della psicoterapia e delle pratiche di *mindfulness* integrate con ketamina, portando ad un potenziale beneficio nei pazienti, in particolare influenzando i processi di riconsolidamento delle memorie degli eventi traumatici in una forma meno disturbante (Duek et al., 2023; Elsouri et al., 2022; Krediet et al., 2020).

Un interessante approccio alla psicoterapia nel trattamento del PTSD riguarda la MBCT (*Mindfulness-Based Cognitive Therapy*), ovvero, una versione di psicoterapia modificata specificamente per il trattamento del PTSD. La MBCT per il PTSD integra elementi della terapia cognitivo comportamentale con pratiche di *mindfulness*. Questo approccio insegna ai pazienti a riconoscere e distanziarsi dai pensieri e dalle emozioni senza giudicarli, riducendo così i sintomi residui e prevenendo le ricadute. Le sessioni di MBCT tipicamente includono meditazione, esercizi di consapevolezza corporea e yoga, che aiutano a sviluppare una maggiore attenzione al presente e a gestire meglio lo stress. Questi mirano ai sintomi del PTSD, ma anche al miglioramento del benessere generale, rendendo l'MBCT un trattamento complementare efficace per il PTSD (Boyd et al., 2018).

I cannabinoidi, sono anch'essi studiati in questo periodo per la loro possibile capacità di aiutare a gestire i sintomi del PTSD (Elsouri et al., 2022); Questo approccio terapeutico è l'oggetto del presente lavoro di ricerca bibliografica.

Un'ulteriore opzione terapeutica emergente è la neuromodulazione, un approccio che si è dimostrato efficace in vari studi clinici (Burbach et al., 2024; Du et al., 2022; Gouveia et al., 2020). La neuromodulazione può impiegare vari metodi non invasivi e invasivi per influenzare l'attività neuronale e modulare le disfunzioni del sistema nervoso. Tecniche come la TMS (*transcranial magnetic stimulation*) e la tDCS (*transcranial direct-current stimulation*) utilizzano rispettivamente campi elettromagnetici e correnti elettriche continue per modificare l'attività elettrica del cervello, con lo scopo di alterare vari pattern di attivazione neuronale mediante la modulazione dell'eccitabilità corticale, promuovendo delle modifiche nella connettività neuronale (Gouveia et al., 2020).

In Italia, il trattamento del PTSD si allinea largamente alle conoscenze scientifiche internazionali. Seguendo le linee guida del Ministero della Salute italiano pubblicate nel 2017 (Ministero della Salute, 2017), è possibile evidenziare alcune raccomandazioni specifiche per il trattamento di soggetti con PTSD, con un focus particolare sui rifugiati in Italia provenienti da altri paesi. Queste raccomandazioni enfatizzano la necessità di un approccio terapeutico multidisciplinare, integrato e continuativo, sottolineando l'importanza di personalizzare l'intervento in base alle caratteristiche individuali del paziente. Tra gli aspetti rilevanti del processo terapeutico si includono l'*empowerment* del paziente, l'integrazione sociale attraverso vari programmi (per gli stranieri), la gestione dei sintomi, il mantenimento dell'attenzione sul "qui e ora", etc. Il percorso terapeutico suggerito è suddiviso in fasi: la prima riguarda la comprensione e il superamento dei sintomi principali; la seconda, il lavoro sulle memorie traumatiche per elaborare le esperienze vissute; la terza, la ricostruzione dei legami del soggetto e il miglioramento delle sue relazioni.

Secondo il sito ufficiale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (EpiCentro, s.d.), il trattamento del PTSD dovrebbe svolgersi su due livelli, farmacologico e psicoterapeutico. Vi è una forte raccomandazione per la CBT nella gestione dell'ansia

e nella modifica dei comportamenti dannosi, ma sono menzionate anche la terapia di gruppo e altri tipi di psicoterapia. L'ISS enfatizza l'importanza di valutare dettagliatamente ogni caso individualmente e di sviluppare un piano terapeutico che consideri le caratteristiche uniche del paziente. Inoltre, si sottolinea l'importanza dell'educazione sia del paziente che della sua famiglia e dell'ambiente di lavoro, aspetti fondamentali per il successo del trattamento.

Nonostante l'ampia gamma di opzioni terapeutiche disponibili per il PTSD, non esiste una soluzione unica. È fondamentale che il trattamento sia personalizzato e adattabile alle esigenze, alle caratteristiche e alle risposte del paziente al piano terapeutico, richiedendo un'attenta e continua capacità di adattamento da parte dei professionisti. È anche importante riconoscere che, sebbene i farmaci siano efficaci nella gestione dei sintomi, possono presentare effetti collaterali significativi e potenzialmente debilitanti (Banca dati farmaci AIFA, 2018), sottolineando l'importanza di una continua ricerca per lo sviluppo di approcci terapeutici innovativi e personalizzati.

Sistema endocannabinoide e PTSD

Il sistema endocannabinoide (SE) sembra presentare alterazioni nei soggetti con PTSD (Bassir Nia et al., 2019; Berardi et al., 2016; Bluett et al., 2017; Hill et al., 2018; Ney et al., 2023). Studi preclinici indicano che una disfunzione di questo sistema, dovuta a conseguenze dirette del trauma e/o a predisposizioni genetiche, potrebbe essere alla base della compromissione del circuito neurale dell'estinzione della paura negli individui affetti da PTSD (Ney et al., 2023). Inoltre, il ruolo cruciale del sistema endocannabinoide nella risposta allo stress è supportato da vari studi, i quali hanno evidenziato come lo stress prolungato e il trauma possano influenzare la sua funzione omeostatica (Bassir Nia et al., 2019). È interessante notare, che grazie all'avanzamento delle conoscenze e della tecnologia abbiamo notevolmente migliorato la nostra capacità di verificare questi risultati nell'uomo, come, per esempio, la possibilità di visualizzare recettori ed enzimi del sistema endocannabinoide attraverso la PET (tecnica a emissione di positroni) (Bassir Nia et al., 2019; Ney et al., 2023).

Nella gestione dello stress, vari studi preclinici e clinici hanno dimostrato alterazioni dei livelli degli endocannabinoidi circolanti (Bassir Nia et al., 2019; Bluett et al., 2017;

Hill et al., 2018; Ney et al., 2023), della segnalazione endocannabinoide dopo stress cronico, variabili anche in base all'età di esposizione al trauma e alla sua ripetitività (Bassir Nia et al., 2019). È stato osservato che le concentrazioni periferiche di endocannabinoidi si elevano dopo stress acuti e traumi sia nei modelli animali che nell'uomo (Bassir Nia et al., 2019; Hill et al., 2018; Ney et al., 2023), e sono state riscontrate alterazioni nell'espressione dei CBR1, evidenziate tramite neuroimaging mediante PET (Bassir Nia et al., 2019); Lo studio PET ha inoltre rivelato che un'alta disponibilità dei CBR1 nell'amigdala è correlata a un maggiore bias-attentivo verso le minacce (Bassir Nia et al., 2019), una caratteristica tipica del PTSD (Dossi et al., 2020), (Bassir Nia et al., 2019). Alcuni modelli animali suggeriscono che l'attivazione della risposta allo stress sia mediata da un aumento di AEA, mentre un aumento di 2-AG ne determinerebbe la terminazione (Ney et al., 2023); un altro studio dimostra, che durante il recupero dallo stress, si osserva una diminuzione dei livelli periferici degli endocannabinoidi, con una riduzione rapida post-stress per l'AEA (Ney et al., 2023) e più lenta per il 2-AG (Bassir Nia et al., 2019), suggerendo che il sistema endocannabinoide sia una componente importante nella regolazione della risposta allo stress. Interessante l'ipotesi che manipolazioni dell'interazione tra CBR1 e AEA, tramite azioni dirette o l'inibizione di FAAH, possano alleviare i sintomi del PTSD (Ney et al., 2023).

L'asse HPA (*Hypothalamic–Pituitary–Adrenal*), anch'esso importante nella risposta allo stress, è regolato tra l'altro dal sistema endocannabinoide, che gioca un ruolo fondamentale nel suo *feedback* negativo, riportando l'attività dell'asse HPA verso l'omeostasi post-stress (Bassir Nia et al., 2019; Hill et al., 2018). È stato evidenziato che l'aumento dell'attività HPA, insieme alla riduzione del tono inibitorio del sistema endocannabinoide e alla rapida diminuzione dell'AEA in risposta allo stress acuto, potrebbe essere mediato dall'aumento dell'attività di FAAH, particolarmente nell'amigdala e nell'ippocampo (Bassir Nia et al., 2019). Alcuni studi preclinici hanno anche esplorato l'effetto della segnalazione endocannabinoide sull'asse HPA, dimostrando un incremento dell'attivazione dell'asse dopo la soppressione del segnale nell'amigdala (Bluett et al., 2017).

Vari studi sono stati condotti per valutare la funzione dell'asse HPA nel PTSD, senza tuttavia raggiungere una conclusione definitiva e universalmente accettata. Nonostante le alterazioni dell'asse HPA associate al PTSD non siano state ancora completamente chiarite, la letteratura sembra supportare l'ipotesi che ci siano delle alterazioni dell'omeostasi dell'asse in questo disturbo (D'Elia et al., 2021; Hadad et al., 2020; Raise-Abdullahi et al., 2023; Von Majewski et al., 2023). Dati attuali suggeriscono una disfunzione dell'asse caratterizzata da ipocortisolemia, associata a una maggiore sensibilità ai *feedback* nei pazienti con PTSD rispetto ai controlli sani, riflettendo un'alterazione nella regolazione dell'asse (Von Majewski et al., 2023). Lo studio suggerisce che il sistema di regolazione della produzione di cortisolo nei pazienti con PTSD sia più reattivo (Von Majewski et al., 2023). D'altra parte, un'altra ricerca, condotta su donne con PTSD in associazione a depressione, evidenzia un aumento dei livelli circolanti di cortisolo e di ACTH (*Adrenocorticotropic Hormone*), suggerendo che la natura e la modalità del trauma subito, così come il quadro clinico sviluppato, possano influenzare le alterazioni osservate dell'asse HPA (D'Elia et al., 2021). Alcuni ricercatori ritengono che le discrepanze tra i risultati dei vari studi possano essere attribuite a fattori come la complessità del PTSD e dell'asse HPA, nonché ai diversi metodi utilizzati per valutare i risultati (Raise-Abdullahi et al., 2023).

Il sistema endocannabinoide è ritenuto un componente chiave nella regolazione della risposta allo stress (Bassir Nia et al., 2019; Bluett et al., 2017; Ney et al., 2023). Esso agisce principalmente tramite l'inibizione del rilascio di neurotrasmettitori, attenuando sia l'attività sinaptica eccitatoria che quella inibitoria (Bassir Nia et al., 2019; Bluett et al., 2017). In supporto dell'ipotesi, studi su modelli animali con il fenotipo di ansia elevata sono state dimostrato alterazioni dell'attività dei CBR1 (Bassir Nia et al., 2019; Bluett et al., 2017). Nel circuito cerebrale dell'estinzione della paura, considerato cruciale nello sviluppo del PTSD, la ricerca preclinica ha sottolineato l'importanza del CBR1, con risultati confermati anche in studi sull'uomo (Hill et al., 2018; Ney et al., 2023). Altri dati ricavati da vari studi, che hanno testato la relazione tra il sistema endocannabinoide e il condizionamento della paura in partecipanti con PTSD, evidenziano l'importanza del sistema endocannabinoide nella modulazione delle risposte alla paura (Ney et al., 2023). Inoltre, il sistema endocannabinoide sembra

giocare un ruolo significativo nella regolazione del sonno, un processo ritenuto fondamentale nel PTSD, influenzando sia la fase non REM (*rapid eye movement*) che quella REM, come dimostrato da studi preclinici su modelli animali (Hill et al., 2018). Questi risultati, sebbene non conclusivi, suggeriscono uno stretto collegamento tra il PTSD e il sistema endocannabinoide, evidenziando la necessità di svolgere ulteriori ricerche mirate allo studio di tale associazione e degli effetti delle varie manipolazioni del sistema endocannabinoide, per poter comprendere il vero potenziale terapeutico della CM nel PTSD.

SCOPO DEL LAVORO

Revisione della letteratura internazionale riguardante l'impiego terapeutico della Cannabis Medicinale (CM) nel disturbo da stress post-traumatico (PTSD).

MATERIALI E METODI

È stata eseguita una ricerca bibliografica attraverso l'utilizzo delle banche dati elettroniche PubMed (MEDLINE), Google Search, Google Scholar e The Cochrane Library con i seguenti limiti:

Intervallo temporale: 01/01/2019 - 31/03/2024

Lingua: Inglese

Tipologia di articoli: Guidelines, Meta-analysis, Systematic reviews, Reviews, Randomized controlled Trials, Observational studies.

La ricerca è stata effettuata individuando le Medical Subject Headings (MeSH), specifiche per l'argomento e vocaboli non MeSh, utilizzandoli per la ricerca dei lavori singolarmente o in associazione tra loro attraverso l'uso degli operatori booleani "AND", "OR", a seconda della specificità relativa all'argomento della MeSH utilizzata:

"cannabis", "history of cannabis", "phytocannabinoids", "cannabinoids", "endocannabinoids", "endocannabinoid system", "THC", "CBD", "CBG", "cannabis terpenes", "entourage effect", "medical cannabis", "Post-traumatic stress disorder (PTSD)", "fear extinction", "cannabis treatment for PTSD", "endocannabinoid signalling", "PTSD treatment", "DSM-5", "Cannabis and psychiatry", "randomized controlled trials", "RCT" e "systematic review".

I criteri di inclusione dei risultati si basano sulla pertinenza al tema su cui è centrato lo scopo del lavoro, al fine di raccogliere pubblicazioni inerenti ai trattamenti utilizzati nel PTSD ed in particolare l'impiego della CM in questa patologia.

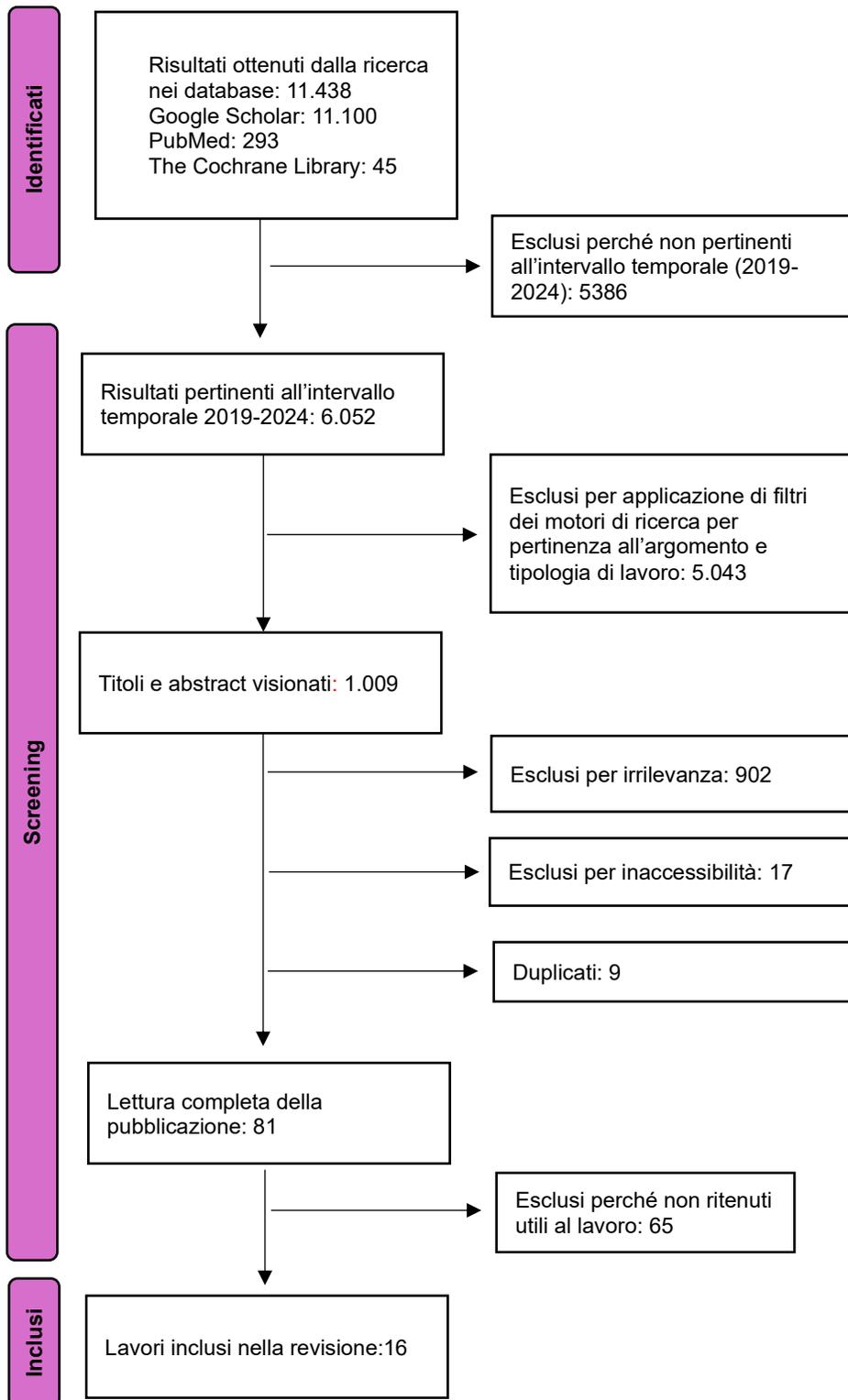
Gli articoli reperiti, in base a titolo ed abstract, sono stati valutati sulla base del contenuto: è stato prima letto l'abstract, quindi, se ritenuto interessante, si procedeva alla lettura dell'articolo per esteso.

RISULTATI

Applicazioni terapeutiche della CM nel trattamento del PTSD

La ricerca ha prodotto in totale 11.438 risultati, di cui 11.100 risultati su Google Scholar, 293 su PubMed, 45 su The Cochrane Library ed è stata poi raffinata limitando i lavori agli anni compresi tra il 2019 e il 2024 producendo 6.052 articoli; di seguito sono stati applicati i filtri dei motori di ricerca per pertinenza e tipologia degli studi producendo 1.009 articoli. Dopodiché sono stati letti i titoli e l'abstract dei lavori che, se ritenuti interessanti per questa tesi, sono stati letti per esteso al fine di estrarre i dati rilevanti: 902 lavori non sono stati ritenuti pertinenti a questo lavoro, 17 articoli sono stati esclusi per inaccessibilità e 9 articoli perché duplicati; mantenendo così 81 articoli che sono stati letti interamente e dai quali sono stati selezionati ed analizzati 16 lavori strettamente associati alla tesi. In bibliografia compaiono anche articoli utilizzati in altre sezioni della tesi, come l'introduzione.

Flusso di selezione degli studi sull'impiego della CM nel trattamento del PTSD



Autori e Anno	Tipo di Studio	Tipo di Cannabinoide e Via di Somministrazione	Numero di Pazienti e Tipologia	Durata dello Studio	Significatività dei Risultati	Effetti Collaterali	Limitazioni	Conclusioni
1) Bonn-Miller et al., 2021	RCT doppio cieco, cross-over	CM fumata: THC alto, CBD alto, THC+CBD, placebo	76 veterani con PTSD	6 settimane (3+3)	CAPS-5: non significativa; PCL-5: significativa in fase 2 per THC+CBD; IDAS: significativa in fase 2 per THC+CBD e THC; ISI: Significativa in entrambi le fasi	Lievi: tosse (12,3%), irritazione gola (11,7%), ansia (10,4%)	Piccolo campione, breve durata, possibili bias di auto-segnalazione	CM non superiore al placebo; CM ben tollerata, necessarie ulteriori ricerche
2) Emerson et al., 2023	RCT decentralizzato controllato con placebo	CBG orale (25-50 mg/die); placebo	63 veterani con PTSD e disturbi del sonno	4 settimane + 6 settimane follow-up	WHODAS-2.0-12 e MOS-SS SPI-II: non significativa; PCL-5: non significativa	Lievi: mal di testa, letargia, disturbi gastrici, nausea, ipersonnia	Piccolo campione, breve durata	CBG ben tollerato, non superiore al placebo; necessarie ulteriori ricerche
3) Walsh et al., 2023	RCT placebo-controllato, cross-over	CM vaporizzata: THC+CBD, THC alto; placebo	6 partecipanti	6 settimane (3+3)	CAPS-5: non significativa; PCL-5: vicina alla significatività	Non specificato	Campione molto piccolo	Potenziale benefico, necessarie ulteriori ricerche con campioni più ampi
4) Boloni et al., 2022	RCT doppio cieco, controllato con placebo	CBD orale (300 mg)	33 pazienti con PTSD	3 sessioni	VAMS: significativa per menomazione cognitiva; STAI e VAMS: non significativa per ansia; parametri fisiologici: non significativi	Nessuno significativo	Piccolo campione, dosaggio unico, breve termine	CBD riduce menomazione cognitiva, non significativo per ansia; necessarie ulteriori ricerche
5) Vaddiparti et al., 2023	Studio clinico a singolo braccio	CM variabile, principalmente THC alto; assunzione inalatoria, sublinguale, orale	15 adulti con PTSD	70 giorni	PCL-5: significativa; frequenza incubi: significativa; PSQI: significativa; PROMIS: significativa; PANAS: significativa	Non specificato	Non randomizzato, senza gruppo di controllo, piccolo campione	Miglioramenti nei sintomi e nel sonno, ulteriori studi controllati necessari

Tabella 2. Tabella riassuntiva degli studi clinici sull'impiego della CM nel trattamento del PTSD.

Autori e Anno	Tipo di Studio	Tipo di Cannabinoide e Via di Somministrazione	Numero di Pazienti e Tipologia	Durata dello Studio	Significatività dei Risultati	Effetti Collaterali	Limitazioni	Conclusioni
1) Bonn-Miller et al., 2022	Studio longitudinale, prospettico	CM da farmacie di cannabis, fumata, prevalentemente infiorescenze ad alto contenuto di THC	150 partecipanti con PTSD (110 uomini, 40 donne)	12 mesi	CAPS-5: significativa; PSQI e ISI: non significativa; NWAK: significativa	Non specificato	Bias di selezione, assenza di controllo placebo, variabilità prodotti	CM possibilmente valida per PTSD, necessari ulteriori trial randomizzati e controllati
2) Lynskey et al., 2023	Studio osservazionale e su larga scala	CM prescritta, oli e infiorescenze; Variabile contenuto di THC e CBD	2833 pazienti (167 con PTSD al baseline, 67 presenti nel follow-up)	3 mesi	PCL-C: miglioramenti significativi	Effetti avversi rari: bocca secca, sonnolenza, iperemia congiuntivale	Bias di selezione, variabilità prodotti, auto-segnalazione, breve follow-up	prova preliminare dell'utilità della CM per il PTSD, necessarie ulteriori ricerche controllate
3) McNabb et al., 2023	Studio osservazionale e basato su sondaggio	CM auto-somministrata	510 veterani militari (131 con PTSD)	Trasversale	91% percepisce miglioramenti	Non specificato	Campionamento di convenienza, dati trasversali	Benefici terapeutici possibili, ulteriori ricerche necessarie
4) Pillai et al., 2022	Studio osservazionale e - case series	vaporizzazione orale/sublinguale; CM (alto) THC, olio (alto THC o alto CBD)	162 pazienti con PTSD	6 mesi, con follow-up a 1, 3 e 6 mesi.	Sintomi di PTSD: Miglioramenti significativi in intrusioni, evitamento e iperarousal. Sonno: Miglioramenti significativi nella qualità del sonno. Qualità di vita: Miglioramenti significativi.	220 eventi avversi riportati (principalmente di gravità lieve o moderata); più comunemente insonnia e affaticamento.	Disegno osservazionale senza controllo con placebo. Bias di selezione. Durata.	Potenziale miglioramento o dei sintomi del PTSD, della qualità della vita e dell'ansia. Buona tollerabilità. Necessità di studi controllati randomizzati
5) Casarett et al., 2019	Studio retrospettivo	CM con vari rapporti THC:CBD	2431 partecipanti (148 con flashbacks PTSD)	1 anno	Miglioramenti o significativo per ansia con rapporto 1:1 THC:CBD, non significativo per altri sintomi	Non specificato	Auto-segnalazioni, mancanza diagnosi cliniche confermate	Importanza del rapporto THC:CBD, ulteriori studi necessari
6) Nacasch et al., 2023	Studio retrospettivo naturalistico	CM inalata e olio sublinguale; Variabile contenuto di THC e CBD	14 veterani con PTSD cronico	1,1 anni in media	PSQI: significativo; PDS: significativo; frequenza incubi: non significativo	Non specificato	Retrospettivo, senza controllo, piccolo campione, variabilità di somministrazione	Miglioramenti significativi, ulteriori ricerche necessarie
7) Elms et al., 2019	Studio retrospettivo, serie di casi	CBD orale (capsule di 25-100 mg/die o spray di 1-16 mg/die)	11 adulti con PTSD	Monitoraggio ogni 4 settimane per 8 settimane	PCL-5: 91% riduzione sintomi; miglioramenti incubi e ansia in alcuni	Stanchezza, disturbi gastrointestinali	Piccolo campione, senza controllo, variabilità dosaggio, breve durata	Potenziale del CBD nel trattamento del PTSD, necessarie ulteriori ricerche con campioni più grandi e controllati
8) Vermetten & Wit, 2023	Studio qualitativo con interviste semi-strutturate	CM inalata e sublinguale, vari rapporti THC:CBD	18 veterani olandesi con PTSD cronico	Varia individualmente (fino a 4 anni)	Miglioramenti del sonno (83,3%), rabbia e irritabilità (61,1%), iperarousal (quasi tutti)	Stordimento, ansia, depressione, sonnolenza, aumento appetito	Piccolo campione, variabilità dosaggi	Potenziale beneficio della CM nel PTSD, ulteriori studi longitudinali e controllati necessari

Tabella 3. Tabella riassuntiva degli studi osservazionali, retrospettivi e qualitativi sull'impiego della CM nel trattamento del PTSD.

Autori e Anno	Tipo di Studio	Tipo di Cannabinoide e Via di Somministrazione	Numero di Pazienti e Tipologia	Durata dello Studio	Significatività dei Risultati	Effetti Collaterali	Limitazioni	Conclusioni
1) Rehman et al., 2021	Revisione sistematica	variabile	11 studi (1 RCT, 10 osservazionali), 4672 partecipanti	Variabile	Riduzione sintomi PTSD, miglioramento qualità vita; non specificata la significatività	bocca secca, mal di testa, agitazione, euforia	Qualità variabile degli studi, disegno eterogeneo	Benefici potenziali della CM, non superiore al placebo, necessarie ulteriori ricerche di alta qualità
2) Sarris et al., 2021	Revisione sistematica	variabile	91 pazienti con PTSD in 2 studi retrospettivi	Variabile	Miglioramenti sintomi PTSD e qualità sonno	Non specificato	Prove limitate, necessità ulteriori ricerche	Potenziale uso della CM, necessarie ulteriori ricerche per confermare efficacia e sicurezza
3) Steardo et al., 2021	Revisione sistematica	THC, CBD, Nabilone, CM	10 studi (retrospettivi, osservazionali, RCT), 817 partecipanti.	Variabile	THC: significativo per sintomi PTSD, qualità sonno, incubi; CBD: significativo per pensieri intrusivi; Nabilone: significativo per incubi; CM intera: significativa per sintomi PTSD	Non specificato	Piccoli campioni, eterogeneità, qualità dei dati, pochi RCT	Cannabinoidi migliorano sintomi PTSD, ulteriori studi randomizzati controllati necessari

Tabella 4. Tabella riassuntiva delle revisioni sistematiche sul possibile impiego della CM nel trattamento del PTSD.

Trials clinici

1) Studio di Bonn-Miller et al. 2021 (Bonn-Miller et al., 2021)- “The short-term impact of 3 smoked cannabis preparations versus placebo on PTSD symptoms: A randomized cross-over clinical trial”

Tipologia dello studio: RCT (*randomized controlled trial*) a doppio cieco e disegno cross-over.

Tipo di cannabinoide usato e via di somministrazione: CM fumata di tre tipologie, ad alta concentrazione di THC, ad alta concentrazione di CBD, combinazione di THC e CBD ed un gruppo placebo.

Numero di pazienti e tipologia: 76 veterani militari con PTSD nella prima fase (controllata con il placebo) e 74 nella seconda fase (non controllata con il placebo).

Durata dello studio: Ogni fase del trattamento è durata tre settimane.

Significatività dei risultati:

CAPS-5 (*Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5*): Diminuzione dei sintomi del PTSD in tutti i gruppi nella fase 1, senza significatività statistica. Nella fase 2, ulteriori miglioramenti ma ancora senza significatività.

PCL-5 (*PTSD Checklist for DSM-5*): Nella fase 1, nessuna differenza significativa. Nella fase 2, riduzione significativa dei sintomi nel gruppo THC+CBD, seguito dal gruppo THC e dal gruppo CBD.

IDAS (*Inventory of Depression and Anxiety Symptoms*): fase 1 senza differenze significative. Nella fase 2, miglioramenti significativi nell'ansia sociale (gruppo THC+CBD) e nella depressione generale (gruppo THC+CBD e THC).

ISI (*Insomnia Severity Index*) e IPF (*Inventory of Psychosocial Functioning*): Nessuna differenza significativa in entrambe le fasi per insonnia e funzionalità psicosociale.

Tollerabilità ed effetti collaterali:

Tutti i tipi di cannabis sono stati generalmente ben tollerati. Sono stati registrati effetti collaterali lievi e transitori: tosse (12,3%), irritazione della gola (11,7%) e ansia (10,4%). A causa degli effetti avversi 13 pazienti hanno interrotto il trattamento.

Limitazioni:

Piccola dimensione campionaria e bassa potenza statistica.

Durata di trattamento di sole tre settimane per fase; tempo insufficiente per osservare gli effetti a lungo termine.

Possibili bias nelle misurazioni dovuti alla modalità di auto-segnalazione e alle interviste cliniche.

Conclusioni:

Tutti i gruppi, incluso il placebo, hanno dimostrato miglioramenti nei sintomi di PTSD, suggerendo che nessuna delle formulazioni di cannabis testate abbia superato l'effetto placebo. La cannabis è risultata generalmente ben tollerata, ma la sua efficacia non si è dimostrata superiore al placebo per il trattamento dei sintomi del PTSD. È necessaria

ulteriore ricerca per determinare formulazioni, dosaggi e metodi di somministrazione più efficaci, considerando anche il contesto psicologico e ambientale del trattamento. Questo studio sottolinea la complessità dell'uso della cannabis nel trattamento del PTSD e la necessità di approcci più mirati e scientificamente validi.

2) Studio di Emerson et al. 2023 (Emerson et al., 2023) - “Effect of cannabigerol on sleep and quality of life in Veterans: A decentralized, randomized, placebo-controlled trial”

Tipologia dello studio: RCT decentralizzato controllato con placebo.

Tipo di cannabinoide usato e via di somministrazione: CBG orale con dosaggio di 25 mg per le prime due settimane e 50 mg per le successive due settimane; ed un gruppo placebo.

Numero di pazienti e tipologia: 63 veterani con PTSD e disturbi del sonno.

Durata dello studio: Quattro settimane di trattamento, seguite da sei settimane di follow-up.

Significatività dei risultati:

WHODAS-2.0-12 (*World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0*): Miglioramenti nella qualità della vita in entrambi i gruppi, senza differenze statisticamente significative.

MOS-SS SPI-II (*Medical Outcomes Study Sleep Problems Index II*): Miglioramenti nei problemi di sonno in entrambi i gruppi, senza significatività statistica.

PCL-5 (*PTSD Checklist for DSM-5*): Riduzione dei sintomi di PTSD in entrambi i gruppi, senza differenze significative tra CBG e placebo.

Tollerabilità ed effetti collaterali:

Il CBG è stato generalmente ben tollerato. Nel gruppo CBG sono stati segnalati cinque eventi avversi lievi, tra cui mal di testa, letargia, disturbi gastrici, nausea e ipersonnia.

Limitazioni:

Piccola dimensione campionaria, limitando la possibilità di generalizzare i risultati.
Durata di trattamento di quattro settimane, insufficiente per valutare gli effetti a lungo termine.

Conclusioni:

Lo studio fornisce evidenze preliminari sulla tollerabilità del CBG, ma non ha dimostrato una superiorità rispetto al placebo nel trattamento dei sintomi del PTSD, né nella qualità del sonno o della qualità di vita. Questi risultati evidenziano l'importanza dell'effetto placebo e la necessità di ulteriori ricerche per comprendere il potenziale terapeutico del CBG e altri cannabinoidi. La mancanza di differenze significative tra CBG e placebo potrebbe anche riflettere la complessità del trattamento del PTSD nei veterani e la necessità di sviluppare approcci terapeutici più personalizzati ed efficaci.

3) Studio di Walsh et al. 2023 (Walsh et al., 2023) - “A small clinical trial of vaporized cannabis for PTSD: suggestive results and directions for future study”

Sebbene questo studio abbia una numerosità campionaria molto piccola, viene comunque riportato nel presente lavoro essendo uno dei pochi lavori degli ultimi anni condotti nella modalità menzionata e facente uso della pianta intera.

Tipologia dello studio: RCT placebo-controllato con disegno cross-over.

Tipo di cannabinoide usato e via di somministrazione: CM vaporizzata di tre tipologie: placebo con meno dell'1% di THC e CBD, cannabis equilibrata con circa 10% di THC e CBD; e cannabis ad alta concentrazione di THC con 10% di THC e meno dell'1% di CBD.

Numero di pazienti e tipologia: Sei partecipanti assegnati a tre gruppi nella prima fase e a due gruppi nella seconda fase; il gruppo placebo, presente solo nella prima fase,

comprende un unico soggetto; mentre nella seconda fase entrambi i gruppi sono trattati con CM.

Durata dello studio: Tre settimane di trattamento per fase.

Significatività dei risultati:

CAPS-5 (Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5): Diminuzione dei punteggi, indicando una riduzione dei sintomi del PTSD, ma senza raggiungere la significatività statistica.

PCL-5 (PTSD Checklist for DSM-5): Miglioramenti che si avvicinano alla significatività statistica.

Conclusioni:

Nonostante le limitazioni dovute alla piccola dimensione del campione, i risultati suggeriscono un potenziale beneficio della CM vaporizzata per la riduzione dei sintomi del PTSD. È essenziale condurre ulteriori ricerche con campioni più ampi per permettere un confronto tra le varie formulazioni di CM ed il placebo, e per determinare l'efficacia terapeutica della cannabis vaporizzata nel trattamento del PTSD.

4) Studio di Bolsoni et al. 2022 (Bolsoni et al., 2022) - “Effects of cannabidiol on symptoms induced by the recall of traumatic events in patients with posttraumatic stress disorder”

Tipologia dello studio: RCT a doppio cieco, controllato con placebo.

Tipo di cannabinoide usato e via di somministrazione: CBD orale (300 mg in capsula monodose) versus placebo.

Numero di pazienti e tipologia: 33 pazienti con PTSD secondo i criteri del DSM-5, suddivisi in due gruppi; gruppo CBD contenente 17 soggetti (4 maschi e 13 femmine) e gruppo placebo contenete 16 soggetti (4 maschi e 12 femmine).

Durata dello studio: Tre sessioni, con somministrazione della capsula 90 minuti prima dei test comportamentali nella seconda sessione.

Significatività dei risultati:

Effetti sulla cognizione misurati mediante VAMS (*Visual Analog Mood Scale*): Riduzione significativa della menomazione cognitiva nel gruppo CBD, persistente anche una settimana dopo il trattamento. L'effetto è stato significativo sia durante che dopo il trattamento, rispetto al gruppo placebo.

Effetti su ansia e altri sintomi psicologici misurati mediante STAI (*State-Trait Anxiety Inventory*) e VAMS: Nessuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi CBD e placebo per quanto riguarda ansia, allerta e disagio durante il richiamo delle memorie traumatiche.

Effetti fisiologici: Nessuna differenza significativa nei parametri fisiologici (pressione sanguigna, frequenza cardiaca, cortisolo salivare) tra i gruppi CBD e placebo.

Limitazioni:

La dimensione del campione è relativamente piccola (33 partecipanti), limitando la potenza statistica dello studio.

Il dosaggio unico di CBD non permette di verificare l'efficacia di dosaggi diversi. La risposta al CBD potrebbe seguire una curva dose-risposta a forma di U invertita (risposta bifasica/ormetica).

Mancanza di dati sugli effetti a lungo termine del trattamento con CBD nel PTSD.

Conclusioni:

Lo studio suggerisce che il CBD abbia un effetto significativo sulla riduzione della menomazione cognitiva durante il richiamo delle memorie traumatiche, ma non si registrano differenze significative rispetto al placebo per quanto riguarda ansia, altri sintomi psicologici e parametri fisiologici. Questo indica che il CBD potrebbe influenzare il riconsolidamento delle memorie traumatiche più che le risposte fisiologiche o emotive durante la rievocazione delle memorie degli eventi traumatici.

È necessaria ulteriore ricerca per comprendere il potenziale terapeutico del CBD nel trattamento del PTSD.

5) Studio di Vaddiparti et al. 2023 (Vaddiparti et al., 2023) - “Improved Post Traumatic Stress Disorder Symptoms and Related Sleep Disturbances after Initiation of Medical Marijuana Use: Evidence from a Prospective Single arm Pilot Study”

Tipologia dello studio: Studio clinico a singolo braccio, non randomizzato e senza gruppo di controllo.

Tipo di cannabinoide usato e via di somministrazione: CM di tipo variabile, principalmente con più alto contenuto di THC rispetto al CBD; con vie di somministrazione inalatoria, sublinguale e orale, a uso individuale al bisogno.

Numero di pazienti e tipologia: 15 soggetti maggiorenni con diagnosi di PTSD confermata, reclutati da cliniche MMJ (*Medical marijuana*, CM) in Florida, non precedentemente trattati con CM e astinenti dall'uso di cannabis ricreativa.

Durata dello studio: Valutazioni al baseline, a 30 giorni e a 70 giorni dall'inizio dello studio.

Significatività dei risultati:

Sintomi di PTSD (PCL-5): Riduzione significativa del punteggio complessivo.

Frequenza degli incubi: Riduzione significativa della frequenza degli incubi, fa parte del punteggio totale del PCL-5.

PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index*) per la qualità del sonno: Miglioramenti significativi nella qualità, durata ed efficacia del sonno.

PROMIS Global Health (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*) («What Is PROMIS?», s.d.), per valutare la salute mentale generale: Miglioramento significativo del benessere generale dei pazienti.

PANAS (*Positive and Negative Affect Schedule*) per la valutazione dell'umore: Miglioramento del tono dell'umore durante il corso dello studio.

Limitazioni:

Lo studio non è randomizzato e senza gruppo di controllo, limitando la possibilità di confronto con il placebo o con i trattamenti standard.

Piccola dimensione campionaria, limitando la potenza statistica dello studio.

Difficoltà nel monitoraggio accurato delle dosi di THC e CBD, evidenziando la necessità di metodologie più rigorose nei futuri studi.

Conclusioni:

I risultati preliminari suggeriscono che il trattamento con la CM possa migliorare significativamente i sintomi del PTSD e i disturbi del sonno associati. Tuttavia, la mancanza di randomizzazione e di un gruppo di controllo limita la generalizzazione e la validità dei risultati. Ulteriori studi controllati sono essenziali per confermare l'efficacia della CM nel trattamento del PTSD e per ottimizzare la personalizzazione della terapia.

Studi osservazionali**1) Studio di Bonn-Miller et al. 2022 (Bonn-Miller et al., 2022) - “The Long-Term, Prospective, Therapeutic Impact of Cannabis on Post-Traumatic Stress Disorder”**

Tipologia dello studio: Studio longitudinale e prospettico.

Tipo di cannabinoide usato e via di somministrazione: CM ottenuta da farmacie di cannabis, con modalità di assunzione a libera scelta del paziente (prevalentemente infiorescenze fumate con alto contenuto di THC).

Numero di pazienti e tipologia: 150 partecipanti residenti in Colorado con diagnosi confermata di PTSD, di cui 110 uomini e 40 donne. Divisi in due gruppi: utilizzatori di

cannabis (utenti di cannabis) e non utilizzatori di cannabis (gruppo di controllo). Alcuni soggetti, di entrambi i gruppi, in concomitanza alla terapia farmacologica (non meglio specificata).

Durata dello studio: Un anno, con valutazioni trimestrali (mesi 0, 3, 6, 9 e 12).

Significatività dei risultati:

Sintomi di PTSD (CAPS-5): Entrambi i gruppi hanno registrato una diminuzione significativa dei punteggi CAPS-5. Il gruppo degli utenti di cannabis ha registrato una riduzione significativamente maggiore dei sintomi di PTSD rispetto al gruppo di controllo. Gli utenti di cannabis erano 2,57 volte più propensi a non soddisfare più i criteri del DSM-5 per il PTSD alla fine del periodo di osservazione rispetto al gruppo di controllo.

Effetti sul sonno (PSQI e ISI): Non sono state osservate diminuzioni statisticamente significative nella qualità del sonno tra i gruppi. Tuttavia, la riduzione del numero di risvegli durante la notte è risultato significativamente inferiore nel gruppo degli utenti di cannabis rispetto al gruppo di controllo.

Limitazioni:

Bias di selezione dovuto alla tipologia di studio, osservazionale non randomizzato, per il fatto che i partecipanti che scelgono di usare la cannabis possono differire significativamente da quelli che non la usano.

Assenza di controllo placebo limitando la capacità di determinare se gli effetti osservati siano dovuti alla CM o ad altri fattori.

La variabilità del tipo di CM utilizzata (per altro non riportata) potrebbe produrre risultati eterogenei e difficili da generalizzare.

La durata dello studio, sebbene sia più lungo di altri studi, potrebbe non essere sufficiente per valutare gli effetti a lungo termine della CM. Inoltre, non sono riportati eventuali effetti collaterali.

Conclusioni:

Lo studio di Bonn-Miller et al. suggerisce che la cannabis ottenuta da farmacie di cannabis potrebbe rappresentare un trattamento valido per i pazienti con PTSD. Tuttavia, sono necessari ulteriori trial clinici randomizzati e controllati con placebo per valutare appieno la sicurezza e l'efficacia di diverse preparazioni di cannabis.

2) Studio di Lynskey et al. 2023 (Lynskey et al., 2023) - “Characteristics of and 3-month health outcomes for people seeking treatment with prescribed cannabis: Real-world evidence from Project Twenty21”

Tipologia dello studio: Studio osservazionale su larga scala.

Tipo di cannabinoide usato e via di somministrazione: CM prescritta, olio o infiorescenze con diversi rapporti di THC e CBD a scelta del prescrittore.

Numero di pazienti e tipologia: 2833 pazienti con varie condizioni; 167 con PTS baseline, 67 con PTSD che sono presenti anche al follow-up di tre mesi.

Durata dello studio: Tre mesi di follow-up.

Significatività dei risultati:

Sintomi di PTSD (PCL-C): Miglioramenti significativi nei sintomi dopo tre mesi di trattamento con la CM.

Effetti avversi segnalati:

Gli eventi avversi sono stati rari (3,2% dei pazienti). I più comuni includono bocca secca, sonnolenza e iperemia congiuntivale.

Limitazioni:

La tipologia dello studio, osservazionale, non controllato né randomizzato, rende difficile attribuire i miglioramenti osservati direttamente alla CM.

Possibile bias di selezione dovuto alla scelta dei pazienti stessi di partecipare, che potrebbero avere caratteristiche differenti da quelli che non scelgono o non hanno accesso al trattamento con CM.

La mancanza di standardizzazione e l'ampia varietà di prodotti utilizzati, riduce la validità dello studio nonostante la personalizzazione del trattamento.

L'auto-segnalazione dei dati potrebbe indurre un potenziale bias di segnalazione, con possibilità di sottostimare o sovrastimare la gravità dei sintomi o degli eventi avversi.

La durata del follow-up di tre mesi fornisce informazioni a breve termine ma non fornisce informazioni sulla sicurezza o efficacia a lungo termine del trattamento.

Conclusioni:

Questo studio fornisce evidenze preliminari che supportano l'uso della CM come opzione terapeutica per i pazienti con PTSD. Tuttavia, è essenziale condurre ulteriori ricerche per stabilire linee guida sull'applicazione della cannabis medicinale e comprendere meglio il suo profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine. Viene sottolineata la necessità di altri studi controllati per confermare i benefici della CM nel trattamento del PTSD. Come riportato nel titolo, il lavoro riporta “evidenze dal mondo reale”, cioè quello dei pazienti che fanno uso di CM, evidenze diverse da quelle “scientifiche” che sono per l'appunto carenti.

3) Studio di McNabb et al. 2023 (McNabb et al., 2023) - “Self-reported Medicinal Cannabis Use as an Alternative to Prescription and Over-the-counter Medication Use Among US Military Veterans”

Tipologia dello studio: Studio osservazionale basato su intervista dei partecipanti.

Tipo di cannabinoide usato e via di somministrazione: CM scelta dai partecipanti, senza specifiche sulle sue caratteristiche o modalità di somministrazione.

Numero di pazienti e tipologia: 510 veterani militari statunitensi, di cui 131 (26%) con PTSD.

Durata dello studio: intervista condotta tra il 03/03/2019 e il 31/12/2019.

Significatività dei risultati:

Percezione di miglioramento: Il 91% dei partecipanti ha percepito miglioramenti nei propri sintomi dopo l'uso della CM, senza fornire dettagli specifici sull'efficacia della CM nei pazienti con PTSD.

Limitazioni:

Il tipo di campionamento di convenienza limita la possibilità di generalizzare i risultati a tutti i veterani o ad altri gruppi.

La natura trasversale dei dati non permette di dimostrare una correlazione tra CM e risultati terapeutici.

Conclusioni:

Le evidenze raccolte suggeriscono che la cannabis e i cannabinoidi sintetici possano offrire benefici terapeutici per il miglioramento dei sintomi del PTSD, inclusi l'effetto ansiolitico, la modulazione dei processi di memoria e il miglioramento del sonno. Tuttavia, per confermare queste ipotesi sono necessarie ulteriori ricerche. Lo studio di McNabb fornisce una prospettiva interessante sull'uso della CM come opzione di trattamento a basso rischio e potenzialmente efficace per i veterani con PTSD. Questo può servire sia come alternativa sia come complemento ai trattamenti convenzionali. È importante sottolineare che la metodologia di questo lavoro non permette di raccogliere evidenze scientifiche solide.

4) Studio di Pillai et al. 2022 (Pillai et al., 2022) – “Assessment of clinical outcomes in patients with post-traumatic stress disorder: analysis from the UK Medical Cannabis Registry”

Tipologia dello studio: Studio osservazionale su una serie di casi.

Tipo di cannabinoide usato e via di somministrazione: CM con alto contenuto di THC (infiorescenze, assunte con vaporizzatore), infiorescenze estratte in olio con alto contenuto di THC o CBD ed assunto per via orale/sublinguale.

Numero di pazienti e tipologia: 162 pazienti con PTSD, la maggior parte (88,89%) utilizzatori attuali o precedenti di cannabis.

Durata dello studio: Sei mesi, con follow-up a 1, 3 e 6 mesi.

Significatività dei risultati:

Sintomi di PTSD: Miglioramenti significativi in intrusioni, evitamento e iperarousal.

Sonno: Miglioramenti significativi nella qualità del sonno in tutti i follow-up.

Qualità di vita: Miglioramenti significativi nell'indice EQ-5D-5L della qualità di vita (HRQoL) in tutti i follow up.

Effetti collaterali:

220 eventi avversi riportati da 33 pazienti (20,37%), principalmente di gravità lieve o moderata. Gli effetti collaterali più comunemente segnalati sono stati insonnia e affaticamento.

Limitazioni e bias:

A causa del disegno osservazionale manca un controllo con placebo.

Bias di selezione dovuto all'alta percentuale di utenti attuali o precedenti di cannabis, che potrebbe sovrastimare i benefici e svalutare gli effetti avversi.

La durata massima di follow-up è stata di 6 mesi con una diminuzione del campione nel tempo, riducendo la possibilità di avere dati sull'utilizzo a lungo termine.

Conclusioni:

lo studio suggerisce un'associazione tra il trattamento con CM o prodotti a base di cannabis e il miglioramento dei sintomi del PTSD, della qualità della vita e dell'ansia, perdurante fino a sei mesi. Gli eventi avversi non sono mai stati giudicati severi, indicando una buona tollerabilità del trattamento. Tuttavia, sono necessari studi

controllati randomizzati per confermare questi risultati e determinare il dosaggio ottimale per la terapia.

Studi retrospettivi

1) Studio di Casarett et al. 2019 (Casarett et al., 2019) - “Benefit of Tetrahydrocannabinol versus Cannabidiol for Common Palliative Care Symptoms”

Tipologia dello studio: Studio retrospettivo.

Tipo di cannabinoide usato e via di somministrazione: Diverse tipologie e dosaggi di CM con vari rapporti di THC e CBD.

Numero di pazienti e tipologia: 2431 partecipanti totali, con 26150 osservazioni. Tra questi, 148 hanno riportato flashbacks legati al PTSD.

Durata dello studio: Dati raccolti dal 01/10/2017 al 28/11/2018.

Significatività dei risultati:

Per misurare e analizzare i risultati, è stata impiegata l'applicazione per lo smartphone “Strainprint”, attraverso la quale i pazienti hanno tracciato i cambiamenti nei sintomi, in relazione alle diverse tipologie e dosaggi di CM.

Sintomi di PTSD: Non è stato riscontrato un miglioramento significativo nei flashbacks legati al PTSD o nei sintomi d'ansia, ad eccezione di un certo beneficio per l'ansia associato all'uso di CM con un rapporto equilibrato 1:1 di THC e CBD.

Limitazioni:

Le segnalazioni dei dati si basano su auto-segnalazioni senza diagnosi cliniche confermate di PTSD, riducendo la validità dei dati raccolti.

Non vengono forniti dettagli specifici sui dosaggi o modalità d'uso della cannabis per i pazienti con PTSD.

Mancanza di standardizzazione e uso di strumenti non completamente validati scientificamente.

Conclusioni:

La mancanza di significatività statistica in questo studio potrebbe indicare la complessità del PTSD come disturbo e la variazione individuale nella risposta al trattamento, sottolineando l'importanza di un approccio personalizzato e la necessità di ulteriori studi clinici randomizzati. I dati preliminari suggeriscono l'importanza del rapporto THC:CBD nel trattamento dei sintomi. Per il trattamento dei flashbacks del PTSD, i risultati indicano che l'incremento del rapporto THC:CBD non necessariamente si traduce in maggiore efficacia. Questi risultati potrebbero indicare che, per specifici sintomi del PTSD, il CBD o uno specifico rapporto tra THC e CBD possano essere più utili, ma è necessaria ulteriore ricerca per rispondere a queste domande.

2) Studio di Nacasch et al. 2023 (Nacasch et al., 2023) - “Medical cannabis for treatment-resistant combat PTSD”

Tipologia dello studio: Studio retrospettivo naturalistico.

Tipo di cannabinoide usato e via di somministrazione: CM (di varia tipologia e contenuto di cannabinoidi in base al bisogno del paziente e al parere del medico prescrittore, non meglio specificato nell'articolo) inalata o estratta in olio sublinguale, con dosaggi iniziali di 20 grammi al mese, modulabili su indicazione del medico curante.

Numero di pazienti e tipologia: 14 veterani militari con PTSD cronico da combattimento resistente al trattamento (12 uomini e 2 donne).

Durata dello studio: Tempo medio di follow-up di 1,1 anni (range 0,5-3 anni).

Significatività dei risultati:

Sonno (PSQI): Miglioramento statisticamente significativo nel punteggio complessivo del sonno, qualità del sonno e durata. La difficoltà di prendere sonno entro 30 minuti ha mostrato miglioramenti non statisticamente significativi.

Sintomi di PTSD (PDS, *Posttraumatic Diagnostic Scale*): Riduzione significativa del punteggio PDS totale, indicando un miglioramento nei sintomi del PTSD. Miglioramento significativo dell'intrusività e dell'evitamento. Nessuna differenza significativa nella frequenza degli incubi.

Limitazioni:

Il carattere retrospettivo dello studio, l'assenza di gruppo di controllo, la variabilità nella somministrazione e la mancanza di controllo sulle tipologie di cannabis, il rapporto THC:CBD, la modalità di somministrazione e le tempistiche dell'uso, compromettono la validità dei dati ottenuti.

L'uso di questionari tradotti in ebraico non formalmente validati, potrebbe influenzare l'accuratezza e l'affidabilità dei risultati.

La ridotta numerosità del campione con solo 14 pazienti limita la possibilità di generalizzare i risultati, la predominanza maschile nel campione pone questioni sulla rappresentatività rispetto al genere.

Conclusioni:

I risultati evidenziano miglioramenti significativi nei sintomi del PTSD e nella qualità del sonno per i pazienti con PTSD trattati con CM, senza un miglioramento significativo nella frequenza degli incubi. Nonostante i risultati promettenti, ulteriori ricerche sono essenziali per esplorare i benefici a lungo termine della CM, stabilire protocolli di trattamento dettagliati e confrontare l'efficacia della CM rispetto al placebo e ai trattamenti standard.

3) Studio di Elms et al. 2019 (Elms et al., 2019) - “Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series”

Tipologia dello studio: Studio retrospettivo su una serie di casi.

Tipo di cannabinoide usato e via di somministrazione: CBD somministrato per via orale in capsule (25-100 mg al giorno) o spray (1-16 mg al giorno).

Numero di pazienti e tipologia: Inizialmente 21 pazienti, ma per l'analisi dei risultati sono stati selezionati 11 adulti (8 femmine e 3 maschi).

Durata dello studio: Monitoraggio ogni quattro settimane per un minimo di otto settimane (i dati provenienti da analisi seguenti alle otto settimane non sono stati inclusi nelle analisi dello studio).

Significatività dei risultati:

Sintomi di PTSD (PCL-5): Il 91% dei partecipanti ha riportato una riduzione dei sintomi del PTSD. Otto pazienti hanno segnalato miglioramenti negli incubi, mentre tre pazienti hanno riportato la riduzione dell'ansia.

Limitazioni:

La piccola dimensione del campione limita la possibilità di generalizzare i risultati e potrebbe influenzare la potenza statistica dello studio.

L'assenza di gruppo di controllo rende difficile determinare gli effetti specifici del CBD rispetto al placebo o ad altri trattamenti.

La variabilità nel dosaggio e modalità di somministrazione potrebbe compromettere i risultati ottenuti.

L'analisi dei risultati provenienti solamente dalle prime otto settimane impedisce conclusioni a lungo termine.

Conclusioni:

Il trattamento con CBD ha presentato potenzialità nel mitigare i sintomi del PTSD ed è stato generalmente ben tollerato. Nessuno dei partecipanti ha dovuto interrompere il trattamento a causa degli effetti collaterali, i quali includevano principalmente

stanchezza e disturbi gastrointestinali. La personalizzazione dei dosaggi in base alle reazioni individuali e alla tolleranza del paziente è un punto di forza dello studio, così come il monitoraggio continuo dei sintomi ogni quattro settimane. Questi risultati sottolineano l'importanza di personalizzare la terapia e di gestire gli effetti collaterali individualmente per ogni paziente. Ulteriori ricerche con campioni più grandi e studi controllati sono necessari per confermare l'efficacia e la sicurezza del CBD nel trattamento del PTSD.

Studi qualitativi

1) Studio di de Vermetten & Wit, 2023 (Vermetten & Wit, 2023) - “Medical Cannabis for Chronic Posttraumatic Stress Disorder in Dutch Veterans: A Health Care Evaluation”

Tipologia dello studio: Studio qualitativo con interviste semi-strutturate.

Tipo di cannabinoide usato e via di somministrazione: CM inalata e sublinguale, con diverse proporzioni di THC e CBD, dosaggi adattati in base alle necessità del paziente.

Numero di pazienti e tipologia: 18 veterani olandesi con PTSD cronico (17 maschi e 1 femmina).

Durata dello studio: Variava individualmente per ogni paziente con valutazioni basate su interviste il, il periodo di maggiore durata è stato di 4 anni.

Significatività dei risultati:

Miglioramento del sonno: L'83,3% dei pazienti ha riportato miglioramenti nel sonno, inclusa la riduzione degli incubi e una maggiore facilità nell'addormentarsi. I pazienti riferiscono di dormire più a lungo e sentirsi più tranquilli durante il giorno, risultando meno irritabili.

Riduzione della rabbia e dell'irritabilità: Il 61,1% dei pazienti ha riportato una riduzione della rabbia e dell'irritabilità, sentendosi più calmi e meno propensi a reagire negativamente agli stimoli ambientali.

Riduzione dell'iperarousal: Quasi tutti i pazienti hanno riportato una riduzione dell'iperarousal, con una maggiore sensazione di tranquillità e pace mentale, oltre a una diminuzione della percezione di rumori e stimoli eccessivi durante la notte.

Eventi avversi:

Quattro pazienti hanno riportato sedazione, specialmente in seguito a sovradosaggi accidentali o intenzionali.

Alcuni pazienti hanno riferito ansia, depressione o sonnolenza in diversi momenti dopo l'uso della CM.

Un paziente ha notato un aumento significativo dell'appetito dopo l'assunzione di CM. Tre pazienti hanno riportato variabilità negli effetti della CM, notando a volte un impatto più forte e altre volte poco o nessun effetto.

Limitazioni:

Piccola dimensione del campione: 18 partecipanti, con una sola paziente di sesso femminile. Variabilità nei dosaggi e tipologie della CM utilizzata.

Conclusioni:

La ricerca evidenzia una potenziale efficacia della CM nel trattamento del PTSD, incoraggiando lo svolgimento di ulteriori studi per confermare i benefici osservati e stabilire protocolli di trattamento più dettagliati e standardizzati.

Revisioni sistematiche

- 1) Studio di Rehman et al. 2021 (Rehman et al., 2021) - “Cannabis in the Management of PTSD: a systematic review”**

Tipologia dello studio: Revisione sistematica.

Numero di studi e partecipanti: 11 studi inclusi (1 RCT e 10 osservazionali) con un totale di 4672 partecipanti con PTSD di origine variabile.

Significatività dei risultati:

Sintomi di PTSD e qualità della vita: La maggior parte degli studi ha registrato una riduzione generale dei sintomi del PTSD e un miglioramento della qualità di vita nei pazienti. Non si specifica la significatività statistica.

Eventi avversi:

Gli effetti avversi più comunemente segnalati sono stati bocca secca, cefalea, agitazione ed euforia.

La cannabis è stata generalmente ben tollerata, anche se una minoranza di pazienti ha riportato un peggioramento dei sintomi.

Limitazioni:

La qualità degli studi inclusi varia significativamente in termini di disegno dello studio, strategie di campionamento, dimensioni del campione e misurazione dei risultati, limitando la possibilità di un'analisi coerente dei dati e rendendo impossibile una metanalisi.

Conclusioni:

Sebbene vi siano indicazioni di un possibile beneficio nell'uso della CM per trattare il PTSD, l'efficacia di tale trattamento non sembra superare l'effetto placebo. Questa osservazione evoca riflessioni significative sulla percezione, da parte del paziente, dell'efficacia della terapia con cannabis e sottolinea l'importanza di ulteriori ricerche ben condotte per determinare le formulazioni, i dosaggi e i metodi di somministrazione più efficaci. La revisione raccomanda lo svolgimento di ulteriori studi controllati randomizzati con campioni più ampi, studiando diverse preparazioni di cannabis, metodi, dosaggi e frequenze di somministrazione, migliorando la qualità degli studi futuri per ottenere evidenze scientifiche solide.

2) Studio di Sarris et al. 2020 (Sarris et al., 2020) - “Medicinal cannabis for psychiatric disorders: A clinically-focused systematic review”

Tipologia dello studio: Revisione sistematica.

Numero di studi e partecipanti: Include vari studi che analizzano l'uso della cannabis medicinale per disturbi dell'umore, dell'ansia, del sonno, psicotici, ADHD e PTSD in veterani. Per il PTSD, in totale sono valutati i dati provenienti da due studi, coinvolgendo un totale di 91 pazienti.

Significatività dei risultati:

Sintomi di PTSD e qualità del sonno: Si riportano miglioramenti nei sintomi del PTSD e nella qualità del sonno, specialmente nei veterani.

Limitazioni:

Le prove attualmente disponibili sono limitate e non sufficienti per trarre raccomandazioni definitive.

La revisione sottolinea la necessità di ulteriori ricerche cliniche per stabilire protocolli di trattamento più dettagliati e comprendere meglio gli effetti della CM sui disturbi psichiatrici.

Conclusioni:

La revisione di Sarris et al. evidenzia il potenziale uso della CM per il trattamento del PTSD e di altri disturbi psichiatrici, ma sottolinea la necessità di ulteriori studi clinici per confermare l'efficacia e la sicurezza del trattamento. lo studio indica che, sebbene ci siano segnalazioni di miglioramenti nei sintomi del PTSD e nella qualità del sonno, le prove sono ancora limitate e sono necessari studi più approfonditi per arrivare a conclusioni definitive. La necessità di sviluppare linee guida cliniche basate su evidenze più solide è cruciale per l'integrazione della CM nel trattamento dei disturbi psichiatrici.

3) Studio di Steardo et al. 2021 (Steardo et al., 2021) - “Endocannabinoid System as Therapeutic Target of PTSD: A systematic review”

Tipologia dello studio: Revisione sistematica condotta secondo le linee guida PRISMA.

Numero di studi e partecipanti: Dieci studi inclusi (retrospettivi, osservazionali e controllati randomizzati), con un totale di 817 pazienti, valutando vari approcci, dosaggi e modalità di somministrazione dei cannabinoidi, inclusi la CM, THC, CBD e Nabilone.

Significatività dei risultati:

THC: Miglioramenti significativi nella severità generale dei sintomi del PTSD, qualità del sonno e riduzione della frequenza degli incubi. Miglioramenti significativi anche nei sintomi di iperarousal e nella gestione del sonno rispetto ai gruppi placebo.

CBD: Efficacia nel ridurre i pensieri intrusivi e migliorare la gestione dei ricordi traumatici. Alcuni studi riportano significatività statistica nelle misure di ansia e gestione delle emozioni.

Nabilone: Riduzione significativa nella frequenza e intensità degli incubi, con risultati superiori rispetto al placebo.

CM (pianta intera): Benefici significativi nella riduzione dei sintomi del PTSD e miglioramento della qualità della vita con varie combinazioni di THC e CBD.

Limitazioni:

Le piccole dimensioni dei campioni limitano la possibilità di generalizzare i risultati.

L'eterogeneità dei campioni limita la comparabilità dei risultati tra i diversi studi.

La qualità dei dati varia da bassa a moderata.

La maggior parte degli studi inclusi sono retrospettivi o osservazionali, impedendo conclusioni concrete sulla correlazione tra terapia ed effetto clinico. Inoltre, il

coinvolgimento di soli due RCT, riduce la significatività dei risultati rendendo impossibile una metanalisi.

Conclusioni:

I risultati dello studio indicano che i trattamenti con cannabinoidi possono migliorare i sintomi del PTSD in modo statisticamente significativo rispetto al placebo, specialmente per i disturbi del sonno e per gli incubi. I cannabinoidi, inclusi THC, CBD e nabilone, mostrano un potenziale terapeutico significativo nel trattamento del PTSD. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per confermare questi risultati e valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di questi trattamenti. È necessario lo svolgimento di ulteriori studi randomizzati controllati con placebo per fornire basi più solide per l'uso dei cannabinoidi medicinali nella pratica clinica.

DISCUSSIONE

Questa tesi è focalizzata sulla revisione della letteratura internazionale per valutare l'attuale impiego della CM nel trattamento del PTSD. Perciò include una descrizione della pianta *Cannabis sativa* L. e dei suoi principali componenti, i fitocannabinoidi, specificamente THC, CBD, i terpeni etc. descrivendo la loro interazione con il sistema endocannabinoide e l'effetto entourage. L'obiettivo principale è stato quello di valutare la capacità della CM di migliorare i sintomi debilitanti del PTSD, quali i pensieri intrusivi, l'iperarousal e i disturbi del sonno, valutando anche gli eventi avversi, gli effetti a lungo termine e la qualità della vita dei pazienti.

Il sistema endocannabinoide è un sistema omeostatico che gioca un ruolo fondamentale nella modulazione di vari processi fisiologici (Russo, 2007). Risulta fondamentale nella regolazione delle risposte allo stress e nella regolazione dell'omeostasi emotiva e cognitiva (Cristino et al., 2020; Di Marzo & Piscitelli, 2015; Lu & Mackie, 2021). Diversi studi hanno dimostrato che alterazioni nel sistema endocannabinoide possono contribuire alla patogenesi del PTSD (Bassir Nia et al., 2019; Berardi et al., 2016; Bluett et al., 2017; Hill et al., 2018; Ney et al., 2023). In particolare, questo sistema modula la liberazione di vari neurotrasmettitori e ormoni, influenzando la risposta allo stress e i meccanismi di estinzione della paura, tutti elementi centrali nel PTSD (Bassir Nia et al., 2019; Hill et al., 2018; Ney et al., 2023).

Il PTSD è una condizione psichiatrica complessa che può svilupparsi dopo l'esposizione a eventi traumatici significativi. I criteri diagnostici del DSM-5 includono: esposizione al trauma, sintomi di intrusione (come flashbacks e incubi), evitamento persistente dei ricordi traumatici, alterazioni negative della cognizione e dell'umore, e aumento dell'arousal e della reattività. I sintomi devono persistere per oltre un mese e causare distress significativo nella vita dell'individuo (American Psychiatric Association, 2022).

Il disturbo si associa a specifiche alterazioni neurologiche che influenzano i sintomi e la risposta al trattamento. Studi di neuroimaging funzionale hanno identificato circuiti neurali alterati connessi con l'elaborazione e l'estinzione della paura (Dossi et al.,

2020; Fenster et al., 2018; Ressler et al., 2022; Steckler & Risbrough, 2012). Regioni cerebrali cruciali coinvolte comprendono la corteccia prefrontale dorsolaterale, il giro frontale inferiore, la corteccia cingolata anteriore, l'insula e il DMN (Dossi et al., 2020; Fenster et al., 2018; Giustino et al., 2020; Namkung et al., 2017; Ressler et al., 2022), inoltre strutture sottocorticali quali l'ippocampo e l'amigdala mostrano alterazioni funzionali e volumetriche (Dossi et al., 2020; Fenster et al., 2018; Giustino et al., 2020; Ressler et al., 2022; Steckler & Risbrough, 2012). Anche il tronco encefalico e il sistema LC-NE sono coinvolti, evidenziando l'ipersensibilità dell'asse HPA al cortisolo (Fenster et al., 2018; McCall et al., 2024; Ressler et al., 2022; Steckler & Risbrough, 2012).

Data la complessità del PTSD, non esistono trattamenti mirati ed efficaci. I trattamenti attuali si focalizzano principalmente sulla gestione sintomatica per migliorare la qualità di vita del paziente (Burback et al., 2024; Du et al., 2022). Le principali terapie includono psicoterapia, farmacoterapia e neuromodulazione. La farmacoterapia utilizza principalmente SSRI e α -bloccanti per il trattamento di ansia e incubi (Burback et al., 2024; Du et al., 2022; Steckler & Risbrough, 2012) e viene attualmente utilizzata principalmente quando il PTSD si è già manifestato. Viene studiata anche la possibilità di utilizzare altre tipologie di farmaci, tra cui i cannabinoidi, specialmente in associazione con la psicoterapia, per la terapia e la prevenzione del PTSD, in una fase ancora senza le manifestazioni del disturbo, influenzando una varietà di vie neuroendocrine (Steckler & Risbrough, 2012). La psicoterapia comprende CBT (*Cognitive-Behavioral Therapy*), PET (*Prolonged-Exposure Therapy*), CPT (*Cognitive-Processing Therapy*) e EMDR (*Eye Movement Desensitization and Reprocessing*), con interesse recente per la psicoterapia assistita con psichedelici (Boyd et al., 2018; Burback et al., 2024; Du et al., 2022; Elsouiri et al., 2022; Krediet et al., 2020; Mitchell et al., 2023; Pierce & Black, 2023; Rase-Abdullahi et al., 2023; Shore, 2023). Abbiamo infine ricordato brevemente che le tecniche di neuromodulazione come TMS e tDCS, dimostrano di essere efficaci nel modulare l'attività neuronale associata al PTSD (Gouveia et al., 2020).

Sono stati esaminati vari aspetti che riguardano l'efficacia e la sicurezza della CM nel trattamento del PTSD, nonché le evidenze scientifiche riguardanti la possibilità di utilizzare la CM in questo contesto.

I risultati di questo lavoro suggeriscono che la CM possa essere efficace nel ridurre diversi sintomi del PTSD, confermando studi precedenti che evidenziano benefici simili (Bolsoni et al., 2022; Bonn-Miller et al., 2022; Casarett et al., 2019; Elms et al., 2019; Lynskey et al., 2023; McNabb et al., 2023; Nacasch et al., 2023; Rehman et al., 2021; Sarris et al., 2020; Steardo et al., 2021; Vaddiparti et al., 2023; Vermetten & Wit, 2023). Alcuni degli studi, dall'altra parte, non hanno trovato un beneficio significativo nell'uso della CM rispetto al placebo (Bonn-Miller et al., 2021; Emerson et al., 2023; Walsh et al., 2023). Questi risultati potrebbero sottolineare l'utilità potenziale della CM come trattamento alternativo, soprattutto per i pazienti che non rispondono ai trattamenti convenzionali (Nacasch et al., 2023). Per quanto riguarda la tollerabilità della CM, i lavori hanno dimostrato che la CM risulta ben tollerata dai pazienti con PTSD.

Gli studi esaminati sono caratterizzati da limitazioni e bias importanti quali la limitata dimensione del campione, la mancanza di un gruppo placebo e/o di controllo, la mancata randomizzazione dei soggetti, etc. che sicuramente influenzano la validità dei risultati e la possibilità di estenderli a una popolazione non solo sperimentale ma che vive e soffre nel mondo reale. Tale caratteristica merita essere presa in considerazione visto i dati clinici che, sebbene non dimostrino una differenza significativa nei confronti del placebo in un ambiente sperimentale, sembrano invece testimoniare miglioramenti percepibili nel mondo reale del paziente sofferente (Lynskey et al., 2023). Inoltre, la durata limitata del follow up, nella maggior parte dei lavori, è spesso insufficiente per valutare gli effetti a lungo termine, positivi e negativi, della CM. Inoltre, è importante notare che nella maggior parte degli RCT sono statati utilizzati singoli cannabinoidi naturali o sintetici (THC, CBD, CBG, Nabilone, etc.) e non la pianta intera, cioè il cosiddetto "fitocomplesso" che, essendo composto da centinaia di diverse sostanze oltre ai numerosi fitocannabinoidi, sarebbe caratterizzato dal cosiddetto "*effetto entourage*" grazie all'interazione tra le diverse componenti della cannabis. È interessante notare che, negli studi con il placebo si registra un

miglioramento della sintomatologia che pone interrogativi sul reale “effetto placebo” e sulla complessità del PTSD e del suo trattamento (Colloca & Barsky, 2020).

I risultati evidenziati in questi studi possono avere implicazioni sulle politiche sanitarie attuali, relative al trattamento del PTSD, oggi sempre più frequente. Evidenziamo come la CM possa essere considerata una componente integrata nel protocollo di trattamento per il PTSD, insieme alla psicoterapia, l'EMDR, la neuromodulazione e la farmacoterapia standard, offrendo ai medici e ai pazienti uno strumento aggiuntivo le cui caratteristiche devono ancora essere adeguatamente indagate. Questo potenziale beneficio terapeutico potrebbe anche rappresentare un'opzione valida specialmente per quei pazienti che non beneficiano dei trattamenti tradizionali, specialmente qualora sia superato lo stigma sociale che ancora caratterizza l'impiego terapeutico della CM.

Lo studio sottolinea che le ricerche future dovranno concentrarsi non solo sull'efficacia della CM nel trattamento dei sintomi del PTSD, ma anche sulla comprensione dei meccanismi attraverso cui le varie componenti della CM influenzano il nostro sistema endocannabinoide, sistema omeostatico fondamentale per tutti i processi neurobiologici coinvolti nel PTSD. Si ritiene importante lo studio delle interazioni farmacologiche tra THC, CBD, CBG ed altri fitocannabinoidi e terpeni contenuti nella pianta, della loro influenza sui diversi sintomi del PTSD, per consentire la personalizzazione dei trattamenti secondo esigenze individuali specifiche.

CONCLUSIONI

Questa tesi vuole contribuire al dibattito sull'impiego della CM nel trattamento del PTSD, riassumendo i potenziali benefici ma anche evidenziando la necessità di ulteriori ricerche, condotte secondo metodi rigorosi, al fine di ottenere evidenze scientifiche solide sulle quali basare le future linee guida dei trattamenti efficaci nel PTSD.

Dalla ricerca emerge che una parte dei pazienti affetti da PTSD riporta benefici dal trattamento con cannabinoidi, specialmente nella riduzione di alcuni sintomi come pensieri intrusivi, iperarousal e disturbi del sonno. Viene evidenziato inoltre che, i fitocannabinoidi come THC e CBD modulano il sistema endocannabinoide, avente un ruolo essenziale nello sviluppo del PTSD.

I dati della ricerca supportano l'ipotesi che la CM può essere utilizzata come terapia nel trattamento del PTSD; tuttavia, gli studi mostrano anche limitazioni significative. Sono necessari ulteriori RCT ben strutturati e controllati con placebo per confermare l'efficacia della CM in questo contesto, sviluppare protocolli personalizzati e promuovere una maggiore accettazione da parte della comunità scientifica e della popolazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Adel, Y., & Alexander, S. P. H. (2021). Neuromolecular Mechanisms of Cannabis Action. In E. Murillo-Rodriguez, S. R. Pandi-Perumal, & J. M. Monti (A c. Di), *Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders* (pp. 15–28). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0_2
2. American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
3. Atalay, S., Jarocka-Karpowicz, I., & Skrzydlewska, E. (2019). Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants*, 9(1), 21. <https://doi.org/10.3390/antiox9010021>
4. Banca dati farmaci AIFA. (2018). *Sertalina—Foglietto illustrativo*. Banca dati farmaci AIFA. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000040_042434_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113
5. Bassir Nia, A., Bender, R., & Harpaz-Rotem, I. (2019). Endocannabinoid System Alterations in Posttraumatic Stress Disorder: A Review of Developmental and Accumulative Effects of Trauma. *Chronic Stress*, 3, 247054701986409. <https://doi.org/10.1177/2470547019864096>
6. Berardi, A., Schelling, G., & Campolongo, P. (2016). The endocannabinoid system and Post Traumatic Stress Disorder (PTSD): From preclinical findings

to innovative therapeutic approaches in clinical settings. *Pharmacological Research*, *111*, 668–678. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.024>

7. Bluett, R. J., Báldi, R., Haymer, A., Gaulden, A. D., Hartley, N. D., Parrish, W. P., Baechle, J., Marcus, D. J., Mardam-Bey, R., Shonesy, B. C., Uddin, Md. J., Marnett, L. J., Mackie, K., Colbran, R. J., Winder, D. G., & Patel, S. (2017). Endocannabinoid signalling modulates susceptibility to traumatic stress exposure. *Nature Communications*, *8*(1), 14782. <https://doi.org/10.1038/ncomms14782>
8. Bolsoni, L. M., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., Guimarães, F. S., & Zuardi, A. W. (2022). Effects of cannabidiol on symptoms induced by the recall of traumatic events in patients with posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology*, *239*(5), 1499–1507. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-06043-y>
9. Bonini, S. A., Premoli, M., Tambaro, S., Kumar, A., Maccarinelli, G., Memo, M., & Mastinu, A. (2018). Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Journal of Ethnopharmacology*, *227*, 300–315. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>
10. Bonn-Miller, M. O., Brunstetter, M., Simonian, A., Loflin, M. J., Vandrey, R., Babson, K. A., & Wortzel, H. (2022). The Long-Term, Prospective, Therapeutic Impact of Cannabis on Post-Traumatic Stress Disorder. *Cannabis and Cannabinoid Research*, *7*(2), 214–223. <https://doi.org/10.1089/can.2020.0056>

11. Bonn-Miller, M. O., Sisley, S., Riggs, P., Yazar-Klosinski, B., Wang, J. B., Loflin, M. J. E., Shechet, B., Hennigan, C., Matthews, R., Emerson, A., & Doblin, R. (2021). The short-term impact of 3 smoked cannabis preparations versus placebo on PTSD symptoms: A randomized cross-over clinical trial. *PLOS ONE*, *16*(3), e0246990. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246990>
12. Boyd, J. E., Lanius, R. A., & McKinnon, M. C. (2018). Mindfulness-based treatments for posttraumatic stress disorder: A review of the treatment literature and neurobiological evidence. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, *43*(1), 7–25. <https://doi.org/10.1503/jpn.170021>
13. Burbach, L., Brémault-Phillips, S., Nijdam, M. J., McFarlane, A., & Vermetten, E. (2024). Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A State-of-the-art Review. *Current Neuropharmacology*, *22*(4), 557–635. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666230428091433>
14. Casarett, D. J., Beliveau, J. N., & Arbus, M. S. (2019). Benefit of Tetrahydrocannabinol versus Cannabidiol for Common Palliative Care Symptoms. *Journal of Palliative Medicine*, *22*(10), 1180–1184. <https://doi.org/10.1089/jpm.2018.0658>
15. Christensen, C., Rose, M., Cornett, C., & Allesø, M. (2023). Decoding the Postulated Entourage Effect of Medicinal Cannabis: What It Is and What It Isn't. *Biomedicines*, *11*(8), 2323. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082323>

16. Colloca, L., & Barsky, A. J. (2020). Placebo and Nocebo Effects. *New England Journal of Medicine*, 382(6), 554–561.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1907805>
17. Cristino, L., Bisogno, T., & Di Marzo, V. (2020). Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology*, 16(1), 9–29. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0284-z>
18. D’Elia, A. T. D., Juruena, M. F., Coimbra, B. M., Mello, M. F., & Mello, A. F. (2021). Posttraumatic stress disorder (PTSD) and depression severity in sexually assaulted women: Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis alterations. *BMC Psychiatry*, 21(1), 174. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03170-w>
19. Di Marzo, V., & Piscitelli, F. (2015). The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*, 12(4), 692–698.
<https://doi.org/10.1007/s13311-015-0374-6>
20. dos Santos, R. G., Hallak, J. E. C., & Crippa, J. A. S. (2021). Neuropharmacological Effects of the Main Phytocannabinoids: A Narrative Review. In E. Murillo-Rodriguez, S. R. Pandi-Perumal, & J. M. Monti (A c. Di), *Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders* (pp. 29–45). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0_3
21. Dossi, G., Delvecchio, G., Prunas, C., Soares, J. C., & Brambilla, P. (2020). Neural Bases of Cognitive Impairments in Post-Traumatic Stress Disorders: A Mini-Review of Functional Magnetic Resonance Imaging Findings. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 176. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00176>

22. Du, J., Diao, H., Zhou, X., Zhang, C., Chen, Y., Gao, Y., & Wang, Y. (2022). Post-traumatic stress disorder: A psychiatric disorder requiring urgent attention. *Medical Review*, 2(3), 219–243. <https://doi.org/10.1515/mr-2022-0012>
23. Duek, O., Korem, N., Li, Y., Kelmendi, B., Amen, S., Gordon, C., Milne, M., Krystal, J. H., Levy, I., & Harpaz-Rotem, I. (2023). Long term structural and functional neural changes following a single infusion of Ketamine in PTSD. *Neuropsychopharmacology*, 48(11), 1648–1658. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01606-3>
24. Elms, L., Shannon, S., Hughes, S., & Lewis, N. (2019). Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 25(4), 392–397. <https://doi.org/10.1089/acm.2018.0437>
25. Elsouiri, K. N., Kalhori, S., Colunge, D., Grabarczyk, G., Hanna, G., Carrasco, C., Aleman Espino, A., Francisco, A., Borosky, B., Bekheit, B., Ighanifard, M., Astudillo, A. A., & Demory Beckler, M. (2022). Psychoactive Drugs in the Management of Post Traumatic Stress Disorder: A Promising New Horizon. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.25235>
26. Emerson, C. R., Webster, C. E., Daza, E. J., Klamer, B. G., & Tummalacherla, M. (2023). *Effect of cannabigerol on sleep and quality of life in Veterans: A decentralized, randomized, placebo-controlled trial*. <https://doi.org/10.1101/2023.08.31.23294611>

27. EpiCentro. (s.d.). *Stress post traumatico—Istituto Superiore di Sanità*.
Recuperato 26 marzo 2024, da <https://www.epicentro.iss.it/stress/>
28. Fenster, R. J., Lebois, L. A. M., Ressler, K. J., & Suh, J. (2018). Brain circuit dysfunction in post-traumatic stress disorder: From mouse to man. *Nature Reviews Neuroscience*, *19*(9), 535–551. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0039-7>
29. Ferber, S. G., Namdar, D., Hen-Shoval, D., Eger, G., Koltai, H., Shoval, G., Shbiro, L., & Weller, A. (2020). The “Entourage Effect”: Terpenes Coupled with Cannabinoids for the Treatment of Mood Disorders and Anxiety Disorders. *Current Neuropharmacology*, *18*(2), 87–96.
<https://doi.org/10.2174/1570159X17666190903103923>
30. Finlay, D. B., Sircombe, K. J., Nimick, M., Jones, C., & Glass, M. (2020). Terpenoids From Cannabis Do Not Mediate an Entourage Effect by Acting at Cannabinoid Receptors. *Frontiers in Pharmacology*, *11*, 359.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00359>
31. Giustino, T. F., Ramanathan, K. R., Totty, M. S., Miles, O. W., & Maren, S. (2020). Locus Coeruleus Norepinephrine Drives Stress-Induced Increases in Basolateral Amygdala Firing and Impairs Extinction Learning. *The Journal of Neuroscience*, *40*(4), 907–916. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1092-19.2019>
32. Gouveia, F. V., Davidson, B., Meng, Y., Gidyk, D. C., Rabin, J. S., Ng, E., Abrahao, A., Lipsman, N., Giacobbe, P., & Hamani, C. (2020). Treating Post-traumatic Stress Disorder with Neuromodulation Therapies: Transcranial

Magnetic Stimulation, Transcranial Direct Current Stimulation, and Deep Brain Stimulation. *Neurotherapeutics*, 17(4), 1747–1756.

<https://doi.org/10.1007/s13311-020-00871-0>

33. Gu, W., Wang, C., Li, Z., Wang, Z., & Zhang, X. (2016). Pharmacotherapies for Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 204(5), 331–338.

<https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000478>

34. Hadad, N. A., Schwendt, M., & Knackstedt, L. A. (2020). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in post-traumatic stress disorder and cocaine use disorder. *Stress*, 23(6), 638–650.

<https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1803824>

35. Hill, M. N., Campolongo, P., Yehuda, R., & Patel, S. (2018). Integrating Endocannabinoid Signaling and Cannabinoids into the Biology and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 43(1), 80–102.

<https://doi.org/10.1038/npp.2017.162>

36. Krediet, E., Bostoen, T., Brekxema, J., Van Schagen, A., Passie, T., & Vermetten, E. (2020). Reviewing the Potential of Psychedelics for the Treatment of PTSD. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(6), 385–400. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa018>

37. Lapierre, É., Monthony, A. S., & Torkamaneh, D. (2023). Genomics-based taxonomy to clarify cannabis classification. *Genome*, 66(8), 202–211.

<https://doi.org/10.1139/gen-2023-0005>

38. Lguensat, A., Bentefour, Y., Bennis, M., Ba-M'hamed, S., & Garcia, R. (2019). Susceptibility and Resilience to PTSD-Like Symptoms in Mice Are Associated with Opposite Dendritic Changes in the Prelimbic and Infralimbic Cortices Following Trauma. *Neuroscience*, *418*, 166–176. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.08.018>
39. Lu, H.-C., & Mackie, K. (2016). An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. *Biological Psychiatry*, *79*(7), 516–525. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>
40. Lu, H.-C., & Mackie, K. (2021). Review of the Endocannabinoid System. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *6*(6), 607–615. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>
41. Lynskey, M. T., Schlag, A. K., Athanasiou-Fragkouli, A., Badcock, D., & Nutt, D. J. (2023). Characteristics of and 3-month health outcomes for people seeking treatment with prescribed cannabis: Real-world evidence from Project Twenty21. *Drug Science, Policy and Law*, *9*, 205032452311673. <https://doi.org/10.1177/20503245231167373>
42. Marcu, J. P. (2016). An Overview of Major and Minor Phytocannabinoids. In *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* (pp. 672–678). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800213-1.00062-6>
43. McCall, A., Forouhandehpour, R., Celebi, S., Richard-Malenfant, C., Hamati, R., Guimond, S., Tuominen, L., Weinshenker, D., Jaworska, N., McQuaid, R. J., Shlik, J., Robillard, R., Kaminsky, Z., & Cassidy, C. M. (2024). Evidence for Locus Coeruleus–Norepinephrine System Abnormality in Military

Posttraumatic Stress Disorder Revealed by Neuromelanin-Sensitive Magnetic Resonance Imaging. *Biological Psychiatry*, S0006322324000568.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2024.01.013>

44. McNabb, M., Durante, K. A., Trocchio, S., Ritter, D. J., MacCaffrie, R., Brum, A., Mandile, S., & White, S. (2023). Self-reported Medicinal Cannabis Use as an Alternative to Prescription and Over-the-counter Medication Use Among US Military Veterans. *Clinical Therapeutics*, 45(6), 562–577.

<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.04.003>

45. Mechoulam, R., & Parker, L. A. (2013). The Endocannabinoid System and the Brain. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 21–47.

<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143739>

46. Ministero della Salute. (2017). *Linee guida per la programmazione degli interventi di assistenza e riabilitazione nonché per il trattamento dei disturbi psichici dei titolari dello status di rifugiato e dello status di protezione sussidiaria che hanno subito torture, stupri o altre forme gravi di violenza psicologica, fisica o sessuale.*

https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2599_allegato.pdf

47. Mitchell, J. M., Ot’alora G., M., Van Der Kolk, B., Shannon, S., Bogenschutz, M., Gelfand, Y., Paleos, C., Nicholas, C. R., Quevedo, S., Balliett, B., Hamilton, S., Mithoefer, M., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Tzarfaty, K., Harrison, C., De Boer, A., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., & MAPP2 Study Collaborator Group. (2023). MDMA-assisted therapy for moderate to severe

- PTSD: A randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Nature Medicine*, 29(10), 2473–2480. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02565-4>
48. Mlost, J., Bryk, M., & Starowicz, K. (2020). Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8870. <https://doi.org/10.3390/ijms21228870>
49. Morales, P., & Reggio, P. H. (2021). Emerging Roles of Cannabinoids and Synthetic Cannabinoids in Clinical Experimental Models. In E. Murillo-Rodriguez, S. R. Pandi-Perumal, & J. M. Monti (A c. Di), *Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders* (pp. 47–65). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0_4
50. Mouslech, Z., & Valla, V. (2009). *Endocannabinoid System: An overview of its potential in current medical practice*.
51. Nacasch, N., Avni, C., & Toren, P. (2023). Medical cannabis for treatment-resistant combat PTSD. *Frontiers in Psychiatry*, 13, 1014630. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.1014630>
52. Namkung, H., Kim, S.-H., & Sawa, A. (2017). The Insula: An Underestimated Brain Area in Clinical Neuroscience, Psychiatry, and Neurology. *Trends in Neurosciences*, 40(4), 200–207. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.002>
53. Ney, L. J., Crombie, K. M., & Mayo, L. M. (2023). The endocannabinoid system and posttraumatic stress disorder (PTSD): A new narrative. In *Neurobiology and Physiology of the Endocannabinoid System* (pp. 67–79). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90877-1.00013-9>

54. Panossian, A. (2017). Understanding adaptogenic activity: Specificity of the pharmacological action of adaptogens and other phytochemicals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1401*(1), 49–64.
<https://doi.org/10.1111/nyas.13399>
55. Peng, J., Fan, M., An, C., Ni, F., Huang, W., & Luo, J. (2022). A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, *130*(4), 439–456.
<https://doi.org/10.1111/bcpt.13710>
56. Pertwee, R. G. (2006). Cannabinoid pharmacology: The first 66 years. *British Journal of Pharmacology*, *147*(S1). <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706406>
57. Pierce, Z. P., & Black, J. M. (2023). The Neurophysiology Behind Trauma-Focused Therapy Modalities Used to Treat Post-Traumatic Stress Disorder Across the Life Course: A Systematic Review. *Trauma, Violence, & Abuse*, *24*(2), 1106–1123. <https://doi.org/10.1177/15248380211048446>
58. Pillai, M., Erridge, S., Bapir, L., Nicholas, M., Dalavaye, N., Holvey, C., Coomber, R., Barros, D., Bhoskar, U., Mwimba, G., Praveen, K., Symeon, C., Sachdeva-Mohan, S., Rucker, J. J., & Sodergren, M. H. (2022). Assessment of clinical outcomes in patients with post-traumatic stress disorder: Analysis from the UK Medical Cannabis Registry. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *22*(11–12), 1009–1018. <https://doi.org/10.1080/14737175.2022.2155139>
59. Prodotti—Bedrocan®. (s.d.). *Bedrocan*. Recuperato 20 marzo 2024, da <https://bedrocan.com/it/prodotti/>

60. Raise-Abdullahi, P., Meamar, M., Vafaei, A. A., Alizadeh, M., Dadkhah, M., Shafia, S., Ghalandari-Shamami, M., Naderian, R., Afshin Samaei, S., & Rashidy-Pour, A. (2023). Hypothalamus and Post-Traumatic Stress Disorder: A Review. *Brain Sciences*, *13*(7), 1010.
<https://doi.org/10.3390/brainsci13071010>
61. Rehman, Y., Saini, A., Huang, S., Sood, E., Gill, R., Yanikomeroğlu, S., Health Research Methodology, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada, Michael DeGroote Institute of Pain and Research Center, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada, Canadian Academy of Osteopathy, Hamilton, Ontario, Canada, Faculty of Science, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada, & Faculty of Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada. (2021). Cannabis in the management of PTSD: A systematic review. *AIMS Neuroscience*, *8*(3), 414–434.
<https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2021022>
62. Ressler, Kerry. J., Berretta, S., Bolshakov, V. Y., Rosso, I. M., Meloni, E. G., Rauch, S. L., & Carlezon, W. A. (2022). Post-traumatic stress disorder: Clinical and translational neuroscience from cells to circuits. *Nature Reviews Neurology*, *18*(5), 273–288. <https://doi.org/10.1038/s41582-022-00635-8>
63. Rock, E. M., & Parker, L. A. (2021). Constituents of Cannabis Sativa. In E. Murillo-Rodriguez, S. R. Pandi-Perumal, & J. M. Monti (A c. Di), *Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders* (pp. 1–13). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0_1

64. Ross, J. A., & Van Bockstaele, E. J. (2021). The Locus Coeruleus-Norepinephrine System in Stress and Arousal: Unraveling Historical, Current, and Future Perspectives. *Frontiers in Psychiatry, 11*, 601519. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.601519>
65. Russo, E. B. (2007). History of Cannabis and Its Preparations in Saga, Science, and Sobriquet. *Chemistry & Biodiversity, 4*(8), 1614–1648. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790144>
66. Sarris, J., Sinclair, J., Karamacoska, D., Davidson, M., & Firth, J. (2020). Medicinal cannabis for psychiatric disorders: A clinically-focused systematic review. *BMC Psychiatry, 20*(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2409-8>
67. Shore, R. (2023). Psychedelics for military and Veteran communities? Research, practice, and policy considerations. *Journal of Military and Veterans' Health, 9*, 1–12. <https://doi.org/10.3138/jmvfh.9.5.ed01>
68. Small, E. (2015). Evolution and Classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. *The Botanical Review, 81*(3), 189–294. <https://doi.org/10.1007/s12229-015-9157-3>
69. Sommano, S. R., Chittasupho, C., Ruksiriwanich, W., & Jantrawut, P. (2020). The Cannabis Terpenes. *Molecules, 25*(24), 5792. <https://doi.org/10.3390/molecules25245792>
70. Steardo, L., Carbone, E. A., Menculini, G., Moretti, P., Steardo, L., & Tortorella, A. (2021). Endocannabinoid System as Therapeutic Target of

PTSD: A Systematic Review. *Life*, 11(3), 214.

<https://doi.org/10.3390/life11030214>

71. Steckler, T., & Risbrough, V. (2012). Pharmacological treatment of PTSD – Established and new approaches. *Neuropharmacology*, 62(2), 617–627.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.06.012>
72. Terpou, B. A., Lloyd, C. S., Densmore, M., McKinnon, M. C., Théberge, J., Neufeld, R. W. J., Jetly, R., & Lanius, R. A. (2022). Moral wounds run deep: Exaggerated midbrain functional network connectivity across the default mode network in posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 47(1), E56–E66. <https://doi.org/10.1503/jpn.210117>
73. Vaddiparti, K., Liu, Y., Bottari, S., Boullosa, C. C., Zhou, Z., Wang, Y., Williamson, J., & Cook, R. L. (2023). Improved Post-Traumatic Stress Disorder Symptoms and Related Sleep Disturbances after Initiation of Medical Marijuana Use: Evidence from a Prospective Single Arm Pilot Study. *Medical Cannabis and Cannabinoids*, 6(1), 160–169.
<https://doi.org/10.1159/000534710>
74. Vermetten, E., & Wit, J. de. (2023). Medical Cannabis for Chronic Posttraumatic Stress Disorder in Dutch Veterans: A Health Care Evaluation. *Medical Research Archives*, 11(11). <https://doi.org/10.18103/mra.v11i11.4503>
75. Von Majewski, K., Kraus, O., Rhein, C., Lieb, M., Erim, Y., & Rohleder, N. (2023). Acute stress responses of autonomous nervous system, HPA axis, and inflammatory system in posttraumatic stress disorder. *Translational Psychiatry*, 13(1), 36. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02331-7>

76. Walsh, Z., Mitchell, I., Crosby, K., St. Pierre, M., DeClerck, D., Ong, K., & Lucas, P. (2023). A small clinical trial of vaporized cannabis for PTSD: Suggestive results and directions for future study. *Trials*, 24(1), 578.
<https://doi.org/10.1186/s13063-023-07543-2>
77. What is PROMIS? (s.d.). *PROMIS Health Organization*. Recuperato 18 aprile 2024, da <https://www.promishealth.org/57461-2/>

RINGRAZIAMENTI

How can one choose who to thank for the realization of a dream? Knowing I could never thank all those that took part in this path of realizing my dream of being a doctor, I will still choose some special ones to thank.

My family, either by blood or by choice, that have done all they could to support every little strange need or will of mine.

I also want to thank my beloved Shopet and Milog, that will always be responsible for a big part of my success.

I thank Dr. Nader Butto, for teaching me a fundamental part of what it means to be a doctor and for helping me to refine my being.

I would also like to thank Dr. Prisca De Roni, Rom Haparnass and Harel Kotler for their teachings, that made this research possible.

And also, a special thanks Majid, for giving all that was needed before exams, making the tradition of success possible.