

Hashish e principio attivo: considerazioni medico-legali su una casistica

*Doriana Antonella Giorgi, Francesco Massoni, Vincenzo Mastronardi, Giulia Troili, Luca Amendola, Serafino Ricci**

Riassunto

L'hashish è una sostanza stupefacente psicotropa che deriva dalla pianta appartenente alla famiglia delle Cannabaceae della specie *Cannabis sativa*. Le proprietà farmacologiche della *Cannabis sativa* sono dovute al suo composto principale, il delta9-tetraidrocannabinolo (THC), che agisce sui neuroni dopaminergici e provoca effetti psicoattivi. L'hashish si ricava dalla resina estratta dalle foglie della pianta e contiene il THC in una percentuale che va dal 6 al 15%. I campioni di stupefacente analizzati presso il laboratorio dell'Agenzia Regionale Protezione Ambiente Lazio (ARPALazio) nel triennio 2007-2009 e risultati positivi per hashish sono stati il 54,10% dell'intera attività di laboratorio inerente agli stupefacenti eseguita dall'ARPA Lazio. La quantità di principio attivo è tra il 6 e l'8% per il triennio 2007-2009. I casi in cui è stato superato il limite di 500 mg, fissato dal Decreto del Presidente della Repubblica del 9 ottobre 1990 n. 309 e relativo al possesso per uso personale depenalizzato, sono stati il 5,81%. Tale percentuale non conferma l'esistenza di grossi traffici internazionali, piuttosto di "piccoli spacciatori e/o consumatori". Questo si spiega considerando che, se la quota di THC è sempre bassa, saranno pochi anche i casi eccedenti il limite consentito. Inoltre, se la quantità di THC nel campione si aggira intorno al 6-8%, il resto del preparato è costituito da altre sostanze come contaminanti, sostanze da taglio e adulteranti. Questi ultimi alterano i risultati degli esami per la droga effettuati in laboratorio, nascondendo il contenuto di THC e rimandando a tecniche più sofisticate per la sua ricerca.

Résumé

Le haschich est un stupéfiant psychotrope dérivé d'une plante de la famille des Cannabaceae de l'espèce *Cannabis sativa*. Les propriétés pharmacologiques du *Cannabis sativa* sont dues à son composé principal, le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) qui agit sur les neurones dopaminergiques et provoque des effets psychoactifs. Le haschich est fait à partir de l'extraction d'une résine présente dans les feuilles de la plante et contient le THC (6-15 %). Les échantillons de stupéfiant positifs au haschich analysés par le laboratoire de l'Agence Régionale de la Protection de l'Environnement du Latium (ARPALazio), entre 2007 et 2009, ont été de 54,1 % sur toute l'activité d'analyse de stupéfiants faite par l'Agence. La quantité de principe actif détectée, dans la même période, a été de 6-8 %. Les cas dans lesquels le seuil de 500 mg a été franchi ont été de 5,81% (ce seuil a été fixé par le Décret du Président de la République du 9 octobre 1990, n°309, relatif à la possession pour l'usage personnel dépenalisé). Ce pourcentage ne confirme pas l'existence de grands trafics internationaux, mais plutôt la présence de « petits dealers et/ou consommateurs ».

Cette situation peut être expliquée considérant que, si le volume de THC est bas, les cas au-delà du seuil permis seront peu nombreux. En outre, si la quantité de THC dans l'échantillon est de 6-8 %, le reste du mélange est constitué d'autres substances comme les contaminants, les produits de coupage et autres substances altérantes. Ces derniers altèrent les résultats des tests de laboratoire car ils cachent le THC et obligeant à l'utilisation de techniques plus sophistiquées pour le détecter.

Abstract

The pharmacological properties of *cannabis sativa* are due to its main ingredient, delta9tetrahydrocannabinol (THC) which affects dopaminergic neurons thus causing psychoactive effects. Hashish is derived from the resin extracted from the leaves of the plant and contains THC in a percentage from 6 to 15%. The drug samples analyzed at the Laboratorio della Agenzia Regionale Protezione Ambiente Lazio (ARPALazio) in a three year time 2007-2009 were hashish for 54,10% out of the whole analyze drug sampling.

The amount of the main active ingredient is between 6 and 8% for the three year time analysis 2007-2009. The cases

* Giorgi D. A. – ARPALazio – Servizio Ambiente e Salute – Sezione provinciale di Roma;
Massoni F. – Dipartimento di Scienze anatomiche, istologiche, medico legali e dell'apparato locomotore – Sapienza Università di Roma;
Mastronardi V. – Psichiatra, criminologo clinico, titolare della cattedra di Psicopatologia forense – Sapienza Università di Roma;
Troili G. – Dipartimento di Neurologia e Psichiatria – Sapienza Università di Roma;
Amendola L. – ARPALazio – Servizio Ambiente e Salute – Sezione provinciale di Roma;
Ricci S. - Dipartimento di Scienze anatomiche, istologiche, medico legali e dell'apparato locomotore, professore associato confermato – Sapienza Università di Roma.

exceeding the threshold amount of 500 mg as established by the Decreto del Presidente della Repubblica of 9th October 1990 n.309 relating to the unpunishable possession for private personal use were 5,81%. This percentage does not confirm the existence of big international drug trafficking but of “small drug dealers and/or consumers”. This can be explained by considering that if the amount of THC is always low, also the cases exceeding the allowed threshold quantity will be few. Furthermore, if the amount of THC in the sample is between 6-8%, the rest of the substance is made up of other elements such as contaminants, cutting agents and adulterants which alter the laboratory test drug results by hiding the THC contents that will be traced only through more sophisticated techniques.

1. Introduzione.

Il consumo di droga rappresenta un fenomeno patologico di estrema importanza in virtù delle ripercussioni sulla salute del consumatore e, purtroppo, del suo contesto familiare e sociale in quanto fattore criminogeno significativo.

Tra le sostanze più largamente utilizzate soprattutto tra i giovani si annoverano i derivati della Cannabis. Dalla pianta di Cannabis si possono ottenere diversi tipi di preparazioni. In ordine alla potenza dell'attività stupefacente si distinguono la marijuana ed il bhang, fino al ganja e, quindi, l'olio di hashish, non molto diffuso sul mercato clandestino e solitamente usato per arricchire le sigarette di marijuana¹, e l'hashish che risulta essere tra i più potenti².

L'hashish è una sostanza stupefacente psicotropa che deriva dalla pianta appartenente alla famiglia Cannabaceae (genere Cannabis) e dalla specie Cannabis sativa, che possiede effetti psicoattivi. Le proprietà farmacologiche della Cannabis sativa sono dovute al suo composto principale, il delta9-tetraidrocannabinolo (THC), e ad altri componenti, quali il cannabinolo o il cannabidiolo. I pistilli dei fiori, le foglie e gli steli della pianta femminile matura sono comunemente usati per ottenere la marijuana, che contiene una percentuale intorno all'1-6% di THC, mentre dalla

resina estratta dalle foglie si ricava l'hashish, che contiene il THC in percentuali più elevate (6-15%). L'olio di cannabis contiene fino al 60% di THC³.

Negli ultimi anni ai cannabinoidi naturali si sono aggiunti i cannabinoidi sintetici, ovvero molecole di sintesi in grado di riprodurre gli effetti del THC. Si ritrovano nelle miscele di erbe (herbalblend o Spice) e sono commercializzati in alternativa alla marijuana.

Tra i composti principali di queste preparazioni vi sono il JWH018, il CP47,497 (CP47,497-C8) e, più recentemente, il JWH073. Il JWH018 è un potente ed efficace agonista del recettore CB1 dei cannabinoidi. Analogamente, il CP 47,497 mostra attività agonista sui recettori CB1 dalle 3 alle 28 volte superiore a quella del δ 9-THC⁴.

La prevalenza di disturbi legati all'uso di cannabis varia in base ai gruppi demografici. In particolare,

² Bertol E., Mari F., Lodi F., Marozzi E., *Trattato di tossicologia forense*, Padova, Cedam, 2000, pp. 413-438.

³ Zuardi AW., “History of cannabis as a medicine: a review”, *Rev Bras Psiquiatr*, n. 2, vol.2 8, 2006, pp. 153-157.

Khiabani H.Z., Mørland J., “Cannabis and cannabinoids as drugs”, *Tidsskr Nor Laegeforen*, n. 5, vol. 127, 2007, pp. 579-582.

⁴ Atwood Brady K., Donghoon L., Straiker A., Widlanski Theodore S., Mackie K., “CP47,497-C8 and JWH073, commonly found in ‘Spice’ herbal blends, are potent and efficacious CB1 cannabinoid receptor agonists”, *European Journal of Pharmacology*, n. 2-3, vol. 659, 2011, pp.139-145; Tung C.K., Chiang T.P., Lam M., “Acute Mental Disturbance Caused by Synthetic Cannabinoid: a Potential Emerging Substance of Abuse in Hong Kong”, *East Asian Arch Psychiatry*, n. 22, 2012, pp. 31-33.

¹ Fucci N., De Giovanni N., *Il laboratorio di tossicologia forense*, Pavia, Selecta Medica, 2007.

tassi più alti si registrano tra i maschi e giovani adulti, di età compresa tra i 18 ed i 29 anni, rispetto alle femmine e gli adulti più anziani⁵. In Italia i consumatori sono oltre un milione ed il 65% di età compresa tra i 13 e i 25 anni⁶. La prevalenza dei fumatori di cannabis riportata dall'Organizzazione Mondiale della Salute è intorno al 3,9% della popolazione mondiale di età compresa tra 15-64 anni⁷.

Nella letteratura internazionale sono numerose le casistiche presentate, non altrettanto i lavori che si sono focalizzati sullo studio degli adulteranti, le sostanze che vengono aggiunte all'hashish con lo scopo di rendere negativi i risultati degli esami tossicologici. Le principali sostanze riscontrate sono la papaina, i nitriti e il piridinoclorocromato, i quali, alterando il pH ed il colore delle urine, nascondono il contenuto di THC nelle stesse.

Obiettivo di questo lavoro è quello di presentare la casistica relativa alle analisi di 2510 campioni di hashish focalizzando l'attenzione sulla quantità di principio attivo presente nelle dosi e quindi i possibili rischi per la salute.

2. Casistica.

I campioni di stupefacente analizzati presso il laboratorio dell'Agenzia Regionale Protezione Ambiente Lazio (ARPALazio) nel triennio 2007-2009 e risultati positivi per hashish sono stati il 54,10% dell'intera attività di laboratorio inerente agli stupefacenti eseguita dall'ARPA Lazio e

comprendente diversi tipi di stupefacenti tra cui eroina, cocaina, ketamina ed amfetamine.

La distribuzione nel triennio ha visto un 55,21% nel 2007, 56,03% nel 2008 e 51,69% nel 2009. La media di quantità di stupefacente è 2,01 g nel 2007, 2,64 g nel 2008 e di nuovo 2,01 g nel 2009. La quantità media di principio attivo è stata di 0,17 g nel 2007, 0,15 g nel 2008 e 0,14 g nel 2009. Parliamo, in media, di 8% di principio attivo nel 2007, 6% nel 2008 e 7% nel 2009.

I casi in cui si è superato il limite di 500 mg fissato dal Decreto del Presidente della Repubblica del 9 ottobre 1990 n. 309 (pubblicato nella Gazzetta Ufficiale del 31 ottobre 1990), e relativo al possesso per uso personale depenalizzato, sono stati il 5,81%, ed in media il superamento è stato di 0,49 g. Così ripartiti: il 6,38% dei casi del 2007 con in media un superamento di 0,56 g, il 5,21% nel 2008 con 0,61 g in media ed il 5,54% nel 2009 con 0,32 g in media.

La prevalenza di hashish supera di molto i casi di positività per cocaina (17,22%) ed eroina (3,68%). Anche la quantità media di stupefacente supera lo 0,72 g di cocaina e lo 0,61 g di eroina. La quantità media di principio attivo si assesta sugli 0,2 g per la cocaina (31% di principio attivo in media) e lo 0,1 g per l'eroina (10%). In media il superamento del limite di cocaina (750 mg) è stato di 0,67 g, per l'eroina 0,15 g.

3. Discussione.

Sono più di 70 i composti psicoattivi chiamati "cannabinoidi" che sono stati individuati nella cannabis e tra questi il delta9-tetraidrocannabinolo

⁵ Compton W.M., Grant B.F., Colliver J.D., Glantz M.D., Stinson F.S., "Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991-1992 and 2001-2002", *JAMA*, n. 17, 2004, pp. 2114-2121.

⁶ Rossi F., Cuomo V., Riccardi C., *Farmacologia. Principi di base e applicazioni terapeutiche*, Torino, Minerva Medica, 2005, p. 925.

⁷ Hall W., Degenhardt L., "Adverse health effects of non-medical cannabis use", *Lancet*, n. 9698, vol. 374, 2009, pp. 1383-1391.

(THC) è il composto cui sono dovuti la maggior parte degli effetti psicologici e fisici⁸.

Il THC agisce su due tipi di recettori dei cannabinoidi: CB1 e CB2. I recettori CB1 si trovano principalmente nel cervello, nei nervi periferici e nel sistema nervoso autonomo, mentre i recettori CB2 si trovano sia sui neuroni sia sulle cellule immunitarie. Appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati alla proteina Gi/o a sette domini transmembrana. Il THC esercita i suoi effetti principalmente attraverso i recettori CB1⁹. Questi sono presenti nei gangli della base e nello strato molecolare del cervelletto (effetti sulla coordinazione motoria), nell'ippocampo, nel giro dentato e nel primo e sesto strato della corteccia (effetti sull'apprendimento e memoria¹⁰). I cannabinoidi agiscono in particolar modo sul sistema neurotrasmettitoriale dopaminergico; i recettori CB1 sono rappresentati maggiormente sui neuroni dopaminergici del nucleus accumbens, del corpo striato, dell'area ventrale del segmento, che sono coinvolti nei circuiti neuronali in cui c'è elevato rilascio di dopamina, con conseguente effetto di piacere e gratificazione (rinforzo positivo)¹¹.

I sintomi provocati dai cannabinoidi sono legati alla dose assunta, tanto che a basse dosi provocano una sensazione di benessere ed euforia,

a dosi più elevate producono agitazione, tachicardia, tremori e reazioni psicotiche acute¹². L'uso di cannabis in età giovane è associato ad esperienze deliranti e psicosi¹³. L'esposizione precoce al THC, durante i periodi critici della maturazione dell'encefalo, ha un impatto sui sistemi neurotrasmettitoriali che possono interferire con il normale sviluppo del cervello. Il delta 9-THC modula la funzione medio temporale e ventrostriatale, compromettendo l'apprendimento verbale e provocando psicosi acute¹⁴. Il THC riduce i livelli di ormone luteinizzante, provocando oligospermia e disfunzione delle cellule del Sertoli e del Leydig, con conseguente alterazione della gametogenesi e della capacità riproduttiva¹⁵. I cannabinoidi sono inoltre in grado di attraversare la barriera placentare e di riversarsi nel latte materno, si accumulano in aree critiche del sistema nervoso centrale, alterando i normali processi dello sviluppo neurologico e psichico. I neonati di madri che hanno fatto uso di queste sostanze

⁸ Ashton CH., "Pharmacology and effects of cannabis: a brief review", *Br J Psychiatry*, n. 178, 2001, pp. 101-106.

⁹ Nephi S., "Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes and astrocytomas", *Glia*, n. 9, vol. 58, 2010, pp. 1017-1030.

¹⁰ Przybyla Julie A., Watts Val J., "Ligand-Induced Regulation and Localization of Cannabinoid CB1 and Dopamine D2L Receptor Heterodimers", *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, n. 332, 2010, pp. 710-719.

¹¹ Gardner E. L., "Addictive potential of cannabinoids: the underlying neurobiology", *Chem Phys Lipids*, n. 1-2, vol. 121, 2002, pp. 267-290.

¹² Kuepper R., van Os J., Lieb R., Wittchen H-U., Hofler M., Henquet C., "Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study", *BMJ*, 342:d738. doi: 10.1136/bmj.d738.

¹³ Schubart C.D., van Gastel W.A., Breetvelt E.J., Beetz S.L., Ophoff R.A., Sommer I.E., Kahn R.S., Boks M.P., "Cannabis use at a younger age is associated with psychotic experiences", *Psychol Med.*, n. 41, 2011, pp. 1301-1310.

¹⁴ Fusar-Poli P., Crippa J.A., Bhattacharyya S., Borgwardt S.J., Allen P., Martin-Santos R., Seal M., Surguladze S.A., O'Carroll C., Atakan Z., Zuardi A.W., McGuire P.K., "Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing", *Arch. Gen. Psychiatry*, n. 66, 2009, pp. 95-105.

¹⁵ Rossato M., Pagano C., Vettor R., "The cannabinoid system and male reproductive functions", *J. Neuroendocrinol*, suppl. n.1, vol. 20, 2008, pp. 90-93.

presentano diminuzioni del peso corporeo e della circonferenza cranica¹⁶.

Un netto miglioramento nei risultati si osserva in coloro che interrompono l'uso di cannabis dopo il primo episodio psicotico¹⁷.

I cannabinoidi sono molecole liofile, che viaggiano nel sangue legate a proteine di trasporto. Vengono assorbiti rapidamente se assunti per via inalatoria con picco plasmatico dopo 3-10 minuti dalla prima assunzione¹⁸. Gli effetti si manifestano a partire da una dose di 15-20 mg di delta9-THC se assunti per via inalatoria, o di 40 mg se assunti per via orale¹⁹. Con lo studio di correlazione viene confermata la tesi che sul mercato degli stupefacenti sussista una correlazione inversamente proporzionale tra dose acquistata e quota percentuale di principio attivo.

Su una media di quantità di stupefacente analizzata compresa tra 2,01 e 2,64 g, la quantità

media di principio attivo è stata di 0,14-0,17 g. Parliamo, dunque, di un 6-8% di principio attivo.

Dunque, maggiore è la quantità di droga, minore la percentuale di principio attivo. Questo richiama l'attenzione sulla presenza di contaminanti e sui possibili effetti sulla salute.

Nella cannabis sono contenuti, oltre al suo composto principale (il delta9-THC), alti livelli di contaminanti biologici, tra cui batteri *Aspergillus*, che potrebbero condurre alla polmonite fulminante, soprattutto negli immunocompromessi²⁰, caratterizzata da un quadro clinico aspecifico, da espettorato di materiale necrotico e dalla presenza di noduli singoli o multipli alla radiografia e alla TC²¹; i farmaci più attivi nella terapia della polmonite da *Aspergillus* sono l'amfotericina B, il voriconazolo e la caspofungina²². Sono presenti nella cannabis anche contaminanti non biologici, tra cui metalli pesanti come alluminio²³ e cadmio, i quali possono provocare malattie respiratorie

¹⁶ Djulus J., Moretti M., Koren G., "Marijuana use and breastfeeding", *Can Fam Physician*, n. 51, 2005, pp. 349-350; Steinberger E.K., Ferencz C., Loffredo C.A., "Infants with single ventricle: a population-based epidemiological study", *Teratology*, n. 65, 2002, pp. 106-115; Campolongo P., Trezza V., Palmery M., Trabace L., Cuomo V., "Developmental exposure to cannabinoids causes subtle and enduring neurofunctional alterations", *Int Rev Neurobiol*, n. 85, 2009, pp. 117-133.

¹⁷ Gonzalez-Pinto A., Alberich S., Barbeito S., Gutierrez M., Vega P., Ibanez B., Haidar M.K., Vieta E., Arango C., "Cannabis and first-episode psychosis: different long-term outcomes depending on continued or discontinued use", *Schizophr Bull*, n. 37, 2011, pp. 631-639.

¹⁸ Karschner E.L., Darwin W.D., Goodwin R.S., Wright S., Huestis M.A., "Plasma Cannabinoid Pharmacokinetics following Controlled Oral delta9-Tetrahydrocannabinol and Oromucosal Cannabis Extract Administration", *Clinical Chemistry*, n. 1, vol. 57, 2011, pp. 66-75.

¹⁹ Rossi F., Cuomo V., Riccardi C., *Farmacologia. Principi di base e applicazioni terapeutiche*, Torino, Minerva Medica, 2005, p. 925; Karschner E.L., Darwin W.D., Goodwin R.S., Wright S., Huestis M.A., "Plasma Cannabinoid Pharmacokinetics following Controlled Oral delta9-Tetrahydrocannabinol and

Oromucosal Cannabis Extract Administration", *Clinical Chemistry*, n. 1, vol. 57, 2011, pp. 66-75.

²⁰ Chusid M.J., Gelfand J.A., Nutter C., Fauci A.S., "Pulmonary aspergillosis, inhalation of contaminated marijuana smoke, chronic granulomatous disease", *Ann Intern Med*, n. 5, vol. 82, 1975, pp. 682-683; Gargani Y., Bishop P., Denning D.W., "Too many mouldy joints - marijuana and chronic pulmonary aspergillosis", *Mediterr J Hematol Infect Dis*, n.1, vol. 3, 2011, e2011005.

²¹ Lumbreras C., Gavaldà J., "Invasive aspergillosis: clinical manifestations and treatment", *Rev Iberoam Micol*, n. 20, 2003, pp. 79-89.

²² Jeans A.R., Howard S.J., Al-Nakeeb Z., Goodwin J., Gregson L., Majithiya J.B., Lass-Flörl C., Cuenca-Estrella M., Arendrup M.C., Warn P.A., Hope W.W., "Pharmacodynamics of voriconazole in a dynamic in vitro model of invasive pulmonary aspergillosis: implications for in vitro susceptibility breakpoints", *J. Infect Dis.*, n. 3, vol. 206, 2012, pp. 442-452; Rugarli C., *Medicina Interna Sistematica*, Milano, Masson, V edizione, 2009.

²³ Exley C., Begum A., Woolley M.P., Bloor R.N., "Aluminum in tobacco and cannabis and smoking-related disease", *Am J Med*, n. 3, vol. 119, 2006, p. 276.

accumulandosi nei fluidi polmonari, causando reazioni infiammatorie e attività pro-ossidante²⁴. La presenza di questi metalli pesanti nella cannabis è dovuta al fatto che vengono assorbiti direttamente dalla pianta²⁵.

I pesticidi organo-fosfato sono altri contaminanti non biologici che si trovano di meno nella cannabis coltivata all'aperto²⁶. Sono stati riportati dei casi in cui è stato trovato il paraquat nella marijuana, un pesticida tossico per le vie aeree, in grado di alterare la membrana alveolare e causare l'ARDS (Sindrome da Distress Respiratorio Acuto), con ipossiemia e insufficienza respiratoria²⁷. Infine, sono state trovate nei campioni di hashish le cosiddette sostanze da taglio, come la paraffina e microsfere in vetro o sabbia, aggiunte per aumentare il peso e che possono causare, una volta inalate, reazioni infiammatorie, con conseguente danno alla mucosa orale, ulcere della bocca, epistassi, mal di gola, tosse e polmonite secondaria all'inalazione di fumo di cannabis adulterato con queste sostanze²⁸.

²⁴ Exley C., Begum A., Woolley M.P., Bloor R.N., "Aluminum in tobacco and cannabis and smoking-related disease", *Am J Med*, n. 3, vol. 119, 2006, p. 276; Napolitano J.R., Liu M.J., Bao S., Crawford M., Nana-Sinkam P., Cormet-Boyaka E., Knoell D.L., "Cadmium-mediated toxicity of lung epithelia is enhanced through NF-κB-mediated transcriptional activation of the human zinc transporter ZIP8", *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, n. 9, vol. 302, 2012, pp. 909-918.

²⁵ Shi G., Cai Q., "Cadmium tolerance and accumulation in eight potential energy crops", *Biotechnol Adv*, n. 5, vol. 27, 2009, pp. 555-561.

²⁶ Miller N.S., Gold M.S., "The diagnosis of marijuana (cannabis) dependence", *J Subst Abuse Treat*, n. 3, vol. 6, 1989, pp. 183-192.

²⁷ Landrigan P.J., Powell K.E., James L.M., Taylor P.R., "Paraquat and marijuana: epidemiologic risk assessment", *Am J Public Health*, n. 7, vol. 73, 1983, pp. 784-788.

²⁸ Delourme J., Delattre C., Godard P., Steenhouwer F., Just N., "Respiratory consequences of inhalation of adulterated cannabis", *Rev Mal Respir*, n. 5, vol. 26,

Le sostanze adulteranti o diluenti, aggiunte allo stupefacente, sono in grado di alterare i risultati dei test della droga, costituendo un serio problema per i laboratori di medicina legale. La papaina, una cistein-proteasi, è utilizzata con successo come adulterante delle urine, in quanto altera la concentrazione di acido 11-nor-Δ-tetraidrocannabinolo-9-carbossilico (THCCOOH), ovvero il metabolita attivo del delta9-THC, in campioni di urina²⁹.

Anche il nitrito di sodio ed il nitrito di potassio sono utilizzati come adulteranti che riportano falsi risultati allo screening immunologico e alla gas cromatografia-spettrometria di massa (GC-MS), utilizzati per la ricerca di acido 11-nor-Δ-tetraidrocannabinolo-9-carbossilico (THCCOOH) nelle urine³⁰.

Campioni di urina adulterati con piridinoclorocromato (PCC), testati mediante GC-MS, produrranno risultati simili a quelli del nitrito. La sua presenza può essere sospettata da

2009, pp. 552-556; Scheel A.H., Krause D., Haars H., Schmitz I., Junker K., "Talcum induced pneumoconiosis following inhalation of adulterated marijuana, a case report", *Diagn Pathol*, 2012, pp. 7-26.

²⁹ Burrows D.L., Nicolaidis A., Rice P.J., Dufforc M., Johnson D.A., Ferslew K.E., "Papain: a novel urine adulterant", *J. Anal. Toxicol*, n. 29, 2005, pp. 275-295; Larson Scott J., Holler Justin M., Magluilo J., Dunkley C S., Jacobs A., "Papain Adulteration in 11-nor-Δ-Tetrahydrocannabinol-9-carboxylic Acid-Positive Urine Samples", *Journal of Analytical Toxicology*, n. 6, vol. 32, 2008, pp. 438-443.

³⁰ Eisohly M.A., Feng S., Kopycky W.J., Murphy T.P., Jones A.B., Carr D., "A procedure to overcome interferences caused by the adulterant 'Klear' in the GC-MS analysis of 11-nor-Δ-THC-9-COOH.J", *Anal.Toxicol.*, n. 21, 1997, pp. 240-241; Tsai Jane S.C., Eisohly Mahmoud A., Tsai Shioh-F., Murphy Timothy P., Twarowska B., Salamone S. J., "Investigation of Nitrite Adulteration on the Immunoassay and GC-MS Analysis of Cannabinoids in Urine Specimens", *Journal of Analytical Toxicology*, n. 8, vol. 24, 2000, pp. 708-714.

un pH basso o dalla comparsa di una tinta arancio alle urine³¹.

4. Conclusioni.

Nell'allegato al decreto D.P.R. 309/1990, intitolato "Limiti massimi previsti dall'art.73 comma 1 bis del D.P.R. 309/1990, modificato dalla legge n. 49/2006", sono elencate 170 sostanze della tabella I del "Testo Unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza" (Testo unico aggiornato del D.P.R. 309/1990, pubblicato nella G.U. Suppl. Ordinario del 15-3-2006).

Per circa 50 di queste sostanze, vengono indicate, in tre distinte colonne, da sinistra verso destra, la "dose media singola in milligrammi", "il moltiplicatore" ed i "quantitativi massimi in milligrammi (soglia)", cioè i limiti quantitativi per uso esclusivamente personale previsti dall'articolo 73 del Testo Unico. Per la colonna relativa al "moltiplicatore" sono stati previsti valori diversi a seconda delle sostanze prese in considerazione. I quantitativi massimi detenibili per uso personale sono il risultato di una moltiplicazione che ha per fattori da un lato un valore indicato su basi scientifiche dalla Commissione nominata dal Ministro della Salute (la dose media singola in milligrammi) e dall'altro, un numero scelto a discrezione delle autorità politiche in base alla sostanza considerata (il moltiplicatore). Nelle voci relative al "delta - 8 - tetraidrocannabinolo (THC)" e al "delta - 9 - tetraidrocannabinolo

(THC)", i principi attivi presenti nella cannabis, sono indicati con il valore 25 nella colonna relativa alla "dose media singola in milligrammi", con il valore 20 nella colonna relativa al "moltiplicatore" e con il valore 500, come risultato della moltiplicazione dei due valori precedenti, nella colonna "quantitativi massimi in milligrammi" (Camera dei Deputati. Comunicazione del Ministero della Salute. Roma, 19 novembre 2006).

In esito al referendum abrogativo del 1993 è stata stabilita la depenalizzazione dell'uso personale di sostanze stupefacenti (Decreto del Presidente della Repubblica 5 giugno 1993, n. 171, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 130 del 05/06/1993). Di conseguenza l'acquisto e la detenzione di sostanze stupefacenti o psicotrope destinate all'uso esclusivamente personale è punito con una sanzione amministrativa di sospensione della patente di guida, del passaporto e di ogni altro documento equivalente e, se si tratta di cittadino straniero, del permesso di soggiorno per motivi di turismo, per un periodo non inferiore ad un mese e non superiore ad un anno (Art.75 comma 1 D.P.R. 309/90), mentre è sanzionata penalmente la destinazione a terzi della sostanza. "Chi detiene, coltiva, produce, fabbrica, vende, acquista, offre o mette in vendita, cede, riceve, importa, esporta, trasporta, procura ad altri" le sostanze stupefacenti è punito con la reclusione da 6 a 20 anni e con la multa da euro 26.000 a euro 260.000" (Art. 73 comma 1 D.P.R. 309/90).

Considerando che i casi in cui si è superato il limite di 500 mg fissato dal D.P.R. 309/90 sono stati in media del 5,81% (per gli anni 2007, 2008, 2009), tale percentuale non conferma l'esistenza

³¹ Wu Alan H.B., Bristol B., Sexton K., Cassella-McLane G., Holtman V., Hill Dennis W., "Adulteration of Urine by 'Urine Luck', *Clinical Chemistry*, n. 7, vol. 45, 1999, pp. 1051-1057.

di grossi traffici internazionali, piuttosto si può parlare di “piccoli spacciatori e/o consumatori”. Questa considerazione è rafforzata dal fatto che, se la quota di THC presente nel campione è sempre così bassa, ne deriva che anche i casi che hanno superato il limite consentito sono pochi.

Inoltre, se la quantità di THC nel campione analizzato risale al 6-8%, il resto del preparato è costituito da altre sostanze, come contaminanti, sostanze da taglio (dannose alla salute fisica e psichica) e adulteranti.

La presenza nell’hashish di adulteranti delle urine costituisce un serio problema, sia in termini di gestione clinica del paziente e di appropriatezza della terapia da somministrare³², soprattutto in considerazione di possibili complicanze derivanti dall’abuso di sostanze stupefacenti, anche cardiovascolari³³, sia in termini di rilevazione della sostanza³⁴, poiché questi rendono negativi i risultati degli esami per la droga effettuati in laboratorio, nascondendo il contenuto di THC e rimandando a tecniche più sofisticate per la sua ricerca.

In estrema conclusione, nel contesto della più recente letteratura in ambito criminologico³⁵, è

d’uopo sottolineare il significativo impatto che le sostanze stupefacenti hanno nel tessuto sociale moderno ed orientare la ricerca verso gli aspetti relazionali e psicopatologici che molto spesso sono alla base dell’abuso di queste sostanze.

Bibliografia.

- Ashton CH., “Pharmacology and effects of cannabis: a brief review”, *Br J Psychiatry*, n. 178, 2001, pp. 101-106.
- Atwood Brady K., Donghoon L., Straiker A., Widlanski Theodore S., Mackie K., “CP47,497-C8 and JWH073, commonly found in ‘Spice’ herbal blends, are potent and efficacious CB1 cannabinoid receptor agonists”, *European Journal of Pharmacology*, n. 2-3, vol. 659, 2011, pp. 139-145.
- Bertol E, Mari F., Lodi, Marozzi E. *Trattato di tossicologia forense*, Padova, Cedam, 2000.
- Burrows D.L., Nicolaides A., Rice P.J., Dufforc M., Johnson D.A., Ferslew K.E., “Papain: a novel urine adulterant”, *J. Anal. Toxicol*, n. 29, 2005, pp. 275-295.
- Campolongo P., Trezza V., Palmery M., Trabace L., Cuomo V., “Developmental exposure to cannabinoids causes subtle and enduring neurofunctional alterations”, *Int Rev Neurobiol*, n. 85, 2009, pp. 117-133.
- Chusid M.J., Gelfand J.A., Nutter C., Fauci A.S., “Pulmonary aspergillosis, inhalation of contaminated marijuana smoke, chronic granulomatous disease”, *Ann Intern Med*, n. 5, vol. 82, 1975, pp. 682-683.
- Compton W.M., Grant B.F., Colliver J.D., Glantz M.D., Stinson F.S., “Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991-1992 and 2001-2002”, *JAMA*, n. 17, 2004, pp. 2114-2121.
- Delourme J., Delattre C., Godard P., Steenhouwer F., Just N., “Respiratory consequences of inhalation of adulterated cannabis”, *Rev Mal Respir*, n. 5, vol. 26, 2009, pp.552-556.
- D’Introno N., Mastronardi V., “Excursus Storico sulla Marijuana”, *Rassegna di Studi Psichiatrici*, fasc. 2, vol. LXXII, 1984; Mastronardi V., D’Introno N., “Indagine sui messaggi extraverbali dei tatuaggi condotta su 50 casi di consumatori di sostanze stupefacenti”, *Rassegna di Studi Psichiatrici*, fasc. 2, vol. LXXII, 1983; Palermo G.B, Mastronardi V., “L’omicidio. Profili comparatistici Italia-USA”, *Riv*

³² Massoni F., Simeone C., Luzi E., Palla C., Ricci S., “Appropriatezza prescrittiva e responsabilità professionale del medico”, *Clin Ter*, n. 4, vol. 163, 2012, pp. 193-199.

³³ Massoni F., Cassese M., Nicoletti M., Ricci S., “Rottura della parete ventricolare destra chiusa con patching in daflon e colla biologica”, *Clin Ter*, n. 4, vol. 163, 2012, pp. 177-180.

³⁴ Valori G., Massoni F., Feola T., Onofri E., Ricci S., “The biological passport”, *Med Sport*, n.65, 2012, pp. 1-2.

³⁵ D’Introno N., Mastronardi V., “Excursus Storico sulla Marijuana”, *Rassegna di Studi Psichiatrici*, fasc. 2, vol. LXXII, 1984; Mastronardi V., D’Introno N., “Indagine sui messaggi extraverbali dei tatuaggi condotta su 50 casi di consumatori di sostanze stupefacenti”, *Rassegna di Studi Psichiatrici*, fasc. 2, vol. LXXII, 1983; Palermo G.B, Mastronardi V., “L’omicidio. Profili comparatistici Italia-USA”, *Riv*

Psichiatr, n. 4 suppl. 1, vol. 47, 2012, pp. 1S-10S; Mastronardi V., De Vita L., Umani Ronchi F., “Alcune ricerche italiane sul fenomeno del figlicidio”, *Riv Psichiatr*, n. 4 suppl.1, vol. 47, 2012, pp. 11S-16S.

- Djulus J., Moretti M., Koren G., “Marijuana use and breastfeeding”, *Can Fam Physician*, n. 51, 2005, pp. 349-350.
- Eisohly M.A., Feng S., Kopycki W.J., Murphy T.P., Jones A.B., Carr D., “A procedure to overcome interferences caused by the adulterant ‘Klear’ in the GC-MS analysis of 11-nor-A-THC-9-COOH.J”, *Anal.Toxicol*, n. 21, 1997, pp. 240-241.
- Fucci N., De Giovanni N., *Il laboratorio di tossicologia forense*, Pavia, Selecta Medica, 2007.
- Fusar-Poli P., Crippa J.A., Bhattacharyya S., Borgwardt S.J., Allen P., Martin- Santos R., Seal M., Surguladze S.A., O’Carroll C., Atakan Z., Zuardi A.W., McGuire P.K., “Distinct effects of {delta}9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing”, *ArchGen Psychiatry*, n. 66, 2009, pp. 95-105.
- Gardner E. L., “Addictive potential of cannabinoids: the underlying neurobiology”, *Chem Phys Lipids*, n. 1-2, vol. 121, 2002, pp. 267-290.
- Gargani Y., Bishop P., Denning D.W., “Too many mouldy joints - marijuana and chronic pulmonary aspergillosis”, *Mediterr J Hematol Infect Dis*, n. 1, vol. 3, 2011, e2011005.
- Gonzalez-Pinto A., Alberich S., Barbeito S., Gutierrez M., Vega P., Ibanez B., Haidar M.K., Vieta E., Arango C., “Cannabis and first-episode psychosis: different long-term outcomes depending on continued or discontinued use”, *Schizophr Bull*, n. 37, 2011, pp. 631-639.
- Hall W., Degenhardt L., “Adverse health effects of non-medical cannabis use”, *Lancet*, n. 9698, vol. 374, 2009, pp. 1383-1391.
- Jeans A.R., Howard S.J., Al-Nakeeb Z., Goodwin J., Gregson L., Majithiya J.B., Lass-Flörl C., Cuenca-Estrella M., Arendrup M.C., Warn P.A., Hope W.W., “Pharmacodynamics of voriconazole in a dynamic in vitro model of invasive pulmonary aspergillosis: implications for in vitro susceptibility breakpoints”, *J. Infect Dis.*, n. 3, vol. 206, 2012, pp.442-452.
- Exley C., Begum A., Woolley M.P., Bloor R.N., “Aluminum in tobacco and cannabis and smoking-related disease”, *Am J Med*, n. 3, vol. 119, 2006, p. 276.
- Karschner E.L., Darwin W.D., Goodwin R.S., Wright S., Huestis M.A., “Plasma Cannabinoid Pharmacokinetics following Controlled Oral delta9-Tetrahydrocannabinol and Oromucosal Cannabis Extract Administration”, *Clinical Chemistry*, n. 1, vol. 57, 2011, pp. 66-75.
- Khiabani H.Z., Mørland J., “Cannabis and cannabinoids as drugs”, *Tidsskr Nor Laegeforen*, n. 5, vol. 127, 2007, pp. 579-582.
- Kuepper R., van Os J., Lieb R., Wittchen H-U., Hofler M., Henquet C., “Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10year follow-up cohort study”, *BMJ*, 342:d738. doi: 10.1136/bmj.d738.
- Landrigan P.J., Powell K.E., James L.M., Taylor P.R., “Paraquat and marijuana: epidemiologic risk assessment”, *Am J Public Health*, n. 7, vol. 73, 1983, pp. 784-788.
- Larson Scott J., Holler Justin M., Magluilo J., Dunkley C S., Jacobs A., “Papain Adulteration in 11-nor-Ag-Tetrahydrocannabinol-9-carboxylic Acid-Positive Urine Samples”, *Journal of Analytical Toxicology*, n. 6, vol. 32, 2008, pp. 438-443.
- Lumbreras C., Gavaldà J., “Invasive aspergillosis: clinical manifestations and treatment”, *Rev Iberoam Micol*, n. 20, 2003, pp. 79-89.
- Massoni F., Cassese M., Nicoletti M., Ricci S., “Rottura della parete ventricolare destra chiusa con patching in daflon e colla biologica”, *Clin Ter*, n. 4, vol. 163, 2012, pp. 177-180.
- Massoni F., Simeone C., Luzi E., Palla C., Ricci S., “Appropriatezza prescrittiva e responsabilità professionale del medico”, *Clin Ter*, n. 4, vol. 163, 2012, pp. 193-199.
- Mastronardi V., De Vita L., Umani Ronchi F., “Alcune ricerche italiane sul fenomeno del figlicidio”, *Riv Psichiatr*, n. 4 suppl. 1, vol. 47, 2012, pp. 11S-16S.
- Mastronardi V., D’Introno N., “Indagine sui messaggi extraverbali dei tatuaggi condotta su 50 casi di consumatori di sostanze stupefacenti”, *Rassegna di Studi Psichiatrici*, fasc. 2, Vol. LXXII, 1983.
- Miller N.S., Gold M.S., “The diagnosis of marijuana (cannabis) dependence”, *J Subst Abuse Treat*, n. 3, vol. 6, 1989, pp. 183-192.
- Napolitano J.R., Liu M.J., Bao S., Crawford M., Nana-Sinkam P., Cormet-Boyaka E., Knoell D.L., “Cadmium-mediated toxicity of lung epithelia is enhanced through NF-κB-mediated transcriptional activation of the human zinc transporter ZIP8”, *Am J Physiol*

- Lung Cell Mol Physiol*, n. 9, vol. 302, 2012, pp. 909-918.
- Nephi S., “Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes and astrocytomas”, *Glia*, n. 9, vol. 58, 2010, pp. 1017–1030.
 - Palermo G.B, Mastronardi V., “L’omicidio. Profili comparatistici Italia-USA”, *Riv Psichiatr*, n.4 suppl. 1, vol. 47, 2012, pp. 1S-10S.
 - Przybyla Julie A., Watts Val J., “Ligand-Induced Regulation and Localization of Cannabinoid CB1 and Dopamine D2L Receptor Heterodimers”, *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics*, n. 332, 2010, pp. 710–719.
 - Rossato M., Pagano C., Vettor R., “The cannabinoid system and male reproductive functions”, *J. Neuroendocrinol*, suppl. n.1, vol. 20, 2008, pp. 90-93.
 - Rossi F., Cuomo V., Riccardi C., *Farmacologia. Principi di base e applicazioni terapeutiche*, Torino, Minerva Medica, 2005.
 - Rugarli C., *Medicina Interna Sistematica*, Milano, Masson, V edizione, 2009.
 - Scheel A.H., Krause D., Haars H., Schmitz I., Junker K., “Talcum induced pneumoconiosis following inhalation of adulterated marijuana, a case report”, *Diagn Pathol*, 2012, pp. 7-26.
 - Schubart C.D., van Gastel W.A., Breetvelt E.J., Beetz S.L., Ophoff R.A., Sommer I.E., Kahn R.S., Boks M.P., “Cannabis use at a younger age is associated with psychotic experiences”, *Psychol Med.*, n. 41, 2011, pp. 1301-1310.
 - Shi G., Cai Q., “Cadmium tolerance and accumulation in eight potential energy crops”, *Biotechnol Adv*, n. 5, vol. 27, 2009, pp. 555–561.
 - Steinberger E.K., Ferencz C., Loffredo C.A., “Infants with single ventricle: a population-based epidemiological study”, *Teratology*, n. 65, 2002, pp. 106–115.
 - Tsai Jane S.C., Eisohly Mahmoud A., Tsai Shioh-F., Murphy Timothy P., Twarowska B., Salamone S. J., “Investigation of Nitrite Adulteration on the Immunoassay and GC-MS Analysis of Cannabinoids in Urine Specimens”, *Journal of Analytical Toxicology*, n. 8, vol. 24, 2000, pp. 708-714.
 - Tung C.K, Chiang T.P, Lam M., “Acute Mental Disturbance Caused by Synthetic Cannabinoid: a Potential Emerging Substance of Abuse in Hong Kong”, *East Asian Arch Psychiatry*, n. 22, 2012, pp. 31-33.
 - Valori G., Massoni F., Feola T., Onofri E., Ricci S., “The biological passport”, *Med Sport*, n. 65, 2012, pp. 1-2.
 - Wu Alan H.B., Bristol B., Sexton K., Cassella-McLane G., Holtman V., Hill Dennis W., “Adulteration of Urine by ‘Urine Luck’”, *Clinical Chemistry*, n. 7, vol. 45, 1999, pp. 1051–1057.
 - Zuardi AW., “History of cannabis as a medicine: a review”, *Rev Bras Psiquiatr*, n. 2, vol. 28, 2006, pp.153–157.