

# Uso di cannabis ed esordi psicotici: dall'epidemiologia alla clinica

## *Cannabis use and psychosis onset: from epidemiology to clinical practice*

A. Tomassini<sup>1,2</sup>, R. Roncone<sup>3</sup>, L. Verni<sup>1</sup>, V. Bianchini<sup>4</sup>, A. Tosone<sup>4</sup>, E. Guadagni<sup>1</sup>, D. Ussorio<sup>2</sup>, M.G. Cifone<sup>2</sup>, M. Casacchia<sup>1,2,3</sup>, R. Pollice<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Servizio di Monitoraggio e Intervento precoce per le Lotta agli Esordi della sofferenza mentale e psicologica nei giovani" (SMILE),

<sup>2</sup> Dottorato di ricerca in Medicina Traslazionale, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente,

<sup>3</sup> Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura a Direzione Universitaria, <sup>4</sup> Scuola di Specializzazione in Psichiatria, Università dell'Aquila

## Summary

### Objectives

The aim of this study is to review the most recent literature data regarding association between use of cannabis and psychotic disorders, especially highlighting epidemiological, neurobiological and clinical data.

### Methods

A MEDLINE search of the international literature data was performed. The following keywords were used: "cannabis use", "onset psychosis", "high risk of psychosis", "at risk mental state", "epidemiology", "neurobiology" and "clinical features". All studies from the years 2000 to 2011, except for epidemiological studies, were selected. Finally, the most relevant literature was chosen.

### Results

Cannabis use is associated with a 2- to 3- fold increase in the relative risk for psychosis in individuals with familial and genetic vulnerability. The results of several prospective studies also show a dose-response relationship between exposure to cannabis and the risk of psychosis after exposure. Many neurobiological studies reported that the  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) is the component of cannabis with the most psychotropic effects that can mediate psychotic onset through alteration of the endocan-

nabinoid signal. A key role in genetic vulnerability to these effects is supported by polymorphisms of the gene for catechol-O-methyl-transferase (i.e., the presence of the gene variant Val/Val compared to Met/Met). More recent studies have shown how the use of cannabis preparations with higher concentrations of  $\Delta^9$ -THC (e.g., skunk vs. resin vs. leaves) is more associated with onset of psychosis.

### Conclusions

According to literature data, we predict an increase in the rates of psychosis over the next 10 years. However, the possibility to eliminate the cannabis use is fairly remote, and clinicians should concentrate their attention on individuals with genetic vulnerability for psychosis and adolescents. In this latter population, increased use and reduction in the age of first consumption has been observed. Therefore, prevention campaigns in schools to reduce the use of cannabis and the risk of psychopathological consequences linked to it are needed. In subjects at risk for psychosis, defined according to the genetic risk (family) for psychosis or the presence of an at-risk mental state, proper psychoeducation on cannabis use is necessary to prevent the onset of overt symptoms and improve long-term outcomes.

### Key words

Cannabis • Onset psychosis • At risk mental state • Psychosis

## Introduzione

La cannabis è la sostanza illecita più utilizzata al mondo, soprattutto tra gli adolescenti<sup>1,2</sup>. Dagli anni '70, quando la cannabis divenne una sostanza di largo consumo, è, infatti, progressivamente aumentata la percentuale di giovani che ne fa uso e si è assistito a una riduzione dell'età della prima assunzione<sup>3</sup>. Attualmente l'età di inizio dell'abuso di cannabis è nella media-tarda adolescenza, un periodo di importante transizione psicosociale durante il quale gli eventi negativi (ad esempio, lutti, separazioni, fallimenti nelle relazioni interpersonali) hanno un potente impatto

sulle scelte di vita<sup>3</sup>. In uno studio di coorte su 2.032 studenti australiani, Patton et al.<sup>4</sup> hanno riportato che il 66% dei maschi e il 52% delle femmine riferivano di utilizzare quotidianamente cannabis e il 75% di essi aveva iniziato l'uso nell'adolescenza. Risultati simili sono stati riportati per altri paesi, quali Nuova Zelanda<sup>5</sup>, Regno Unito<sup>6</sup>, Stati Uniti<sup>1</sup> e Paesi Bassi<sup>2</sup>. In Italia lo studio IPSAD (*Italian Population Survey on Alcohol and Drugs*) del Dipartimento Politiche Antidroga condotto nel primo semestre 2011 su una popolazione di 35.018 studenti (15-19 anni), ha evidenziato che il 22,1% degli studenti aveva provato, almeno una volta nella propria vita, a utilizzare cannabis.

### Correspondence

Rocco Pollice, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università dell'Aquila, via Vetoio, 67100 Coppito, L'Aquila, Italia • Tel. +39 0862368667 • Fax +39 0862312104 • E-mail: rocco.pollice@cc.univaq.it

Il 18,2% del campione aveva riferito un consumo nei 12 mesi precedenti all'indagine, l'11,9% un uso nei precedenti 30 giorni (www.epid.ifc.cnr.it).

Nel 2006, per la prima volta, il rapporto annuale sull'abuso di sostanze delle Nazioni Unite è stato dedicato alle problematiche legate all'uso di cannabis: "È di fondamentale importanza limitare l'uso di cannabis in quanto essa è nella maggior parte del mondo la sostanza illecita più popolare. Si stima che il 4% della popolazione adulta mondiale consumi ogni anno cannabis. In alcuni paesi, più della metà della popolazione giovane riferisce di averla provata" (www.unode.org/unode/en/world\_drug\_report.html). Il report evidenzia che nei paesi europei, in particolare, c'è stata una crescita smisurata del consumo di cannabis nelle ultime tre decadi del XX secolo, e un aumento nella potenza delle preparazioni di cannabis. Le varietà di cannabis attualmente disponibili sul mercato illecito presentano, infatti, un incremento notevole delle concentrazioni di  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinolo (dal 3-4 al 12-18%) con riduzione di quelle del cannabidiolo (1,5%), con un conseguente aumento della potenza della sostanza dal punto di vista degli effetti psicotropi<sup>7</sup>. L'aumento del consumo di cannabis è stato, inoltre, accompagnato da una riduzione dell'età di inizio nell'uso. Un ampio studio condotto nei Paesi Bassi, infatti, mostra che tra il 1992 e il 1996 il numero di soggetti che hanno iniziato a utilizzare cannabis a 13 anni o prima è raddoppiato<sup>8</sup>. L'uso di cannabis in adolescenza è stato associato a dipendenza dalla sostanza, abuso di altre sostanze illecite<sup>3</sup> e sviluppo di sintomi e disturbi psicotici<sup>9-15</sup>. Recentemente, Henquet et al.<sup>15</sup> hanno osservato che i pazienti con disturbi psicotici sono maggiormente sensibili agli effetti psicotropi della cannabis, soprattutto a causa dei suoi effetti tossici subacuti. Vari studi hanno, inoltre, riportato un'alta prevalenza di uso di sostanze, in particolare cannabis e alcol, tra gli individui al primo episodio di un disturbo psicotico<sup>16-18</sup>. In una revisione della letteratura, Verdoux<sup>19</sup> ha presentato i risultati di diversi studi prospettici riportando una relazione dose-risposta tra l'esposizione alla cannabis e il rischio di psicosi dopo l'esposizione. Molti studi su individui sani hanno, inoltre, evidenziato che la cannabis è un fattore di rischio per lo sviluppo di psicosi in coloro che presentano una vulnerabilità genetica o uno stato mentale a rischio<sup>19</sup>.

L'uso di sostanze, in particolare la cannabis, è stato associato a riduzione dell'età all'esordio psicotico<sup>16 20 21</sup>, genere maschile<sup>20 21</sup>, assenza di deficit cognitivi (ad esempio, fluenza verbale, abilità visuo-spaziali, memoria visiva e verbale, funzioni esecutive, attenzione e procesamiento precoce delle informazioni)<sup>22-24</sup>, ricaduta precoce<sup>25</sup>, maggior gravità dei sintomi<sup>17 26-28</sup> e comportamento suicidario<sup>29</sup>. L'aumentato uso di cannabis ha anche un impatto sul decorso a lungo termine, in termini di man-

cata remissione e aumento di gravità, frequenza e persistenza dei sintomi<sup>10 17 26 30 31</sup>.

La valutazione del danno che la cannabis può apportare coinvolge quello che Hall e Pacula<sup>32</sup> hanno descritto come "la scelta degli sfortunati": sebbene la maggior parte dei soggetti che utilizzano cannabis non sperimentano problematiche legate a tale uso, una minoranza degli utilizzatori può sviluppare gravi conseguenze per la salute. L'obiettivo dello studio è quello di revisionare i più recenti dati di letteratura relativi all'associazione tra uso di cannabis e disturbi psicotici all'esordio con focus sugli aspetti epidemiologici, neurobiologici e clinici. È stata effettuata, pertanto, una revisione accurata della letteratura nazionale e internazionale utilizzando le seguenti parole chiave: *cannabis use* e *onset psychosis, high risk of psychosis, at risk mental state, epidemiology and neurobiology*. Sono stati, quindi, selezionati tutti gli studi effettuati dal 2000 al 2011. Per gli studi epidemiologici non sono stati prefissati criteri di selezione in relazione al periodo di pubblicazione. Sono stati, quindi, riportati i dati di letteratura maggiormente significativi per l'argomento trattato.

## Evidenze epidemiologiche

L'interesse attuale per il legame tra uso di cannabis e l'associazione con disturbi psicotici, è stato formalizzato in maniera rigorosa in uno studio longitudinale su una popolazione di militari di leva Svedesi<sup>33</sup>, che è stato poi replicato ed esteso in una serie di studi longitudinali (Tab. I)<sup>10 11 31 34 35</sup>. Questi studi, inoltre, sono stati ampliati da una serie di studi trasversali su ampie popolazioni<sup>36 37</sup> e su popolazioni ad alto rischio<sup>13 27 38 39</sup>. Tutti gli studi hanno mostrato un aumentato tasso di psicosi o sintomi psicotici nei giovani che utilizzano cannabis. Diversi studi hanno, inoltre, riportato una relazione tra dose di cannabis e rischio di sviluppare un disturbo psicotico con un aumento dell'uso associato a un aumento del rischio di psicosi<sup>10 11 33 35 40 41</sup>.

Nello *Studio Longitudinale su una popolazione di militari di leva Svedesi* è stata osservata una relazione dose-risposta tra l'uso di cannabis all'età di 18 anni e la diagnosi di schizofrenia nei 15 anni successivi<sup>33</sup>. I "forti utilizzatori" avevano una probabilità 6 volte maggiore di ricevere una diagnosi di schizofrenia rispetto ai non utilizzatori. Il rischio relativo per lo sviluppo di un disturbo psicotico si riduceva, tuttavia, a 2,3 quando veniva controllata statisticamente la variabile confondente "diagnosi diversa da psicosi", presente in buona parte del campione. Solo il 3% dei "forti utilizzatori" aveva manifestato un disturbo schizofrenico, per cui è stato suggerito che l'uso di cannabis può determinare un aumentato rischio per la schizofrenia solo negli individui che sono vulnerabili. Zammit et al.<sup>40</sup> hanno riportato i dati del follow-up a 27 anni

**TABELLA 1.**

 Studi longitudinali relativi a uso di cannabis e sintomi psicotici. *Longitudinal studies relating to cannabis use and psychotic symptoms.*

	Disegno	Sesso	Numero dei partecipanti	Follow-up (anni)	Età degli utilizzatori (anni)	Risultati
Popolazione di militari di leva svedesi <sup>33</sup>	Coorte di militari 1969-1970	Maschi	45.570	15	18	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I "forti utilizzatori" avevano una probabilità 6 volte maggiore di ricevere una diagnosi di schizofrenia rispetto ai non utilizzatori</li> <li>• Il 3% dei "forti utilizzatori" avevano manifestato un disturbo schizofrenico. L'uso di cannabis può determinare un aumentato rischio per la schizofrenia solo negli individui che sono vulnerabili</li> </ul>
Popolazione di militari di leva svedesi <sup>40</sup>	Coorte di militari 1969-1970	Maschi	50.053	27	18	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I "forti consumatori" di cannabis avevano un rischio 6,7 volte maggiore, rispetto ai non utilizzatori, di sviluppare un disturbo schizofrenico nei 27 anni successivi</li> <li>• Relazione causale tra l'uso di cannabis e la schizofrenia</li> </ul>
NEMESIS (Paesi Bassi) <sup>10</sup>	Studio basato sulla popolazione		4045	3	18-64	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gli individui che utilizzavano cannabis al baseline presentavano un rischio 3 volte maggiore di sviluppare sintomi psicotici al follow-up</li> <li>• Relazione dose-risposta</li> <li>• Una storia lifetime di uso di cannabis al baseline, rispetto all'uso di cannabis al follow-up, era fortemente predittiva per una psicosi nei 3 anni successivi</li> </ul>
Studio Dunedin (Nuova Zelanda) <sup>31</sup>	Coorte di nascita 1972-1973	Maschi e femmine	759	11	15	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I soggetti che avevano utilizzato cannabis all'età di 15 e 18 anni, rispetto a quelli che non l'avevano utilizzata, mostravano percentuali maggiori di sintomi psicotici all'età di 26 anni</li> <li>• Un esordio dell'uso all'età di 15 anni era associato con un'aumentata probabilità di rispettare i criteri per un disturbo schizofreniforme all'età di 26 anni</li> <li>• Significativa esacerbazione o interazione tra l'uso di cannabis all'età di 18 anni e i sintomi psicotici all'età di 11 anni</li> </ul>
CHDS (Nuova Zelanda) <sup>42</sup>	Coorte di nascita 1977	Maschi e femmine	1053	21	0-21	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La dipendenza da cannabis è associata a un elevato tasso di sintomi psicotici all'età di 18 e 21 anni</li> </ul>
EDSP (Germania) <sup>11</sup>	Coorte di nascita 1970-1981	Maschi e femmine	2437	4	14-24	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'uso di cannabis nei giovani aumenta il rischio di sviluppare sintomi psicotici</li> <li>• Il rischio di sviluppare sintomi psicotici è maggiore nei soggetti con predisposizione alla psicosi</li> <li>• La predisposizione alla psicosi non è predittiva di utilizzo di cannabis nel follow-up, rigettando l'ipotesi dell'automedicazione</li> </ul>
EDSP (Germania) <sup>30</sup>	Coorte di nascita 1970-1981	Maschi e femmine	2210	10	14-24	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'uso di cannabis aumenta l'incidenza di esperienze psicotiche persistenti</li> <li>• Le esperienze psicotiche non sono predittive di un successivo uso di cannabis</li> </ul>

sulla popolazione dello studio precedente<sup>33</sup> con risultati simili. I “forti consumatori” di cannabis all’età di 18 anni, infatti, avevano un rischio 6,7 volte maggiore, rispetto ai non utilizzatori, di sviluppare un disturbo schizofrenico nei 27 anni successivi. Il rischio si riduceva, pur rimanendo sempre significativo, dopo il controllo di fattori confondenti quali i disturbi del comportamento, un basso quoziente intellettivo, il crescere in un ambiente urbano, il fumo di sigaretta e la scarsa integrazione sociale.

Nel *Netherlands Mental Health Interview Survey and Incidence Study* (NEMESIS), uno studio sulla popolazione generale, sono stati valutati, al baseline, dopo 1 anno e dopo 3 anni, 4045 soggetti senza psicosi e 59 con sintomi psicotici autoriferiti<sup>10</sup>. Gli individui che utilizzavano cannabis al baseline, rispetto a quelli che non la utilizzavano, presentavano un rischio 3 volte maggiore di sviluppare sintomi psicotici al follow-up. Tale rischio restava significativo dopo il controllo di una serie di fattori quali l’etnia, lo stato civile, la scolarità e il vivere in ambiente urbano. Gli autori hanno, inoltre, evidenziato una relazione dose-risposta, con un rischio più elevato (*odds ratio* = 6.8) per i soggetti che utilizzavano la sostanza con maggior frequenza. La dose di cannabis assunta è stata valutata in base alla frequenza di utilizzo espressa su una scala 1-5 (quasi tutti i giorni, 3-4 giorni a settimana, 1-2 giorni alla settimana, 1-3 giorni al mese, meno di una volta al mese). Ulteriori analisi, condotte sullo stesso campione, hanno rilevato che una storia lifetime di uso di cannabis al baseline, rispetto all’uso di cannabis al follow-up, era fortemente predittiva di un esordio psicotico nei 3 anni successivi. Questo suggerisce che l’associazione tra uso di cannabis e psicosi non è il mero risultato dell’effetto a breve termine della sostanza. L’uso contemporaneo di altre sostanze, inoltre, non aumentava il rischio di sviluppare una psicosi<sup>10</sup>. Lo studio conferma che “l’uso di cannabis è un fattore di rischio indipendente per l’esordio psicotico e che coloro che sono vulnerabili per un disturbo psicotico sono particolarmente sensibili ai suoi effetti” anche rispetto a un esito peggiore<sup>10</sup>.

Il *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study* è uno studio condotto su una coorte di 1037 individui nati a Dunedin nel 1972-1973 (tasso di follow-up del 96% a 26 anni)<sup>31</sup>. Sebbene lo studio sia stato condotto su un numero esiguo di soggetti fornisce informazioni su sintomi psichiatrici auto-riferiti all’età di 11 anni, prima dell’uso di cannabis e permette di esaminare l’inizio dell’uso di cannabis in relazione agli esiti, attraverso la somministrazione di un questionario sull’uso di cannabis alle età di 15 e 18 anni. L’intera coorte è stata, inoltre, valutata dal punto di vista diagnostico all’età di 26 anni con un’intervista standardizzata elaborata attraverso i criteri diagnostici del DSM-IV. È stata, quindi, ottenuta una valutazione degli esiti psicotici sia come continuum (attraverso la valutazione dei sintomi) che come distur-

bo (disturbo schizofreniforme del DSM-IV). I soggetti che avevano utilizzato cannabis all’età di 15 e 18 anni, rispetto a quelli che non l’avevano utilizzata, mostravano percentuali maggiori di sintomi psicotici all’età di 26 anni. L’effetto risultava maggiore per un uso in età più precoce. È stato, infine osservato che il 10,3% dei soggetti che utilizzavano cannabis all’età di 15 anni, rispetto al 3% dei soggetti non utilizzatori, ricevevano una diagnosi di disturbo schizofreniforme all’età di 26 anni. L’uso di cannabis all’età di 15 anni, inoltre, non appariva predittivo di un’evoluzione verso la depressione all’età di 26 anni, mentre l’uso di altre sostanze illecite non era predittivo di un’evoluzione verso la schizofrenia<sup>31</sup>. Tale dato è indicativo di una relazione diretta tra l’uso pregresso di cannabis e la successiva comparsa di una psicosi<sup>31</sup>.

Il *Christchurch Health and Development Study* (CHDS) è uno studio longitudinale su una coorte di 1265 soggetti nati nel 1977 a Christchurch in Nuova Zelanda valutati alla nascita, a 4 mesi a 1 anno di età e in seguito annualmente sino al 16° anno, a 18 e 21 anni<sup>42</sup>. Lo studio si propone di valutare il tasso di sintomi psicotici in soggetti con dipendenza da cannabis all’età di 18 e 21 anni. La valutazione all’età di 18 e 21 anni è stata effettuata attraverso la *Symptom Checklist-90* (SCL-90), per la psicopatologia generale, e per gli item relativi alla dipendenza da cannabis della *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI). I risultati hanno mostrato che i soggetti con dipendenza da cannabis all’età di 18 anni presentavano una percentuale 3.7 volte maggiore di sintomi psicotici rispetto ai non dipendenti, all’età di 21 anni la percentuale è risultata essere 2.3 volte maggiore. Dopo il controllo per fattori confondenti i soggetti con dipendenza da cannabis presentavano una percentuale 1,8 volte maggiore di sintomi psicotici rispetto ai non dipendenti. Gli autori hanno suggerito che i giovani con dipendenza da cannabis dovrebbero essere considerati un gruppo a rischio per sintomi psicotici<sup>42</sup>.

Recentemente, Henquet et al.<sup>11</sup> e Kuepper et al.<sup>30</sup> hanno analizzato i dati, rispettivamente dopo 4 e 10 anni di follow-up, dello studio tedesco *Early Developmental Stage of Psychopathology* (EDSP). L’EDSP è uno studio condotto su una coorte di individui nati a Monaco tra il 1970 e il 1981 con un disegno longitudinale e prospettico che prevede la valutazione, sia della presenza dei sintomi psicotici che l’abuso di cannabis, attraverso una versione rivisitata della *Composite International Diagnostic Interview* (DIA-X-M-CIDI). Henquet et al.<sup>11</sup> hanno valutato i dati dello studio EDSP al baseline e dopo 4 anni di follow-up. In questo studio, per valutare la predisposizione alla psicosi è stata utilizzata, nei due tempi di valutazione, la somma dei punteggi alle sottoscale “ideazione paranoide” e “psicoticismo” della *Symptom Checklist-90*: la predisposizione veniva identificata da un punteggio totale al di sopra del 90° percentile. Gli autori hanno osservato che l’utilizzo di cannabis aumen-

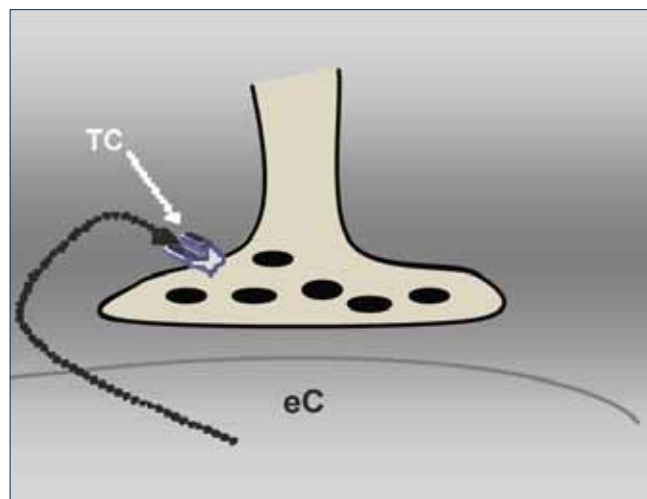


tava il rischio di sintomi psicotici dopo 4 anni con un andamento dose-risposta. L'effetto dell'utilizzo di cannabis sull'esito psicotico era maggiore nei soggetti che presentavano una predisposizione alla psicosi al baseline. La frazione del rischio attribuibile alla popolazione (FAP) era 6,2% nell'intero campione e 14,2% nel gruppo con predisposizione alla psicosi. Una predisposizione alla psicosi, tuttavia, non era predittiva di uso di cannabis nel follow-up. Nello studio di Kuepper et al.<sup>30</sup> sono stati utilizzati i dati dell'EDSP su 2.210 soggetti valutati nei tempi baseline, T2 (follow-up a 4 anni) e T3 (follow-up a 10 anni). L'incidenza di sintomi psicotici nei soggetti esposti a cannabis era 31% (vs. 20% nei non esposti) al T2 e 14% al T3 (vs. 8% nei non esposti). L'utilizzo lifetime di cannabis al T2 aumentava il rischio di esperienze psicotiche al T3. La presenza di esperienze psicotiche al T2, invece, non era predittiva di un utilizzo di cannabis al T3. Tale dato sembra, quindi, non confermare l'ipotesi che l'impiego di cannabis successivo all'esordio di un disturbo psicotico potesse rappresentare un tentativo di automedicazione. È stata, inoltre, osservata un'associazione significativa tra prosecuzione dell'uso di cannabis e rischio di persistenza di esperienze psicotiche<sup>30</sup>.

Tutti gli studi epidemiologici riportati suggeriscono che l'uso di cannabis rappresenta un fattore di rischio ambientale che impatta sul rischio di psicosi attraverso l'aumento del rischio di incidenza di esperienze psicotiche e, per un uso continuato nel tempo, attraverso il rischio di manifestare sintomi psicotici persistenti che possono determinare una transizione verso un disturbo<sup>30</sup>. Diversi studi, inoltre, hanno osservato una relazione dose-risposta tra esposizione alla cannabis e il successivo sviluppo di un disturbo psicotico<sup>10 11 33 40</sup>. In tutti gli studi, tuttavia, la "dose" di cannabis assunta non è stata stabilita attraverso il dosaggio urinario della sostanza ma valutando la frequenza di utilizzo. Andreasson et al.<sup>33</sup> e Zammit et al.<sup>40</sup>, ad esempio, definiscono "forti consumatori" i soggetti che hanno utilizzato cannabis per più di 50 volte. Van Os et al.<sup>10</sup>, invece, hanno utilizzato la frequenza cumulativa dell'esposizione longitudinale alla cannabis attraverso la valutazione dell'uso nei tre tempi (baseline, T1 e T2) con una scala autosomministrata a 5 punti (1: quasi tutti i giorni; 2: 3-4 giorni a settimana; 3: 1-2 giorni a settimana; 4: 1-3 giorni al mese; 5: meno di 1 volta al mese). Henquet et al.<sup>11</sup> hanno, infine, valutato la dose attraverso la frequenza di utilizzo: non uso; meno di 1 volta al mese; 3-4 volte al mese; 1-2 volte al mese; 3-4 volte a settimana; giornalmente. Gli studi futuri, pertanto, dovrebbero definire in maniera più accurata la dose di cannabis assunta anche attraverso il dosaggio dei cannabinoidi urinari in modo da chiarire il rapporto dose-risposta tra assunzione di tale sostanza e il rischio di psicosi.

## Evidenze neurobiologiche

Gli effetti psicotropi della cannabis sono dovuti in gran parte dagli effetti del  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinolo ( $\Delta^9$ -THC) sui recettori cerebrali specifici per i cannabinoidi<sup>43</sup>. Sono stati identificati tre tipi di recettori per i cannabinoidi: CB1, CB2 e CB3. Il recettore CB1 è quello più rappresentato e ha un'alta densità nelle regioni cerebrali che regolano il comportamento emotivo e cognitivo, quali corteccia prefrontale e cingolata, amigdala, ippocampo, striato e gangli della base<sup>44 45</sup>. Su tali recettori agiscono i cannabinoidi endogeni o endocannabinoidi, tra cui l'anandamide e il 2-arachidonilglicerolo. Gli endocannabinoidi segnalano in direzione retrograda, dai dendriti ai terminali assionali (Fig. 1). I recettori CB1 regolano, inibendo l'apertura dei canali del calcio voltaggio dipendenti, il rilascio di vari neurotrasmettitori chiave, tra cui acido amino- $\gamma$ -butirrico (GABA), glutammato, dopamina, noradrenalina, serotonina e acetilcolina<sup>45 46</sup>. Pertanto, l'uso di cannabis può determinare una cascata di cambiamenti nel funzionamento neurotrasmettitoriale. Gli effetti precisi di questi cambiamenti chimici sulla funzione cerebrale sono difficili da definire in quanto dipendono dal tempo della diffusione del  $\Delta^9$ -THC e dal tipo di recettori per i cannabinoidi attivato<sup>43 46</sup>. Gli effetti psicologici della cannabis, tuttavia, sembrano essere il risultato di un'alterazione, del segnale normalmente trasmesso dal recettore CB1<sup>44</sup> (Fig. 1).



*Gli endocannabinoidi sono sintetizzati nei neuroni post-sinaptici e diffusi ai terminali pre-sinaptici dove stimolano i recettori CB1. Anche la cannabis ( $\Delta^9$ -tetraidrocannabinolo: THC) attiva i recettori CB1. L'alterazione del segnale endocannabinoide fisiologico sembra determinare gli effetti fisiologici del THC.*

**FIGURA 1.**

Endocannabinoidi come modulatori sinaptici. *Endocannabinoidi as synaptic modulators.*

Nonostante la complessità degli effetti del  $\Delta^9$ -THC sul cervello, le evidenze derivate da studi animali e umani suggeriscono che esso ha effetti a breve termine sulle funzioni comportamentali e cognitive<sup>47</sup>. Negli animali questi effetti includono un potenziamento del comportamento stereotipato causato dalle amfetamine, che molti ritengono essere legato al comportamento psicotico negli umani<sup>47</sup>. Negli umani, la somministrazione di alte dosi di  $\Delta^9$ -THC induce alterazioni endofenotipiche simili a quelle osservate nei soggetti schizofrenici, quali la riduzione della componente P300 dei potenziali evocati<sup>48</sup> o la riduzione dell'inibizione dello "startle reflex"<sup>48 49</sup>. In uno studio sugli effetti acuti del  $\Delta^9$ -THC in pazienti con un disturbo schizofrenico in fase di stabilizzazione, D'Souza et al.<sup>50</sup> hanno osservato una esacerbazione dei sintomi, sia positivi che negativi, e dei deficit cognitivi. Queste risposte non sono permanenti e sembrano riflettere gli effetti transitori del  $\Delta^9$ -THC sul funzionamento comportamentale e cognitivo<sup>51</sup>. Tuttavia, un'esposizione ripetuta al  $\Delta^9$ -THC in soggetti vulnerabili può determinare modificazioni permanenti nel funzionamento neurotrasmettitoriale che a lungo termine potrebbe portare allo sviluppo di disturbi psicotici<sup>51</sup>. Leweke et al.<sup>52</sup> hanno, inoltre, riportato che l'esposizione frequente (uso lifetime maggiore di 20 volte) alla cannabis può determinare una sottoregolazione del segnale dell'*anandamide* nei soggetti con un primo episodio schizofrenico ma non nei controlli sani. Gli autori suggeriscono che l'alterazione del segnale di questo endocannabinoide potrebbe essere una componente importante attraverso la quale la cannabis agisce sul funzionamento del SNC determinando i suoi effetti nocivi, tra cui lo sviluppo di esperienze psicotiche<sup>52</sup>.

Le vie neurobiologiche che legano l'uso di cannabis all'insorgenza di sintomi psicotici non sono completamente chiare. Verosimilmente queste vie coinvolgono gli effetti del  $\Delta^9$ -THC sulla regolazione di dopamina e serotonina<sup>53</sup>. È stato dimostrato che, in base alla regione cerebrale interessata, la stimolazione dei recettori per i cannabinoidi da parte del  $\Delta^9$ -THC può sia inibire che aumentare il rilascio di dopamina<sup>54 55</sup>. Cheer et al.<sup>55</sup> hanno riportato che le sostanze che attivano i recettori CB1 aumentano il rilascio di dopamina nel sistema limbico. Voruganti et al.<sup>56</sup> hanno, infine, rilevato che un soggetto con schizofrenia, a due immagini SPECT (tomografia a emissione di singolo fotone) consecutive, mostrava, dopo l'uso di cannabis, una riduzione del 20% del legame dei recettori dopaminergici striatali, suggestiva di un aumento dell'attività dopaminergica nelle sinapsi.

L'opinione che gli effetti dopaminergici sono una via attraverso la quale la cannabis può determinare psicosi è supportata dalla ricerca genetica-comportamentale. Caspi et al.<sup>34</sup>, infatti, hanno dimostrato che i polimorfismi genetici dell'enzima catecol-o-metiltransferasi (COMT),

implicato nella regolazione del metabolismo della dopamina, modulano l'effetto psicogenetico dell'uso di cannabis nell'adolescenza. Gli autori hanno osservato che i soggetti utilizzatori di cannabis con la variante Val/Val del gene per la COMT presentavano un rischio di sviluppare un disturbo schizofreniforme aumentato di 5 volte circa. Un assetto allelico Met/Met dello stesso gene offre una protezione relativa (odds ratio 1,1), mentre gli eterozigoti (Val/Met) hanno un rischio intermedio (odds ratio 2,5). Non sembrano, inoltre, esserci correlazioni tra il genotipo della COMT e l'uso di cannabis, ovvero il genotipo della COMT non influenza il consumo di cannabis<sup>34</sup>. Questi dati rappresentano il primo esempio di come un'interazione tra assetto genetico e fattori ambientali predispongono allo sviluppo di psicosi. I risultati riportati da Caspi et al.<sup>34</sup> corroborano l'ipotesi per cui l'effetto della cannabis sul rilascio di dopamina può essere uno dei meccanismi attraverso i quali la sostanza può determinare sintomi psicotici e un aumentato rischio per i disturbi psicotici. Recentemente, studi effettuati con la tomografia a emissione di positroni (PET) e studi post-mortem hanno mostrato che la variante allelica Val/Val del gene per la COMT è associata a un marcato aumento della sintesi di dopamina nei neuroni mesencefalici che proiettano allo striato ventrale<sup>57</sup>. Inoltre, Ludica e Riegel<sup>58</sup> hanno riportato che la cannabis aumenta la scarica neuronale dopaminergica e che gli agonisti dei recettori CB1, come il  $\Delta^9$ -THC, aumentano il rilascio di dopamina nei terminali dello striato e della corteccia prefrontale. Questi dati potrebbero spiegare perché i soggetti con la variante Val/Val per la COMT sono più vulnerabili agli effetti psicogenici dei cannabinoidi esogeni.

L'uso di cannabis compromette la memoria esplicita, ovvero la memoria per le informazioni codificate consciamente, che è mediata da un'aumentata scarica delle sinapsi eccitatorie (glutammatergiche) dell'ippocampo<sup>59 60</sup>. Recentemente, sono stati evidenziati recettori CB1 nelle terminazioni nervose eccitatorie dell'ippocampo<sup>61 62</sup>. Studi animali, inoltre, hanno mostrato che l'uso di cannabis determina un blocco del potenziale a lungo termine delle sinapsi eccitatorie compromettendo l'apprendimento mediato dalle regioni ippocampali. Robbe et al.<sup>63</sup>, inoltre, hanno riportato che la somministrazione sistemica di un agonista sintetico del CB1 determina una riduzione dell'attività dei neuroni ippocampali. Al contrario, gli antagonisti del recettore CB1 o la delezione del gene che codifica per esso abbassano la soglia per l'induzione del potenziale a lungo termine delle sinapsi eccitatorie dell'ippocampo e, quindi, migliorano l'apprendimento e la memoria<sup>44</sup>.

Gli studi sopra riportati suggeriscono che una variante allelica Val/Val per la COMT, il consumo frequente di cannabis e un suo utilizzo in età precoce, aumentano il rischio per futuri disturbi psichiatrici. Recentemente è

stato dimostrato, infatti, che un inizio dell'uso durante l'adolescenza aumenta la vulnerabilità verso disturbi psicotici<sup>64</sup>.

In un recente studio, Morgan et al.<sup>65</sup> hanno osservato che il cannabidiolo (CBD) (un ulteriore composto della cannabis) antagonizza gli effetti del  $\Delta^9$ -THC. Il CBD potrebbe, infatti, proteggere contro gli effetti cognitivi del  $\Delta^9$ -THC. In questo studio naturalistico, i partecipanti venivano invitati a scegliere e consumare una delle formulazioni di cannabis a disposizione che differivano in base al contenuto di CBD. Sono stati, quindi, valutati attraverso una serie di compiti e questionari cognitivi. Gli individui che selezionavano una formulazione con alti livelli di CBD non mostravano deficit cognitivi nell'area della memoria dopo il consumo di cannabis rispetto a quelli che consumavano una formulazione con bassi livelli di CBD, che presentavano un significativo peggioramento delle funzioni mnesiche. Precedentemente, gli stessi autori hanno dimostrato che gli individui che consumavano cannabis a basso contenuto di CBD e più elevato contenuto di  $\Delta^9$ -THC riportavano maggiori esperienze psicotiche rispetto a coloro che fumavano cannabis con elevati livelli di CBD<sup>66</sup>. Il CBD sembra avere una bassa affinità per il recettore CB1 e potrebbe esercitare i suoi effetti inibendo la ricaptazione dell'anandamide<sup>67</sup>. Nel tentativo di capire i meccanismi biologici alla base dell'interazione tra  $\Delta^9$ -THC e CBD, Bhattacharyya et al.<sup>68</sup> hanno osservato effetti opposti di  $\Delta^9$ -THC e CBD sull'attività cerebrale utilizzando la risonanza magnetica funzionale. Hanno, infatti, riportato che il  $\Delta^9$ -THC attenuava l'attività dello striato e contemporaneamente induceva sintomi psicotici, mentre il CBD determinava un aumento dell'attività dello striato. Recentemente, lo stesso gruppo di ricerca<sup>69</sup> ha dimostrato che, durante l'esecuzione di compiti che attivano la salienza attenzionale, il  $\Delta^9$ -THC e il CBD modulano in maniera differente la funzione prefrontale, striatale e ippocampale. La somministrazione di  $\Delta^9$ -THC prima dell'esecuzione dei compiti determinava un'attivazione attenuata del caudato e aumentata della regione prefrontale destra. La somministrazione di  $\Delta^9$ -THC determinava, inoltre, una riduzione nella latenza delle risposte in funzione del suo effetto sull'attivazione del caudato destro. Gli effetti della CBD sulle performance nei compiti di attivazione della salienza attenzionale, avevano una direzione opposta agli effetti del  $\Delta^9$ -THC, con un'attivazione del caudato e dell'ippocampo e un'attivazione attenuata nella regione prefrontale destra. Secondo gli autori questa differente attivazione può contribuire agli effetti della cannabis sui sintomi psicotici e sul rischio di sviluppare disturbi psicotici<sup>69</sup>.

I dati riportati sottolineano l'importanza di tener conto delle differenze nella potenza delle preparazioni di cannabis. La potenza della cannabis varia ampiamente tra i diversi prodotti: la resina di cannabis sembra contenere

livelli simili di  $\Delta^9$ -THC e CBD, mentre le foglie di cannabis contengono moderate concentrazioni di THC e scarse di CBD; la sinsemilla, o skunk, contiene alti livelli di  $\Delta^9$ -THC mentre il CBD è assente<sup>70</sup>. Le prime evidenze che formulazioni diverse di cannabis possono avere un impatto differenziale sui rischi per la salute mentale sono state fornite da Di Forti et al.<sup>71</sup>, i quali hanno riportato che gli individui con un primo episodio di psicosi avevano consumato una formulazione a più alta potenza (ovvero lo skunk) per un più lungo periodo di tempo e con maggiore frequenza rispetto ai controlli sani. Pertanto, l'utilizzo di "skunk" che contiene elevate concentrazioni di  $\Delta^9$ -THC e basse concentrazioni di CBD è stato associato con un rischio maggiore di problemi di salute mentale. Gli studi neurobiologici esaminati riportano come il  $\Delta^9$ -THC sia il componente della cannabis con maggiori effetti psicotropi che possono mediare l'insorgenza di un disturbo psicotico attraverso l'alterazione del segnale cannabinoide endogeno. Un ruolo fondamentale nella vulnerabilità genetica a tali effetti è sostenuto dal polimorfismo del gene che codifica per la COMT ovvero dalla presenza della variante genica Val/Val per tale gene rispetto a quella Met/Met<sup>34</sup>. I vari studi mostrano, infine, che l'utilizzo di cannabis potrebbe determinare un'alterazione del segnale dopaminergico che giustificerebbe gli effetti comportamentali, cognitivi e sulla senso percezione della sostanza. Tale alterazione potrebbe, infine, mediare la transizione verso un esordio psicotico negli utilizzatori di cannabis.

## Studi di morfologia cerebrale

Gli studi morfometrici relativi a uso di cannabis ed esordio di disturbi psicotici sono di numero esiguo<sup>72-74</sup>. Questa tipologia di studi potrebbe essere utile nel definire il legame tra cannabis e psicosi attraverso l'analisi delle alterazioni cerebrali presenti negli utilizzatori di cannabis con predisposizione verso un disturbo psicotico (Tab. II). Szeszko et al.<sup>72</sup> hanno osservato in soggetti al primo episodio psicotico che utilizzavano cannabis alterazioni nella sostanza grigia del cingolato anteriore, ma non del giro frontale superiore e orbito frontale. Rais et al.<sup>73</sup> hanno, inoltre, riportato che nei pazienti al primo episodio che avevano utilizzato cannabis, rispetto ai non utilizzatori, era presente una riduzione rilevante del volume cerebrale globale durante 5 anni di follow-up<sup>73</sup>. Bangalore et al.<sup>74</sup> hanno effettuato un'analisi morfometrica per valutare le alterazioni della sostanza grigia nei pazienti al primo episodio psicotico che utilizzavano cannabis rispetto a quelli che non la utilizzavano e ai controlli sani, riportando nei primi una riduzione della sostanza grigia nella corteccia del cingolato posteriore di destra. Recentemente, Stone et al.<sup>75</sup> hanno riportato che, sia in soggetti sani che con stato mentale a rischio (SMR), l'uso

**TABELLA II.**

Studi morfometrici sugli individui utilizzatori di cannabis all'esordio psicotico. *Morphometric studies on cannabis users at onset psychosis.*

Autori	Disegno	Risultati
Szsesko et al. <sup>72</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 51 soggetti al primo episodio psicotico (20 utilizzatori di cannabis e 31 non utilizzatori)</li> <li>• 56 volontari sani</li> <li>• RMN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficit nella sostanza grigia del <i>cingolato anteriore</i>, ma non del giro frontale superiore e orbito frontale, nei soggetti al primo episodio psicotico che utilizzavano cannabis</li> </ul>
Bangalore et al. <sup>74</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 soggetti al primo episodio schizofrenico (15 utilizzatori di cannabis e 24 non utilizzatori)</li> <li>• 42 volontari sani</li> <li>• RMN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riduzione della sostanza grigia nella corteccia del <i>cingolato posteriore di destra</i>, una regione ricca di recettori CB1, nei soggetti all'esordio che utilizzavano cannabis</li> </ul>
Rais et al. <sup>73</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 51 soggetti con esordio schizofrenico recente (19 utilizzatori di cannabis e 32 non utilizzatori)</li> <li>• 31 volontari sani</li> <li>• RMN</li> <li>• Follow-up 5 anni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riduzione più pronunciata del <i>volume cerebrale</i> durante 5 anni di follow-up nei pazienti al primo episodio che avevano utilizzato cannabis rispetto ai non utilizzatori</li> </ul>
Stone et al. <sup>75</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 27 soggetti con SMR</li> <li>• 27 volontari sani</li> <li>• RMN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'uso di cannabis inversamente correlato al volume della sostanza grigia della corteccia prefrontale</li> <li>• Non erano presenti evidenze a supporto dell'ipotesi di un'aumentata suscettibilità agli effetti dannosi di alcol e cannabis sulla sostanza grigia regionale in soggetti con uno SMR</li> <li>• Un uso moderato di alcol, tabacco e cannabis era associato a una ridotta sostanza grigia nelle varie regioni esaminate sia i soggetti con uno SMR che in volontari sani</li> </ul>

RMN: Risonanza Magnetica; SMR: stato mentale a rischio.

di cannabis era inversamente correlato al volume della sostanza grigia della corteccia prefrontale. Non erano presenti evidenze a supporto dell'ipotesi di un'aumentata suscettibilità agli effetti dannosi di alcol e cannabis sulla sostanza grigia prefrontale in soggetti con uno SMR. Tuttavia, un uso moderato di alcol, tabacco e cannabis era associato a una riduzione della sostanza grigia nelle varie regioni esaminate sia i soggetti con uno SMR che in volontari sani. Tale dato potrebbe essere rappresentativo di un danno corticale o di cambiamenti della plasticità neuronale in coloro che utilizzano cannabis, tabacco e alcol.

### Ruolo causale della cannabis nei disturbi psicotici

Negli ultimi quindici anni sono stati effettuati diversi studi per definire il legame tra l'uso di cannabis e lo sviluppo di psicosi o di sintomi psicotici con risultati convergenti che suggeriscono che l'uso di cannabis può essere un fattore di rischio indipendente per l'esordio psicotico<sup>10 31 76-78</sup>.

La natura del legame tra cannabis e psicosi, tuttavia,

non è stato ancora ben spiegato. I risultati ottenuti dai campioni clinici di soggetti con psicosi hanno un valore limitato per spiegare i meccanismi sottostanti a tale associazione, in quanto sono difficilmente controllabili i potenziali fattori confondenti legati al quadro clinico (ad esempio, sintomatologia attiva e deficit cognitivi legati alla condizione patologica). Pertanto, gli studi che esplorano le variabili implicate nell'espressione di sintomi psicotici in popolazioni non cliniche, rispetto a quelli condotti su popolazioni cliniche, possono essere di maggior aiuto nell'identificare i fattori di rischio per lo sviluppo di un disturbo psicotico<sup>79 80</sup>. Tali studi sono stati condotti su soggetti con propensione alla psicosi, ovvero in coloro che presentano esperienze psicotiche ma non hanno una diagnosi clinica di psicosi. Sono, quindi, inclusi i cosiddetti segni schizotipici e i sintomi psicotici attenuati che sono presenti in una relativamente ampia proporzione (15-20%) di coloro che non hanno una diagnosi clinica di psicosi<sup>79 81</sup>.

I primi studi si sono focalizzati sull'associazione tra cannabis e propensione psicotica "positiva". Williams et al.<sup>82</sup> hanno riportato un punteggio maggiore a una scala che



esplorava i sintomi schizotipici "positivi" (alterazioni della percezione, pensiero magico o paranoide) in soggetti reclutati dalla popolazione generale, che utilizzavano cannabis rispetto a quelli che non la consumavano. Kwapił et al.<sup>83</sup> hanno effettuato uno studio longitudinale con un follow-up a 10 anni su 534 studenti universitari valutati al baseline sulle dimensioni schizotipiche "positive" e "negative". I risultati dello studio hanno mostrato che i soggetti con un maggior punteggio nella dimensione positiva al baseline presentavano una più alta frequenza di uso di sostanze nei 10 anni successivi.

Studi più recenti si sono focalizzati sul legame tra cannabis e le diverse dimensioni della propensione alla psicosi. Skosnik et al.<sup>84</sup> hanno riportato differenze significative alle varie dimensioni dello *Schizotypal Personality Questionnaire* (SPQ) tra i soggetti con uso attuale e quelli con uso pregresso di cannabis e coloro che non ne hanno mai fatto uso, riscontrando nei primi punteggi maggiori alle dimensioni "positive" e alla sottoscala "comportamento bizzarro". Non sono state riportate associazioni, invece, tra uso di cannabis e punteggi delle dimensioni negative. Nunn et al.<sup>85</sup> hanno valutato 196 studenti con l'*Oxford-Liverpool Inventory of Feeling and Experiences* (O-LIFE psychosis proneness) e con la *Peter et al. Delusional Inventory* (PDI), dividendoli in quattro gruppi: utilizzatori di cannabis, utilizzatori di alcol, utilizzatori di cannabis e alcol e non utilizzatori. I soggetti che utilizzavano solo cannabis, rispetto ai soggetti degli altri gruppi, hanno mostrato punteggi più elevati alle scale che valutano i sintomi positivi (esperienze insolite dell'O-LIFE e della PDI). Solo due studi hanno mostrato un legame tra uso di cannabis e sintomi "negativi"<sup>86 87</sup>. Dumas et al.<sup>86</sup> hanno riportato in giovani studenti che utilizzavano cannabis, rispetto a quelli che non la utilizzavano, punteggi maggiori ai sintomi positivi e alle dimensioni negative dell'SPQ. Verdoux et al.<sup>87</sup> hanno evidenziato, in giovani studentesse, un'associazione significativa tra l'uso di cannabis e alti punteggi alle dimensioni "positive" e "negative" del *Community Assessment of Psychic Experiences* (CAPE), un questionario per la valutazione delle esperienze psicotiche nella popolazione generale. Non era, invece, presente un'associazione tra l'uso di cannabis e la dimensione "depressiva" del CAPE.

Si può, quindi, concludere che gli studi che hanno esplorato l'associazione tra uso di cannabis e propensione alla psicosi in popolazioni non cliniche hanno fornito risultati che dimostrano una relazione tra la presenza di caratteristiche della dimensione "positiva" della propensione alla psicosi (ad esempio, distorsioni percettive e ideative, comportamenti bizzarri) e l'uso di cannabis. Sono stati, tuttavia, rilevati risultati discrepanti sulla relazione tra uso di cannabis e le dimensioni "negative" della propensione alla psicosi (ad esempio, ritiro sociale, affettività ristretta, anedonia). Tale discordanza potrebbe riflettere il

fatto che i segni negativi sono difficilmente valutabili con una scala autosomministrata. Il maggiore ostacolo nella valutazione della dimensione negativa nei campioni clinici e non clinici è legato alla capacità degli strumenti di discriminare tra sintomi negativi e depressivi. Tuttavia, una "sindrome amotivazionale", caratterizzata da perdita di interessi e di motivazione e compromissione del funzionamento lavorativo, è stata osservata nei "forti" consumatori di cannabis ed è probabilmente indotta da un'encefalopatia subacuta legata all'intossicazione cronica<sup>88</sup>. Questa sindrome presenta similitudini fenomenologiche con la dimensione "negativa" della psicosi e la relazione dose-risposta tra la frequenza dell'uso di cannabis e l'intensità dei sintomi negativi osservata nello studio di Verdoux et al.<sup>87</sup> potrebbe confermare indirettamente l'esistenza di tale fenomeno. È stato, inoltre, suggerito che i soggetti con psicosi userebbero la cannabis come automedicazione per i sintomi negativi<sup>84</sup>. I soggetti con psicosi che utilizzano cannabis, inoltre, presentano più frequentemente sintomi positivi, rispetto a quelli negativi, un miglior funzionamento premorbo e una minor gravità del disturbo<sup>89</sup>. Quindi, la bassa frequenza dell'uso di cannabis nei soggetti con una prominente sintomatologia negativa potrebbe essere conseguenza dei sintomi negativi e dello scarso funzionamento premorbo. È, infatti, richiesto un certo livello di competenze sociali per ottenere le sostanze illecite e i soggetti con una sintomatologia negativa hanno un accesso limitato alle sostanze a causa della compromissione di questa area del funzionamento.

Il maggior limite degli studi trasversali, in popolazioni non cliniche, che mostrano come l'utilizzo di cannabis sia associato a esperienze psicotiche, è rappresentato dal fatto che non definiscono definitivamente la direzione della causalità.

Esistono tre potenziali vie causali che possono spiegare il legame uso di cannabis e psicosi:

1. la cannabis potrebbe agire attraverso cambiamenti neurochimici, aumentando la vulnerabilità ai sintomi psicotici;
2. i soggetti che sviluppano psicosi potrebbero avere un'aumentata vulnerabilità all'uso di cannabis come conseguenza del loro stato psicologico e probabilmente come un tentativo di automedicazione;
3. l'uso di cannabis e la psicosi potrebbero essere reciprocamente correlate attraverso un nodo di feedback nel quale l'uso di cannabis aumenta il rischio di psicosi e allo stesso tempo l'esordio di un disturbo psicotico potrebbe determinare un aumentato consumo di cannabis.

Per risolvere il problema della direzione della causalità tra utilizzo di cannabis e psicosi, è necessario indagare l'effetto della cannabis sul manifestarsi di esperienze psicotiche in maniera prospettica in popolazioni non

cliniche. Una revisione sistematica di studi clinici randomizzati che confrontano gli effetti antiemetici della cannabis con placebo e altri antiemetici mostra che il 6% dei pazienti che aveva assunto cannabis presentava allucinazioni e il 5% "paranoia", mentre nessun paziente trattato con gli altri farmaci di controllo aveva presentato tali "effetti collaterali"<sup>90</sup>.

Per caratterizzare meglio la relazione temporale tra uso di cannabis e sintomi psicotici, sono stati condotti quattro studi principali.

Verdoux et al.<sup>87</sup> hanno indagato l'impatto dell'uso di cannabis sull'esordio di esperienze psicotiche utilizzando l'*Experience Sampling Method* (ESM), una tecnica strutturata di diario, dove giovani soggetti, con "basso" o "alto" utilizzo di cannabis, dovevano riportare variabili ambientali, attività e sensazioni per 5 volte al giorno in 7 giorni consecutivi. L'analisi dei risultati ha suggerito che l'uso di cannabis deve essere considerato un fattore di rischio per l'insorgenza acuta e temporanea di alterazioni della percezione.

Fergusson et al.<sup>35</sup> in uno studio longitudinale a 25 anni su 1265 bambini neozelandesi, hanno utilizzato due modelli di equazione strutturale per valutare l'effetto causale tra l'uso di cannabis e i sintomi psicotici. Gli autori hanno rilevato una relazione causale tra uso di cannabis e sviluppo di sintomi psicotici. La presenza di sintomi psicotici, invece, non incideva sulla scelta di utilizzare cannabis. Hanno, inoltre, ipotizzato che l'aumento dei sintomi psicotici può inibire l'uso di cannabis.

Recentemente, Coughard et al.<sup>91</sup> hanno valutato l'interazione tra i fattori ambientali (quali l'uso di cannabis, i traumi infantili, il vivere in ambiente urbano) e la presenza di esperienze psicotiche al *baseline* nel predire sintomi psicotici dopo 3 anni di follow-up, riportando che i fattori di rischio ambientali per la psicosi agiscono in maniera additiva e sinergica nella persistenza di esperienze psicotiche.

McGrath et al.<sup>41</sup> hanno valutato, in 3801 giovani adulti nati tra il 1981 e il 1984 tra cui 228 coppie di fratelli, l'uso di cannabis e 3 tipi di esiti psicotici (psicosi affettiva, allucinazioni, e punteggio alla *Peters Delusions Inventory* a un follow-up di 21 anni). L'uso precoce di cannabis è stato associato a un esordio psicotico precoce. Gli studi su coppie di fratelli permettono di ridurre la probabilità che i risultati possano essere spiegati da altri fattori confondenti. Questo studio fornisce un ulteriore sostegno all'ipotesi per cui l'uso precoce di cannabis è un fattore di rischio modificabile per lo sviluppo di psicosi nell'età giovane adulta.

Dai risultati di uno studio di coorte sulla popolazione generale con un follow-up di 10 anni, infine, emerge che l'uso di cannabis rappresenta un fattore di rischio ambientale che aumenta l'incidenza di esperienze psicotiche e, se l'uso è continuo nel tempo, aumenta il rischio

di esperienze psicotiche persistenti che potrebbero determinare l'esordio di un disturbo psicotico<sup>30</sup>. La persistenza delle esperienze psicotiche, determinata dall'uso di cannabis, viene considerata come un indicatore della predisposizione per un disturbo psicotico attraverso un processo di sensibilizzazione, per cui l'esposizione ripetuta a uno stressor (uso di cannabis) porta progressivamente a risposte di maggiore entità ovvero a sintomi psicotici di gravità tale da portare all'insorgenza di un disturbo psicotico franco<sup>30</sup>.

L'ipotesi dell'automedicazione non è supportata dagli studi epidemiologici<sup>10 11 30</sup> per cui l'uso di cannabis è un fattore di rischio per l'insorgenza di sintomi psicotici, mentre la presenza di sintomi psicotici non predispone all'utilizzo di tale sostanza. Questi risultati sono rafforzati dallo studio di Verdoux et al.<sup>87</sup> in cui gli utilizzatori di cannabis riferiscono di aver sperimentato "percezioni insolite" in seguito all'uso della sostanza piuttosto che aver utilizzato cannabis per cercare di fronteggiare la presenza di "percezioni insolite". A favore dell'ipotesi dell'automedicazione troviamo un solo studio<sup>41</sup>. McGrath et al.<sup>41</sup> riportano, infatti, che gli individui con allucinazioni autoriferite all'età di 14 anni presentavano un più frequente uso di cannabis all'età di 21 anni.

## Uso di cannabis ed esordio dello spettro psicotico

La maggior parte delle evidenze epidemiologiche mostra che l'uso di cannabis è molto frequente tra i soggetti che presentano un disturbo psicotico. Tre delle maggiori indagini epidemiologiche internazionali hanno, infatti, evidenziato una maggior frequenza di uso di sostanze, in particolare la cannabis, nei soggetti con disturbo schizofrenico rispetto alla popolazione generale<sup>76 92 93</sup>.

Il *National Epidemiological Catchment Area* (ECA), il più importante studio epidemiologico sulle patologie psichiatriche degli Stati Uniti condotto sulla popolazione generale, riporta che i soggetti che presentavano almeno un sintomo psicotico mostravano un tasso più alto di uso giornaliero di cannabis (10,1%) rispetto a coloro che non avevano riferito alcun sintomo psicotico (4,8%)<sup>92</sup>. Gli autori riferiscono che i soggetti che utilizzavano giornalmente cannabis erano 2,4 volte a rischio per esperienze psicotiche.

Il *National Psychiatric Morbidity Survey* (NPMS) mostra che il 5% dei pazienti con schizofrenia o disturbo delirante riferiva di aver utilizzato cannabis nell'anno precedente l'intervista<sup>93</sup>.

Il *National Survey of Mental Health and Well-Being* australiano mostra che il 12% dei soggetti con diagnosi di schizofrenia rispettava anche i criteri per l'ICD-10 per disturbo da uso di cannabinoidi. Gli individui con diagnosi ICD-10 di disturbo da dipendenza di cannabis avevano,

inoltre, una probabilità 3 volte maggiore di ricevere una diagnosi di schizofrenia rispetto a quelli senza disturbo da dipendenza da cannabis<sup>76</sup>.

L'alcol e la cannabis sembrano essere le principali sostanze utilizzate dai pazienti all'esordio. Sono stati effettuati vari studi retrospettivi per valutare l'uso di sostanze in pazienti all'esordio di un disturbo psicotico. Tali studi, tuttavia, presentano dei *recall bias* in quanto sono basati su indagini retrospettive.

Sevy et al.<sup>22</sup> hanno riportato che il 23% di un campione di 118 pazienti con un primo episodio di schizofrenia o di disturbo schizoaffettivo rispettava i criteri per un disturbo da uso di sostanze. Tra i pazienti con un disturbo da uso di sostanze, l'età di inizio dell'uso di sostanze precede l'età di esordio del disturbo psicotico di molti anni e solo in una minoranza di casi i due esordi coincidono<sup>22</sup>. Hambrecht e Hafner<sup>94</sup> hanno riportato che il 13% di 232 pazienti con esordio schizofrenico aveva una storia di abuso di cannabis.

Addington e Addington<sup>18</sup> hanno esaminato la prevalenza dell'uso di sostanze e il suo impatto sull'esito dopo tre anni dal primo episodio psicotico. Gli autori hanno riportato che il 52% dei soggetti valutati mostra una comorbidità con un disturbo da uso di sostanze e che nel 32% dei casi la sostanza era la cannabis e nel 35% l'alcol. Come in altri studi l'uso di cocaina, altri stimolanti, oppioidi e sedativi era raro. L'uso di cannabis e alcol nei tre anni era correlato in maniera significativa a sesso maschile, età più giovane ed esordio precoce. Non c'erano differenze tra gli utilizzatori di tali sostanze e i non utilizzatori nelle valutazioni sul funzionamento sociale e sui sintomi, anche se coloro che utilizzavano cannabis presentavano una maggior gravità dei sintomi positivi in tutti i tempi di valutazione e della depressione a 1 anno dall'esordio. Risultati simili sono stati osservati da uno studio italiano condotto su soggetti al primo episodio di schizofrenia ricoverati presso L'Ospedale Maggiore di Milano. I risultati mostrano che il 34,7% dei soggetti ha avuto una storia di abuso di sostanze e la cannabis è risultata la sostanza più frequentemente utilizzata (49%), seguita dall'alcol (13%) e dalla cocaina (4%). Gli abusatori mostravano un più alto punteggio agli item della *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) "disturbo del pensiero" e "ostilità"<sup>95</sup>. Recentemente, il nostro gruppo ha valutato l'influenza dell'uso di cannabis sul quadro psicopatologico, sulla sua gravità e sul funzionamento globale di 67 soggetti reclutati presso il Servizio di Monitoraggio e Intervento precoce per la Lotta agli Esordi della sofferenza mentale e psicologica nei giovani (SMILE) di L'Aquila con diagnosi (DSM-IV) di esordio dello spettro bipolare (n = 49), esordio dello spettro schizofrenico (n = 5) e di stato mentale a rischio (n = 13) secondo i criteri della CAARMS (*Comprehensive Assessment of the At Risk. Mental State*)<sup>96</sup>. Il campione totale è stato suddiviso in due gruppi: il primo formato da

30 soggetti con uso di cannabinoidi nel mese precedente la valutazione e il secondo di 37 soggetti che non avevano mai utilizzato la sostanza. I soggetti che avevano utilizzato cannabis nel mese precedente la valutazione presentano punteggi medi significativamente più elevati alle dimensioni della SCL-90 "Aggressività" e "Psicoticismo" e una maggiore gravità del disturbo valutato attraverso la *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S). Non erano presenti differenze tra gli utilizzatori di cannabis e i non utilizzatori nelle valutazioni sul funzionamento globale. La dimensione "psicoticismo" della SCL-90 e un punteggio maggiore alla CGI-S, inoltre, discriminavano il gruppo degli utilizzatori di cannabis. I risultati dello studio suggeriscono che, in soggetti con esordio di un disturbo psicotico o con SMR, la valutazione dell'uso di cannabis potrebbe aggiungere informazioni cliniche alla descrizione psicopatologica e diagnostica, distinguendo un sottogruppo di soggetti all'esordio<sup>96</sup>.

La maggior parte degli studi, tuttavia, non è in grado di stabilire se le manifestazioni prodromiche della schizofrenia precedono l'uso di cannabis, lasciando la possibilità che l'uso di cannabis può rappresentare la conseguenza di una schizofrenia sommersa piuttosto che la causa della stessa. Vari studi, infatti, indicano che la schizofrenia è tipicamente preceduta da modificazioni psicologiche e comportamentali che si manifestano anni prima della diagnosi. Lo *Studio di Dunedin* è l'unico a dimostrare l'ordine di precedenza temporale evidenziando che gli adolescenti utilizzatori di cannabis sono ad aumentato rischio di sperimentare sintomi psicotici nell'età adulta, persino dopo aver preso in considerazione i sintomi psicotici infantili che precedono l'uso di cannabis<sup>31</sup>.

I vari studi che indagano l'impatto della cannabis negli esordi psicotici suggeriscono che l'uso di cannabis non è chiaramente una causa necessaria per lo sviluppo della schizofrenia, in quanto non tutti gli adulti con un disturbo psicotico hanno utilizzato cannabis durante l'adolescenza. È anche chiaro che tale uso non è una causa sufficiente per lo sviluppo successivo di psicosi, in quanto la maggior parte degli adolescenti che utilizzano cannabis non sviluppano un disturbo psicotico da adulti.

## Uso di cannabis e stato mentale a rischio

Il campo dello "stato mentale a rischio" (SMR) è uno dei più recenti sviluppi in Psichiatria. Il termine è stato coniato da McGorry e Singh<sup>97</sup> per meglio definire lo stato prodromico della psicosi. Esso deriva dal greco *prodromos* che significa precursore di un evento. In medicina, "prodromo" si riferisce a sintomi e segni precoci di una malattia che precedono le manifestazioni caratteristiche della forma acuta e completamente sviluppata. La fase prodromica dei disturbi dello spettro psicotico corrisponde al periodo in cui inizia il processo patologico ma non sono

presenti sintomi psicotici prominenti ed è rappresentata da una deviazione del comportamento e dell'esperienza precedente<sup>98</sup>. Come nella clinica medica, il prodromo è un concetto retrospettivo, diagnosticato solo dopo lo sviluppo dei sintomi e dei segni definitivi. Il prodromo, tuttavia, deve essere considerato come un processo, non come una lista di sintomi, in cui i cambiamenti nell'esperienza e nel comportamento si instaurano nel tempo. Sono stati effettuati cinque studi relativi all'uso di cannabis nei soggetti con SMR<sup>27 99-102</sup> (Tab. III).

L'*Edinburgh High Risk Study* ha valutato 155 individui, tra i 16 e i 25 anni, con rischio genetico per schizofrenia per la presenza di almeno 2 familiari di primo o secondo grado affetti da schizofrenia ma senza sintomatologia in atto e 36 controlli senza familiarità reclutati nella popolazione generale. I risultati evidenziano che sia gli individui con alto rischio genetico per schizofrenia che gli individui senza storia familiare di schizofrenia avevano

un aumentato rischio di sviluppare sintomi psicotici dopo il consumo di cannabinoidi<sup>27</sup>.

Phillips et al.<sup>99</sup> hanno condotto uno studio prospettico su 100 individui che afferivano a un servizio di intervento precoce, riportando che l'uso o la dipendenza da cannabis non era associata allo sviluppo di disturbo psicotico (transizione alla psicosi) in un periodo di follow-up di 12 mesi dopo l'entrata nello studio. Tuttavia, il basso livello di uso di cannabis riportato in quest'ultimo studio potrebbe indicare che il campione non è rappresentativo della popolazione di individui con prodromi.

Kristensen e Cadenhead<sup>100</sup> hanno valutato 48 soggetti afferenti al *Cognitive Assessment and Risk Evaluation (CARE) Program*, programma longitudinale per gli individui identificati a rischio per schizofrenia sulla base della presenza di sintomi psicotici subsindromici e/o storia familiare di psicosi. A 1 anno di follow-up solo il 12,5% dei soggetti ha avuto una transizione a psicosi e l'83,3% di essi rispettava

**TABELLA III.**

Uso di cannabis e sintomi prodromici. *Cannabis use and prodromal symptoms.*

Autori	Disegno	Numero dei partecipanti	Risultati
Miller et al. <sup>27</sup>	<i>Edinburgh High Risk Study</i> • Individui ad alto rischio di 16-25 anni con almeno 2 familiari di primo o secondo grado affetti da schizofrenia	155	• Sia gli individui con alto rischio genetico per schizofrenia (in virtù di due familiari affetti) che gli individui senza storia familiare di schizofrenia avevano un aumentato rischio di sviluppare sintomi psicotici dopo il consumo di cannabinoidi
Phillips et al. <sup>99</sup>	Studio prospettico • Coorte di soggetti ad alto rischio per psicosi • Follow-up 12 mesi	100	• L'uso o la dipendenza da cannabis non era associata allo sviluppo di disturbo psicotico (transizione alla psicosi) in un periodo di follow-up di 12 mesi dopo l'entrata nello studio
Kristensen e Cadenhead <sup>100</sup>	Studio prospettico • soggetti (12-30 anni) afferenti al <i>Cognitive Assessment and Risk Evaluation (CARE) Program</i> • Follow-up 2 anni	48	• Significativa associazione tra abuso di cannabis e conversione verso la psicosi nei soggetti ad alto rischio
Corcoran et al. <sup>101</sup>	Studio prospettico • Soggetti (12-25 anni) con prodromi psicotici afferenti al <i>Center of Prevention and Evaluation (COPE) research program</i> • Follow-up 12 mesi	32	• I soggetti che utilizzavano cannabis, rispetto ai non utilizzatori, presentavano maggiori disturbi percettivi e un peggioramento del funzionamento nei periodi in cui incrementavano l'uso della sostanza • Nei soggetti ad alto rischio per psicosi l'uso di cannabis potrebbe rappresentare un fattore di rischio per l'esacerbazione dei sintomi psicotici sottosoglia, soprattutto i disturbi della percezione
Miettunen et al. <sup>102</sup>	Studio basato sulla popolazione • Adolescenti (15-16 anni) popolazione generale Finlandese	6330	• I soggetti che utilizzavano cannabis presentavano 3 o più sintomi prodromici • Relazione tra frequenza dell'uso di cannabis e aumento dei sintomi prodromici



i criteri per abuso o dipendenza di cannabis. Gli autori hanno riportato una significativa associazione tra abuso di cannabis e conversione verso la psicosi.

Recentemente, Corcoran et al.<sup>101</sup> hanno effettuato uno studio prospettico attraverso la valutazione longitudinale (follow-up a 2 anni) di 32 soggetti con sintomi prodromici, di cui 13 utilizzavano cannabis, afferenti al *Center of Prevention and Evaluation (COPE) research program*. I soggetti che utilizzavano cannabis, rispetto ai non utilizzatori, presentavano maggiori disturbi percettivi e un peggioramento del funzionamento nei periodi in cui incrementavano l'uso della sostanza. Gli autori hanno suggerito che nei soggetti con propensione allo sviluppo di un disturbo psicotico l'uso di cannabis potrebbe rappresentare un fattore di rischio per l'esacerbazione dei sintomi psicotici sottosoglia, soprattutto di disturbi della percezione.

Miettunen et al.<sup>102</sup> hanno condotto uno studio su una popolazione di 6.330 adolescenti finlandesi (15-16 anni) valutando la presenza di sintomi prodromici e l'uso di cannabis. I soggetti che utilizzavano cannabis presentavano 3 o più sintomi prodromici. Viene, inoltre, riportata una relazione tra frequenza dell'uso di cannabis e aumento dei sintomi prodromici.

Gli studi riportati<sup>27 100-102</sup>, tranne quello di Phillips et al.<sup>99</sup>, evidenziano come l'uso di cannabis può influenzare l'espressione di sintomi prodromici e la conversione in psicosi nei soggetti con un alto rischio per lo sviluppo del disturbo in virtù della presenza di sintomi psicotici sottosoglia, di una predisposizione genetica o di un recente deterioramento del funzionamento globale. Pertanto, risulta di primaria importanza l'applicazione di un programma psicoeducazionale sul rischio di conversione a psicosi nei soggetti con uno SMR che utilizzano cannabis al fine di prevenire l'esordio del disturbo.

## Conclusioni

L'uso di cannabis è considerato un fattore di rischio, tra molti altri (ad esempio, traumi infantili, vivere in ambiente urbano) che formano una costellazione di cause che può favorire l'esordio di un disturbo psicotico<sup>12</sup>. Dall'analisi degli studi riportati si rileva, infatti, che l'uso di cannabis può aumentare il rischio per lo sviluppo di un disturbo psicotico soprattutto nei soggetti vulnerabili<sup>10 31</sup>. Verdoux<sup>19</sup>, inoltre, ha riportato che tra gli utilizzatori di cannabis, effetti avversi di tipo psicologico erano più comuni in coloro che avevano una "propensione alla psicosi".

L'uso di cannabis determina un aumento di 2 o 3 volte del rischio relativo per un disturbo psicotico. Bisogna, tuttavia, valutare la Frazione Attribuibile alla Popolazione (FAP), ovvero la misura dei numeri di casi del disturbo nella popolazione generale che potrebbe essere evitato attraverso la rimozione di un fattore causale dannoso. Il FAP per lo studio di Dunedin è 8, ovvero rimuovendo

l'uso di cannabis dalla popolazione Neozelandese di 15 anni si avrebbe una riduzione dell'8% nell'incidenza della schizofrenia in quella popolazione<sup>31</sup>. Lo studio NEMESIS riporta un FAP più alto, verosimilmente dovuto alla valutazione degli esiti che non includeva solo i casi clinici di psicosi, ovvero in trattamento per un disturbo psicotico<sup>10</sup>. In base ai dati riportati si potrebbe predire un aumento nei tassi di schizofrenia nei prossimi 10 anni. Tuttavia, la possibilità di eliminare totalmente l'uso di cannabis è piuttosto remota ed è consigliabile concentrarsi soprattutto su coloro in cui gli esiti avversi di tale uso sono più comuni<sup>12</sup> e sulla popolazione adolescenziale in cui è stato osservato negli ultimi anni un aumento dell'uso con rischio di dipendenza dalla sostanza, abuso di altre sostanze illecite<sup>3</sup>, sviluppo di sintomi e disturbi psicotici<sup>9-15</sup>. Risultano, pertanto, di fondamentale importanza campagne di prevenzione nelle scuole al fine di ridurre l'uso di cannabis e, quindi, il rischio di conseguenze psicopatologiche legate a esso nella popolazione giovanile il cui sistema nervoso centrale è in una fase di modellamento per cui risulta particolarmente sensibile alle sostanze che agiscono sul fisiologico neurotrofismo. Nei soggetti a rischio di un esordio psicotico, definibili in base al rischio genetico (familiarità) o alla presenza di uno SMR, una corretta psicoeducazione all'uso di cannabis è di fondamentale importanza per prevenire l'insorgenza di una sintomatologia franca e di migliorare gli esiti a lungo termine nel disturbo<sup>103</sup>.

Nel 2007 il giornalista Jonathan Owen ha pubblicato un articolo su "The Independent" con titolo *Cannabis: An apology* comunicando che il giornale ha invertito la sua campagna per la depenalizzazione dell'uso di cannabis. Nell'articolo sono riportati dati epidemiologici che dimostrano come la cannabis "causa malattia mentale e psicosi" (<http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/cannabis-an-apology-440730.html>). Il cambiamento di posizione di "The Independent", dopo dieci anni di campagna per la depenalizzazione della sostanza, dimostra come i risultati degli studi effettuati nell'ultimo decennio per valutare il legame tra cannabis e psicosi abbiano influenzato anche l'opinione dei non professionisti. Le attuali conoscenze sull'effetto della cannabis ovvero dei suoi principi attivi (THC e CBD) e delle varie formulazioni sul sistema nervoso centrale e sul ruolo nell'insorgenza di disturbi psicotici dovrebbe portare a campagne di prevenzione più accurate e mirate soprattutto alla fascia di età adolescenziale. Le varie formulazioni (foglie, resina, skunk) e i vari principi attivi (i.e., THC che promuove l'esordio psicotico e CBD con verosimile effetto antipsicotico) della sostanza sono, infatti, concausa di disturbi psicotici soprattutto nei soggetti giovani geneticamente vulnerabili.

## Bibliografia

- 1 Perkonig A, Goodwin RD, Fiedler A, et al. *The natural course of cannabis use, abuse and dependence during the first decades of life*. *Addiction* 2008;103:439-51.
- 2 Wittchen HU, Behrendt S, Hofler M, et al. *A typology of cannabis-related problems among individuals with repeated illegal drug use in the first three decades of life: evidence for heterogeneity and different treatment needs*. *Drug Alcohol Depend* 2009;102:151-7.
- 3 Hall W. *The mental health risks of adolescent cannabis use*. *PLoS Medicine*, 2006;3:159-62.
- 4 Patton GC, Coffey C, Carlin JB, et al. *Cannabis use and mental health in young people: cohort study*. *Br J Psychiatry* 2002;325:1195-8.
- 5 Fergusson DM, Horwood LJ. *Cannabis use and dependence in a New Zealand birth cohort*. *N Z Med J* 2000;113:225-42.
- 6 Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG. *Monitoring the future national results on adolescent drug use: overview of key findings 2001*. NIH publication no. 02-5105. Bethesda, MD: National Institute of Drug Abuse 2002.
- 7 Serpelloni G, Gomma M, Rimondo C, et al. *Cannabis e danni alla salute*. *Italian Journal on Addiction* 2011;1:35-42.
- 8 Monshouwer K, Smit F, de Graaf R, et al. *First cannabis use: does onset shift to younger ages? Findings from 1988 to 2003 from the Dutch National Survey on Substance Use*. *Addiction* 2005;100:963-70.
- 9 Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. *Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review*. *Lancet* 2007;370:319-28.
- 10 van Os J, Bak M, Hanssen M, et al. *Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study*. *Am J Epidemiol* 2002;156:319-27.
- 11 Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, et al. *Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people*. *BMJ* 2005;330:11.
- 12 Arseneault L, Cannon M, Witton J, et al. *Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence*. *Br J Psychiatry* 2004;184:110-7.
- 13 Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. *Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review*. *J Psychopharmacol* 2005;19:187-94.
- 14 Degenhardt L, Hall W. *Is cannabis use a contributory cause of psychosis?* *Can J Psychiatry* 2006;51:556-65.
- 15 Henquet C, van Os J, Kuepper R, et al. *Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study*. *Br J Psychiatry* 2010;196:447-53.
- 16 Van Mastrigt S, Addington J, Addington D. *Substance misuse and presentation to an early psychosis program*. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39:69-72.
- 17 Lambert M, Conus P, Lirman DI, et al. *The impact of substance use disorders on clinical outcome in 643 patients with first-episode psychosis*. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:141-8.
- 18 Addington J, Addington D. *Patterns, predictor and impact of substance use in early psychosis: a longitudinal study*. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:304-9.
- 19 Verdoux H, Tournier M, Cougnard A. *Impact of substance use on the onset and course of early psychosis*. *Schizophr Res* 2005;79:69-75.
- 20 Wade D, Harrigan S, Edwards J, et al. *Course of substance misuse and daily tobacco use in first-episode psychosis*. *Schizophr Res* 2005;40:1155-63.
- 21 Veen ND, Selten JP, van d T, et al. *Cannabis use and age at onset of schizophrenia*. *Am J Psychiatry* 2004;161:501-6.
- 22 Sevy S, Robinson DG, Holloway S, et al. *Correlates of substance misuse in patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder*. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:367-74.
- 23 Pencer A, Addington J. *Substance use and cognition in early psychosis*. *J Psychiatry Neurosci* 2003;28:48-54.
- 24 Rabin RA, Zakzanis KK, George TP. *The effects of cannabis use on neurocognition in schizophrenia: a meta-analysis*. *Schizophr Res* 2011;128:111-6.
- 25 Linszen D, Dingemans P, Lenior M. *Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders*. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:273-9.
- 26 Grech A, van OJ, Jones PB, et al. *Cannabis use and outcome of recent onset psychosis*. *Eur Psychiatry* 2005;20:349-53.
- 27 Miller P, Lawrie SM, Hodges A, et al. *Genetic liability, illicit drug use, life stress and psychotic symptoms: preliminary findings from the Edinburgh study of people at risk for schizophrenia*. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2001;36:338-42.
- 28 Sorbara F, Liraud F, Assens F, et al. *Substance use and the course of early psychosis: a 2-year follow-up of first-admitted subjects*. *Eur Psychiatry* 2003;18:133-6.
- 29 Verdoux H, Liraud P, Gonzales B, et al. *Suicidally and substance misuse in first-admitted subjects with psychotic disorder*. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:389-95.
- 30 Kuepper R, van Os J, Lieb R, et al. *Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study*. *BMJ* 2011;342:d738.
- 31 Arseneault L, Cannon M, Poulton R, et al. *Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: Longitudinal prospective study*. *BMJ* 2002;325:1212-3.
- 32 Hall W, Pacula RL. *Cannabis use and dependence: Public health and public policy*. Melbourne: Cambridge University Press 2003.
- 33 Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, et al. *Cannabis and schizophrenia: A longitudinal study of Swedish conscripts*. *Lancet* 1987;2:1483-6.
- 34 Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al. *Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-o-methyltransferase gene: Longitudinal evidence of a gene x environment interaction*. *Biol Psychiatry* 2005;57:1117-27.
- 35 Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. *Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms*. *Addiction* 2005;100:354-66.

- 36 Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. *Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis*. *Drug Alcohol Depend* 2003;71:37-48.
- 37 Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, et al. *Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis*. *Addiction* 2004;99:1333-41.
- 38 Macleod J, Oakes R, Copello A, et al. *Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies*. *Lancet* 2004;363:1579-88.
- 39 Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, et al. *Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases*. *Br J Psychiatry* 2005;187:510-5.
- 40 Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, et al. *Self-reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study*. *BMJ* 2002;325:1199.
- 41 McGrath J, Welham J, Scott J, et al. *Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults*. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:440-7.
- 42 Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. *Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people*. *Psychol Medicine* 2003;33:15-21.
- 43 Freund TF, Katona I, Piomelli D. *Role of endogenous cannabinoids in synaptic signalling*. *Physiol Rev* 2003;83:1017-66.
- 44 Chevalere V, Takahashi KA, Castello PE. *Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS*. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:37-76.
- 45 Bortolato M, Bini V, Tambaro S. *Vulnerability factors for the psychiatric and behavioral effects of cannabis*. *Pharmaceuticals* 2010;3:2799-820.
- 46 Howlett AC, Breivogel CS, Childers CR. *Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress*. *Neuropharmacol* 2004;47:345-58.
- 47 Gorriti MA, Rodriguez de Fonseca F, et al. *Chronic (-)-delta9-tetrahydrocannabinol treatment induces sensitization to the psychomotor effects of amphetamine in rats*. *Eur J Pharmacol* 1999;365:133-42.
- 48 Roser P, Juckel G, Rentzsch J, et al. *Effects of acute oral Delta9-tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract on the auditory P300 event-related potential in healthy volunteers*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:569-77.
- 49 Kedzior KK, Martin-Iverson MT. *Attention-dependent reduction in prepulse inhibition of the startle reflex in cannabis users and schizophrenia patients—a pilot study*. *Eur J Pharmacol* 2007;560:176-82.
- 50 D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, et al. *The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis*. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1558-72.
- 51 D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, et al. *Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction*. *Biol Psychiatry* 2005;57:594-608.
- 52 Leweke FM, Giuffrida A, Koethe D, et al. *Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of cannabis use*. *Schizophr Res* 2007;94:29-36.
- 53 Tamminga CA, Holcomb HH. *Phenotype of schizophrenia: a review and formulation*. *Mol Psychiatry* 2005;10:27-39.
- 54 Steffens M, Engler C, Zentner J, et al. *Cannabinoid CB1 receptor-mediated modulation of evoked dopamine release and of adenylyl cyclase activity in the human neocortex*. *Br J Pharmacol* 2004;141:1193-203.
- 55 Cheer JF, Wassum K, Heien M, et al. *Cannabinoids enhance subsecond dopamine release in the nucleus accumbens of awake rats*. *J Neuroscience* 2004;24:4393-400.
- 56 Voruganti LN, Slomka P, Zabel P, et al. *Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study*. *Psychiatry Res* 2001;107:173-7.
- 57 Meyer-Linderberg A, Weinberger DR. *Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders*. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:818-27.
- 58 Ludica CR, Riegel AC. *Endocannabinoid release from midbrain dopamine neurons: a potential substrate for cannabinoid receptor antagonist treatment of addiction*. *Neuropsychopharmacology* 2005;48:1105-16.
- 59 Curran HV, Brignell C, Fletcher S, et al. *Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral delta 9 tetrahydrocannabinol (THC) in infrequent cannabis users*. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;164:61-70.
- 60 Squire LR, Stark CE, Clark RE. *The medial temporal lobe*. *Annu Rev Neurosci* 2004;27:279-306.
- 61 Katona I, Urbán GM, Wallace M, et al. *Molecular composition of the endocannabinoid system at glutamatergic synapses*. *J Neurosci* 2006;26:5628-73.
- 62 Kawamura Y, Fukaya M, Maejima T, et al. *The CB1 cannabinoid receptor is the major cannabinoid receptor at excitatory presynaptic sites in the hippocampus and cerebellum*. *J Neurosci* 2006;26:2991-3001.
- 63 Robbe D, Montgomery SM, Thome A, et al. *Cannabinoids reveal importance of spike timing coordination in hippocampal function*. *Nat Neurosci* 2006;9:1526-33.
- 64 Di Forti M, Morrison PD, Butt A, et al. *Cannabis use and psychiatric and cognitive disorders: the chicken or the egg?* *Curr Opin Psychiatry* 2007;20:228-34.
- 65 Morgan CJA, Schafer G, Freeman TP, et al. *Impact of cannabidiol on the acute and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study*. *Br J Psychiatry* 2010;197:285-90.
- 66 Morgan CJA, Curran HV. *Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis*. *Br J Psychiatry* 2008;192:306-7.
- 67 Pertwee RG. *The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin*. *Br J Pharmacol* 2008;153:199-215.
- 68 Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, et al. *Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology*. *Neuropsychopharmacol* 2009;35:764-74.



- <sup>69</sup> Bhattacharyya S, Crippa JA, Allen P, et al. *Induction of psychosis by  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol reflects modulation of prefrontal and striatal function during attentional salience processing.* Arch Gen Psychiatr 2012;69:27-36.
- <sup>70</sup> Potter DJ, Clark P, Brown MB. *Potency of delta 9-THC and other cannabinoids in cannabis in England in 2005: implications for psychoactivity and pharmacology.* J Forensic Sci 2008;53:90-4.
- <sup>71</sup> Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, et al. *High-potency cannabis and the risk of psychosis.* Br J Psychiatry 2009;195:488-91.
- <sup>72</sup> Szeszko PR, Robinson DG, Sevy S, et al. *Anterior cingulate grey-matter deficits and cannabis use in first-episode schizophrenia.* Br J Psychiatry 2007;190:230-6.
- <sup>73</sup> Rais M, Cahn W, Van Haren N, et al. *Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients.* Am J Psychiatry 2008;165:490-6.
- <sup>74</sup> Bangalore SS, Prasad KM, Montrose DM, et al. *Cannabis use and brain structural alterations in first episode schizophrenia—a region of interest, voxel based morphometric study.* Schizophr Res 2008;99:1-6.
- <sup>75</sup> Stone JM, Bhattacharyya S, Barker GJ, et al. *Substance use and regional gray matter volume in individuals at high risk of psychosis.* Eur Neuropsychopharmacol 2011;21:S63-4.
- <sup>76</sup> Hall W, Degenhardt L. *Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence.* Aust N Z J Psychiatry 2000;34:26-34.
- <sup>77</sup> Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J, et al. *Self-reported drug abuse in male adolescents with behavioural disturbances, and follow-up for future schizophrenia.* Biol Psychiatry 2003;54:655-60.
- <sup>78</sup> Smit F, Bolier L, Cuijpers P. *Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review.* Addiction 2004;99:425-30.
- <sup>79</sup> van Os J, Hanssen M, Bijl R, et al. *Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population?* Schizophr Res 2000;45:11-20.
- <sup>80</sup> Verdoux H, van Os. *Psychotic symptoms in non-clinical populations and continuum of psychosis.* Schizophr Res 2002;54:59-65.
- <sup>81</sup> Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, et al. *Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder.* Arch Gen Psychiatry 2000;57:1053-8.
- <sup>82</sup> Williams JH, Wellman NA, Rawlins JN. *Cannabis use correlates with schizotypy in healthy people.* Addiction 1996;91:869-77.
- <sup>83</sup> Kwapil TR. *A longitudinal study of drug and alcohol use by psychosis-prone and impulsive-nonconforming individuals.* J Abnormal psychol 1996;105:114-23.
- <sup>84</sup> Skosnik PD, Spatz-Glenn L, Park S. *Cannabis use is associated with schizotypy and attentional disinhibition.* Schizophr Res 2001;48:83-92.
- <sup>85</sup> Nunn J, Rizza F, Peters ER. *The incidence of schizotypy among cannabis and alcohol users.* J Nerv Ment Dis 2001;189:127-30.
- <sup>86</sup> Dumas P, Saoud M, Bouafia S, et al. *Cannabis use correlates with schizotypal personality traits in healthy students.* Psychiatr Res 2002;109:27-35.
- <sup>87</sup> Verdoux H, Sorbara F, Gindre C, et al. *Cannabis and dimensions of psychosis in a non-clinical population of female subjects.* Schizophr Res 2003;59:77-84.
- <sup>88</sup> Johns A. *Psychiatric effects of cannabis.* Br J Psychiatry 2001;178:116-22.
- <sup>89</sup> Salyers M, Mueser K. *Social functioning, psychopathology, and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia.* Schizophr Res 2001;48:109-23.
- <sup>90</sup> Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, et al. *Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review.* BMJ 2001;323(7303):16-21.
- <sup>91</sup> Cougnard A, Marcelis M, Myin-Germeys I, et al. *Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness-persistence model.* Psychol Med 2007;37:513-27.
- <sup>92</sup> Tien AY, Anthony JC. *Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences.* J Nerv Ment Dis 1990;178:473-80.
- <sup>93</sup> Farrell M, Howes S, Taylor C et al.. *Substance misuse and psychiatric comorbidity: an overview of OPCS national Psychiatric Comorbidity Survey.* Addict Behav 1998;23:909-18.
- <sup>94</sup> Hambrecht M, Hafner H. *Substance abuse and onset of schizophrenia.* Biol Psychiatry 1996;81:145-50.
- <sup>95</sup> Mauri MC, Volonteri LS, De Gaspari IF, et al. *Substance abuse in first-episode schizophrenic patients: a retrospective study.* Clin Pract Epidemiol Ment Health 2006;2:15-21.
- <sup>96</sup> Tomassini A, Roncone R, Verni L, et al.. *Usa di Cannabis e rischio psicopatologico negli esordi psicotici.* Rivista di psichiatria 2012;47:170-7.
- <sup>97</sup> McGorry PD, Singh BS. *Schizophrenia: Risk and possibility.* In: Raphael B, Burrows GD, editors. *Handbook of Preventive Psychiatry.* New York: Elsevier 1995, pp. 492-514.
- <sup>98</sup> Yung AR, McGorry PD. *The Prodromal Phase of First-episode Psychosis: Past and Current Conceptualizations.* Schizophr Bull 1996;22:353-70.
- <sup>99</sup> Phillips LJ, Curry C, Yung AR et al. *Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an "ultra" high risk group.* Aust NZ J Psychiatry 2002;36:800-6.
- <sup>100</sup> Kristensen K, Cadenhead KS. *Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample.* Psychiatry Res 2007;151:151-4.
- <sup>101</sup> Corcoran CM, Kimhy D, Stanford A, et al. *Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis.* Schizophr Res 2008;106:286-93.
- <sup>102</sup> Miettunen J, Törmänen S, Murray GK, et al. *Association of cannabis use with prodromal symptoms of psychosis in adolescence.* Br J Psychiatry 2008;192:470-1.
- <sup>103</sup> Pollice R, Di Giovambattista E, Ussorio D, et al. *The service for Monitoring and Early Intervention against psychological and mental suffering in young people (SMILE) at the University of L'Aquila: first year experience.* Early Intervention in Psychiatry 2007;1:271-5.