



VIII CONGRESSO NAZIONALE FEDERSERD LA CLINICA DELLA DIPENDENZE

Sessione VIII

“LA PRESA IN CARICO DEI CONSUMATORI E UTENTI NEI
SERVIZI: LE EVIDENZE SCIENTIFICHE DELLE BEST
PRACTICE PREMIATE”

Moderatori:

MAURIZIO D'ORSI - Dirigente Medico - epidemiologo – Napoli

FRANCESCO CASSESE - Dirigente Medico - Responsabile UOC SerT di Pomigliano
D'Arco - ASL NA 3 SUD





Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

Dott. Gian Mario Mandolini, MD

U.O. Psichiatria – Direttore FF: Prof. Paolo Brambilla
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Policlinico Maggiore
Università degli studi di Milano





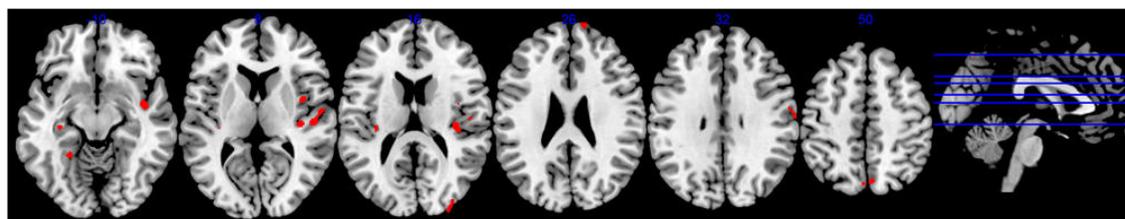
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



CEREBRAL MORPHOLOGICAL DIFFERENTIATION BETWEEN CANNABIS ABUSERS WITH AND WITHOUT PSYCHIATRIC DISORDERS: A PILOT MRI STUDY

Mandolini GM¹, Delvecchio G¹, Oldani L², Ciappolino V¹, Schiena G¹, Lazzaretti M¹,
Caletti E¹, Barbieri V¹, Cinnante C¹, Triulzi F^{1,2}, Brambilla P^{1,2*}



1 - University of Milan, Department of Pathophysiology and Transplantation, Milan, Italy

2 - Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Department of Neurosciences and Mental Health, Milan, Italy

* Address for correspondence: Prof. Paolo Brambilla Department of Neurosciences and Mental Health, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, via F. Sforza 35, 20122 Milan, Italy (Email: paolo.brambilla1@unimi.it)



Osservatorio europeo delle
droghe e delle tossicodipendenze

- **91,2 milioni di** adulti nell'Unione europea (15-64 anni), pari al 27,4 % di questa fascia d'età, abbiano provato la cannabis nel corso della propria vita
- Di questi, circa **17,5 milioni di giovani (15-34 anni)**, ossia il 14,4 % di questa fascia d'età, hanno usato cannabis nel corso dell'ultimo anno
- **Se si considerano solo i 15-24enni**, la prevalenza del consumo di cannabis è più elevata: il 18 % (**10,1 milioni**) ha fatto uso di questa droga nell'ultimo anno e il 9,3 % (**5,2 milioni**) nell'ultimo mese
- **Aumento della potenza** nell'ultimo decennio, sia per la resina di cannabis che per la cannabis in foglie e infiorescenze

Cannabis



Adulti (15-64)

Consumo
nell'ultimo anno:

24,7 milioni

7,4 %



Consumo
nella vita:

91,2 milioni

27,4 %



Giovani adulti (15-34)

Consumo
nell'ultimo anno:

17,5 milioni

14,4 %

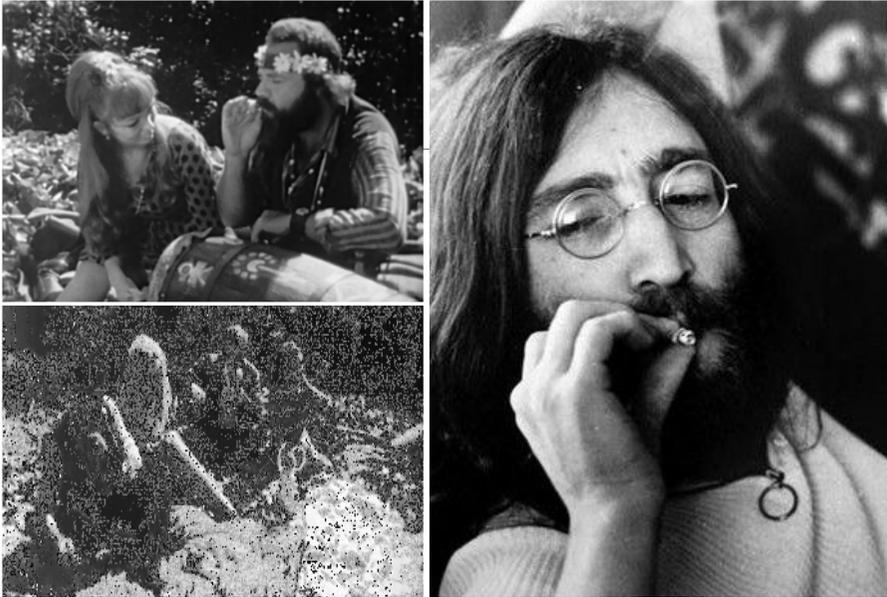


Stime nazionali
dell'uso nell'ultimo anno

Minimo
3,5 %



Massimo
21,8 %



ANNI '60
[THC]= 3 %

Sheila Hardwick
 Leslie King

**HOME OFFICE CANNABIS
 POTENCY STUDY 2008**



OGGI
[THC]= 16 - 20 %

**Strong increase in total delta-THC in cannabis preparations
 sold in Dutch coffee shops**

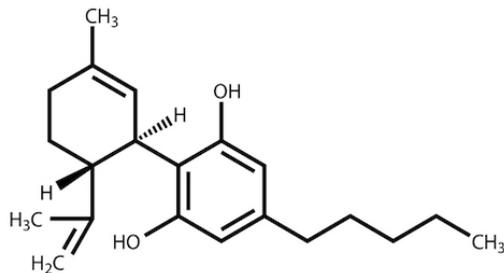
F. T. A. PIJLMAN,¹ S.M. RIGTER,¹ J. HOEK,² H. M. J. GOLDSCHMIDT² &
 R. J. M. NIESINK¹

Addiction Biology (June 2005) 10, 171–180

CANNABINOIDI ESOGENI

CANNABIDILOLO

CBD



CANNABINOIDE NON PSICOTROPO



ANSIOLITICO

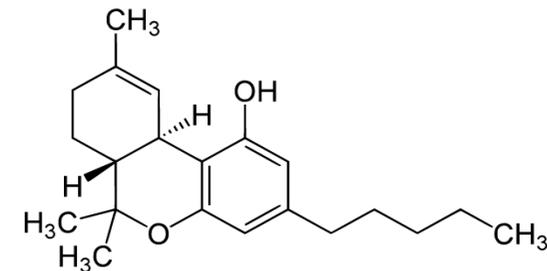
ANTICONVULSIVO

ANTI INFIAMMATORIO



TETRAIDROCANNABINOLO

THC



PRINCIPALE CANNABINOIDE PSICOATTIVO



SINTOMI PSICOTICI

DELIRI E ALLUCINAZIONI INDOTTI



DISTURBO DA USO DI CANNABIS

Tabella IV. Criteri diagnostici del DSM-5 per il Disturbo da uso di cannabis.

- A.** Un pattern problematico di uso di cannabis che porta a disagio o compromissione clinicamente significativi, come manifestato da almeno due delle seguenti condizioni, che si verificano entro un periodo di 12 mesi:
1. la cannabis è spesso assunta in quantitativi maggiori o per un periodo più lungo di quanto fosse nelle intenzioni
 2. desiderio persistente o sforzi infruttuosi di ridurre o controllare l'uso di cannabis
 3. una gran parte del tempo è impiegata in attività necessarie a procurarsi la cannabis, usare la cannabis o recuperare dai suoi effetti
 4. craving, o forte desiderio o spinta all'uso di cannabis
 5. uso ricorrente di cannabis, che causa un fallimento nell'adempimento dei principali obblighi di ruolo sul lavoro, a scuola, a casa
 6. uso continuato di cannabis nonostante la presenza di persistenti o ricorrenti problemi sociali o interpersonali causati o esacerbati dagli effetti della cannabis
 7. importanti attività sociali, lavorative o ricreative vengono abbandonate o ridotte a causa dell'uso di cannabis
 8. uso ricorrente di cannabis in situazioni nelle quali è fisicamente pericoloso
 9. uso continuato di cannabis nonostante la consapevolezza di un problema persistente o ricorrente, fisico o psicologico, che è stato probabilmente causato o esacerbato dalla cannabis
 10. tolleranza, come definita da ciascuno dei seguenti fattori:
 - a. un bisogno di quantità marcatamente aumentate di cannabis per ottenere intossicazione o l'effetto desiderato
 - b. una marcata diminuzione dell'effetto con l'uso continuato della stessa quantità di cannabis
 11. astinenza, manifestata da ciascuno dei seguenti fattori:
 - a. la caratteristica sindrome da astinenza da cannabis (con riferimento ai criteri A e B del set dei criteri per astinenza da cannabis, p. 606)
 - b. la cannabis (o una sostanza strettamente correlata) viene assunta per attenuare o evitare sintomi di astinenza

INTOSSICAZIONE E ASTINENZA

Tabella V. Criteri diagnostici del DSM-5 per l'Intossicazione da cannabis.

- A.** Recente uso di cannabis
- B.** Comportamento problematico clinicamente significativo o cambiamenti psicologici che si sviluppano durante, o poco dopo, l'ingestione di alcol
- C.** Uno (o più) dei seguenti segni o sintomi, che si sviluppano durante o, poco dopo, l'uso di alcol:
1. iperemia congiuntivale
 2. aumento dell'appetito
 3. secchezza delle fauci
 4. tachicardia
- D.** I segni o i sintomi non sono attribuibili a un'altra condizione medica e non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale, compresa un'intossicazione da altra sostanza. Specificare se con alterazioni percettive (nei casi in cui le allucinazioni si verificano con un esame di realtà integro, oppure quando le illusioni uditive, visive o tattili si verificano in assenza di delirium)

Tabella VI. Criteri diagnostici del DSM-5 per l'Astinenza da cannabis.

- A.** Cessazione dell'uso di cannabis che è stato pesante e prolungato
- B.** Tre (o più) dei seguenti sintomi, che si sviluppano approssimativamente entro 1 settimana dopo il criterio A:
1. irritabilità, rabbia, aggressività
 2. nervosismo, ansia
 3. difficoltà nel sonno
 4. diminuzione dell'appetito o perdita di peso
 5. inquietezza
 6. umore depresso
 7. almeno uno dei seguenti sintomi fisici causa malessere significativo: dolori addominali, instabilità/tremori, sudorazione, febbre, brividi o cefalea
- C.** I segni o sintomi del criterio B causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti
- D.** I segni o sintomi non sono attribuibili a un'altra condizione medica e non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale, compresa l'intossicazione o l'astinenza da altra sostanza

PSICOSI INDOTTA DA SOSTANZE (SIP)



- **Deliri/ Allucinazioni**
 - Poco **dopo intossicazione o astinenza** dalla sostanza
 - È noto che la sostanza sia in grado di produrre i sintomi di cui sopra
 - Disturbo non meglio spiegato da psicosi non indotta (**durata < 1 mese**)
 - Non si verifica esclusivamente nel corso di un delirium
 - Causa **disagio** clinicamente significativo o **compromissione del funzionamento** sociale, lavorativo o in altre aree

Abusatori psicotici versus Abusatori non psicotici

MATERIALI E METODI

Osservazione condotta presso: U.O. di Psichiatria Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico

Periodo: marzo 2016 – giugno 2017

Criteri di inclusione:

- Età: 15 – 65 anni
- Abuso cronico di Cannabis
- Diagnosi di psicosi indotta da sostanze

Criteri di esclusione:

- Disturbi psichiatrici maggiori
- Disturbi di personalità
- Concomitanti disturbi neurologici
- Disabilità intellettiva
- Trauma cranico pregresso con perdita di coscienza
- Gravidanza in atto

CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE

	Abusatori psicotici (n = 10)	Abusatori non psicotici (n = 12)	p value
Età, media (DS)	27 (9.21)	26 (0.89)	p=0,833
Sesso	8 maschi, 2 femmine	11 maschi, 1 femmina	p=0,427
Età inizio abuso, media (DS)	18 (9.69)	16 (1.83)	p=0,441
Età esordio SIP, media (DS)	25 (8.46)	-	-

RMN T1 pesate con tecnica ***voxel based morphometry VBM*** → densità di sostanza grigia

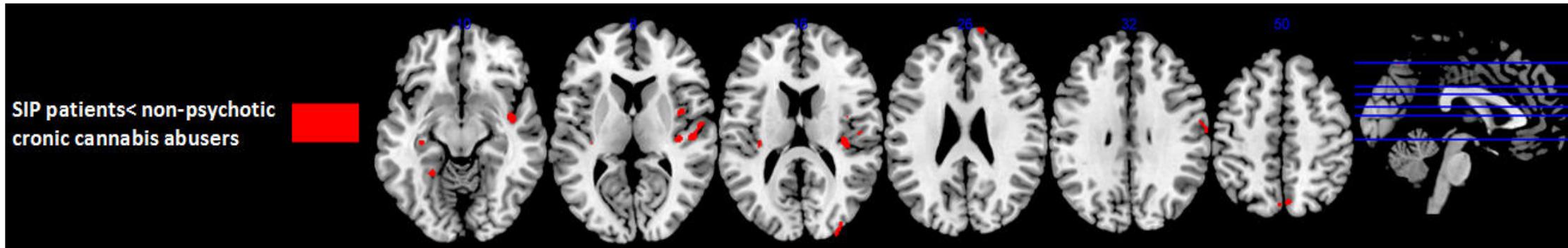
- Covariate: Età, Sesso, Volume intracranico

TEST psicometrici e questionari

- SCID I (Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorders)
- SCID II (Structured Clinical Interview for DSM IV Axis I Disorders)
- BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)
- HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression)
- HAM-A (Hamilton Rating Scale for Anxiety)
- MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)
- YMRS (Young Mania Rating Scale)
- TCI (Temperament and Character Inventory)
- SES (socioeconomic status)
- MANSA (Manchester Short Assessment of Quality of Life)
- GAF (Global Assessment of Functioning)
- NEIGHBOURHOOD SCALE
- QL INDEX (Quality of Life – Index)
- CECA Q (Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire)



RISULTATI ANALISI



- **DENSITÀ SOSTANZA GRIGIA RIDOTTA NEGLI ABUSATORI PSICOTICI** rispetto agli ABUSATORI NON PSICOTICI

($P < 0.001$ uncorrected)



- Frontale superiore
- Precentrale
- Temporale superiore
- Insula bilaterale
- Occipitale mediale
- Fusiforme
- Ippocampo

Regions	BA	Laterality	MNI coordinates			Cluster size	z-values
			x	y	z		
SIP patients < non-psychotic abusers							
Superior Frontal	10	Right	13	65	22	38	3.4
Precentral	4	Right	59	-5	26	61	3.8
Superior Temporal	22	Right	62	-7	3	146	4.2
Insula	13	Right	36	-21	13	142	4.1
Insula	13	Left	-33	-23	14	32	3.8
Medial Occipital	19	Right	33	-86	21	80	4.0
Fusiform	37	Left	-25	-47	-8	32	3.7
Hippocampus	-	Left	-33	-22	-5	36	3.8
Non-psychotic abusers > SIP patients							
No suprathreshold clusters							

SCALE PSICOMETRICHE E VOLUMI SOSTANZA GRIGIA

ABUSATORI PSICOTICI

CORRELAZIONE NEGATIVA
e BPRS-attività e SOSTANZA

GRIGIA:

• corteccia temporale superiore

• cervelletto

(all $p < 0.05$ FWE corrected)

	SIP	CONTROLLI ABUSAOTRI	P value
BPRS tot, media (DS)	43 (9)	20 (3)	0,0001
<i>Ansia-Depressione</i>	10 (5)	6 (2)	0,016
<i>Anergia</i>	8 (3)	4 (1)	0,004
<i>Disturbi del Pensiero</i>	12 (3)	4 (0)	0,0001
<i>Attività</i>	6 (2)	3 (0)	0,0001
<i>Ostilità-Sospettosità</i>	8 (4)	3 (0)	0,001
HAM-D, media (DS)	11 (6,42)	4 (4,96)	0,004
HAM-A, media (DS)	11 (6,62)	3 (3,93)	0,002
MADRS, media (DS)	14 (7,76)	6 (6,35)	0,016
YMRS, media (DS)	13 (7,92)	0 (1,44)	0,0001
Neighbourhood Scale E, media (DS)	3 (1,35)	4 (0,29)	0,002
SES tot, media (DS)	33,6 (12,60)	45,3 (13,05)	0,046
QL-Index, media (DS)	6 (1,65)	10 (0,62)	0,0001
GAF, media (DS)	58 (15,21)	83 (9,68)	0,0001
TCI, media (DS)			
TCI Ha	55,67 (7,71)	45,61 (5,68)	0,001
TCI St	65,56 (12,34)	50,82 (8,16)	0,008
TCI Sd	28,64 (11,85)	49,89 (7,42)	0,001



CANNABIS E PSICOSI

Invited review [Neuropharmacology 124 \(2017\) 89–104](#)
Cannabis-associated psychosis: Neural substrate and clinical impact
 R.M. Murray^{a,*,1}, A. Englund^{a,1}, A. Abi-Dargham^b, D.A. Lewis^c, M. Di Forti^a, C. Davies^a,
 M. Sberif^d, P. McGuire^a, D.C. D'Souza^d

^a Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College, London, UK
^b Department of Psychiatry, State of Medicine, Stony Brook University, New York, USA
^c Department of Psychiatry, University of Pittsburgh, PA, USA
^d Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, CT, USA

MAGGIORE RISCHIO DI PSICOSI:

- Età di inizio < 15 anni
- Quantità di cannabis consumata
- Potenza delle cannabis (alto THC, basso CBD)
- Uso di Cannabinoidi sintetici (agonista totale CB1)

MRI:

- Ridotta sostanza grigia nella **corteccia prefrontale, ippocampo**, amigdala, putamen

fMRI:

- effetti psicotropi del THC correlati ad attivazione di **corteccia frontale e temporale**

PET:

- THC in acuto → rilascio DA striatale
- THC cronico → ridotta DA striatale

GENI:

- Variante COMT, D2, AKT1



5070 *Current Pharmaceutical Design*, 2012, 18, 5070-5080
Effects of Cannabis Use on Human Brain Structure in Psychosis: A Systematic Review Combining *In Vivo* Structural Neuroimaging and *Post Mortem* Studies

Charlotte Rapp¹, Hilal Bugra¹, Anita Riecher-Rössler¹, Corinne Tamagnin¹ and Stefan Borgwardt^{1,2,3,4*}

¹Department of Psychiatry, University of Basel, 4031 Basel, Switzerland; ²Medical Image Analysis Centre, University of Basel, Switzerland; ³King's College London, Department of Psychosis Studies, De Crespigny Park, London SE5 8AF, United Kingdom

• NEUROIMAGING:

- **Anomalie in aree ricche di CB1** come **corteccia prefrontale e cervelletto**
- **Saliency network** → **insula** e corteccia cingolata anteriore

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience
<https://doi.org/10.1007/s00406-019-01068-z>
 ORIGINAL PAPER
Cannabis use and psychosis: a review of reviews
 Alkomiet Hasan¹ · Rupert von Keller¹ · Chris Maria Friemel¹ · Wayne Hall² · Miriam Schneider³ · Dagmar Koethe^{4,5} · F. Markus Leweke^{6,8} · Wolfgang Strube¹ · Eva Hoch^{1,7}

MAGGIORE RISCHIO DI PSICOSI

- Uso lifetime di cannabis → 1.4 fold risk
- Dipendenza da cannabis → 3.4 fold risk
- Early onset of psychosis in cannabis users vs non-users

Curr Psychiatry Rep (2016) 18: 12
 DOI 10.1007/s11920-015-0657-y
 SUBSTANCE USE AND RELATED DISORDERS (F LEVIN AND E DAKWAR, SECTION EDITORS)
Cannabis and Psychosis: a Critical Overview of the Relationship
 Charles Ksir¹ · Carl L. Hart^{2,3,4,5}

- Consumo precoce e prolungato è più probabile in **soggetti già predisposti a sviluppare psicosi**

"We are beginning to understand how cannabis use impacts on the endocannabinoid system but there is much still to learn about the biological mechanisms underlying how cannabis increases risk of psychosis..."

CONCLUSIONI

- **I PAZIENTI CON SIP** PRESENTANO RIDUZIONE SOSTANZA GRIGIA NEL CIRCUITO PREFRONTO-TEMPORO-LIMBICO RISPETTO AD **ABUSATORI NON PSICOTICI**
- **AREE COINVOLTE NELLA MANIFESTAZIONE DI SINTOMI PSICOTICI → BIOMARKERS**
- FATTORI DI **VULNERABILITA'** CHE LI RENDONO PIU' SENSIBILI AGLI EFFETTI DEL **THC → GENETICA?**

PROSPETTIVE FUTURE

AMPLIARE IL CAMPIONE E INSERIRE GRUPPI DI CONTROLLO NON ABUSER

NEUROIMAGING FUNZIONALE → PET + fRMN

STUDI DI GENETICA ED EPIGENETICA

PAZIENTI BIPOLARI