

## CAPITOLO 8

### IL RAPPORTO TRA ESORDIO PSICOTICO E ABUSO DI SOSTANZE

*Raffaele Popolo, Francesco Bricolo, Silvia Carlucci*

#### Introduzione

La comorbilità tra abuso di sostanze e psicosi è un fenomeno molto diffuso; i pazienti psicotici presentano, infatti, un rischio di sviluppare disturbi da abuso di sostanze cinque volte maggiore rispetto alla popolazione generale (Cantwell *et al.*, 1999; Strakowski *et al.*, 1993). La valutazione e la gestione clinica di un quadro psicotico all'esordio non può, allora, prescindere da un'attenta valutazione di una possibile condotta tossicomantica concomitante.

L'abuso di sostanze può, infatti, contribuire all'esordio e al mantenimento della sintomatologia psicotica, modificandone la storia e la manifestazione clinica; tale possibile relazione trova riscontro nell'osservazione comune di un cambiamento nelle modalità di espressione della malattia: il paziente schizofrenico presenta caratteristiche differenti rispetto al passato, mostra tratti d'impulsività, appare più aggressivo e violento. La condotta tossicomantica sembra influire sull'espressione sintomatologica, accompagnandosi a sintomi positivi più gravi (paranoici, pensiero magico, etc), contrasti sociali e comportamento antisociale; non differiscono invece in tali pazienti i sintomi negativi. Saha e collaboratori (2011) hanno effettuato una ricerca con lo scopo di esplorare l'associazione tra esperienze simil-deliranti e tre sostanze comunemente impiegate: tabacco, alcool e cannabis. I risultati relativi all'uso di tabacco hanno dimostrato che esperienze simil-deliranti sono più comuni in coloro che ne hanno fatto uso quotidiano e iniziato l'utilizzo prima dei 15 anni. Invece, i soggetti che hanno fatto uso di cannabis avevano più probabilità degli altri di sviluppare deliri. Non ci sono, al contrario, le stesse evidenze rispetto all'associazione tra esperienze deliranti e uso di alcool.

La gravità e la frequenza dei sintomi positivi sembrano essere correlate alla gravità della dipendenza da sostanze; la prevalenza di sintomi psicotici aumenta in maniera esponenziale nei casi di dipendenza grave, soprattutto da anfetamine (Smith *et al.*, 2009). I cambiamenti nel quadro clinico indotti dall'uso di sostanze,

oltre che modificare il decorso della storia di malattia, comportano un aumento significativo dei costi di gestione, legato ad un maggior numero di ricoveri e ad un maggior utilizzo dei servizi pubblici; non solo, l'abuso di sostanze, riducendo l'aderenza al trattamento proposto, favorisce un aumento del numero di ricadute, con conseguente aggravio dei costi personali e sociali.

## Epidemiologia

*Uso di sostanze e insorgenza.* L'abuso di sostanze è molto comune nella popolazione con disagio mentale; dal 16 al 60% di pazienti schizofrenici ha fatto uso in modo importante di alcol o droghe nel corso della propria vita (Lammertink *et al.*, 2001). I dati variano in riferimento al momento in cui viene effettuata la diagnosi di abuso/dipendenza di sostanza; la comorbilità è maggiore se viene considerata l'intera storia di malattia del paziente rispetto alla diagnosi effettuata al primo episodio. Roush (2009) ha osservato che fino al 60% dei soggetti con diagnosi di psicosi presenta una forma di abuso di sostanze collegata a una minore efficacia del trattamento e ad una maggiore gravità di sintomi psicotici, aspetti che comportano ricoveri più frequenti in ospedale.

L'abuso di sostanze è il problema più comune di comorbilità nel primo episodio psicotico (Strakowski *et al.*, 1993). Alta è la prevalenza di abuso di sostanze (in particolare di alcol e anfetamine) tra i pazienti al primo episodio, spesso associato a un esordio più precoce del quadro clinico (Tucker, 2009; Addington & Addington, 2001). Rabinowitz e collaboratori (1998) hanno osservato che il 17,4% di uomini e il 6,2% di donne all'esordio avevano un moderato e severo abuso di sostanze in corso, mentre il 58,5% di uomini e il 31,8% di donne avevano una diagnosi di abuso di sostanze. In uno studio di Strakowski e collaboratori (1995) è stata rilevata la presenza di abuso di alcol nel 38% e di abuso di droghe nel 27% di 71 soggetti all'esordio psicotico. Cantwell *et al.* (1999) ha trovato una percentuale di comorbilità del 37%, Kovasznay e collaboratori (1997) del 43,8% nelle psicosi non affettive.

L'abuso di sostanze a volte precede (28%) o si verifica entro un mese (35%) dalla manifestazione del primo segno di schizofrenia; si associa all'anticipazione dell'età di insorgenza della sintomatologia psicotica (Breakey *et al.*, 1974), con differenze importanti con il variare della tipologia di abuso: i primi segni e i primi sintomi negativi e positivi compaiono circa 6-8 anni prima rispetto ai pazienti psicotici senza comorbilità; nei pazienti affetti da abuso alcolico, gli stessi segni si presentano invece 1-4 anni prima di quelli senza problemi di abuso (Hambrecht & Hafner, 1996).

## Relazione tra uso di sostanze e psicosi

I pazienti psicotici a maggior rischio di sviluppare un uso/abuso di sostanze presentano particolari caratteristiche: si tratta di giovani, più frequentemente di sesso maschile, che si rivolgono ai servizi territoriali di cura prima degli altri pazienti; sono giovani incostanti nel trattamento, con bassa compliance, che presentano una sintomatologia psicotica più clamorosa rispetto a pazienti schizofrenici senza problemi di abuso; la sintomatologia psicotica, in presenza di un problema di abuso di sostanze, richiede dosaggi farmacologici elevati per essere gestita e spesso comporta il ricorso al ricovero.

La diffusione tra i pazienti schizofrenici dell'uso di sostanze appare diversificato; tendono a preferire sostanze come amfetamine, cocaina, cannabis, inalanti allucinogeni, caffeina e tabacco, tanto che il loro utilizzo è simile o maggiore a quello rilevato nella popolazione generale; per quanto riguarda invece droghe sedative, incluso alcool e oppiacei, i pazienti psicotici ne fanno uso allo stesso modo o di meno rispetto alla popolazione.

Ma cosa spinge i pazienti con sintomatologia psicotica a utilizzare tali sostanze? Asher e Gask (2010), attraverso uno studio qualitativo condotto su 17 soggetti con diagnosi di schizofrenia e uso di droghe da strada, hanno individuato cinque fattori che inducono i soggetti a continuare a utilizzare sostanze. Le ragioni identificate sono: la definizione dell'identità, l'appartenenza al gruppo dei pari, la disperazione, credenze erranee sui sintomi psicotici e sull'efficacia delle droghe da strada nel modificarli e, infine, il considerare l'utilizzo di droghe equivalente all'assunzione di farmaci psicotropi (le droghe da strada sono state, infatti, spesso utilizzate, come raccontato dai soggetti dello studio, per ridurre l'ansia suscitata dal sentire le voci).

Se consideriamo il problema della comorbilità a partire dalla prospettiva della condotta tossicomana, osserviamo che pazienti con una storia di precedente abuso di droghe da strada hanno un rischio di sviluppare una schizofrenia maggiore e con una prognosi peggiore rispetto a quelli senza tale storia di abuso; il rischio aumenta in presenza di un abuso importante (Andréasson *et al.*, 1987). L'uso di alcol e di sostanze (come ad esempio allucinogeni) potrebbe avere un ruolo facilitante nei processi biochimici coinvolti nella sintomatologia positiva della psicosi (Bowers *et al.*, 2001); l'uso di sostanze psicoattive contribuirebbe allora all'insorgenza di nuovi casi di psicosi, in particolare se i soggetti si avvicinano precocemente a tali sostanze. Hambrecht e Hafner (1996) hanno analizzato la relazione esistente tra uso di sostanze ed esordio dei sintomi psicotici, valutando il momento d'insorgenza dei due disturbi a seconda della tipologia di condotta di abuso. Complessivamente l'abuso di alcol seguiva il primo segno di schizofrenia, ma precedeva la comparsa del primo sintomo positivo. Per quanto riguarda invece l'abuso di sostanze, la popolazione di pazienti psicotici sembrava distribuirsi in

tre sottogruppi diversi. Un terzo dei pazienti presentava un problema di abuso di sostanze precedente all'insorgenza della schizofrenia da almeno un anno (spesso più di 5 anni), dato che suggerisce un possibile nesso causale nell'insorgenza della patologia psichiatrica; in un terzo dei casi i primi segni di schizofrenia e l'abuso di sostanze comparivano insieme nello stesso mese, suggerendo la possibilità che un terzo fattore potesse essere responsabile di entrambi i disturbi; infine un ultimo terzo di pazienti cominciava ad abusare di sostanze dopo il primo segno della schizofrenia (in questo caso l'uso di sostanze non può essere considerato come fattore eziologico). Da questo studio emerge come sia difficile definire dei nessi causali precisi, che ci consentano di stabilire quale disturbo è conseguenza dell'altro; possiamo allora ipotizzare che altre variabili intervengano nell'espressione clinica, rendendo così eterogenei e complessi i rapporti tra i singoli fattori.

Alcuni studi biologici hanno permesso di chiarire l'azione patogenetica di sostanze psicotrope, come la cannabis (Gardner & Lowinson, 1991), fenciclidina (Javitt & Zukin, 1991) e amfetamine (Angrist *et al.*, 1974). Il giovane più vulnerabile e a rischio di psicosi, viste le proprietà voluttuarie e rapidamente gratificanti delle sostanze, può stabilire un legame più continuo, profondo e gravemente incontrollato con le sostanze stesse. Queste diventano allora un fattore stressante importante che mette in crisi l'equilibrio fragile che si è venuto a creare intorno al paziente, favorendo così il passaggio a stati prodromici: tutto questo si realizza attraverso l'azione centrale svolta dalla sostanza a livello neurotrasmettitoriale, ma anche attraverso la compromissione della rete sociale nella quale il giovane è inserito. Lo stile di vita "da tossicodipendente" porta il giovane alla chiusura o a frequentare solo ambienti legati all'uso di droghe; l'isolamento, così come il rifiuto sociale che avvolge il mondo della tossicodipendenza, porta il giovane a trovarsi sprovvisto di tutti quei fattori protettivi e di supporto che potrebbero aiutarlo nei momenti di crisi, risorse sia soggettive sia contestuali.

## **Uso di sostanze e psicosi: tra nosografia e clinica**

La relazione tra disturbi psichiatrici e uso di sostanze è difficilmente riconducibile a modelli che propongono una causalità lineare; la letteratura internazionale presenta a riguardo dati diversi e contrapposti. Alcuni studi epidemiologici sostengono che nella maggior parte dei casi, la "sostanza" agirebbe come fattore che facilita l'esordio di un disturbo mentale sia in asse I che in asse II (Hambrecht & Hafner, 1996; Liraud, 2002); in altri casi, il ricorso all'uso di sostanze avviene dopo l'insorgenza della sintomatologia psichiatrica, con un significato di self-medication (Aharonovich, Nguyen & Nunes, 2001; Phillips & Johnson, 2001). Il DSM-IV (2000) dedica un capitolo ai "disturbi correlati a sostanze", all'interno

del quale possiamo trovare disturbi indotti dall'uso di sostanze o conseguenti a un quadro d'intossicazione/astinenza; il manuale suggerisce che quando un quadro psicotico si sviluppa nel corso di un uso/abuso deve persistere per sei o più mesi in assenza di assunzione di droghe per indicare un disturbo psicotico indipendente. Il DSM-IV propone una chiara distinzione tra disturbo psicotico indipendente (disturbo bipolare, schizofrenia) e sindromi indotte da sostanze (deliri e demenza), dove i sintomi psicotici indotti da sostanze sono di più breve durata e risolvibili con l'astinenza prolungata; ma nella pratica clinica appare difficoltoso stabilire una linea di demarcazione netta. Per tale motivo può essere utile identificare, in studi longitudinali, marcatori precoci che differenzino in maniera netta le due diverse condizioni e le informazioni più precise sulla durata dei sintomi psicotici indotti da diverse sostanze (Rounsaville, 2007).

A partire dalla complessità delle relazioni esistenti tra abuso di sostanze e sintomatologia psichiatrica, possiamo identificare tre differenti associazioni tra i due disturbi:

- Disturbo psichiatrico primario con tossicodipendenza secondaria
- Disturbo da uso di sostanza primario con disturbo psichiatrico secondario
- Disturbo psichiatrico primario con tossicomania primaria.

*Disturbo psichiatrico primario con tossicodipendenza secondaria.* In questo caso la scelta e l'uso di sostanze sembrano essere secondarie a un quadro di disagio psicologico preesistente. La sostanza è utilizzata come "lenitivo" del disagio psichico che può accompagnare diverse situazioni; nel caso di patologie gravi, alcuni pazienti tendono a ricorrere a droghe come "self medication" (Khantzian, 1997) nel tentativo di fronteggiare o di alleviare diversi sintomi psicopatologici (Hides, Lubman & Dawe, 2004): per sedare angosce psicotiche, vuoto depressivo, sintomi negativi (ad es. abulia, anedonia) o sintomi positivi (ad es. allucinazioni e deliri), per annullare la confusione e la percezione di frammentazione, per incrementare lo stato di euforia, nonché per gestire gli effetti collaterali dei neurolettici (Schneier & Siris, 1987; Test *et al.* 1989; Dixon *et al.* 1991; Noordsy *et al.* 1991; Mueser *et al.*, 1998). È il caso, ad esempio, della cocaina e in parte anche della cannabis e delle amfetamine, che compensano, almeno parzialmente, la carenza di dopamina in sede prefrontale, responsabile dei sintomi negativi primitivi, e nigrostriatale per gli effetti collaterali extra-piramidali, nonché la sedazione e l'ipotesione legati alla terapia neurolettica, peggiorando però la sintomatologia positiva per iperstimolazione dopaminergica delle regioni mesolimbiche. L'impiego di sostanze potrebbe slatentizzare una patologia psichiatrica preesistente o facilitare la sua espressione sintomatologica in soggetti vulnerabili, ad alto rischio per disturbo psicotico (Mueser & Glinn, 1995). I pazienti con disturbo psicotico primario e successivo uso di sostanze hanno un funzionamento pre-morboso più pove-

ro, minore insight e una maggiore familiarità alla malattia rispetto ai pazienti con psicosi indotta da sostanze (Carol *et al.*, 2007).

*Disturbo da uso di sostanza primario con disturbo psichiatrico secondario.* L'uso di sostanze può causare l'insorgenza di una sintomatologia psichiatrica temporanea o persistente. Diverse sostanze (in particolare LSD, cannabis, cocaina, amfetamine) producono sintomi che "mimano" quelli della schizofrenia; questi caratterizzano un quadro d'intossicazione (frequentemente osservati in Pronto Soccorso in un quadro di confusione e agitazione del paziente), ma a volte si mantengono anche in fase astinenziale.

L'uso cronico e continuativo di sostanze può determinare conseguenze psichiatriche significative (comportamentali, psicotiche, legate al tono dell'umore) in quanto può determinare danni cerebrali irreversibili (come nel caso di uso di alcool, amfetamine o in concomitanza di una condotta politossicomane). In particolare, l'uso di metamfetamine e la sua associazione con i sintomi psicotici nei consumatori abituali ha destato notevole preoccupazione negli ultimi anni poiché il suo uso è notevolmente aumentato e l'età del suo primo utilizzo è drasticamente scesa (Fiorentini *et al.*, 2011). Questo dato appare preoccupante vista la relazione esistente tra uso di sostanze in adolescenza e sviluppo di un quadro psicotico stabile in età adulta, con un'anticipazione dei tempi d'insorgenza se l'inizio dell'uso di sostanza è precoce. Le psicosi indotte da sostanze sono comunemente osservate nella pratica clinica: la propensione allo sviluppo della psicosi sembra correlato all'entità dell'utilizzo della sostanza e alla dipendenza da questa (Fiorentini *et al.*, 2011).

Per poter affermare che la tossicomania sia primaria rispetto al disturbo psichiatrico è necessario che l'uso di sostanze sia antecedente alla comparsa della sintomatologia psichiatrica; inoltre deve esistere un rapporto di "congruità causale" tra assunzione di sostanze e manifestazioni psichiatriche, per quanto riguarda il dosaggio, la frequenza e la durata dell'assunzione di sostanza stessa.

Uno studio effettuato da Holtmann e collaboratori nel 2009 ha esaminato la relazione temporale esistente tra abuso di sostanze e sintomi psicotici in pazienti adolescenti. Attraverso l'esame retrospettivo delle cartelle cliniche di soggetti ricoverati presso l'Istituto Centrale di Salute Mentale di Mannheim dal 1976 al 1997 con una prima diagnosi di psicosi, gli autori hanno stabilito che l'abuso di sostanze rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di un disturbo psicotico, senza però essere una causa diretta di psicosi.

Caton e collaboratori (2005) hanno condotto una ricerca su un campione di 400 soggetti, allo scopo di individuare fattori che potessero permettere ai clinici di procedere a una classificazione diagnostica corretta nel caso di esordio psicotico in comorbidità con l'uso di sostanze. Nello studio sono stati inclusi soggetti che avevano avuto almeno un sintomo psicotico, utilizzato alcool o droghe negli ultimi 30

giorni e che non avevano avuto una storia psichiatrica ospedaliera prima degli ultimi sei mesi. Lo studio ha permesso di individuare tre fattori predittivi maggiormente presenti tra i pazienti con psicosi indotta da sostanze: abuso di sostanze nei genitori, diagnosi di dipendenza da un qualsiasi farmaco e allucinazioni visive.

Questi studi permettono di concludere che le psicosi primarie e le psicosi indotte da sostanze sono entità distinte.

*Disturbo psichiatrico primario con tossicomania primaria.* In questo caso si osserva una combinazione casuale di due disturbi psichiatrici, non legati da alcun nesso causale; i due disturbi avrebbero una contemporanea ma indipendente espressione: l'associazione potrebbe dipendere dal fatto che entrambi hanno un picco di esordio e di prevalenza nella stessa fascia d'età. Alcuni autori hanno ipotizzato la presenza di un terzo fattore che spieghi la manifestazione dei due disturbi, come ad esempio una sottostante vulnerabilità genetica o neurobiologica che giustificherebbe una sovrapposizione di meccanismi biologici tra psicosi e abuso di sostanze (sono stati condotti però solo studi di genetica molecolare che hanno mostrato che determinati alleli di sottotipi di recettori della dopamina sono più comuni nei frequenti fumatori).

*Considerazioni conclusive.* Ad oggi, i dati di letteratura rimangono comunque confusi e non spiegano in modo esaustivo il rapporto tra abuso di sostanze e schizofrenia. È sempre valida allora l'ipotesi di Post (1975) che propone un modello clinico di diatesi-esposizione, rimandando comunque a un'ipotesi eziologica multifattoriale. Secondo quest'approccio, l'esposizione a elevate quantità di sostanze può causare l'insorgere di una psicosi in un individuo non suscettibile; in un soggetto biologicamente predisposto, invece, bastano minime dosi per contribuire a precipitare un disturbo di tipo psicotico. Gli effetti acuti delle sostanze di tipo psichiatrico sono generalmente dose-correlati; gli effetti cronici sembrano invece dipendere da diversi fattori come la dose di sostanza, la cronicità dell'uso e la predisposizione biologica del soggetto.

Davanti ad un giovane che presenta per la prima volta sintomi psicotici, quasi sempre ci interroghiamo sulla possibile presenza di un uso di sostanze. Nella pratica clinica, però, è difficile poter distinguere un disturbo psicotico indotto da sostanze da uno primario; alcuni indicatori possono essere utili per "tentare" una diagnosi differenziale: innanzitutto alcuni dati anamnestici (personali, come notizie di una precedente storia di abuso di sostanze o che aiutano a ricostruire la personalità premorbosa; oppure familiari, come ad esempio la presenza di una condotta tossicomantica, con assunzione della stessa sostanza tra le figure significative); poi alcuni criteri clinici, come la presenza di sintomi positivi clamorosi, in particolare allucinazioni visive, resistenti ai neurolettici, che sembrano associarsi a quadri secondari ad abuso di sostanze; reperti di laboratorio, come test tossicologici e di funzionalità epatica, sono utili certamente per rilevare la presenza di un

concomitante abuso di sostanze ma che possono suggerire una possibile storia pregressa di dipendenza.

## Relazione tra uso di sostanze e aspetti clinici

L'uso/abuso di sostanze nel paziente psicotico aumenta il rischio suicidario, così come la possibilità di adottare comportamenti a rischio; il soggetto va incontro a un progressivo distacco dal tessuto sociale, sia per meccanismi espulsivi messi in atto dalla famiglia (sempre più provata dalla condotta del giovane, con una sensazione soggettiva d'impotenza) che per lo stigma sociale di cui è vittima, un rifiuto della patologia mentale così come della tossicomania.

Nella gestione clinica di questi pazienti, è necessario allora approfondire come l'uso di sostanze interagisca con altri fattori influenzando l'espressione dei sintomi psicotici; non solo, ma anche rilevare se tale condotta si accompagna a un deterioramento delle funzioni cognitive di base o alla presenza di tratti di personalità problematici.

*Droghe e sintomi psicotici.* Tutte le principali sostanze d'abuso possono indurre un disturbo psicotico; per quanto riguarda l'eroina e i narcotici, i dati sono contraddittori, visto che in alcuni casi sembrano avere un effetto protettivo, anche per la loro azione sedativa. La sintomatologia psicotica può manifestarsi in modi differenti:

- come un'intossicazione che riproduce una psicosi funzionale; tale stato, che può durare per diversi giorni, dipende da un effetto diretto farmacologico della sostanza (certamente si ha con l'uso di sostanze stimolanti e cannabis, probabilmente anche con solventi, ecstasy e LSD);
- come “psicosi indotta da sostanze”; in tale quadro i sintomi psicotici si presentano nell'ambito dell'intossicazione da droga ma persistono dopo la sospensione della sostanza;
- l'abuso di sostanze può causare poi allucinazioni croniche (ad es. allucinosi alcolica, flashback da LSD e da cannabis) che continuano anche nel corso di lunghi periodi di astinenza;
- le droghe possono indurre ricadute di una psicosi funzionale, come ad esempio può avvenire con l'uso di stimolanti e cannabis.

Allo stesso tempo, l'uso di sostanze sembra modificare l'espressione dei sintomi psicotici. I sintomi positivi presentano una severità maggiore e una prognosi peggiore rispetto a quelli rilevati in un quadro psicotico primario, con una maggiore intensità in modo particolare delle allucinazioni; la riduzione della condotta tossicomane può portare a un miglioramento della sintomatologia. Tali risultati rimandano a un possibile processo chemiotossico indotto dalla droga sui sintomi

psicotici, con coinvolgimento di un sistema neurotrasmettitoriale non catecolaminergico, quindi non modulato dai farmaci antipsicotici. Diverso è invece l'andamento dei sintomi negativi: non vi sono differenze tra soggetti con e senza uso di sostanze e la loro gravità non varia in relazione al livello di abuso; alcuni studi hanno mostrato che i pazienti schizofrenici con disturbo da uso di sostanze mostrano minori sintomi negativi rispetto a pazienti schizofrenici astinenti (Potvin *et al.*, 2006). Questi risultati suggeriscono che l'abuso di sostanze allevierebbe i sintomi negativi oppure che i pazienti con minore sintomatologia negativa sarebbero più predisposti all'uso di sostanze. L'alogia è l'unico sintomo negativo che sembra essere associato a una storia di abuso di droghe.

Negli ultimi anni il Dipartimento per le Politiche Antidroga ha pubblicato due importanti documenti:

- 2009: *Linee di indirizzo per le attività di prevenzione e l'identificazione precoce dell'uso di sostanze.*
- 2011: *Diagnosi e intervento precoce: Diagnosi e intervento precoce dell'uso di sostanze nei minori mediante counseling motivazionale, drug test e supporto educativo alla famiglia: metodi e rationale.*

Questi due documenti fanno riferimento a un volume del 2002 *Vulnerabilità all'addiction, Prevenzione Primaria: nuovi strumenti agli Operatori sia nell'ambito delle conoscenze che delle metodologie.*

Nel loro insieme questi testi raccontano che coloro che arrivano a usare sostanze prima e hanno recidive poi, sono ambosessi che in età evolutiva hanno sofferto di disturbi esternalizzanti. Si tratta di una linea di studi complessa e articolata che nella letteratura inglese si ritrova come liability to addiction e che rende possibile organizzare progetti di diagnosi e intervento precoce.

Secondo questa vision lo spettro psicotico non è un fattore di rischio per l'addiction mentre i sintomi psicotici si trovano spesso in soggetti che in età precoce fanno uso di cannabinoidi. Dati su quest'aspetto si trovano in *Cannabis e danni alla salute Aspetti tossicologici, neuropsichici, medici, sociali e linee di indirizzo per la prevenzione e il trattamento.*

Quale può essere allora il ruolo svolto dall'abuso di sostanze in adolescenza nell'insorgenza di un quadro psicotico? Possiamo identificare dai dati di letteratura, tre tipi fondamentali di relazione esistente tra condotta tossicomana e fattori di rischio (Dongiovanni *et al.*, 2008). Il consumo di sostanze nella prima età adulta può essere direttamente correlato all'insorgenza di sintomi prodromici in età adulta, attraverso un meccanismo causale primario.

L'ipotesi del "marker" presuppone che il consumo di sostanze nell'adolescenza sia indicatore di una più ampia matrice di fattori di rischio per l'insorgenza di sintomi pre-psicotici nella prima età adulta. Dalla review è emerso che i livelli iniziali di uso di sostanze e il loro incremento durante l'adolescenza rappresentano

gli unici fattori di rischio per lo sviluppo di una sintomatologia prodromica e non rappresentano semplicemente, come ipotizzato, uno dei tanti fattori di rischio.

Il consumo di sostanze potrebbe svolgere un ruolo di variabile-mediatore significativo tra i fattori di rischio (tra i quali anche la possibile familiarità per la dipendenza) e lo sviluppo di sintomi prodromici.

Da queste osservazioni possiamo concludere che l'uso di sostanze durante l'adolescenza può rappresentare sia un fattore di rischio unico che un mediatore per l'insorgenza dei sintomi prodromici (Dongiovanni *et al.*, 2008), rilievo importante in ottica preventiva, per rivedere protocolli terapeutici specifici così come campagne di sensibilizzazione sociale.

*Droghe e funzioni cognitive.* Diversi studi hanno valutato l'effetto dell'uso di sostanze sulle funzioni cognitive del soggetto, ipotizzando una loro compromissione. L'uso di alcool e cocaina, ad esempio, è stato associato a effetti dannosi sulle funzioni cognitive, così come alcune ricerche hanno dimostrato una compromissione delle funzioni cognitive da abuso di cannabis (Addington & Addington, 1997; O'Malley *et al.*, 1992; Pope *et al.*, 1995); tale danneggiamento spesso si ha dopo un uso prolungato o eccessivo della sostanza (Pencer & Addington, 2003). I dati di letteratura sono però contraddittori e possono variare anche in relazione al tipo di sostanza psicoattiva studiata (Addington & Addington, 1997; Cleghorn *et al.*, 1991; Cooper *et al.*, 1999); alcune ricerche hanno riscontrato un numero maggiore di deficit cognitivi in pazienti schizofrenici che fanno uso di sostanze rispetto a coloro che non ne fanno uso (Serper *et al.*, 2000; Sevy *et al.*, 1990); altri autori invece non hanno rilevato differenze significative tra users e non users (Addington & Addington, 1997; Cleghorn *et al.*, 1991; Nixon *et al.*, 1996; Cooper *et al.*, 1999).

Pochi studi hanno valutato gli effetti delle droghe sulle funzioni cognitive all'esordio psicotico. In uno studio condotto su 266 pazienti alla prima crisi, non è stata trovata un'associazione significativa tra funzioni cognitive e uso di sostanze, sia nel caso di uso sia di dipendenza dalla sostanza. L'uso di sostanze non sembra allora determinare un'ulteriore compromissione cognitiva che si vada ad aggiungere a quella potenzialmente presente per la patologia psicotica (Pencer & Addington, 2003). Questo almeno nelle fasi iniziali; è possibile che l'uso di sostanze produca effetti sul funzionamento cognitivo solo con l'uso cronico della sostanza (Klegon *et al.*, 2001).

*Droghe e tratti di personalità.* Alcune caratteristiche temperamentalmente possono favorire l'uso di sostanze in pazienti psicotici (Blanchard *et al.*, 1999); questi tratti di personalità sottendono strategie di coping e di problem solving non adattative che contribuiscono a definire e mantenere la sintomatologia clinica. Pazienti schizofrenici con comorbidità di abuso di sostanza sono più impulsivi o ricercano sensazioni più intense rispetto a pazienti senza comorbidità (Dervaux *et al.*, 2001;

Liraud *et al.*, 2000); l'alta novelty seeking è associata a un uso maggiore di alcol e cannabis nella schizofrenia (Van Ammers, 1997). Secondo Hides, Lubman e Dawe (2004), caratteristiche della personalità come nevroticismo (disposizione generale all'umore negativo, diminuita tolleranza allo stress e difficoltà nel controllo dell'umore) e impulsività (disinibizione del comportamento, sensation-seeking, risk-taking e una mancanza di vincoli) sarebbero fattori che contribuiscono a sviluppare un uso di sostanze nella psicosi.

Le strategie disfunzionali che il paziente mette in atto per fronteggiare le situazioni di disagio, sono allora espressione di aspetti di personalità problematici; in alcuni casi costituiscono delle modalità apprese all'interno di un contesto difficile. In particolare nell'ambito familiare, il paziente potrebbe apprendere, per imitazione, modalità di gestione disfunzionale degli eventi stressanti; comportamenti che vengono proposti nel tempo dai genitori o da altre figure parentali e che si riducono all'assunzione di sostanze e/o di alcolici in qualsiasi condizione di stress soggettivo.

## Droghe e psicosi

Andiamo adesso a vedere nello specifico come le singole sostanze si correlano a un quadro psicotico; in particolare, entreremo nello specifico di quelle droghe che, come abbiamo mostrato, sembrano essere più associate allo sviluppo di psicosi. Diamo solo un cenno all'abuso di alcol. È, infatti, ampiamente descritta la possibilità di sviluppare un disturbo psicotico indotto dall'alcol che assume le caratteristiche di un'allucinosi; questa è caratterizzata da intense allucinazioni uditive della durata di almeno una settimana e che si manifestano poco dopo la sospensione dell'alcol (Lishman, 1978). L'uso cronico di alcol comporta nel tempo lo sviluppo di un quadro demenziale caratteristico.

*Cannabis e psicosi.* Molti lavori hanno evidenziato una possibile relazione tra l'uso di cannabinoidi e lo sviluppo di un disturbo psicotico. L'uso di cannabinoidi in pazienti psicotici, antecedente l'insorgenza della sintomatologia psichiatrica, è valutabile intorno al 25%; l'abuso di cannabis precederebbe almeno di un anno il disturbo mentale. In uno studio longitudinale (Andréasson *et al.*, 1987) effettuato su 465 individui, il rischio relativo di sviluppare una sintomatologia schizofrenica era 2.4 volte maggiore fra gli individui che avevano fatto uso di cannabis verso i 18 anni rispetto al gruppo di controllo e sei volte più alto fra i forti consumatori. Similmente, lo studio olandese del NEMESIS (Hides, Lubman & Dawe, 2004), effettuato su 4045 individui non affetti da psicosi, ha trovato che l'uso della cannabis era predittivo sia dello sviluppo che della severità di sintomi psicotici.

Dragt e collaboratori (2012) hanno effettuato uno studio su 245 soggetti ad alto rischio clinico di esordio psicotico per valutare la relazione esistente tra uso di cannabis e primi sintomi psicotici. I risultati hanno evidenziato che una più giovane età d'inizio del consumo di cannabis era significativamente correlata a un'anticipazione dell'età d'insorgenza della sintomatologia psicotica di 6 anni e che l'inizio dell'uso di cannabis precedeva i sintomi psicotici nella maggior parte dei partecipanti allo studio, suggerendo un ruolo importante dell'uso di cannabis per la vulnerabilità individuale al disturbo. Su questa linea, Hames e collaboratori (2012) sottolineano l'importanza di tener conto, durante la valutazione dei pazienti e l'impostazione dell'intervento, dell'atteggiamento del soggetto nei confronti della cannabis, del suo contesto sociale di riferimento e del suo controllo percepito sull'utilizzo della sostanza.

Alcuni autori hanno provato a descrivere una forma di psicosi da cannabinoidi caratterizzata da un esordio acuto della sintomatologia e con risoluzione entro pochi giorni; altri studi hanno invece evidenziato la comparsa di sintomi psicotici dopo mesi o anni di uso di cannabis o anche a distanza dell'interruzione dell'assunzione. La psicosi, negli utilizzatori di cannabis, può assumere aspetti di tipo paranoideo; in questo caso, rispetto alla schizofrenia paranoidea, gli abusatori presentano un comportamento bizzarro e violento, ma anche una maggiore consapevolezza di malattia. In altri casi, mesi di uso quotidiano di marijuana possono favorire l'insorgenza di un quadro clinico caratterizzato da amnesia, agitazione psicomotoria, delirio megalomane, elevazione del tono dell'umore, ridotto bisogno di sonno, assenza di allucinazioni e mancanza di consapevolezza di malattia. Le psicosi da cannabis sembrano avere una migliore risposta a breve termine al trattamento e un completo recupero; possibili sono poi le ricadute se il paziente torna ad abusare della sostanza.

Considerando soggetti che presentano un disordine psicotico preesistente, l'uso della cannabis ha un effetto dannoso sul decorso clinico della psicosi, aumentando il rischio di ricadute. I meccanismi eziologici che sostengono questo processo sono ancora poco chiari; la cannabis avrebbe un effetto dose dipendente sul sistema delle amine biogene, in particolare sull'aumento della sintesi delle catecolamine. È presente anche una diminuzione della sintesi dell'acetilcolina e del rilascio nell'ippocampo, con un aumento dell'uptake del GABA, e inibizione dell'adenilato ciclasi.

Possiamo allora ritenere, tralasciando i quadri d'intossicazione acuta, che in generale l'uso/abuso di cannabis agisce come uno stressor capace di favorire un esordio in soggetti vulnerabili o di riacutizzazioni psicopatologiche nei pazienti schizofrenici. È necessario sottolineare come, vista l'ampia diffusione dell'uso di cannabinoidi in età adolescenziale, lo sviluppo di una psicosi resti comunque un evento raro. Questo dato pone importanti interrogativi in ottica preventiva; nonostante sia ormai condivisa l'idea di una relazione esistente tra uso di cannabis e

problemi di salute mentale, non disponiamo ancora di metodi stabiliti ed efficaci di prevenzione e intervento sul consumo di cannabis (Kelliakou *et al.*, 2011).

*Amfetamine e psicosi.* Le amfetamine possono causare quadri psicotici; alcuni soggetti che fanno uso di amfetamine sviluppano un quadro psicotico che dura anche mesi dopo la sospensione dell'assunzione della sostanza (Sato, 1986; Bell, 1965). L'assunzione cronica di amfetamine può indurre una duratura sintomatologia psicotica che si ripresenta anche dopo un lungo periodo di astinenza dalla sostanza, con l'assunzione di dosi minime di sostanza, ma in alcuni casi anche senza il riutilizzo della sostanza stessa (Sato *et al.*, 1983; Sato, 1992; Piazza *et al.*, 1989).

L'uso ripetuto di amfetamine può indurre una psicosi da amfetamine, sindrome essenzialmente simile a una schizofrenia acuta paranoide (Segal & Schuckit, 1983; Robinson & Becker, 1986); sono comuni in questo caso fenomeni allucinatori di tipo visivo. I cambiamenti indotti dall'anfetamina nell'equilibrio dopamino-gluttammato nella corteccia prefrontale e nello striato potrebbero contribuire allo sviluppo della psicosi anfetaminica; questo a partire dall'ipotesi che interazioni aberranti dopamina-gluttammato nei circuiti corticostriatali talamocorticali svolgano un ruolo importante nella patofisiologia della schizofrenia (Carlsson & Carlsson, 1990).

*Cocaina e psicosi.* L'uso di cocaina è molto diffuso nella popolazione psichiatrica; fra i pazienti schizofrenici la prevalenza lifetime dell'abuso di cocaina oscilla fra 15% e 50%.

L'abuso di cocaina, se cronico oppure se l'assunzione è ad alti dosaggi, può favorire lo sviluppo di una sintomatologia paranoica che sembra indistinguibile dalla varietà paranoide della schizofrenia; questa è caratterizzata da anedonia, allucinazioni, stereotipie, ideazione paranoide, insonnia, perdita del controllo degli impulsi, disorientamento. Alla sospensione dell'assunzione della sostanza, i fenomeni allucinatori solitamente regrediscono, ma i deliri possono persistere se il consumo è prolungato o in presenza di una vulnerabilità psicopatologica precedente. Nei forti abusatori di cocaina, la transitoria esperienza di paranoia è un fattore di rischio per lo sviluppo di psicosi, che a volte si accompagna a disturbi del comportamento (aggressività, violenza, comportamenti bizzarri); dalla letteratura emerge, comunque, che la possibilità di sviluppare una psicosi correlata alla cocaina sembra essere un'evenienza non frequente (Satel, 1991; Rounsaville, 1991). L'uso cronico di cocaina determina invece una sindrome caratterizzata da insonnia, deliri penosi e apatia.

*Allucinogeni, fenciclidina e psicosi.* L'uso di droghe allucinogene (acido lisergico o LSD e derivati sintetici) spesso si accompagna ad alterazioni percettive intense relative al tempo, allo spazio e all'immagine corporea. Tali effetti dipendono da una variazione dell'azione della serotonina nel nucleo del rafe, che produce una

disinibizione delle strutture cerebrali occipitali e libiche (Jacobs, 1987). In alcuni casi, i soggetti possono presentare sintomi paranoidei accompagnati da una forte ansia. L'uso cospicuo e prolungato di LSD rappresenta un fattore importante che contribuisce allo sviluppo di psicosi croniche o ricorrenti in soggetti senza una storia pregressa di malattia mentale, disturbi spesso caratterizzati da allucinazioni e ciclotimia (Strassman, 1984); si può instaurare uno stato definito Hallucinogen Persisting Perception Disorder (HPPD) caratterizzato da flashback ricorrenti con alterazioni percettive e, raramente, vere e proprie allucinazioni. Le conseguenze psicopatologiche che si osservano anche ad anni di distanza, sembrano dipendere dallo spopolamento, prodotto dall'acido lisergico, dei piccoli interneuroni inibitori corticali GABAergici, che ricevono afferenze serotoninergiche (Abraham & Aldridge, 1993; Manna *et al.*, 1997).

L'abuso di fenciclidina (PCP) spesso si accompagna all'abuso di altre sostanze, e questo potrebbe rendere complessa la possibilità di correlare lo specifico uso a un sintomo; è stata comunque descritta una significativa psicopatologia indotta da PCP: tra i vari sintomi, ne segnaliamo alcuni comuni come la distorsione delle percezioni, obnubilamento e confusione. È stata osservata anche una psicosi a esordio acuto indotta da fenciclidina (PCP) in pazienti che non presentavano sintomi prodromici di tipo psicotico. La durata della sintomatologia psicotica acuta è in genere di circa un mese, ma può protrarsi fino a 6 mesi; in questo caso il quadro clinico assume gli aspetti di una forma indifferenziata o residua di schizofrenia (Wright, 1988) che richiede un trattamento per anni con neurolettici al fine di evitare le ricadute. L'uso di PCP può allora associarsi a quadri psichiatrici cronici così come a deficit neuropsicologici a lungo termine (Davis, 1982).

*Sostanze inalanti, ecstasy e psicosi.* Le sostanze volatili producono un quadro d'intossicazione caratterizzato da idee di grandiosità, sensazione d'invulnerabilità, distorsioni visive ed errate percezioni dello spazio. Anche per queste sostanze è stata ipotizzata la capacità di indurre nel tempo un disturbo psicotico cronico, che assume generalmente aspetti paranoidei (Cohen, 1984). Gli aspetti psichiatrici premorbosi giocano un ruolo importante nello sviluppo di sequele psichiatriche conseguenti l'uso di sostanze volatili; solo una piccola proporzione di alterazioni neuropsichiche è riconducibile a questa pratica d'abuso (Ron, 1986).

Evidenze aneddotiche riportano psicosi indotte da ecstasy (Nunez-Dominguez, 1994); sembra che questa sostanza possa svolgere un effetto precipitante di varie sindromi psichiatriche, dalla psicosi paranoidea al disturbo schizoaffettivo e al DOC (Cassidy, 1994). L'MDMA può indurre o favorire psicosi cronica attraverso le vie dopaminergiche e/o serotoninergiche; negli animali causa il rilascio iniziale di 5-HT seguito da degenerazione delle terminazioni serotoninergiche e degli assoni del rafe dorsale.

## Trattamento

La comorbidità tra abuso di sostanze e schizofrenia ha forti implicazioni nella scelta del trattamento nonché nella formazione del personale e nell'organizzazione dei servizi. La presenza di un disturbo psicotico associato a uso/abuso di sostanze comporta un esito peggiore del trattamento (Barrowclough *et al.*, 2001); si associa, infatti, a una bassa compliance al trattamento farmacologico in pazienti schizofrenici (Owen *et al.*, 1996). Questa tipologia di pazienti evoca di solito forti e spiacevoli sentimenti negli operatori; i clinici si sentono a volte inesperti, oppressi dalla moltitudine dei problemi che presentano, incerti su quale problematica affrontare per prima. È allora necessario superare quel pessimismo circa gli esiti, il timore non sempre esplicito che gli sforzi profusi possano produrre solo progressi minimi.

Le difficoltà sono poi esacerbate dalla separazione dei servizi territoriali deputati al trattamento dei due disturbi; questo si accompagna a una separazione dei programmi terapeutici che sono proposti al paziente, per la malattia mentale e per l'abuso di sostanze: la separazione di questi servizi è associata a risultati peggiori nel caso di pazienti che presentano una comorbidità psichiatrica.

Per trattare la comorbidità sono stati utilizzati tre modelli di collaborazione tra servizi:

- *Sequenziale o periodico*: il paziente è seguito da due équipes curanti distinte dei due diversi servizi; viene trattato prima il disturbo più acuto o più grave fino a una sua parziale stabilizzazione; successivamente il paziente viene inviato all'altro servizio per trattare il disturbo in comorbidità.
- *Parallelo*: anche in questo caso le équipes curanti sono distinte; i due servizi intervengono sul paziente allo stesso tempo, ma ciascuno opera sul disturbo di competenza in maniera distinta e separata dall'altro.
- *Integrato*: questo modello prevede il trattamento dell'abuso di sostanze e della patologia psichiatrica secondo un programma unico per il paziente. Un protocollo integrato sembra essere più efficace nel trattamento di pazienti psichiatrici con abuso di sostanze (Drake *et al.*, 1998), anche se i dati non sono supportati da evidenze significative (Ley *et al.*, 2000); l'integrazione riduce, infatti, i contrasti tra i curanti e facilitano l'accesso del paziente a un trattamento adeguato.

I servizi dovrebbero, allora, condividere un razionale d'intervento che deve riferirsi a un modello teorico accettato scientificamente; fra questi ricordiamo quello bio-psico-sociale della comorbidità, dove fattori biologici (vulnerabilità) interagiscono con aspetti psicologici (ipotesi della self medication) e sociali (questi particolarmente gravi in riferimento alla condotta tossicomana, dove elementi culturali e contestuali possono condizionare la storia d'abuso del paziente).

È essenziale, in fase iniziale, cercare di creare una buona alleanza terapeutica con il paziente; questo può essere difficile con pazienti psicotici, sia a causa della povertà delle loro capacità interpersonali sia per la difficoltà a mantenere un impegno prolungato. Anche l'elaborazione del progetto di trattamento non può essere rigidamente formalizzata, ma deve essere modellata sulle caratteristiche psicopatologiche di base del paziente, così come riferendosi alle richieste assistenziali che il soggetto pone ai servizi. Nel caso di giovani all'esordio con sospetto di comportamento tossicomane, il primo step importante consiste nello screening dell'abuso di sostanze. Il monitoraggio della condotta d'abuso deve essere proseguito nel corso del trattamento, vista la tendenza dei pazienti a negare o minimizzare il fatto di fare uso di sostanze; questo attraverso l'analisi delle urine e/o dell'alito per l'alcool.

La gestione terapeutica dovrebbe combinare il trattamento della patologia psicotica con interventi clinici e sociali volti alla riduzione dell'abuso di sostanza. È importante innanzitutto motivare i clienti a modificare l'uso corrente della sostanza, viste le interazioni che tale condotta ha sull'espressione della sintomatologia psicotica. L'astinenza, a volte, è inimmaginabile al paziente; è

importante allora adottare un approccio empatico non giudicante, cercare di illustrare al paziente in che modo la psicosi e l'abuso di sostanze interagiscano. L'obiettivo, in questa prima fase, è quello di incrementare l'aderenza al trattamento del paziente; pazienti disorganizzati, in acuzie psicopatologica o ancora francamente dipendenti da sostanze, molto spesso mostrano una bassa compliance al trattamento tanto da rendere necessario il ricovero in ospedale.

Possiamo osservare stretti circuiti di rinforzo tra i due disturbi. I sintomi psicopatologici sono vissuti dal paziente in modo confuso, con una sensazione d'inadeguatezza ed estraneità dal contesto; questa sensazione può favorire la ricaduta e il mantenimento dell'uso di sostanze ma, allo stesso tempo, la condotta tossicomane contribuisce alla concomitante riacutizzazione psicotica.

I diversi servizi devono allora operare in modo integrato, per coordinare gli interventi proposti; interventi che inizialmente saranno intensivi, della durata anche di diverse ore al giorno, volti non solo a fornire un supporto clinico, ma anche un livello formativo e informativo al paziente: dall'acquisizione di abilità di padroneggiamento delle situazioni stressanti alla gestione del farmaco, in un contesto individuale o di gruppo. In tale progetto possono essere previsti interventi diversi anche di supporto alla persona nei propri bisogni, da quelli di prima necessità quotidiani alla residenzialità fino al coinvolgimento in attività risocializzanti; a volte, è necessario ricorrere anche a strumenti più "coercitivi" che vanno dall'ospedalizzazione al controllo della gestione economica del paziente. In particolare, l'ospedalizzazione è riservata alla disintossicazione oppure al fine di interrompere un possibile ritiro sociale del paziente.

Si è visto che un programma di trattamento intensivo integrato con colloqui motivazionali, terapia cognitivo comportamentale e interventi familiari, consente un miglioramento generale nel funzionamento del paziente, la riduzione dei sintomi positivi e delle riacutizzazioni, così come un aumento in percentuale dei giorni di astinenza dalla droga e dall'alcol (Barrowclough *et al.*, 2001). In tale ottica, l'associazione di una terapia occupazionale mira allo sviluppo di una positiva immagine di sé attraverso lo sviluppo di competenze e capacità prestazionali dei pazienti; la conseguente percezione di efficacia personale porterebbe a un'identità più positiva di sé e a una conseguente riduzione del comportamento di uso di sostanze.

Il trattamento farmacologico rappresenta la strategia "di primo intervento" nel caso di comorbidità con disturbi psicotici; gli antipsicotici atipici sono i più indicati per questo tipo di popolazione proprio per la loro efficacia, tollerabilità e ridotto rischio di sintomi a carico del sistema extrapiramidale; il meccanismo che sottende la riduzione dell'abuso di sostanze con un trattamento farmacologico coinvolge presumibilmente il sistema dopaminergico mesolimbico, associato con stati motivazionali e implicato quindi nel rinforzare l'azione di molte sostanze d'abuso.

Limitata è, invece, la letteratura sull'uso dei farmaci per trattare l'abuso di sostanza nella schizofrenia; nel complesso sembra essere, comunque, efficace se l'uso di questi farmaci è combinato con quello degli antipsicotici. Il naltrexone e l'acamprosato, entrambi trattamenti efficaci per la dipendenza alcolica, possono essere utili anche in pazienti con comorbidità psichiatrica. Le terapie con potenziale rischio di abuso (ad esempio benzodiazepine, anticolinergici) dovrebbero essere prescritti solo per brevi periodi. Nei pazienti in trattamento con metadone, l'eventuale scalaggio del dosaggio dovrebbe essere graduale poiché una rapida riduzione del farmaco potrebbe causare una ricaduta psicotica.

Il trattamento psicosociale aiuta ad aumentare la motivazione del paziente a mantenere uno stato di astinenza dalle sostanze. L'integrazione di una terapia a orientamento cognitivo comportamentale consentirebbe di prevenire le ricadute, aiutando i pazienti a riconoscere i trigger di possibili riacutizzazioni psicotiche o di una condotta di abuso; l'obiettivo è quello di sviluppare strategie alternative per fronteggiare situazioni ad alto rischio. Possono essere utili interventi motivazionali così come di counseling, di gruppo o individuale, relativamente alla gestione del farmaco, dello stress e della prevenzione delle ricadute.

È importante coinvolgere nel trattamento anche le famiglie, previo il consenso del paziente, sia per ridurre le tensioni emotive familiari che per sostenere il paziente stesso nel proprio percorso terapeutico.

Il tasso d'interruzione del trattamento è comunque alto, anche quando i pazienti sembrano essere motivati a ridurre il loro uso della sostanza; questo andamento è associato alla difficoltà in genere dei pazienti a tollerare questo tipo d'interventi intensivi, che costringe i pazienti all'astinenza dalle sostanze quando

il problema d'abuso è ancora importante; ma anche per il fatto che permangono forti le pressioni esterne, tentazioni a ricadere nell'uso di sostanze: il paziente in trattamento continua, infatti, a confrontarsi con il proprio ambiente, che è quello legato alla droga, l'unico che conosce, l'unico che lo riconosce.

La complessità del problema pone la necessità di definire procedure operative e organizzative efficaci che partano dall'obiettivo di rendere "reale" la collaborazione tra servizi diversi. Una priorità, sotto quest' aspetto, è quella di migliorare i data systems e le modalità di accoglienza e valutazione dei soggetti nell'ambito dei due servizi interessati alla salute mentale e ai problemi di abuso di sostanze. Questo lavoro di valutazione specifica, dovrebbe essere effettuato, in un'ottica preventiva, non solo nell'ambito dei contesti sanitari che accolgono le richieste dirette di cura; dovrebbero essere coinvolti anche quei servizi che gravitano nell'area dell'assistenza sociale, dove il disagio trova espressione indiretta, attraverso problematiche legate all'alloggio, al reddito, alla giustizia; ma anche nei luoghi di aggregazione giovanile, dalle scuole alle discoteche, dove il soggetto invece esprime liberamente se stesso. Queste aree forniscono informazioni supplementari sulla popolazione che presenta problemi di disagio mentale e di comorbilità e rappresentano uno spazio intermedio a disposizione del giovane per provare a fare chiarezza al proprio disagio, per poter accedere successivamente ai diversi servizi sulla base dei propri bisogni.

## Bibliografia

1. Abraham H.D. & Aldridge A.M. (1993). Adverse consequences of lysergic acid diethylamide. *Addiction*, 88:1327-34.
2. Addington J. & Addington D. (1997). Substance abuse and cognitive functioning in schizophrenia. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 22:99-104.
3. Addington J. & Addington D. (2001). Intervention strategies for substance use in early psychosis. *J Psychiatric Rehabilitation*, 25:60-7.
4. Aharonovich E., Nguyen H.A.T. & Nunes E.V. (2001). Anger and depressive states among treatment-seeking drug abusers: testing the psychopharmacology specificity hypothesis. *The American Journal on Addiction*, 2001; 10:327-34.
5. American Psychiatric Association (2000). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*, IV - TR edizione 2000. Washington D.C.: A.P.A. Press.
6. Andréasson S., Allebeck P., Engström A. & Rydberg U. (1987). Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, Dec 26;2(8574):1483-6.
7. Angrist B., Sathananthan G., Wilk S. & Gershon S. (1974). Amphetamine psychosis: Behavioral and biochemical aspects. *Journal of Psychiatric Research*, 11:13-23.
8. Asher C.J. & Gask L. (2010). Reasons for illicit drug use in people with schizophrenia: Qualitative study. *BMC Psychiatry*, 10:94.
9. Barrowclough C., Haddock G., Tarrier N., Lewis S.W., Moring J., O'Brien R., Schofield N. & McGovern J. (2001). Randomized controlled trial of motivational interviewing, cognitive behavior therapy, and family intervention for patients with comorbid schizophrenia and substance use disorders. *American Journal of Psychiatry*, 158:1706-1713.

10. Bell D.S. (1965). Comparison of amphetamine psychosis and schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 3:701-706.
11. Blanchard J.J., Squires D., Henry T., Horan W.P., Bogenschutz M., Lauriello J. & Bustillo J. (1999). Examining an affect regulation model of substance abuse in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 187: 72-79.
12. Blanchard J.J., Squires D., Henry T., Horan W.P., Bogenschutz M., Lauriello J. & Bustillo J. (1999). Examining an affect regulation model of substance abuse in schizophrenia: The role of traits and coping. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 187, 72-79.
13. Bowers M., Boutros N., D'Souza D.C. & Madonick S. (2001). Substance abuse as a risk factor for schizophrenia and related disorders. *International Journal of Mental Health*, 30(1): 33-57.
14. Breakey W.R., Goodell H. & Lorenz P.C. (1974). Hallucinogenic drugs as precipitants of schizophrenia. *Psychological Medicine*, 4: 255-261.
15. Cantwell R., Brewin J., Glazebrook C., Dalkin T., Fox R., Medley I. & Harrison G. (1999). Prevalence of substance abuse in first-episode psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 174:50-153.
16. Carlsson M. & Carlsson A. (1990). Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neuroscience*, 13:272-276.
17. Cassidy G. & Ballard C.G. (1994). Psychiatric sequelae of MDMA and related drugs. *Irish Journal of Psychological Medicine*, 11:132-133.
18. Caton, C. L.M., Drake, R. E., Hasin, D. S., et al. (2005). Differences between early phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 62,137-145.
19. Cleghorn J.M., Kaplan R.D., Szechtman B., Szechtman H., Brown G.M. & Franco S.(1991). Substance abuse and schizophrenia: effect on symptoms but not on neurocognitive function. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52:26-30.
20. Cohen S. (1984). The hallucinogens and inhalants. *Psychiatric Clinics of North America*, 4: 681-688.
21. Cooper L., Liberman D., Tucker D., Nuechterlein K.H., Tsuang J. & Barnett H.L. (1999). Neurocognitive deficits in the dually diagnosed with schizophrenia and cocaine abuse. *Psychiatric Rehabilitation Skills*, 3:231-45.
22. Davis B.L. (1982). The PCP epidemic: a critical reviews. *International Journal of the Addictions*, 17: 1137-1155.
23. Dervaux A., Baylé F.J., Laqueille X., Bourdel M.C., Le Borgne M.H., Olié J.P. & Krebs M.O. (2001). Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking, or anhedonia? *American Journal of Psychiatry*, 158:492-494.
24. Dixon L., Haas G., Weiden P.J., Sweeney J. & Frances A.J. (1991). Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *American Journal of Psychiatry*, 48:224-30.
25. Dongiovanni S., Grimaldi M.R., Di Iorio G. & di Giannantonio M. (2008). Vulnerabilità schizofrenica: la ricerca attuale sui sintomi-base e la doppia diagnosi. *Dip. Patol.*, 3: 89-93
26. Drake R.E., Mercer-McFadden C., Mueser K.T., McHugo G.J. & Bond G.R. (1998). Review of integrated mental health and substance abuse treatment for patients with dual disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 24(4): 589-608.
27. Fariello D. & Scheidt S. (1989). Clinical case management of the dually diagnosed patient. *Hospital & Community Psychiatry*, 40(10): 1065-1067.
28. Gardner E.L. & Lowinson J.H. (1991). Marijuana's interaction with brain reward systems: Update 1991. *Pharmacology Biochemistry Behavior Journal*, 40: 571-580.
29. Hambrecht M. & Hafner H. (1996). Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 40:1155-63.

30. Hides L., Lubman D.I. & Dawe S. (2004). Models of co-occurring substance misuse and psychosis: are personality traits the missing link? *Drug and Alcohol Review*, 23: 425-432.
31. Jacobs B.L. (1987). How hallucinogenic drugs work. *American Scientist*, 75:386-392.
32. Javitt D.C. & Zukin S.R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 148:1301-1308.
33. Khantzian E.J. (1997). The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harvard Review of Psychiatry*, 4:231-44.
34. Klegon D.A., Fiedosewicz H., Chang H.H., Bayog C.R. & Berman I. (2001). Clinical significance of substance abuse in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49:36.
35. Kovaszny B., Fleischer J., Tanenberg-Karant M., Jandorf L., Miller A.D. & Bromet E. (1997). Substance use disorder and the early course of illness in schizophrenia and affective psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 23:195-201.
36. Lammertink M., Lohrer F., Kaiser R., Hambrecht M. & Pukrop R. (2001). Differences in substance abuse patterns: multiple drug abuse alone versus schizophrenia with multiple drug abuse. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104(5):361-6.
37. Ley A., Jeffery D.P., McLaren S. & Siegfried N. (2000). Treatment programmes for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database of Systematic Review*.
38. Liraud F. & Verdoux H. (2000). Which temperamental characteristics are associated with substance use in subjects with psychotic and mood disorders? *Psychiatry Research*, 93(1): 63-72.
39. Liraud F. (2002). Effect of comorbid substance use on neuropsychological performance in subjects with psychotic or mood disorder. *Encephale*, 28:160-8.
40. Lishman W.A. (1978). *Organic Psychiatry*. Philadelphia, PA: JB Lippincott.
41. Manna V., Di Rienzo A., Caccianotti B., De Maio M. (1997). Neurobiologia delle farmaco-tossicodipendenze. *Neurologia, Psichiatria e Scienze Umane*, 17 (3):367-79.
42. Mueser K.T. & Glynn S. (1995). *Behavioral Family Therapy for Psychiatric Disorders*. Boston: Allyn & Bacon.
43. Mueser K.T., Drake R.E. & Wallach M.A. (1998). Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addictive Behaviors*, 23:717-734.
44. Nixon S.J., Hallford H.G. & Tivis R.D. (1996). Neurocognitive function in alcoholic, schizophrenic, and dually diagnosed patients. *Psychiatry Research*, 64:35-45.
45. Noordsy D.L., Drake R.E., Teague G.B. et al. (1991). Subjective experiences related to alcohol use among schizophrenics. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 179:410-414.
46. Nunez-Dominguez, L.A. (1994). Psychosis because of ecstasy. *Addiciones*, 6:301-307.
47. O'Malley S., Adamse M., Heaton R.K. & Gawin F.H. (1992). Neuropsychological impairment in chronic cocaine abusers. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 18:131-44.
48. Owen R.R., Fischer E.P., Booth B.M. & Cuffel B.J. (1996). Medication noncompliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatric Services*, 47(8):853-858.
49. Pencer A. & Addington J. (2003). Substance use and cognition in early psychosis. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 28(1):48-54.
50. Phillips P. & Johnson S. (2001). How does drug and alcohol misuse develop among people with psychotic illness? A literature review. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 36:269-76.
51. Piazza P.V., Deminiere J.M., Le Moal M. & Simon H. (1989). Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science*, 245:1511-21.
52. Pope H.G., Gruber A.J. & Yurgelun-Todd D. (1995). The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug and Alcohol Dependence*, 38:25-34.
53. Post R. (1975). Cocaine Psychosis: a continuum model. *American Journal of Psychiatry*, 132:225-230.
54. Potvin S., Septhry A.A. & Stip E. (2006). A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia. *Psychological Medicine*, 36(4):431-40.

55. Rabinowitz J, Bromet E.J., Lavelle J, Carlson G, Kovasznay B. & Schwartz J.E. (1998). Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first admission psychotic patients. *Psychological Medicine*, 28(6):1411-1419.
56. Robinson T.E. & Becker J.B. (1986). Enduring changes in brain and behavior produced by chronic amphetamine administration: a review and evaluation of animal models of amphetamine psychosis. *Brain Research Review*, 11:157-198.
57. Ron M.A. (1986). Volatile Substance Abuse: A review of possible long-term neurological, intellectual and psychiatric sequelae. *British Journal of Psychiatry*, 148:235-246.
58. Rounsaville B.J. (2007). DSM-V Research Agenda: Substance Abuse/Psychosis Comorbidity. *Schizophrenia Bulletin*, July; 33(4): 947-952.
59. Rounsaville B.J., Anton S.F., Carroll K., Budde D., Prusoff B.A. & Gawin F.(1991). Psychiatric diagnosis of treatment seeking cocaine abusers. *Archives of General Psychiatry*, 48:43-51.
60. Roush S. (2009). The Link Between Early Psychosis And Substance Abuse. *Advance for Occupational Therapy Practitioners*, 25(15): 27.
61. Saha S., Scott J.G., Varghese D., Degenhardt L., Slade T. & McGrath J.J. (2011). The association between delusional-like experiences, and tobacco, alcohol or cannabis use: a nationwide population-based survey. *BMC Psychiatry*, Dec 28;11:202.
62. Satel S.L. & Edell W.S. (1991). Cocaine-induced paranoia and psychosis proneness. *American Journal of Psychiatry*, 148:1708-1711.
63. Sato M. (1986). A lasting vulnerability to psychosis in patients with previous methamphetamine psychosis. *Annals of the New York Academy of Science*, 472:160-170.
64. Sato M. (1992). A lasting vulnerability to psychosis in patients with previous methamphetamine psychosis. *Annals of New York Academic Science*, 654:160-70.
65. Sato M., Chen C.C., Akiyama K. & Otsuki S.(1983). Acute exacerbation of paranoid psychotic state after long-term abstinence in patients with previous methamphetamine psychosis. *Biological Psychiatry*, 18:429-440.
66. Schneier F.R. & Siris S.G. (1987). A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. Patterns of drug choice. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 175 (11): 641-652.
67. Segal D.S. & Schuckit M.A. (1983). Animal models of stimulant-induced psychosis. In: Crees I., ed., *Stimulants: neurochemical, behavioral and clinical perspectives*. New York: Raven, pp. 131-167.
68. Serper M.R., Bergman A., Copersino M.L., Chou J-C.Y., Richarme D. & Canero R. (2000). Learning and memory impairment in cocaine dependant and comorbid schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 93:387-94.
69. Sevy S., Kay S.R., Opler L. & van Praag H.M. (1990). Significance of cocaine history in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 178:642-8.
70. Smith M.J., Thirthalli J., Abdallah A.B., Murray R.M. & Cottler L.B. (2009). Prevalence of Psychotic Symptoms in Substance Users: A Comparison across Substances. *Comprehensive Psychiatry*, May-Jun; 50(3): 245-250.
71. Strakowski S.M., Keck P.E., McElroy S.L., Lonczak H.S. & West S.A. (1995). Chronology of comorbid and principal syndromes in first-episode psychosis. *Comprehensive Psychiatry*, 36(2):106-112.
72. Strakowski S.M., Tohen M., Stoll A.L., Faedda G.L., Mayer P.V., Kolbrener M.L. & Goodwin D.C. (1993). Comorbidity in psychosis at first hospitalization. *The American Journal of Psychiatry*, 150:752-757.
73. Strassman R.J. (1984). Adverse reactions to psychedelic drugs: a review of the literature. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 172:577-595.
74. Test M.A., Wallisch L.S., Allness D.J. & Ripp K. (1989). Substance use in young adults with schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 15:465-76.
75. Tucker P. (2009). Substance misuse and early psychosis. *Australasian Psychiatry*, Aug;17(4):291-4.

76. Van Ammers E.C., Sellman J.D. & Mulder R.T. (1997). Temperament and substance abuse in schizophrenia: is there a relationship? *Journal of Nervous and Mental Disease*, 283-288.
77. Wright H.H., Cole E.A., Batey S.R. & Hanna K. (1988). Phencyclidine-induced psychosis: eight-year follow up of ten cases. *Southern Medical Journal*, 81:565-567.