Cannabis e depressione

Cannabis *and depression*

ELEONORA CAROTI, LAURA FONZI, DANIELA MARCONI, GIUSEPPE BERSANI

Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, Università La Sapienza, Roma

RIASSUNTO. La *cannabis* è la sostanza illecita più diffusamente usata ed è stata associata con molti disturbi psichiatrici, quali abuso o dipendenza da sostanze, disturbi di personalità e schizofrenia. Lo scopo di questo articolo è esaminare le evidenze sull'associazione tra *cannabis* e depressione e valutare le possibili spiegazioni di questa relazione. Nella prima parte sono illustrati gli studi epidemiologici. Le indagini trasversali hanno riportato un elevato tasso di comorbilità tra l'uso regolare di *cannabis* e la depressione. Come dimostrato dagli studi longitudinali, nella maggior parte dei casi l'uso di *cannabis* ha preceduto l'insorgenza della depressione, mentre è scarsa l'evidenza di un aumentato rischio di uso di *cannabis* negli individui depressi. Questa associazione si riduce, e in alcuni casi scompare, dopo controllo di fattori di rischio condivisi quali l'uso di altre sostanze o le variabili sociodemografiche. Tali fattori, quindi, potrebbero avere un ruolo nel determinare la relazione osservata. Studi su gemelli, inoltre, hanno lanciato la possibilità che una comune predisposizione genetica a usare *cannabis* o a sviluppare depressione possa spiegare la comorbilità tra i due eventi. Nella seconda parte della revisione, sono esaminati i risultati che supportano l'ipotesi di un legame neurobiologico tra *cannabis* e depressione. Studi su modelli animali suggeriscono che l'uso di *cannabis* possa causare modificazioni in sistemi di neurotrasmettitori simili a quelle osservate nella depressione; tuttavia, i dati sono troppo scarsi per supportare questa possibilità in modo definitivo. Pertanto, sebbene la relazione tra *cannabis* e depressione sembra essere accertata, sono necessarie ulteriori ricerche per chiarirne meglio le ragioni.

PAROLE CHIAVE: depressione, *cannabis*.

SUMMARY. *Cannabis* is the most widely used illicit substance and has been associated with several psychiatric disorders, such as substance abuse or dependence, personality disorders and schizophrenia. The aim of this paper is to examine the evidence on the association between *cannabis* and depression and evaluate possible explanations of that relationship. Results from epidemiologic studies are illustrated in the first part. Cross-sectional surveys have reported a high rate of comorbidity between regular *cannabis* use and depression. As demonstrated by longitudinal studies, in most of cases *cannabis* use has preceded the onset of depression, while little evidence has been found of an increased risk of later *cannabis* use among depressed people. This association is reduced, and in some cases disappears, after controlling for shared risk factors such as other substance use or sociodemographic variables. These factors, then, may have a role in determining the observed relationship. Twin studies, moreover, have raised the possibility that common genetic predispositions to use *cannabis* or become depressed may explain the comorbidity between them. In the second part of the review, results supporting the hypothesis of a neurobiological link between *cannabis* and depression are examined. Studies on animal models suggest that *cannabis* use may cause changes in neurotransmitter systems like those observed in depression; nevertheless, data are too scarce to support definitively this possibility. Therefore, although the relation between *cannabis* and depression seems to be ascertained, further researches are needed to make the reason of this association more clear.

KEY WORDS: depression, *cannabis*.

INTRODUZIONE

La *cannabis* è la sostanza illecita più ampiamente usata nel mondo. In Europa, si calcola che più di 62 milioni di persone hanno assunto *cannabis* almeno una volta nella vita (più del 20% della popolazione adulta) e che circa 3 milioni di adolescenti, soprattutto maschi, ne fanno uso quotidianamente o quasi. A causa di questa elevata prevalenza, negli ultimi anni è cresciuto l'interesse per le possibili conseguenze della sostanza

E-mail: eleonora.caroti@gmail.com

sulla salute, con particolare riguardo alla sua relazione con i disturbi mentali. Una storia di consumo di *cannabis* si riscontra, infatti, frequentemente in soggetti con disturbo di condotta, disturbo borderline e antisociale di personalità, disturbi correlati a sostanze e anche in individui con schizofrenia e con disturbi dell'umore. Specificamente, è stata a lungo indagata la relazione tra uso di *cannabis* e schizofrenia e, ad oggi, la spiegazione più accettata è che la *cannabis* possa innescare l'inizio o la ricaduta della malattia in individui predisposti e anche che possa esacerbarne la sintomatologia. Il rapporto tra consumo di marijuana e depressione, che aveva ricevuto in passato meno attenzione, è divenuto recentemente oggetto di diverse ricerche, volte a indagare da un lato il grado dell'associazione e dall'altro le possibili spiegazioni del legame.

Sono state avanzate tre ipotesi principali sulla natura di questa relazione (1). La prima è che l'uso di *cannabis* e la depressione si associano perché condividono comuni fattori di rischio: in questo caso la relazione non sarebbe diretta ma rifletterebbe semplicemente l'esistenza di sovrapposte eziologie per due distinti esiti. La seconda possibilità è che individui depressi utilizzino la *cannabis* per alleviare la loro sintomatologia; in altre parole la depressione sarebbe causa del consumo della sostanza (modello della *self-medication*). Infine, la terza ipotesi è che l'uso di *cannabis* sia un fattore causale che contribuisce alla depressione attraverso due principali modalità. Una prima spiegazione è che la *cannabis* potrebbe determinare depressione indirettamente, innescando una cascata di eventi di vita (precoce abbandono scolastico, difficoltà lavorative e altre forme di disagio sociale) che a loro volta predisporrebbero al disturbo. La seconda è di tipo neurobiologico: alte dosi del componente psicoattivo della *cannabis*, il Δ^9-tetraidrocannabinolo (Δ^9-THC), indurrebbero modificazioni nell'attività di alcuni sistemi di neurotrasmissione, che porterebbero alla comparsa di sintomi depressivi.

Di seguito verranno riportate le evidenze raccolte dai più recenti studi che hanno indagato l'esistenza e la natura dell'associazione tra uso di *cannabis* e depressione. Le ricerche analizzate comprendono sia indagini epidemiologiche sia studi che hanno esaminato il problema da una prospettiva strettamente farmacologica.

STUDI EPIDEMIOLOGICI

Studi di comorbilità

La relazione tra uso voluttuario di *cannabis* e insorgenza di sintomi depressivi è stata esplorata dalla letteratura degli ultimi dieci anni mediante diversi tipi di studi epidemiologici. Le prime ricerche effettuate hanno analizzato la comorbilità dei disturbi depressivi con l'uso/abuso di *cannabis*, rilevata attraverso indagini su popolazioni cliniche, campioni di comunità e, infine, mediante *screening* di massa. In virtù della rapidità con cui possono essere portati a termine e del loro basso costo, questi studi hanno rappresentato il punto di partenza della ricerca in questo campo.

Nel 1995, Kouri, et al. (2) hanno pubblicato una ricerca in cui analizzavano, in un campione di 89 studenti universitari, le differenze tra coloro che fumavano regolarmente marijuana e coloro che la fumavano occasionalmente. I soggetti reclutati, che non differivano in modo significativo per età, sesso, razza e livello di istruzione, sono stati sottoposti a una valutazione dell'uso di marijuana e altre sostanze e della presenza di sintomi compatibili con categorie diagnostiche del DSM-III. Nessun disturbo psichiatrico mostrava un'incidenza significativamente differente tra i due gruppi in studio, eccetto i disturbi correlati a sostanze, che erano più frequenti tra i fumatori regolari. Tuttavia, nello stesso anno Grant (3) ha ottenuto risultati diversi esplorando la comorbilità tra disturbi correlati a sostanze e depressione maggiore, entrambi diagnosticati secondo i criteri del DSM-IV. I dati utilizzati nello studio provenivano dalla National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey, un'indagine su 42.862 individui di età compresa tra i 18 e i 29 anni. Da tali dati si osservava infatti che, tra i pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore, il 14,68% aveva presentato nel corso della vita sintomi compatibili con la diagnosi di disturbo correlato a *cannabis*, mentre solo il 3,54% dei soggetti non depressi aveva riportato tali sintomi. Inoltre, la dipendenza da *cannabis* presentava un'associazione con la depressione significativamente più marcata del solo abuso, suggerendo l'ipotesi di una relazione dose-risposta tra l'esposizione alla sostanza e l'insorgenza del disturbo. Troisi, et al. (4) hanno esaminato, nel 1998, una popolazione di 133 militari che usavano esclusivamente *cannabis*. Sono stati suddivisi i soggetti in tre sottogruppi sulla base del pattern d'uso riportato (uso occasionale, abuso o dipendenza) e sono stati indagati la presenza di sintomi psichiatrici servendosi dei criteri del DSM-III e di scale di valutazione per la depressione e l'ansia. I risultati hanno dimostrato che la prevalenza di disturbi quali depressione maggiore, distimia e disturbo dell'adattamento con umore depresso era significativamente maggiore nei soggetti che avevano una diagnosi di dipendenza da *cannabis* rispetto a coloro che avevano soltanto i sintomi di abuso. Tale dato era in accordo con quanto riportato da Grant. Nel 1999, Best, et al. (5) hanno presentato i ri-

sultati di una ricerca condotta su 200 tossicodipendenti in trattamento con metadone, nei quali avevano studiato la relazione tra uso di *cannabis* e alterazioni della salute mentale. Gli autori hanno individuato nel campione i consumatori giornalieri, quelli occasionali e i non consumatori di *cannabis* e ne hanno indagato le abitudini alimentari, la salute mentale e l'uso di droghe riferiti al mese precedente la valutazione. I pazienti appartenenti ai tre gruppi non differivano in modo significativo per età, dose di metadone e pattern d'uso dell'eroina, mentre mostravano importanti diversità nella frequenza dell'uso di alcool e di altre sostanze illecite. I punteggi ottenuti alle scale di valutazione di ansia e depressione variavano in modo significativo in rapporto all'entità del consumo di *cannabis*: i consumatori giornalieri riportavano, infatti, punteggi medi più elevati degli altri gruppi in entrambe le scale. Nell'ambito di una ricerca più generale su uso di sostanze illecite, psicopatologia, tratti di personalità e delinquenza, nel 2000 Milich, et al. (6) hanno riportato dati degni di nota sulla relazione tra il consumo di marijuana in giovani di 20 anni e la presenza di sintomi depressivi e ansiosi. Gli autori hanno osservato, infatti, che i consumatori regolari di *cannabis* ottenevano, alla Brief Symptom Inventory (la forma abbreviata della Symptom Checklist-90-R), punteggi di depressione e ansia significativamente più elevati rispetto ai consumatori meno frequenti e ai non consumatori. Nell'ambito di un'indagine del 2002 sulla salute mentale di 1.261 adolescenti consumatori di *cannabis*, anche Rey, et al. (7) hanno riscontrato che il punteggio ottenuto nella scala di valutazione Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) correlava in modo significativo con la frequenza d'uso di *cannabis* nel mese precedente la visita (mai, una o due volte, tre o più volte). Inoltre, la prevalenza dei soggetti depressi, valutata sulla base del punteggio CES-D e della soddisfazione dei criteri del DSM-IV, era maggiore tra coloro che avevano usato la sostanza (14% nei maschi e 18% nelle femmine) rispetto a quelli che non l'avevano mai provata (6% in entrambi i sessi). In assenza di un controllo statistico delle eventuali variabili di confondimento, tuttavia, il giudizio sull'importanza della relazione osservata non poteva essere conclusivo. Lo stesso limite ha caratterizzato il lavoro di Chen, et al. (8), pubblicato nel 2002, nel quale 6.792 soggetti di età compresa tra i 15 e i 45 anni sono stati valutati per individuare una connessione tra uso di *cannabis* e rischio di sviluppare episodi depressivi. I risultati della ricerca hanno mostrato che, tra i soggetti con diagnosi di depressione maggiore, il 9,5% aveva una storia di dipendenza da *cannabis* e il 56,8% di consumo senza dipendenza; tali percentuali scendevano rispettivamente al 4,1% e al 46,4% nei controlli sani. Inoltre, la probabilità cumulativa di sviluppare un disturbo depressivo maggiore variava in relazione al numero di volte in cui i pazienti avevano fatto uso di marijuana.

Complessivamente questi studi hanno evidenziato che l'associazione tra uso di *cannabis* e disturbi depressivi si verifica più frequentemente di quello che si attenderebbe da un'associazione di tipo casuale e che, in particolare, tale comorbilità è più evidente in soggetti che hanno un rapporto di abuso o dipendenza con la sostanza.

Studi sui comuni fattori di rischio

L'associazione tra uso problematico di *cannabis* e depressione potrebbe essere la conseguenza della presenza, nello stesso individuo, di fattori che predispongono a entrambi i disturbi. Tali fattori potrebbero essere biologici, di personalità, sociali e ambientali, o anche una combinazione di questi. Il ruolo di queste variabili può essere valutato verificando se l'associazione osservata persiste quando tali fattori "di confondimento" vengono presi in considerazione. A questo scopo, in alcuni studi trasversali è stata utilizzata l'analisi statistica multivariata.

Nel 2000, Green e Ritter (9) hanno pubblicato uno studio su 1.941 maschi adulti, nei quali hanno indagato le caratteristiche del consumo di marijuana e la presenza di sintomi depressivi, valutando anche le variabili potenzialmente confondenti. L'analisi statistica dei dati raccolti ha mostrato che i consumatori che avevano iniziato a usare la marijuana prima dei 16 anni erano significativamente più depressi dei non consumatori, mentre l'uso corrente della sostanza non aveva relazione con i sintomi psicopatologici. L'entità di tale associazione veniva ridimensionata, sebbene non annullata, dal controllo di variabili quali il livello di istruzione, lo stato coniugale, quello lavorativo e soprattutto l'uso di alcool e tabacco. L'autore ha concluso, quindi, che il consumo precoce di *cannabis* aveva un effetto significativo sullo sviluppo successivo di depressione, ma che un'ampia parte di tale effetto era ascrivibile alla presenza di quei fattori. Specificamente mirata all'esplorazione della connessione tra uso di *cannabis*, depressione e ansia è stata la ricerca condotta nel 2001 da Degenhardt, et al. (10) su dati estrapolati dall'Australian National Survey of Mental Health and Well-Being (NSMHWB). In particolare, gli autori hanno preso in considerazione la frequenza con cui i 10.641 soggetti in studio avevano usato *cannabis* nei precedenti 12 mesi e la presenza di sintomi rispondenti ai criteri del DSM-IV per i disturbi dell'umore o d'ansia nello stesso periodo. Degenhardt ha te-

nuto conto, nell'analisi statistica, di fattori di confondimento quali variabili sociodemografiche (età, sesso, istruzione, stato coniugale, lavoro), uso di altre sostanze e caratteristiche di personalità e ha trovato che la relazione scompariva dopo controllo statistico per uso di alcol, tabacco, altre droghe e per nevroticismo. Secondo l'autore, ciò suggeriva che l'associazione osservata poteva essere mediata da questi fattori.

Pertanto, l'ipotesi delle cause comuni è stata in parte supportata da questi studi. I risultati ottenuti da essi, tuttavia, sono stati messi in discussione da quelli provenienti da altre tipologie di studi.

Indagini sul rapporto di causalità cannabis-*depressione*

Gli studi longitudinali hanno consentito di saggiare i risultati ottenuti dagli studi trasversali e di superarne il limite principale, ossia l'incapacità di fornire dati certi sul rapporto temporale tra uso di *cannabis* e depressione, necessari per ipotizzare un nesso di causalità tra i due eventi. Infatti, questi studi, seguendo campioni di individui nel tempo, permettono di indagare se il consumo di *cannabis* a un dato momento sia predittivo di una successiva depressione e, viceversa, se persone depresse abbiano una maggiore probabilità di diventare consumatori di *cannabis* nel follow-up. Nello stesso tempo questo tipo di indagine controlla, attraverso l'analisi statistica multivariata, anche l'ipotesi delle cause comuni.

Uno dei primi lavori di questo tipo è stato quello pubblicato nel 2000 da McGee, et al. (1), i quali si sono serviti dei dati provenienti dal Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study (DMHDS), un'indagine sulla salute mentale, lo sviluppo e il comportamento di un ampio campione di bambini neozelandesi. Per prima cosa, l'autore ha analizzato la comorbilità tra disturbi psichiatrici e uso di *cannabis* all'età di 15, 18 e 21 anni. Tale analisi ha mostrato che l'uso di *cannabis* era significativamente più frequente tra i soggetti con disturbi mentali che tra quelli "sani", ma che, tuttavia, una relazione significativa con la depressione era presente soltanto nei ragazzi di 15 anni. Quindi, ha esplorato sia la possibilità che l'uso di *cannabis* fosse un fattore predittivo per lo sviluppo di disturbi psichici sia quella che, invece, fossero questi ultimi a predire una futura dipendenza dalla sostanza stessa. I risultati hanno mostrato che il consumo di *cannabis* a 15 e a 18 anni non si associava alla comparsa di disturbi depressivi a 18 e a 21 anni, rispettivamente. Allo stesso modo, i disturbi depressivi e ansiosi non avevano valore predittivo nei confronti dello sviluppo successivo di sintomi di dipendenza da *cannabis*. Le uniche relazioni significative, infatti, riguardavano altri disturbi quali quello della condotta, il disturbo antisociale di personalità e i disturbi correlati ad alcool.

Al contrario, Bovasso (11) ha riscontrato, in un lavoro del 2001, un'associazione degna di nota tra l'uso di *cannabis* e l'insorgenza successiva di disturbi depressivi. Egli ha selezionato due coorti di individui da un'ampia ricerca epidemiologica condotta negli USA su 1.920 soggetti, osservati a un tempo base e dopo circa 15 anni. Nella prima coorte, costituita da 849 soggetti che non mostravano inizialmente sintomi depressivi, Bovasso ha esplorato la relazione tra il consumo di *cannabis* al tempo base e la prevalenza della diagnosi di depressione al follow-up. Tra i partecipanti che avevano ricevuto la diagnosi di abuso di *cannabis* nella prima fase dello studio, il rischio di comparsa di sintomi di depressione al follow-up era significativamente maggiore rispetto ai non abusatori (*odds ratio*=4,49). La considerazione di fattori quali sesso, età, razza, *status* coniugale, livello di istruzione, reddito, eventi stressanti, patologie di interesse sia medico sia psichiatrico e disturbi correlati a sostanze non modificavano il valore dell'associazione. Inoltre, tra coloro che non avevano mostrato sintomi depressivi al follow-up, solo lo 0,9% era stato diagnosticato come abusatore di *cannabis* al tempo base contro il 3,7% dei soggetti con sintomi depressivi. L'indagine sulla seconda coorte, formata da 1.837 individui che non avevano riportato sintomi di abuso di *cannabis* al tempo base, mostrava, invece, l'assenza di qualunque relazione tra depressione e successiva diagnosi di abuso di *cannabis*.

In una ricerca pubblicata nel 2002 da Patton, et al. (12), una coorte di ragazzi è stata seguita per il periodo che andava dall'età di circa 14 anni fino a all'età di 20-21 anni. Con cadenza bimestrale, essi venivano intervistati per indagare la presenza di sintomi di depressione o ansia, la frequenza dell'eventuale uso di *cannabis* e di altre sostanze, la presenza di comportamenti antisociali. L'analisi della comorbilità tra uso di *cannabis* e depressione/ansia, effettuata sui pazienti di 20-21 anni, ha evidenziato che la prevalenza dei sintomi psichici cresceva all'aumentare della frequenza d'uso della droga, anche se il dato era significativo soltanto per le donne (19% tra le donne che non avevano mai usato *cannabis* e 68% tra quelle che la usavano giornalmente; *odds ratio*=8,6). Sempre tra le donne, l'entità del coinvolgimento nel consumo di *cannabis* durante l'adolescenza rappresentava un fattore predittivo significativo per lo sviluppo di sintomatologia depressiva nella giovane età adulta, anche quando venivano controllati i potenziali fattori di confondimento. Al contrario, il riscontro di sintomi di depressione e ansia in adolescenti non si associava a un aumento del

rischio di un consumo settimanale o giornaliero di *cannabis*.

Un'ulteriore conferma alla predittività dell'uso di *cannabis* nei confronti della depressione è venuta da uno studio del 2002 di Brook, et al. (13). Essi hanno seguito una popolazione di 736 soggetti dall'infanzia (5-6 anni) all'età adulta (27 anni), valutando la presenza di sintomi compatibili con la diagnosi di depressione maggiore secondo il DSM-IV e il consumo di marijuana e altre sostanze d'abuso. Come nello studio precedente, gli autori hanno osservato che l'uso di *cannabis* prima dei 22 anni aveva un valore predittivo nei confronti della comparsa di un disturbo depressivo maggiore tra i 22 e i 27 anni; il controllo statistico di variabili quali l'età, il sesso, l'educazione ricevuta, il reddito e i precedenti disturbi psichiatrici, non modificava il risultato. In particolare, l'analisi statistica mostrava che era l'uso di *cannabis* molto precoce, ossia prima dei 16 anni, a influenzare maggiormente la storia psichiatrica successiva.

Nell'ambito di uno studio longitudinale sulla *cannabis* e il rischio di psicosi, Arseneault, et al. (14) hanno riportato i dati concernenti la salute mentale di 759 soggetti di 26 anni in rapporto alla storia di precedente uso di *cannabis*. Da questi è emerso che coloro che avevano usato *cannabis* a partire dai 18 anni avevano una probabilità significativamente maggiore sia di riportare una sintomatologia depressiva soggettiva, sia di ricevere una diagnosi di depressione nell'età adulta.

Infine, Fergusson, et al. (15) hanno esplorato, nel 2002, un campione di 1063 soggetti nel periodo compreso tra i 14 e i 21 anni; in ciascuna fase dello studio, essi sono stati intervistati a proposito dell'uso di *cannabis* e valutati per diverse alterazioni psicopatologiche, tra cui la depressione. Gli autori hanno riscontrato, per prima cosa, che l'entità dell'uso di *cannabis* in un determinato anno correlava statisticamente con la comparsa di sintomatologia depressiva nello stesso periodo. Inoltre, esisteva un'associazione marcatamente significativa tra la frequenza d'uso della droga e la prevalenza dei disturbi depressivi nell'intervallo complessivo di osservazione. L'inclusione di fattori confondenti (eventi stressanti, contesto sociale deviante, abuso di alcool, età di abbandono della scuola e della casa familiare) nell'analisi statistica diminuiva ma non eliminava la correlazione evidenziata (*odds ratio* dei consumatori di *cannabis* rispetto ai non consumatori=1,7).

In sintesi, dagli studi longitudinali è evidente che il frequente uso di *cannabis* aumenta il rischio di depressione durante il follow-up e che questa relazione è parzialmente ma non completamente spiegata da variabili di confondimento. Viceversa, l'ipotesi di *self-medication* non ha trovato alcun supporto.

Studi sui gemelli

È noto che una possibile spiegazione dell'associazione osservata tra consumo/dipendenza da *cannabis* e depressione è che essa sia sostenuta da comuni fattori di rischio. Questi comuni fattori potrebbero anche essere genetici. Tale ipotesi è stata formulata a seguito di studi su gemelli che hanno indicato che esiste un'ereditabilità da moderata ad alta sia per uso-dipendenza da *cannabis* sia per predisposizione alla depressione. In particolare, le stime di ereditabilità di dipendenza da *cannabis* variano dal 45% al 62% (16-18) e una recente metanalisi di studi su gemelli ha suggerito che il 37% della suscettibilità alla depressione maggiore è dovuta a fattori ereditari (19). Uno studio su gemelli condotto da Fu, et al. (20) ha esaminato il contributo di fattori genetici associati al disturbo di personalità antisociale alla comorbilità tra depressione maggiore e dipendenza da marijuana. Da questo studio è emerso che il 62% della correlazione genetica tra depressione maggiore e dipendenza da marijuana poteva essere spiegato da un assetto genico predisponente allo sviluppo di disturbo di personalità antisociale.

Nel 2004, Lynskey, et al. (21) hanno pubblicato i risultati di un'indagine trasversale che ha valutato più direttamente se fattori genetici potessero spiegare l'associazione osservata tra depressione maggiore e consumo/dipendenza da marijuana. Per testare questa ipotesi gli autori hanno esaminato tre gruppi di gemelli maschi della popolazione generale: 277 coppie erano discordanti per la presenza, in anamnesi, di sintomi di dipendenza da *cannabis*, 311 per l'età di inizio del consumo della sostanza, 156 per la precocità della diagnosi di disturbo depressivo maggiore. Una prima analisi ha mostrato che, nell'ambito delle coppie di gemelli dizigoti con depressione maggiore, il numero di coloro che erano stati dipendenti da *cannabis* era significativamente superiore a quello dei fratelli senza dipendenza (*odds ratio*=3,40). Tale relazione, che non era invece significativa per i gemelli monozigoti, non veniva annullata dal controllo di variabili come la presenza di altri disturbi psichiatrici, l'uso precoce di tabacco e alcol, la storia di abusi sessuali infantili. Similmente, l'inizio precoce del consumo di *cannabis* (prima dei 17 anni) si associava in modo significativo alla diagnosi di depressione maggiore (69% dei consumatori precoci e 49% dei loro gemelli non consumatori; *odds ratio*=1,69) soltanto nei gemelli dizigoti. In questo caso, però, il controllo dei fattori di confondimento annullava la significatività di tale associazione. Infine, gli autori hanno osservato che, sempre tra i dizigoti, la prevalenza della dipendenza da *cannabis* era nettamente superiore nei soggetti con diagnosi di depressione maggiore a esordio precoce che nei loro

gemelli (*odds ratio*=9,50). I risultati ottenuti hanno portato Lynskey (21) a concludere che la comorbilità tra dipendenza da *cannabis* e depressione maggiore è dovuta in parte a condivise vulnerabilità genetiche e ambientali che predispongono a entrambi gli esiti.

Quanto osservato in questo studio, però, potrebbe anche essere interpretato diversamente. È vero, infatti, che la dipendenza da *cannabis* non si associava a un elevato rischio di depressione maggiore nei gemelli monozigoti e che, quindi, in presenza di un identico assetto genico, la *cannabis* non sembra determinare un rischio più elevato di depressione. Tuttavia, ciò non esclude un possibile ruolo della *cannabis* nel promuovere l'insorgenza di disturbi depressivi, ma sottolinea la necessità della presenza di fattori genetici predisponenti affinché ciò accada.

Tabella. Riepilogo dei principali studi epidemiologici sulla relazione tra uso di *cannabis* e depressione

STUDIO	SOGGETTI	MISURE DI DEPRESSIONE	TIPOLOGIA DI STUDIO	PRINCIPALI RISULTATI
Kouri (2)	89 studenti universitari: 45 consumatori abituali di marijuana paragonati a 44 consumatori occasionali	*Rand Mental Health Inventory* Intervista clinica strutturata (DSM-III-R) (SCID)	Trasversale	Nessuna differenza nella frequenza di disturbi psichiatrici tra i due gruppi eccetto per l'abuso e dipendenza da sostanze, maggiore nei consumatori
Grant (3)	*National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey*: 42.862 individui di età compresa tra 18 e 29 anni	AUDADIS (Intervista psichiatrica strutturata con domande basate sui criteri del DSM-IV per disturbi correlati a sostanze e depressione maggiore)	Trasversale	Prevalenza *lifetime* di sintomi compatibili con una diagnosi di abuso o dipendenza da *cannabis*: 14,68% nei soggetti affetti da depressione maggiore rispetto al 3,54% dei soggetti non depressi (OR=4,70)
Troisi (4)	133 militari di leva	Intervista clinica strutturata (DSM-III-R) (SCID) *Beck Depression Inventory* (BDI)	Trasversale	Prevalenza di disturbi depressivi e gravità dei sintomi significativamente correlate al pattern d'uso di *cannabis*
Best (5)	200 tossicodipendenti in trattamento con metadone, suddivisi in tre gruppi in base alla frequenza di uso di *cannabis*	*Brief Symptom Inventory* (BSI)	Trasversale	Punteggi medi più elevati delle misure di depressione nei consumatori quotidiani di *cannabis* rispetto ai consumatori occasionali e ai non consumatori
Milich (6)	1.002 giovani (età media=20 anni)	*Brief Symptom Inventory* (BSI)	Trasversale	Punteggi di depressione e ansia più elevati nei consumatori regolari di *cannabis* rispetto agli occasionali e ai non consumatori
McGee (1)	*Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study:* 1.037 soggetti valutati dalla nascita fino a 26 anni	*Diagnostic Interview Schedule* (DSM-III-R) (DIS)	Longitudinale	Consumo di *cannabis* a 15 e 18 anni non associato alla comparsa di disturbi depressivi rispettivamente a 18 e 21 anni
Green (9)	1.941 maschi adulti	*Center for Epidemiological Studies Depression* (CES-D)	Trasversale	Associazione significativa tra uso di marijuana prima dei 16 anni e depressione, ridimensionata dal controllo per alcune variabili
Degenhardt (10)	*Australian National Survey of Mental Health and Well-Being*: 10.641 soggetti	Intervista clinica non strutturata (DSM-IV)	Trasversale	Prevalenza dei disturbi affettivi che aumenta in rapporto all'entità del consumo di *cannabis*. Associazione non persistente dopo controllo per fattori di confondimento

(segue Tabella 1)

(segue Tabella 1)

STUDIO	SOGGETTI	MISURE DI DEPRESSIONE	TIPOLOGIA DI STUDIO	PRINCIPALI RISULTATI
Bovasso (11)	*Baltimore Epidemiologic Catchment Area*: 1.920 partecipanti	*Diagnostic Interview Schedule* (DSM-III-R) (DIS)	Longitudinale	Probabilità di avere sintomi depressivi al follow-up 4 volte maggiore nei soggetti con abuso di *cannabis* al tempo base rispetto ai non abusatori
Rey (7)	*National Survey of Mental Health and Well-Being*: 1.490 adolescenti australiani (13-17 anni)	*Center for Epidemiological Studies Depression* (CES-D)	Trasversale	Punteggio CES-D correlato in modo significativo alla frequenza d'uso di *cannabis* nel mese precedente e prevalenza di depressione maggiore tra i consumatori rispetto ai non consumatori (OR=3,14)
Chen (8)	*US National Comorbidity Survey*: 6.792 partecipanti (15-45 anni)	*Composite International Diagnostic Interview* (UM-CIDI) (DSM-III-R)	Trasversale	Storia di dipendenza da *cannabis* e consumo: 9,5% e 56,8% dei soggetti depressi rispetto al 4,1% e 46,4% dei controlli sani
Patton (12)	1.601 studenti di 14-15 anni seguiti per 7 anni	*Clinical Interview Schedule* (CIS-R)	Longitudinale	Uso quotidiano di *cannabis* nelle donne predittivo di un aumento di 4 volte della probabilità di successiva depressione, mentre uso settimanale di un aumento di 2 volte
Brook (13)	736 soggetti seguiti dai 5-6 anni ai 27 anni	*University of Michigan Composite International Diagnostic Interview* (DSM-IV)	Longitudinale	Uso di *cannabis* prima dei 22 anni predittivo della comparsa di disturbo depressivo maggiore tra i 22 e i 27 anni
Fergusson (15)	1.265 bambini neozelandesi seguiti dai 14 ai 21 anni	*Composite International Diagnostic Interview* (DSM-IV) (CIDI)	Longitudinale	Associazione significativa tra frequenza d'uso di *cannabis* e prevalenza di disturbi depressivi nell'intervallo di osservazione
Lynskey (21)	277 coppie di gemelli discordanti per dipendenza da *cannabis* e 311 coppie discordanti per inizio precoce di uso di *cannabis*	Intervista diagnostica strutturata per studi genetici sull'alcolismo adattata ai criteri del DSM-IV per la depressione maggiore	Trasversale	Dipendenza da *cannabis* associata con elevato rischio di depressione maggiore nei dizigoti ma non nei monozigoti; inizio precoce del consumo associato significativamente a depressione maggiore solo nei dizigoti

STUDI NEUROBIOLOGICI

Accanto agli studi clinici, i cui principali risultati sono riassunti nella **Tabella 1**, un importante contributo allo studio della relazione tra consumo di *cannabis* e depressione può derivare dagli studi neurobiologici. Essi, benché siano il risultato di studi condotti su animali e quindi non direttamente estendibili all'uomo, forniscono rilevanti informazioni su se e come il tetraidrocannabinolo possa modificare l'attività di diversi sistemi di neurotrasmissione. Nel 2005, Hill, et al. (22) hanno esaminato gli effetti della somministrazione prolungata di cannabinoidi esogeni sulla responsività dei recettori per la serotonina 5HT1A e 5HT2A, che sono stati implicati nella depressione. Tale studio ha evidenziato che il trattamento cronico con cannabinoidi può indurre *up-regulation* l'attività dei recettori 5HT2A e contemporaneamente *down-regulation* quella dei 5HT1A. Gli autori, osservando che questi effetti sono sovrapponibili a quello che a volte si verifica nella depressione, concludono che ciò potrebbe almeno in parte spiegare la relazione tra consumo eccessivo di *cannabis* e comparsa di disturbi dell'umore.

Uno studio epidemiologico che ha fornito evidenze sull'azione della *cannabis* a livello cerebrale è stato quello condotto nel 2004 da Gray, et al. (23,24), i quali hanno valutato se l'esposizione prenatale alla marijuana si associasse a depressione in bambini di 10 anni. I dati sono stati ottenuti da un follow-up a 10 anni di 763 figli di donne che riportavano, durante il primo trimestre di gravidanza, un moderato uso di marijuana, che si riduceva al terzo trimestre. La depressione nei bambini è stata misurata con la Child's Depression Inventory (CDI). L'analisi statistica, che ha testato i possibili effetti trimestre-specifici della marijuana sul punteggio totale della CDI tenendo conto di possibili fattori di confondimento (tra i quali ambiente domestico, fattori sociodemografici e caratteristiche psicologiche materne), ha mostrato che l'esposizione pre-

natale alla marijuana era significativamente associata ad aumentati punteggi nella CDI per ogni trimestre. I risultati, evidenziando le possibili conseguenze dell'esposizione prenatale alla marijuana sulla sintomatologia depressiva dei bambini, supportano quindi l'ipotesi di una relazione neurobiologica tra *cannabis* e depressione.

Infine, c'è un ultimo dato che sosterrebbe l'ipotesi di un effetto diretto della *cannabis* sull'insorgenza della depressione: questo coinvolge il sistema endogeno dei cannabinoidi. Il sistema endocannabinoide è un sistema neuromodulatorio che sembra essere coinvolto nella regolazione del comportamento emozionale e che potrebbe, quindi, giocare un ruolo funzionale nelle manifestazioni di vari disturbi affettivi, tra i quali soprattutto la depressione maggiore. A questo proposito, studi su modelli animali hanno messo in evidenza che il blocco farmacologico o genetico del recettore cannabinoide CB_1 induce uno stato fenotipico che è paragonabile alla depressione melanconica, comprendendo sintomi quali ridotto apporto di cibo, ansia montante, aumentata vigilanza, insonnia, difficoltà a estinguere ricordi spiacevoli e, infine, ipersensibilità allo stress (25). Dal momento che questi recettori sono responsivi al principale costituente psicoattivo della *cannabis*, il Δ^9-THC, è ipotizzabile che il consumo cronico di questa sostanza possa associarsi a cambiamenti nell'attività del sistema cannabinoide. In particolare, tali modificazioni potrebbero essere rappresentate da una *down-regulation* dei recettori che si tradurrebbe in una loro ipoattività. Questa condizione, se avesse nell'uomo le implicazioni osservate nei modelli animali suddetti, potrebbe spiegare la presunta relazione tra uso di *cannabis* e sviluppo di depressione.

CONCLUSIONI

Le indagini che hanno valutato la comorbilità tra consumo di *cannabis* e depressione hanno riscontrato che la frequenza con cui i due eventi si verificano insieme eccede quanto si attenderebbe dal caso. Un elevato livello di associazione, inoltre, è riscontrabile unicamente in coloro che usano la sostanza frequentemente o che ne sono dipendenti. Le ragioni di questa comorbilità sono, tuttavia, poco chiare.

L'ipotesi dei comuni fattori di rischio è stata esplorata da studi che, utilizzando l'analisi statistica multivariata, hanno valutato l'influenza di condivisi fattori predisponenti sulla relazione osservata. Da queste indagini è emerso che, quando si tenevano in considerazione variabili quali, per esempio, l'uso di altre sostanze, le caratteristiche di personalità o lo stato lavorativo, l'associazione si riduceva o scompariva del tutto. Inoltre, indagini su gemelli, condotte allo scopo di esaminare specificamente il ruolo di fattori genetici nel determinare la comorbilità evidenziata, hanno trovato che essa deriva almeno in parte da condivise vulnerabilità genetiche e ambientali. Complessivamente, da queste ricerche risulta evidente che esistono diversi fattori in grado di dare un contributo rilevante alla relazione tra i due eventi, ma sembra che questi non siano, da soli, sufficienti a giustificarla. A questo proposito, nel 2004 MacLeod, et al. (26) hanno pubblicato una metanalisi in cui ipotizzavano che anche negli studi in cui l'associazione non era spiegata unicamente da fattori di rischio comuni, potevano essere state trascurate delle variabili: secondo gli autori, cioè, la relazione tra uso di *cannabis* e depressione sarebbe da attribuirsi sempre a sovrapposte eziologie. Un gruppo di studiosi spagnoli (27) ha criticato questa posizione, ritenendo che l'attenuazione del livello di associazione dopo controllo per fattori condivisi non può essere interpretata come la prova che il legame sia completamente spiegato da variabili residue.

La causalità della relazione è stata esaminata, invece, da indagini longitudinali che, analizzando la sequenza temporale tra consumo di *cannabis* e depressione, hanno trovato che è il consumo di *cannabis* a essere predittivo di una successiva depressione e non viceversa. L'ipotesi di automedicazione non ha, quindi, trovato supporto in questi studi. I risultati ottenuti, invece, suggeriscono che la *cannabis* possa avere un ruolo causale nella depressione. Da alcuni studi su modelli animali, inoltre, sembra emergere la possibilità che questo legame sia di tipo neurobiologico. Tale ipotesi, per quanto affascinante, ha ancora poche evidenze che la supportino.

Nell'insieme, quindi, la letteratura attuale fornisce un'evidenza mista. Non è ancora chiaro, infatti, se la *cannabis* possa essere realmente un fattore di rischio per l'insorgenza di depressione o se l'associazione osservata sia unicamente il risultato di comuni fattori genetici e ambientali.

BIBLIOGRAFIA

1. McGee R, Williams S, Poulton R, Moffitt T: A longitudinal study of cannabis use and mental health from adolescence to early adulthood. Addiction, 2000, 95, 491-503.
2. Kouri E, Harrison GP Jr, Yurgelun-Todd D, Gruber S: Attributes of heavy vs. occasional marijuana smokers in a college population. Biological Psychiatry, 1995, 38, 475-481.
3. Grant BF: Comorbidity between DSM-IV drug use disorders and major depression: results of a national survey of adults. Journal of Substance Abuse, 1995, 7, 481-497.
4. Troisi A, Pasini A, Saracco M, Spalletta G: Psychiatric symptoms

in male cannabis users not using other illicit drugs. Addiction, 1998, 93, 487-492.
5. Best D, Gossop M, Greenwood J, Marsden J, Lehmann P, Strang J: Cannabis use in relation to illicit drug use and health problems among opiate misusers in treatment. Drug and Alcohol Review, 1999, 18, 31-38.
6. Milich R, Lynam D, Zimmerman R, Logan TK, Martin C, Leukefeld C, et al.: Differences in young adult psychopathology among drug abstainers, experimenters, and frequent users. Journal of Substance Abuse, 2000, 11, 69-88.
7. Rey JM, Sawyer MG, Raphael B, Patton GC, Lynskey M: Mental health of teenagers who use cannabis. British Journal of Psychiatry, 2002, 180, 216-221.
8. Chen C, Wagner FA, Anthony JC: Marijuana use and the risk of major depressive episode. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 2002, 37, 199-206.
9. Green BE, Ritter C: Marijuana use and depression. Journal of Health and Social Behavior, 2000, 41, 40-49.
10. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M: The relationship between cannabis use, depression and anxiety among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 2001, 36, 219-227.
11. Bovasso GB: Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms. American Journal of Psychiatry, 2001, 158, 2033-2037.
12. Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W: Cannabis use and mental health in young people: cohort study. British Medical Journal, 2002, 325, 1195-1198.
13. Brook DW, Brook JS, Zhang C, Cohen P, Whiteman M: Drug use and the risk of major depressive disorder, alcohol dependence, and substance use disorders. Archives of General Psychiatry, 2002, 59, 1039-1044.
14. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE: Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. British Medical Journal, 2002, 325, 1212-1213.
15. Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell N: Cannabis use and psychosocial adjustment in adolescence and young adulthood. Addiction 2002, 97, 1123-1135.
16. Kendler KS, Prescott CA: Cannabis use, abuse, and dependence in a population-based sample of female twins. American Journal of Psychiatry, 1998, 155, 1016-1022.
17. Kendler K, Karkowsky L, Neale M, Precott C: Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse and dependence in a US population-based sample of male twins. Archives of General Psychiatry, 2000, 57, 261-269.
18. Lynskey MT, Heath AC, Nelson EC: Genetic and environmental contributions to cannabis dependence in a national young adult twin sample. Psychological Medicine, 2002, 32, 195-207.
19. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS: Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. American Journal of Psychiatry, 2000, 157, 1552-1562.
20. Fu Q, Heath AC, Bucholz KK, Nelson E, Goldberg J, Lyons MJ, et al.: Shared genetic risk of major depression, alcohol dependence, and marijuana dependence. Archives of General Psychiatry, 2002, 59, 1125-1132.
21. Lynskey MT, Glowinski AL, Todorov AA, Bucholz KK, Madden PAF, Nelson EC, et al.: Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. Archives of General Psychiatry, 2004, 61, 1026-1032.
22. Hill MN, Sun JC, Tse MT, Gorzalka BB: Altered responsiveness of serotonin receptor subtypes following long-term cannabinoid treatment. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2005, 21, 1-10.
23. Gray K, Richardson GA, Day NL: Prenatal marijuana use and child depression at age ten. Neurotoxicology and Teratology, 1997, 19, 245.
24. Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD, Day NL: Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. Neurotoxicology and Teratology, 2004, 26, 521-532.
25. Hill MN, Gorzalka BB: Is there a role for the endocannabinoid system in the etiology and treatment of melancholic depression? Behavioural Pharmacology, 2005, 16, 333-352.
26. MacLeod J, Oakes R, Copello A, Crome I, Hickman M, Oppenkowski T, Stokes-Lampard H, Smith GD: Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population studies. The Lancet, 2004, 363, 1579-1588.
27. De Irala J, Ruiz-Canela M, Martinez-Gonzalez MA: Causal relationship between cannabis use and psychotic symptoms or depression. Should we wait and see? A public health perspective. Medical Science Monitor, 2005, 11, RA355-RA358.