

„Legalizować czy nie?” – analiza związku pomiędzy stosowaniem kanabinoli a częstością występowania i obrazem klinicznym zaburzeń psychiatrycznych

“To legalize or not to legalize?” – analysis of association between cannabis use and psychosis frequency and clinical manifestation

Correspondence to: Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrycznych Katedry Psychiatrii UM w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź
Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Związek pomiędzy zażywaniem kanabinoli a występowaniem zaburzeń psychiatrycznych jest opisywany od dawna. Udowodniono między innymi, że kanabinoły mogą wywoływać przemijające objawy pozytywne, negatywne i poznawcze psychozy u zdrowych osób oraz zaostrzać objawy lub powodować ich nawrót w przebiegu wcześniej rozpoznanych zaburzeń psychiatrycznych. Jednak nadal niewiele wiadomo o mechanizmach, które powodują powstawanie tych symptomów. Zgodnie z najnowszymi doniesieniami mogą one angażować układy dopaminergiczny, GABA-ergiczny i glutaminergiczny. Ponieważ tylko u części osób zażywających kanabinoły rozwijają się objawy psychiatryczne, prawdopodobnie substancje te nie stanowią głównego czynnika sprawczego psychozy, lecz mogą stanowić ważny czynnik ryzyka, który przyczynia się do manifestacji jej objawów. Takie wskaźniki, jak dawka, długość stosowania oraz wiek pierwszego kontaktu z kanabinolami, stanowią uznane czynniki modyfikujące przebieg psychozy, jakkolwiek mechanizm tego zjawiska pozostaje w dużym stopniu niejasny. W ostatnim czasie coraz szersze uznanie zyskują nowe hipotezy, zakładające możliwy wpływ kanabinoli na rozwój centralnego układu nerwowego. Istnieją dowody na to, że endogenne układy kanabinoidalne mogą odgrywać istotną rolę w takich procesach, jak neurogeneza, różnicowanie, dojrzewanie i migracja neuronów, wydłużanie aksonów oraz formowanie struktur gleju. Zażywanie kanabinoidów egzogennych, zaburzając działanie układu endokannabinoidalnego oraz zakłócając procesy neurorozwojowe, może stanowić mechanizm, poprzez który ekspozycja na działanie tych substancji w okresie adolescencji zwiększa ryzyko rozwoju schizofrenii lub innych utrwalonych zaburzeń psychiatrycznych.

Słowa kluczowe: kanabinoły, tetrahydrokanabinol (THC), zaburzenia psychiatryczne, schizofrenia, czynnik ryzyka

Summary

The association between cannabis use and psychotic disorders has long been recognized. Among others, it is evidenced that cannabinoids can produce transient positive, negative and cognitive psychotic symptoms in healthy individuals and exacerbate symptoms and trigger relapse on the course of established psychotic disorder. But until recently, little was known about the mechanism, by which these effects are caused. According to the newest research, the mechanism may involve dopamine, GABA or glutamate neurotransmission. As only a small proportion of total population exposed to cannabinoids develops psychotic disorders, it is likely that cannabinoids are not the main causative factor of psychosis but may play a role of significant risk factor that contributes to psychosis manifestation. Such parameters as dose, duration and the age of first exposure to cannabinoids are well established modifying factors of psychosis course, however the mechanisms of this association are still mostly unknown. Recently, more and more attention has been given to the novel hypotheses including the role of cannabinoids on neurodevelopment of central nervous system. It is proved that endocannabinoids may play an important role in such processes as neurogenesis, neural specification, neural maturation, neuronal migration, axonal elongation, and glia formation. Use of exogenous cannabinoids, by disrupting the endocannabinoid system and interfering with neurodevelopmental processes, may provide a mechanism by which exposure to cannabinoids during adolescence may.

Key words: cannabinoids, tetrahydrocannabinol (THC), psychotic disorders, schizophrenia, risk factor

WSTĘP

Kanabinoles są najczęściej używanymi nielegalnymi substancjami psychoaktywnymi w większości krajów europejskich i USA – do kontaktu z nimi przyznaje się ponad 17% szesnastolatków⁽¹⁾. Według danych z krajów anglojęzycznych około 20% młodych ludzi potwierdza, iż ma kontakt z tym narkotykiem nie rzadziej niż 1 raz w tygodniu^(2,3).

Wobec tak dużego rozpowszechnienia zażywania tej substancji w populacji celowe wydaje się określenie możliwego związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem kanabinoli a występowaniem poważnych zaburzeń psychicznych, w tym schizofrenii.

Celem tej pracy jest zebranie i podsumowanie dostępnych doniesień dotyczących możliwego działania psychozotwórczego THC (tetrahydrokanabinol), mechanizmów zaangażowanych w powstawanie obrazu zaburzeń psychotycznych oraz przyczyn powstawania utrwalaonych zaburzeń psychicznych pod wpływem zażywania tej grupy substancji psychoaktywnych.

OBRAZ PSYCHOZY POKANABINOIDALNEJ – DONIESIENIA Z BADAŃ OBSERWACYJNYCH I EKSPERYMENTALNYCH

Dane potwierdzające możliwy związek pomiędzy zażywaniem kanabinoli a występowaniem zaburzeń psychotycznych pochodzą z różnych, niezależnych źródeł – od opisów przypadków i badań sondażowych, przez informacje pochodzące ze studiów epidemiologicznych i farmakokinetycznych, po specjalnie zaprojektowane duże badania kohortowe.

Choć możliwości wnioskowania na podstawie wyników opisów przypadków czy badań sondażowych, przeprowadzonych na mało licznych populacjach są ograniczone, pozwoliły one stosunkowo dokładnie opisać spektrum możliwych ostrych objawów psychotycznych występujących w fazie intoksykacji. Wśród najczęściej charakteryzowanych objawów psychopatologicznych wymienia się: depersonalizację i derealizację, idee odniesienia, pustkę w głowie, natłok myśli, dezorganizację myślenia, urojenia prześladowcze i wielkościowe, halucynacje wzrokowe i słuchowe, zaburzenia uwagi i pamięci – często z towarzyszącymi objawami afektywnymi pod postacią niepokoju, pobudzenia psychoruchowego, napadów lęku panicznego⁽⁴⁾. W zależności od stopnia intensywności zażywania kanabinoli częstość występowania tych objawów waha się od 12,4 do 80%⁽⁵⁾. Wstępne dane pochodzące z badań obserwacyjnych wyraźnie sugerują, że ich charakterystyka pozostaje w wyraźnej zależności od dawki zastosowanego narkotyku. W większości przypadków powyższe symptomy są przemijające i zwykle ustępują w ciągu minut lub godzin. Reakcje przedłużone lub o szczególnie silnym nasileniu na ogół występują u osób z wcześniej stwierdzonymi zaburzeniami psychicznymi, takimi jak zaburzenia osobowości czy schizofrenia^(6,7).

Interesujące dane dotyczące potencjalnych działań psychozotwórczych kanabinoli pochodzą z kontrolowanych badań eksperymentalnych lub z zastosowaniem syntetycznych pochodnych THC, takich jak nabilon (Δ^9 -THC) i lewonantradol.

Zastosowanie lecznicze tych substancji (m.in. w terapii zespołów bólowych, spastyczności w przebiegu SM czy nudności w trakcie chemioterapii) może wywołać liczne psychopatologiczne działania niepożądane, wśród których należy wymienić: niepokój, paranoję, amnezję, zmniejszenie kontroli nad zachowaniem, zaburzenia myślenia, depersonalizację, derealizację, dysocjację, dysforyę, zaburzenia koncentracji i percepcji zmysłowej^(8,9). Podobnie jak w przypadku stosowania naturalnych substancji kanabinoidalnych nasilenie ww. objawów pozostaje w ścisłej korelacji ze zwiększaniem lub powtarzaniem dawek leku.

Eksperymentalne kontrolowane podawanie wziewnych lub doustnych dawek Δ^9 -THC zdrowym ochotnikom wywołuje powtarzalne w kolejnych badaniach objawy o charakterze zaburzeń struktury i treści myślenia, postrzegania i funkcji poznawczych – z towarzyszącymi objawami emocjonalnymi, głównie o charakterze lęku i wahań nastroju⁽¹⁰⁻¹²⁾.

W pierwszym randomizowanym badaniu kontrolnym, przeprowadzonym na grupie 22 zdrowych ochotników, u których w uprzednim badaniu klinicznym wykluczono obecność zaburzeń i chorób psychicznych, po podaniu Δ^9 -THC obserwowano występowanie przemijających objawów pozytywnych, negatywnych oraz zaburzeń funkcji poznawczych (głównie w zakresie deficytów pamięci operacyjnej, odtwarzania słów, uwagi, kontroli wykonawczej)⁽¹³⁾.

ZWIĄZEK MIĘDZY ZAŻYWANIEM KANABINOLI A WYSTĘPOWANIEM ZABURZEŃ PSYCHOTYCZNYCH – PRZEGLĄD WYNIKÓW RANDOMIZOWANYCH BADAŃ KONTROLNYCH

Dotychczas najbardziej wiarygodnym źródłem wiedzy na temat możliwego wpływu kanabinoli na wzrost częstości występowania utrwalaonych zaburzeń psychotycznych w populacji są duże randomizowane badania epidemiologiczne.

A) W badaniu Andréasson i wsp.⁽¹⁴⁾, przeprowadzonym w latach 1969-1970 na grupie ponad 50 tysięcy szwedzkich poborowych, oceniano zależność pomiędzy przyjmowaniem kanabinoli w wieku 18 lat a postawieniem diagnozy schizofrenii w ciągu kolejnych 15 lat obserwacji. Wykazano, że intensywne zażywanie tej substancji (szacowane jako ponad 50-krotne użycie w ciągu całego życia) wiązało się z niemal sześciokrotnie wyższą częstością rozpoznania schizofrenii w tym okresie w porównaniu z grupą kontrolną. Uwzględnienie innych potencjalnych czynników ryzyka rozwoju choroby w badanej grupie pozwoliło ostatecznie ustalić wskaźnik ilorazu szans (*odds ratio*, OR) na poziomie 2,3.

B) Rozwinięcie i reanalizę powyższych wyników stanowiło badanie grupy Zammita i wsp.⁽¹⁵⁾, które, wydłużając okres obserwacji do 27 lat i rozszerzając analizę danych o liczne niezależne czynniki ryzyka (w tym: niskie IQ, środowisko wielkomiejskie, zażywanie nikotyny lub innych stymulantów, słabe funkcjonowanie społeczne), potwierdziło, iż wskaźnik ilorazu szans jest istotny statystycznie i utrzymuje się na poziomie OR=1,2. Aby zwiększyć wiarygodność badania i wyeli-

minować uczestników, u których stosowanie kanabinoli mogło stanowić formę samoleczenia wczesnych faz choroby lub poprzedzających postawienie diagnozy zaburzeń emocjonalnych, w drugim etapie wyłączono z badania wszystkie osoby, które rozwinęły obraz schizofrenii w ciągu 5 lat od poboru – nadal uzyskując istotne statystycznie wyniki, potwierdzające zależność pomiędzy zażywaniem THC a rozwojem choroby.

C) W Nowej Zelandii grupa Arseneaulta i wsp.⁽¹⁶⁾ przeprowadziła badanie analizujące zależność pomiędzy zażywaniem kanabinoli w okresie adolescencji a zdiagnozowaniem psychozy w wieku dorosłym. Populacja 1037 osób, urodzonych w latach 1972-1973, była oceniana pod względem obecności objawów psychotycznych w wieku 11 lat oraz pod kątem zażywania kanabinoli w wieku 15 i 18 lat (*self-report*). Finalnym etapem badania była ocena kliniczna stanu psychicznego uczestników w wieku 26 lat. W porównaniu z osobami, które negowały kontakt z kanabinolami w wieku 15 i 18 lat, zażywający mieli wyraźnie wyższe prawdopodobieństwo rozwoju psychozy w wieku 26 lat – nawet po wyeliminowaniu z analizy osób z objawami psychotycznymi, poprzedzającymi początek zażywania THC. W grupie osób 15-letnich zażywających kanabinole ryzyko rozwoju zaburzeń psychotycznych w wieku 26 lat było 3,1 razy większe (OR=3,1). Wykazano także związek pomiędzy prawdopodobieństwem rozwoju psychozy a wiekiem pierwszego kontaktu z narkotykiem – im wcześniejszy kontakt, tym wyższe ryzyko – oraz wzrost ryzyka rozwoju choroby u osób predysponowanych, relacjonujących objawy psychotyczne w wieku 11 lat.

D) W innym nowozelandzkim badaniu, przeprowadzonym na populacji urodzeniowej, oceniano współistnienie cech uzależnienia od kanabinoli i objawów psychotycznych w wieku 18 i 21 lat, uzyskując dodatnią korelację pomiędzy tymi parametrami⁽¹⁷⁾. Szacowany wzrost ryzyka rozwoju psychozy w tych grupach wynosił odpowiednio 3,7 razy – dla uzależnionych w wieku 18 lat, i 2,3 razy – w wieku 21 lat.

E) W izraelskim badaniu Weisera⁽¹⁸⁾ wykazano dodatnią korelację pomiędzy potwierdzonym zażywaniem kanabinoli wśród poborowych a wystąpieniem schizofrenii w ciągu 4-15 lat od początku obserwacji (OR=2,0).

F) Badanie NEMESIS⁽¹⁹⁾ na podstawie analizy 4045 pacjentów – ocenianych klinicznie w momencie rekrutacji do badania, po roku i po 3 latach pod kątem występowania objawów psychotycznych – wykazało, że uczestnicy wyjściowo zażywający kanabinole mieli 3 razy wyższe ryzyko rozwoju objawów psychotycznych w kolejnych ocenach stanu klinicznego. Najwyższe ryzyko było związane z grupą pacjentów, wśród których intensywność kontaktu z narkotykami była największa – wskaźnik OR w tej grupie wynosił 6,8. Pacjenci, którzy w momencie rekrutacji do badania prezentowali objawy psychotyczne, mieli wyższe ryzyko rozwoju schizofrenii, jeżeli zażywali kanabinole, w porównaniu z grupą, która negowała kontakt z THC. W badaniu oszacowano, że udział kanabinoli w rozwoju psychozy wynosi 13% dla objawów psychotycznych i 50% dla zaburzeń psychotycznych wymagających leczenia psychiatrycznego.

G) W swoim badaniu Henquet i wsp.⁽²⁰⁾ wykazali zależny od dawki wzrost ryzyka rozwoju psychozy w grupie adolescentów

i młodych dorosłych zażywających kanabinole. Dodatkowo interesującą obserwacją był fakt, iż w grupie obciążonej większym ryzykiem rozwoju psychozy zażywanie kanabinoli nie było częstsze niż w populacji bez takich predyspozycji.

H) Ostatnie zestawienie wyników badań oceniających możliwe konsekwencje kliniczne zażywania kanabinoli⁽²¹⁾ wykazało, że ryzyko rozwoju psychozy u osób, które kiedykolwiek zażywały kanabinole, jest około 40% wyższe (OR=1,41) w porównaniu z grupą, która nigdy nie miała kontaktu z SPA. Ryzyko rozwoju psychozy jest wprost proporcjonalne do intensywności zażywania THC. Autorzy oszacowali, że kanabinole mogą być odpowiedzialne za rozwój od 8 do 14% przypadków schizofrenii.

HIPOTETYCZNE MECHANIZMY PSYCHOZOTWÓRCZE KANABINOLI

Pomimo licznych danych potwierdzających potencjał psychozotwórczy kanabinoli nadal niejasny pozostaje mechanizm patofizjologiczny odpowiedzialny za występowanie tych objawów. Efekt działania THC jest mediowany przez receptory CB₁R, które występują w największym stężeniu na neuronach struktur mózdzku i kory mózgowej – m.in. regionów czołowych, zwojów podstawy, hipokampa, przedniego zakrętu obręczy. Są to obszary mózgowia o udowodnionym udziale w powstawaniu obrazu klinicznego psychozy. Pierwotnym efektem działania kanabinoli jest modulowanie uwalniania neurotransmiterów poprzez aktywację presynaptycznych receptorów CB₁R⁽²²⁾. Przemijające objawy psychotyczne, rozwijające się pod wpływem działania kanabinoli, mogą powstawać w wyniku kilku alternatywnych mechanizmów, obejmujących różne szlaki neurotransmisji.

DA

Wzajemne powiązania układów dopaminergicznego i kanabinoidalnego mogą stanowić główny mechanizm patogenetyczny odpowiedzialny za rozwój psychozy schizofrenopodobnej pod wpływem działania SPA aktywujących receptory CB₁R. Za powiązaniem funkcjonalnym powyższych układów przemawia koekspresja receptorów CB₁R i D₂ stwierdzana w tych samych regionach mózgowia⁽²³⁾ z towarzyszącą konwergencją przewodnictwa sygnału⁽²⁴⁾. Na modelach zwierzęcych wykazano, że kanabinole aktywują mezolimbiczne neurony dopaminergiczne^(25,26) oraz indukują uwalnianie dopaminy w prążkowie^(27,28). Potwierdziły to m.in. badania Bossonga i wsp. z zastosowaniem PET, w których dowiedziono, że podanie zdrowym ochotnikom odpowiednich dawek Δ⁹-THC indukuje uwalnianie tego neurotransmitera w prążkowie⁽²⁹⁾. Interesujący jest jednak fakt, iż zablokowanie receptora D₂ za pomocą haloperidolu nie powoduje redukcji objawów działania Δ⁹-THC⁽³⁰⁾. Zaobserwowano również, że haloperidol może wpływać niekorzystnie na nasilenie niektórych zaburzeń poznawczych wywołanych działaniem kanabinoli. Powyższe dane przemawiają przeciwko decydującej roli receptorów D₂ w powstawaniu objawów psychotycznych w wyniku ich zażywania. Część badaczy postuluje raczej prawdopodobną funkcję modulującą tego układu w powyż-

szym patomechanizmie. Występowanie objawów negatywnych i zaburzeń funkcji poznawczych w wyniku działania kanabinoli stanowi przedmiot odrębnych badań. Najczęściej jest ono tłumaczone aktywaniem przez THC receptorów CB_1R w regionie kory przedczołowej. Istnieją dowody doświadczalne potwierdzające możliwość modulowania aktywności szlaków dopaminergicznych przez kanabinoły w wyniku działania na receptory pre- i postsynaptyczne w tych obszarach^(31,32). Alternatywne wytłumaczenia wpływu kanabinoli na opisywane zaburzenia funkcji poznawczych obejmują:

- supresję transmisji GABA-ergicznego i/lub hamującej aktywności dopaminergicznej, prowadzącą do niespecyficznego aktywacji PFC, skutkującej zaburzoną integracją bodźców wewnątrzkorowych (*transcortical inputs*)^(33,34);
- stymulację śródmózgowiowo-przedczołowej transmisji dopaminergicznej na skutek aktywacji receptorów CB_1R ^(27,33) prowadzącej do możliwych zaburzeń pamięci operacyjnej.

Nasilenie objawów negatywnych czy wybranych zaburzeń funkcji poznawczych pod wpływem działania kanabinoli wśród pacjentów chorujących na schizofrenię może być tłumaczone niekorzystnym wpływem tej substancji na wyjściowo osłabioną neurotransmisję dopaminergiczną w tej grupie chorych.

GABA

Wpływ kanabinoli na układ GABA-ergiczny jest alternatywnym wyjaśnieniem psychozotwórczego efektu THC. Biorąc pod uwagę wysoką ekspresję receptorów CB_1R na interneuronach GABA-ergicznych, uważa się, że wpływ na ich aktywację może stanowić jeden z głównych mechanizmów działania kanabinoli⁽²²⁾. Niestety, wstępne badania eksperymentalne na zwierzętach nie wykazały, aby usunięcie CB_1R z powierzchni interneuronów GABA-ergicznych miało jakikolwiek wpływ na odpowiedź na działanie kanabinoli⁽³⁵⁾.

Zlokalizowane na wydzielających cholecystokininę (CCK) neuronach GABA-ergicznych receptory CB_1R są prawdopodobnie odpowiedzialne za synchronizację doznań zmysłowych, uzależnioną od aktywacji CCK-zależnych komórek piramidalnych^(36,37). Badania *in vitro* i *in vivo* potwierdziły, że agoniści receptorów CB_1R znacząco zaburzają synchronizację aktywacji neuronów gamma odpowiedzialną za procesy scalania doznań zmysłowych oraz sprawnego funkcjonowania funkcji poznawczych^(36,38,39). Taki mechanizm może tłumaczyć powstawanie pod wpływem działania kanabinoli zaburzeń procesów postrzegania, uwagi i konsolidacji pamięci podobnych do tych, jakie obserwowane są w przebiegu psychozy schizofrenicznej. Pierwotny deficyt GABA-ergiczny, występujący u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii, może tłumaczyć zwiększoną wrażliwość tej grupy na działanie kanabinoli.

GLUTAMINIAN

Receptory CB_1R są również obecne na kortykalnych neuronach glutaminergicznych^(40,41), dlatego zaburzenia neurotransmisji glutaminergicznej mogą stanowić kolejne wyjaśnienie dla objawów psychotycznych obserwowanych pod wpływem działa-

nia THC. Niewątpliwym udziałem kanabinoidów w regulacji funkcji układu glutaminergicznego potwierdzają wyniki badań, wskazujące na zmniejszenie przewodnictwa glutaminergicznego w regionach mózgowia odpowiedzialnych za funkcje bramkowania (m.in. hipokampie, korze przedczołowej, *nucleus accumbens*, ciele migdałowatym) pod wpływem Δ^9 -THC⁽⁴²⁻⁴⁵⁾.

MECHANIZMY PODATNOŚCI NA ROZWÓJ UTRWALONYCH ZABURZEŃ PSYCHOTYCZNYCH POD WPLYWEM KANABINOLI

Efekty pobudzenia neurotransmisji dopa-, GABA- lub glutaminergicznego mogą tłumaczyć rozwój ostrych objawów pozytywnych, negatywnych i poznawczych pod wpływem działania kanabinoli, nie dają jednak odpowiedzi, dlaczego u części osób dochodzi do ich utrwalenia i rozwoju pełnoobjawowej psychozy. W chwili obecnej nie budzi wątpliwości fakt, że osoby z tzw. grupy ryzyka rozwoju psychozy (*psychosis-prone*) są bardziej predysponowane do rozwoju objawów psychotycznych (zarówno krótko-, jak i długoterminowych) pod wpływem ekspozycji na kanabinoły^(20,46-48). Wykazano, że ryzyko występowania zaburzeń psychicznych wśród krewnych pierwszego stopnia pacjentów leczonych z rozpoznaniem psychozy wywołanej działaniem kanabinoli jest takie samo jak wśród pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Sugeruje to, że kanabinoły wywołują objawy psychotyczne głównie wśród osób, które są predysponowane do jej wystąpienia⁽⁴⁶⁾. Corcoran i wsp.⁽⁴⁷⁾ wykazali, że używanie kanabinoli w fazie prodromalnej psychozy jest czynnikiem ryzyka zaostżenia „podprogowych” objawów psychotycznych w tej grupie pacjentów. Podobne wnioski uzyskano w badaniu Cadenheada i wsp.⁽⁴⁸⁾, gdzie wykazano, że w grupie ryzyka rozwoju psychozy prawdopodobieństwo przejścia w postać pełnoobjawową było 10 razy większe wśród pacjentów zażywających kanabinoły. W tej grupie największy jest także negatywny wpływ Δ^9 -THC na występowanie zaburzeń funkcji poznawczych⁽⁴⁹⁾.

Ciekawe wnioski pochodzą z badania Velinga i wsp.⁽⁵⁰⁾, w którym wykazano, że pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii zażywają kanabinoły znacznie częściej niż ich rodzeństwo, a także kontrola, natomiast częstość stosowania THC w dwóch ostatnich grupach jest porównywalna. Dane te interpretowano w ten sposób, że: 1) zażywanie kanabinoli poprzedza schizofrenię; 2) większe ryzyko rozwoju schizofrenii nie oznacza większego ryzyka zażywania kanabinoli.

Coraz więcej badań potwierdza możliwe mechanizmy genetyczne modelujące rozwój psychozy w odpowiedzi na THC.

- *COMT* – wykazano, że pacjenci homozygotyczni względem allelu Val108 są narażeni na wyższe ryzyko rozwoju objawów psychotycznych i/lub schizofrenii, jeżeli zażywają kanabinoły⁽⁵¹⁾. Udowodniono także, że nosiciele allelu Val są bardziej wrażliwi na efekty psychozomimetyczne i amnestyczne pod wpływem Δ^9 -THC w porównaniu z nosicielami allelu Met⁽⁴⁹⁾.
- *NRG1* – gen zaangażowany w przebieg procesów neurorozwojowych kluczowych dla rozwoju obrazu schizofrenii⁽⁵²⁾.

W badaniu na myszach wykazano, że heterozygotyczna delekcja *NRG1* była związana ze zwiększoną wrażliwością na efekty behawioralne działania kanabinoli⁽⁵³⁾.

- *CNR1* – wykazano, że poszczególne formy polimorficzne tego genu mogą być związane z alkoholizmem oraz narkomanią dożylną u ludzi^(54,55). Związek genu z występowaniem schizofrenii nie jest jednoznacznie potwierdzony⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. W najnowszych badaniach nie wykazano jednak, aby jakkolwiek forma polimorficzna wiązała się z częstszym występowaniem schizofrenii – zarówno w grupie potwierdzającej kontakt z narkotykiem, jak i tej, która go negowała⁽⁵⁸⁾.

MECHANIZM ROZWOJU UTRWALONYCH ZABURZEŃ PSYCHOTYCZNYCH POD WPLYWEM KANABINOLI

Obserwacja, że wcześniejsza ekspozycja na działanie tych substancji znacznie zwiększa ryzyko rozwoju zaburzeń psychotycznych, nasuwa przypuszczenie zaangażowania w tym mechanizmie procesów neurorozwojowych. Istnieją dowody⁽⁵⁹⁾, że endogenne kanabinoidy mogą odgrywać istotną rolę w procesach neurogenezy, dojrzewania i specyfikacji neuronów, migracji neuronalnej, elongacji aksonów, formowania komórek gleju. Zakłada się, że nefizjologiczna stymulacja egzogennymi kanabinoidami może prowadzić do zaburzenia rozwoju ostatecznego dojrzewania mózgowia i powodować powstawanie podatności na rozwój psychozy. Efekty oddziaływania kanabinoli mogą być tym poważniejsze, im bardziej pierwotnie uszkodzone są struktury OUN – tak jak, być może, ma to miejsce w przypadku osób z tzw. grup wysokiego ryzyka.

Profil ekspresji receptorów kanabinoidalnych CB₁R_s zmienia się w trakcie rozwoju OUN – z początkowo dominującej lokalizacji w istocie białej do ostatecznie dominującej lokalizacji szarokomórkowej. Jest to okres, w którym zachodzą procesy proliferacji komórek progenitorowych, migracji, specyfikacji neuronalnej, pozycjonowania i synaptogenezy. Coraz więcej dowodów przemawia za tym, że system endokanabinoidalny może w znaczącym stopniu determinować przebieg tych procesów^(59,62). Okresy adolescencji i wczesnej młodości stanowią krytyczne fazy rozwoju mózgowia, w których zachodzą procesy wzrastania i trzebieży (*sprouting, pruning*) synaps, mielinizacja, dochodzi do zmian stężeń neurotransmiterów ich receptorów w różnych rejonach mózgu – niezbędnych dla właściwego funkcjonowania funkcji behawioralnych i poznawczych⁽⁶³⁾. Najczęściej w tym okresie ludzie mają kontakt z SPA. Istnieje kilka hipotetycznych mechanizmów, poprzez które może dochodzić do utrwalenia zaburzeń neurofizjologicznych, prowadzących do powstania obrazu przewlekłej psychozy. Jedną z najczęściej przytaczanych jest potencjalny wpływ THC na wydzielanie i/lub działanie neurotrofin, z których liczne mają potwierdzony udział w patogenezie zaburzeń psychotycznych⁽⁶⁴⁾. W dotychczas przeprowadzonych badaniach uzyskano sprzeczne dane dotyczące zmian stężeń BDNF w zwojach podstawy w grupie osób zażywających marihuane, podczas gdy w badaniu D'Souzy i wsp. wykazano jego zmniejszenie w porównaniu z grupą niezażywającą narkotyku⁽⁶⁵⁾, w badaniu

Angelucciego i wsp. nie odnotowano różnic stężeń BDNF, lecz istotne obniżenie poziomu NGF⁽⁶⁶⁾.

WNIOSKI

Analiza wyników wszystkich przeprowadzonych dotychczas badań potwierdza, że zażywanie kanabinoli jest związane ze zwiększonym ryzykiem występowania schizofrenii. Istnieją jednak pewne ograniczenia metodologiczne przeprowadzonych badań, które utrudniają wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Najważniejsze z nich to:

- brak jednoznacznie określonych punktów końcowych w badaniach – w części oceniano występowanie poszczególnych objawów psychotycznych, częstość hospitalizacji lub obecność psychozy schizofrenopodobnej, a tylko nieliczne stosowały kryteria diagnostyczne ICD-10 lub DSM-IV;
- brak obiektywnych metod oceny intensywności zażywania kanabinoli przez uczestników badań – większość danych opierała się na samodzielnie wypełnianych kwestionariuszach, które umożliwiają znaczne zaniżanie rzeczywistych wartości;
- brak dostatecznej oceny równoległego zażywania innych substancji psychoaktywnych, które mogłyby być współodpowiedzialne za występowanie objawów psychozy;
- znaczna część badań nie oceniała w dostatecznym stopniu, czy objawy prodromalne schizofrenii nie poprzedzały okresu zażywania SPA, co mogłoby tłumaczyć zażywanie kanabinoli jako konsekwencję rozpoczynającego się procesu chorobowego, a nie jego przyczynę.

Z uwagi na ograniczenia, a także wciąż niedostateczną liczbę badań na odpowiednio licznych populacjach nadal istnieje kilka alternatywnych wyjaśnień charakteru związku „kanabinoidy – schizofrenia”.

Jedną z najczęściej przytaczanych hipotez zakłada, że kanabinoły mogą stanowić czynnik ryzyka stosowania innych substancji psychoaktywnych (SPA), z których każda może przyczynić się do rozwoju schizofrenii. Częściowo podważają tę tezę badania Dunedin, Christchurch, duńskie i szwedzkie^(15-17,19), gdzie zwiększona zachorowalność na schizofrenię utrzymuje się także po uwzględnieniu możliwego wpływu innych SPA.

Inna możliwość zakłada, że pozytywny związek pomiędzy stosowaniem kanabinoli a występowaniem objawów psychotycznych może wynikać z przewlekłego stosowania tej substancji, co znacznie utrudnia odróżnienie rzeczywistego obrazu schizofrenii od obrazu zaburzenia schizofrenopodobnego, związanego bezpośrednio ze stosowaniem SPA. Tylko badanie Dunedin⁽¹⁶⁾ starało się uwzględnić tę możliwość, wykluczając z badania wszystkich uczestników, u których objawy psychotyczne występowały wyłącznie w okresie po zażyciu kanabinoli. Trzecia opcja zakłada, że kontakt z kanabinolami w młodym wieku może być wyrazem złego funkcjonowania pacjentów w okresie przedchorobowym, co najczęściej jest związane z występowaniem zaburzeń psychotycznych w późniejszym wieku. Nadal brak jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy kanabinoły stanowią czynnik niezbędny czy wystarczający dla wystąpienia schizofrenii. Z dużym prawdopodobieństwem moż-

na odrzucić pierwszą hipotezę, jako że wykazano wielokrotnie, że nie wszyscy pacjenci z tym rozpoznaniem mają wywiad obciążający w kierunku zażywania SPA w okresie adolescencji. Bardziej wyważoną opinią wydaje się stwierdzenie, że kannabinole stanowią tylko jeden z kilku elementów, które mogą przyczyniać się do zwiększenia ryzyka rozwoju choroby. Ponieważ stosowanie ich jest dość częste, natomiast – jak się wydaje – stosunkowo rzadko jest bezpośrednią przyczyną zachorowania na schizofrenię, wydaje się, że muszą istnieć inne, niezależne czynniki ryzyka rozwoju schizofrenii, których skumulowane działanie decyduje o jej wystąpieniu.

PODSUMOWANIE

Zestawienie wyników randomizowanych badań kontrolnych wskazuje, iż całkowity wzrost ryzyka rozwoju schizofrenii związany ze stosowaniem THC określany jest na poziomie około dwukrotnie częstszym w porównaniu z grupą, która nie miała kontaktu z tą substancją. Całkowite zaprzestanie zażywania THC prawdopodobnie mogłoby spowodować około 10% (8-14%) redukcję zapadalności na tę chorobę.

Choć wydaje się, że aktualne wskaźniki zachorowalności na schizofrenię są od wielu lat niezmiennie, możliwe jest, że wobec faktu wzrastającej popularności i dostępności tej substancji wśród młodzieży w przeciągu kolejnych kilkunastu lat będziemy świadkami ich niekorzystnej zmiany.

Zanim to nastąpi, warto podjąć wszelkie starania, aby jednoznacznie ustalić charakter zależności pomiędzy stosowaniem THC a występowaniem schizofrenii, a także jak najwcześniej wprowadzić środki zapobiegawcze – skierowane do coraz liczniejszej i, niestety, coraz młodszej populacji zagrożonej narkomanią.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Hibell B., Andersson B., Ahlström S. i wsp.: The 1999 ESPAD Report: Alcohol and Other Drug Use Among Students in 30 European Countries. The Swedish Council for Information on Alcohol and Other Drugs (CAN) and The Pompidou Group at the Council of Europe. Stockholm 2000.
- Webb E., Ashton C.H., Kelly P., Kamali F.: Alcohol and drug use in UK university students. *Lancet* 1996; 348: 922-925.
- Fergusson D.M., Horwood L.J.: Cannabis use and dependence in a New Zealand birth cohort. *N. Z. Med. J.* 2000; 113: 156-158.
- D'Souza D.C.: Cannabinoids and psychosis. *Int. Rev. Neurobiol.* 2007; 78: 289-326.
- Smith M.J., Thirthalli J., Abdallah A.B. i wsp.: Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances. *Compr. Psychiatry* 2009; 50: 245-250.
- Carney M.W., Bacelle L., Robinson B.: Psychosis after cannabis abuse. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 1984; 288: 1047.
- Chopra G.S., Smith J.W.: Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. *Arch. Gen. Psychiatry* 1974; 30: 24-27.
- Gerra G., Zaimovic A., Gerra M.L. i wsp.: Pharmacology and toxicology of Cannabis derivatives and endocannabinoid agonists. *Recent Pat. CNS Drug Discov.* 2010; 5: 46-52.
- Marinol product monograph (Sanofi-Canada), Rev 1996. W: Gillis M.C. (red.): CPS Compendium of Pharmaceuticals and Specialities. Wyd. 33, Canadian Pharmacists Association, Ottawa 1998: 941-942.
- Jones R.T., Stone G.C.: Psychological studies of marijuana and alcohol in man. *Psychopharmacologia* 1970; 18: 108-117.
- Melges F.T., Tinklenberg J.R., Hollister L.E., Gillespie H.K.: Marijuana and temporal disintegration. *Science* 1970; 168: 1118-1120.
- Leweke F.M., Schneider U., Thies M. i wsp.: Effects of synthetic Δ^9 -tetrahydrocannabinol on binocular depth inversion of natural and artificial objects in man. *Psychopharmacology (Berl.)* 1999; 142: 230-235.
- D'Souza D.C., Perry E., MacDougall L. i wsp.: The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1558-1572.
- Andréasson S., Allebeck P., Engström A., Rydberg U.: Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 2: 1483-1486.
- Zammit S., Allebeck P., Andréasson S. i wsp.: Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002; 325: 1199.
- Arseneault L., Cannon M., Poulton R. i wsp.: Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325: 1212-1213.
- Fergusson D.M., Horwood L.J., Swain-Campbell N.R.: Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol. Med.* 2003; 33: 15-21.
- Weiser M., Knobler H.Y., Noy S., Kaplan Z.: Clinical characteristics of adolescents later hospitalized for schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 114: 949-955.
- van Os J., Bak M., Hanssen M. i wsp.: Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 156: 319-327.
- Henquet C., Krabbendam L., Spauwen J. i wsp.: Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2005; 330: 11.
- Moore T.H., Zammit S., Lingford-Hughes A. i wsp.: Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370: 319-328.
- Freund T.F., Katona I., Piomelli D.: Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol. Rev.* 2003; 83: 1017-1066.
- Hermann H., Marsicano G., Lutz B.: Coexpression of the cannabinoid receptor type 1 with dopamine and serotonin receptors in distinct neuronal subpopulations of the adult mouse forebrain. *Neuroscience* 2002; 109: 451-460.
- Meschler J.P., Howlett A.C.: Signal transduction interactions between CB₁ cannabinoid and dopamine receptors in the rat and monkey striatum. *Neuropharmacology* 2001; 40: 918-926.
- French E.D., Dillon K., Wu X.: Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *Neuroreport* 1997; 8: 649-652.
- Gessa G.L., Melis M., Muntoni A.L., Diana M.: Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB₁ receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 341: 39-44.
- Chen J., Paredes W., Lowinson J.H., Gardner E.L.: Delta 9-tetrahydrocannabinol enhances presynaptic dopamine efflux in medial prefrontal cortex. *Eur. J. Pharmacol.* 1990; 190: 259-262.
- Fadda P., Scherma M., Spano M.S. i wsp.: Cannabinoid self-administration increases dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuroreport* 2006; 17: 1629-1632.
- Bossong M.G., van Berckel B.N., Boellaard R. i wsp.: Δ^9 -tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 759-766.

30. D'Souza D.C., Braley G., Blaise R. i wsp.: Effects of haloperidol on the behavioral, subjective, cognitive, motor, and neuroendocrine effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in humans. *Psychopharmacology (Berl.)* 2008; 198: 587-603.
31. Egerton A., Allison C., Brett R.R., Pratt J.A.: Cannabinoids and prefrontal cortical function: insights from preclinical studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2006; 30: 680-695.
32. Laviolette S.R., Grace A.A.: The roles of cannabinoid and dopamine receptor systems in neural emotional learning circuits: implications for schizophrenia and addiction. *Cell. Mol. Life Sci.* 2006; 63: 1597-1613.
33. Pistis M., Porcu G., Melis M. i wsp.: Effects of cannabinoids on prefrontal neuronal responses to ventral tegmental area stimulation. *Eur. J. Neurosci.* 2001; 14: 96-102.
34. Yang C.R., Seamans J.K., Gorelova N.: Developing a neuronal model for the pathophysiology of schizophrenia based on the nature of electrophysiological actions of dopamine in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 161-194.
35. Monory K., Blaudzun H., Massa F. i wsp.: Genetic dissection of behavioural and autonomic effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in mice. *PLoS Biol.* 2007; 5: e269.
36. Hájos N., Katona I., Naiem S.S. i wsp.: Cannabinoids inhibit hippocampal GABAergic transmission and network oscillations. *Eur. J. Neurosci.* 2000; 12: 3239-3249.
37. Hoffman A.F., Lupica C.R.: Mechanisms of cannabinoid inhibition of GABA synaptic transmission in the hippocampus. *J. Neurosci.* 2000; 20: 2470-2479.
38. Hájos M., Hoffmann W.E., Koecs B.: Activation of cannabinoid-1 receptors disrupts sensory gating and neuronal oscillation: relevance to schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2008; 63: 1075-1083.
39. Robbe D., Montgomery S.M., Thome A. i wsp.: Cannabinoids reveal importance of spike timing coordination in hippocampal function. *Nat. Neurosci.* 2006; 9: 1526-1533.
40. Domenici M.R., Azad S.C., Marsicano G. i wsp.: Cannabinoid receptor type 1 located on presynaptic terminals of principal neurons in the forebrain controls glutamatergic synaptic transmission. *J. Neurosci.* 2006; 26: 5794-5799.
41. Takahashi K.A., Castillo P.E.: The CB1 cannabinoid receptor mediates glutamatergic synaptic suppression in the hippocampus. *Neuroscience* 2006; 139: 795-802.
42. Auclair N., Otani S., Soubrie P., Crepel F.: Cannabinoids modulate synaptic strength and plasticity at glutamatergic synapses of rat prefrontal cortex pyramidal neurons. *J. Neurophysiol.* 2000; 83: 3287-3293.
43. Azad S.C., Eder M., Marsicano G. i wsp.: Activation of the cannabinoid receptor type 1 decreases glutamatergic and GABAergic synaptic transmission in the lateral amygdala of the mouse. *Learn. Mem.* 2003; 10: 116-128.
44. Misner D.L., Sullivan J.M.: Mechanism of cannabinoid effects on long-term potentiation and depression in hippocampal CA1 neurons. *J. Neurosci.* 1999; 19: 6795-6805.
45. Robbe D., Alonso G., Duchamp F. i wsp.: Localization and mechanisms of action of cannabinoid receptors at the glutamatergic synapses of the mouse nucleus accumbens. *J. Neurosci.* 2001; 21: 109-116.
46. Arendt M., Mortensen P.B., Rosenberg R. i wsp.: Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 2008; 65: 1269-1274.
47. Corcoran C.M., Kimhy D., Stanford A. i wsp.: Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr. Res.* 2008; 106: 286-293.
48. Kristensen K., Cadenhead K.S.: Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample. *Psychiatry Res.* 2007; 151: 151-154.
49. Henquet C., Rosa A., Krabbendam L. i wsp.: An experimental study of *catechol-O-methyltransferase Val¹⁵⁸Met* moderation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2748-2757.
50. Veling W., Mackenbach J.P., van Os J., Hoek H.W.: Cannabis use and genetic predisposition for schizophrenia: a case-control study. *Psychol. Med.* 2008; 38: 1251-1256.
51. Caspi A., Moffitt T.E., Cannon M. i wsp.: Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 1117-1127.
52. Munafò M.R., Attwood A.S., Flint J.: Neuregulin 1 genotype and schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2008; 34: 9-12.
53. Boucher A.A., Arnold J.C., Duffy L. i wsp.: Heterozygous neuregulin 1 mice are more sensitive to the behavioural effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology (Berl.)* 2007; 192: 325-336.
54. Comings D.E., Muhleman D., Gade R. i wsp.: Cannabinoid receptor gene (*CNR1*): association with IV drug use. *Mol. Psychiatry* 1997; 2: 161-168.
55. Schmidt L.G., Samochowiec J., Finckh U. i wsp.: Association of a CB1 cannabinoid receptor gene (*CNR1*) polymorphism with severe alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2002; 65: 221-224.
56. Seifert J., Ossege S., Emrich H.M. i wsp.: No association of *CNR1* gene variations with susceptibility to schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 2007; 426: 29-33.
57. Ujike H., Takaki M., Nakata K. i wsp.: *CNR1*, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 2002; 7: 515-518.
58. Zammit S., Spurlock G., Williams H. i wsp.: Genotype effects of *CHRNA7*, *CNR1* and *COMT* in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *Br. J. Psychiatry* 2007; 191: 402-407.
59. Galve-Roperh I., Aguado T., Palazuelos J., Guzmán M.: The endocannabinoid system and neurogenesis in health and disease. *Neuroscientist* 2007; 13: 109-114.
60. Aguado T., Palazuelos J., Monory K. i wsp.: The endocannabinoid system promotes astroglial differentiation by acting on neural progenitor cells. *J. Neurosci.* 2006; 26: 1551-1561.
61. Berghuis P., Rajnec A.M., Morozov Y.M. i wsp.: Hardwiring the brain: endocannabinoids shape neuronal connectivity. *Science* 2007; 316: 1212-1216.
62. Mulder J., Aguado T., Keimpema E. i wsp.: Endocannabinoid signaling controls pyramidal cell specification and long-range axon patterning. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2008; 105: 8760-8765.
63. Rice D., Barone S. Jr: Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108 suppl. 3: 511-533.
64. Buckley P.F., Mahalik S., Pillai A., Terry A. Jr: Neurotrophins and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2007; 94: 1-11.
65. D'Souza D.C., Pittman B., Perry E., Simen A.: Preliminary evidence of cannabinoid effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in humans. *Psychopharmacology (Berl.)* 2009; 202: 569-578.
66. Angelucci F., Ricci V., Spalletta G. i wsp.: Reduced serum concentrations of nerve growth factor, but not brain-derived neurotrophic factor, in chronic cannabis abusers. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2008; 18: 882-887.