

# Wpływ używania konopi indyjskich na wiek wystąpienia objawów prodromalnych i psychotycznych

Michael T. Compton, MD, MPH, Claire E. Ramsay, MPH

- Konopie indyjskie (marihuana) są narkotykiem powszechnie nadużywanym przez nastolatków i młodych dorosłych. Są również najczęściej używaną nielegalną substancją przez chorych na schizofrenię i inne zaburzenia psychotyczne.
- Wśród osób ze współwystępującym nadużywaniem substancji psychoaktywnych i schizofrenią lub innym zaburzeniem psychotycznym używanie i nadużywanie takich substancji zwykle rozpoczyna się przed pojawieniem się objawów zaburzenia psychotycznego.
- Z wyników badań można wnioskować, że używanie konopi przed wystąpieniem objawów może być związane z młodszym wiekiem w chwili wystąpienia psychozy, choć trudno ustalić, czy związek ten jest przyczynowy.
- Choć potrzebne są dalsze badania, na podstawie wstępnych wyników można sądzić, że używanie konopi przed wystąpieniem jakichkolwiek objawów zaburzeń psychicznych może wiązać się z młodszym wiekiem w chwili wystąpienia objawów prodromalnych, zwykle poprzedzających objawy schizofrenii.

## Streszczenie

Schizofrenia jest obecnie ujmowana jako choroba powstająca pod wpływem zarówno predyspozycji genetycznych, jak i ekspozycji na stresory lub czynniki środowiskowe, szczególnie we wczesnym dzieciństwie i okresie dojrzewania. Ten artykuł skupia się na jednym z takich czynników środowiskowych, używaniu konopi indyjskich, szczególnie w okresie przed wystąpieniem klinicznie oczywistych objawów psychotycznych. Konopie są powszechnie używane przez nastolatków i stanowią w kontekście schizofrenii najczęściej używaną nielegalną substancję. W kilku badaniach dotyczących pierwszego epizodu schizofrenii stwierdzono, że rozpoczęcie używania i nadużywanie substancji zwykle poprzedza wystąpienie psychozy. Niniejszy artykuł zwraca uwagę na osiem badań opisujących wpływ używania konopi na wiek wystąpienia psychozy i trzy badania dostarczające wstępnych informacji na temat wpływu marihuany na wiek wystąpienia wcześniejszych objawów prodromalnych. Konieczne jest, by przyszłe badania lepiej charakteryzowały wpływ używania konopi na wystąpienie zaburzeń psychotycznych oraz określały, czy używanie konopi zwiększa ryzyko rozwoju zaburzeń psychotycznych, jak może wynikać z kilku innych badań. Na podstawie gromadzonych dowodów można przypuszczać, że zapobieganie używaniu konopi przez nastolatków lub ograniczenie go, szczególnie w przypadku tych, u których ryzyko rozwoju psychozy jest zwiększone, może u części z nich opóźnić wystąpienie psychozy.

## Wprowadzenie

Schizofrenia jest obecnie ujmowana z perspektywy modelu neurorozwojowego i modelu uwrażliwienia i stresu (model podatności-stresu).<sup>1,3</sup> Model neurorozwojowy integruje zmiany rozwoju mózgu w okresie przed- lub okołoporodowym, zaburzenia rozwojowe w okresie dojrzewania i potencjalnie postępujące procesy pojawiające się po wystąpieniu choroby.<sup>3</sup> W modelu uwrażliwienia i stresu proponuje się, że na objawowe przejawy podatności na schizofrenię wpływa ekspozycja na stresory lub czynniki środowiskowe.<sup>4</sup> Na podstawie tych konceptualizacji wśród badaczy zajmujących się schizofrenią dość powszechnie akceptowane są następujące poglądy. Po pierwsze, etiologia choroby najprawdopodobniej związana jest z pewną liczbą genetycznych i wczesnych środowiskowych

czynników ryzyka. Po drugie, późniejsze czynniki ryzyka (podczas okresu dojrzewania i wczesnej dorosłości) i zmiany neurohormonalne prawdopodobnie wpływają na przejawianie się podatności leżącej u podłoża choroby. Po trzecie, geny i środowiskowe czynniki ryzyka mogą wzajemnie oddziaływać na siebie, zmieniając ryzyko. Po czwarte, sekwencyjne pojawianie się objawów zwykle następuje stopniowo, od fazy przedchorobowej przez objawy prodromalne do wystąpienia pełnoobjawowej psychozy. Po piąte, wystąpienie objawów, fenomenologia i przebieg choroby są bardzo heterogenne. Wreszcie, na tę heterogenność wpływają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe.

W artykule skoncentrowano się na używaniu marihuany, które należy do czynników środowiskowych, szczególnie w okresie przed wy-

Dr. Compton is assistant professor in the Department of Psychiatry and Behavioral Sciences and Ms. Ramsay is research coordinator of the Atlanta Cohort on the Early Course of Schizophrenia Project, both at Emory University School of Medicine in Atlanta, Georgia.

Dr Compton otrzymuje wsparcie badawcze od Emory University Research Committee i National Institute of Mental Health. Claire Ramsay nie zgłasza żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani innych powiązań z organizacjami komercyjnymi.

Adres do korespondencji: Michael T. Compton, MD, MPH, Assistant Professor, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University School of Medicine, 49 Jesse Hill Jr. Drive, S. E., Room #333, Atlanta, GA 30303, Stany Zjednoczone; e-mail: mcompto@emory.edu.

stąpieniem oczywistych klinicznie objawów psychicznych. Choć w badaniach epidemiologicznych wykazano, że używanie konopi indyjskich w okresie dojrzewania jest czynnikiem ryzyka schizofrenii (prawdopodobnie przyczynowy czynnik ryzyka lub składowa przyczyna),<sup>5-10</sup> artykuł ocenia ten czynnik środowiskowy pod kątem ujemnego wpływu na dwie kluczowe cechy wystąpienia choroby – wiek wystąpienia psychozy oraz wiek wystąpienia wcześniejszych objawów prodromalnych. Jakościowe podsumowanie piśmiennictwa nie jest zamierzone jako przegląd systematyczny, lecz jako synteza wybranych badań zagadnienia.

### Związek schizofrenii i używania konopi indyjskich

Konopie indyjskie są najczęściej używaną nielegalną substancją w Stanach Zjednoczonych. Zgodnie z przeprowadzonym w 2006 roku badaniem National Survey on Drug Use and Health 45,4% Amerykanów w wieku 12 lub więcej lat co najmniej raz paliło marihuanę.<sup>11</sup> Wśród używających konopi osób w wieku  $\geq 18$  lat ponad 50% opisuje pierwsze jej użycie między 12 a 17 r.ż.<sup>12,13</sup> Wcześniejsze rozpoczęcie używania konopi jest spójnie kojarzone z większym ryzykiem rozwoju nadużywania i uzależnienia.<sup>12,14,17</sup> W Stanach Zjednoczonych zaburzenia związane z używaniem konopi występują u około 4% populacji ogólnej, ze szczytem w wieku 18-29 lat.<sup>15,18,19</sup> Około 56% osób leczonych z powodu nadużywania/uzależnienia od konopi zaczęło ich używanie przed 14, a 92% przed 18 r.ż.<sup>13,20</sup> Z kilku wcześniej wymienionych powodów wiele osób uważa obecnie używanie marihuany za poważny problem zdrowia publicznego.<sup>21</sup> Po pierwsze, w Stanach Zjednoczonych częstość jej używania w populacji osób w okresie dojrzewania i wczesnej dorosłości jest bardzo wysoka. Po drugie, uzależnienie od konopi jest czynnikiem prognostycznym zwiększonego ryzyka używania innych nielegalnych substancji i niepowodzeń szkolnych.<sup>22</sup> Po trzecie, zawartość kanabinoidów w palonej marihuanie znacząco zwiększyła się w ostatnich dekadach,<sup>23</sup> czego skutkiem jest zwiększenie przyjmowanych dawek.

Biorąc pod uwagę wspomniane duże rozpowszechnienie używania konopi, nie zaskakuje, że są one najczęściej nadużywaną niedozwoloną substancją w kontekście schizofrenii.<sup>24</sup> W badaniu Epidemiologic Catchment Area wykazano, że rozpowszechnienie używania konopi w okresie życia w populacji chorych na schizofrenię wynosi 19,7%.<sup>25</sup> Wiele badań potwierdza wysokie odsetki (20 do 70%) używania konopi przez chorych na schizofrenię.<sup>26-31</sup> Dane z 53 badań dotyczących schizofrenii ujawniły, że 12-miesięczne rozpowszechnienie używania i nadużywania marihuany wyniosło odpowiednio 29 i 19%,

a szacowane używanie i nadużywanie w okresie całego życia – odpowiednio 42 i 23%.<sup>32</sup> W grupach obejmujących pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii opisuje się nadużywanie konopi u 15 do 65% badanych.<sup>33-39</sup>

W kilku badaniach z udziałem osób z pierwszym epizodem wykazano, że początek używania i nadużywania substancji zwykle poprzedza wystąpienie psychozy, często o kilka lat.<sup>31,38,40-42</sup> Biorąc pod uwagę objawy prodromalne, w badaniu przeprowadzonym w Niemczech<sup>37</sup> obejmującym 232 pacjentów z pierwszym epizodem psychozy wykazano, że 29,5% spośród używających substancji miało problemy związane z ich używaniem ponad rok przed wystąpieniem najwcześniejszych oznak pojawiającego się zaburzenia psychicznego. U kolejnych 34,6% nadużywanie konopi wystąpiło w tym samym czasie co pierwsze objawy. W badanej grupie osób z pierwszym epizodem schizofrenii z Holandii ( $n=133$ ) wśród tych, które używały konopi w czasie swojego pierwszego kontaktu terapeutycznego, 64,3% zgłaszało rozpoczęcie ich używania przed wystąpieniem dysfunkcji społecznej i zawodowej, a 85,7% przed wystąpieniem psychozy.<sup>43</sup> W grupie 109 pacjentów hospitalizowanych w USA z powodu pierwszego epizodu psychozy nieafektywnej 79,8% używało konopi indyjskich co najmniej raz w latach poprzedzających hospitalizację (Compton MT, dane niepublikowane, marzec 2009). Podczas gdy średni wiek wystąpienia objawów prodromalnych i psychotycznych w badanej grupie wyniósł odpowiednio  $19,4 \pm 5,3$  oraz  $21,8 \pm 4,7$  roku, średni wiek pierwszego użycia konopi wśród 87 osób, które ich używały, wyniósł  $15,8 \pm 4,0$  lat. Te i inne badania wskazują na duże rozpowszechnienie używania konopi pojawiające się przed wystąpieniem objawów u osób, u których rozwija się zaburzenie psychotyczne.

Choć wyniki licznych badań wskazują, że rozpoczęcie używania substancji zwykle poprzedza wystąpienie psychozy, niekoniecznie implikuje to związek kierunkowy lub przyczynowy. Nie zaskakuje, że używanie substancji często poprzedza psychozę, biorąc pod uwagę, że początek używania substancji zwykle ma miejsce w okresie dojrzewania. Badania ustalające, że pacjenci we wczesnym okresie choroby typowo rozpoczynają używanie substancji przed wystąpieniem objawów, potwierdzają orientację czasową (tj. wiarygodnie opisują to, że ekspozycja poprzedza objawy), co jest jednym z kryteriów ostatecznego ustalenia związku przyczynowego. Artykuł ten, w dużej mierze skupiający się na możliwości przyspieszenia wystąpienia objawów psychotycznych przez używanie konopi w okresie przedpsychotycznym, dostrzega znaczenie dużych badań wykazujących, że wśród pacjentów z chorobami współwystępującymi używanie substancji często poprzedza manifestację objawów.

Szlaki biologiczne wiążące używanie konopi i psychozy są intensywnie badane. Wyniki licznych badań, spośród których sześć opisano tutaj krótko, potwierdzają biologiczną możliwość wpływu używania konopi przed wystąpieniem objawów nie tylko na podatność na rozwój schizofrenii, ale także na wiek wystąpienia objawów choroby. Po pierwsze, egzogenne kanabinoidy (na przykład marihuana) są bardzo dobrze rozpuszczalne w tłuszczach, co ułatwia akumulację w tkance tłuszczowej z której są powoli uwalniane do tkanek, łącznie z mózgiem,<sup>23</sup> co sugeruje, że nawet okazjonalne użycie konopi prowadzi do długookresowej ekspozycji receptorów ośrodkowych na kanabinoidy. Po drugie, kanabinoidy egzo- i endogenne (na przykład anandamid) działają (np. modulując uwalnianie neuroprzekazników, łącznie z glutaminianem, noradrenaliną i dopaminą) przez interakcję ze swoistymi receptorami kanabinolowymi (CB1),<sup>44,45</sup> rozmieszczonymi w regionach mózgu podejrzewanych o związki z patofizjologią schizofrenii (kora mózgowa, pola limbiczne, zwoje podstawy i podwzgórze).<sup>23</sup> Po trzecie, konopie indyjskie zwiększają mezolimbiczne przekazywanie dopaminergiczne i hamują uwalnianie glutaminianu.<sup>46</sup> Po czwarte, w kilku badaniach wykazano zwiększenie gęstości receptorów CB1 w regionach mózgu przyciągających uwagę badaczy schizofrenii, obejmujących korę grzbietowo-boczną przedczołową i zębatą przednią,<sup>47-49</sup> oraz podwyższone stężenie endogennych kanabinoidów we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym chorych na schizofrenię.<sup>50-52</sup> Po piąte, genetyczna zmienność receptora CB1 może wiązać się ze schizofrenią i ryzykiem nadużywania substancji przez chorych na schizofrenię.<sup>48,53,54</sup> W innych badaniach nie wykazano jednak związku z ryzykiem rozwoju schizofrenii,<sup>55</sup> a w przeprowadzonej niedawno metaanalizie nie włączono tej zmienności do 24 wariantów genów w istotnym stopniu związanych ze schizofrenią.<sup>56</sup> Po szóste, szybkie podanie kanabinoli powoduje zarówno u chorych, jak i u grupy kontrolnej doświadczenie przemijającego zwiększenia upośledzenia funkcji poznawczych i podobnych do schizofrenii objawów pozytywnych i negatywnych.<sup>57</sup> Można spierać się, że tych sześć punktów dostarcza tylko słabych argumentów wspierających wpływ kanabinoidów na przyspieszenie wystąpienia objawów. Na przykład wykazanie zwiększonej gęstości receptorów CB1 w regionach związanych ze schizofrenią nie dziwi, biorąc pod uwagę, że receptory te są stosunkowo powszechnie rozmieszczone. Łącznie, na podstawie wyników tych badań można podejrzewać jednak biologiczne prawdopodobieństwo, które, podobnie jak związek czasowy, jest jednym z kryteriów ostatecznego potwierdzenia przyczynowości.

Po dostarczeniu pewnych dowodów wspierających potencjalne prawdopodobieństwo biologiczne pozostała część artykułu skupia się na dwóch zagadnieniach: potencjalnym wpły-

wie używania konopi we wczesnym okresie zarówno na wiek wystąpienia objawów psychotycznych, jak i na wiek pojawienia się wcześniejszych objawów prodromalnych. Wiek wystąpienia prodromu i psychozy to krytyczne zmienne, które należy zrozumieć, ponieważ stanowią one ważne czynniki prognostyczne. Wcześniejszy wiek wystąpienia objawów wiąże się z większym stopniem upośledzenia poznawczego, zwiększonym upośledzeniem funkcjonowania psychospołecznego i czynnościowego, bardziej nasilonymi objawami i deterioracją behawioralną, gorszą odpowiedzią na leki przeciwpsychotyczne, zmniejszoną tolerancją przerw w leczeniu oraz większym prawdopodobieństwem powtórnych hospitalizacji.<sup>58-69</sup> Biorąc pod uwagę ogrom piśmiennictwa wiążą-

cego wcześniejsze wystąpienie objawów z cięższym przebiegiem i gorszymi wynikami leczenia, odnalezienie determinant wieku wystąpienia objawów, podlegających potencjalnej modyfikacji, jest kluczowe. Czy używanie konopi indyjskich w okresie dojrzewania, przed wystąpieniem objawów, mogłoby być jedną z takich determinant?

### Wpływ używania konopi indyjskich w okresie przedpsychotycznym na wiek wystąpienia psychozy

Potencjalny wpływ używania konopi na wiek wystąpienia psychozy oceniano w co najmniej ośmiu badaniach, zasadniczo zbiera-

jących dane przekrojowe lub retrospektywne od osób, u których niedawno wystąpiła psychoza. Badania omówione krótko niżej są także zestawione w tabeli (Compton MT, dane niepublikowane, marzec 2009).<sup>28,34,38,42,43,70,71</sup> Chociaż temat związku między nadużywaniem substancji a psychozą badano wielokrotnie także dawniej, badanie Hambrechta i Häfnera<sup>28</sup> stanowiło prawdopodobnie pierwszą ocenę dokładnego czasu występowania używania substancji i objawów pierwszego epizodu psychozy. W poświęconym schizofrenii badaniu ABC (Age, Beginning, Course)<sup>28</sup> wykazali oni, że średni wiek wystąpienia pierwszego epizodu objawów negatywnych, pozytywnych i pierwszej hospitalizacji był wcześniejszy u 32% osób, które nadużywały leków przed przyjęciem,

#### TABELA

#### Podsumowanie ośmiu badań oceniających potencjalny wpływ używania kanabinoli przed wystąpieniem choroby na wiek wystąpienia psychozy<sup>28,34,38,42,43,70,71</sup>

Rok	Badanie	Lokalizacja	Badana grupa i rozpoznanie	Wyniki w zakresie nadużywania substancji i wieku wystąpienia psychozy
1996	Hambrecht i Häfner <sup>28</sup>	Mannheim, Niemcy	232; schizofrenia lub zaburzenie paranoidalne	Nadużywanie substancji było związane z młodszym wiekiem przy pierwszej oznace, pierwszym objawie pozytywnym i pierwszym objawie negatywnym schizofrenii. Wystąpienie nadużywania substancji standardowo poprzedzało pierwsze objawy pozytywne i negatywne, jednak poprzedzało pierwszą oznakę tylko w 27,6% przypadków
1998	Rabinowitz i wsp. <sup>38</sup>	Nowy Jork, Stany Zjednoczone	541; pierwszy epizod psychozy afektywnej lub nieafektywnej	U kobiet aktualnie używających substancji w stopniu umiarkowanym do ciężkiego wiek wystąpienia objawów psychotycznych był niższy niż u kobiet bez wywiadu używania substancji. Takiego związku nie odnaleziono w męskiej części próby badanej
2004	Van Mastrigt i wsp. <sup>70</sup>	Calgary, Kanada	357; kolejne przyjęcia do programu wczesnych psychoz	Używanie konopi przy przyjęciu było związane z młodszym wiekiem wystąpienia psychozy. U osób używających konopi (lub konopi i alkoholu) wiek wystąpienia psychozy był młodszy (gdy pojawiał się pierwszy objaw pozytywny) w porównaniu z osobami nieużywającymi, używającymi tylko alkoholu i używającymi wielu substancji
2004	Veen i wsp. <sup>43</sup>	Haga, Holandia	133; pierwszy epizod psychozy nieafektywnej	Upřednie używanie konopi było związane z młodszym wiekiem wystąpienia zarówno dysfunkcji społecznych i zawodowych, jak i psychozy. Po uwzględnieniu płci związek ten pozostawał istotny tylko dla początku psychozy
2006	Mauri i wsp. <sup>42</sup>	Mediolan, Włochy	285; pierwszy epizod schizofrenii	Wśród osób nadużywających konopi, średni wiek wystąpienia psychozy był znacząco niższy (24,0±6,3) niż wśród pacjentów nieużywających konopi (26,8±6,5).
2006	Barnes i wsp. <sup>34</sup>	Londyn, Wielka Brytania	152; pierwszy epizod psychozy	Używanie konopi i płeć miały niezależny wpływ na wiek wystąpienia objawów, po korekcie ze uwzględniającej używanie alkoholu i innych substancji. Używanie konopi było istotnie związane z wcześniejszym wiekiem wystąpienia objawów, ze średnim zmniejszeniem tego wieku o 5 lat
2008	González-Pinto i wsp. <sup>71</sup>	Vitoria, Hiszpania	131; pierwszy epizod psychozy afektywnej lub nieafektywnej	Bardziej nasilone używanie konopi było związane z młodszym wiekiem wystąpienia objawów wśród osób używających, nadużywających lub uzależnionych od konopi (odpowiednio o 7, 8,5 i 12 lat). Dla porównania, płeć i używanie innych substancji miały niewielki wpływ na wiek wystąpienia objawów
2009	Compton i wsp., dane niepublikowane	Atlanta, Georgia, Stany Zjednoczone	109; pierwszy epizod psychozy nieafektywnej	Progresja do codziennego używania konopi i tytoniu była związana z wcześniejszym wiekiem wystąpienia psychozy (częstość używania potraktowano jako współzmienną zależną od czasu)

Compton MT, Ramsay CE. Primary Psychiatry. Vol 16, No 4. 2009.



w porównaniu z osobami nienadużywającymi substancji. Średni wiek wystąpienia pierwszych objawów pozytywnych i negatywnych był o 5,7 roku mniejszy wśród osób z nadużywaniem substancji w wywiadzie w porównaniu z osobami bez takiego wywiadu (odpowiednio 21,1 vs 26,8 roku oraz 24,3 vs 30,0 lat). Wśród osób zgłaszających nadużywanie substancji średni wiek pierwszego nadużycia substancji wynosił 18,6 roku, tj. 1,5 oraz 5,7 roku przed wystąpieniem pierwszego objawu pozytywnego i pierwszego objawu negatywnego. Analiza wieku wystąpienia psychozy nie ograniczała się do osób, które rozpoczęły używanie substancji przed wystąpieniem psychozy. Ponadto nie uwzględniono niezależnych skutków nadużywanych innych substancji (choć 90% osób nadużywających substancji w próbie badanej nadużywało konopi, 63% nadużywało także innych substancji). Wreszcie, w badaniu nie oceniano wpływu używania substancji, dopóki ich używanie nie osiągało poziomu nadużywania.

W grupie osób ze stanu Nowy Jork z pierwszym epizodem psychozy afektywnej lub nieafektywnej ( $n=541$ ) Rabinowitz i wsp.<sup>38</sup> oceniali wystąpienie objawów u mężczyzn i kobiet w trzech grupach: osoby bez rozpoznania zaburzenia związanego z używaniem substancji w okresie swojego życia, osoby w remisji lub z łagodnie nasilonym używaniem substancji oraz osoby aktualnie nadużywające substancji o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Kobiety aktualnie nadużywające substancji o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego były o 6 lat młodsze w chwili wystąpienia pierwszych objawów psychotycznych od swoich rówieśników nienadużywających substancji. Nie zaobserwowano istotnego wpływu na wiek wystąpienia objawów u mężczyzn. Włączenie pacjentów zarówno z psychozą afektywną, jak i nieafektywną, wprowadziło heterogenność w zakresie oczekiwanego wieku wystąpienia objawów, mechanizmów choroby, rozkładu płci i odsetka współwystępującego nadużywania substancji. Niemniej jednak badanie to jest warte uwagi ze względu na uwzględnienie stopnia nasilenia używania substancji.

W programie Calgary Early Psychosis Program, w którym oceniano i leczono chorych z niedawnym wystąpieniem psychozy, u 44% z 357 kolejno przyjmowanych osób stwierdzono nadużywanie substancji lub uzależnienie w ciągu roku poprzedzającego przyjęcie.<sup>70</sup> W tej próbie Van Mastriigt i wsp.<sup>70</sup> wykazali, że pacjenci, którzy nadużywali konopi (lub konopi i alkoholu), byli młodszy i wiek wystąpienia u nich pozytywnych objawów psychotycznych był mniejszy w porównaniu do nieużywających tych substancji lub używających tylko alkoholu i innych substancji. Pozwala to przypuszczać, że może występować związek między używaniem konopi a wiekiem wystą-

pienia psychozy i że działanie takie może być odniesione do samych konopi, w przeciwieństwie do cech osobowości lub innych podatności prowadzących do nadużywania innych substancji, biorąc pod uwagę, że nadużywanie innych substancji nie pociąga za sobą podobnego związku. Bez danych dotyczących wieku pierwszego użycia lub nadużycia konopi lub wystąpienia objawów prodromalnych lub negatywnych nie jest możliwe ustalenie kierunku związku między używaniem konopi a wiekiem wystąpienia objawów.

Veen i wsp.<sup>43</sup> przeprowadzili badanie w populacji chorych z Holandii, w którym oceniali niezależny wpływ płci i używania konopi na cechy wczesnego przebiegu choroby w kohorcie zapadalności. Badana próba ( $n=133$ ) obejmowała rdzennych Holendrów, pierwsze i drugie pokolenie imigrantów z Surinamu i Maroka oraz osoby z innych grup rasowych/etnicznych. Wśród używających konopi ( $n=70$ ) mediana wieku wystąpienia objawów była niższa w porównaniu z 63 pacjentami nieużywającymi konopi. W wieloczynnikowej analizie regresji wykazano, że u osób płci męskiej używających konopi ( $n=55$ ) pierwszy epizod choroby wystąpił średnio 6,9 roku wcześniej niż u 37 mężczyzn nieużywających konopi. Używanie konopi było silniejszym czynnikiem prognostycznym wieku wystąpienia pierwszego epizodu niż płeć. Badanie nie uwzględniało jednak wpływu wywiadu rodzinnego dotyczącego używania innych substancji (np. alkohol, kokaina). Co więcej, w badaniu tym używanie konopi traktowano jako zmienną kategoryjną/dychotomiczną (co jest normą dla większości przeprowadzonych badań nad tym zagadnieniem), stąd nie można ocenić potencjalnych relacji dawka-efekt.

Mauri i wsp.<sup>42</sup> przeprowadzili we Włoszech retrospektywną ocenę 285 pacjentów z pierwszym epizodem choroby i wykazali, że u nadużywających konopi byli młodszy w chwili wystąpienia objawów w porównaniu z pacjentami ich nieużywającymi, choć nie jest jasne, jak operacjonalizowano wystąpienie objawów. Co więcej, w tym porównaniu nie udało się ocenić wpływu płci, a używanie substancji stwierdzono tylko u 18% kobiet w porównaniu z 44% mężczyzn. Ponadto wiele danych uzyskano, retrospektywnie przeglądając dokumentację medyczną (która z założenia jest mniej kompletna i dokładna niż zapisy z formalnych badań klinicznych), 56% pacjentów stosujących leki nadużywało kilku leków (i w oczywisty sposób nie było to kontrolowane) oraz nie uwzględniono liczby ani czasu trwania używania substancji.

W Londynie Barnes i wsp.<sup>34</sup> oceniali 152 pacjentów z pierwszym epizodem i wykazali, że ci z nich, którzy zgłaszali używanie substancji w przeszłości, byli znacząco młodszy w chwili wystąpienia objawów psychozy

w porównaniu z pacjentami nieużywającymi substancji. W analizie liniowej regresji używanie jakichkolwiek substancji poza konopiami nie miało istotnego związku z wiekiem wystąpienia objawów, choć płeć i używanie konopi wykazały taki związek. Po korekcie dla innych zmiennych wiek wystąpienia psychozy był średnio o 4,2 roku większy dla kobiet i o 5,0 lat mniejszy dla osób używających konopi. W tym badaniu, podobnie jak w wielu innych, konopie były najczęściej używaną niedozwoloną substancją i stąd wykrycie wpływu konopi może być łatwiejsze niż odnalezienie wpływu innych substancji, biorąc pod uwagę moc statystyczną analiz. Niestety pytania dotyczące używania substancji w przeszłości nie obejmowały dokładnej oceny częstości i liczby przyjmowanych substancji, nie jest też jasne, czy początek używania konopi rzeczywiście poprzedzał wystąpienie objawów u pacjentów włączonych do analizy.

González-Pinto i wsp.,<sup>71</sup> badając 131 pacjentów z pierwszym epizodem choroby w Hiszpanii, wykazali znaczące, stopniowe zmniejszenie wieku wystąpienia objawów w miarę zwiększenia nasilenia używania konopi – zmniejszenie odpowiednio o 7, 8,5 i 12 lat u pacjentów używających, nadużywających i uzależnionych od konopi. Wpływ ten nie wynikał z używania innych substancji ani z płci badanych. Do badania włączono jednak pacjentów z psychozą afektywną, u których oczekiwany wiek wystąpienia objawów jest starszy, a rozpowszechnienie używania konopi jest prawdopodobnie mniejsze. Ponadto w nadaniu nie wzięto pod uwagę długości okresu używania konopi i nie jest jasne, jak dokładnie operacjonalizowano wiek wystąpienia objawów.

Ostatnio Compton i wsp. (Compton MT, dane niepublikowane, marzec 2009 r.) badali wpływ uprzedniego używania konopi na wiek wystąpienia psychozy u 109 pacjentów hospitalizowanych z powodu pierwszego jej epizodu. Grupa badaczy wykazała, że zarówno codzienne używanie konopi, jak codzienne palenie tytoniu przed wystąpieniem psychozy miało istotny wpływ na ryzyko wystąpienia psychozy (współczynnik ryzyka [HR] odpowiednio 2,0 i 1,8,  $p < 0,05$ ), gdy częstość używania traktowano jako współzmienną zależną od czasu w regresji Coxa (tzn. progresja do codziennego używania związana była z wyższym ryzykiem wystąpienia psychozy). Warto zauważyć, że używanie konopi i tytoniu było skorelowane (np. używanie kiedykolwiek nikotyny było związane z używaniem kiedykolwiek konopi,  $\chi^2=25,5$ ,  $p < 0,001$  Compton MT, dane nieopublikowane, marzec 2009 r.) i stąd mogą nie reprezentować dwóch niezależnych czynników ryzyka. Badano również oddziaływanie między płcią a progresją do codziennego używania konopi. Progresja ta była związana ze znaczą-

nie większym względnym ryzykiem wystąpienia psychozy u kobiet (HR= 5,1) niż u mężczyzn (HR=3,4). Choć w badaniu brano pod uwagę częstość używania konopi (tzn. nigdy; kiedykolwiek, ale nie co tydzień; w tygodniu, lecz nie codziennie; codziennie), nie oceniano wielkości dawki ani nie zbierano informacji dotyczących wzorców używania.

### Wpływ używania konopi indyjskich w okresie przedprodromalnym na wiek wystąpienia objawów prodromalnych

Wyniki wcześniej omówionych badań, prowadzonych według różnych schematów analitycznych, pozwalają sądzić, że używanie konopi może być związane z wcześniejszym wiekiem wystąpienia objawów psychotycznych. Tymczasem tylko kilka grup badawczych podjęło próbę ustalenia, czy używanie konopi wiąże się z młodszym wiekiem wystąpienia objawów prodromalnych. Na okres prodromalny zwykle składają się nieswoiste objawy psychopatologiczne, narastające słabe pozytywne objawy psychotyczne, objawy negatywne i degradacja psychospołeczna – trwający zwykle kilka miesięcy do kilku lat – u większości pacjentów poprzedzający pojawienie się pełnej psychozy. Krytyczna ocena piśmiennictwa każe stwierdzić brak dostatecznej analizy potencjalnego wpływu używania konopi na objawy prodromalne.<sup>34</sup> Jej przeprowadzenie mogłoby rzucić światło na konkurujące hipotezy, że używanie substancji przyspiesza wystąpienie choroby oraz że bardzo wczesne, subtelne objawy choroby czynią pacjenta podatnym na używanie substancji.

Hambrecht i Häfner<sup>28</sup> przeprowadzili jedno z bardzo niewielu badań obejmujących analizę objawów prodromalnych w związku z używaniem substancji. W grupie 232 pacjentów z pierwszym epizodem choroby z badania ABC wykazali oni, że średni wiek przy wystąpieniu pierwszego objawu był niższy u 32% osób, które nadużywały substancji przed przyjęciem, w porównaniu z osobami nienadużywającymi substancji. Pierwsze objawy obejmowały pierwsze negatywne, pozytywne lub nieswoiste objawy psychiczne, jeśli występowały one bez przerwy aż do wystąpienia pełnoobjawowej psychozy. W ten sposób „pierwszy objaw” reprezentował wystąpienie prodromu, jeśli pojawiał się okres prodromalny, lub wystąpienie psychozy, jeśli nie było okresu prodromalnego. Wiek w chwili wystąpienia pierwszego objawu był o 7,2 roku niższy wśród osób nadużywających substancji w porównaniu z osobami bez nadużywania konopi ani alkoholu w wywiadzie (18,5 vs 25,7 roku).

W doniesieniu Veen i wsp.<sup>43</sup> oceniano związek między przednim używaniem konopi

i wiekiem wystąpienia pierwszych oznak dysfunkcji społecznej lub zawodowej, który może być uważany za przybliżenie wieku wystąpienia prodromu. W badanej kohorcie mediana wieku wyniosła 18,1 roku u pacjentów używających konopi w porównaniu do 27,7 roku u osób nieużywających konopi. W regresji liniowej płeć była jednak ważniejszym czynnikiem prognostycznym wieku wystąpienia objawów, a po jej uwzględnieniu używanie konopi nie było istotnym czynnikiem prognostycznym. W badaniu tym nie użyto precyzyjnego wskaźnika wystąpienia prodromu, warto jednak je odnotować ze względu na analizę skutków przedniego używania konopi na wystąpienie objawów. Podobnie jak w przeprowadzonej analizie wieku wystąpienia objawów psychozy, Veen i wsp.<sup>43</sup> nie uwzględnili występowania zaburzeń psychicznych w rodzinie ani używania innych substancji oraz traktowali używanie konopi jako zmienną kategoryjną.

Podobnie jak w przypadku badań odnoszących się do wieku wystąpienia psychozy, Compton i wsp. (Compton MT, dane nieopublikowane, marzec 2009 r.) badali wpływ przedniego używania konopi na wiek wystąpienia objawów choroby/objawów prodromalnych u 109 hospitalizowanych pacjentów z pierwszym epizodem. Po uwzględnieniu częstości używania jako współzmiennych zależnych od czasu w regresji Coxa, codzienne używanie zarówno konopi, jak i tytoniu miało istotny wpływ na ryzyko wystąpienia objawów (które u 70% próby badanej stanowiło ryzyko wystąpienia objawów prodromalnych), przyspieszając ich wystąpienie (iloraz zagrożeń odpowiednio 2,1 i 1,8). Jak zauważono wyżej, choć w analizie tej brano pod uwagę częstość używania konopi, inne ograniczenia metodologiczne sprawiają, że wyniki należy uznać za wstępne, wymagające dalszych badań.

### Omówienie i pytania nierozwiązane kwestie

Podsumowując, kilka badań sugeruje, że używanie konopi przed wystąpieniem objawów choroby przez pacjentów z pierwszym epizodem może być związane z wcześniejszym wiekiem wystąpienia pozytywnych objawów psychotycznych. Znacznie mniej wiadomo o możliwych związkach między używaniem konopi w okresie przedprodromalnym a wiekiem wystąpienia objawów prodromalnych. Na rycinie przedstawiono hipotetyczny rozwój objawów i akumulację upośledzenia czynnościowego we wczesnym okresie schizofrenii u osób z wywiadem używania konopi w porównaniu z pacjentami bez takiego wywiadu. Potrzeba dalszych badań w celu wykazania, czy używanie konopi w okresie przedobjawowym jest w rzeczywi-

stości niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju zaburzenia psychotycznego lub wcześniejszego pojawienia się objawów wśród tych, u których dochodzi do rozwoju zaburzenia. Potwierdzenie psychozogennych własności konopi w okresie przedprodromalnym opiera się na wykazaniu fluktuacji zaburzeń spostrzegania wraz z używaniem konopi w klinicznej kohorcie wysokiego ryzyka.<sup>72</sup>

Jak wspomniano wyżej, wcześniejszy wiek wystąpienia objawów psychozy rokuje źle. Jeśli dalsze badania udowodnią istnienie związku między używaniem konopi przed wystąpieniem objawów w okresie dojrzewania a wiekiem wystąpienia objawów, oznaczać to będzie, że zmniejszenie używania konopi przez nastolatków może opóźnić wystąpienie objawów psychozy u osób, u których się ona rozwinie. Niektórzy argumentują, że obecnie są wystarczająco silne dowody, by przekonać społeczeństwo, że używanie konopi może zwiększać ryzyko rozwoju psychozy,<sup>73</sup> co może mieć szczególne znaczenie dla grup zwiększonego ryzyka. Programy zmierzające do zmniejszenia używania konopi mogą być szczególnie korzystne wśród nastolatków należących do grupy wysokiego ryzyka rozwoju psychozy z powodu występowania chorób psychicznych w rodzinie lub identyfikację ich jako potencjalnie prodromalnych lub „bardzo wysokiego ryzyka” na podstawie obserwowanych objawów i zaburzeń funkcjonowania. Podobnie jak zmniejszenie używania konopi opisano jako potencjalną interwencję prewencyjną mogącą zmniejszyć rozpowszechnienie schizofrenii,<sup>74,75</sup> mogłoby ono także opóźnić wystąpienie objawów u osób, u których to ak dojdzie do rozwoju choroby.<sup>76</sup>

Badania powinny skupiać się na licznych pytaniach, na które nie ma odpowiedzi. Po pierwsze, biorąc pod uwagę częste współwystępowanie nadużywania konopi i innych substancji uzależniających, szczególnie nikotyny i alkoholu,<sup>77,78</sup> należałoby zbadać niezależny wpływ przedobjawowego używania konopi, nikotyny, alkoholu i innych substancji. Choć wskazano wyżej na możliwe podłoże neurobiologiczne związku między konopiami a psychozą, należy zauważyć, że alkohol i inne substancje także wpływają na układy neuroprzekazników (dopaminergiczne, glutaminergiczne i inne) których dysfunkcje stwierdza się w schizofrenii. Biorąc pod uwagę potencjalne skutki alkoholu i konopi, na przykład na ryzyko rozwoju psychozy, rzeczywiście te same struktury neuronalne są narażone na obie te substancje, przynajmniej na poziomie globalnym (mezo limbiczne szlaki dopaminowe i ośrodkowy układ nagrody), choć alkohol i konopie działają przez odmienne receptory (tj. odpowiednio receptory GABA i kanabinoidowe). Istnieją dowody przemawiające za tym, że alkohol może powodować działania modulujące w obrębie endogennego ukła-

du kanabinoidowego.<sup>79</sup> Poza konopiami i alkoholem także używanie nikotyny jest krytyczną zmienną wymagającą zbadania z kilku powodów. Palenie tytoniu jest bardzo rozpowszechnione wśród osób ze schizofrenią<sup>80,81</sup> (nawet z pierwszym epizodem),<sup>82</sup> a w piśmiennictwie można zauważyć rosnące zainteresowanie związkami biologicznymi między ośrodkowym układem nikotynowym a schizofrenią.<sup>83-85</sup> Chociaż jednak takie wyjaśnienie wpływu pojedynczej substancji byłoby korzystne, należy podkreślić, o czym wspomniano wyżej, że niezależne wpływy każdej substancji będą trudne do wyodrębnienia, biorąc pod uwagę dużą częstość współwystępujących uzależnień, dotyczący szczególnie konopi, alkoholu i nikotyny. Do oceny niezależnych wpływów konieczne byłyby prawdopodobnie duże grupy badanych.

Drugi kierunek przyszłych badań odnosi się zagadnienia przyczynowości i związku. Podobnie jak w innych badaniach obserwacyjnych, również w opisanych tutaj nie można wykluczyć możliwości odwrotnej przyczynowości, w której procesy chorobowe związane z roz-

wojem psychozy dotyczą szczególnie osób bardziej podatnych na wcześniejsze rozpoczęcie używania i nadużywania substancji. Nawet jeśli przyszłe badania wykażą, że używanie konopi przed wystąpieniem objawów jest związane w wcześniejszym wieku wystąpienia objawów, wyzwanie może stanowić ustalenie, czy używanie konopi powoduje wcześniejsze wystąpienie objawów, czy jest markerem procesu chorobowego lub podtypu choroby związanej z wcześniejszym wystąpieniem objawów. Podobne pytania odnoszą się do związku między używaniem konopi a ryzykiem rozwoju schizofrenii – przyczynowość jest trudna do ustalenia, a w grę może wchodzić wspólna podatność na chorobę psychiczną oraz na nadużywanie substancji.

Po trzecie, biorąc pod uwagę potencjalny wpływ używania konopi na objawy prodromalne, możliwe jest, że używanie konopi wywołuje u pacjentów, u których dojdzie później do rozwoju choroby objawy nie tyle prodromalne, ile podobne do objawów prodromalnych. Oznacza to, że używanie konopi w okresie dojrzewania przez pacjentów, u których

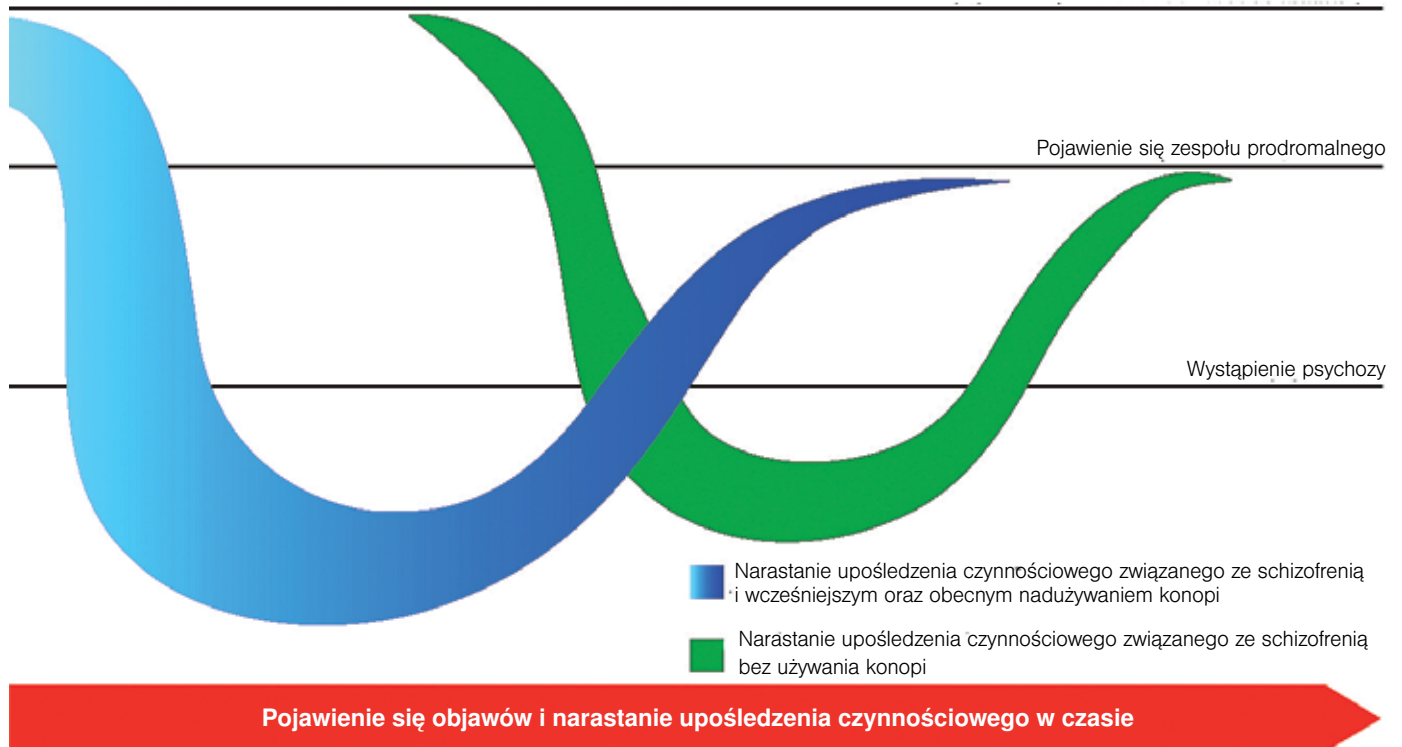
dojdzie później do rozwoju zaburzenia psychiatrycznego, może prowadzić do apatii, problemów w szkole i innych trudności przypominających prodromalne, choć takie problemy niekoniecznie muszą być inherentne dla procesu schizofrenii lub mogą nie zmieniać przebiegu rozwijającej się psychozy w sposób oddziałujący na jej długookresowy przebieg. Z pewnej liczby badań wynika, że używanie konopi jest związane z cechami schizotypowymi u osób, u których schizofrenia może, choć nie musi się rozwinąć.<sup>21</sup> Co więcej, w przeprowadzonym niedawno w Finlandii prospektywnym badaniu kohortowym<sup>86</sup> obejmującym 6330 nastolatków (w wieku 15–16 lat) u 356 (5,6%) uczestników używających konopi średnia liczba objawów „prodromalnych” była większa, a związek między dawką a odpowiedzią oczywisty. Aktualne objawy prodromalne można potwierdzić jedynie retrospektywnie. Czy objawy oceniane w tym badaniu istotnie stanowiły objawy prodromalne, należy ustalić w dalszym badaniu obserwacyjnym.

Czwarte istotne zagadnienie wymagające kontynuacji badań wykorzystujących bardziej

#### RYCINA

#### Rozwój objawów i akumulacja upośledzenia czynnościowego we wczesnym przebiegu schizofrenii u osób używających konopi (z lewej) w porównaniu z osobami nieużywającymi konopi (z prawej)

Pawidłowy poziom funkcjonowania (brak objawów psychiatrycznych i prodromalnych)



Krzywe obrazują rozwój objawów w czasie, od przedchorobowego pogorszenia funkcjonowania społecznego i szkolnego, przez rozwój objawów prodromalnych i psychiatrycznych (oraz ich ustępowanie pod wpływem leczenia), aż do wystąpienia pełnej psychozy. Szerokość krzywej reprezentuje akumulację upośledzenia funkcjonowania na każdym etapie. Na podstawie dostępnych wstępnych dowodów postuluje się, że u pacjentów używających konopi prawdopodobnie wiek wystąpienia objawów jest m, co przedstawiono przesuwając krzywą w lewo. Z części wyników można wnioskować także, że u osób używających konopi wystąpi większa akumulacja upośledzenia funkcjonowania nawet podczas fazy przedchorobowej, a następnie w okresie wczesnej choroby, z większym prawdopodobieństwem opuszczenia szkoły i trafiaenia do więzienia, większym nasileniem objawów pozytywnych i gorszą odpowiedzią na leczenie.

Compton MT, Ramsay CE. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 4. 2009.



rygorystyczną metodologię odnosi się do pomiaru używania substancji w relacji do wieku wystąpienia objawów prodromalnych i psychotycznych. Jak zauważono wyżej, nie we wszystkich wcześniejszych badaniach uwzględniono populację (w rzeczywistości w większości z nich nie uczyniono tego) bądź ograniczono analizę do populacji osób, u których używanie/nadużywanie substancji poprzedzało wystąpienie objawów psychozy lub objawów prodromalnych,<sup>28,34,70,71</sup> co ma decydujące znaczenie dla pytania badawczego. Dla przyspieszenia postępów w tym obszarze w przyszłych badaniach powinno się zbadać dokładnie rozkład w czasie rozpoczęcia używania konopi i rozwoju objawów psychotycznych oraz wcześniejszych objawów prodromalnych, wykorzystując dobrze zdefiniowane operacjonalizacje wystąpienia objawów. Tego typu pomiar retrospektywny jest z pewnością niełatwy. W celu zbadania relacji czasowych i potencjalnych efektów dawki należałoby zebrać dane dotyczące ilości, czasu trwania, częstości i wzorców używania substancji, przeprowadzając wszechstronną analizę używania konopi i innych substancji z wykorzystaniem wiarygodnych pomiarów retrospektywnych o potwierdzonej przydatności uwzględniających kalendarze, ramy czasowe i ważne wydarzenia życiowe. Ponadto, ponieważ ograniczona liczba przeprowadzonych badań obejmuje badania przekrojowe i retrospektywne, korzystne byłoby przeprowadzenie projektów opartych na innych rodzajach projektu badawczego, uwzględniających badania kliniczno-kontrolne i obserwacyjne.

Po piąte, badając wiek wystąpienia objawów, należy ocenić istotne współzmiennie, obejmujące płęć i wywiad rodzinny. Fakt, że płęć jest czynnikiem prognostycznym wieku wystąpienia objawów, jest jednym z najbardziej spójnie ustalanych wniosków w badaniach dotyczących schizofrenii.<sup>87,88</sup> Na przykład wyniki badania ABC wskazują, że kobiety są o 3-4 lata starsze od mężczyzn w chwili wystąpienia objawów określonych jako pozytywne, negatywne lub upośledzenie psychospołeczne.<sup>89,90</sup> Dodatni wywiad rodzinny dotyczący schizofrenii również wiąże się w wcześniejszym wieku wystąpienia objawów<sup>91-94</sup> i powinien być oceniany jako współzmienna. Należy jednak zauważyć, że nawet jeśli przyszłe badania będą bardziej rygorystyczne metodologicznie, trudnością może być wciąż uwzględniająca wszystkie współzmiennie ocena przyspieszenia wystąpienia objawów przez używanie konopi. Należy wziąć pod uwagę możliwe współdziałanie innych zmiennych na wyniki.

Tych pięć zagadnień sugeruje potrzebę dalszych badań w celu potwierdzenia dowodami wczesnych doniesień, że używanie konopi przed wystąpieniem psychozy, zwykle pojawiające się w okresie dojrzewania, może być zwią-

zane z wcześniejszym wystąpieniem psychozy (a prawdopodobnie może nawet stanowić przyczynę). Ten kierunek badań – poza trwającymi badaniami dotyczącymi neurobiologicznych mechanizmów pośredniczących między układami kanabinoidowymi a obwodami nerwowymi biorącymi udział w schizofrenii, używaniem konopi jako potencjalną składową przyczyn schizofrenii oraz wpływem używania konopi na profile objawowe i neuropoznawcze – może przyspieszyć poznanie tego obszaru pod względem zarówno dalszego wyjaśnienia istoty zaburzeń psychotycznych, jak i ukierunkowania przyszłych interwencji prewencyjnych.

## Podsumowanie

Kilka badań dotyczących pierwszego epizodu schizofrenii dokumentuje, że początek używania i nadużywania substancji chemicznych zwykle poprzedza wystąpienie psychozy, często o kilkanaście lat. Z omówionych badań wynika także, że używanie konopi przez osoby z pierwszym epizodem psychozy przed jej wystąpieniem może być związane z wcześniejszym wiekiem wystąpienia objawów pozytywnych. Znacznie mniej wiadomo o możliwych związkach między preprodromalnym używaniem konopi a wystąpieniem objawów prodromalnych, choć ze wstępnych wyników można wnioskować, że możliwe jest występowanie takiego związku jest możliwy. W przyszłych badaniach należy ocenić skutki używania konopi niezależnie od innych używanych substancji, ustalić orientację przyczynową opisanych związków, wyjaśnić, czy objawy prodromopodobne obserwowane podczas jednoczesnego nadużywania konopi są rzeczywiście związane z następczą psychozą, zastosować bardziej rygorystyczną metodologię badania oraz kontrolować wszystkie istotne współzmiennie, takie jak wiek czy wywiad dotyczących występowania chorób psychicznych w rodzinie.

## Piśmiennictwo

1. Keshavan MS, Gilbert AR, Diwadkar VA. Neurodevelopmental theories. In: Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO, eds. *Textbook of Schizophrenia*. Washington, DC: *American Psychiatric Publishing, Inc.*; 2006: 69-83.
2. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet*. 2004; 363 (9426): 2063-2072.
3. Walker EF. Developmentally moderated expressions of the neuropathology underlying schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1994; 20 (3): 453-480.
4. Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychol Rev*. 1997; 104 (4): 667-685.
5. Andréasson S, Allebeck P, Rydberg U. Schizophrenia in users and nonusers of cannabis. A longitudinal study in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand*. 1989; 79 (5): 505-510.
6. Arsenault L, Cannon M, Witton J, Murray R. Cannabis as a potential causal factor in schizophrenia. In: Castle DJ, Murray R, eds. *Marijuana and Madness*. Cambridge, MA: *Cambridge University Press*; 2004: 101-118.
7. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol*. 2005; 19 (2): 187-194.

8. Smit F, Boiler L, Cuijpers P. Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction*. 2004; 99 (4): 425-430.
9. Weiser M, Noy S. Interpreting the association between cannabis use and increased risk for schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005; 7 (1): 81-85.
10. Zammit S, Allebeck P, Andréasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 2002; 325 (7374): 1199-1203.
11. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Office of Applied Studies. 2006 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables. Available at: <http://oas.samhsa.gov/NSDUH/2k6NSDUH/tabs/Sect1peTabs1to46.htm#Tab1.19B>. Accessed February 20, 2009.
12. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Results from the 2004 National Survey on Drug Use and Health: *National Findings*. NSDUH Series H-25. DHHS Pub. No. 04-3964. Rockville, MD: SAMHSA; 2005.
13. National Institute on Drug Abuse (NIDA). *InfoFacts*. Marijuana. Available at: [www.drugabuse.gov/PDF/InfoFacts/Marijuana06.pdf](http://www.drugabuse.gov/PDF/InfoFacts/Marijuana06.pdf). Accessed February 20, 2009.
14. Anthony JC, Petronis KR. Early-onset drug use and risk of later drug problems. *Drug Alcohol Depend*. 1995; 40 (1): 9-15.
15. Compton WT, Grant BF, Colliver JD, Glantz MD, Stinson FS. Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991-1992 and 2001-2002. *JAMA*. 2004; 291 (17): 2114-2121.
16. Grant BF, Dawson DA. Age at onset of drug use and its association with DSM-IV drug abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Subst Abuse*. 1998; 10 (2): 163-173.
17. Lynskey MT, Heath AC, Bucholz KK, et al. Escalation of drug use in early-onset cannabis users vs co-twin controls. *JAMA*. 2003; 289 (4): 427-433.
18. Robins LN, Regier DA. *Psychiatric Disorders in America*. New York, NY: *Free Press*; 1991.
19. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51 (1): 8-19.
20. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Treatment Episode Data Set (TEDS). Highlights - 2003. National Admissions to Substance Abuse Treatment Services. DASIS Series-S-27, DHHS Publication No. (SMA 05-4043). *Rockville, MD: SAMHSA*; 2005.
21. Compton MT, Goulding SM, Walker EF. Cannabis use, first-episode psychosis, and schizotypy: a summary and synthesis of recent literature. *Curr Psychiatry Rev*. 2007; 3 (3): 161-171.
22. Hall WD. Cannabis use and the mental health of young people. *Austr N Z J Psychiatry*. 2006; 40 (2): 105-113.
23. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry*. 2001; 178 (2): 101-106.
24. Mueser KT, Yarnold PR, Levinson DF, et al. Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophr Bull*. 1990; 16 (1): 31-56.
25. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990; 264 (19): 2511-2518.
26. Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis GD, Pancheri P. Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2002; 252 (2): 86-92.
27. Dubertret C, Bidard I, Adès J, Gorwood P. Lifetime positive symptoms in patients with schizophrenia and cannabis abuse are partially explained by co-morbid addiction. *Schizophr Res*. 2006; 86 (1-3): 284-290.
28. Hambrecht M, Häfner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1996; 40 (11): 1155-1163.
29. Hides L, Dawe S, Kavanagh DJ, Young RM. Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. *Br J Psychiatry*. 2006; 189 (2): 137-143.
30. Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51 (4): 273-279.

31. Sevy S, Robinson DG, Holloway S, et al. Correlates of substance abuse in patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2001; 104 (5): 367-374.
32. Green B, Young R, Kavanagh D. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br J Psychiatry.* 2005; 187 (4): 306-313.
33. Addington J, Addington D. Impact of an early psychosis program on substance use. *Psychiatr Rehab J.* 2001; 25 (1): 60-68.
34. Barnes TR, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2006; 188 (3): 237-242.
35. Compton MT, Furman AC, Kaslow NJ. Lower negative symptom scores among cannabis-dependent patients with schizophrenia-spectrum disorders: preliminary evidence from an African American first-episode sample. *Schizophr Res.* 2004; 71 (1): 61-64.
36. Cantwell R, Brewin J, Glazebrook C, et al. Prevalence of substance misuse in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry.* 1999; 174 (2): 150-153.
37. Hambrecht M, Häfner H. Cannabis, vulnerability, and the onset of schizophrenia: an epidemiological perspective. *Austr N Z J Psychiatry.* 2000; 34 (3): 468-475.
38. Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavelle J, Carlson G, Kozvasznay B, Schwartz JE. Prevalence and severity of substance use disorder and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. *Psychol Med.* 1998; 28 (6): 1411-1419.
39. Wade D, Harrigan S, McGorry PD, Burgess PM, Whelan G. Impact of severity of substance use disorder on symptomatic and functional outcome in young individuals with first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68 (5): 767-774.
40. Silver H, Abboud E. Drug abuse in schizophrenia: comparison of patients who began drug abuse before their first admission with those who began abusing drugs after their first admission. *Schizophr Res.* 1994; 13 (1): 57-63.
41. Bühler B, Hambrecht M, Löffler W, an der Heiden W, Häfner H. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse—a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res.* 2002; 54 (3): 243-251.
42. Mauri M, Volonteri L, De Gaspari I, Colasanti A, Brambilla M, Cerruti L. Substance abuse in first-episode schizophrenic patients: a retrospective study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2006; 2: 4-12.
43. Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004; 161 (3): 501-506.
44. Devane WA, Dysarz FA 3rd, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.* 1988; 34 (5): 605-613.
45. Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain.* 2003; 126 (6): 1252-1270.
46. Zammit S, Lewis G. Exploring the relationship between cannabis use and psychosis. *Addiction.* 2004; 98 (11): 1353-1355.
47. Dean B, Sundram S, Bradbury R, Scarr E, Copolov D. Studies on [3H] CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neurosci.* 2001; 103 (1): 9-15.
48. Sundram S, Dean B, Copolov D. The endogenous cannabinoid system in schizophrenia. In: Castle DJ, Murray R, eds. *Marijuana and Madness.* Cambridge, MA: Cambridge University Press; 2004: 127-141.
49. Zavitsanos K, Garrick T, Huang XF. Selective antagonist [3H] SRI141716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Progress Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004; 28 (2): 355-360.
50. De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, Daniele F, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid signaling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Dis.* 2003; 2 (5): 5-14.
51. Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, et al. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29 (11): 2108-2114.
52. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport.* 1999; 10 (8): 1665-1669.
53. Leroy S, Griffon N, Bourdel MC, Olié JP, Poirier MF, Krebs MO. Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet).* 2001; 105 (8): 749-752.
54. Ujike H, Takaki M, Nakata K, et al. CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2002; 7 (5): 515-518.
55. Zammit S, Spurlock G, Williams H, Norton N, Williams N, O'Donovan M, Owen MJ. Genotype effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *Br J Psychiatry.* 2007; 191 (5): 402-407.
56. Allen NC, Bagade S, McQueen MB, et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet.* 2008; 40 (7): 827-834.
57. D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry.* 2005; 57 (6): 594-608.
58. Johnstone EC, Owens DG, Bydder GM, Colter N, Crow TJ, Frith CD. The spectrum of structural brain changes in schizophrenia: age at onset as a predictor of cognitive and clinical impairments and their cerebral correlates. *Psychol Med.* 1989; 19 (1): 91-103.
59. Mayer C, Kelterborn G, Naber D. Age at onset in schizophrenia: relations to psychopathology and gender. *Br J Psychiatry.* 1993; 162 (5): 665-671.
60. Häfner H, Nowotny B. Epidemiology of early-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1995; 245 (2): 80-92.
61. Sharma RP, Dowd SM, Davis JM, Janicak PG. Age of illness onset and schizophrenic symptomatology during an inpatient washout period. *Schizophr Res.* 1996; 20 (3): 295-300.
62. Jeste DV, McAdams LA, Palmer BW, et al. Relationship of neuropsychological and MRI measures to age at onset of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1998; 98 (2): 156-164.
63. Banaschewski T, Schulz E, Martin M, Renschmidt H. Cognitive functions and psychopathological symptoms in early-onset schizophrenia. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2000; 9 (1): 11-20.
64. Lay B, Blanz B, Hartmann M, Schmidt MH. The psychosocial outcome of adolescent-onset schizophrenia: a 12-year follow-up. *Schizophr Bull.* 2000; 26 (4): 801-816.
65. Tuulio-Henriksson A, Partonen T, Suvisaari J, Haukka J, Lonnqvist J. Age at onset and cognitive functioning in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2004; 185 (3): 215-219.
66. Rhinewine JP, Lencz T, Thaden EP, et al. Neurocognitive profile in adolescents with early-onset schizophrenia: clinical correlates. *Biol Psychiatry.* 2005; 58 (9): 705-712.
67. Ropcke B, Eggers C. Early-onset schizophrenia: a 15-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2005; 14 (6): 341-350.
68. Amminger GP, Leicester S, Yung AR, et al. Early-onset of symptoms predicts conversion to non-affective psychosis in ultra-high risk individuals. *Schizophr Res.* 2006; 84 (1): 67-76.
69. Malla A, Norman R, Schmitz N, et al. Predictors of rate and time to remission in first-episode psychosis: a two-year outcome study. *Psychol Med.* 2006; 36 (5): 649-658.
70. Van Mastrigt S, Addington J, Addington D. Substance misuse at presentation to an early psychosis program. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004; 39 (1): 69-72.
71. González-Pinto A, Vega P, Ibáñez B, et al. Impact of cannabis and other drugs on age at onset of psychosis. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69 (8): 1210-1216.
72. Corcoran CM, Kimhy D, Stanford A, et al. Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2008; 106 (2-3): 286-293.
73. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes. *Lancet.* 2007; 370 (9584): 319-328.
74. Ferdinand RF, Sondeijker F, van der Ende J, Selten JP, Huizink A, Verhulst FC. Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction.* 2005; 100 (5): 612-618.
75. Verdoux H, Tournier M, Cougnard A. Impact of substance use on the onset and course of early psychosis. *Schizophr Res.* 2005; 79 (1): 69-75.
76. Bodkin L, Singh A, Corcoran C. Cannabis as a risk factor for psychosis in vulnerable teens: implications for treatment. *Primary Psychiatry.* 2008; 15 (6): 51-57.
77. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. The relationship between cannabis use and other substance use in the general population. *Drug Alcohol Depend.* 2001; 64 (3): 319-327.
78. Grant BF, Hansan DS, Chou SP, Stinson FS, Dawson DA. Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry.* 2004; 61 (11): 1107-1115.
79. Hunglund BL, Basavarajappa BS. Are anandamide and cannabinoid receptors involved in ethanol tolerance? A review of the evidence. *Alcohol Alcohol.* 2000; 35 (2): 126-133.
80. Poirier MF, Canceil O, Bayle F, et al. Prevalence of smoking in psychiatric patients. *Progress Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002; 26 (3): 529-537.
81. Üçök A, Polat A, Bozkurt O, Meteris H. Cigarette smoking among patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2004; 58 (4): 434-437.
82. Weiser M, Reichenberg A, Grotto I, et al. Higher rates of cigarette smoking in male adolescents before the onset of schizophrenia: a historical-prospective cohort study. *Am J Psychiatry.* 2004; 161 (7): 1219-1223.
83. Sacco KA, Termine A, Seyal A, et al. Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62 (6): 649-659.
84. Watkins SS, Koob GF, Markou A. Neural mechanisms underlying nicotine addiction: acute positive reinforcement and withdrawal. *Nicotine Tob Res.* 2000; 2 (1): 19-37.
85. Ziedonis DM, George TP. Schizophrenia and nicotine use: report of pilot smoking cessation programs and review of neurobiological and clinical issues. *Schizophr Bull.* 1997; 23 (2): 247-254.
86. Miettunen J, Törmänen S, Murray GK, et al. Association of cannabis use with prodromal symptoms of psychosis in adolescence. *Br J Psychiatry.* 2006; 192 (6): 140-141.
87. Angermeyer MC, Kühn L. Gender differences in age at onset of schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1988; 237 (6): 351-364.
88. DeLisi LE. The significance of age at onset for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1992; 18 (2): 209-215.
89. Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000; 401: 3-38.
90. Häfner H, Maurer K, Löffler W, Reicher-Rössler A. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1993; 162 (1): 80-86.
91. Häfner H, Maurer K, Löffler W, et al. The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1998; 33 (8): 380-386.
92. Shimizu A, Kurachi M, Yamaguchi N, Torii H, Isaki K. Does family history of schizophrenia influence age at onset of schizophrenia? *Acta Psychiatr Scand.* 1988; 78 (6): 716-719.
93. Gorwood P, Leboyer M, Jay M, Payan C, Feingold J. Gender and age at onset in schizophrenia: impact of family history. *Am J Psychiatry.* 1995; 152 (1): 208-212.
94. Stompe T, Ortwein-Swoboda G, Strobl R, Friedmann A. The age at onset of schizophrenia and the theory of anticipation. *Psychiatry Res.* 2000; 93 (2): 125-134.



# Komentarz



**Dr n. med.  
Bogusław Habrat**

Związek między używaniem substancji zawierających kanabinoły a występowaniem schizofrenii, lub - ostrożniej - psychoz o obrazie podobnym do schizofrenii, jest przedmiotem setek badań. Wydaje się, że nie przyniosły one oczekiwanych rozstrzygnięć, poza coraz powszechniej panującym poglądem, że używanie kanabinoły nie powoduje psychoz schizofrenicznych u wszystkich osób, a jedynie w jakiś bliżej nieznan sposób przyczynia się do przyspieszenia początku, precypitowania choroby lub pogarszania jej przebiegu w populacjach osób podatnych, ze zwiększonym ryzykiem zachorowania, obciążonych występowaniem chorób psychicznych w rodzinie itp. Jedną z takich przesłanek do odrzucenia hipotezy o schizofrenotwórczej roli kanabinoły u osób bez podatności jest to, że nie udowodniono istotnego różnicowania częstości występowania psychoz schizofrenicznych między populacjami o częstym i rzadkim używaniu konopi indyjskich.

Wydaje się, że w odniesieniu do psychoz schizofrenicznych, których etiologia i częściowo patogeniza nie są satysfakcjonująco poznane, występuje nadmierna gotowość do przypisywania roli sprawczej lub patoplastycznej czynnikom zewnętrznym, takim jak np. palenie konopi indyjskich.

Duże, ale nieprzynoszące, przynajmniej na razie, zbyt wielu praktycznych korzyści, zainteresowanie relacjami między używaniem konopi a psychozami wydaje się wynikać również z innego czynnika subiektywnego: chęci wykazania na siłę większej niż to jest w rzeczywistości szkodliwości konopi.

Interesujące, że badania nad wpływami wcześniejszej inicjacji tytoniowej i alkoholowej, intensywności używania tych akceptowanych społecznie i prawnie substancji psychoaktywnych na wiek zachorowania na psychozy schizofreniczne, ciężkość ich przebiegu itp. przynoszą wyniki niemal identyczne jak w przypadku marihuany. W odniesieniu do tytoniu i alkoholu raczej nie formułuje się wniosków o ich roli sprawczej. W większości prac autorzy przy-

chylają się do koncepcji pierwotności lepiej lub gorzej sprecyzowanych deficytów poznawczych, np. anhedonii, które z jednej strony mają być predyspozycją lub objawem prodromalnym psychoz, a z drugiej strony są przyczyną sięgania po substancje w celu ich tzw. samoleczenia. Tymczasem Compton i Ramsey, którzy mimo zastrzeżeń o złożoności zagadnienia i mnogości hipotez wyjaśniających wcześniejsze wystąpienie psychozy u osób używających marihuany, raczej sugerują, że jej palenie powoduje lub przyczynia się do wcześniejszego wystąpienia psychozy. Może to być prawdą, jednak nie bardziej prawdopodobną niż inne konkurencyjne hipotezy, z których jedna zakłada, że po marihuanę w celach samoleczenia sięgają osoby z większymi dysfunkcjami poznawczymi, a co za tym idzie z większym ryzykiem wcześniejszej manifestacji psychozy.

W artykule Comptona i Ramsey skoncentrowano się na opisie i próbie podsumowania badań nad relacjami między paleniem konopi a wystąpieniem i przebiegiem psychoz, głównie o obrazie zbliżonym do psychoz schizofrenicznych. W tym celu wybrano kilka badań. Bliższa ich lektura nasuwa pytanie, dlaczego wybrano akurat te badania, choć wiele danych w omawianym temacie można znaleźć w szeregu innych publikacji. Trzeba też zaznaczyć, że w stosunku do większości cytowanych badań można sformułować wiele zastrzeżeń natury metodologicznej, co autorzy czynią, ale chyba w niedostatecznym stopniu dystansują się od ograniczeń wnioskowania opartego na badaniach tak niedoskonałych metodologicznie. Główne zastrzeżenia dotyczą posługiwania się bardzo nieprecyzyjnymi pojęciami, takimi jak podatność, objawy prodromalne itp. W cytowanych pracach dość często podawano niektóre ich definicje, jednak ich lektura nasuwa szereg wątpliwości związanych z arbitralnością, subiektywnością i uproszczeniem dość skomplikowanej i wcale niejednoznacznej materii psychopatologicznej. Budzi na przykład wątpliwości, czy „pierwsze oznaki dysfunkcji społecznej lub zawodowej” jest rzeczywiście objawem prodromalnym psychozy, czy raczej skutkiem palenia marihuany i czy jest możliwe rzetelne punktowe umiejscowienie tego objawu w czasie. Trudno też znaleźć informacje o różnicowaniu objawów prodromalnych psychozy z objawami spowodowanymi (i przemijającymi) używaniem konopi. Praktycy doskonale wiedzą, ile trudności sprawia różnicowanie pokanabi-

nolowego zespołu amotywacyjnego z objawami negatywnymi schizofrenii.

Psychopatolodzy europejscy ze znacznie większą rezerwą niż psychiatrzy amerykańscy podchodzą do zagadnienia zaburzeń funkcjonowania społecznego. W artykule Comptona i Ramsey dość jednoznacznie zaburzenia funkcjonowania społecznego przypisuje się bądź używaniu konopi, bądź psychozie i analizuje wpływ tych zaburzeń na funkcjonowanie. W klasyfikacji ICD-10 podejście do tego zagadnienia jest znacznie ostrożniejsze niż w DSM IV (i w poprzednich wersjach DSM), zjawisko uważa się za złożone, co oznacza, że w praktyce klinicznej często jest trudne lub wręcz niemożliwe rozróżnienie wpływu używania substancji lub choroby psychicznej od wpływu czynników osobowościowych, środowiskowych i kulturowych, oraz przyłożenie odpowiedniej wagi do każdego z nich.

Po lekturze pracy Comptona i Ramsey odniosłem wrażenie, że większość cytowanych przez nich publikacji ilustruje kryzys, a może nawet ślepy zaułek, w jakim znalazły się badania oparte głównie na analizie chronologii występowania współwystępujących zaburzeń: w tym przypadku palenia marihuany i psychoz schizofrenicznych lub o obrazie zbliżonym do nich. Wrażenie to potęgują poważne niedociągnięcia metodologiczne cytowanych prac - o dziwo - największe w zagadnieniach psychopatologii.

Ograniczenia wynikające z niedociągnięć metodologicznych mogłyby być znacznie zminimalizowane, gdyby wyniki cytowanych prac umieścić w kontekście szerszej wiedzy: neurobiologicznej, neurofizjologicznej, neuropsychologicznej itp. Autorzy zadziwiająco ogólnikowo mówią o dysfunkcjach układów neuroprzekaznikowych (ograniczając je zresztą głównie do układu dopaminergicznego i glutaminergicznego). Tymczasem wiedza np. neurobiologiczna jest na tyle obszerna, że pozwala na znacznie głębszą interpretację opisywanych wyników i osadzenie ich w znacznie szerszym kontekście.

Mimo tych nieco krytycznych uwag artykuł wydaje się interesujący i wychodzący naprzeciw zapotrzebowaniu polskich psychiatrów, którzy i w naszym kraju obserwują zwiększanie się (choć nie tak powszechne jak na Zachodzie) współwystępowania używania konopi i psychoz i w konkretnych przypadkach mogą mieć poważne trudności zarówno diagnostyczne, jak i terapeutyczne, a także w odniesieniu do rokowania.