

A kannabiszhasználat szerepe a pszichotikus állapotok kialakulásában

Pajkossy Péter, Demetrovics Zsolt

145

ELTE PPK Pszichológiai Intézet Személyiség- és Egészségpszichológiai Tanszék

Összefoglalás: A kannabiszhasználat és a pszichotikus állapotok közötti kapcsolat évtizedek óta sokat kutatott és vitatott téma. A cikkben a szerzők áttekintik a téma szakirodalmát, kitérnek a két jelenség közötti kapcsolat létét bizonyító kutatásokra, majd részletesen elemzik a kapcsolat jellegére vonatkozó hipotéziseket (kauzalitás iránya). Az áttekintett vizsgálatok eredményei alapján kijelenthető, hogy a szkizofrén betegek körében a kannabiszhasználat emelkedett szintjét tapasztalhatjuk. A szer használatához a betegség rosszabb prognózisa társul és a betegség kezdete előrébb tolódik. A specifikus tünetekre gyakorolt hatással kapcsolatban ugyanakkor ellentmondóak az eredmények. A szkizotip személyiségjegyek és a kannabisz használata között szintén együttjárást figyeltek meg, a kutatások azonban cáfolják egy, a szkizofréniától különböző, kannabisz-indukálta funkcionális pszichózis létét. Longitudinális vizsgálatok eredményei alapján a kannabiszhasználatra, mint a pszichózis kockázati tényezőjére kell tekintenünk. A szer használata főleg genetikai sérülékenységgel, illetve kora serdülőkori szerhasználat esetén növeli meg a későbbi pszichózis kialakulásának a valószínűségét. Azonban a szelf-medikáció hipotézise, illetve a közös genetikai háttér szerepe sem zárható ki, valószínűsíthető a cirkuláris okság.

Kulcsszavak: kannabiszhasználat; szkizofrénia; pszichózis; kauzalitás; vulnerabilitás; szelf-medikáció

Summary: The link between cannabis use and psychosis has been studied intensively and debated hotly for decades. The authors review the research that has been done on the topic, including the studies which produced evidence of a relationship between the two phenomena, and give a detailed analysis of the hypotheses about the nature of the link (the direction of causality). According to the reviewed literature an increased prevalence of cannabis use can be found in the schizophrenic population. The use of the drug is associated with a worse prognosis and an earlier onset of schizophrenia. However, findings about the possible effect of cannabis use on the specific symptoms of schizophrenia have been contradictory. An association has also been observed between cannabis use and schizotypal personality traits, but evidence for a specific, cannabis induced functional psychosis is still lacking. Based on the data of longitudinal studies, cannabis use should be recognized as a risk factor for later psychosis. The abuse of the drug increases the likelihood of later psychotic symptoms especially among individuals with vulnerability or when the use starts in early adolescence. At the same time, the role of self-medication or a common genetic background cannot be excluded either, and a circular causality is very possible.

Key words: cannabis use, schizophrenia, psychosis, causality, vulnerability, self-medication

Bevezetés

A kannabiszhasználat különböző pszichotikus állapotok kialakulásában játszott szerepét régóta nagy érdeklődés kíséri. A témában született első leírás a múlt század elejéről származik (1). A szer 60-as években történő elterjedése óta pedig bátran állíthatjuk, hogy ha változó intenzitással is, de folyamatosan a figyelem középpontjában maradt a téma (2-7). Napjainkban, rész-

ben az endokannabinoid rendszer feltárásával kapcsolatos kutatások fellendülésének (8-11), részben a kannabiszhasználat növekedésére utaló epidemiológiai adatoknak (12) köszönhetően ismét fokozott figyelem irányul e kérdéskör felé.

Jelen tanulmány célja, hogy a kannabisz fogyasztás és a pszichózis kapcsolatára vonatkozó komorbiditási adatok áttekintését követően a kapcsolat mibenlétét tegyük részletesebben

elemzés tárgyává. Annál is fontosabbnak tekintjük ezt, hiszen miközben a kapcsolat léte ma már kevésbé vitatható, a kapcsolat természetét illetően nem egyszer a tudományos viták is nélkülözik az alapos, körültekintő érvelést, adatelemzést, a valamennyi adódó lehetőséget számba vevő elemzéseket. Mint látni fogjuk az alábbiakban, nem szabad megfeledkeznünk arról sem, hogy számos, az alapvető kérdéseink megválaszolásához szükséges adat nem tisztázott ma még. Az endokannabinoid rendszer vizsgálata ma az egyik legkutatótobb neurobiológiai terület, ahol szinte hetente születnek újabb és újabb eredmények.

A kannabiszhasználat és a pszichotikus tünetek komorbiditása

Normál populációs vizsgálatok

A témához komorbiditási adatokat szolgáltató legnagyobb – több mint húszezer fős – mintával dolgozó kutatás az úgynevezett Epidemiological Catchment Area (ECA) vizsgálat. Az eredmények szerint a drogokat valaha használó személyek több mint felénél (53%) diagnosztizáltak valamilyen mentális zavart, ami a nem használókhoz képest 4,5-es esélyhányadost (OR) jelent. A drogokat valaha használók között a szkizofrénia előfordulása 6,8% volt (OR: 6,2). Specifikusan a marihuána-használók között 6%-os prevalenciát mértek (OR: 4,8), ami elmarad a legtöbb egyéb szertípusnál (kokain 16%, opiátok 11%, hallucinogének 10%, barbiturátok 8%) azonosított értéktől (13). Hasonló eredményeket közöl *Degenhardt és Hall* (14) egy ausztrál felmérés (National Survey of Mental Health and Well-Being) adatainak elemzése alapján. E szerint a pszichotikus tüneteket tapasztaló személyek csoportjában nagyobb volt a kannabiszhasználat aránya, mint a tünetmentesek csoportjában az elmúlt 12 hónapra vonatkozóan (30% vs 10%; OR: 3,98). Az elmúlt heti kannabiszhasználatra vonatkozóan a kapcsolat valamivel, míg a problémás kannabiszhasználat esetében kifejezetten szorosabb. Utóbbi előfordulása a pszichotikus esetek között 16%, míg a nem pszichotikusok

között 3%. Az amerikai vizsgálatához hasonlóan valamennyire az opiátok, de különösen a stimulánsok és a szedatívumok esetében még kifejezettebb a szerhasználat és a pszichotikus zavar közötti összefüggés.

Klinikai populáción végzett vizsgálatok

A klinikai vizsgálatokat tekintve az illegális szerek használatának prevalencia értékeiben igen jelentős eltérések tapasztalhatók. Egy német mintán a szkizofrén betegek szerhasználatra vonatkozó életprevalencia értéke 14,2% volt (15), míg más vizsgálatokban már a jelenlegi használatra is 26,8%-os (16), illetve 35%-os (17) értékek mutatkoztak. Speciális populációk esetében nem ritkák az 50%-ot meghaladó életprevalencia értékek sem. A minták demográfiai eltérései mellett az adatokban mutatkozó különbségekért a szkizofrénia és a droghasználat operacionálisában megfigyelhető metodológiai eltérések tehetőek felelőssé. *Blanchard és mtsai* (18) áttekintette az 1990 és 1998 között a témában végzett kutatásokat, és 9 olyan vizsgálatot talált, amelyeket módszertanilag kifogástalannak tekintett. Ezen vizsgálatok eredményeit összegezve arra az eredményre jutott, hogy az alkoholhoz kapcsolódó szerhasználati zavarok életprevalenciájának mediánja 35%, míg az illegális szerek esetében 31%, a bármilyen szerhez köthető abúzus vagy dependencia esetében pedig 52% ez az érték. A kutatások tanúsága szerint továbbá a komorbiditási arány magasabb a férfiak körében (19, 20), a hajléktalanok között (21), illetve a börtönbüntetésüket töltő foglyoknál (22). Ha specifikusan a kannabisz életprevalencia értékeit vizsgáljuk, akkor is magas értékeket találunk: *Dixon és mtsai* (17) szkizofrén mintájának 31%-a, míg *Fowler és mtsai* (16) mintájának 36%-a kapott kannabisz abúzus vagy dependencia diagnózist élete során.

Összességében tehát elmondhatjuk, hogy mind a normál, mind a klinikai populáción végzett felmérések megerősítik azt a feltételezést, hogy a szkizofrénia és droghasználat, azon belül pedig a kannabiszhasználat között együttjárás figyelhető meg.

A szkizofrénia tünetei és a kannabiszhasználat

A legtöbb kutatás a betegség kezdetének idejét, a pozitív és negatív tünetek arányát és a betegség prognózisát vizsgálja a droghasználat függvényében. Az eredmények értékelésénél fontos figyelembe venni, hogy a vizsgálatok jelentős része nem tesz különbséget a különböző típusú illegális szerek között, noha a szkizofrének esetében nagyon gyakori a többszörös szerhasználat (23). Ezért külön jelezzük, amennyiben egy vizsgálatban csak kannabiszfogyasztók vesznek részt.

A kannabiszhasználat hatása a szkizofrénia kezdetére

Számos vizsgálat megállapította, hogy a drog- és/vagy alkohol-abúzussal diagnosztizált szkizofrén betegek esetében a betegség korábban jelenik meg (24-28). *Hambrecht és Hafner* (15) vizsgálata szerint például a droghasználó szkizofrénekéknél a betegség első jele, így az első pozitív és negatív tünet is, 6-8 évvel korábban jelenik meg, míg az alkoholfogyasztó pszichotikus betegek esetében 1-4 évvel hamarabb kezdődik a betegség.

Ugyanakkor több vizsgálatnak nem sikerült reprodukálnia ezeket az eredményeket (17, 29, 30), míg más szerzők annak tulajdonítják a korábbi betegségkezdetet, hogy a drogfogyasztók zöme férfi (18, 31). Tekintve ugyanis, hogy a férfiaknál előbb kezdődik a betegség (32, 33) ez is okozhatja a korábbi betegségkezdetet. Témánk szempontjából szintén problémát jelent, hogy a felsorolt vizsgálatok mintáiban nem zárták ki más pszichoaktív szerek fogyasztóit. *Veen és mtsai* (31) ugyanakkor szinte kizárólag kannabiszt fogyasztó mintát vizsgáltak és statisztikailag kontrollálták a nem és a droghasználat közötti interakciót. Azt az eredményt kapták, hogy csak a férfiakat figyelembe véve is szignifikánsabban korábban (6,9 évvel) kezdődik a betegség, ha rendszeresen fogyasztanak kannabiszt.

A kannabiszhasználó szkizofrén betegek tünettana

Sok tanulmány számol be arról, hogy a kannabiszhasználattal jellemezhető szkizofrén betegeknek több pozitív és/vagy kevesebb negatív tünetet találunk, mint a kannabiszt nem használóknál. *Negrete és mtsai* (34) 6 hónapig követték szkizofrén betegek kezelését, s a kannabiszt használó betegeknek szignifikánsan több hallucinációt és téveszmét jegyeztek fel. Hasonló eredményről számolnak be *Cleghorn és mtsai* (35) is. Egy svéd vizsgálatban az 1971 és 1983 között szkizofréniával és kannabisz-dependenciával is diagnosztizált betegek többsége a pozitív tünetek túlsúlyával és a betegség hirtelen kezdetével volt jellemezhető (36). Egy normál populációs vizsgálatban *Skosnik és mtsai* (37) azt találták, hogy a kannabiszt fogyasztó egyetemisták nagyobb értékeket érnek el a pozitív szkizotip vonásokat felmérő tünetlistákon, míg a negatív tünetek tekintetében nem különböztek a kontrollcsoporttól. *Salyers és Mueser* (38) vizsgálatukban szignifikánsan kevesebb negatív tünetet találtak a droghasználó szkizofrének között, míg *Peralta és Cuesta* (39) egy csak kannabiszt használó szkizofrén mintán is igazolta ezt az összefüggést.

Az eredmények azonban mégsem teljesen egyértelműek. Az előbbieken idézett vizsgálatban (39) például nem találtak különbséget a pozitív tünetek tekintetében, míg mások (40) mind a pozitív, mind a negatív szkizotip tüneteket mérő alskálán kimutatták a kannabiszhasználat hatását. Ezzel ellentétben *Dixon és mtsai* (17) mind a pozitív, mind a negatív tünetek esetében jobb tünetképet találtak a kannabiszhasználók esetében, míg *McGuire és mtsai* (41) nem találtak semmilyen különbséget a kannabiszt fogyasztó és a kontrollcsoport között.

Az adatok ellentmondásossága mögött módszertani okok is állhatnak. Itt is felmerül, hogy a kannabiszt használó szkizofrének tüneteiben található eltérések olyan szelekciós faktoroknak az eredményei, amelyek a droghasználathoz kötődnek. Elképzelhető például, hogy a kannabiszt használó csoportba azért kerülnek kisebb valószínűséggel domináns negatív tünetekkel

rendelkező betegek, mert hiányoznak azok a szociális kompetenciáik, amelyek szükségesek a tiltott drogok folyamatos használatához (40).

Kannabiszhasználat hatása a szkizofrénia prognózisára

148

A legtöbb komorbiditással foglalkozó kutatás egyértelműen rosszabb prognózist jósol a pszichoaktív szer-abúzzsal is jellemezhető mentális betegségekben szenvedőknek (42, 43). Ezt az általánosan megfigyelt összefüggést igazolják a kutatások a kannabiszt használó szkizofrén betegek speciális esetében is. *Linszen, Dingemans és Lenior* (44) vizsgálata szerint a kannabiszt használó személyek között gyakoribbak a relapszusok és ezek korábban következtek be, mint a pszichoaktív szer nem használó kontrollcsoport tagjainál. Az intenzív kannabiszhasználók (heavy users) esetében a kapcsolat még kifejezettebb. *Negrete és mtsai* (34) vizsgálata szerint a kannabiszt használó betegeknek több pszichiátriai kezelésre volt szükségük, mint a kontrollcsoportnak. *Baigent, Holme és Hafner* (45) 53 fő, szerhasználati zavarral is diagnosztizált szkizofrén beteget vizsgált meg, és azt találta, hogy a kannabisz volt az egyetlen drog, amely súlyosbította a pozitív tüneteket. *Caspari* (46), az idézett rövid idejű nyomon követéssel dolgozó kutatások eredményein túlmutatva, hosszabb távú hatásokat is kimutatott. Vizsgálatában 2-5 év közötti utánkövetés után is szignifikánsan több rehospitalizációt, illetve rosszabb pszichoszociális alkalmazkodást talált a kannabiszt használók között.

Kannabiszhasználat és a szkizotipia

A szkizofrénia etiológiájával kapcsolatos egyik jól használható modell a vulnerabilitás-stressz modell, amely szerint a betegség az arra fogékony, sérülékeny személyekben egy környezeti stresszor hatására alakul ki (47, 48). A betegség kialakulása genetikai, illetve neurobiológiai sérülékenységre és a környezeti kockázati tényezők interakciójának eredménye. Kutatások szerint

azonban a pszichózis nem csak a populáció egy apró szegmensét érinti. Sokak szerint inkább úgy kell felfognunk, mint egy olyan dimenziót, amely szubklinikus szintű pszichotikus tüneteket észlelő személyektől a klinikai szkizofréniaig terjed. A felnőtt lakosság meglehetősen nagy százaléka (25%) tapasztal élete során izolált vagy átmeneti pszichotikus jelenségeket, anélkül, hogy pszichiátriai kezelést venne igénybe (49, 50). Mivel feltehető, hogy ezek a tünetek a szkizofrénia is okozó neurobiológiai sérülékenységre kifejeződésai, több olyan tesztet is kidolgoztak, amelyek segítségével a szkizofrénia szempontjából veszélyeztetett személyek csoportját próbálták azonosítani. Egyes kutatók a pszichózisra való hajlamot (psychosis proneness) megpróbálták bizonyos személyiségvonásokhoz, az ún. szkizotip vonásokhoz kötni. A szkizotip vonásokat mérő személyiségleltárak a szkizofrénia tüneteinek felosztását követve megkülönböztetnek pozitív (perceptuális torzulások, mágikus gondolkodás, bizarr gondolatok, furcsa beszéd) és negatív (fizikai anhedónia, szociális anhedónia, gyanakvás, csökkent érzelmek) szkizotip vonásokat (51-54). Longitudinális kutatások szerint a szkizotip vonásokat mérő skálákon elért magas pontszám előrejelzője a későbbi pszichotikus megbetegedéseknek és a szkizofrénia-nak (55, 56).

A szkizofréniahoz hasonlóan a szkizotip vonások is összefüggést mutatnak a drogfogyasztással és szűkebben a kannabiszhasználattal. *Williams, Wellman és Rawlins* (57) vizsgálata szerint a szkizotip és borderline személyiségvonások inkább jellemzőek voltak a kannabiszt jelenleg vagy a múltban használókra, mint a szerrel sohasem élő személyekre. A vizsgálat eredménye szerint a kannabiszhasználat jobban korrelált ezekkel a személyiségdimenziókkal, mint az eysencki pszichoticizmussal és neuroticizmussal. *Dumas és mtsai* (58) eredményei szerint számos pozitív és egy negatív szkizotip vonást mérő alskála is korrelált a jelenlegi vagy múltbeli kannabiszhasználattal. További keresztmetszeti kutatások is alátámasztják a szkizotip személyiség és a kannabiszhasználat közötti kapcsolat tényét, noha nincs egyetértés abban, hogy az összefüggés csak a pozitív tüne-

tekre igaz, vagy pedig mind a pozitív és mind a negatív tünetek érintettek (37, 40, 59). A helyzetet tovább árnyalja, hogy egészséges kannabisz-fogyasztók is mutatnak olyan finom neurokognitív deficiteket, amelyek a szkizofrén betegekénél is tapasztalhatóak (37, 60).

Kannabisz-indukálta pszichózis

A kannabiszhasználat hatvanas években történő elterjedése óta sok kutatás foglalkozott azzal a jelenséggel, hogy a szer néha pszichotikus tüneteket, illetve hosszabb-rövidebb ideig tartó pszichotikus állapotokat okoz. Egyes kutatók egy külön diagnosztikai kategória elkülönítését is indokoltnak tartották, amely a kannabisz kiváltotta pszichózisokat foglalja magában (61), illetve számos eseteírás született, amelyekben elemezték a kannabiszhasználat után időnként fellépő pszichotikus tüneteket (3, 62, 63). Hasonlóképp, több kontrollált vizsgálatot is folytattak, amelyekben általában a kannabisz által indukáltnak vélt pszichotikus állapotokat hasonlították össze akut szkizofrén állapotokkal (4, 61, 64).

Az egyik legtöbbet idézett vizsgálatot a hetvenes években végezték Indiában, amelyben 200 olyan beteget vizsgáltak meg, akik kannabiszhasználat után fellépő súlyos pszichiátriai problémákról számoltak be (3). A legtöbb vizsgált esetre jellemző volt a zavartság hirtelen kezdete, amihez hallucinációk és érzelmi labilitás kapcsolódott. Gyakori tünetként jelentkezett még deperszonalizáció, paranoid téveszmék, valamint az intoxikált állapotra vonatkozó amnézia. Az eseteket három alcsoportba sorolva jelentős különbséget figyeltek meg a felépülési idő tekintetében. Azoknak a személyeknek, akiknek korábban semmilyen mentális betegségük nem volt, legrosszabb esetben is néhány nap alatt kitisztult a tudatuk. Azok, akiket korábban már diagnosztizáltak valamilyen pszichiátria betegséggel, de nem pszichotikus zavarral, pár nap és pár hét közötti időtartamig tapasztalták a tüneteket, míg a korábban már pszichózissal kezelt személyeknél szkizofréniát diagnosztizáltak utólag. Hasonló, pár nap alatt feltisztuló kan-

nabisz-indukálta pszichotikus állapotokat írtak le 12, Vietnamban szolgáló amerikai katona esetében is. A 12 katona mindegyike először használta a szert, a legtöbb esetben paranoid tünetek jelentkeztek, amelyek 10 esetben 3 napon belül elmúltak. A szerzők hangsúlyozzák a tünetek organikus, toxikus jellegét és a potens, az amerikaiánál kétszer erősebb helyi kannabisz szerepét (62).

Kannabisz-indukálta pszichózis és szkizofrénia

Számos olyan vizsgálat is született, amelyek a kannabisz-indukálta pszichotikus állapotokat meg tudták különböztetni az akut szkizofrénia tüneteitől. *Rottanburg és mtsai* (4) olyan pszichotikus betegeket vizsgáltak, akiknek a vizeletében magas kannabinoid-szint volt kimutatható. A kontrollcsoportba kannabiszmentes pszichotikus betegek kerültek. A kannabisz-pozitív betegek nagyobb arányban voltak jellemző a hipománia és az izgatottság, viszont kevésbé volt megfigyelhető auditorikus hallucinációk, inkoherens beszéd és a hisztériás tünetek jelenléte. A tünetek gyorsabban javultak, gyakran egy hét alatt eltűntek. A szerzők szerint a kannabisz jellemzően egy rövid időtartamú pszichózist váltott ki, amelyre hipomániás tünetek voltak jellemzőek. Egy hasonló módszertanú vizsgálat a kannabisz-indukálta pszichózist úgy írta le, mint ami bizarrabb viselkedéssel, erőszakkal, pánikrohamokkal, ugyanakkor nagyobb fokú betegségbelátással jár, mint az akut szkizofrén állapot (65).

Egy újabb vizsgálatban *Nunez és Gurpegui* kannabisz-indukálta és akut szkizofrén betegeket hasonlított össze (61). Eredményeik szerint a kannabisz-indukálta pszichózisban gyakrabban fordult elő derealizáció, deperszonalizáció, vizuális hallucinációk és a szenzorium egyéb zavarai. Mások (64) arra mutattak rá, hogy a kannabisz által kiváltott pszichotikus állapotokban az érzelmi reaktivitás nagyobb foka és a gondolkodással kongruens érzelmek figyelhetők meg, továbbá kevésbé jellemző a formális gondolkodás zavara és a hallucinációk jelenléte.

Noha a felsorolt vizsgálatokban számos különbséget találtak a kannabiszfogyasztást követő pszichotikus állapotok és a szkizofrénia között, mai napig nem jött létre egyetértés abban a kérdésben, hogy indokolt-e egy külön diagnosztikai kategória elkülönítése. A különböző vizsgálatokban prezentált klinikai képek túlságosan eltérőek ahhoz, hogy egy specifikus és elkülöníthető pszichiátria kórképnek tekinthesük őket (6, 66). Továbbá több vizsgálat nem talált különbséget a kannabisz által indukált pszichotikus állapotok és az akut szkizofrénia között, illetve nem mutatott ki stabil mintázatot a kannabisz által okozottnak vélt pszichózisok tüneteiben (41, 67). Sok szerző szerint főleg metodológia problémák okozzák az ellentmondó eredményeket: számos vizsgálatban nem kontrollálták megfelelően a használt drog mennyiségét, a droghasználat óta eltelt idő hosszát, a beteg premorbid egészségügyi, pszichiátriai állapotát és a pszichotikus zavarok családi halmozódását (6, 68). *Leweke és munkatársai* szerint az eltéréseket magyarázhatja az is, hogy különböző vizsgálatokban eltért a pszichotikus állapotok és/vagy a megelőző droghasználat időtartama (66). Nagyobb dózisban vagy hosszabb ideig használt kannabisz hosszabb ideig tartó hatását meg kell különböztetni kis dózisban vagy rövid ideig használt kannabisz átmeneti jellegű hatásától. Szintén az időtényező szerepére hívja fel a figyelmet *Johns* (69). Szerinte a vizsgálatok egy részében leírt rövid idejű epizódok drog-indukálta toxikus pszichózisok, az ilyen állapotokra jellemző organikus jellemzőkkel (amnézia, dezorientáltság, zavartság), azonban ezek absztinencia esetén gyorsan eltűnnek. Ezzel szemben több olyan hosszabb ideig tartó kórképet ír le, amelyekből hiányoznak a toxikus pszichózisra jellemző organikus jellemzők és inkább egy akut funkcionális pszichózisra emlékeztetnek. Ezt az állítást támasztja alá *Tsuang és mtsai* vizsgálata is, amelyben a pszichotikus droghasználókat a tünetek fennállásának függvényében két csoportra osztották. A két csoport összehasonlításakor arra az eredményre jutottak, hogy a 6 hónapnál tovább fennálló pszichotikus tünetek jóval súlyosabbak voltak, gyakoribb volt a szkizoid vagy paranoid premorbid

személyiség, és gyakoribb volt és a szkizofrénia családi halmozódása is (28). A már ismertetett nagymintás indiai vizsgálat (3) is azt a hipotézist támasztja alá, hogy a drog által kiváltott krónikussá váló pszichotikus állapotok általában egy meglévő (csak esetleg eddig rejtve maradt) funkcionális pszichózis kiváltott epizódjai. Ezek azonban nem képeznek elkülöníthető alosztályt a pszichotikus zavarokon belül, és nem különböznek a szkizofréniától (68, 70). *Hall és Degenhardt* (6) szerint az „igazi” kannabisz-indukálta pszichózis, ha létezik is, nagyon ritka. *Leweke és mtsai* ugyanakkor a kannabiszhasználathoz társuló klinikai kép változatossága miatt inkább a kannabiszhoz köthető pszichózis (cannabis-associated psychosis) elnevezést javasolják (66), ami „kifejezi a kannabiszhasználat lehetséges szerepét a pszichózis létrejöttében, de nem implicál egyszerű kauzális kapcsolatot a két jelenség között” (900. old.).

Velük szemben *Nunez és Gurpegui* azt állítja, hogy létezik egy olyan „kannabisz-pszichózis”, amely nem az intoxikáció következménye, nem is egy már meglévő funkcionális betegség kiváltott epizódja (61). Véleményük szerint erre jellemző, hogy a pszichotikus tünetek a drog használata nyomán lépnek fel, de a droghatás elmúltával is fennmaradnak (71). A már említett vizsgálatukban csak abban az esetben állapítottak meg kannabisz-indukálta pszichózist, ha a tünetek már több mint egy hete, de kevesebb mint egy hónapja álltak fenn. Úgy vélik, ezáltal kizárták egyrészt az intoxikáció, másrészt a mögöttes funkcionális betegség lehetőségét. Az eredményeik nyomán azt a következtetést vonják le, hogy a kannabisz folyamatos használatának következtében gyakran olyan pszichotikus állapot alakulhat ki, amely a szkizofrénia akut epizódjánál rövidebb ideig tart, és a tünetek tekintetében számos szempontból eltér tőle.

Összegezve az eredményeket, a módszertani aggályok ellenére azt mindenképpen kijelenthetjük, hogy nagy mennyiségű kannabisz elfogyasztása után, annak következményeképpen kifejlődhet egy toxikus pszichózis még olyan személyeknél is, akik korábban nem szenvedtek semmilyen komoly mentális betegségben (69). Ezt a hatást már más pszichoaktív anyagok ese-

tében is megfigyelték (72-74). Az ilyen pszichotikus állapotok a DSM-IV-TR (75) alapján „pszi-choaktív szer használata okozta pszichotikus zavarként” diagnosztizálhatóak. Fő tünetei olyan hallucinációk vagy téveszmék, amelyek droghasználat vagy megvonás után, azokhoz köthető módon lépnek fel. A kannabisz használata által indukált, a tüneteket tekintve a szkizofréniától elkülöníthető funkcionális pszichózis létezését azonban a kutatások nem támasztják alá. A DSM-IV-TR szerint a droghasználat vagy megvonás után fellépő pszichotikus állapotokat nem diagnosztizálhatjuk drog által indukáltnak abban az esetben, ha a tünetek jelentősebb időn keresztül (több mint egy hónap) fennmaradnak. Ebben az esetben a tüneteknek leginkább megfelelő, nem drog által indukált pszichotikus zavart (szkizofrénia, szkizoaffektív zavar stb.) kell diagnosztizálni.

A kannabisz-pszichózis létevel kapcsolatos vita háttérben *Kalant* szerint az akut toxikus pszichózis fogalmának eltérő definiálása áll (76). A *Nunez és Gurpegui* által leírt kannabisz-pszichózist más kutatók az akut toxikus pszichózis kategóriába sorolják (61). További zavart okozhat, hogy a gyakorlatban számtalan kevert eset létezik; nehéz egyértelműen szétválasztani a funkcionális és a toxikus pszichózist (77).

A kapcsolat magyarázata

Az előző fejezetben ismertetett normál populációs és klinikai mintákon végzett epidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján kijelenthetjük, hogy a kannabiszhasználat és a pszichotikus állapotok között kapcsolat áll fenn. Az együttjárás magyarázatához azonban tisztázni kell az ok-okozati viszonyokat. Az előző fejezetben láthattuk, a legtöbb kutató egyetért abban, hogy a szer fogyasztása után kialakuló akut toxikus pszichózis esetében indokolt a kannabiszfogyasztásnak oki szerepet tulajdonítani. Ezt jelzi az is, hogy a DSM-IV-TR-ben ezek a pszichotikus állapotok „Pszichoaktív szer okozta pszichotikus zavar”-ként szerepelnek, és a diagnózis kritériuma a tünetek kialakulását közvetlenül megelőző szerhasználat. A tünetek organi-

kus pszichózishoz hasonlító jellege, a pszichotikus állapot szerhasználatot követő kialakulása, az absztinencia betartása esetén bekövetkező gyors remisszió, illetve a szer jelenléte a vérben mind azt valószínűsíti, hogy a kannabisz jelentős szerepet játszik ezen állapotok kialakulásában. A funkcionális pszichózisok, így a szkizofrénia esetében az idői viszonyok gyakran nem ilyen egyértelműek, ezért a kapcsolat magyarázatára többféle lehetőség is felmerül:

1. A szkizofrénia prodromális szakaszában és a későbbiekben a betegek saját tüneteik enyhítésére használják a szert (az úgynevezett szelf-medikációs hipotézis értelmében).

2. A kannabiszhasználat közvetlen oki szerepet játszik a szkizofrénia vagy más funkcionális pszichózis kialakulásában.

3. A pszichózis szempontjából sérülékeny egyéneknél a kannabiszfogyasztás kiválthat egy akut funkcionális pszichotikus állapotot vagy hozzájárulhat annak súlyosbodásához (a kannabisz a szkizofrénia kockázati tényezője).

4. A két tényező együttjárásának háttérben egy olyan harmadik tényező áll, amely mind a kettőre befolyással van (pl. genetikai hajlam).

Szelf-medikáció

A szelf-medikáció hipotézise (78,79) azt állítja, hogy az addiktív szerhasználat minden esetben másodlagos jellegű, s célja pontosan az, hogy az elsődleges idegrendszeri, fejlődéslélektani defektusokat kompenzálja. A szerhasználat tehát ebben az értelemben öngyógyszerelésként, tulajdonképpen megküzdési mechanizmusként értelmezhető, amely természetéből fakadóan maladaptív ugyan, de adott esetben betöltheti, illetve megpróbálhatja betölteni annak az elhárító mechanizmusnak a szerepét, amely pontosan a személyiségfejlődési defektusokból eredően nem áll a személy, illetve a személyiség rendelkezésére (80). *Khantzian* klinikai megfigyeléseken alapuló felvetését a legfrissebb neurobiológiai kutatások több irányból is alátámasztani látszanak. *Blum és munkatársai* (81, 82) a jutalomhiányos tünetegyüttes (*reward deficiency syndrome*) feltárása kapcsán vetik fel,

hogy az addikciók jelentős részében, a jutalmazó rendszer normál körülmények közötti alulműködése készítheti a személyt a jutalmak, vagyis a rendszer fokozott aktivitását elősegítő viselkedésformák (drogkereső magatartás, élménykereső magatartás, impulzivitás) intenzív keresésére. Egészen más területen, *Kreek* (83) azt veti fel, hogy opiátfüggők esetében a HPA-tengely alulműködése, s az ezzel összefüggésben megjelenő stresszkezelési problematika az egyik alapvető, a heroinhasználat hátterében megbúvó jelenség. *Kreek* továbbá több vizsgálatban rámutat, hogy az opiátok, különösen a hosszú hatású opiátok, így a metadon helyreállítani, normalizálni képes az e rendszerben megjelenő zavart működést (84-86). Ez a megfigyelés gyakorlatilag a *Khantzian* által felvetett öngyógyszerelés hipotézisének direkt alátámasztása.

A hipotézis tesztelése a kannabiszhasználat-hoz társuló szkizofrénia esetében is felmerül. Ehhez, szigorúan operacionalizálva az elképzelést, egyrészt azt kell elemzés tárgyává tenni, hogy a szkizofrén betegek előnyben részesítenek bizonyos szereket, illetve, hogy ezek a szerekek egyes tüneteiket enyhítik-e.

A szerválasztás specifikusságát illetően elmentmondóak az adatok. Egyes vizsgálatok azt mutatják, hogy a stimulánsok és a hallucinogének használata jellemzőbb a szkizofrén betegekre, mint az egészséges kontrollcsoport tagjaira (87) vagy affektív zavarokban szenvedő személyekre (17), de születettek ezzel ellentétes eredmények is (20, 88). Látszólag a drogválasztás specifikussága ellen szólnak azok az adatok is, amelyek szerint a szkizofrén betegeknél gyakori több pszichoaktív szer használata (23, 26), illetve hogy a komorbid szerhasználattal jellemezhető pszichiátriai betegek szerválasztása nem a diagnózis, hanem demográfiai adatok függvénye (88). Szintén a szelf-medikációs hipotézist gyengíti, hogy ezek a szerekek, így a kannabisz is, kifejezetten súlyosbítják a pszichotikus tüneteket és a betegség lefolyását (44, 45), illetve pszichotikus tüneteket produkálnak (89). Meg kell jegyezni azonban, hogy az eredeti elmélet szerint a szelf-medikációs kísérletnek korántsem szükségszerű kritériuma annak hosszú

távú sikere. Azaz, az akut kannabiszhasználat akkor is értelmezhető öngyógyszerelési kísérletként, ha hosszabb távon a tünetek romlását okozza.

A hipotézis kevésbé szigorú alkalmazása, amely nem követeli meg a drogválasztás specifikusságát, azt állítja, hogy a szkizofréneknél azért találunk megnövekedett komorbiditási értékeket, mert a betegségük következtében fellépő diszfóriát, illetve a szkizofrénia negatív tüneteit akarják enyhíteni a szerhasználattal (70). Szintén elképzelhető, hogy a szerhasználat kialakulása a prodromális szakasz jellegzetességével van összefüggésben. Már a betegség manifesztációját, az első akut pszichotikus epizódot megelőzően megfigyelhető, hogy a betegek-nél olyan szociális és emocionális változások lépnek fel, amelyek a szociális képességek deficitjét okozzák, agresszívvé és gátlástalanná teszik a beteget, ezáltal a deviáns szubkultúrák és a drogfogyasztás felé terelve őket (18, 90).

Azokban a vizsgálatokban, amelyekben a kannabiszt használó szkizofrénnél a negatív tünetek csökkent szintjéről számoltak be, többen annak a bizonyítékát látták, hogy a szerhasználat a pszichiátriai tünetek okozta diszfóriával való megküzdési kísérlet (38, 39). Ennek az érvelésnek az erejét azonban csökkenti a pozitív és negatív tünetek súlyosságára vonatkozó eredmények fent tárgyalt ellentmondásossága és a felmerülő módszertani problémák. Részben ezért is, számos kutatásban inkább az időbeli szekvencia tanulmányozásával közelítik meg a kérdést.

Ha a droghasználat kialakulását a prodromális szakasz vagy a negatív tünetek okozzák, akkor időben előbb kell jelentkezniük. A kérdéssel foglalkozó vizsgálatok eredményei azonban e tekintetben nem meggyőzőek. Míg egyes kutatások szerint (91) a szkizotip személyiségvonások kialakulása megelőzi a kannabiszhasználatot, egy német vizsgálatban a kannabiszhasználat kezdete az esetek 34%-ban egybeesik, 27%-ban követi és 38%-ban megelőzi a szkizofrénia első jelét. (15) Több vizsgálat adatai szerint ráadásul az esetek jelentős részében a droghasználat megelőzi a pszichózis kialakulását (44, 46).

A fentiekhez kapcsolódóan *Kwapil* (92) a droghasználat és a szkizotip személyiségvonások kapcsolatát vizsgálva azt találta, hogy bizonyos szkizotip vonások (perceptuális aberráció, mágikus gondolkodás) bejósolják a 10 évvel későbbi szerhasználatot, míg fordított irányú kapcsolatot nem találtak. Az eredmények relevanciáját azonban csökkenti, hogy nem tettek különbséget a különböző drogok között. A kannabisz specifikus hatását vizsgáló kutatások a tüneteket a szkizotip vonások helyett pszichiátriai tünetbecslő skálák – SCL-90-R (93), CIDI (94) – segítségével operacionalizálták. *Ferdinand és mtsai* vizsgálatában a serdülőkori pszichotikus tünetek bejósolták a későbbi kannabiszhasználatot, azonban fordított irányú kapcsolat is kimutatható volt (95). Ráadásul több hasonló vizsgálatában a kezdeti pszichotikus tünetek nem jósolták be a későbbi kannabiszfogyasztást, a szer fogyasztása azonban előrejelzője volt a pszichotikus tüneteknek (96-98).

A szelf-medikációs hipotézis ellen szól az is, hogy több longitudinális vizsgálatban a kannabiszhasználat abban az esetben is növelte a pszichotikus tünetek megjelenésének az esélyét, ha a vizsgálat kezdetén kizárták azokat a minor pszichotikus tünetekkel rendelkező személyeket, akiknél a kannabiszhasználat a tünetek enyhítésével is magyarázható lenne (99-101).

Összegezve tehát azt mondhatjuk, hogy a szelf-medikációs hipotézis körüli kutatások egyelőre lezáratlanok. Elképzelhető, hogy a prodromális szakaszban gyakran tapasztalható diszfória, illetve a negatív tünetek enyhítésének szükséglete szerepet játszhat a kannabiszhasználat jelenlétében, azonban az eredmények nem egyértelműek e tekintetben, és a két jelenség között megfigyelt szoros együttjárást teljes egészében bizonyosan nem magyarázzák. Szintén nem zárható ki, hogy a szkizotip személyiségvonások állnak a kannabisz fogyasztásának a háttérben, azonban a kérdés eldöntéséhez a szkizotip vonások és a kannabiszhasználat specifikus kapcsolatát vizsgáló longitudinális kutatások szükségesek.

A kannabiszhasználat pszichózist okoz

A második hipotézis szerint a kannabisz hosszabb vagy rövidebb ideig tartó használata pszichózis kialakulásához vezethet. Mint azt az előző fejezetben láthattuk, a legtöbb kutató egyetért abban, hogy a szer fogyasztása után kialakuló akut toxikus pszichózis esetében indokolt az ilyen erős kauzális kapcsolat feltételezése. Ezt jelzi az is, hogy a DSM-IV-TR-ben ezek a pszichotikus állapotok pszichoaktív szer használata okozta pszichotikus zavarként szerepelnek, és a diagnózis kritériuma a tünetek kialakulását közvetlenül megelőző szerhasználat. A tünetek organikus pszichózishoz hasonlító jellege, a pszichotikus állapot szerhasználatot követő kialakulása, az absztinencia betartása esetén bekövetkező gyors remisszió, illetve a szer jelenléte a vérben mind azt valószínűsíti, hogy a kannabisz jelentős szerepet játszik ezen állapotok kialakulásában (77).

A kérdés inkább azzal kapcsolatosan kritikus, hogy kiválthat-e a kannabiszhasználat hosszú távon funkcionális pszichózist, mivel a betegség kialakulása egy hosszabb folyamat és nem lehet egy bizonyos alkalomhoz kötni, amikor a személy drogot használt. Ennek a kérdésnek az eldöntéséhez leginkább longitudinális vizsgálatok alkalmasak. Az egyik legelső és sokat idézett vizsgálatot *Andreasson és munkatársai* végezték (5). Az 1969-es svéd sorozási eljárás során a hadköteles korú férfiakról felvett adatokat használták, amelyek közt szerepelt többek közt az egészségügyi állapot széleskörű felmérése és a személy droghasználatának jellege. A vizsgálat 15 éves utánkövetést alkalmazott, amelynek során regisztrálták a mintában a pszichotikus megbetegedéseket. Az eredmények azt mutatták, hogy a sorozás időpontjában a kannabisz fogyasztását bevalló fiatalok körében a szkizofrenia kialakulásának a relatív kockázata 3, míg a szert gyakran (több mint 50-szer) használók között még magasabb, 6 volt. A hatás több magyarázó tényező hatásának figyelembevétele után is szignifikáns maradt. Mindez, dózis-vá-

lasz¹ jellegű kapcsolatra utal. A vizsgálat eredményeit azonban több metodológiai pontatlanság teszi bizonytalaná. Nem kontrollálták a sorozás utáni droghasználatot, csak az olyan pszichotikus eseteket vonták be a vizsgálatba, amelyek kórházi felvételt igényeltek, illetve nem vettek figyelembe számos potenciális magyarázó faktort, például a premorbid személyiségjegyek hatását (6, 7, 101). Ezen kritikákra válaszul további, részletesebb elemzést is végeztek az immár 27 éve követett kohort adatain. Ebben az elemzésben nem vették figyelembe azokat a személyeket, akik más drogokat is fogyasztottak vagy pszichotikus tüneteket mutattak, és számoltak a szkizofrénia etiológiájában szerepet játszó, egyéb potenciális magyarázó faktorok hatásával (pl. IQ, interperszonális viszonyulásokkal kapcsolatos személyiségvonások, születés helye, zavart gyermekkori viselkedés stb.). Az összefüggés azonban így is szignifikáns maradt (101). Az Andreasson vizsgálatot számos hasonló módszertant használó kutatás követte, amelyek megpróbálták megismételni és pontosítani az eredeti vizsgálat által kapott eredményeket és kiküszöbölni a módszertani hiányosságokat (7, 95-98, 100, 102). Az összes vizsgálatban emelkedett esélyhányadost kaptak és több vizsgálatban is sikerült dózis-válasz kapcsolatot kimutatni (7, 101). *Henquet és munkatársai* 7 longitudinális vizsgálat adatai alapján metaanalízist végezve azt találták, hogy a kannabiszhasználatnak a pszichózis kialakulásában játszott szerepére vonatkozóan 2,1-es esélyhányados kalkulálható (103). Az esélyhányados ráadásul szignifikáns maradt attól függetlenül, hogy hogyan operacionalizálták a pszichózist (szubklinikus szintű pszichotikus tüneteket is figyelembe véve, vagy szűken értelmezve, csak a klinikai következményekkel járó pszichotikus esetekkel számolva).

Ezeknek a vizsgálatoknak a fényében a kannabiszhasználatra, mint a pszichotikus tünetek kifejlődésének kockázati tényezőjére kell tekint-

tenünk. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy a kannabisz használata sem nem szükséges (a szkizofrén betegeknek csak egy része használt kannabiszt), sem nem elégséges (a kannabiszfogyasztók nagy része nem lesz pszichotikus) a pszichózis kialakulásához, hatása valamilyen másik faktortól függ. Ezért komponens oknak nevezhetjük, azaz olyan faktornak, amely más faktor(ok) közrejátszásával vezet csak el egy bizonyos következményhez, jelen esetben a pszichózis kialakulásához (103, 104). Az eddigi kutatásokban két tényező mediáló szerepe merült fel: a pszichózissal szembeni sérülékenység és a droghasználat korai (serdülőkori) kezdete.

A kannabiszhasználat szkizofréniát okoz sérülékeny személyeknél

A vulnerabilitás-stressz modell értelmében a kannabiszhasználat olyan stresszorként értelmezhető, amely a már meglévő neurobiológiai sérülékenység talaján váltja ki a pszichózist. Korábban már leírtuk, hogy a pszichotikus tünetek nem csak egy szűk rétegre jellemzőek, hanem a normál populációban egy kontinuumot képeznek az enyhe, szubklinikus szintű tüneteket tapasztalók és a szkizofréniában vagy más, klinikai kezelést igénylő pszichózisban szenvedők között (50). Ezért a pszichotikus tünetek szubklinikus szintű megjelenése a pszichotikus sérülékenység megfelelő operacionalizációjának tűnik.

A témában legnagyobb bizonyító erővel bíró longitudinális vizsgálatok is pszichotikus tünetek kiinduló szintjével definiálták a pszichózissal szembeni sérülékenységet. *Van Os és mtsai* vizsgálatában azokat sorolták ide, akik ugyan beszámoltak pszichotikus tünetekről, de nem igényeltek kórházi ellátást (7). A sérülékeny csoportjában a kannabiszhasználat 54,7%-kal növelte meg a pszichózis kialakulásának valószínűségét a vizsgálat végére, szemben a nem sérülékeny csoportjában mért 2,2%-kal. *Hen-*

¹ Dózis-válasz jellegű kapcsolatról akkor beszélhetünk, ha a feltételezett ok mértéke és a következmény bekövetkezése valószínűsége között pozitív kapcsolat van. Jelen esetben: a pszichózis manifesztációjának valószínűsége a fogyasztott kannabisz mennyiségével együtt nő.

quet és mtsai (97) vizsgálatában az SCL-90-R (93) paranoid képzetek és pszichotizmus dimenzióján magas pontszámot elérőket tekintették sérülékenyeknek. A két csoport között itt is jelentős különbség mutatkozott a kockázat kannabiszhasználathoz kötött növekedésében (23,8% vs. 5,6%).

Más módszertani elrendezést alkalmazó vizsgálatok eredményei közvetve szintén alátámasztani látszanak a hipotézist. *Verdoux és mtsai* (105) vizsgálatának eredményei szerint a pszichózissal szemben potenciálisan sérülékeny (pszichotikus tüneteket mutató) személyek akut kannabisz intoxikáció hatása alatt nagyobb valószínűséggel számolnak be abnormális perceptuális élményekről és gondolataik mások általi befolyásoltságáról. Kannabiszt használó és nem használó szkizofrének rokonainak vizsgálata során azt mutatták ki, hogy a kannabiszhasználat kontextusában kialakuló pszichotikus állapotoknál kifejezett genetikai sérülékenység áll a háttérben: a kannabiszt fogyasztó szkizofrén betegek rokonai körében 10-szer nagyobb volt a kockázata a szkizofréniának, mint a kannabisz-negatív betegek rokonai között (106). Egy friss longitudinális vizsgálat a kannabiszhasználatra való érzékenység genetikai alapjaira is javaslatot tesz. *Caspi és mtsai* szerint a COMT gén funkcionális polimorfizmusa áll a háttérben (107). A vizsgálat eredményei szerint a kannabiszhasználat és a COMT gén a sérülékenység szempontjából fontosnak vélt genotípusa külön-külön csak kis befolyással bírt a pszichotikus tünetek megjelenésére, együttes előfordulásuk viszont jelentősen megnövelte ennek a kockázatát. További fontos adat, hogy ez a hatás csak a serdülőkorban kezdődő fogyasztás esetében igaz. Ez egybecseng *Arseneault és mtsai* (96) eredményével, akik szintén azt találták, hogy a kora serdülőkori (15 éves) kannabiszhasználat jóval nagyobb veszélyt jelent, mint a később kezdődő fogyasztás. Ezzel egybevág az a kísérleti eredmény is, amely szerint patkányoknál a pubertás alatti krónikus kannabisz-adagolás olyan viselkedéses és kognitív változásokat okoz, amelyek felnőtt patkányok kannabiszkezelése során nem jelennek meg (108). Ez az eredmény tehát arra utal, hogy az agy a ser-

dülőkori fejlődés alatt érzékenyebb a kannabisz biokémiai hatásaira.

Összefoglalva tehát elmondhatjuk, hogy a kutatási eredmények egyértelműen támogatják azt a hipotézist, amely szerint a kannabisz olyan környezeti faktorként működhet, amely a genetikailag sérülékeny személyeknél hozzájárulhat a szkizofrénia kialakulásához (103, 104, 109). *Caspi és mtsai* (107), illetve *Arseneault és mtsai* (96) eredményei alapján arra is következtethetünk, hogy a kannabisz főképp a szerhasználat kora serdülőkori kezdete és neurobiológiai sérülékenység együttes jelenléte esetén növeli meg a későbbi pszichózis kialakulásának a veszélyét.

A sérülékenység neurobiológiai alapjai

Számos kutatás foglalkozik azzal, hogy meghatározzák, milyen neurobiológiai mechanizmusokon keresztül vezet a kannabiszhasználat sérülékeny személyeknél pszichózis kialakulásához. Az endokannabinoid rendszer érintettségét a szkizofrénia patológiájában számos vizsgálat valószínűsíti. Szkizofrén betegek és kannabisz hatása alatt lévő egyébként egészséges személyek vizsgálata során hasonló finom perceptuális különbségeket találtak (110). Egészséges személyeknél a kannabiszhasználat a figyelmi gátlás szkizofréniában is jellemző diszfunkciójához vezet (37). Több vizsgálat is a kannabinoid receptor endogén ligandjának, az anandamidnak magasabb szintjét találta a szkizofrén betegek cerebrospinális folyadékában (66,111,112). Szkizofrén betegek agyának post mortem vizsgálata során megnövekedett CB-1 receptor sűrűséget találtak a dorzális prefrontális kéregben (113) és az anterior cinguláris kéregben (114). A kannabinoid rendszer szkizofréniában talált alterációit azt jelezhetik, hogy a kannabinoid rendszer szerepet játszhat a szkizofrénia bizonyos tüneteinek patogenezisében (110).

A szkizofrénia patológiájával kapcsolatos egyik legrégebb neurobiológiai elképzelés a dopamin rendszer túlműködésével magyarázza a pszichotikus tüneteket (115). Noha a szkizofrénia neurobiológiája még távolról sem tisztázott, és

a dopamin-hipotézis több revízió is átesett, a mai álláspont szerint a negatív tünetekért a prefrontális cortex dopamin- és glutamátrendszeireinek hipoaktivitása, míg a pozitív tünetek kialakulásáért a dopaminrendszer mezolimbikus hiperaktivitása felelős (116, 117). Főleg az utóbbiban tulajdonítanak szerepet az idegrendszeri szenzitizáció jelenségének, ami az idegrendszer válaszerzékenységének a növekedése ismételt (kémiai, fizikai, viselkedéses) ingerlés hatására. A genetikai és perinatális hatások következtében abnormálisan fejlődő idegrendszerben a serdülőkor és a fiatal felnőttkor normatív, de stresszteli eseményeinek következtében (családi konfliktusok, továbbtanulás, katonaság, drogfogyasztás) a mezolimbikus dopaminrendszer szenzitizálódik, és ez vezet a pszichotikus tünetekhez (118). Több kutató szerint a kannabisz a dopaminrendszer szenzitizációján keresztül járulhat hozzá pszichotikus tünetekhez (58, 103, 119). Ezt a feltételezést több adat is alátámasztja: kimutatták, hogy az anandamid megnöveli a dopamin kibocsátást a striátumban (120) és a mezolimbikus rendszerben (121-123). Továbbá intravénásan beadott THC pozitív és negatív tüneteket provokál egészséges kísérleti személyekben (89). A hipotézissel egybevág az a tény is, hogy a *Caspi* és *mt sai* vizsgálatában (107) a sérülékenység alapjául szolgáló COMT gén által szintetizált katekol-O-metiltranszferáz a szinapszisokba ürülő dopamin metabolizmusában játszik szerepet. Az elképzelés magyarázza, miért vezet a kannabiszhasználat relapsushoz

szkizofrén betegeknel, és miért hozza előre az intenzív kannabiszhasználat az első akut pszichotikus epizódot.

Noha a fenti eredmények az endokannabinoid rendszer érintettsége irányába mutatnak, nem szabad elfelejteni, hogy a kutatások szerint a szkizofrénia hátterében a központi idegrendszer átfogó zavara áll. A dopaminrendszer működési zavarain kívül kimutatták a szerotonin és a glutamát rendszerek patológiáját (124) és kiterjedt makroszkopikus eltéréseket is (125). Szintén óvatosságra int, hogy az endokannabinoid rendszer működése ma még korántsem feltárt.

Közös háttértényező

A kannabisz használata és a pszichózis közötti tünetek közötti kauzális kapcsolat legerősebb bizonyítékait a longitudinális vizsgálatok jelentik. Mivel a kauzális kapcsolatok kimutatásának alapvető feltétele, hogy minden lehetséges magyarázó faktort kiszűrjenek, ezért ezek a vizsgálatok igyekeznek a potenciális háttértényező széles körének hatásait kiszűrni, különös tekintettel a szkizofrénia kockázati tényezőire (alacsony SES, IQ, urbanicitás stb). Az 1. táblázatban ezeket foglaltuk össze.

Mint láthatjuk, a vizsgálatok számos potenciális faktort kizártak. *Henquet és munkatársai* értékelése szerint (103): „Noha a megfigyeléses kutatásokban sohasem lehet teljesen kizárni fi-

1. táblázat

A különböző vizsgálatokban kiszűrt változók köre

Arseneault és mtsai (2002)	nem, szocioökonómiai státus (SES)
Weiser és mtsai (2002)	IQ, szociális működés, nem, pszichotikus zavar
Fergusson és mtsai (2003)	család (szülők kora, képzettsége, SES), családi működés (válás, konfliktusok, kötődés, abúzus), szülő állapota (mentális problémák, problémás ivás, bűnözés, droghasználat), gyermekkori személyiség (nem, neuroticizmus, szenzoros élménykeresés, IQ), orvosi történet 16 éves korig (drogabúzus, mentális zavarok)
Van Os és mtsai (2002)	nem, kor, kisebbségi származás, családi állapot, képzettség, foglalkoztatottság, urbanicitás, diszkrimináltság
Zammit és mtsai (2002)	kiinduló diagnózis, IQ, szociális integráció, zavart viselkedés, születés helye, dohányzás
Fergusson és mtsai (2005)	család (SES, funkcionálás), gyermekkori abúzus, személyiségjegyek (neuroticizmus, újdonságkeresés, önbecsülés), IQ
Henquet és mtsai (2005)	nem, kor, SES, urbanicitás, gyermekkori trauma, egyéb drog, dohányzás, alkoholhasználat

gyelemben nem vett faktorok hatását, a különböző kutatásokban számításba vett zavaró faktorok száma valószínűtlenül teszi, hogy a kannabisz és a pszichózis között észlelt kapcsolat ezek számlájára írható legyen.” (609. old.)

Két módszertani megfontolás azonban árnyalhatja a képet. Egyrészt a szkizofrénia alacsony prevalenciája miatt a vizsgálatokban azonosított, a kannabiszhasználat után pszichotikus tüneteket mutató személyek száma olyan kicsi², hogy akár csak egyetlen eddig figyelembe nem vett háttértényező bevonása is az összefüggés szignifikanciájának eltűnését eredményezheti. Márpedig nem jelenthetjük ki, hogy a jövőben nem találnak újabb olyan tényezőket, amelyek a szkizofrénia kockázati tényezőinek számítanak.

Másrészt számolni kell azzal, hogy a különböző vizsgálatokban különböző háttértényezőket vettek figyelembe. Ezért elképzelhető, hogy együttes hatásuk magyarázza a két tényező között talált kapcsolatot. A dán vizsgálatban (7) például 20%-kal csökkent az esélyhányados a háttértényezők hatásának levonása után, a svéd kutatásban (101) pedig 30%-kal. Mivel a két vizsgálat eltérő faktorokat vett figyelembe, a hányados akár az eredeti felére is csökkenhetne, és ezáltal akár szignifikanciáját is elveszthetné, ha mind a két vizsgálatban alkalmazott zavaró tényezőket figyelembe vennénk. (126) Tehát egy potenciális háttértényező szerepét továbbra sem zárhatjuk ki teljesen.

Az egyik legkézenfekvőbb ilyen közös háttértényező a genetikai sérülékenység. Eszerint elképzelhető, hogy a genetikai háttér nemcsak a környezeti stresszorokkal szembeni neurobiológiai érzékenységet befolyásolja (gén–környezet interakció), hanem azt is, hogy mekkora a valószínűsége annak, hogy a személy az élete során ki lesz téve ezeknek a faktoroknak (gén–környezet korreláció) (127). Az alkohol-dependencia esetében ez például azt jelenti, hogy a gének nem csak azt határozzák meg, mennyire érzékeny valaki a szerre (milyen könnyen alakul ki benne addikció), hanem annak a valószínűsége-

gét is növelik, hogy alkoholt kezd el használni (128). *Van Os, Henquet és Stefanis* szerint elképzelhető, hogy a kannabiszhasználat és a pszichózis együttjárása nem (csak) annak a következménye, hogy a szer fogyasztása elősegíti a genetikailag hajlamos személyeknél a szkizofrénia megjelenését, hanem maga a szer fogyasztása is következménye egy olyan genetikai konstellációnak, amely mind a szerhasználat, mind a szkizofrénia valószínűségét növeli (99). Erre utal, hogy *Ferdinand és mtsai* vizsgálatában nemcsak a kannabiszhasználat volt a pszichotikus tünetek prediktora, hanem fordítva, a pszichotikus tünetek is bejósolták a szer használatát (95). Szintén ezt az elképzelést erősíti *Kwapil* (92) eredménye, amely szerint a szkizotíp személyiségvonások kialakulása nem következménye, hanem inkább prediktora a droghasználatnak.

A hatás azonban magyarázható úgy is, hogy a kannabiszhasználat a pszichotikus tünetek okozta diszfóriával való megküzdési kísérlet. Továbbá a longitudinális vizsgálatok zöme (96-98) szerint a vizsgálat kezdetén tapasztalt pszichotikus tüneteknek nincsen szignifikáns hatásuk a kannabiszhasználatra. A közös genetikai háttér ellen szól az is, hogy *Mueser és mtsai* áttekintése szerint a szkizofrének rokonai között nem találunk megnövekedett arányban patológiaszerhasználatot, és a fordított irányú összefüggést sem sikerült igazolni (70). Az áttekintett vizsgálatok egy részében azonban a szerhasználati zavarokra mint átfogó kategóriára tekintettek, másik részükben pedig csak egy-egy specifikus droggal visszaélő, vagy vele szemben dependenciát mutató személyeket vontak be a vizsgálatba (pl. alkoholfüggők).

Egészségügyi és preventív szempontok

A Nyugat-Európában az utóbbi 30, míg Magyarországon az utóbbi 15 év során a kannabiszhasználat prevalenciája megemelkedett. Ezért a megelőzés szempontjából roppant fontos

² *Weiser és mtsai* vizsgálatában 24 fő kapott szkizofrénia diagnózist (n=45815) (100), *Van OS és mtsai* vizsgálatában 7 fő (n=7076) (7), míg *Henquet és mtsai* vizsgálatában 44 fő (n=2437) mutatott legalább két pszichotikus tünetet (97).

kérdés, hogy ez a jelenség hogyan befolyásolja a pszichotikus betegségek incidenciáját.

A longitudinális vizsgálatokból nyert adatokból statisztikai eszközökkel kiszámítható az ún. *population attributable fraction* (PAF). Ez az érték azt mutatja meg, hogy minél több kockázati tényezőt figyelembe véve, egy adott faktor elhagyása esetén mennyivel csökkenne a következmény prevalenciája. A kannabisz – mint kockázati tényező – esetében a pszichotikus kimenetek aránya egyes vizsgálatok szerint 8%-kal (96), míg más kutatás szerint 13%-kal (7) csökkenne. Ez a módszer ugyanakkor figyelmen kívül hagyja, hogy nem tudhatjuk, hogy a kannabiszt használók hány százalékánál alakult volna ki a betegség a szer használata nélkül is.

Két lehetőség van: (1) a kannabisz olyan személyeknél is kiváltja a betegséget, akik a szer használata nélkül egészségesek maradtak volna, vagy (2) csak előrehozza a szkizofrénia kialakulásának időpontját olyan személyeknél, akiknél a betegség egyébként is kialakult volna. A két állítást tesztelhetjük annak vizsgálatával, hogy hogyan változtak a szkizofréniaval kapcsolatos epidemiológiai adatok a kannabiszhasználat utóbbi évtizedekben bekövetkezett robbanásszerű elterjedése nyomán.

Az első állításból a szkizofrénia incidenciájának és prevalenciájának a megugrása következik. Az epidemiológiai vizsgálatokat összegezve azonban kijelenthetjük, hogy az elmúlt 30 évben a szkizofrénia incidenciája semmiképpen nem nőtt (129,130). *Arseneault és munkatársai* ugyanakkor megjegyzik, hogy a PAF-ból következő 8%-os incidenciánövekedés nem feltétlenül jelenik meg statisztikailag szignifikáns eltérésként egy olyan alacsony prevalenciájú betegségnél, mint a szkizofrénia (104), míg mások szerint a különböző korok epidemiológiai adatainak összehasonlítása módszertani okok miatt (pl. az idők során változó diagnosztikai standardok) aggályos (95). *Arseneault és mtsai* azt is felvetik, hogy a szkizofrénia incidenciájának a megugrása csak a következő 10 évben várható, mivel a kannabisz használata csak az utóbbi időkben kezdett megjeleneni a legsérülékenyebb, 16 év alatti korosztályban (104).

A második állítás a pszichotikus tünetek meg-

jelenésének előrecsúszását vonja maga után, s valóban, a később született kohortoknál a betegség kezdetének előretolódását figyelték meg (131). Ezt a hatást okozhatja a kannabiszhasználat elterjedése is, amit az is alátámaszt, hogy a legtöbb kutatás szerint a szerhasználó szkizofréknél előbb jelennek meg a betegség tünetei.

A kutatások eredményei megerősítik, hogy a kannabiszhasználat sérülékeny személyekben előrébb hozza a betegség kezdetét. Azonban az adatok szerint a kannabiszhasználat nem okozott statisztikailag szignifikáns arányú növekedést a szkizofrénia incidenciájában. Ez nem jelenti azt, hogy a kannabiszhasználat kontextusában megjelenő pszichózis minden esetben kifejlődött volna a szerhasználat nélkül is. Lehetséges, hogy az esetek egy bizonyos részében a kannabisz fogyasztásának mellőzésével el lehetett volna kerülni a pszichózist, azonban az epidemiológiai vizsgálatok adatainak a tükrében úgy tűnik, hogy az ilyen esetek száma nem elég nagy ahhoz, hogy a szkizofrénia incidenciáját statisztikailag is „látható módon” megemlje.

A kutatási eredmények tükrében tehát úgy tűnik, hogy a kannabiszhasználat leginkább a neurobiológiailag sérülékeny, illetve a szer fogyasztását a serdülőkor elején kezdő személyek esetében hordozza magában a pszichózis kialakulásának veszélyét. Ezért a preventív tevékenységnek a potenciálisan sérülékeny személyek tájékoztatására (129), illetve a kannabiszhasználat kezdetének minél későbbre való kitolására kell koncentrálni (104).

A kérdés gyakran felmerül a kannabisz törvényi szabályozásának enyhítése körüli vitában is. Az ismertetett kutatásokat mind a jelenlegi törvényi szabályozás fenntartása mellett érvelők, mind a szabályozást enyhíteni kívánók általában a maguk szája íze szerint értelmezik, nem ritka az irodalmak szelektív hivatkozása sem. Fontos azonban belátnunk, hogy annak a kérdése, hogy egy szer, jelen esetben a kannabisz fogyasztása milyen mértékben és mennyire közvetlenül kockázati tényezője egy betegségnek, önmagában nagyon szerény relevanciával bír az adott szer legalitásának kérdésére. Tudjuk, hogy a legalitást sokkal inkább társadalmi-

kulturális dimenziók határozzák meg, s ráadásul – mint az a fentiekből is kiderült – a tudomány ezen a területen is még rengeteg megválaszolatlan kérdéssel áll szemben.

Megbeszélés

A tanulmányban áttekintettük azokat a kutatásokat, amelyek a kannabiszhasználatnak pszichotikus állapotok kialakulásában betöltött szerepét vizsgálják. Az áttekintett epidemiológiai vizsgálatok adatai szerint egyértelmű, hogy a szkizofrén populációban a kannabisz használata meghaladja a normál populációs mértéket. A szer hatással van a szkizofrénia tüneteire és lefolyására is. A legtöbb vizsgálat egyértelműen rosszabb prognózist jósol a szkizofréniahoz társuló kannabiszhasználat esetén, a kutatások jelentős része szerint pedig a szer használata előrehozza a betegség kezdetét. A betegség tüneteire gyakorolt hatások tekintetében nem egyértelműek a vizsgálati eredmények. Az úgynevezett kannabisz-pszichózis kapcsán szintén vegyesek a kutatási eredmények. Noha egyértelmű, hogy a kannabisz használatát követően időnként fellép egy rövid, általában gyorsan feltisztuló pszichotikus állapot, azonban a legtöbb kutató szerint ez nem képez külön nozológiai kategóriát, hanem a DSM-IV-TR alapján drog indukálta pszichózisként diagnosztizálható.

Az utóbbi 20 év során végzett longitudinális vizsgálatok, illetve az endokannabinoid rendszer feltárása lehetővé tette, hogy jobban megismerhessük a kannabiszhasználat és a pszichotikus állapotok közötti kapcsolat ok–okozati vi-

szonyait és biológiai hátterét. A tanulmányban áttekintett vizsgálatok erős bizonyítékokat szolgáltatnak arra, hogy a kannabiszhasználat genetikailag és neurobiológiailag sérülékeny egyéneknél a dopaminrendszer szenzitizációján keresztül hozzájárulhat a szkizofrénia kialakulásához. Több jel is mutat arra, hogy ez a hatás leginkább a kora serdülőkorban induló használat esetében jelentős.

Nem egyértelmű azonban, hogy létezik-e fordított irányú kapcsolat, azaz a sérülékenység is hozzájárul-e a kannabiszhasználatához. Több, jól kontrollált, több ezer fős mintát és többéves utánkövetést alkalmazó vizsgálat eredményei szerint a pszichotikus tünetek kiinduló szintje nem jósolja be a későbbi kannabiszhasználatot. Ezzel ellentétes eredményeket hoztak ugyanakkor azok a vizsgálatok, amelyek szerint a szkizotip személyiségvonások kialakulása megelőzi, sőt bejósolja a kannabiszhasználat megjelenését. *Ferdinand és mtsai* eredményei szerint a kannabiszhasználat nemcsak prediktora, hanem következménye is lehet a pszichotikus tüneteknek (95).

Az ellentmondó eredmények feloldhatóak, ha nem tekintjük a két hipotézist egymást kizárónak. Elképzelhető, hogy a neurobiológiai sérülékenység olyan személyiségbeli változásokhoz vezet, amely valószínűbbé teszi a kannabiszhasználat kialakulását, a szerhasználat viszont hozzájárul a pszichotikus tünetek, és rossz esetben egy klinikai szintű szkizofrénia kialakulásához. A lineáris okság helyett az ilyen kétirányú, illetve cirkuláris oksági viszony jobban magyarázhatja a kannabiszhasználat szerepét a szkizofrénia kialakulásában.

Irodalom

1. WARNOCK J:
Insanity from hasheesh. *J Ment Sci* 1903; 49: 96-110.
2. AMES F:
A clinical and metabolic study of acute intoxication with Cannabis sativa and its role in the model psychoses. *J Ment Sci* 1958; 104: 972-999.
3. CHOPRA GS, SMITH JW:
Psychotic reactions following cannabis use in East Indians. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30: 24-27.
4. ROTTANBURG D, ROBINS AH, BEN-ARIE O, TEGGIN A, ELK R:
Cannabis-associated psychosis with hypomanic features. *Lancet* 1982; 2(8312): 1364-1366.
5. ANDREASSON S, ALLEBECK P, ENGSTROM A, RYDBERG U:
Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 2(8574): 1483-1486.
6. HALL W, DEGENHARDT L:
Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34: 26-34.
7. VAN OS J, BAK M, HANSEN M, BIJL RV, DE GRAAF R, VERDOUX H:
Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 319-327.
8. MALDONADO R, VALVERDE O, BERRENDERO F:
Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends Neurosci* 2006; 29: 225-232.
9. MATSUDA LA, LOLAIT SJ, BROWNSTEIN MJ, YOUNG AC, BONNER TI:
Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346: 561-564.
10. FREUND TF, KATONA I, PIOMELLI D:
Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev* 2003; 83: 1017-1066.
11. DEVANE WA, HANUS L, BREUER A, PERTWEE RG, STEVENSON LA, GRIFFIN G, ÉS MTSAI:
Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-1949.
12. UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME, 2006 World Drug Report. Vol. 1-2. 2006, Vienna: United Nations Publications, 2006.
13. REGIER DA, FARMER ME, RAE DS, LOCKE BZ, KEITH SJ, JUDD LL, ÉS MTSAI:
Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Jama* 1990; 264: 2511-2518.
14. DEGENHARDT L, HALL W:
The association between psychosis and problematical drug use among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being. *Psychol Med* 2001; 31: 659-668.
15. HAMBRECHT M, HAFNER H:
Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 1155-1163.
16. FOWLER IL, CARR VJ, CARTER NT, LEWIN TJ:
Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998; 24: 443-455.
17. DIXON L, HAAS G, WEIDEN PJ, SWEENEY J, FRANCES AJ:
Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 224-230.
18. BLANCHARD JJ, BROWN SA, HORAN WP, SHERWOOD AR:
Substance use disorders in schizophrenia: review, integration, and a proposed model. *Clin Psychol Rev* 2000; 20: 207-234.
19. MUESER KT, YARNOLD PR, LEVINSON DF, SINGH H, BELLACK AS, KEE K, ÉS MTSAI:
Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophr Bull* 1990; 16: 31-56.
20. KOVASZNY B, FLEISCHER J, TANENBERG-KARANT M, JANDORF L, MILLER AD, BROMET E:
Substance use disorder and the early course of illness in schizophrenia and affective psychosis. *Schizophr Bull* 1997; 23: 195-201.
21. CATON CL, SHROUT PE, DOMINGUEZ B, EAGLE PF, OPLER LA, COURNOIS F:
Risk factors for homelessness among women with schizophrenia. *Am J Public Health* 1995; 85: 1153-1156.
22. ABRAM KM, TEPLIN LA:
Co-occurring disorders among mentally ill jail detainees. Implications for public policy. *Am Psychol* 1991; 46: 1036-1045.
23. CHEN C, BALOGH M, BATHIJA J, HOWANITZ E, PLUTCHIK R, CONTE HR:
Substance abuse among psychiatric inpatients. *Compr Psychiatry* 1992; 33: 60-64.
24. ADDINGTON J, ADDINGTON D:
Effect of substance misuse in early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; 172: 134-136.
25. BATEL P:
Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 115-122.
26. KAVANAGH DJ, WAGHORN G, JENNER L, CHANT DC, CARR V, EVANS M, ÉS MTSAI:
Demographic and clinical correlates of comorbid substance use disorders in psychosis: multivariate analyses from an epidemiological sample. *Schizophr Res* 2004; 66: 115-124.
27. BUHLER B, HAMBRECHT M, LOFFLER W, AN DER HEIDEN W, HAFNER 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: 243-251.
28. TSUANG MT, SIMPSON JC, KRONFOL Z:
Subtypes of drug abuse with psychosis. Demographic characteristics, clinical features, and family history. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 141-147.
29. SEVY S, ROBINSON DG, HOLLOWAY S, ALVIR JM, WOERNER MG, BILDER R, ÉS MTSAI:
Correlates of substance misuse in patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 367-374.
30. CANTOR-GRAAE E, NORDSTROM LG, MCNEIL TF:
Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophr Res* 2001; 48: 69-82.
31. 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: 501-506.
32. DELISI LE:
The significance of age of onset for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1992; 18: 209-215.
33. LEUNG A, CHUE P:
Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000; 401: 3-38.
34. NEGRETE JC, KNAPP WP, DOUGLAS DE, SMITH WB:
Cannabis affects the severity of schizophrenic symptoms: results of a clinical survey. *Psychol Med* 1986; 16: 515-520.
35. CLEGHORN JM, KAPLAN RD, SZECHTMAN B, SZECHTMAN H, BROWN GM, FRANCO S:
Substance abuse and schizophrenia: effect on symptoms but not on neurocognitive function. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 26-30.
36. ALLEBECK P, ADAMSSON C, ENGSTROM A, RYDBERG U:
Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of cases treated in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 21-24.
37. SKOSNIK PD, SPATZ-GLENN L, PARK S:
Cannabis use is associated with schizotypy and attentional disinhibition. *Schizophr Res* 2001; 48: 83-92.
38. SALYERS MP, MUESER KT:
Social functioning, psychopathology, and medication side effects in relation to substance use and abuse in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 48: 109-123.
39. PERALTA V, CUESTA MJ:
Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 127-130.
40. VERDOUX H, SORBARA F, GINDRE C, SWENDSEN JD, VAN OS J:
Cannabis use and dimensions of psychosis in a nonclinical population of female subjects. *Schizophr Res* 2003; 59: 77-84.
41. MCGUIRE PK, JONES P, HARVEY I, BEBBINGTON P, TOONE B, LEWIS S, ÉS MTSAI:
Cannabis and acute psychosis. *Schizophr Res* 1994; 13: 161-167.
42. BEEDER AB, MILLMAN RB:
Patients with psychopathology. In: Lowinson JH, és mtsai, editors. *Substance abuse. A comprehensive textbook*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 551-563.

43. JEFFERY DP, ÉS MTSAI:
Psychosocial treatment programmes for people with both severe mental illness and substance misuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4.
44. LINSZEN DH, DINGEMANS PM, LENIOR ME:
Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 273-279.
45. BAIGENT M, HOLME G, HAFNER RJ:
Self reports of the interaction between substance abuse and schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 1995; 29: 69-74.
46. CASPARI D:
Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249: 45-49.
47. NUECHTERLEIN KH, DAWSON ME:
A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull* 1984; 10: 300-312.
48. ZUBIN J, SPRING B:
Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977; 86: 103-126.
49. JOHNS LC, CANNON M, SINGLETON N, MURRAY RM, FARRELL M, BRUGHA T, ÉS MTSAI:
Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 298-305.
50. JOHNS LC, VAN OS J:
The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clin Psychol Rev* 2001; 21: 1125-1141.
51. CHAPMAN LJ, CHAPMAN JP, RAULIN ML:
Body-image aberration in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1978; 87: 399-407.
52. CHAPMAN LJ, EDELL WS, CHAPMAN JP:
Physical anhedonia, perceptual aberration, and psychosis proneness. *Schizophr Bull* 1980; 6: 639-653.
53. ECKBLAD M, CHAPMAN LJ:
Magical ideation as an indicator of schizotypy. *J Consult Clin Psychol* 1983; 51: 215-225.
54. RAINE A:
The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophr Bull* 1991; 17: 555-564.
55. CHAPMAN LJ, CHAPMAN JP, KWAPIL TR, ECKBLAD M, ZINSER MC:
Putatively psychosis-prone subjects 10 years later. *J Abnorm Psychol* 1994; 103: 171-183.
56. KWAPIL TR, MILLER MB, ZINSER MC, CHAPMAN J, CHAPMAN LJ:
Magical ideation and social anhedonia as predictors of psychosis proneness: a partial replication. *J Abnorm Psychol* 1997; 106: 491-495.
57. WILLIAMS JH, WELLMAN NA, RAWLINS JN:
Cannabis use correlates with schizotypy in healthy people. *Addiction* 1996; 91: 869-877.
58. DUMAS P, SAOUD M, BOUAFIA S, GÜTKNECHT C, ECOCHARD R, DALERY J, ÉS MTSAI:
Cannabis use correlates with schizotypal personality traits in healthy students. *Psychiatry Res* 2002; 109: 27-35.
59. NUNN JA, RIZZA F, PETERS ER:
The incidence of schizotypy among cannabis and alcohol users. *J Nerv Ment Dis* 2001; 189: 741-748.
60. SKOSNIK PD, KRISHNAN GP, AYDT EE, KUHNLENSHMIDT HA, O'DONNELL BF:
Psychophysiological evidence of altered neural synchronization in cannabis use: relationship to schizotypy. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1798-1805.
61. NUNEZ LA, GURPEGUI M:
Cannabis-induced psychosis: a cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105: 173-178.
62. TALBOTT JA, TEAGUE JW:
Marihuana psychosis. Acute toxic psychosis associated with the use of Cannabis derivatives. *JAMA* 1969; 210: 299-302.
63. WYLIE AS, SCOTT RT, BURNETT SJ:
Psychosis due to "skunk". *BMJ* 1995; 311: 125.
64. BASU D, MALHOTRA A, BHAGAT A, VARMA VK:
Cannabis psychosis and acute schizophrenia. a case-control study from India. *Eur Addict Res* 1999; 5: 71-73.
65. THACORE VR, SHUKLA SR:
Cannabis psychosis and paranoid schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 383-386.
66. LEWEKE FM, GIUFFRIDA A, WURSTER U, EMRICH HM, PIOMELLI D:
Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. *Neuroreport* 1999; 10: 1665-1669.
67. IMADE AG, EBIE JC:
A retrospective study of symptom patterns of cannabis-induced psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83: 134-136.
68. THORNICROFT G:
Cannabis and psychosis. Is there epidemiological evidence for an association? *Br J Psychiatry* 1990; 157: 25-33.
69. JOHNS A:
Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 116-122.
70. MUESER KT, DRAKE RE, WALLACH MA:
Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addict Behav* 1998; 23: 717-734.
71. POOLE R, BRABBINS C:
Drug induced psychosis. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 135-138.
72. ALLEN RM, YOUNG SJ:
Phencyclidine-induced psychosis. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 1081-1084.
73. BRADY KT, LYDIARD RB, MALCOLM R, BALLENGER JC:
Cocaine-induced psychosis. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 509-512.
74. SRISURAPANONT M, KITTIRATANAPAIBOON P, JARUSURASIN N:
Treatment for amphetamine psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD003026.
75. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION:
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Text Revision. DSM-IV-TRTM. Fourth edition. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
76. KALANT H:
Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 849-863.
77. VANDLIK E, NÉMETH A:
Kannabisz és pszichózis. *Addictologia Hungarica* 2005; 4: 341-348.
78. KHANTZIAN EJ:
The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1259-1264.
79. KHANTZIAN EJ:
The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry* 1997; 4: 231-244.
80. DEMETROVIC Z:
A droghasználat pszichiátriai komorbiditása. *Addictologia Hungarica* 2005; 4: 319-340.
81. BLUM K, BRAVERMAN ER, HOLDER JM, LUBAR JF, MONASTRA VJ, MILLER D, ÉS MTSAI:
Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs* 2000; 32 Suppl 1-IV: 1-112.
82. BLUM K, ÉS MTSAI:
Reward deficiency syndrome. *Am Sci* 1996; 84: 132-145.
83. KREEK MJ:
Drug addictions. Molecular and cellular endpoints. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 937: 27-49.
84. KREEK MJ:
Methadone-related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction. History, recent molecular and neurochemical research and future in mainstream medicine. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 909: 186-216.
85. KREEK MJ, KOOB GF:
Drug dependence: stress and dysregulation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51: 23-47.
86. STIMMEL B, KREEK MJ:
Neurobiology of addictive behaviors and its relationship to methadone maintenance. *Mt Sinai J Med* 2000; 67: 375-380.
87. SCHNEIER FR, SIRIS SG:
A review of psychoactive substance use and abuse in schizophrenia. Patterns of drug choice. *J Nerv Ment Dis* 1987; 175: 641-652.
88. MUESER KT, YARNOLD PR, BELLACK AS:
Diagnostic and demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 48-55.
89. D'SOUZA DC, ÉS MTSAI:
Cannabinoid 'model' psychosis, dopamine-cannabinoid interactions and implications for schizophrenia. In: Castle D, Murray R, editors. *Marijuana and Madness*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004: 142-164.
90. DRAKE RE, WALLACH MA, ALVERSON HS, MUESER KT:
Psychosocial aspects of substance abuse by clients with severe mental illness. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190: 100-106.

91. SCHIFFMAN J, NAKAMURA B, EARLEYWINE M, LABRIE J: Symptoms of schizotypy precede cannabis use. *Psychiatry Res* 2005; 134: 37-42.
92. KWAPIL TR: A longitudinal study of drug and alcohol use by psychosis-prone and impulsive-nonconforming individuals. *J Abnorm Psychol* 1996; 105: 114-123.
93. DEROGATIS LR: SCL-90-R: Administration Scoring and Procedures Manual II. Towson, MD: Clinical Psychometric Research, 1983.
94. SMEETS RMW, DINGEMANS PMAJ: Composite International Diagnostic Interview (CIDI), Version. 1.1. Amsterdam/Geneva: World Health Organization, 1993.
95. 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: 612-618.
96. ARSENAULT L, CANNON M, POULTON R, MURRAY R, CASPI A, MOFFITT TE: Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325: 1212-1213.
97. HENQUET C, KRABBENDAM L, SPAUWEN J, KAPLAN C, LIEB R, WITTCHEM HU, ÉS MTSAI: Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2005; 330: 11.
98. FERGUSSON DM, HORWOOD LJ, RIDDER EM: Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction* 2005; 100: 354-366.
99. VAN OS J, HENQUET C, STEFANIS N: Cannabis-related psychosis and the gene-environment interaction: comments on Ferdinand et al. 2005. *Addiction* 2005; 100: 874-875.
100. WEISER M, KNOBLER HY, NOY S, KAPLAN Z: Clinical characteristics of adolescents later hospitalized for schizophrenia. *Am J Med Genet* 2002; 114: 949-955.
101. ZAMMIT S, ALLEBECK P, ANDREASSON 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: 1199.
102. FERGUSSON DM., HORWOOD LJ, SWAIN-CAMPBELL NR: Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003; 33: 15-21.
103. HENQUET C, MURRAY R, LINSZEN D, VAN OS J: The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 2005; 31: 608-612.
104. ARSENAULT L, CANNON M, WITTON J, MURRAY RM: Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 110-117.
105. VERDOUX H, GINDRE C, SORBARA F, TOURNIER M, SWENDSEN JD: Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychol Med* 2003; 33: 23-32.
106. MCGUIRE PK, JONES P, HARVEY I, WILLIAMS M, MCGUFFIN P, MURRAY RM: Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophr Res* 1995; 15: 277-281.
107. CASPI A, MOFFITT TE, CANNON M, MCCLAY J, MURRAY R, HARRINGTON H, ÉS MTSAI: 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.
108. SCHNEIDER M, KOCH M: Chronic pubertal, but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory, and the performance in a progressive ratio task in adult rats. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1760-1769.
109. VERDOUX H, TOURNIER M, COUGNARD A: Impact of substance use on the onset and course of early psychosis. *Schizophr Res* 2005; 79: 69-75.
110. EMRICH HM, LEWEKE FM, SCHNEIDER U: Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56: 803-807.
111. DE MARCHI N, DE PETROCELLIS L, ORLANDO P, DANIELE F, FEZZA F, DI MARZO V: Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Dis* 2003; 2: 5.
112. GIUFFRIDA A, LEWEKE FM, GERTH CW, SCHREIBER D, KOETHE D, FAULHABER J, ÉS MTSAI: Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 2108-2114.
113. 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. *Neuroscience* 2001; 103: 9-15.
114. ZAVITSANOU K, GARRICK T, HUANG XF: Selective antagonist (3H)SR141716A binding to cannabinoid CB1 receptors is increased in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 355-360.
115. MELTZER HY, STAHL SM: The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 1976; 2: 19-76.
116. THAKER GK, CARPENTER WT, JR: Advances in schizophrenia. *Nat Med* 2001; 7: 667-671.
117. VAN DER STELT M, DI MARZO V: The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: implications for neurological and psychiatric disorders. *Eur J Pharmacol* 2003; 480: 133-150.
118. DUNCAN GE, SHEITMAN BB, LIEBERMAN JA: An integrated view of pathophysiological models of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 29: 250-264.
119. DEAN B, BRADBURY R, COPOLOV DL: Cannabis-sensitive dopaminergic markers in postmortem central nervous system: changes in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 585-592.
120. CADOGAN AK, ALEXANDER SP, BOYD EA, KENDALL DA: Influence of cannabinoids on electrically evoked dopamine release and cyclic AMP generation in the rat striatum. *J Neurochem* 1997; 69: 1131-1137.
121. AMERI A: The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999; 58: 315-348.
122. GESSA GL, MELIS M, MUNTONI AL, DIANA M: Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 1998; 341: 39-44.
123. TANDA G, PONTIERI FE, DI CHIARA G: Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997; 276: 2048-2050.
124. WONG AH, VAN TOL HH: Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27: 269-306.
125. MUESER KT, MCGURK SR: Schizophrenia. *Lancet* 2004; 363(9426): 2063-2072.
126. SMIT F, BOLIER L, CUIJPERS P: Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction* 2004; 99: 425-430.
127. VAN OS J, MARCELIS M: The ecogenetics of schizophrenia: a review. *Schizophr Res* 1998; 32: 127-135.
128. BEGLEITER H, KISSIN B, editors. The genetics of alcoholism. New York: Oxford University Press, 1995.
129. DEGENHARDT L, HALL W, LYNKEY M: Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend* 2003; 71: 37-48.
130. HALL W, DEGENHARDT L, TEESSON M: Cannabis use and psychotic disorders: an update. *Drug Alcohol Rev* 2004; 23: 433-443.
131. DI MAGGIO C, MARTINEZ M, MENARD JF, PETIT M, THIBAUT F: Evidence of a cohort effect for age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 489-492.