

Kannabiszhasználat mellett kialakuló szkizofréniaspektrum-zavar klinikai jellegzetességeinek vizsgálata

MAKKOS ZOLTÁN¹, FEJES LILLA¹, INCZÉDY-FARKAS GABRIELLA², KASSAI-FARKAS ÁKOS¹,
FALUDI GÁBOR³ ÉS LAZÁRY JUDIT³

¹ Nyíró Gyula Kórház, I. Pszichiátriai Osztály, Budapest

² Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinika, Molekuláris Neurológiai Klinikai és Kutatási Központ, Budapest

³ Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Budapest

A marihuána (kannabisz) a legszélesebb körben elterjedt kábítószer a serdülőkorúak és a fiatal felnőttek körében. Emellett a szkizofrén betegpopuláció és az egyéb pszichotikus rendellenességben szenvedők körében is a leggyakrabban használt szerként ismert. Egyre több irodalmi adat utal arra, hogy a rendszeres kannabiszhasználat késői következménye lehet tartós pszichotikus tünetek, illetve szkizofréniaspektrum-betegség kialakulása. Nem tisztázott azonban, hogy a kannabisz-indukálta pszichózis külön entitás speciális jellegzetességekkel, vagy a kannabisz-használat előidézi a szkizofrénia betegségét. A kérdés tisztázása érdekében fontos a kannabisz-indukálta pszichózis klinikai jellegzetességeinek megfigyelése és összehasonlítása a klasszikus szkizofrénias betegséggel több aspektusból vizsgálva. Vizsgálatunkban 85, 35 év feletti, szkizofréniaspektrum-betegségben szenvedő beteg adatait elemeztük retrospektíven. 43 beteg került a kannabiszt nem használó alcsoportba (Cnbs₀), míg 42 beteg minimum 1 évig rendszeres kannabisz-használatról számolt be (Cnbs₊). Vizsgálatunk során az anamnesztikus, szocio-demográfiai adatok, tünettani jellemzők mellett különös figyelmet szenteltünk a farmakoterápiás adatok elemzésének. Az irodalmi adatokkal egyezően a kannabiszhasználók csoportjában több a férfi páciens, és a pszichotikus esemény fiatalabb kori manifesztációja jellemző. A férfiaknál a korábbi öngyilkossági kísérlet előfordulása ötszörös volt a kannabiszt nem használó csoportban. Az akut pszichotikus állapotban észlelhető pozitív és negatív tünetek, valamint az agresszió előfordulásánál szignifikáns különbségeket nem találtunk. A rövidebb hospitalizációs idő és az alacsonyabb antipszichotikum dózis jobb terápiás választ jelez a kannabiszhasználók körében. Az eredmények arra utalnak, hogy a rendszeres kannabiszhasználat előidézte szkizofréniaspektrum-betegség a szkizofrénia betegségben belüli eltérő jellegzetességeket mutató entitás.

(*Neuropsychopharmacol Hung* 2011; 13(3): 127-138; doi: 10.5706/nph201109001)

Kulcsszavak: kannabisz, szkizofrénia, farmakoterápia

A vizsgálatok szerint a kábítószerfogyasztás a mentális betegségek rizikófaktorának tekinthető, különösen a fiatalkori, 15 éves kor előtti rendszeres droghasználat (Zammit et al., 2002). A kábítószerhasználat és a pszichiátriai betegségek kapcsolata régóta ismert tény.

A serdülők és a fiatal felnőttek által leggyakrabban használt kábítószer a marihuána (kannabisz), mely a NIDA (National Institute on Drug Abuse) szerint a droghasználat több mint 50%-áért felelős. A pszichiátriai betegek körében a szkizofrénia és egyéb pszichotikus betegségekben szenvedők között is a leggyakrabban használt szer (Bersani et al., 2002; Linszen et

al., 1994). Egyre több vizsgálat utal arra, hogy a rendszeres kannabiszhasználat késői következménye lehet tartós pszichotikus tünetek kialakulása, ezek a vizsgálatok számos tényezőt hasonlítottak össze különböző statisztikai módszereket használva (Andreasson et al., 1987; Arseneault et al., 2002; van Os et al., 2002). Számos vizsgálat megerősítette azt a hipotézist, miszerint a kannabisz rizikófaktornak tekinthető tartós pszichotikus állapotok kifejlődésében. A legutóbbi metaanalízisek azt mutatják, hogy azok között, akik valaha kannabiszhasználók voltak, 1.4-szer magasabb a rizikója pszichotikus állapot kialakulásának, és a kannabisz a felelős a szkizofrénias megbetegedések

8-14%-áért (Henquet et al., 2005). Moore és mtsai metaanalitikus vizsgálata a kannabiszhasználatot a szkizofréniás betegség rizikófaktoraként definiálja, kiemelve a dózis-válasz hatást. Az esélyhányados jelentős különbséget mutat a kannabiszt használó (1,41 OR) és a kannabiszt rendszeresen használók (2,09 OR) között (Moore et al., 2007).

Számos adat szól amellett, hogy közvetlen kapcsolat van a pszichózis és a kannabiszhasználat között. Egyrészt az irodalomban a kannabiszhasználók esetében fiatalabb életkorban jelentkezik a pszichózis (Barnes et al., 2006; Gonzalez-Pinto et al., 2008; Green et al., 2005; Veen et al., 2004), valamint ezekben az esetekben gyakrabban írtak le magasabb rizikóra utaló tüneteket (szubszindrómális pszichotikus tünetek jelenléte, pozitív családi anamnézis, romló globális mentális funkció) (Arendt et al., 2008; Corcoran et al., 2008; Kristensen és Cadenhead, 2007; Miller et al., 2001). Másrészt a szkizofréniában incidenciája magasabb a kannabiszhasználók között, számos vizsgálat igazolta, hogy a szerhasználat típusosan megelőzi a pszichotikus eseményt, gyakran több évvel (Buhler et al., 2002; Green et al., 2005; Mauri et al., 2006; Rabinowitz et al., 1998; Silver és Abboud, 1994). Boydell és mtsai vizsgálatukban párhuzamos emelkedést írtak le a kannabisz-használat prevalenciája és a szkizofréniában incidenciája között a dél-londoni populációban (Boydell et al., 2006). Mindamellett a kannabiszhasználók kis százalékában alakul ki pszichotikus betegség, ami arra utal, hogy genetikai vulnerabilitás szükséges a betegség kialakulásához és kevésbé igazolható a direkt asszociáció (D'Souza et al., 2009).

Állatkísérletek és molekuláris kutatások azt mutatják, hogy az exogén kannabinoidok oly módon befolyásolják a normális agyi fejlődést serdülőkorban, hogy növelik a szkizofréniában rizikóját (Fernandez-Espejo et al., 2009; Keshavan et al., 1994; Robbe et al., 2001) és számos vizsgálatban az endogén kannabinoid rendszer megváltozását írják le (De Marchi et al., 2003; Giuffrida et al., 2004; Leweke et al., 1998). További kutatási eredmények arra utalnak, hogy a kannabinoid 1 receptor (CB1) stimulációja a dopaminfelszabadulás erősödéséhez és a dopaminerg aktivitás szabályozásának zavarához vezethet a mezolimbikus rendszerben, amelyek viszont a szkizofréniában patomechanizmusában fontos szerepet játszanak (Fernandez-Espejo et al., 2009; Pertwee, 2005).

Az ezzel foglalkozó irodalomban intenzív vita tárgyát képezi, hogy a kannabisz-indukálta pszichózis egy külön entitás speciális jellegzetességekkel, vagy a kannabisz előidézi a szkizofréniában betegséget mind-

azon betegeknél, ahol a genetikai vulnerabilitás megvan (gén-környezet kölcsönhatás).

A kérdés tisztázása érdekében fontos a kannabisz-indukálta pszichózis klinikai jellegzetességeinek megfigyelése és összehasonlítása a klasszikus szkizofréniás betegséggel több aspektusból vizsgálva. A férfi nem és a fiatal életkor magasabb rizikót jelent a szkizofréniáspektrum-betegség kialakulására a kannabiszhasználók között (Arendt et al., 2005; D'Souza et al., 2009; Sugranyes et al., 2009). A krónikus pszichózis tüneteinek összehasonlítása a két csoportban ellentmondásos adatokat eredményezett. Míg egyes vizsgálatok nem mutattak különbséget a két csoport között, mások azt igazolták, hogy a kannabiszhasználók esetén kevesebb volt a pozitív tünet és még kevesebb negatív tünet jelentkezett (Bersani et al., 2002; Boydell et al., 2007). Soyka és munkatársai leírták, hogy az aktuálisan kannabiszt használóknál gyakoribb az inkoheherencia és vonatkoztatásos téveszme, kevesebb a bűnösségi gondolat, jellemzőbb a vizuális hallucinációk jelenléte és a betegségbelátás hiánya (Soyka et al., 2001).

A családi anamnézist széles körben vizsgálták a két csoportban. Arendt és munkatársai szerint szkizofréniában szenvedő anya gyerekének 5-szörös rizikója van, hogy szkizofréniás betegsége lesz és 2,5-szörös a rizikója, hogy kannabisz-indukálta pszichózis alakul ki. A betegség indulásának idejét, valamint, hogy a kannabisz-indukálta pszichózist követően kialakul-e szkizofréniáspektrum-betegség a családi anamnézistől függetlenül találták (Arendt et al., 2008). A gyakoribb kannabiszhasználat és dohányzás (dózis-válasz) magasabb rizikót jelent pszichotikus tünetek megjelenéséhez (Compton et al., 2009).

A farmakoterápiák vizsgálatát tekintve Potvin és munkatársai leírták, hogy a quetiapin szignifikáns hatást mutatott a sóvárgás csökkentésében (Potvin et al., 2006), míg a clozapin hatását úgy írták le, miszerint jelentősen csökkentette a kannabiszfogyasztást (Zimmet et al., 2000).

CÉLKITŰZÉSEK

A vizsgálat során a következő kérdésekre kerestük a választ:

1. Milyen különbségeket mutat a két alcsoport szocio-demográfiai és anamnesztikus adatainak vizsgálata?
2. A korábbi szuicid magatartás előfordulásának összehasonlítása a két alcsoport között.
3. Mi jellemzi a hospitalizációt igénylő betegeket?

állapotát és milyen pszichotikus tünetekkel jellemezhető a két alcsoport?

4. Az akut állapot farmakoterápiájának és a fenntartó antipszichotikus kezelés jellegzetességei.
5. Megállapítható-e különbség a kannabisz-indukálta szkizofréniás betegségben az antipszichotikumokra adott terápiás választ illetően?

A betegség kimenetelében nagy jelentősége van annak, hogy akut állapotban adekvát kezelésben részesüljön a beteg. Kérdés, hogy a hospitalizációt indokló relapszus klinikai képe mutat-e különbséget és ennek megfelelően szükséges-e eltérő kezelési séma alkalmazása a kannabiszhasználat mellett kialakuló szkizofréniás betegek alcsoportjában.

A klinikumban dolgozó szakember számára fontos, hogy a korszerű második generációs antipszichotikumok a szkizofréniás betegség speciális eseteiben is ugyanolyan jól alkalmazhatók-e. Fontos, hogy befolyásolja-e a szkizofréniáspektrum-betegség terápiás választását az, hogy a tartósan kannabiszt használó pácienseknél megállapítható az addiktív spektrum jelenléte is.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Szkizofréniáspektrum-betegség (BNO-10: F20.X, F23.X) tüneteivel hospitalizált 85 beteg adatait elemeztük retrospektíven 3 éves periódust áttekintve két centrumban. Kizárási kritérium volt a 35 évnél idősebb életkor és korábbi pszichiátriai hospitalizáció. Két alcsoportot hasonlítottunk össze: az egyik alcsoport kábítószerrel nem használó betegek csoportja $Cnbs_0$ ($n=43$) míg a $Cnbs_1$ ($n=42$) alcsoportba a kannabiszt legalább 1 éven keresztül napi rendszerességgel, 0,5-1g napi dózisban használó, tartós pszichotikus betegség tüneteivel mutató betegek kerültek. A diagnózisok a DSM-IV nozológiai rendszer alapján kerültek megállapításra. Az aktuális kannabiszhasználatot vizelet multi-drog teszttel vizsgáltuk.

A vizsgálat során a következő szocio-demográfiai és anamnesztikus adatokat néztük: életkor, nem, családi anamnézis, szülők halála, szuicid magatartás, dohányzás, alkoholfogyasztás, iskolai végzettség, munkavégzés, családi állapot, szociális körülmények.

Mivel a vizsgált két alcsoport pszichotikus tüneteinek összehasonlítása az irodalomban ellentmondásos eredményeket mutat, fontosak az újabb vizsgálatok a kannabisz-indukálta pszichotikus betegség jellegzetességeinek megállapításához. Egyes vizsgálatok nem mutattak különbséget a két csoport között, mások azt igazolták, hogy a kannabiszt használók esetén

kevesebb volt a pozitív tünet és még kevesebb negatív tünet jelentkezett, de az aktuálisan kannabiszt használóknál gyakoribb az inkohérenca és a vizuális hallucinációk jelenléte.

Vizsgálatunkban akut pszichotikus állapotokban tapasztalt 8 főtünetet néztük, mint hallucináció, inkohérenca, paranoid téveszmék, bizarr viselkedés, derealizáció, agresszió, pszichomotorium zavara, negativisztikus viselkedés. Ezen tünetek alapján hasonlítottuk össze a két alcsoportot. A betegek állapotát a felvételkor és elbocsátáskor rögzített Klinikai Globális Benyomás Skála (Clinical Global Impression Scale, CGI-S) és Klinikai Globális Javulás Skála (Clinical Global Improvement Scale, CGI-I) értékei alapján hasonlítottuk össze a vizsgálatban.

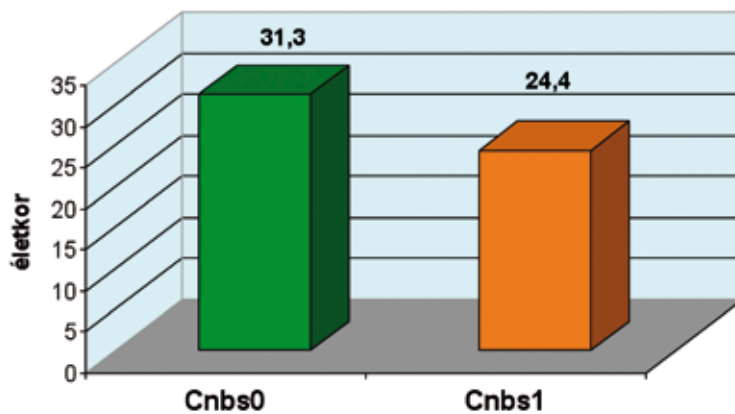
A hospitalizációra került betegeknél mind az akut állapot farmakoterápiáját, mind a fenntartó antipszichotikus kezelés jellegzetességeit vizsgáltuk. Külön néztük a hosszúhatású (depot) készítmények alkalmazását, ami a compliance megítélése miatt fontos. A per os és a rövidtávon, parenterálisan alkalmazott antipszichotikumok dózisait napi dózisban, a hosszúhatású antipszichotikum dózisait 6 hónapra kiszámolva hasonlítottuk össze. A dózisokat chlorpromazin ekvivalenssel számítva ábrázoltuk a megfelelő összehasonlíthatóság miatt. A hospitalizáció idejét a kórházi felvétel és elbocsátás között eltelt idő határozta meg.

A kategorikus változókat khi-négyzet próbával hasonlítottuk össze, az esélyhányadost bináris logisztikus regresszióval számítottuk ki. A folytonos változók esetében t-próbát és ANOVA tesztet alkalmaztunk. Az eredményeket 0.05 alatti p-érték esetén szignifikánsnak, 0.05 és 0.08 között trendszerűnek fogadtuk el. Minden statisztikai számítást az SPSS 13.0 for Windows software segítségével végeztük el.

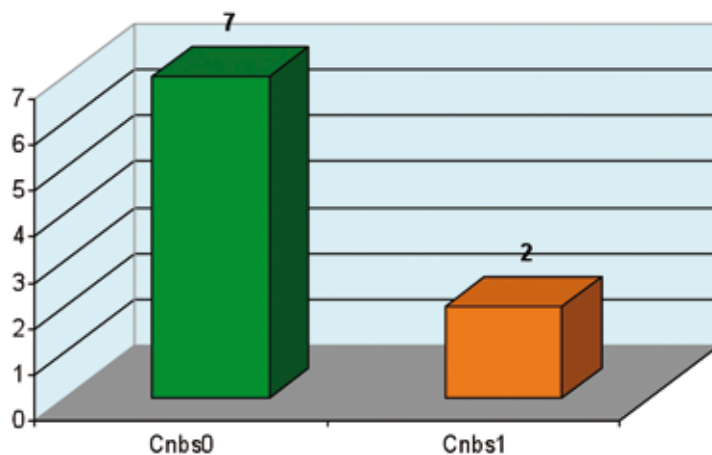
EREDMÉNYEK

A vizsgálat során azt találtuk, hogy a két alcsoportban ($Cnbs_0$ és $Cnbs_1$) szignifikáns különbség mutatkozott a kor és a nem tekintetében. A kannabiszt használók átlagéletkora szignifikánsan alacsonyabb volt ($p=0.0001$) (1. ábra) és több volt közöttük a férfi, mint a $Cnbs_0$ csoportban ($OR=2.28$, $p=0.007$) (3/a és 3/b ábrák). A férfiaknál a korábbi öngyilkossági kísérlet előfordulása ötszörös volt a kannabiszt nem használó csoportban ($OR=5.25$, $p=0.016$) (2. ábra). A kannabiszhasználók magasabb képzettségűek voltak ($p=0.001$) és jobb volt a szociális helyzetük ($p=0.002$). A naponta legalább 10 szál cigarettát elszívó dohányosok többen voltak a $Cnbs_0$ alcsoportban ($OR=1.36$, $p=0.047$). A kannabiszhasználók

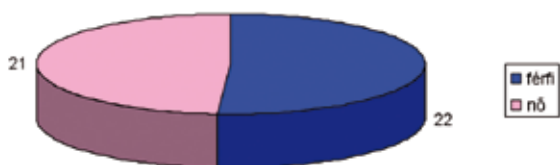
1. ábra Átlag életkor a két alcsoportban (p=0,0001)



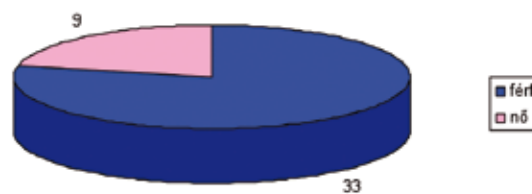
2. ábra Korábbi szuicid magatartás előfordulása férfibetegeknél a két alcsoportban

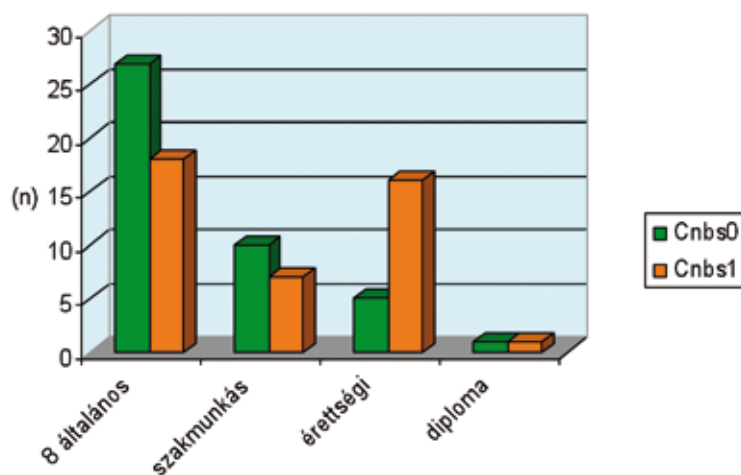
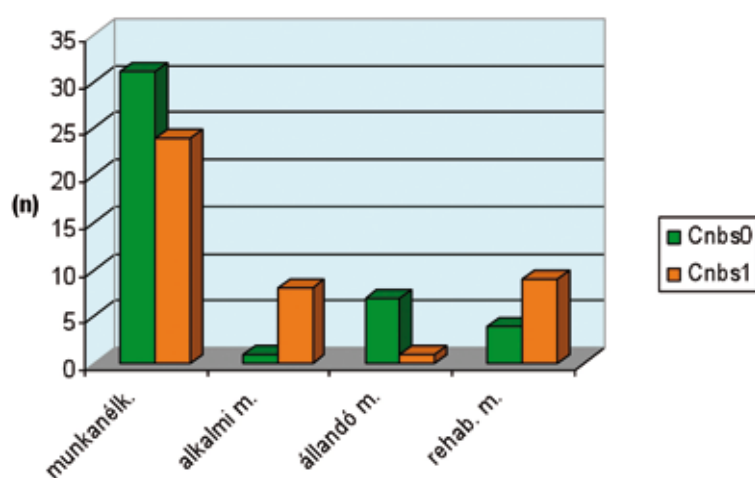


3/a. ábra A nemek megoszlása a Cnbs₀ alcsoportban (n=43)



3/b. ábra A nemek megoszlása a Cnbs₁ alcsoportban (n=42)



4. ábra Iskolai végzettség megoszlása a két alcsoportban**5. ábra** Foglalkoztatottság megoszlása a két alcsoportban

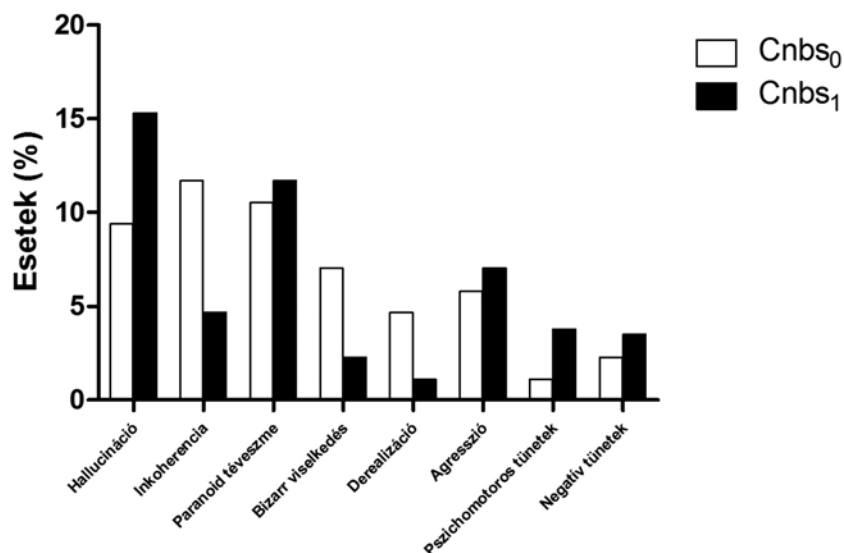
magasabb iskolai végzettségűek voltak ($p=0.001$) (4. ábra) és jobb volt a foglalkoztatási helyzetük ($p=0.002$) (5. ábra). A pozitív családi anamnézis, az alkoholfogyasztás és a szociális körülmények tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két alcsoport között.

A pszichotikus tünetek prevalenciája nem különbözött szignifikánsan a két alcsoportban. A leggyakoribb tünet a drogot nem használó alcsoport-

ban az inkoherencia volt, míg a drogot használók között a hallucináció. Meglepő módon az agresszió prevalenciája mindkét alcsoportban hasonló mértékű volt (6. ábra).

A CGI-S és a CGI-I értékek között nem volt szignifikáns különbség a két alcsoportban (7. ábra).

A kannabiszt használó és a szerhasználatól mentes szkizofrén alcsoport akut és fenntartó terápiájának összehasonlításakor a következő eredményeket

6. ábra A tünetek megjelenése a a Cnbs₁ és Cnbs₀ alcsoportban**1. táblázat** A különböző antipszichotikumok indikációinak esélye a Cnbs₁ alcsoportban

	OR a terápiára a Cnbs ₁ alcsoportban	95%CI	p-érték
Akut terápia			
olanzapin	2.66	0.75-9.37	0.048
aripiprazol	0.47	0.37-0.59	0.023
Fenntartó terápia			
aripiprazol	3.67	0.59-22.86	0.052
Hosszúhatású AP			
HPDC	1.68	0.94-3.01	0.042
	0.47	0.37-0.59	0.023

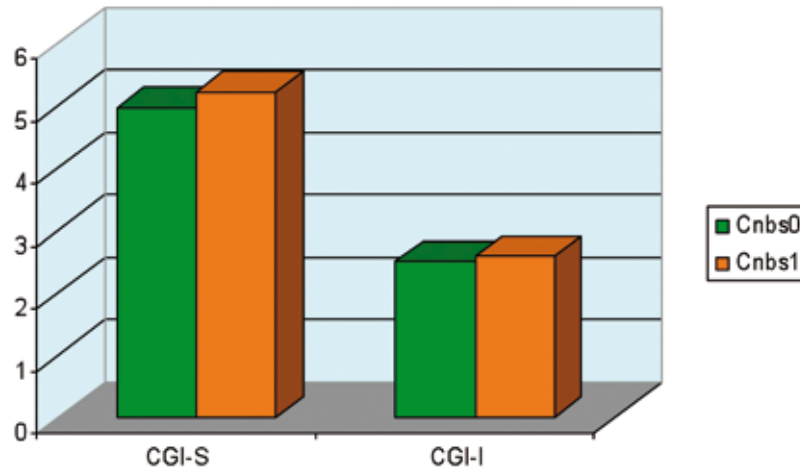
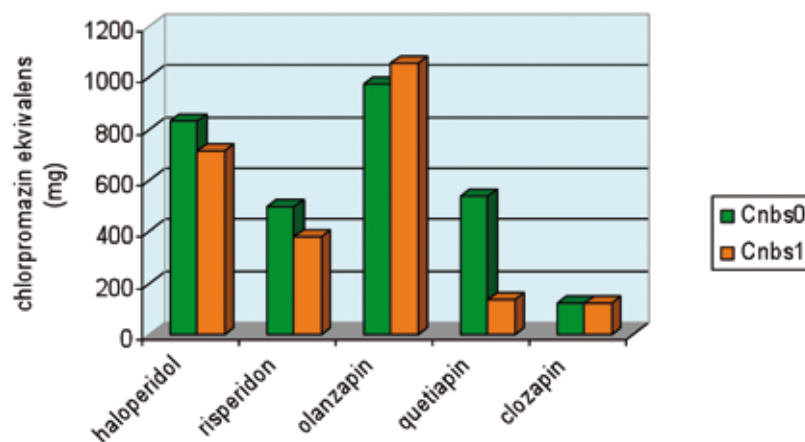
Kizárólag a szignifikánsnak mutató esélyhányadosok szerepelnek a táblázatban.

kaptuk. A droghasználók alcsoportjában az aripiprazol és a ziprasidon nem szerepelt az akut terápiában. Annak az esélye, hogy a Cnbs₁ alcsoportban a betegek az akut terápia során olanzapint és fenntartó terápiaként aripiprazolt kapjanak, kétszerese volt a másik alcsoporténak (OR=2.66, $p=0.048$; OR=3.67, $p=0.052$) (1. táblázat). A típusos és atípusos antipszichotikumok használatának aránya azonos volt mindkét alcsoportban ($p=0.78$).

A Cnbs₀ alcsoportban az akut terápia során használt antipszichotikum napi dózisa magasabb volt,

mint a másik alcsoportban, kivéve az olanzapint és a cisordinolt. Bár nem volt szignifikáns, de erős trend mutatkozott ($p=0.053$) magasabb dózisu quetiapin használatban ugyancsak a Cnbs₀ alcsoportban. Hasonlóképpen, bár nem volt szignifikáns különbség a clonazepam dózisában a két alcsoportnál, a férfiak magasabb dózisokat kaptak a Cnbs₁ alcsoportban ($p=0.053$) a Cnbs₀ alcsoportban tartozó férfiak adataival összehasonlítva (8. ábra).

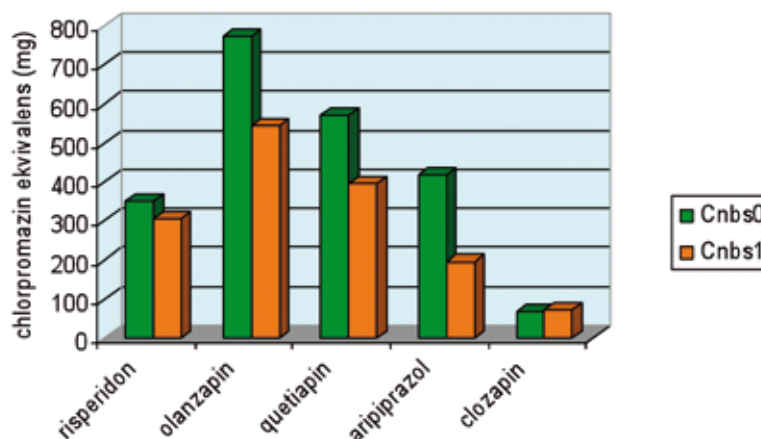
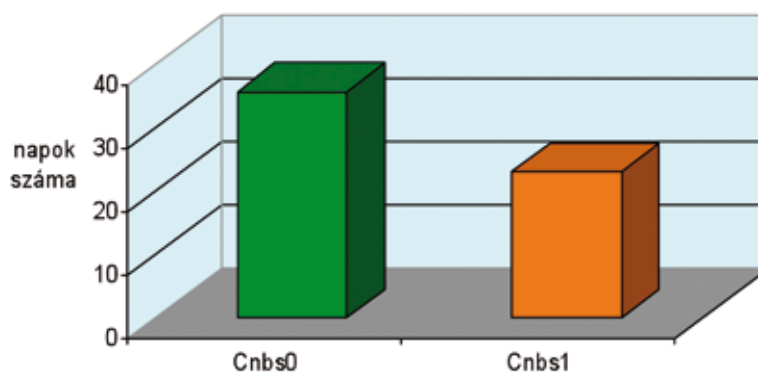
A fenntartó terápiákat tekintve a kannabiszt használó alcsoport magasabb dózisu clozapin terápiában

7. ábra A CGI-S és a CGI-I értékek a két alcsoportban**8. ábra** Az akut terápia során alkalmazott antipszichotikumok dózisa a két alcsoportban

részesült, de a többi antipszichotikumot és a clonazepamot tekintve ennél az alcsoportnál alacsonyabb dózisú terápia volt szükséges. Az olanzapin dózisa szignifikánsan magasabb volt a Cnbs₀ alcsoportban ($p=0.040$), az alprazolam átlag dózisa a Cnbs₁ alcsoportban volt magasabb, de nem volt szignifikáns csak egy erős trend mutatkozott ($p=0.076$) (9. ábra).

Hosszúhatású (depot) antipszichotikumokat nagyobb eséllyel kaptak a betegek a Cnbs₁ alcsoportban (OR=1.68, $p=0.042$), annak ellenére, hogy haloperidol-dekanoát depot egyáltalán nem került be-

állításra ebben az alcsoportban. A típusos és atípusos antipszichotikumok használatában nem volt szignifikáns különbség a két alcsoport között ($p=0.67$). A risperidon átlagos dózisa (6 hónapra számolva) nem szignifikánsan, de erős trendet mutatón ($p=0.063$) magasabb volt a kannabiszt nem használó alcsoportban, de ugyanakkor a női pácienseknél ebben az alcsoportban szignifikánsan magasabb volt összehasonlítva Cnbs₁ alcsoport női betegeivel ($p=0.020$) (1. táblázat). A hospitalizáció ideje szignifikánsan hosszabb volt a Cnbs₀ alcsoportban ($p=0.026$) (10. ábra).

9. ábra A fenntartó terápia során alkalmazott antipszichotikumok dózisa a két alcsoportban**10. ábra** A hospitalizáció ideje a két alcsoportban ($p=0,026$)

MEGBESZÉLÉS

Napjainkban egyre nagyobb figyelem fordul a rendszeres kábítószer-használat – elsősorban a kannabisz – következményeként kialakuló szkizofréniáspektrum-betegség tüneteit mutató tartós pszichotikus zavarok vizsgálatára. Az anamnestikus, szocio-demográfiai és az akut állapotot jellemző tünetek adatainak vizsgálata mellett kiemelkedő fontosságú mind az akut állapot farmakoterápiájának, mind a fenntartó antipszichotikus kezelés jellegzetességeinek vizsgálata. Fontos kérdés a klinikus számára, hogy az atípusos antipszichotikumok a kannabiszhasználat mellett kialakult szkizofréniás megbetegedés esetén is hatékonyan alkalmazhatók, illetve a dózist, az esetleges

depot gyógyszerforma alkalmazását illetően van-e különbség a kannabiszt használó és nem használó szkizofrén populáció között.

A vizsgálatban kannabiszt krónikusan használó és nem használó szkizofrén betegek széleskörű összehasonlítását végeztük retrospektív klinikai adatok alapján. A vizsgálati eredmények arra mutattak rá, hogy bár azonos tünetegyüttesről van szó, szignifikáns különbségek mutatkoznak a két alcsoport között, figyelembe véve az életkort, nemet, szuicid anamnézist, dohányzási szokásokat, hospitalizáció idejét valamint a farmakoterápiát illetően. Ezek a változók jó alapjai lehetnek, hogy a klinikusok megfelelő helyre tudják elhelyezni a kannabiszhasználatához kapcsolódó szkizofréniás betegséget.

Egyik legfontosabb különbség a kannabisz-indukálta és ettől független szkizofréniás megbetegedés között az életkor a betegség indulásakor.

A kannabiszt használók korábbi életkorban jelentkező első pszichotikus epizódja számos vizsgálatnak következtetése (Arendt et al., 2005; Compton et al., 2009; Sugranyes et al., 2009). Jelen vizsgálat is egybevág ezekkel az eredményekkel, bár a vizsgálatban szereplő betegeknek az első pszichiátriai hospitalizáció, és nem az első pszichotikus epizód volt a beválasztási kritérium. Ez azért történt így, mert a fő pontja a vizsgálatnak az volt, hogy olyan krónikus kannabiszhasználókat vizsgáljunk, akiknél kialakultak a szkizofréniáspektrum-zavar tünetei és nem átmeneti pszichotikus epizódról van szó. Prospektív vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy azon betegek közel felénél, akiknél rendszeres kannabiszhasználat mellett pszichotikus állapot jelentkezett, valamikor az élet során, a kannabiszhasználatot követően, szkizofréniáspektrum-betegség alakul ki (Arendt et al., 2008). Az első tünetek jelentkezése fiatal életkorban széles körben tárgyalt, de még mindig nem tisztázott kérdés. Mivel a kannabiszhasználat döntően serdülőkorban jellemző, lehetséges, hogy a kannabisz egy korábbi életkorban aktiválja a szkizofréniát a vulnérabilis személyeknél (Fernandez-Espejo et al., 2009).

A nemi különbségeket szintén számos közleményben tárgyalták. Bár a két nem egyenlő arányban reprezentált a szkizofrén populációban, korábbi betegségkezdetet figyeltek meg férfiaknál (Barnes et al., 2006; Leung and Chue, 2000; Mueser and McGurk, 2004). Ezzel egybevágóan a mi vizsgálatunkban is több volt a férfi kannabiszhasználó. Az öngyilkosság magasabb rizikója a férfibetegek között ismert jelenség, és az irodalomban a szerhasználó szkizofréniások öngyilkossági rátája magasabb (Auquier et al., 2007; Soyka et al., 2001). A mi vizsgálatunkban a kannabiszt használóknál alacsonyabb volt az öngyilkossági kísérletek száma férfiak esetén. Bár a kannabiszhasználók átlagéletkora alacsonyabb, úgy tűnik, a prevalencia azonos lehet.

Ami a farmakoterápiát illeti, a két alcsoport között számos eltérés mutatkozott. A hospitalizációk ideje rövidebb volt kannabiszt használóknál, ezt korábbi vizsgálatokban is közölték. A kannabisz-indukálta pszichózis gyorsabban javult (Basu et al., 1999; Chaudry et al., 1991; Wiley et al., 2008). A jobb terápiás válasz magyarázhatja ezt a megfigyelést, az alacsonyabb antipszichotikum dózisos szintén erre utalnak. A clozapinnal foglalkozó irodalom igazolja a szerhatásosságát úgy klinikailag, mint a CB1 receptorral kapcsolatos vizsgálatokban is (Drake et al., 2000;

Sundram et al., 2005). A nemben és életkorban mutatkozó különbségeket igazolták azokban a speciális vizsgálatokban, ahol a szubkrónikus clozapin terápia csökkentette a CB1 receptor sűrűségét nőstény patkányok agyában, ugyanakkor nem volt szignifikáns különbség hím és fiatal egyedekben (Wiley et al., 2008). Jelen vizsgálatban a clozapint nem használták széleskörben a kannabiszhasználó szkizofrén betegeknek, de az ehhez a farmakológiai csoporthoz (dibenzodiazepinek) tartozó második generációs antipszichotikumokat, nevezetesen a quetiapint és az olanzapint szignifikánsan alacsonyabb dózisban alkalmazták, úgy akut, mint fenntartó terápiaként a szerhasználó alcsoportban.

A vizsgálatunkban szereplő gyógykezelések esetében a terápia fő iránya a pszichotikus tünetek megszüntetése volt, és nem a kannabiszdependencia hosszútávú kezelése. A későbbi kannabiszhasználat megléte vagy változása nem képezte a vizsgálat tárgyát. Jelen vizsgálatból kiderül, hogy az aripiprazolt gyakrabban választották fenntartó kezelésnek a kannabisz-indukálta szkizofréniában, mint a másik alcsoportban, ez egybevág egy nemrég közölt vizsgálattal, amely a fenntartó aripiprazol kezeléssel és a cannabinoid receptor 1 génnel foglalkozott (Cheng et al., 2008). A hosszúhatású injekciós terápiákat vizsgálva megállapítható, hogy a kannabiszhasználó betegek csoportja alacsonyabb dózisú hosszúhatású risperidont igényelt.

A kezeléssel való együttműködés hiányával magyarázható az, hogy kannabiszhasználóknál gyakrabban került alkalmazásra hosszúhatású injekciós terápia, ezt egy prospektív vizsgálat is demonstrálta (Miller et al., 2009). Ezek az adatok arra utalnak, hogy a kannabiszhasználóknál dibenzodiazepin-érzékeny pszichózisról van szó rosszabb compliance-szel, mint a nem droghasználó szkizofrén betegek esetében. Ennek hátterében az állhat, hogy a droghasználat nélkül kialakult szkizofréniában az endokannabinoid rendszer zavara különbözik attól, mint egy külső cannabinoid bevitel által okozott zavar.

A pozitív és negatív tünetek előfordulása azonos volt mindkét populációban, hasonlóan az irodalomban található adatokhoz (Arendt et al., 2008; Boydell et al., 2007). Az agresszió prevalenciája, ami egyébként szorosan összefügg az egyéb drogabúzusokkal, szintén hasonló volt a kannabiszt használók és nem használók csoportjában (Soyka et al., 2001). A kognitív tünetek elemzése nem képezte a vizsgálat tárgyát, bár az eredmények azt sugallják, hogy a cannabinoidok befolyásolják a tanulást, rövidtávú memóriát, munkamemóriát, a végrehajtó funkciókat, az absztrakció-képességet, döntésképességet és a figyelmet (D'Souza

et al., 2009; Keshavan et al., 1994; Hart et al., 2001; Heishman et al., 1990; Hooker and Jones, 1987; Marks and MacAvoy, 1989; Miller et al., 1977; Ranganathan and D'Souza, 2006). Fontos jellegzetesség, hogy a dohányzás kevésbé volt jellemző a kannabiszhasználókra, mint a másik csoportra. Az addiktív mechanizmust a szkizofréniában intenzíven vizsgálják, mivel magas a dohányzás prevalenciája is. Lehetséges magyarázat az öngyógyító mechanizmus hipotézise, ami azt sugallja, hogy azoknál a szkizofréneknél, ahol egy szabályozási zavarról van szó, az addiktív magatartás lehet a betegség fő tünete (Henquet et al., 2005; Schiffman et al., 2005). Ezzel ellentétes eredményeket hozott egy prospektív vizsgálat, ahol az öngyógyító hipotézist nem igazolták: a kannabiszhasználat szkizofrén betegek körében előrevetítette a pszichotikus tünetek gyakoribbá válását, míg a pszichotikus tünetek súlyosbodása nem eredményezett több kannabiszhasználatot (Degenhardt et al., 2007).

A családi anamnézis vizsgálata során nem volt különbség a két alcsoport között. Bár a legújabb genetikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a CNR1 génnek szerepe lehet a dezorganizált (hebefrén típusú) szkizofénia kialakulásában és az antipszichotikumra adott jó válaszban (farmakogenetika), az eredmények a családi anamnézisre vonatkozóan meglehetősen változóak (Chavarría-Siles et al., 2008; Fernandez-Espejo et al., 2009; Hamdani et al., 2008; Ujike, 2002). Néhány vizsgálatban kimutattak pszichopatológiai változásokat kannabiszt használó pszichotikus betegek rokonaiban, míg mások ezt az eredményt nem igazolták (Basu et al., 1999; Bersani et al., 2002; McGuire et al., 1995; Mathers and Ghodse, 1992).

KÖVETKEZTETÉSEK

1. A kannabiszt használó szkizofrén betegeket korábbi betegségindulás jellemzi, és a férfiak veszélyeztetettebbek abban a tekintetben, hogy rendszeres kannabiszhasználatot követően szkizofréniás tünetek alakulnak ki
2. A kannabiszt nem használó csoportban a férfiak esetén észlelt ötszörös korábbi öngyilkossági ráta jelentős különbségre mutat rá, mivel a szuicid viselkedés a szkizofréniára kifejezetten jellemző marker
3. Az akut pszichotikus állapotban észlelhető pozitív és negatív tünetek, valamint az agresszió előfordulásánál a szignifikáns különbségek hiánya arra utal, hogy a rendszeres kannabiszhasználat mellett kialakult tartós pszichotikus zavart szkizofréniáspektrum-betegségnek kell tekintenünk
4. A hospitalizációk rövidebb ideje és az alacsonyabb antipszichotikum-dózisok alapján a szerhasználó szkizofrén csoportot a második generációs antipszichotikumokra adott jobb terápiás válasz jellemzi
5. A szerhasználó alcsoportban gyakoribb hosszútartású gyógyszerforma alkalmazása arra utal, hogy e betegeket rosszabb compliance jellemzi

A vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a rendszeres kannabiszhasználat által előidézett szkizofréniáspektrum-betegség a szkizofréniás betegségen belüli eltérő jellegzetességeket mutató entitás.

Levelező szerző: Makkos Zoltán, Nyíró Gyula Kórház I. Pszichiátriai Osztály, Budapest 1135, Lehel u. 59.
e-mail: zmakkos@t-online.hu

IRODALOM

1. Andreasson, S., Allebeck, P., Engstrom, A., Rydberg, U. (1987) Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*, 2:1483-6.
2. Arendt, M., Mortensen, P. B., Rosenberg, R., Pedersen, C. B., Waltoft, B. L. (2008) Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 65:1269-74.
3. Arendt, M., Rosenberg, R., Foldager, L., Perto, G., Munk-Jorgensen, P. (2005) Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry*, 187:510-5.
4. Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., Moffitt, T. E. (2002) Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *Bmj*, 325: 1212-3.
5. Auquier, P., Lancon, C., Rouillon, F., Lader, M. (2007) Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 16:1308-12.
6. Barnes, T. R., Mutsatsa, S. H., Hutton, S. B., Watt, H. C., Joyce, E. M. (2006) Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 188:237-42.
7. Basu, D., Malhotra, A., Bhagat, A., Varma, V. K. (1999) Cannabis psychosis and acute schizophrenia. a case-control study from India. *Eur Addict Res*, 5:71-3.
8. Bersani, G., Orlandi, V., Kotzalidis, G. D., Pancheri, P. (2002) Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 252:86-92.
9. Boydell, J., Dean, K., Dutta, R., Giouroukou, E., Fearon, P., Murray, R. (2007) A comparison of symptoms and family history in schizophrenia with and without prior cannabis use: implications for the concept of cannabis psychosis. *Schizophr Res*, 93:203-10.
10. Boydell, J., van Os, J., Caspi, A., Kennedy, N., Giouroukou, E., Fearon, P., Farrell, M., Murray, R. M. (2006) Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol Med*, 36:1441-6.
11. Buhler, B., Hambrecht, M., Loffler, W., an der Heiden, W., Haf-

- ner, H. (2002) 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*, 54:243-51.
12. Chaudry, H. R., Moss, H. B., Bashir, A., Suliman, T. (1991) Cannabis psychosis following bhang ingestion. *Br J Addict*, 86:1075-81.
 13. Chavarria-Siles, I., Contreras-Rojas, J., Hare, E., Wals-Bass, C., Quezada, P., Dassori, A., Contreras, S., Medina, R., Ramirez, M., Salazar, R., Raventos, H., Escamilla, M. A. (2008) Cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) and susceptibility to a quantitative phenotype for hebephrenic schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147:279-84.
 14. Cheng, M. C., Liao, D. L., Hsiung, C. A., Chen, C. Y., Liao, Y. C., Chen, C. H. (2008) Chronic treatment with aripiprazole induces differential gene expression in the rat frontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11:207-16.
 15. Compton, M. T., Kelley, M. E., Ramsay, C. E., Pringle, M., Goulding, S. M., Esterberg, M. L., Stewart, T., Walker, E. F. (2009) Association of pre-onset cannabis, alcohol, and tobacco use with age at onset of prodrome and age at onset of psychosis in first-episode patients. *Am J Psychiatry*, 166:1251-7.
 16. Corcoran, C. M., Kimhy, D., Stanford, A., Khan, S., Walsh, J., Thompson, J., Schobel, S., Harkavy-Friedman, J., Goetz, R., Colibazzi, T., Cressman, V., Malaspina, D. (2008) Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*, 106:286-93.
 17. D'Souza, D. C., Sewell, R. A., Ranganathan, M. (2009) Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259:413-31.
 18. De Marchi, N., De Petrocellis, L., Orlando, P., Daniele, F., Fezza, F., Di Marzo, V. (2003) Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Dis*, 2:5.
 19. Degenhardt, L., Tennant, C., Gilmour, S., Schofield, D., Nash, L., Hall, W., McKay, D. (2007) The temporal dynamics of relationships between cannabis, psychosis and depression among young adults with psychotic disorders: findings from a 10-month prospective study. *Psychol Med*, 37:927-34.
 20. Drake, R. E., Xie, H., McHugo, G. J., Green, A. I. (2000) The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 26:441-9.
 21. Fernandez-Espejo, E., Viveros, M. P., Nunez, L., Ellenbroek, B. A., Rodriguez de Fonseca, F. (2009) Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 206:531-49.
 22. Giuffrida, A., Leweke, F. M., Gerth, C. W., Schreiber, D., Koethe, D., Faulhaber, J., Klosterkotter, J., Piomelli, D. (2004) Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology*, 29:2108-14.
 23. Gonzalez-Pinto, A., Vega, P., Ibanez, B., Mosquera, F., Barbeito, S., Gutierrez, M., Ruiz de Azua, S., Ruiz, I., Vieta, E. (2008) Impact of cannabis and other drugs on age at onset of psychosis. *J Clin Psychiatry*, 69:1210-6.
 24. Green, B., Young, R., Kavanagh, D. (2005) Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br J Psychiatry*, 187:306-13.
 25. Hamdani, N., Tabeze, J. P., Ramoz, N., Ades, J., Hamon, M., Sarfati, Y., Boni, C., Gorwood, P. (2008) The CNR1 gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18:34-40.
 26. Hart, C. L., van Gorp, W., Haney, M., Foltin, R. W., Fischman, M. W. (2001) Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*, 25:757-65.
 27. Heishman, S. J., Huestis, M. A., Henningfield, J. E., Cone, E. J. (1990) Acute and residual effects of marijuana: profiles of plasma THC levels, physiological, subjective, and performance measures. *Pharmacol Biochem Behav*, 37:561-5.
 28. Henquet, C., Murray, R., Linszen, D., van Os, J. (2005) The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull*, 31:608-12.
 29. Hooker, W. D., Jones, R. T. (1987) Increased susceptibility to memory intrusions and the Stroop interference effect during acute marijuana intoxication. *Psychopharmacology (Berl)*, 91:20-4.
 30. Keshavan, M. S., Anderson, S., Pettegrew, J. W. (1994) Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J Psychiatr Res*, 28:239-65.
 31. Kristensen, K., Cadenhead, K. S. (2007) Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample. *Psychiatry Res*, 151:151-4.
 32. Leung, A., Chue, P. (2000) Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 401:3-38.
 33. Leweke, M., Kampmann, C., Radwan, M., Dietrich, D. E., Johannes, S., Emrich, H. M., Munte, T. F. (1998) The effects of tetrahydrocannabinol on the recognition of emotionally charged words: an analysis using event-related brain potentials. *Neuropsychobiology*, 37:104-11.
 34. Linszen, D. H., Dingemans, P. M., Lenior, M. E. (1994) Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 51:273-9.
 35. Marks, D. F., MacAvoy, M. G. (1989) Divided attention performance in cannabis users and non-users following alcohol and cannabis separately and in combination. *Psychopharmacology (Berl)*, 99:397-401.
 36. Mathers, D. C., Ghodse, A. H. (1992) Cannabis and psychotic illness. *Br J Psychiatry*, 161:648-53.
 37. Mauri, M. C., Volonteri, L. S., De Gaspari, I. F., Colasanti, A., Brambilla, M. A., Cerruti, L. (2006) Substance abuse in first-episode schizophrenic patients: a retrospective study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2:4.
 38. McGuire, P. K., Jones, P., Harvey, I., Williams, M., McGuffin, P., Murray, R. M. (1995) Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophr Res*, 15:277-81.
 39. Miller, L. L., McFarland, D., Cornett, T. L., Brightwell, D. (1977) Marijuana and memory impairment: effect on free recall and recognition memory. *Pharmacol Biochem Behav*, 7:99-103.
 40. Miller, P., Lawrie, S. M., Hodges, A., Clafferty, R., Cosway, R., Johnstone, E. C. (2001) Genetic liability, illicit drug use, life stress and psychotic symptoms: preliminary findings from the Edinburgh study of people at high risk for schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 36:338-42.
 41. Miller, R., Ream, G., McCormack, J., Gunduz-Bruce, H., Sevy, S., Robinson, D. (2009) A prospective study of cannabis use as a risk factor for non-adherence and treatment dropout in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 113:138-44.
 42. Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M., Lewis, G. (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*, 370:319-28.
 43. Mueser, K. T., McGurk, S. R. (2004) Schizophrenia. *Lancet*, 363:2063-72.
 44. Pertwee, R. G. (2005) The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids. *Aaps J*, 7:E625-54.
 45. Potvin, S., Stip, E., Lipp, O., Elie, R., Mancini-Marie, A., Demers, M. F., Roy, M. A., Bouchard, R. H., Gendron, A. (2006)

- Quetiapine in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders: an open-label trial. *Curr Med Res Opin*, 22:1277-85.
46. Rabinowitz, J., Bromet, E. J., Lavelle, J., Carlson, G., Kovasznay, B., Schwartz, J. E. (1998) Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. *Psychol Med*, 28:1411-9.
 47. Ranganathan, M., D'Souza, D. C. (2006) The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl)*, 188:425-44.
 48. Robbe, D., Alonso, G., Duchamp, F., Bockaert, J., Manzoni, O. J. (2001) Localization and mechanisms of action of cannabinoid receptors at the glutamatergic synapses of the mouse nucleus accumbens. *J Neurosci*, 21:109-16.
 49. Schiffman, J., Nakamura, B., Earleywine, M., LaBrie, J. (2005) Symptoms of schizotypy precede cannabis use. *Psychiatry Res*, 134:37-42.
 50. Silver, H., Abboud, E. (1994) 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*, 13:57-63.
 51. Soyka, M., Albus, M., Immler, B., Kathmann, N., Hippus, H. (2001) Psychopathology in dual diagnosis and non-addicted schizophrenics--are there differences? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 251:232-8.
 52. Sugranyes, G., Flamarique, I., Parellada, E., Baeza, I., Goti, J., Fernandez-Egea, E., Bernardo, M. (2009) Cannabis use and age of diagnosis of schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 24:282-6.
 53. Sundram, S., Copolov, D., Dean, B. (2005) Clozapine decreases [3H] CP 55940 binding to the cannabinoid 1 receptor in the rat nucleus accumbens. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 371:428-33.
 54. Ujike, H. (2002) Stimulant-induced psychosis and schizophrenia: the role of sensitization. *Curr Psychiatry Rep*, 4:177-84.
 55. van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R. V., de Graaf, R., Verdoux, H. (2002) Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*, 156:319-27.
 56. Veen, N. D., Selten, J. P., van der Tweel, I., Feller, W. G., Hoek, H. W., Kahn, R. S. (2004) Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161:501-6.
 57. Wiley, J. L., Kendler, S. H., Burston, J. J., Howard, D. R., Selley, D. E., Sim-Selley, L. J. (2008) Antipsychotic-induced alterations in CB1 receptor-mediated G-protein signaling and in vivo pharmacology in rats. *Neuropharmacology*, 55:1183-90.
 58. Zammit, S., Allebeck, P., Andreasson, S., Lundberg, I., Lewis, G. (2002) Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *Bmj*, 325:1199.
 59. Zimmet, S. V., Strous, R. D., Burgess, E. S., Kohnstamm, S., Green, A. I. (2000) Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. *J Clin Psychopharmacol*, 20:94-8.

Clinical characteristics of cannabis-induced schizophrenia spectrum disorder

Marijuana (cannabis) is the most commonly abused drug by adolescents and young adults and also by people with schizophrenia or other psychotic disorders. An increasing number of studies suggest that regular cannabis users can show psychotic episodes similar to schizophrenic disorders but it still unclear if cannabis induced psychotic disorder is a distinct entity requiring special therapy or regular cannabis use consequently leads to schizophrenia. Therefore, we retrospectively compared psychotic patients with and without cannabis use by clinical profile. Clinical data of 85 patients with schizophrenia spectrum disorder were analyzed retrospectively. Cannabis use was not reported by 43 persons (Cnbs₀ subgroup) and 42 patients used regularly cannabis during at least 1 year (Cnbs₁ subgroup). Clinical data were collected from electronic medical documentation of patients concerning anamnesis, family history, socio-demographic condition, symptoms and psychiatric state, acute and long-term therapies. Men were over-represented in the cannabis abuser group while mean age was lower among them compared to the Cnbs₀ subgroup. Prevalence of suicidal attempts was increased in men without cannabis use. Patients without cannabis use spent more time in hospital and smoking was more frequent among them. Positive and negative symptoms and family history did not differ significantly between the two subgroups. Dosage, intensity and length of pharmacotherapy was different between the two subgroups. These results revealed that certain clinical aspects were different in case of cannabis-related schizophrenia spectrum disorder compared to schizophrenia.

Keywords: cannabis, schizophrenia, pharmacotherapy