

Eykur notkun kannabis hættu á geðrofi og þróun geðklofa?

Arnar Jan Jónsson¹ læknanemi, Hera Birgisdóttir¹ læknanemi, Engilbert Sigurðsson^{1,2} læknir

ÁGRIP

Á síðustu 30 árum hefur vísbendingum fjölgað um að kannabisreykingar auki hættu á geðrofi (*psychosis*) sem geti þróast áfram í geðklofa hjá hluta slíkra einstaklinga. Síðasta áratug hafa verið birtar margar rannsóknir sem skýra tengsl kannabis og geðrofs. Markmið þessarar yfirlitsgreinar er að taka saman og fjalla um þessi tengsl. Farið er yfir niðurstöður 14 ferilrannsókna á 9 rannsóknarþyðum og 9 tilfelli viðmiðarannsókna. Þegar niðurstöður þeirra eru teknar saman styðja þær ótvírætt að notkun kannabis sé sjálfstæður áhættuþáttur fyrir geðrof og að öllum líkindum einnig fyrir þróun langvinnra geðrofssjúkdóma eins og geðklofa. Um skammtaháð

samband er að ræða þar sem áhættan eykst með tíðari neyslu. Einnig sýna rannsóknir að notkun kannabis á unglingsaldri hefur sterkari tengsl við geðrof en neysla sem hefst á fullorðinsárum. Frekari rannsóknir er þó þörf enda geta geðrofssjúkdómar verið lengi í þróun og vandasamt að mæla skýribreytu og svarbreytu og flókið samband þeirra. Við teljum mikilvægt að auka þekkingu almennings á alvarlegum afleiðingum kannabisnotkunar og þeirri staðreynd að ekki er hægt að spá fyrir um hverjir þeirra sem nota efnið reglulega veikist af skammvinnu geðrofi og hverjir af langvinnum geðrofssjúkdómi.

Inngangur

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²geðsviði Landspítala.

Kannabis er samheiti yfir virk efni sem finna má í plöntunni *Cannabis sativa*. Frá alda öðli hafa menn notað plöntuna til að breyta líðan eða komast í vímu. Í dag er kannabis einn mest notaði vímugjafi í heiminum. Alþjóðaheilbrigðisstofnunin áætla að árlega noti 147 milljónir manna kannabis, eða rúmlega 2% jarðarbúa.¹ Í skýrslu *Rannsóknna og greiningar* árið 2012 kemur fram að tíðni notkunar á kannabis einu sinni eða oftari um ævina hjá unglíngum í 10. bekk á Íslandi var 9% árið 2009 og 7% árið 2012.² Ætla verður að um nokkuð áreiðanlegar tölur sé að ræða þar sem hlutfall grunnskólanema sem hafa tekið þátt í könnuninni hefur verið afar hátt og nam til dæmis 86% árið 2012.²

Talið er að tetrahydrocannabinol (THC) og skyld virk efni í kannabis verki á viðtaka (CB1 og CB2) sem finna má víða í líkamanum en enn er þó ekki vitað hvaða hlutverki þeir gegna í mönnum.³ Þrátt fyrir útbreidda notkun kannabisefna í mörgum löndum á síðustu áratugum er enn margt óljóst um áhrif efna sem bindast þessum viðtökum í líkamanum. Þar er bæði um að ræða *endogen* (efni mynduð í líkamanum) og *exogen* eða utanaðkomandi kannabinoid-efni. Mest er vitað um virkni *exogen* efnisins delta-9-tetrahydrocannabinols (oftast vísað til þess sem THC).

Um áratugaskeið hafa vísbendingar verið um að kannabis auki hættu á geðsjúkdómum, einkum geðrofi (*psychosis*), sem gæti með tímanum þróast í geðklofa hjá hluta slíkra einstaklinga. Árið 1987 birtist loks umfangsmikil ferilrannsókn, gerð á hermönnum í Svíþjóð, sem kannaði þessi tengsl. Í rannsókninni var aðferðum faraldsfræðinnar beitt til að kanna tengsl kannabisnotkunar og þróunar geðklofa í kjölfarið í fjölmennu þýði.⁴ Niðurstöðurnar mörkuðu viss tímamót í þekk-

ingarleit á þessu sviði. Rannsóknin sýndi að endurtekin neysla kannabisefna eykur hættu á geðrofi og í kjölfarið hættu á alvarlegum geðrofssjúkdómi eins og geðklofa hjá ungum karlmönnum. Síðan hafa birst margar rannsóknir sem styrkja meginniðurstöður sænsku hermennarannsóknarinnar og verða þær kynntar í þessari yfirlitsgrein. Einnig hafa verið birtar fjölmargar rannsóknir sem styðja að notkun kannabisefna geti valdið versnun á geðrofssjúkdómi hjá þeim sem hafa greinst með slíka sjúkdóma, svo sem geðklofa. Þó hafa verið deilur um hvort tengslin felist frekar í því að kannabis valdi geðrofi eða hvort fylgnin kunni að skýrast af því að þeir sem fara í geðrofsástand séu líklegri til að nota efnið en aðrir og notkunin auki í raun ekki hættuna á geðrofi. Ferilrannsóknir eru öflugasta rannsóknarsniðið til að varpa ljósi á þessi tengsl. Í þessari grein eru teknar saman og fjallað um helstu niðurstöður rannsókna sem birst hafa um tengsl kannabisnotkunar, geðrofs og geðklofa.

Aðferðir

Gerð var gagnaleit þann 15.01.2013 og aftur 01.10.2013 í gagnasafninu PubMed með leitarskýrðunum „Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features AND Cannabis“ og „Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features AND Marijuana abuse“. Þegar búið var að taka út greinar sem komu fram tvisvar stóð eftir 801 grein frá árunum 1962-2013. Valdar voru greinar með ensku ágrípi og á ensku sem fjölluðu um notkun kannabis og afleiðingar hennar meðal manna. Alls voru 408 ágríp lesin og 111 greinar valdar til frekari yfirferðar. Við val greina var meðal annars tekið tillit til fjölda til-

Fyrirspurnir: Engilbert Sigurðsson engilbs@landspitali.is

Greinin barst 9. mars 2014, samþykkt til birtingar 2. júlí 2014.

Engin hagsmunatengsl gefin upp.



Mynd 1. *Cannabis sativa*. Mynd Júlíus Sigurjónsson.

vitnana í greinina, hvort aðalumfjöllunarefni greinar væri tengsl kannabis og geðrofs eða tengsl kannabis og geðsjúkdóma. Meðal greina sem ákveðið var að fjalla ekki um voru greinar þar sem aðallega voru metin tengsl annarra vímuefna við geðsjúkdóma þótt kannabis væri einnig nefnt í því samhengi. Sérstaklega voru valdar lýðgrundaðar ferilrannsóknir og tilfelliðmiðarannsóknir en sjúkratilfellum og tilfellaröðum sleppt. Einnig var valið að fjalla ekki um fjölmargar rannsóknir sem fjölluðu um hugsanlega samverkan kannabis og erfða, en mikil óvissa er um margt í því samspili og sú umfjöllun í raun efni í aðra grein.

Yfirlit ferilrannsókna

Niðurstöður lýsandi faraldsfræðirannsókna benda til þess að endurtekin notkun kannabis sé marktækt algengari hjá þeim sem veikjast af geðrofi með ofskynjunum og ranghugmyndum.⁵⁻⁷ Í niðurstöðum leitar voru 14 ferilrannsóknir, gerðar á 9 rannsóknarþýðum. Meginniðurstöður þeirra verða nú raktar.

Sænska ferilrannsóknin

Rannsókn Andreasson og samverkamanna var fyrsta ferilrannsóknin sem studdi að notkun kannabis væri sjálfstæður áhættuþáttur fyrir geðrofi.⁴ Rannsóknin birtist árið 1987 og samanstóð rannsóknarþýðið af 45.570 Svíum sem gengu í sænska herinn á árunum 1969-1970. Við innritun í herinn við 18 ára aldur var safnað upplýsingum um notkun kannabis og annarra vímuefna

ásamt upplýsingum um ýmsa félagslega og geðræna þætti hjá 93% þátttakenda. Niðurstöður sýndu skammtaháð samband notkunar kannabis við 18-20 ára aldur og innlagðar á spítala vegna geðrofs einhvern tíma á næstu 15 árum. Þeir sem höfðu notað kannabis 10-50 sinnum voru þrefalt líklegri til að hafa lagst inn á spítala vegna geðrofs heldur en þeir sem aldrei höfðu notað kannabis. Nær einn af hverjum 10 hafði notað kannabis og 1,7% voru skilgreindir sem stórnotendur þar sem þeir höfðu notað það oftast en 50 sinnum.⁴ Þegar leiðrétt var fyrir þáttum sem gátu truflað vensl kannabis og geðklofa, svo sem geðrænum einkennum við inngöngu í herinn, lækkaði þetta hlutfall úr 3,0 í 2,9 en hélst marktækt (tafla I). Frekari leiðrétting fyrir þáttum eins og tilvist annarra geðraskana, fjölskyldusögu og notkun annarra fíkniefna lækkaði þetta líkindahlutfall í 2,3 og var það þá ekki lengur tölfræðilega marktækt. Þeir sem höfðu notað kannabis 50 sinnum eða oftast voru hins vegar 6 sinnum líklegri en hinir sem ekki höfðu notað kannabis til að hafa lagst inn á geðdeild í geðrofi. Leiðrétt líkindahlutfall var hins vegar ekki birt fyrir þann undirhóp og hefur rannsóknin verið gagnrýnd fyrir það. Einnig hefur verið bent á að nokkrir þekktir áhættuþættir og mögulegir truflandi þættir voru ekki nægilega vel skilgreindir. Þar ber að nefna þætti eins og örvandi vímuefni á borð við amfetamín, persónuleikaþætti tengda fíkn og félagslega stöðu. Einnig að aðeins var tekið tillit til geðgreininga við innritun en einkenni geðrofs þá ekki metin sérstaklega.

Ári síðar var gerð frekari rannsókn á úrtaki hópsins, einstaklingum sem bjuggu í Stokkhólmi.⁸ Einstaklingar sem höfðu notað kannabis 10 sinnum eða oftast og síðar greinst með geðklofa voru bornir saman við samanburðarhóp úr þýðinu sem aldrei hafði notað kannabis. Farið var yfir sjúkrasögu þátttakenda og ýmsum þáttum voru gerð betri skil, svo sem notkun kannabis og annarra vímuefna, upphafi geðsjúkdóms, fjölskyldusögu um geðsjúkdóma og félagslegri stöðu, til að hægt væri að leiðrétta fyrir þeim ef ástæða væri til. Niðurstöðurnar staðfestu fyrri niðurstöður: þeir sem höfðu notað kannabis 50 sinnum eða oftast voru marktækt líklegri til að hafa í kjölfarið greinst með geðklofa, OR 4,1 (95%CI: 1,8-9,3) (tafla I).

Endurgreining á þýðinu var birt árið 2002. Þegar gögnunum var þá safnað voru liðin 27 ár frá innritun hermanna í sænska herinn. Niðurstöður þessarar nánari úrvinnslu voru að notkun kannabis væri sjálfstæður áhættuþáttur fyrir geðklofa og reyndist áhættan standa í beinu línulegu sambandi við tíðni notkunar á kannabisefnum (línulegt samband 1,3 (95%CI 1,1-1,6) fyrir hvern 5 flokka notenda).⁹ Leiðrétt líkindahlutfall þeirra sem einhvern tíma höfðu notað kannabis var 1,5 (95%CI 1,1-2,0) og fyrir þá sem höfðu notað það 50 sinnum eða oftast reyndist það 3,1 (95%CI 1,7-5,5). Í þessari framhaldsrannsókn á sænska hermannaþýðinu voru undirliggjandi áhættu- og truflandi þáttum á borð við félagslega þætti, geðræn einkenni, greind og vímuefnum gerð betri skil en í fyrri rannsóknum á þýðinu.

Nýlega voru birt gögn eftir 35 ára eftirfylgd. Þau staðfestu fyrri niðurstöður og reyndist leiðrétt líkindahlutfall þar 3,7 (95%CI: 2,3-5,8) fyrir að greinast með geðklofa í kjölfar reglulegrar kannabisnotkunar einstaklinga í ofangreindu þýði.¹⁰

Epidemiologic Catchment Area-rannsóknin

Á árunum 1980-1984 var skipulögð umfangsmikil rannsókn, Epidemiologic Catchment Area-rannsóknin (ECA), með það að

Tafla I. Ferilrannsóknir sem greinarhöfundar vísa til um tengsl kannabis og geðrofs.

Höfundar	Ár	Ferilhópur	Aldur	Fjöldi	Mæling svarbreytu*	Svarbreyta	Truflandi þættir	OR** (95% CI)
Andreasson et al ⁴	1987	Sænskir hermenn	18-20 ár	50.465	Innlagnir vegna geðrofs	Geðklofi	Geðræn einkenni við innritun í herinn	2,9 (1,9-4,4)
Andreasson et al ⁸	1989	Sænskir hermenn	18-20 ár	7695	Greining geðklofa	Geðklofi	Likindahlutfall, ekki leiðrétt fyrir hugsanlegum truflandi þáttum	4,1 (1,8-9,3)
Tien & Antony ¹²	1990	Epidemiologic Catchment Area (ECA)	18-49 ár	4994	DIS	Einkenni geðrofs	Kyn, skólasókn, menntunarstig, hjúskaparstaða, atvinnustaða, þunglyndi, örlyndi, víðáttufælni, áráttuþráhyggjuröskun	2,0 (1,3-3,1)
Zammit et al ⁹	2002	Sænskir hermenn	18-20 ár	50.087	Innlagnir vegna geðrofs	Innlagnir vegna geðrofs	Greindarvísitala, óeðlileg hegðun, reykingar, utangarðsbúseta	3,1 (1,7-5,5)
Van Os et al ¹³	2002	NEMESIS	18-64 ár	4045	CIDI, SCID og klínísk viðtöl	Einkenni geðrofs eða greining geðrofsjúkdóms	Aldur, kynþáttur, menntun, búseta, hjúskaparstaða og mismunur	16,9 (3,3-86,1)
Arseneault et al ¹⁴	2002	Dunedin	26 ár	759	Greiningarviðtöl, DSM-IV	Einkenni geðklofa og þunglyndis. Greining schizophreniform disorder og þunglyndi.	Félagsleg staða, kyn, einkenni geðrofs við 11 ára aldur	3,1 (0,7-13,3)
Phillips et al ¹⁶	2002	Hááhættuhópur m.t.t. ættarsögu	14-28 ár	100	PACE skilmerki bráðs geðrofs	Geðrof	Ekki nefndir	Ekki birt
Fergusson et al ¹⁷	2003	CHDS	18 og 21 ár	1053	Sjálfsmat (SCL-90)	Einkenni geðrofs	Fyrri geðrofseinkenni, önnur vímuefni, einkenni annarra geðsjúkdóma samkvæmt CIDI, félagslegar aðstæður og fjölskylduaðstæður	1,8 (1,2-2,6)
Fergusson et al ¹⁸	2005	CHDS	25 ár	1055	Greiningarviðtöl, DSM-IV	Einkenni geðklofa og þunglyndis. Greining schizophreniform disorder og þunglyndi.	Kyn, menntun foreldra, félagsleg staða, neysla foreldra, geðsjúkdómar foreldra, áföll í æsku, fyrri geðsaga, neysla annarra vímuefna en kannabis	1,6 (1,2-2,0)
Henquet et al ¹⁹	2005	Early developmental stages of pathology (EDSP)	14-24 ár	2437	M-CIDI	1 – 2 atriði af 15 á M-CIDI spurningalista með tilliti til geðrofs.	Aldur, kyn, félagsleg staða, búseta í borg, áföll í æsku, einkenni geðrofs við upphaf rannsókna, reykingar, neysla alkóhóls og annarra vímuefna en kannabis	1,7 (1,1-2,5)
Wiles et al ²²	2006	National Psychiatric Morbidity Survey	16-74 ár	1795	Psychosis Screening Questionnaire (PSQ)	Geðrofseinkenni og/ eða oflæti	Aldur, kyn, hjúskaparstaða, greindarvísitala, búseta, meiriháttar atburðir í lífi, reykingar, menntun, vinna, félagsleg staða, tekjur	1,5 (0,6-3,9)
McGrath et al ²⁴	2010	Mater-University Study of Pregnancy	18-23 ár	3801	Ekki-affectif geðrofsgreining, ofskynjanir, CIDI og PDI	Ekki-affectif geðrofsgreining, einkenni geðrofs	Kyn, aldur, ofskynjanir við 14 ára aldur, geðsjúkdómar foreldra	2,1 (1,002-4,3)
Kuepper et al ²⁰	2011	Early developmental stages of pathology (EDSP)	14-24 ár	1923	M-CIDI	Einkenni geðrofs	Aldur, kyn, félagsleg staða, neysla annarra vímuefna, áföll í æsku, ekki föst búseta. Neysla kannabisefna og geðrofseinkenni ekki til staðar við upphaf rannsókna	1,9 (1,1-3,1)
Manrique-Garcia et al ¹⁰	2012	Sænskir hermenn	18-20 ár	41.943	Innlagnir vegna geðrofs	Innlagnir vegna geðrofs, geðrofsjúkdómar	Geðgreiningar við upphaf rannsókna, greindarvísitala, andfélagsleg hegðun, búseta í borg, tóbaksreykingar	3,7 (2,3-5,8)

*DIS = Diagnostic Interview Schedule, SCID=Structured Clinical Interview for DSM-III-R / IV, PACE= Personal Assessment and Crisis Evaluation, SCL-90= Symptom Checklist 90, PDI= Peter's et al Delusional Inventory, CIDI=Composite International Diagnostic Interview, M-CIDI= Munich Composite International Diagnostic Interview.

**Likindahlutfall, OR, leiðrétt fyrir truflandi þáttum nema annað sé tekið fram.

markmiði að auka þekkingu á faraldsfræði geðsjúkdóma í Bandaríkjunum.¹¹ Valið var slembiúrtak í fimm borgum til að svara fjölmörgum spurningum, þar á meðal varðandi notkun vímuefna og um geðrofseinkenni. Tekin voru tvö viðtöl með árs millibili. Tien og Anthony birtu niðurstöður sínar um tengsl kannabisnotkunar og geðrofs í ECA-rannsókninni árið 1990.¹² (tafla I) Þegar búið var að leiðrétta fyrir truflandi þáttum á borð við skólasókn, menntunarstig, hjúskaparstöðu, atvinnustöðu og geðræn einkenni við upphaf rannsókna, voru þeir sem notuðu kannabis daglega í

tvöfalt meiri áhættu á að hafa fengið geðrofseinkenni en þeir sem ekki höfðu notað kannabis (95%CI: 1,3-3,1).

Nemesis-rannsóknin

Árið 2002 birtist lýðgrunduð rannsókn byggð á hollensku úrtaki einstaklinga á aldrinum 18-64 ára en gögnunum hafði verið safnað á árunum 1996-1999.¹³ Rannsóknin studdi að notkun kannabis við upphaf rannsókna margfaldaði líkurnar á geðrofi þrem

árum seinna (OR: 24,2 ; 95%CI: 5,4-107,5). Leiðrétt var fyrir aldri, kynþætti, menntun, búsetu, hjúskaparstöðu og mismunun (tafla I). Þetta var miklu hærra líkindahlutfall en aðrir rannsakendur höfðu birt á þeim tíma. Áhættan var skammtaháð líkt og í fyrri rannsóknnum og jókst marktækt með aukinni notkun. Þegar áhrif kannabis á geðrof voru leiðrétt fyrir áhrifum notkunar annarra vímuefna lækkaði líkindahlutfallið fyrir notkun kannabis lítið eitt en hélst samt mjög marktækt; OR 16,9 (95% CI: 3,3-86,1). Einn af styrkleikum þessarar rannsóknar er að þeir sem höfðu einkenni geðrofs við upphaf rannsóknartímans voru ekki teknir með í tölfræðilegum útreikningum á líkindahlutfallinu. Höfundar álykta að með því móti væri vissan meiri um að aukin hætta á geðrofi hjá kannabisnotendum væri í raun afleiðing þeirrar notkunar. Að auki gátu þeir sýnt fram á að áhrif örvandi efna á geðrof voru afar lítil og ómarktæk ein og sér, en sumar fyrri rannsóknir höfðu verið gagnrýndar fyrir að leiðrétt ekki fyrir hugsanlegum samhliða áhrifum notkunar örvandi efna eins og amfetamíns.

Dunedin-rannsóknin

Dunedin-ferilhópurinn samanstendur af 1037 einstaklingum fæddum í Dunedin á Nýja-Sjálandi frá 1. apríl 1972 til 31. mars 1973. Hópnum hefur verið fylgt eftir allt frá fæðingu og er öllum í hópnum boðið reglulega til mats á þáttum tengdum heilsufari, ýmsum venjum og fleiri þáttum.

Árið 2002 birtu Arseneault og samverkamenn rannsókn þar sem gögn sem safnað hafði verið til 26 ára aldurs lágu fyrir.¹⁴ Notkun kannabis var fyrst metin við 15 ár og aftur við 18 ára aldur. Geðrofseinkenni voru hins vegar metin við 11 ára aldur og á ný við 26 ára aldur. Niðurstöðurnar Dunedin-ferilrannsóknarinnar voru að kannabisnotkun við 15 ára aldur jók marktækt líkur á geðrofseinkennum fyrir 26 ára aldur. Þegar leiðrétt var fyrir geðrofseinkennum við 11 ára aldur minnkaði þessi áhætta og var ekki lengur marktæk þótt líkindahlutfallið væri allhátt, OR 3,1 (95%CI 0,7-13,3) (tafla I). Kannabisnotkun við 18 ára aldur jók ekki marktækt líkur á geðrofseinkennum fyrir 26 ára aldur.

PACE-rannsóknin

The Personal Assessment and Crisis Evaluation (PACE) heilbrigðisstofnunin er sérhæfð stofnun í Melbourne í Ástralíu, sem sérhæfir sig í rannsóknnum og meðferð á ungu fólki sem er talið vera í aukinni hættu á að fá geðrofssjúkdóm, til að mynda vegna ættarsögu.¹⁵ Til að flokkast í hárrí áhættu á geðrofi og mega þiggja þjónustu stofnunarinnar verða einstaklingarnir að uppfylla ákveðin skilyrði. Meðal þeirra er að hafa ekki farið í geðrof og ekki heldur verið á geðrofslyfjum. Aldur einstaklinga í þýðinu var frá 14 til 30 ára á rannsóknartímanum.

Rannsókn byggð á sambandi kannabisnotkunar og geðrofs í þessu þýði var birt árið 2002. Rannsakendur fylgdu síðan 100 einstaklingum úr hópnum eftir í eitt ár.¹⁶ Í upphafi var notast við skilgreinda kvarða til að meta félagslega hæfni, geðrofseinkenni og fleira. Kannabisnotkun var metin af þátttakendum og var notast við DSM-IV skilgreiningu á kannabisfíkn. Eftir 12 mánaða eftirfylgd höfðu 39% þeirra sem háðir voru kannabisefnum þróað með sér geðrof samanborið við 31% þeirra sem ekki voru háðir efninu en munurinn mældist ekki marktækur (líkindahlutfall ekki birt í

grein) (tafla I). Hópnum var einnig skipt upp eftir tíðni kannabisnotkunar. Aftur fannst ekki marktækur munur á algengi geðrofs milli þeirra sem notuðu kannabis einu sinni eða oftar í viku samanborið við þá sem notuðu það einu sinni eða sjaldnar en einu sinni í viku (37% á móti 39%, í sömu röð).

Christchurch Health and Developmental-rannsóknin

Christchurch Health and Developmental ferilhópurinn (CHDS) samanstendur af 1265 einstaklingum fæddum í Christchurch á Nýja-Sjálandi árið 1977. Hópnum hefur verið fylgt eftir frá fæðingu og einstaklingum í honum er reglulega boðið að koma til mats á þáttum tengdum heilsufari, venjum og öðru. Meðal annars er spurt um kannabisnotkun, einkenni geðrofs og önnur einkenni geðsjúkdóma.

Árið 2003 birtu Fergusson og samverkamenn grein um tengsl kannabisnotkunar og geðrofseinkenna.¹⁷ Notuð voru gögn úr CHDS sem aflað var við 18 ára og 21 árs aldur. Staðlaðir spurningalistar voru notaðir til mats og var tímasetningu kannabisnotkunar og geðrofseinkenna gerð góð skil. Niðurstöður voru að einstaklingar sem notuðu kannabis voru marktækt líklegri til að hafa fengið geðrofseinkenni. Leiðrétt líkindahlutfall reyndist 1,8 (95%CI 1,2-2,6) (tafla I).

Árið 2005 birtu Fergusson og samverkamenn grein þar sem tengslin á milli notkunar kannabis og geðrofs voru rannsökuð frekar í sama ferilhópi.¹⁸ Í þetta sinn voru gögn notuð frá mati sem gert var þegar einstaklingarnir voru 18 ára, 21 árs og 25 ára gamlir. Niðurstöður sýndu að nýgengishlutfall geðrofseinkenna (*incidence rate ratio*, IRR) þeirra sem notuðu kannabis daglega var um 60% hærra en hjá viðmiðunarhópnum (IRR 1,6; 95%CI 1,2-2,0). Sýnt var fram á marktæk tengsl milli mikillar notkunar kannabis og geðrofs í kjölfarið. Höfundar ályktuðu að orsakatengsl væru á milli notkunar kannabis og þróunar geðrofseinkenna sem ekki væri hægt að skýra með hliðsjón af hugsanlegum truflandi þáttum á borð við ýmsa félagslega þætti, fyrri sögu um geðsjúkdóma eða með hliðsjón af notkun annarra vímuefna.

Early developmental stages of pathology-rannsóknin (EDSP)

Þýskur rannsóknarhópur í München hóf framskyggna ferilrannsókn árið 1994 til að meta faraldsfræði og þróun geðsjúkdóma. Slembiúrtaki 3021 manna hóps á aldrinum 14 til 24 ára var fylgt eftir í 10 ár þar sem einstaklingarnir svöruðu spurningalistum (Munich Composite International Diagnostic Interview) með nokkurra ára millibili. Lögð var áhersla á að meta algengi geðsjúkdóma, einkenni þeirra og fylgisjúkdóma (*comorbidity*). Tvær ferilrannsóknir um tengsl kannabisnotkunar og einkenni geðrofs í EDSP hafa verið birtar. Henquet og samverkamenn birtu þá fyrri árið 2005 og byggðist hún á fjögurra ára eftirfylgd.¹⁹ Fullnægjandi gögn um notkun kannabis og geðrofseinkenni lágu þá fyrir frá 81% hópsins. Meðalaldur við upphaf rannsóknartímabilsins var 18,3 ár. Í ljós kom að sá hópur sem notaði kannabis við upphaf rannsóknarinnar var 1,7 sinnum líklegri til þess að hafa fengið að minnsta kosti eitt einkenni geðrofs fjórum árum síðar. Leiðrétt var fyrir aldri, kyni, félagslegri stöðu, búsetu í borg, áföllum í æsku, einkennum geðrofs við upphaf rannsóknar, reykingum, neyslu alkóhóls og annarra vímuefna. Áhættan var háð tíðni kannabis-

Tafla II. Tilfellaviðmiðarannsóknir sem greinarhöfundar vísa til um tengsl kannabis og geðrofs.

Höfundar	Ár	Rannsóknarsnið	Mæling svarbreytu*	Svarbreyta	Truflandi þættir	OR** (95%CI)
Rolfe et al ²⁵	1993	Pversnið	Geðrofseinkenni, DSM-III	Innlögn vegna geðrofs	Reykningar, ferðalög til Evrópu, fjölskyldusaga, áfengisneysla, neysla ataya, menntun	4,5 (2,1-9,9)
Grech et al ²⁶	1998	Pversnið	Innlögn vegna geðrofs	Innlögn vegna geðrofs	Ekki tekið fram	2,3 (1,2-4,1) 4,3 (0,4-42,6)
Degenhardt et al ²⁷	2001	Pversnið	CIDI	Einkenni geðrofs	Aldur, kyn, félagslegar aðstæður	2,0 (1,4-2,8)
Miller et al ²⁸	2001	Pversnið	PSE	Einkenni geðrofs	Ekki tekið fram	6,1 (2,1-17,6)
Farrell et al ²⁹	2002	Pversnið	SCAN schedule, ICD-10	Geðrof á undanfögnu ári	Aldur, kyn, kynþáttur, félagslegar aðstæður, aldur við fyrsta dóm í fangelsi, önnur eiturlyf	3,3 (1,2-9,0)
Agosti et al ³⁰	2002	Pversnið	DSM-III-R	Einkenni geðrofs	Engir	3,5 (1,6-9,0)
Stefanis et al ³¹	2004	Pversnið	CAPE spurningalisti	Einkenni geðrofs	Önnur eiturlyf, kyn, einkunnir í grunnskóla	Ekki birt
Sevy et al ³²	2010	Pversnið	SCID-I/P, SADS-C+PD	Yngri aldur við upphaf geðrofseinkenna	Aldur, menntun, félagsfærni í æsku, félagsleg staða, aldur við upphaf einkenna, ofskynjanir og ranghugmyndir við upphaf rannsókna	Ekki birt
Dragt et al ³³	2012	Framsýggj	IRAOS-listinn, metur prodromal einkenni	Einkenni geðrofs	Kyn, félagsleg hæfni, einkenni á barnaldri og áfengisneysla	Yngri aldur við upphaf neyslu leiðir fyrr til geðrænna einkenna

*CIDI=Composite International Diagnostic Interview, PSE= Present State Examination, SCAN= Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry, CAPE= Community Assessment of Psychic Experiences, SCID-I/P= Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders, SADS-C= Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Change Version, PD= Psychosis and Disorganization items, IRAOS= Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia.

**Líkindahlutfall, OR, leiðrétt fyrir truflandi þáttum nema annað sé tekið fram.

reykinga og það reyndist vera marktækt línulegt samband á milli aukinnar notkunar og áhættu á geðrofi, OR 1,2 (95%CI: 1,1-1,3) (tafla I).

Árið 2011 birtust niðurstöður tíu ára eftirfylgdar hópsins.²⁰ Þar kom fram að notkun kannabis jók áhættu á að fá einkenni geðrofs um 90%; OR 1,9 (95%CI 1,1-3,1) (tafla I). Jafnframt voru þeir sem höfðu notað kannabis lengst líklegri en aðrir til að búa við þrálát geðrofseinkenni; OR 2,2 (95%CI 1,2-4,2).

National Psychiatric Morbidity Survey

Árið 2000 var gerð könnun í Bretlandi þar sem fólk á aldrinum 16-74 ára var valið af handahófi og einkenni ýmissa geðsjúkdóma metin með stöðluðu viðtali.²¹ Alls taldi úrtakið 8500 manns og var þeim sem uppfylltu nægilega mörg skilyrði geðrænna einkenna, auk 20% einstaklinga sem reyndust ekki hafa nein slík einkenni, fylgt eftir 18 mánuðum síðar. Markmið rannsóknarinnar var að kanna algengi ýmissa geðsjúkdóma í samfélaginu og þætti sem kynnu að hafa áhrif á algengi þeirra.²¹ Wiles og samverkamenn birtu grein byggða á þessu úrtaki árið 2006 þar sem þeir greindu frá algengi geðrofseinkenna.²² Við mat á áhættuþáttum geðrofseinkenna voru þeir sem höfðu kannabisfíkn rúmlega þrisvar sinnum líklegri til að upplifa geðrofseinkenni í einþátta aðhvarfsgreiningu. Við fjölþátta aðhvarfsgreiningu lækkaði líkindahlutfallið þegar leiðrétt var fyrir truflandi þáttum og var þá ekki lengur marktækt (tafla I).

Mater – University Study of Pregnancy-rannsóknin (MUSP)

Mater – University Study of Pregnancy er framsýggj rannsókn á úrtaki einbura og allra mæðra sem þáðu þjónustu mæðraverndar

frá Mater háskólanum í Brisbane í Ástralíu á árunum 1981 til 1984.²³ Hópnun var fylgt eftir með ítarlegum spurningalistum varðandi heilsufar og venjur við 5, 14 og 21 árs aldur barnanna.

Árið 2010 birtist rannsókn um tengsl kannabisnotkunar og geðrofseinkenna við 21 árs aldur.²⁴ Þeir sem höfðu notað kannabis í 6 ár eða lengur voru tvisvar sinnum líklegri til að fá geðrof við 21 árs aldur en hinir sem ekki höfðu notað efnið (tafla I). Að auki voru tilfellingin þöruð við systkini sín og aldur við upphaf notkunar kannabisefna og niðurstöður spurningalista um geðrofseinkenni borin saman. Þeir sem höfðu byrjað að nota kannabis fyrr voru líklegri til að upplifa fleiri geðrofseinkenni samanborið við systkini sín. Í þeirri greiningu var marktæk fylgni milli þess hversu snemma notkunin hófst og sögu um þróun geðrofseinkenna við 21 árs aldur.²⁴

Tilfellaviðmiðarannsóknir

Þó svo að framsýggjarnar ferilrannsóknir séu það rannsóknarsnið sem er best til þess fallið að varpa ljósi á tengsl kannabisnotkunar og geðrofs geta tilfellaviðmiðarannsóknir einnig lagt nokkuð af mörkum þegar kannað er samband skýribreytna og sjaldgæfra sjúkdóma. Í leit okkar komu upp 9 tilfellaviðmiðarannsóknir byggðar á jafnmörgum rannsóknarþýðum.

Sú fyrsta sem birtist var eftir Rolfe og samverkamenn og var gerð á hópi fólks í Gambíu²⁵ og birtist árið 1993. Í þeirri rannsókn var kannabis mælt í þvagi og spurningalistar lagðir fyrir fólk sem lagðist inn vegna geðrofs. Hópurinn var borinn saman við viðmiðahóp sem var valinn úr hópi vina og skyldfólks tilfella-hópsins. Kannabisnotkun mældist þar sem einn af áhættuþáttum geðrofs, OR 4,5 (95%CI 2,1-9,9) (tafla II).

Grech og félagar birtu árið 1998 rannsókn þar sem kannabisnotkun var metin sem áhættuþáttur fyrir geðrofi í tveimur menn- ingarheimum, ólíkum hvað varðar viðhorf til kannabisefna.²⁶ Sjúklingar sem voru lagðir inn vegna geðrofs voru bornir saman við viðmiðunarhóp í hvoru landi fyrir sig með tilliti til neyslu áfengis og vímuefna. Kannabisnotkun var algengari hjá þeim sem höfðu veikt af geðrofi í báðum löndum en notkun annarra vímuefna sambærileg. Reiknað líkindahlutfall þeirra er notuðu kannabis áður en þeir lögðust inn vegna geðrofs var 2,3 (95%CI 1,2-4,1) í London og 4,3 (95%CI 0,4-42,6) á Möltu. Ekki kom fram í grein þeirra hvort um leiðrétt eða hrátt líkindahlutfall væri að ræða (tafla II).

Árið 2000 var gerð lýsandi faraldsfræðileg könnun á algengi geðsjúkdóma í Ástralíu, á áhrifum þeirra og meðferð. Rannsókuð voru tengsl kannabisnotkunar og geðrofseinkenna í úrtaki 10.641 einstaklings.²⁷ Eitt viðtal var tekið við þátttakendur og þeir beðnir að svara spurningum um kannabisnotkun undanfarna 12 mánuði ásamt stöðluðum spurningalista um geðrofseinkenni á sama tímabili. Niðurstöður studdu að kannabisnotkun væri sjálfstæður áhættuþáttur fyrir þróun geðrofseinkenna (tafla II).

Miller og samverkamenn rannsökuðu áhrif ýmissa skýribreytna á geðrofseinkenni og þróun geðrofssjúkdóma hjá há-áhættuhópi í Skotlandi.²⁸ Hópurinn var skilgreindur þannig að þátttakendur ættu að minnsta kosti tvo fyrstu eða annarrar gráðu ættingja með geðklofa en væru ekki sjálfir með þekktan geðrofssjúkdóm. Alls samanstóð tilfellopurinn af 155 einstaklingum á aldrinum 16 til 25 ára. Hann var borinn saman við viðmiðahóp sem var fenginn úr tengslaneti tilfellopanna eða úr félagsmiðstöðvum Edinborgar. Niðurstöður rannsakennda voru að kannabisnotkun jók líkur á geðrofseinkennum og að auki var skammtaháð samband til staðar milli kannabisneyslu og geðrofs hjá báðum hópum. Ekki var munur á milli hópanna (tafla II).

Algengi vímuefnaneyslu og geðrofseinkenna meðal fanga er almennt meira en gengur og gerist í almennu þýði. Því gerðu Farrell og samverkamenn rannsókn á fögnum viðs vegar um England til þess að kanna tengsl kannabisnotkunar og geðrofseinkenna í þeirra hópi.²⁹ Alls tóku fangar í 131 fangelsi þátt í rannsókninni og voru 3563 fangar teknir í fyrsta viðtal. Einum af hverjum fimm fögnum var boðið að fara í frekara mat og var rannsóknin byggð á gögnum frá 503 fögnum. Niðurstöður fjölþátta aðhvarfsgreiningar sýndu að kannabisfíkn væri sjálfstæður áhættuþáttur fyrir geðrofseinkennum hjá fögnum (tafla II).

Á árunum 1990 til 1992 var gerð rannsókn á úrtaki Bandaríkjamanna á aldrinum 15 til 54 ára til að kanna algengi geðsjúkdóma í samfélaginu. Úr þeim gögnum var unnin rannsókn sem lýsti algengi geðsjúkdóma meðal fanga með kannabisfíkn.³⁰ Agosti og samverkamenn birtu töflu yfir ýmsar geðgreiningar sem kannabisfíklar voru líklegri til hafa miðað við þá sem ekki voru háðir eða notuðu reglulega kannabis. Meðal þeirra var geðrof (tafla II). Ekki voru birt leiðrétt líkindahlutföll í greininni.

Grísk rannsókn frá árinu 2004 sýndi línuleg tengsl kannabisnotkunar við ýmis einkenni geðrofs.³¹ Rannsóknin var þversniðs-rannsókn og unnin sem hluti af framskyggnri ferilrannsókn á úrtaki fólks sem fæddist í apríl árið 1983. Við 18 ára aldur voru lagðir fyrir spurningalistar sem meðal annars mátu kannabisnotkun um ævina og einnig algengi þróunar geðrofseinkenna og geðraskana. Helstu svarbreytur voru megineinkenni geðrofs: ofskynjanir, að-



Mynd 2. Töl tengd hassneyslu: Vigt, kvornir og pípur. Mynd birt með leyfi lögreglu höfuðborgarsvæðisins.

sóknarkennd, mikilmennska og fyrsta stigs einkenni Schneiders (*first rank symptoms*). Niðurstöður voru birtar á formi aðhvarfsstuðuls (*regression coefficient*) og sýndu marktæka fylgni milli þess að nota kannabis daglega og allra ofangreindra svarbreytna. Mest var fylgnin við ofskynjanir. Að auki benti rannsóknin til þess að sterkari tengsl væru við allar svarbreytur hjá þeim hluta hópsins er hóf notkun fyrir 15 ára aldur.

Ein lítil rannsókn frá 2010 sýndi ekki marktæk tengsl milli aldurs við upphaf notkunar kannabisefna og aldurs við þróun fyrstu einkenna geðrofs.³² Í rannsókninni voru 49 geðklofasjúklingar með fíknheilkennd af völdum kannabisefna bornir saman við 51 geðklofasjúkling sem ekki hafði slíka sögu. Niðurstöður höfunda á grunni þessara fámennu hópa voru meðal annars þær að kannabisnotkun væri ekki sjálfstæður áhættuþáttur fyrir snemmkomnum geðrofseinkennum. Styrkur slíkrar rannsóknar er þó nær enginn til að svara slíkum spurningum vegna lítils fjölda tilfella og viðmiða.

Í rannsókn sem birt var árið 2012 spurðu höfundar þeirrar spurningar hvort kannabisnotkun á unglingsaldri hefði meiri áhrif á þróun geðrofseinkenna en kannabisnotkun á fullorðinsaldri.³³ Rannsóknin var hluti af stærri rannsókn, EPOS (European Prediction of Psychosis Study). Úrtak rannsóknarinnar voru einstaklingar sem voru taldir í aukinni áhættu á að fá geðrofseinkenni. Við upphaf rannsóknar voru spurningalistar lagðir fyrir með tilliti til einkenna geðrofs, kvíða og vímuefnaneyslu. Þeim var fylgt eftir í 18 mánuði. Niðurstöður voru að marktæk fylgni reyndist á milli lægri aldurs við upphaf notkunar kannabisefna og kvíða, minnisleysis og skertrar einbeitingar á eftirfylgdartím- anum. Drógu höfundar þá ályktun að fylgni væri á milli kannabisnotkunar á unglingsaldri og ýmissa geðrænna einkenna í EPOS-hópnum.

Umræða

Þegar niðurstöður ferilrannsókna eru teknar saman, styðja þær að notkun kannabis sé sjálfstæður áhættuþáttur fyrir geðrof og þróun geðklofa. Margt styður að um orsakasamband sé að ræða fremur en tilviljunarháða fylgni. Í fyrsta lagi ber niðurstöðum þeirra flestra saman: kannabisnotkun virðist auka marktækt líkur á geðrofi og er áhættan sem fylgir reglulegri kannabisnotkun af

svipaðri stærðagráðu í flestum rannsóknunum. Í öðru lagi er tíma-sambandinu milli skýribreytu (kannabis) og svarbreytu (geðrof) gerð góð skil í flestum ferilrannsóknanna. Oft hefur hugmyndin um sjálflyfjun (*self-medication hypothesis*) verið nefnd í þessu rannsóknarsamhengi. Samkvæmt henni eru þeir sem veikjast af geðrofi líklegri til að nota cannabis eftir að einkennin koma fram, til að draga úr geðrænum einkennum veikinda sinna.^{34,35} Marktæk fylgni kannabisnotkunar og geðrofs þegar tekið hefur verið til lit til tímasamhengisins á milli notkunar efnanna og geðrofs í ferilrannsóknunum styður ekki þessa kenningu. Í þriðja lagi kemur fram skammtaháð samband í mörgum af rannsóknunum.^{9,13,18,19} Það styður að cannabis hafi áhrif á geðrof þar sem áhætta reynist aukast í samhengi við aukna tíðni kannabisneyslu og er almennt mest í ferilrannsóknunum hjá þeim sem hafa verið í daglegri neyslu.

Í ferilrannsóknunum kemur einnig fram að notkun cannabis á unglingsaldri hafi sterkari tengsl við geðrof og þróun geðklofa en þegar notkun þess hefst fyrst hjá fullorðnum.^{19,20,24} Margt bendir til þess að kannabisnotkun á unglingsaldri hafi viðtæk áhrif á vitsmunafroska og geti meðal annars valdið lakara minni og einbeitingarskortu.^{36,37} Því er líklegt að miðtaugakerfi unglunga sé viðkvæmara fyrir eitrunaráhrifum cannabis en miðtaugakerfi fullorðinna, sem skýri sterk tengsl kannabisnotkunar unglunga og þróunar geðrofssjúkdóma í kjölfarið. Rannsóknir sem gerðar hafa verið á þéttu kannabisviðtaka í miðtaugakerfinu benda til þess að hún sé mest á fósturstigi en minnki jafnt og þétt þangað til fullorðinsaldri er náð.³⁸ Notkun cannabis á þeim tíma, áður en þéttu viðtakanna nær lágmarki sínu, gæti því fremur útsett unglunga fyrir ýmsum kvillum í miðtaugakerfinu, til dæmis geðrofssjúkdómum, en fullorðna notendur. Tilgátur eru uppi um að röskun á samspili cannabinoidviðtaka (CB1 og CB2) og dópamínviðtaka hafi áhrif á þróun geðrofssjúkdóma.³⁹ Rannsóknir hafa sýnt að tengingar taugasíma í heila einstaklinga sem hófu kannabisnotkun á unglingsaldri voru færri á vissum svæðum borið saman við viðmiðunarhóp.³⁸ Félagssleg áhrif kannabisnotkunar kunna einnig að vera háð aldri og það kann að skipta máli í þessu samhengi. Fólk sem hefur notkun þess á unglingsaldri kann að vera líklegri til að falla út úr skóla og einangrast félagslega fyrir en hinir sem hefja notkun á fullorðinsaldri. Það kann vitaskuld að skipta máli hvað varðar þróun geðrofssjúkdóma.

Þó svo að niðurstöður ferilrannsóknanna séu nokkuð samhljóma má þó benda á nokkrar takmarkanir sem erfitt er að yfirstíga að fullu. Í fyrsta lagi meta þátttakendur þar kannabisnotkun nær alltaf eftir minni og því er viss hættu á minnisbjögun. Hins vegar er afar ólíklegt að hún sé á þann veg að tengsl kannabisnotkunar og geðrofs verði ofmetin fyrir vikið. Miklu líklegri er raunar að notkun vímuefnanna sé almennt frekar vanmetin en ofmetin af notendum í faraldsfræðirannsóknunum líkt og almennt gildir um slíka svörun í klínískum aðstæðum. Í öðru lagi er meginsvarbreyta flestra rannsóknanna einkenni geðrofs sem þarf ekki í öllum tilvikum að þróast yfir í eiginlegan geðrofssjúkdóm eins og geðklofa. Í nýlegri rannsókn var rúmlega 18.000 einstaklingum fylgt eftir sem höfðu greinst með geðrof af völdum einhvers tiltekins vímuefnis og mælt hversu hátt hlutfall þeirra veiktist síðar af geðklofa.⁴⁰ Einstaklingar sem höfðu fengið geðrof vegna kannabisnotkunar voru í mestri áhættu á að þróa með sér geðklofa, eða

46% notenda.⁴⁰ Aðrar rannsóknir hafa gefið svipaðar niðurstöður og sýnt að einkenni kannabistengds geðrofs geta verið langvinn og leitt til langvinnis geðrofssjúkdóms eins og geðklofa.^{41,42}

Safngreining sem birtist árið 2007 tók saman þær ferilrannsóknir sem þá höfðu birst um tengsl kannabisnotkunar og geðrofs.⁴³ Í ljós kom að safnlíkindahlutfall þeirra sem höfðu einhvern tímann notað cannabis var tæplega helmingi hærra en hjá viðmiðunarhópnum: 1,4 (95%CI: 1,2-1,7) og tvöfalt hærra hjá þeim notendum sem voru í mestri neyslu en hjá viðmiðunarhópnum: 2,1 (95%CI: 1,5-2,8). Höfundarnir komust að þeirri niðurstöðu að enn væri ekki hægt að segja til um hvernig eða hvort cannabis valdi geðrofi en vísbendingarnar væru sterkar og því mikilvægt að vara ungt fólk við þeirri hættu á geðrofi sem kann að fylgja neyslu kannabisefna. Önnur safngreining árið 2011 komst að þeirri niðurstöðu að aldur við fyrsta geðrof var 2,7 árum fyrir hjá þeim sem notuðu cannabis samanborið við þá sem ekki höfðu notað það.⁴⁴

Flestar þær tilfellaviðmiðarannsóknir sem gerðar hafa verið sýna fram á marktæk tengsl kannabisnotkunar við geðrof og styðja að kannabisnotkun geti leitt til geðrofs. Áhættuhlutföllin eru einnig í samræmi við niðurstöður ferilrannsóknanna. Í þeim tilfellaviðmiðarannsóknunum er þó erfiðara að draga skýrar ályktanir um samhengið vegna þess að áreiðanlegar mælingar á skýribreytu (kannabis) og samhengi þess við tímasetningu geðrofs-einkenna skortir enn frekar en í ferilrannsóknunum. Þegar álykta á um orsakasamhengi milli skýribreytna og svarbreytna eru framskyggjar ferilrannsóknir heppilegra snið en tilfellaviðmiðaðar þversniðsrannsóknir.

Bent hefur verið á að ef orsakatengsl væru á milli cannabis og geðrofs ætti algengi geðrofs að sveiflast samhliða breytingum á kannabisnotkun á síðustu áratugum.⁴⁵ Það er hins vegar mikil einföldun þar sem flókið samhengi virðist vera hér á milli. Geðrofssjúkdómar geta tekið langan tíma að þróast og það er vandasamt að mæla skýribreytu og svarbreytu af nákvæmni, og þó sérstaklega samhengið á milli þeirra. Einnig flækir málið að geðklofi er sjaldgæfari en geðrofseinkenni en á hinn bóginn stöðugri og áreiðanlegri svarbreyta en geðrof. Í sumum greinum benda rannsakendur á að algengi langvinnra geðrofssjúkdóma á geðdeildum endurspegli ekki algengi skammvinnis geðrofs eða geðrofseinkenna í samfélaginu og byrði cannabis í því samhengi sé því ef til vill meiri en oft er talið.^{41,46,47}

Flestir sem nota cannabis reglulega virðast stundum upplifa væg en skammvinn geðrofseinkenni sem eru skammtaháð og tengd styrk THC. Rannsóknir sem gerðar hafa verið á undanförunum árum benda til þess að styrkur THC fari víða vaxandi í þeim kannabisefnum sem eru á markaði.^{48,49} Þetta er áhyggjuefni þar sem THC er það efni í kannabisafleiðum sem eykur mest hættu á geðrofi og þessi þróun gæti því orðið til þess að auka líkur á geðrofseinkennum hjá notendum. Í ljósi þeirra gagna sem við höfum kynnt í þessari yfirlitsgrein teljum við afar mikilvægt að auka þekkingu lækna, annarra heilbrigðisstétta og almennings á alvarlegum afleiðingum reglulegrar kannabisnotkunar hjá unglungum og ungum fullorðnum,⁵⁰ og ekki síður á þeirri staðreynd að það er ekki hægt að spá fyrir um hverjir í hópi notenda kannabisefna veikist illa og til lengri tíma.

Heimildir

1. Organization WH. Management of substance abuse 2013. who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/ - apríl 2014.
2. Vímuefmaneysla unglinga í efstu bekkjum grunnskóla á Íslandi: Þróun frá 1997 til 2012: Rannsóknir og greining, Háskólinn í Reykjavík 2012.
3. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 101-6.
4. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; 2: 1483-6.
5. Degenhardt L, Hall W. The association between psychosis and problematic drug use among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being. *Psychol Med* 2001; 31: 659-68.
6. Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 313-21.
7. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990; 264: 2511-8.
8. Andreasson S, Allebeck P, Rydberg U. Schizophrenia in users and nonusers of cannabis. A longitudinal study in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 79: 505-10.
9. 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.
10. Manrique-García E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychol Med* 2012; 42: 1321-8.
11. Eaton WW, Regier DA, Locke BZ, Taube CA. The Epidemiologic Catchment Area Program of the National Institute of Mental Health. *Public Health Rep* 1981; 96: 319-25.
12. Tien AY, Anthony JC. Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 473-80.
13. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 319-27.
14. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325: 1212-3.
15. Yung AR, McGorry PD, Francey SM, Nelson B, Baker K, Phillips LJ, et al. PACE: a specialised service for young people at risk of psychotic disorders. *Med J Aust* 2007; 187: S43-6.
16. Phillips LJ, Curry C, Yung AR, Yuen HP, Adlard S, McGorry PD. Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an 'ultra' high-risk group. *Aust N Z J Psychiatry* 2002; 36: 800-6.
17. Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003; 33: 15-21.
18. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction* 2005; 100: 354-66.
19. Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2005; 330: 11.
20. Kuepper R, van Os J, Lieb R, Wittchen HU, Hofler M, Henquet C. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 2011; 342: d738.
21. Singleton N, Bumpstead R, O'Brien M, Lee A, Meltzer H. Psychiatric morbidity among adults living in private households, 2000 (Reprinted from Psychiatric morbidity among adults living in private households, 2000: Summary report, 2001). *Int Rev Psychiatry* 2003; 15: 65-73.
22. Wiles NJ, Zammit S, Bebbington P, Singleton N, Meltzer H, Lewis G. Self-reported psychotic symptoms in the general population: results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Survey. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 519-26.
23. Najman JM, Bor W, O'Callaghan M, Williams GM, Aird R, Shuttleswood G. Cohort Profile: The Mater-University of Queensland Study of Pregnancy (MUSP). *Int J Epidemiol* 2005; 34: 992-7.
24. McGrath J, Welham J, Scott J, Varghese D, Degenhardt L, Hayatbakhsh MR, et al. Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 440-7.
25. Rolfe M, Tang CM, Sabally S, Todd JE, Sam EB, Hatib N'jie AB. Psychosis and cannabis abuse in The Gambia. A case-control study. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 798-801.
26. Grech A, Takei N, Murray RM. Comparison of cannabis use in psychotic patients and controls in London and Malta. *Schizophr Res* 1998; 29: 22.
27. Degenhardt L, Hall W. The association between psychosis and problematic drug use among Australian adults: findings from the National Survey of Mental Health and Well-Being. *Psychol Med* 2001; 31: 659-68.
28. Miller P, Lawrie SM, Hodges A, Clafferty R, Cosway R, Johnstone EC. 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* 2001; 36: 338-42.
29. Farrell M, Boys A, Bebbington P, Brugha T, Coid J, Jenkins R, et al. Psychosis and drug dependence: results from a national survey of prisoners. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 393-8.
30. Agosti V, Nunes E, Levin F. Rates of psychiatric comorbidity among U.S. residents with lifetime cannabis dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2002; 28: 643-52.
31. Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN, Van Os J. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction* 2004; 99: 1333-41.
32. Sevy S, Robinson DG, Napolitano B, Patel RC, Gunduz-Bruce H, Miller R, et al. Are cannabis use disorders associated with an earlier age at onset of psychosis? A study in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 120: 101-7.
33. Dragt S, Nieman DH, Schultze-Lutter F, van der Meer F, Becker H, de Haan L, et al. Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 45-53.
34. Dixon L, Haas G, Weiden P, Sweeney J, Frances A. Acute effects of drug abuse in schizophrenic patients: clinical observations and patients' self-reports. *Schizophr Bull* 1990; 16: 69-79.
35. Peralta V, Cuesta MJ. Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 127-30.
36. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: E2657-E64.
37. Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 2002; 287: 1123-31.
38. Glass M, Dragunow M, Faull RLM. Cannabinoid receptors in the human brain: A detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 1997; 77: 299-318.
39. Laviolette SR, Grace AA. The roles of cannabinoid and dopamine receptor systems in neural emotional learning circuits: implications for schizophrenia and addiction. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 1597-613.
40. Kirkbride J. The risk of substance-induced psychosis converting to schizophrenia varies with substance used and patient age. *Evid Based Ment Health* 2013; 16: 65.
41. Johns LC, van Os J. The continuity of psychotic experiences in the general population. *Clin Psychol Rev* 2001; 21: 1125-41.
42. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis-proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 2009; 39: 179-95.
43. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370: 319-28.
44. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis Use and Earlier Onset of Psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 555-61.
45. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend* 2003; 71: 37-48.
46. van Os J, Hanssen M, Bijl RV, Vollebergh W. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 663-8.
47. Verdoux H, Maurice-Tison S, Gay B, Van Os J, Salamon R, Bourgeois ML. A survey of delusional ideation in primary-care patients. *Psychol Med* 1998; 28: 127-34.
48. Pijlman FT, Rigter SM, Hoek J, Goldschmidt HM, Niesink RJ. Strong increase in total delta-THC in cannabis preparations sold in Dutch coffee shops. *Addict Biol* 2005; 10: 171-80.
49. Vindenes V, Strand DH, Kristoffersen L, Boix E, Morland J. Has the intake of THC by cannabis users changed over the last decade? Evidence of increased exposure by analysis of blood THC concentrations in impaired drivers. *Forensic Sci Int* 2013; 226: 197-201.
50. Volkov ND, Baler RD, Compton WN, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 2014; 370: 2219-27.

ENGLISH SUMMARY

Does the use of cannabis increase the risk for psychosis and the development of schizophrenia?

Arnar Jan Jonsson¹, Hera Birgisdottir¹, Engilbert Sigurdsson^{1,2}

Over the past 30 years evidence has been growing that cannabis use increases the risk for psychosis which could develop into schizophrenia in a proportion of cases. Over the past decade many studies have been published which clarify the association between cannabis use and psychosis. The aim of this review is to examine this association. A systematic search yielded 14 cohort studies carried out in 9 cohorts and 9 case-control studies. When the results of these studies are taken together they unambiguously support that cannabis use is an independent risk factor for psychosis and may also give rise to chronic psychotic disorders like schizophrenia. A dose dependent link is present because more

frequent use associates with greater risk. The studies also show that cannabis-use in adolescence is associated with greater risk of developing psychosis than commencing the use of cannabis in adulthood. Further studies are needed to explain this association since psychotic disorders take years to evolve and it remains difficult to measure both the explanatory and the response variable and their complex relationship. The results emphasize the need to enhance public knowledge on the possible consequences of cannabis use and the fact that it cannot be predicted who will experience transient psychosis and who will develop a chronic psychotic disorder.

Key words: Cannabis, psychosis, schizophrenia, association.

Correspondence: Engilbert Sigurdsson, engilbs@landspitali.is

¹Faculty of Medicine, University of Iceland, ²Mental Health Services, Landspítali–University Hospital.