

Palenie marihuany a ryzyko ponownej hospitalizacji psychiatrycznej chorych na schizofrenię

Smoking marijuana and the risk of psychiatric re-hospitalization of patients with schizophrenia

Paweł Pawełczak ^{1A,B,D} Hanna Karakuła ^{2A,D},
Aleksandra Wróbel ^{2,3E,F}, Katarzyna Tomkiewicz ^{4E,F}

Streszczenie

Marihuana jest najczęściej stosowanym narkotykiem przez osoby chore na schizofrenię, a jej spożycie w tej populacji jest wyższe w porównaniu do populacji ogólnej. Schizofrenia jest przewlekłą chorobą psychiczną charakteryzującą się wysokim prawdopodobieństwem nawrotu i rehospitalizacji. Jednym z kierunków badań poszukujących związków pomiędzy paleniem marihuany a schizofrenią jest zagadnienie wpływu używania konopi na ryzyko ponownej hospitalizacji psychiatrycznej. W poniższej pracy dokonano przeglądu dostępnego piśmiennictwa mającego związek z tematem wpływu palenia marihuany u osób chorych na schizofrenię na ryzyko rehospitalizacji. Dotychczas przeprowadzone badania wskazują, że palenie marihuany może stanowić istotny czynnik ryzyka nawrotu schizofrenii. Ustalenie dokładnego mechanizmu wpływu palenia marihuany na ryzyko hospitalizacji napotyka na trudności, z uwagi na złożoność powiązań pomiędzy używaniem konopi a psychozą. Badania oceniające związek palenia marihuany z nasileniem objawów schizofrenii dają niespójne wyniki. Podkreśla się natomiast, że palenie marihuany ma związek z niższym wiekiem zachorowania na schizofrenię i gorszą współpracą pacjentów w zakresie leczenia, co może skutkować większym ryzykiem nawrotu i rehospitalizacji. Dotychczasowe badania wskazują, że palenie marihuany może mieć istotny wpływ na przebieg i rokowanie w schizofrenii, co powinno skłaniać do dalszych badań.

Słowa kluczowe: schizofrenia, marihuana, hospitalizacja

Abstract

Cannabis is the most frequently used drug by people suffering from schizophrenia, and its use in this group is comparatively higher than in the whole population. Schizophrenia is a chronic mental disorder characterised by high probability of relapsing into the illness and recurrent hospitalisation. One of the directions for studies, which aim at finding connections between the use of cannabis and schizophrenia, is the question of influence of cannabis use onto the risk of psychiatric recurrent hospitalisation. In this thesis, a survey of available publications – dwelling on the subject of influence of cannabis use by schizophrenia-suffering individuals onto the risk of recurrent hospitalisation – was conducted. Studies carried out up to date indicate that cannabis use may constitute a significant risk factor for schizophrenia relapse. It is difficult to define exact mechanism of influence of cannabis use onto the risk of hospitalisation, as connections between cannabis use and psychotic states are very complex. Studies that estimate connection between cannabis use and intensification of schizophrenia symptoms are not conclusive. On the other hand, it is stressed that cannabis use has a connection with an earlier age of schizophrenia onset and a worse patients' compliance, which may lead to higher risk of illness relapse and recurrent hospitalisation. Hitherto studies indicate that cannabis use may have essential influence onto the course of schizophrenia and its prognosis, which should prompt further studies.

Keywords: schizophrenia, cannabis, hospitalization

Wstęp

Działanie psychotropowe, przeciwbólne i przeciwwymiotne konopi indyjskich jest znane od 4000 lat [1]. Palenie marihuany jest trzecią, po alkoholu i nikotynie najpopularniejszą używką stosowaną przez młodych ludzi na świecie [2]. Odnotowano, że największe spożycie marihuany występuje w przedziale wiekowym 15-30 lat [2]. Stwierdzono również, że marihuana jest najczęstszym narkotykiem zażywającym przez kobiety w okresie ciąży [2,3].

Marihuana jest również najczęściej używanym narkotykiem wśród osób chorych na schizofrenię [4]. W populacji tej palenie marihuany jest dwukrotnie częstsze w porównaniu do populacji ogólnej [5]. Z badania przeglądowego dokonanego przez Koskinena i wsp. wynika, iż rozpowszechnienie palenia marihuany wśród pacjentów chorych na schizofrenię w ciągu życia wynosi średnio 27%, a w badanym momencie- średnio 16 % pacjentów [6]. Badania oceniające palenie marihuany wśród pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii pokazały jeszcze większe rozpowszechnienie stosowania

konopi. W badaniu Barnett i wsp. stwierdzono, że w ciągu ostatniego miesiąca 51% spośród nich paliło marihuanę [7]. W innym badaniu 63% pacjentów kiedykolwiek używało marihuany, a 32% aktualnie ją paliło [8].

Badacze sugerują obecność trzech możliwych związków pomiędzy paleniem marihuany a psychozą [9]. Pierwsza możliwość zakłada, że intensywne palenie marihuany powoduje wystąpienie specyficznej psychozy ponarkotykowej. Druga hipoteza mówi, że marihuana jest jednym z czynników, który przyczynia się do wystąpienia epizodu schizofrenii u osób predysponowanych do zachorowania. Trzecia możliwość zakłada, że marihuana nasila objawy schizofrenii [9]. Wpływ marihuany na nasilenie objawów może być również pośredni poprzez pogorszenie współpracy przy leczeniu i interakcje marihuany z zalecanymi lekami [10].

Pomimo postępu w zakresie leczenia schizofrenii, jest to nadal choroba o przewlekłym przebiegu charakteryzującym się wysokim ryzykiem nawrotu epizodu psychiatrycznego [11,12]. Pośród wielu przyczyn większego ryzyka nawrotu, często skutkującego koniecznością hospitalizacji psychiatrycznej, wymienia się również używanie substancji psychoaktywnych, w tym marihuany [13].

Przyczyny palenia marihuany wśród pacjentów chorych na schizofrenię

Z badań opartych na samoocenie osób chorych na schizofrenię palących marihuanę wynika, że podawane przez pacjentów przyczyny palenia konopi były podobne jak w populacji ogólnej [14,15,16,17,18,19]. Pacjenci relacjonowali, że palą marihuanę ponieważ „odczuwają przyjemność”, „mają odłot”, „odczuwają więcej energii”, „są bardziej kreatywni”, „odczuwają poprawę koncentracji”, „stają się bardziej pewni siebie” [14,16,18]. W badaniach tych pacjenci podnosili również, że palenie marihuany poprawia ich funkcjonowanie społeczne, twierdzili, że łatwiej jest im się zintegrować z grupą i wykazują większą aktywność społeczną [17,18]. W badaniu Schofielda i wsp. 11% pacjentów odpowiedziało, że palenie marihuany powoduje zmniejszenie nasilenia głosów i urojeń [19]. Również w poprzednich badaniach redukcja halucynacji i urojeń była wymieniana przez pacjentów jako korzyść z palenia marihuany [14,16,18]. Pacjenci relacjonowali również pozytywny wpływ palenia marihuany na zaburzenia nastroju. W badaniu Schauba i wsp. 42% pytanych odpowiedziało, że palenie marihuany zmniejsza nasilenie objawów depresyjnych, u 69% poprawiało parametry snu, a u 64% redukowało uczucie „nudy” [18]. Również w badaniu Schofielda i wsp. większość pacjentów palących marihuanę odczuwało jej korzystny wpływ na nastrój, sen, redukcję lęku i „nudy”

[19]. Badania oparte na samoocenie pacjentów potwierdzają również hipotezę, że palenie marihuany może być formą samoleczenia objawów ubocznych terapii neuroleptykami. Od 8% do 38% pacjentów relacjonowało, że marihuana redukuje nasilenie objawów ubocznych leczenia [14,16,18,19].

Neurobiologiczne efekty palenia marihuany

Głównymi substancjami psychoaktywnymi wyizolowanymi z konopi są delta 9-tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol, delta 8-tetrahydrocannabinol, i cannabinol [20]. Zawartość THC w konopiach uprawianych w Europie wynosi około 0,2-0,3% w suchej masie. Natomiast w genetycznie modyfikowanych odmianach może dochodzić do 20% [21]. System endokannabinoidowy składa się z receptorów kannabinoidowych, endokannabinoidów, oraz enzymów biorących udział w syntezie i rozpadzie endokannabinoidów [22]. Najlepiej poznany mi receptorami kannabinoidowymi są receptory CB1 i CB2 [23,24]. Receptory CB1 w CUN są zlokalizowane głównie w podwzgórzu, jądrach pnia mózgu, układzie limbicznym i przysadce [25,26,27,28,29]. Receptory CB2 odkryto w obrębie układu odpornościowego [28,30]. Układ endokannabinoidowy jest związany z regulacją równowagi energetycznej i poboru pożywienia [28,31,32,33,34,35]. Wśród efektów pobudzenia receptorów CB1 wymienia się stymulację poboru pokarmu i apetytu, hamowanie wielu neuroprzekazników (kwasu gamma-aminomasłowego, serotoniny, noradrenaliny, kortykoliberyny, pre-pro oreksyny, CART-cocaine-amphetamine-regulated transcript, kwasu glutaminowego), pobudzenie sekrecji neuropeptydu Y, działanie przeciwwymiotne, uspokajające i przeciwbólowe, regulacja snu, wpływ na procesy zapamiętywania i uczenia się, modulacja układu odpornościowego [35]. Ponadto układ endokannabinoidowy wpływa na inne układy endokrynne [35]. Uczestniczy w regulacji mechanizmów odpowiedzi na stres [28,36], moduluje czynności osi podwzgórzowo-przysadka-gruczoły obwodowe [37,38,39,40].

W badaniach na zwierzętach potwierdzono, że marihuana może oddziaływać neurotoksycznie poprzez powodowanie obkurczania się komórek i jąder komórkowych neuronów [41,42]. Podejrzewa się, że za efekt ten odpowiedzialny jest delta9-tetrahydrocannabinol THC [43]. Badania wskazują, że palenie marihuany ma wpływ na zmiany strukturalne w mózgu osób chorych na schizofrenię. Szeszko i wsp. stwierdzili mniejszą objętość istoty szarej przedniej części zakrętu obręczy [44]. W badaniu Bangalore i wsp. stwierdzono zmniejszenie objętości tylnej części kory zakrętu obręczy i lewego hipokampa u palaczy marihuany z pierwszym epizodem psychozy w porównaniu do osób niepalących z początkiem psycho-

zy [45]. W badaniu Solowij i wsp. stwierdzono mniejszą objętość istoty białej mózgdzku o 23.9% u zdrowych palaczy, a o 29,7 % u palących marihuanę chorych na schizofrenię, w porównaniu do niepalącej zdrowej populacji [46]. W innym badaniu stwierdzono, że palenie marihuany jest związane z mniejszą objętością istoty szarej mózgdzku [47]. Z kolei w badaniu Cahna i wsp. nie stwierdzono różnic w zakresie objętości mózgu, mózgdzku i komór mózgu pomiędzy osobami chorymi na schizofrenię z towarzyszącym uzależnieniem od marihuany, a pacjentami bez tego uzależnienia [48]. W badaniu Raisa i wsp. nie stwierdzono różnic strukturalnych w CUN u osób z pierwszym epizodem psychozy i palących marihuanę w porównaniu do tych niepalących. Natomiast po pięcioletniej obserwacji wykazano większy ubytek istoty szarej i większe poszerzenie komór bocznych i trzeciej u pacjentów z towarzyszącym używaniem marihuany w porównaniu do tych niepalących [49]. Badania wskazują, że najbardziej zaznaczone efekty palenia marihuany w postaci utraty neuronów, występują w regionach bogatych w receptor CB1 takich jak obręcz [44,45], przednio-boczna kora przedczołowa [50,51] i mózgdzek [46,51].

Palenie marihuany a ryzyko nawrotu psychozy u osób chorych na schizofrenię

W niewielu dotychczasowych badaniach oceniano bezpośredni związek pomiędzy paleniem marihuany a ryzykiem nawrotu epizodu chorobowego u osób z rozpoznaniem schizofrenii. W jednym z ostatnich badań dowiedziono, że palenie marihuany, obok liczby wcześniejszych hospitalizacji oraz liczby różnych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w przeszłości, stanowi istotny, niezależny czynnik ryzyka nawrotu schizofrenii. Dodatkowo stwierdzono, że abstynencja od marihuany zmniejsza ryzyko zaostrzenia choroby [13]. W badaniu Dijka i wsp. potwierdzono, że palenie marihuany jest niezależnym czynnikiem ryzyka nawrotu choroby, na co wskazywała częstotliwość hospitalizacji w okresie 12 miesięcy. Również w tym badaniu stwierdzono statystycznie istotną różnicę w długości trwania hospitalizacji pomiędzy osobami chorymi na schizofrenię i palącymi, a tymi nie używającymi konopi. Jednak różnice te zanikały gdy wzięto pod uwagę również spożywanie alkoholu i używanie innych narkotyków [52]. Badania te są zgodne w wynikami badania Zammita i wsp., w którym również wskazano na większe ryzyko hospitalizacji wśród palaczy konopi w porównaniu do pacjentów niepalących, przy jednoczesnym braku różnic w zakresie nasilenia objawów psychopatologicznych schizofrenii pomiędzy tymi dwoma grupami pacjentów [53]. We wcześniejszym badaniu, obserwowano szybszy nawrót objawów psychotycznych i większą liczbę nawrotów w trakcie jednorocznej obser-

wacji u palaczy marihuany w porównaniu do pacjentów niepalących konopi. W badaniu tym potwierdzono również, że opisany efekt jest zależny od intensywności zażywania narkotyku, u codziennie palących marihuanę pacjentów nawroty choroby występowały wcześniej i były częstsze w porównaniu do pacjentów palących rzadziej. Zależność ta pozostała statystycznie znamienna po uwzględnieniu przedchorobowego poziomu funkcjonowania oraz spożycia alkoholu i używania innych narkotyków [54].

Palenie marihuany, wpływ na objawy chorobowe a ryzyko hospitalizacji

W badaniu Olfson i wsp. poszukującym czynników ryzyka nawrotu psychozy u osób chorych na schizofrenię stwierdzono, że większe nasilenie objawów pozytywnych zwiększało ryzyko hospitalizacji psychiatrycznej [55]. Również Gorwood udowodnił, że bardziej nasilone objawy pozytywne oceniane przy pomocy skali PANSS były związane z większym ryzykiem hospitalizacji [56]. W innym badaniu stwierdzono natomiast brak związku pomiędzy nasileniem objawów negatywnych schizofrenii a ryzykiem rehospitalizacji [57].

Badania oceniające związek pomiędzy nasileniem objawów pozytywnych schizofrenii a paleniem marihuany dały niespójne wyniki. W badaniu Green i wsp. używanie marihuany nie miało związku z nasileniem objawów pozytywnych ocenianych na podstawie skali PANSS [58]. Również w badaniach Stirlinga i wsp. oraz Ariasa i wsp. nie znaleziono takiego związku [59,60]. Natomiast w badaniu Dagenhardta i wsp. stwierdzono niewielkie nasilenie symptomatologii mierzonej przy pomocy skali BPRS wśród osób palących w porównaniu do niepalących [61]. Również w badaniu Grecha i wsp. potwierdzono, że regularne palenie marihuany ma związek z bardziej nasilonymi objawami pozytywnymi [62]. W badaniu Foti i wsp. oceniającym wpływ palenia marihuany na przebieg schizofrenii w okresie 10 lat po pierwszej hospitalizacji potwierdzono, że palenie marihuany było związane z większym nasileniem objawów psychotycznych oraz że zmiana w zakresie intensywności palenia konopi skutkowała zmianą natężenia objawów wytwórczych [63]. W jednym z badań obserwowano związek pomiędzy uzależnieniem od marihuany a redukcją objawów negatywnych w skali PANSS [60]. Inne badania jednak nie potwierdziły takiej korelacji [59,62,63,64,]. W badaniu Dixon i wsp. pacjenci relacjonowali, że palenie marihuany powoduje redukcję objawów depresyjnych i lękowych, ale jednocześnie zwiększa „podejrzliwość” [65]. Inne badania nie wykazały związku pomiędzy paleniem marihuany a nasileniem objawów depresyjnych i lękowych u osób chorych na schizofrenię [61,64]. Wykazano nato-

miast lepsze funkcjonowanie poznawcze chorych na schizofrenię palących marihuanę [62]. W badaniu Leeson i wsp. stwierdzono, że palacze marihuany prezentowali lepsze funkcjonowanie poznawcze i społeczne przed pierwszym epizodem chorobowym. U palących marihuanę stwierdzono również wyższy poziom IQ na początku choroby w porównaniu do osób niepalących [66]. Niektórzy badacze sugerują, że lepsze funkcjonowanie poznawcze osób chorych na schizofrenię i palących marihuanę ma związek z neuroprotektynnym działaniem narkotyku, co potwierdzono w badaniach na zwierzętach, w których stwierdzono, że marihuana powoduje „up-regulację” neurotrofin i zwiększa uwalnianie neurotransmiterów w okolicy przedczołowej [67,68]. Badania wskazują również, że pacjenci chorzy na schizofrenię i palący marihuanę rzadziej byli czynni zawodowo i częściej byli osobami samotnymi [64,69]. Z kolei w badaniu Djika i wsp. nie stwierdzono różnic pomiędzy osobami palącymi marihuanę i niepalącymi chorymi na schizofrenię w zakresie psychopatologii, jakości życia i występowania objawów ubocznych leczenia. W badaniu tym nie stwierdzono również zależności pomiędzy nasileniem objawów psychopatologicznych i jakością życia a intensywnością palenia marihuany [52]. Natomiast Jablensky i wsp. obserwując grupę 1202 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii wykazali związek pomiędzy używaniem narkotyków, między innymi marihuany, a bardziej nasilonymi objawami psychotycznymi i większym ryzykiem hospitalizacji [70].

Palenie marihuany, stosowanie się do zaleceń lekarskich a ryzyko ponownej hospitalizacji

Badania wskazują, że niestosowanie się do zaleceń lekarskich jest jednym z najważniejszych czynników zwiększających ryzyko nawrotu schizofrenii [71,72,73]. W badaniu Caseiro i wsp. wykazano, że niestosowanie się do zaleceń lekarskich jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka nawrotu schizofrenii u pacjentów po pierwszym epizodzie psychotycznym [74]. Z badania Weidena i wsp. wynika, że brak współpracy przy leczeniu jest przyczyną 40% nawrotów chorobowych [75]. Valenstein i wsp. udowodnili, że pacjenci gorzej współpracujący w zakresie leczenia byli 2,4 krotnie częściej hospitalizowani z powodu zaostrzeń schizofrenii, a leczenie szpitalne w tych przypadkach trwało dłużej [73]. Z kolei w innym badaniu zaobserwowano mniejszą częstotliwość hospitalizacji psychiatrycznych wśród pacjentów dobrze współpracujących przy leczeniu neuroleptykami [76].

W badaniu Arias Horcajadasa i wsp. potwierdzono, że palenie marihuany związane było z gorszą współpracą w zakresie leczenia u osób chorych na schizofrenię [60]. Również w badaniu Coldhama i wsp. wykazano że palenie

marihuany jest czynnikiem ryzyka złej współpracy w zakresie leczenia [77]. Z badania Martinez-Arevalo i wsp. wynika, że kontynuacja palenia marihuany w trakcie choroby była związana z gorszą współpracą przy leczeniu [78]. Natomiast w badaniu Addingtonów oraz Perkinsona i wsp. nie stwierdzono różnicy w zakresie częstotliwości przerywania leczenia u osób chorych na schizofrenię i palących marihuanę w porównaniu do chorych niepalących [79,81]. W badaniu Millera i wsp. wykazano, iż większe ryzyko złej współpracy w zakresie leczenia i przerywania terapii wśród pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii palących marihuanę w porównaniu do niepalących [80]. Również w badaniu Leeson i wsp. potwierdzono gorszą współpracę przy leczeniu wśród osób chorych na schizofrenię i palących marihuanę [66]. W badaniu tym stwierdzono również, że osoby które po pierwszym epizodzie schizofrenii zaprzęstały palenia marihuany, prezentowały mniej objawów pozytywnych i dezorganizacji oraz spędzały mniej dni w szpitalu psychiatrycznym w ciągu pierwszych dwóch lat choroby [66]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Zammita i wsp. wykazano, że istnieje związek pomiędzy paleniem marihuany a gorszą współpracą przy leczeniu i gorszym rokowaniem związanym z większym ryzykiem nawrotu psychozy i rehospitalizacji [53]. Wyniki badań pozostają jednak niespójne, wskazujące na istnienie pewnych korzyści w odniesieniu do niektórych zmiennych związanych z przebiegiem choroby, np. w badaniu Dekkera i wsp. stwierdzono, że kontynuacja palenia marihuany po pierwszym epizodzie psychotycznym była związana z redukcją dysforii i lepszym przystosowaniem społecznym [82].

Wiek zachorowania, palenie marihuany a ryzyko ponownej hospitalizacji

Jedną z hipotez, tłumaczących związek pomiędzy paleniem marihuany, a początkiem schizofrenii mówi, że palenie marihuany jest jednym z czynników spustowych psychozy u osób predysponowanych do zachorowania [83,84]. Koncepcję tą wspierają doniesienia, że u wielu pacjentów palenie marihuany poprzedza pierwszy epizod chorobowy, a wiek zachorowania u palaczy jest wcześniejszy [85,86]. Badacze podejrzewają, że wcześniejszy wiek zachorowania na schizofrenię jest związany z gorszym funkcjonowaniem poznawczym, większym upośledzeniem ogólnego funkcjonowania, burzliwym przebiegiem choroby i większym nasileniem zaburzeń zachowania, gorszą odpowiedzią na farmakoterapię i większym ryzykiem rehospitalizacji psychiatrycznej [87,88]. W badaniu Lina i wsp. stwierdzono że wcześniejszy wiek zachorowania i większa liczba wcześniejszych hospitalizacji są dwoma najistotniejszymi czynnikami ryzyka

rehospitalizacji u pacjentów leczonych z powodu schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej i depresji [89]. Inne badania także dowodzą, że wcześniejszy początek zachorowania jest złym czynnikiem rokowniczym [90,91,92]. Dotychczasowe badania wskazują, że palenie marihuany może być istotnym czynnikiem wpływającym na wiek wystąpienia pierwszych objawów schizofrenii. We wcześniejszych badaniach Hambrechta i wsp. stwierdzono, że wiek pojawienia się pierwszych objawów chorobowych, zarówno pozytywnych jak i negatywnych oraz wiek, w którym konieczna była pierwsza hospitalizacja psychiatryczna był niższy wśród pacjentów, którzy byli uzależnieni od narkotyków w momencie przyjęcia do szpitala [93]. W innym badaniu, które objęło 357 pacjentów zażywających marihuanę łącznie z alkoholem bądź bez, stwierdzono wcześniejszy wiek zachorowania u osób palących konopie w porównaniu do abstynentów od substancji psychoaktywnych, bądź pijących alkohol lub używających inne narkotyki [94]. W badaniu Veena i wsp. wykazano, że u mężczyzn palących marihuanę pierwszy epizod psychotyczny występował wcześniej o średnio 6,9 lat w porównaniu do mężczyzn nie zażywających konopi, a używanie marihuany było istotniejszym czynnikiem obniżającym wiek zachorowania niż płeć [95]. Również w badaniu Barnes a i wsp. stwierdzono, że płeć męska i palenie marihuany mają istotny związek z wcześniejszym wiekiem zachorowania i w przypadku palaczy marihuany pierwszy epizod chorobowy występuje o 5 lat wcześniej w porównaniu do osób niepalących [96]. W badaniu Comptona i wsp. opisano, że palenie marihuany może przyspieszać pierwszy epizod psychozy. Ponadto stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy nasileniem palenia marihuany a ryzykiem wystąpienia pierwszych objawów psychotycznych, która była bardziej wyraźna u kobiet [97]. W badaniu Dijka i wsp. stwierdzono, że pierwszy epizod psychotyczny w przebiegu schizofrenii, występował u osób palących marihuanę o 2,5 roku wcześniej w porównaniu do niepalących konopi [52]. W badaniu Leeson a i wsp. podkreślono liniową zależność pomiędzy wiekiem pierwszego użycia marihuany a wiekiem zachorowania na schizofrenię. W badaniu tym stwierdzono również, że wiek pierwszego użycia marihuany ma związek z początkiem pierwszych objawów prodromalnych choroby [66]. Z badania Sugranyesa i wsp. wynika, że wiek zachorowania był istotnie niższy wśród osób z wywiadem używania marihuany. Dodatkowo wiek zachorowania korelował z natężeniem palenia marihuany [98].

Dyskusja

Wielokrotnie podejmowano próby ustalenia czynników mogących mieć znaczenie dla ryzyka ponownej

hospitalizacji psychiatrycznej u osób chorych na schizofrenię [13,52,53,55,56,73,74,75,89]. Z badań wynika, że jednym z takich czynników może być palenie marihuany [13,52,53]. Znaczne rozpowszechnienie palenia przetworów konopi indyjskich w okresie poprzedzającym wystąpienie pierwszych objawów psychozy i kontynuowanie jej stosowania w trakcie choroby powoduje, że badacze wielokrotnie podejmowali próby wyjaśnienia związku palenia marihuany ze schizofrenią [4,6,9,10]. Pomimo, że autorzy potwierdzają, że palenie konopi wiąże się z większym ryzykiem nawrotu psychozy i rehospitalizacji, mechanizm związany z tym oddziaływaniem nadal jest niejasny [13,53,54]. Badania na temat wpływu palenia marihuany na przebieg schizofrenii, nasilenie objawów psychopatologicznych i funkcjonowanie pacjentów prezentują niespójne wyniki [58,59,61,62,63]. Część badań sugeruje większe nasilenie objawów psychotycznych wśród palaczy marihuany [62,63], ale z drugiej strony niektórzy autorzy podkreślają, że pacjenci ci lepiej funkcjonują społecznie i prezentują mniejsze zaburzenia funkcji poznawczych [66]. Część doniesień nie potwierdza związku pomiędzy paleniem marihuany a nasileniem objawów psychopatologicznych schizofrenii [53,58,59,60]. Przypuszcza się, że palenie marihuany może modyfikować przebieg schizofrenii poprzez wpływ na stopień współpracy w zakresie leczenia jaki prezentują pacjenci [53,60,66,77]. Badacze dowodzą, że wśród palaczy marihuany obserwuje się gorszą współpracę w leczeniu i większą tendencję do przerywania terapii [53,80]. Natomiast niewłaściwe stosowanie się do zaleceń lekarskich i przerywanie terapii jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka gorszego przebiegu schizofrenii i rehospitalizacji [71,72,73,74,75]. Badania dotyczące wpływu palenia marihuany na ryzyko wystąpienia schizofrenii dały niejednoznaczne wyniki [9,10,83,84]. Konsekwentnie obserwuje się natomiast wcześniejszy wiek zachorowania na schizofrenię wśród palaczy marihuany [52,66,93,94,95,96,97,98], choć wyjaśnienie przyczyn obserwowanego zjawiska pozostaje nadal otwarte. Podkreśla się także niekorzystny wpływ wczesnego początku schizofrenii na dalszy przebieg choroby, w tym na częstotliwość hospitalizacji [89,90,91,92].

Wnioski

Dotychczasowe badania wskazują, że palenie marihuany przez pacjentów chorych na schizofrenię może być jednym z czynników ryzyka nawrotu choroby i ponownej hospitalizacji. Złożoność wzajemnych relacji pomiędzy paleniem marihuany a początkiem, obrazem i przebiegiem schizofrenii powoduje duże trudności w ustaleniu dokładnych mechanizmów opisanych relacji i wymaga dalszych badań. Pomimo, że wiedza na temat wpływu

palenia marihuany na przebieg schizofrenii nadal jest niepełna, można uznać za zasadne uwzględnienie aspektów związanych z używaniem konopi w programach psychoedukacyjnych przeznaczonych dla pacjentów i ich rodzin. Zagadnienie to jest szczególnie istotne w kontekście toczącej się w Polsce debaty publicznej na temat legalizacji marihuany.

References

- Peters H., Nahas GG.: A brief history of four millennia (B.C. 2000- A.D. 1974). W: *Marihuana and medicine*, red.: Nahas GG., Sutin KM., Harvey D., S. Agurell S. Humana Press, Totowa, NJ 1999; 3-7.
- Trezza V., Cuomo V., Vanderschuren LJ. Cannabis and developing brain: insight from behavior. *Eur J Pharmacol.* 2008; 585(2-3): 441-452.
- Fried PA., Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marihuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol.* 2001; 23(1):1-11.
- Di Forti M., Morrison P.D., Butt A., Murray RM. Cannabis use and psychiatric and cognitive disorders: the chicken or the egg? *Curr. Opin. Psychiatry.* 2007; 20(3): 228-234.
- Swartz MS., Wagner HR., Swanson JW., Stroup TS., McEvoy JP., Reimherr F., Miller DD., McGee M., Khan A., Canive JM., Davis SM., Hsiao JK., Lieberman JA. The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: results from the CATIE study. *Schizophr. Res.* 2008; 100(1-3): 39-52.
- Koskinen J., Lohonen J., Koponen H., Isohanni M., Miettinen J J.: Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 2010; 36(6): 1115-1130.
- Barnett JH., Werners U., Secher SM., Hill KE., Brazil R., Masson K., Pernet DE., Kirkbride JB., Murray GK., Bullmore ET., Jones PB. Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis. *Br. J. Psychiatry.* 2007; 190: 515-520.
- Harrison I., Joyce EM., Mutsatsa SH., Hutton SB., Huddy V., Kapasi M., Barnes TR.: Naturalistic follow-up of co-morbid substance use in schizophrenia: the West London first-episode study. *Psychol. Med.* 2008; 38(1): 79-88.
- Hall WD. Cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Rev.* 1998; 17: 433 - 444.
- Hall W., Degenhardt L., Teesson M M.: Cannabis use and psychotic disorders: an update. *Drug and Alcohol Review.* 2004; 23(4): 433 - 443.
- Gelder MG., Lopez-Ibor JJ., Andreasen NC. *New Oxford Textbook of psychiatry*. Oxford: Oxford University Press. 2000: 567-621.
- Suzuki Y., Yasumura S., Fukao S., Otani K. Associated factors of rehospitalization among schizophrenic patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2003; 57(6) :555-561.
- San L., Bernardo M., Gomez A., Pena M.: Factors associated with relapse in patients with schizophrenia. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2013; 17(1): 2-9.
- Addington J., Duchak V.: Reasons for substance use in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 1997; 96(5): 329-333.
- Fowler IL., Carr VJ., Carter NT., Lewin TJ.: Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1998; 24: 443-445.
- Goswami S., Mattoo SK., Basu D., Singh, G.: Substance-abusing schizophrenics: do they self-medicate? *Am. J. Addict.* 2004; 13(2): 139-150.
- Green B., Kavanagh DJ., Young RM.: Reasons for cannabis use in men with or without psychosis. *Drug. Alcohol. Rev.* 2004; 23(4): 445-453.
- Schaub M., Fanghaenel K., Stohler R. Reasons for cannabis use: patients with schizophrenia versus matched healthy controls. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2008; 42(12): 1060-1065.
- Schofield D., Tennant C., Nash L., Degenhardt L., Cornish A., Hobbs C., Brennan G. Reasons for cannabis use in psychosis. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2006; 40(6-7): 570-574.
- Pertwee RG.: Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; 168:1-51.
- 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(2):171-180.
- Maldando R., Berrendero F., Ozaita A., Robledo P.: Neurochemical basis of cannabis addiction. *Neuroscience.* 2011; 181: 1-17
- Matsuda LA., Lolait SJ., Brownstein MJ., Young AC., Bonner TI.: Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990; 346 (6284):561-564.
- Munro S., Thomas KL., Abu-Shaar M.: Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993; 365(6441):61-65.
- Glass M., Dragunow M., Faull RL.: Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience.* 1997; 77(2): 299-318
- Herkenham M., Lynn AB., Johnson MR., Melvin LS., De Costa BR., Rice KC.: Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990; 87(5): 1932-1936.
- Marsicano G., Lutz B.: Neuromodulatory functions of the endocannabinoid system. *J. Endocrinol. Invest.* 2006; 29 (3 Suppl.): 27-46.
- Pagotto U., Marsicano G., Cota D., Lutz B., Pasquali R.: The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr. Rev.* 2006; 27(1):

- 73–100.
29. Tsou K, Brown S, Sanudo-Pena MC, Mackie K, Walker JM.: Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience*. 1998; 83(2): 393–411.
30. Maccarrone M, Falciglia K, Di Rienzo M, Finazzi-Agro A.: Endocannabinoids, hormone-cytokine networks and human fertility. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2002; 66(2-3): 309–317.
31. Cota D, Marsicano G, Tschop M, Grubler Y, Flachskamm C, Schubert M, Auer D, Yassouridis A, Thone-Reineke C, Ortmann S, Tomassoni F, Cervino C, Nisoli E, Linthorst AC, Pasquali R, Lutz B, Stalla GK, Pagotto U.: The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J. Clin. Invest.*, 2003; 112(3): 423–431.
32. Cota D, Marsicano G, Vicennati V, Stalla GK, Pasquali R, Pagotto U.: Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2003; 27(3): 289–301.
33. Horvath T.: Endocannabinoids and the regulation of body fat: the smoke is clearing. *J. Clin. Invest.*, 2003; 112(3): 323–326.
34. Matias I, Di Marzo V.: Endocannabinoid synthesis and degradation, and their regulation in the framework of energy balance. *J. Endocrinol. Invest.*, 2006; 29 (3 Suppl.): 15–26.
35. Komorowski J, Stępień H. Rola układu endokannabinoidowego w regulacji czynności dokrewnej i kontroli równowagi energetycznej człowieka. *Postępy Hig Med Dosw.* [online]. 2007; 61:99–105.
36. Patel S, Roelke CT, Rademacher DJ, Cullinan WE, Hillard CJ: Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*. 2004; 145(12): 5431–5438.
37. Pagotto U, Marsicano G, Fezza F, Theodoropoulou M, Grubler Y, Stalla J, Arzberger T, Milone A, Losa M, Di Marzo V, Lutz B, Stalla GK.: Normal human pituitary gland and pituitary adenomas express cannabinoid receptor type 1 and synthesize endogenous cannabinoids: first evidence for a direct role of cannabinoids on hormone modulation at the human pituitary level. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001; 86(6): 2687–2696.
38. Murphy LL, Newton SC, Dhali J, Chavez D.: Normal human pituitary gland and pituitary adenomas express cannabinoid receptor type 1 and synthesize endogenous cannabinoids: first evidence for a direct role of cannabinoids on hormone modulation at the human pituitary level *Pharmacol. Biochem. Behav*. 1991; 40: 603–607.
39. Hughes CL, Everett JW, Tyrey L.: A9-tetrahydrocannabinol suppression of prolactin secretion in the rat: lack of direct pituitary effect. *Endocrinology*, 1981; 109: 876–880.
40. Benowitz NL, Jones RT, Lerner CB.: Depression of growth hormone and cortisol response to insulin-induced hypoglycemia after prolonged oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol administration in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1976; 42: 938–941.
41. Lawston J, Borella A, Robinson JK, Whitaker-Azmitia PM. Changes in hippocampal morphology following chronic treatment with the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2. *Brain Research*. 2000; 877(2): 407–10.
42. Chan GCK, Hinds TR, Impey S, Storm DR. Hippocampal neurotoxicity of Delta(9) tetrahydrocannabinol. *Journal of Neuroscience*. 1998; 18(14): 5322–32.
43. Bossong MG, Niesink RJ. Adolescent brain maturation, the endogenous cannabinoid system and the neurobiology of cannabis induced schizophrenia. *Progress in Neurobiology*. 2010; 92(3): 370–85.
44. Szeszko PR, Robinson DG, Sevy S, Kumra S, Rupp CL, Betensky JD, Lencz T, Ashtari M, Kane JM, Malthorta AK, Gunduz-Bruce H, Napolitano B, Bilder RM. Anterior cingulate grey-matter deficits and cannabis use in first-episode schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2007; 190: 230–236.
45. Bangalore SS, Prasad KMR, Montrose DM, Goradia DD, Diwadkar VA, Keshavan MS. Cannabis use and brain structural alterations in first episode schizophrenia — A region of interest, voxel based morphometric study. *Schizophrenia Research* 2008; 99(1-3): 1–6.
46. Solowij N, Yucel M, Respondek C, Whittle S, Lindsay E, Pantelis C, Lubman DI. Cerebellar white-matter changes in cannabis users with and without schizophrenia. *Psychological Medicine* 2011; 41(41): 2349–59.
47. Cohen M, Rasser PE, Peck G, Carr VJ, Ward PB, Thompson PM, Johnston P, Baker A, Schall U. Cerebellar grey-matter deficits, cannabis use and first-episode schizophrenia in adolescents and young adults. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011; 4: 1–11.
48. Cahn W, Hulshoff Pol HE, Caspers E, van Haren NEM, Schnack HG, Kahn RS. Cannabis and brain morphology in recent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2004; 67(2-3): 305–7.
49. Rais M, Cahn W, Van Haren N, Schank H, Caspers E, Hulshoff Pol H, Kahn R. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*. 2008; 165(4): 490–6.
50. Rais M, van Haren NEM, Cahn W, Schank HG, Lepage C, Collins L, Evans AC, Hushoff Pol HE, Kahn RS. Cannabis use and progressive cortical thickness loss in areas rich in CB1 receptors during the first five years of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology*. 2010; 20(12): 855–65.
51. James A, Hough M, James S, Winmill L, Burge L, Nihawan

- S., Matthews PM., Zarei M M. Greater white and grey matter changes associated with early cannabis use in adolescent-onset schizophrenia (AOS). *Schizophrenia Research*. 2011; 128(1-3): 91-7.
52. Van Dijk D., Koeter MW., Hijman R., Kahn RS., van den Brink W.: Effect of cannabis use on the course of schizophrenia in male patients: A prospective cohort study. *Schizophrenia Research*. 2012; 137 (1-3): 50-57.
 53. Zammit S., Moore TH., Lingford-Hughes A., Barnes TR., Jones PB., Burke M., Lewis G. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *Br. J. Psychiatry*. 2008; 193(5): 357-363.
 54. Linszen DH., Dingemans PM., Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(4):273 - 9.
 55. Olfson M., Ascher-Svanum H., Faries DE., Marcus SC.: Predicting psychiatric hospital admission among adults with schizophrenia. *Psychiatric Serv.* 2011, 62 (10) : 1138-1145.
 56. [Gorwood P.](#): Factors associated with hospitalisation of patients with schizophrenia in four European countries. [European Psychiatry](#) 2011; [26\(4\)](#): 224-230.
 57. Milev P., Ho BC., Arndt S., Andreasen NC.: Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first episode study with 7 year follow up. *American Journal of Psychiatry*. 2005; 162(3):495-506.
 58. Green AI., Tohen MF., Hamer RM., Strakowski SM., Lieberman JA., Glick I., Clark WS.; HGDH Research Group. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res*. 2004; 66(2-3): 125-35.
 59. Stirling J., Lewis S., Hopkins R., White C. Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. *Schizophr Res*. 2005; 75(1): 135-7.
 60. Arias Horcajadas F., Romero SS., Calo JJP. Relevance of drug use in clinical manifestations of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2002; 30(2): 65-73.
 61. Degenhardt L., Tennant C., Gilmour S., Schofield D., Nash L., Hall W., McKay D. 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*. 2007; 37(7): 1-8.
 62. Grech A., Van Os J., Jones PB., Lewis SW., Murray RM. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry*. 2005; 20(4): 349-53.
 63. Foti DJ., Kotov R., Guey LT., Bromet EJ.: Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-Year follow-up after first hospitalization. *Am J Psychiatry*. 2010; 167(8):987-993
 64. Caspari D. Cannabis and schizophrenia: results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1999; 249(1): 45-9.
 65. 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(1):69 - 79.
 66. Leeson VC., Harrison I., Ron MA., Barnes TR., Joy EM. The effect of cannabis use and cognitive reserve on age at onset and psychosis outcomes in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Bull*. 2012; 38(4): 837-880.
 67. Loberg E., Hugdahl K. Cannabis use and cognition in schizophrenia. *Front Hum Neurosci*. 2009;3:1-8.
 68. Jockers-Scherubl MC., Wolf T., Radzei N., Schlattmann P., Rentzsch J., Gómez-Carrillo de Castro A., Kuhl KP. Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31(5): 1054-1063.
 69. Pencer A., Addington J., Addington D. Outcome of a first episode of psychosis in adolescence: a 2-year follow-up. *Psychiatry Res*. 2005; 133(1): 35-43.
 70. Jablensky A., Sartorius N., Ernberg G. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures, a World Health Organization 10-country study. *Psychol Med Monogr Suppl*. 1992; 20:1-97.
 71. Weiden PJ., Kozma C., Grogg A., Locklear J: Partial compliance and risk of rehospitalization among California medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatric Services*. 2004; 55 (8) :886-891.
 72. Ayuso-Gutierrez JL., del Rio Vega JM.: Factors influencing relapse in the long-term course of schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1997; 28(2-3):199-206.
 73. Valenstein M., Copeland LA., Blow FC., McCarthy JF., Zeber JE., Gillon L., Bingham CR., Stavenger T.: Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Medical Care* 2002, 40:630-639.
 74. Caseiro O., Perez-Iglesias R., Mata I., Martinez-Garcia O., Pelayo-Teran J., Tabares-Seisdedos R., Ortiz-Garcia de la Foz V., Vazquez-Barquero J., Crespo-Facorro B.: Predicting relapse after a first episode of non-affective psychosis: A three-year follow-up study. [Journal of Psychiatric Research](#) 2012, 46 (8) :1099-1105.
 75. Weiden PJ., Zygmunt A.: The road back: working with the severely mentally ill. Medication noncompliance in schizophrenia: I. assessment. *Journal of Practical Psychiatry and Behavioral Health*. 1997 March:106-110.
 76. Gilmer TP., Dolder CR., Lacro JP., Folsom DP., Lindamer L., Garcia P., Jeste DV DV.: Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2004; 161(4):692-699.
 77. Coldham EL., Addington J., Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;106(4):286-90.
 78. Martinez-Arevalo MJ., Calcedo-Ordóñez A., Varo-Prieto JR.

- Cannabis consumption as a prognostic factor in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994; 164(5): 679–81.
79. Addington J., Addington D. Impact of an early psychosis program on substance use. *Psychiatr Rehabil J.* 2001; 25(1): 60–67.
80. Miller R., Caponi JM., Sevy S., Robinson D. The insight-adherence-abstinence triad: An integrated treatment focus for cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Bull Menninger Clin.* 2005; 69(3): 220–236.
81. Perkins DO., Johnson JL., Hamer RM., Zipursky RB., Keefe RS., Centorrino F., Green AL., Glick IB., Kahn RS., Sharma T., Tohen M., McEvoy JP., Weiden PJ., Liernerman JA.; HGDH Research Group. Predictors of antipsychotic medication adherence in patients recovering from a first psychotic episode. *Schizophr Res.* 2006; 83(1):53–63.
82. Dekker N., Linszen DH., De Haan L. Reasons for cannabis use and effects of cannabis use as reported by patients with psychotic disorders. *Psychopathology.* 2009; 42(6): 350–360.
83. Semple DM., McIntosh AM., Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of Psychopharmacology* 2005;19(2): 187–194.
84. Smit F., Bolier F., Cuijpers P. Cannabis and risk of later schizophrenia: a review. *Addiction.* 2004;99(4):425–430.
85. Veen ND, Selten JP, Van Duijn I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *American Journal Psychiatry.* 2004;161(3):501–506.
86. Verdoux H., Gindre C., Sorbara F., Tournier M., Swendsen JD. Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychological Medicine* 2003; 33(1): 23–32.
87. Jeste DV., McAdams LA., Palmer BW., Braff D., Jernigan TL., Paulsen JS., Stout JC., Symonds LL., Bailey A., Heaton RK.: Relationship of neuropsychological and MRI measures to age at onset of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1998; 98(2):156–164
88. Tuulio-Henriksson A., Partonen T., Suvisaari J., Haukka J., Lonnqvist J.: Age at onset and cognitive functioning in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2004; 185:215–219.
89. Lin CH., Chen MC., Chou LS., Lin CH., Chen CC., Lane HY. Time to rehospitalization in patients with major depression vs. those with schizophrenia or bipolar I disorder in a public psychiatric hospital. *Psychiatry Research.* 2010; 180(2-3): 74–79.
90. Lauronen E., Miettunen J., Veijola J., Karhu M., Jones PB, Isohanni M. Outcome and its predictors in schizophrenia within the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *European Psychiatry.* 2007; 22(2):129–136
91. Malla A., Payne J. First-episode psychosis: psychopathology, quality of life, and functional outcome. *Schizophrenia Bulletin.* 2005; 31(3):650–671.
92. Rabinowitz J., Levine SZ., Hafner H. A population based elaboration of the role of age of onset on the course of schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2006; 88(1-3):96–101.
93. Hambrecht M., Häfner H: Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1996; 40(11):1155–1163.
94. Van Mastrigt S., Addington J., Addington D: Substance misuse at presentation to an early psychosis program. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004; 39:69–72.
95. Veen ND., Selten J-P., van der Tweel I., Feller WG., Hoek HW., Kahn RS.: Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161(3):501–506.
96. Barnes TRE., Mutsaers SH., Hutton SB., Watt HC., Joyce EM.: Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006; 188:237–242.
97. Compton MT., Kelley ME., Ramsay CE., Pringle M., Goulding SM., Esterberg ML., Stewart T., Walker EF. 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.* 2009; 166(11):1251–1257.
98. Sugranyes G., Flamarique I., Parellada E., Baeza I., Goti J., Fernandez-Egea E., Bernardo M. Cannabis use and age of diagnosis of schizophrenia. *European Psychiatry.* 2009; 24(5) 282–286.

Correspondence address

Paweł Pawełczak
ppawel02@wp.pl