

PSIHOTIČNE MOTNJE V ADOLESCENCI IN NJIHOVA POVEZAVA Z UŽIVANJEM PREPOVEDANIH DROG

PSYCHOTIC DISORDERS IN ADOLESCENCE AND ASSOCIATION WITH USE OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Hojka Gregorič Kumperščak, dr.
med., spec. otroške psihiatrije

Klinika za pediatrijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: hojka.kumperscak@ukc-mb.si

1 UVOD

Izraz psihoza opredeljuje tista psihopatološka stanja, ne glede na etiologijo, kjer gre pri bolniku za izgubo realitetne kontrole, torej za motnjo v odnosu do stvarnosti (1). Prav

POVZETEK

Psihотиčne motnje so verjetno manj pogoste v otroštvu kot v mladostništvu in v odrasli dobi, kar gre na račun dejansko manjše prevalence in pa tudi diagnostičnih problemov v otroštvu. Vedno več je raziskav, ki jasno kažejo na povečano tveganje razvoja psihotičnih motenj, še posebej shizofrenije v povezavi z uporabo marihuane.

Veliko študij potrjuje povezavo med določenim polimorfizmom gena za encim katehol-O metiltransferazo (COMT) ter uživanjem marihuane s shizofrenijo. Najstniki, ki imajo Val/Val varianto zapisa za COMT in kadijo marihuano, naj bi imeli desetkrat večjo možnost za razvoj shizofrenije v primerjavi z mladostniki brez Val/Val kombinacije. Zanimive so ugotovitve, da je to tveganje tako visoko le v času mladostništva, torej v času burnih nevrobioloških sprememb v možganih in ne več v odraslem obdobju.

KLJUČNE BESEDE:

psihoza, mladostnik, shizofrenija, kanabis

ABSTRACT

While schizophrenia is a very rare disorder in childhood, it becomes increasingly common during adolescence and peaks in early adulthood, what is a result of rarer prevalence and diagnostic problems in childhood. There is incising evidence associating psychotic disorders with cannabis use. Many studies have confirmed the association between functional polymorphism in the catechol-O-methyl transferase (COMT) gene and cannabis use with schizophrenia. Adolescents who have Val/Val variant for COMT gene and use cannabis have ten-time higher possibility for development of schizophrenia compared to adolescents without Val/Val combination. It is interesting that these associations are found only during adolescence, in the time of turbulent brain changes and not in adulthood.

KEY WORDS:

psychosis, adolescent, schizophrenia, cannabis



v odnosu do stvarnosti in nevidu v svojo bolezen se bolniki s psihozo razlikujejo od bolnikov z nevrotskimi motnjami, ki se, čeprav so lahko zaradi svoje motnje zelo ovirani v vsakodnevnem delovanju, svojih težav oz. motnje dobro zavedajo (2, 3). Psihoteične motnje (PM) so stanja, v katerih pride do motenj mišljenja, predstav in zaznavanja. Motnje mišljenja se kažejo kot nelogične in nepovezane misli ter blodnje. Motnje zaznavanja se kažejo kot vidne, slušne ali olfaktorne halucinacije, halucinacije telesnih občutkov ali okusa itd. PM ponavadi spremljajo še pomembne spremembe v bolnikovem obnašanju (2). Bolniki imajo lahko občutja derealizacije, ko imajo občutek, da se je svet okoli njih spremenil, postal tuj in neprepoznaven, ali občutja depersonalizacije, ko imajo občutek, da se njihova osebnost cepi na dvoje ali da oni niso več sebi lastni (jaz nisem več jaz).

PM se verjetno manj pogoste v otroštvu kot v mladostništvu in v odrasli dobi, kar gre na račun dejansko manjše prevalence in pa tudi diagnostičnih problemov, saj je pri otrocih zelo težko prepoznati motnje mišljenja in zaznavanja (2). Otroci pred 4. letom starosti ne morejo imeti nekaterih tipičnih psihoteičnih simptomov, saj še nimajo popolnoma izoblikovanega dojemanja socialnih odnosov in tako ne morejo razviti npr. preganjalnih in zasledovalnih blodenj (4). Prav tako je pri otrocih težko in včasih nemogoče ločiti med domišljjskim in resničnim svetom (4).

Psihoteične motnje lahko razdelimo na (prirejeno 2, 5):

- akutne in prehodne psihoteične motnje;
- shizofrenijo;
- organska psihoteična stanja (povzročena z okužbami, presnovnimi boleznimi, zastrupitvami, neoplazmami);
- psihoze, povzročene s psihoaktivnimi snovmi, vključno z alkoholom,
- shizoafektivne motnje.

2 PSIHOTIČNE MOTNJE V ADOLESCENCI IN SHIZOFRENIJA Z ZGODNJIM ZAČETKOM

Psihoteični simptomi so v različnih starostnih obdobjih povezani z različnimi vzroki. Če navaja predšolski otrok psihoteične simptome, so le-ti najpogosteje povezani s stresom ali preveliko tesnobo, morda tudi z domišljjskim svetom.

Pri šoloobveznem otroku psihoteične simptome najpogosteje povzroča intoksikacija s psihoaktivnimi substancami (PAS) ali pa tudi že začetek shizofrenije. V ozadju psihoteičnih simptomov pri mladostnikih pa so lahko vse prej naštete PM. Shizofrenija se značilno začne v zgodnjem odraslem obdobju, lahko tudi že v adolescenci.

Shizofrenija prizadene 1 % prebivalstva in je pred 12. letom starosti izredno redka, med 13. in 17. letom starosti pa zelo poraste (6). Če se shizofrenija začne pred dopolnjenim 17. letom starosti, govorimo o shizofreniji z zgodnjim začetkom. Prevalenca shizofrenije v razvojnem obdobju znaša 0,23 %, od tega se začne le 0,1-1 % vseh shizofrenij pred 10. letom starosti, pred 15. letom že 4 %, med 16. in 20. letom pa 10 % shizofrenij. Dečki v starostni skupini pred 15. letom obolevajo pogosteje kot deklice (razmerje dečki : deklice je 3:1), kmalu po 15. letu pa se to razmerje izenači (4). Obstaja hipoteza o vplivanju hormonskih sprememb na razvoj shizofrenije (estrogen naj bi bil varovalni dejavnik) (7).

Petnajsto leto starosti je vrh pogostosti začetka shizofrenije, tako da večina avtorjev s tega področja postavlja samo adolescenco kot dejavnik tveganja za razvoj shizofrenije (4, 8). Med puberteto in adolescenco pride do nevrobioloških sprememb, ki lahko vplivajo na pogostejše pojavljanje shizofrenije v tem starostnem obdobju.

Zgodnje diagnosticiranje shizofrenije je izrednega pomena. Shizofrenija z zgodnjim začetkom ima že sama po sebi slabšo napoved izhoda kot tista s kasnejšim začetkom, zato je lahko zamuda v diagnozi in zdravljenju še toliko bolj usodna. Popolno remisijo doseže 23 % mladostnikov (v primerjavi s 25 % odraslih z začetkom shizofrenije v odrasli dobi), delno remisijo 25 % mladostnikov (50 % odraslih), kronični potek pa ima kar 52 % mladostnikov (25 % odraslih) (3). Kar 40 % mladostnikov se po končani hospitalizaciji ne more vrniti neposredno v šolo ali poklic, ki so ga opravljali, niti v domače okolje, ali zaradi kronifikacije bolezni ali pa neprimerne družinskega okolja (3).

3 PSIHOTIČNE MOTNJE POVZROČENE S PSIHOAKTIVNIMI SNOVI

Za psihotične motnje, povzročene z uživanjem PAS, je značilno, da nastanejo med uživanjem oz. takoj po zaužitju PAS (v roku 48 ur) in da se delno izboljšanje pojavi vsaj v enem mesecu, popolno pa vsaj v pol leta (4). Motnjo označujejo halucinacije (navadno slušne, vendar pogosto na več kot enem čutnem področju), zaznavna izkrivljenja, blodnje (navadno paranoidne oz. zasledovalne narave), psihomotorične motnje (vzburjenje ali stupor) in čustvene motnje, ki variirajo od hude prestrašenosti do ekstatičnosti.

Za psihoaktivne snovi (PAS) v zvezi s psihotičnimi motnjami velja troje (4,5):

- Pri komerkoli lahko povzročijo psihotična stanja zaradi svojega učinkovanja (zlasti tipični halucinogeni, kot so LSD in fenciklidin - »angel dust«, pa tudi kokain in amfetamini - »speed« in »ecstasy«).
- Obstaja verjetnost, da lahko pri osebah ranljivih za psihozo (gensko nagnjeni k PM) PAS vplivajo (pospešijo) na začetek PM in pripomorejo k težji klinični sliki in k slabšemu poteku in težavnejšemu zdravljenju PM, ponavadi shizofrenije.
- Bolniki s PM, ponavadi s shizofrenijo, se lahko »samozdravijo« s PAS, ki zmanjšujejo nekatere simptome bolezni. Znano je, da npr. heroin ublaži halucinacije in blodnje, kanabis pa bolnike pomirja.

V akutnem psihotičnem stanju se težko loči, ali gre za s PAS inducirane ali za prehodne PM ali za shizofrenijo. Da ne gre za s PAS povzročeno PM, govori naslednje (3):

- prisotnost psihotičnih simptomov pred začetkom uživanja PAS;
- že pred začetkom uživanja PAS prisotne psihotične epizode;
- trajanje psihotičnih simptomov časovno presega simptomatiko, povzročeno z uživanjem PAS

ALI STE VEDELI?

- uživanje marihuane v adolescenci je povezano z večjim tveganjem za razvoj shizofrenije, te povezave pri odraslih ne najdemo več
- adolescenca je sama po sebi tveganje za razvoj psihotičnih motenj zaradi burnih nevrobioloških sprememb v možganih
- povezave uživanja drugih PAS z začetkom shizofrenije niso tako jasne kot pri marihuani

4 POVEZAVA PSIHOAKTIVNIH SNOVI IN SHIZOFRENIJE

Shizofrenija z zgodnjim začetkom leži na kontinuumu s shizofrenijo z začetkom v odrasli dobi, tako da ne govorimo o različnih etiološki dejavnikih pri eni ali pri drugi obliki. Shizofrenija je kompleksna multifaktorska bolezen, kjer predstavlja genetika močan dejavnik občutljivosti. Vendar so potrebni še drugi znani in neznan, zunanji in notranji dejavniki tveganja, da se shizofrenija izrazi. Shizofrenija je tako sindrom, kjer se prepletajo različni dinamični procesi, ki niso pri vseh bolnikih enaki (5). V tem prispevku bomo obravnavali le povezavo shizofrenije s PAS.

Vedno več je raziskav, ki jasno kažejo na povečano tveganje razvoja shizofrenije v povezavi s *kajenjem marihuane* (10). Dokazana je povezava med kajenjem marihuane in kognitivnimi motnjami; daljše je uživanje marihuane, bolj so izražene kognitivne motnje (predvsem motnje spomina in pozornosti) (11). Študija Arseneaulta s sodelavci je pokazala, da imajo odrasle osebe, ki kadijo kanabis, dvakrat povečano tveganje za razvoj shizofrenije v primerjavi s kontrolno skupino, ki kanabisa ne kadi (12). Študija Caspija pa je pokazala, da je to tveganje pri adolescentih še večje in potrdila, da je vpliv kanabisa na razvijajoče se možgane še posebej velik (10).

Pomembno vlogo pri povezavi kajenja marihuane s shizofrenijo ima encim katehol O-metiltransferaza (COMT). COMT je encim v metabolizmu dopamina. Gen, ki ga kodira, leži na 21p11q kromosomu, alela za njegov zapis sta lahko Val ali Met. Najdena je bila povezava med najstniki, ki imajo Val/Val kombinacijo zapisa za COMT encim in kadijo marihuano. Pri teh najstnikih se je izkazala 10-krat večja možnost za razvoj shizofrenije (10). Povezava shizofrenije z zgodnjim začetkom in marihuano nazorno predstavlja, kako se seštevajo različni dejavniki tveganja; namreč genetika (Val/Val kombinacija), starost (obdobje adolescence) in vpliv okolja (kajenje marihuane) (10).

Zaradi možganskih sprememb, ki se normalno dogajajo v obdobju adolescence, mnogi vidijo adolescenco samo po sebi kot dejavnik tveganja za shizofrenijo. *Nevrobiološke spremembe v možganih tekom adolescence* so naslednje (4):

- mielinizacija asociacijskega korteksa in hipokampusa
- zorenje prefrontalnega korteksa (do 20. let.)
- manjšanje možganske plastičnosti

- verjeten vpliv spolnih hormonov na razvoj sinaps (dokazan le pri živalih)
- spremembe v nevrottransmisiji

Podobne rezultate so dale tudi druge študije. Mc Grath je sledil parom dvojčkov in ugotovil, da so tisti dvojčki, ki so kadili konopljo pred 15. letom, 2-krat pogosteje razvili shizofrenijo kot kontrolna skupina dvojčkov, ki konoplje ni kadila, je pa bila genetsko enako obremenjena (13).

Podatki o uživanju kanabisa v Evropi med 15–24-letnimi so zaskrbljujoči, saj naj bi vsaj 13,4% uživalo kanabis. Podatki iz ZDA pa govorijo, da 20% mladih, uživa kanabis vsaj enkrat tedensko. Ugotovljeno je naraščanje uporabe kanabisa pri nižji starosti ter hkrati višja vsebnost THC v konoplji, in sicer se je ta povečala iz 5% na 8–15% (14). Skrb vzbujajoča je tudi vedno večja ponudba sintetičnih kanabinoidov (prodajajo se pod različnimi imeni, npr. spice, aroma). O vsebnost THC v sintetičnih kanabinoidih je težko govoriti, saj le-ta zelo variira, velja pa, da so sintetični kanabinoidi vsaj 4x močnejši kot kanabis (15).

O povezavi sintetičnih kanabinoidov s shizofrenijo ni na razpolago toliko podatkov kot s kanabisom, vendar lahko iz obstoječih študij sklepamo, da so sintetični kanabinoidi enako ali pa bolj tvegani za psihozo kot kanabis. Tako je potrebna še toliko večja previdnost pri uporabi sintetičnih kanabinoidov med mladostniki ter pri osebah s pozitivno družinsko anamnezo psihoze (15).

Podatki o povezavi drugih PAS z začetkom shizofrenije so redkejši in niso pokazali tako jasnega vpliva na začetek shizofrenije kot kanabis. Skoraj polovica bolnikov s shizofrenijo uživa PAS v večji ali manjši meri (16). Veliko študij govori o soobolevnosti shizofrenije in uživanja/odvisnosti od PAS. Gre za tako imenovano »dvojino diagnozo«. Bolniki s shizofrenijo najpogosteje uživajo nikotin, alkohol, konopljo, kokain in amfetamin, v manjši meri tudi heroin (17). Študija Goswamija s sodelavci je npr. pokazala, da se je pri 22.7 % bolnikov s shizofrenijo le-ta jasno začela pred uporabo PAS, pri 31.8 % bolnikov je prišlo do poslabšanja shizofrenije ob višanju uporabe PAS v zadnjem letu dni ter da zmanjšanje uporabe PAS ni vplivalo na potek shizofrenije pri nobenem bolniku v tej študiji (18). Pregled drugih študij o povezavi shizofrenije oz. psihotičnih motenj nasploh in PAS pokaže različne možne povezave, ki jih lahko razdelimo v štiri modele (povzeto po 19):

- modeli skupnih dejavnikov, ki kažejo, da več različnih dejavnikov neodvisno drug od drugega povečujejo verjet-

nost za razvoj obeh motenj (npr. genetski dejavniki, nevrobiološka disfunkcija, osebnostne motnje)

- modeli sekundarne zlorabe/odvisnosti od PAS, ki ugotavljajo, da primarna psihotična motnja vodi v uživanje PAS
- modeli sekundarne duševne motnje ugotavljajo, da uživanje PAS lahko vodi v razvoj dolgotrajne psihotične motnje, ki se sicer ne bi razvila
- dvosmerni modeli ugotavljajo dvosmerno povezavo, različni dejavniki so vpleteni v razvoj in vzdrževanje ene in druge motnje

Vsekakor dandanašnje znanje še ne more dati dokončnih odgovorov, kateri od naštetih modelov je pravilen. Trenutno ima največ izkustvene podpore prvi, nakazuje pa se verjetnost dodatnega možnega modela multiplih dejavnikov tveganja (19).

5 ZAKLJUČEK

Adolescenca je posebej tvegano obdobje za razvoj shizofrenije. Kajenje kanabisa ali uživanje sintetičnih kanabinoidov lahko to tveganje še pomembno poveča, in sicer tudi do desetkrat. Z večanjem uporabe kanabisa in sintetičnih kanabinoidov lahko pričakujemo zgodnejše začetke psihotičnih motenj, med njimi predvsem shizofrenije. Nujno je potrebno opozarjati na tveganost uporabe PAS, še posebej kanabisa in sintetičnih kanabinoidov pri mladostnikih in osebah s pozitivno družinsko anamnezo.

6 LITERATURA

1. Pregelj P, Kores Plesničar B, Tomori M, Zalar B, Zihl S. Psihijatrija. Psihijatrična klinika Ljubljana, Ljubljana, 2013.
2. Graham P, Turk J, Verhust F. Child Psychiatry – A Developmental Approach. Oxford: Oxford University Press, 1999: 295-304.
3. Remschmidt H. Kinder- und Jugendpsychiatri. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005: 205-218.
4. Remschmidt H. Schizophrene Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Stuttgart: Schattauer, 2004.
5. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. Baltimore: Williams&Wilkins, 2007.
6. Remschmidt H. Psychosocial milestones in normal puberty and adolescence. Horm Res 1994:19-29.

7. Almeida SP, Howard RJ, Levy R, et al. Psychotic states arising in late life. The role of the risk factors. *Br J Psychiatry* 1995;166:215-228.
8. Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. *Arch Neurol* 1992; 49: 401-406.
9. Classification of mental and behavioural disorders (ICD-10). World Health Organization, Geneva, 1993.
10. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington HL et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatr* 2005; 57:1117-1127.
11. Messinis L, Kyprianidou A, Malefaki S, Papathanasopoulos P. Neuropsychological deficits in long-term frequent cannabis users. *Neurology* 2006; 66: 737-739.
12. Arseneault L. Causal association between cannabis and psychosis. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 110-117.
13. 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 psychiatr* 2010; 67: 440-447.
14. Moore THM. Cannabis use and risk of psychotic outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007; 370: 293-294.
15. Every-Palmer S. Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: An explorative study. *Drug and Alcohol Dependence*. 2011; 117: 152-157.
16. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Lewis LJ et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990; 264: 2511-2518.
17. Mueser KT, Noordsy DL, Drake RE, Fox L. *Integrated Treatment for Dual Disorders: a guide to effective practise*. The Guilford Press, New York, 2003.
18. Goswami S, Singh G, Mattoo SK, Basu D. Coureses of substance use and schizophrenia in dual-diagnosis patients: is there a relationship. *Indian J Med Sci* 2003; 57: 338-346.
19. Šegrec N, Kastelic A. Obravnava bolnika z motrnjo, vezano na uživanje psihoaktivnih snovi, in komorbidno psihotično motrnjo. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 566-574.