

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Antonela Kunac

Kanabis i rizik od shizofrenije

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za psihotične poremećaje, Klinike za psihijatriju Vrapče pod vodstvom doc.dr.sc. Miroslava Hercega i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

AEA	anandamid
CP	kanabisom izazvana psihoza
CBD	kanabinoid
CB1	receptor kanabinoid 1
CB2	receptor kanabinoid 2
CRF	faktor oslobađanja kortikotropina
ECS	endokanabinoidni sustav
PVT	područje ventralnog tegmentuma
SC	sintetički kanabinoid
SCH	shizofrenija
SŽS	središnji živčani sustav
THC Δ^9	tetrahidrokanabinol
VTA	ventralna tegmentalna area
2-AG	2-arahidonilglicerol
5-HT2a	serotoninski receptor tip 2a

SADRŽAJ

i. SAŽETAK.....	
ii. SUMMARY.....	
1 OSNOVNE ZNAČAJKE SHIZOFRENIJE	6
1.1 Povijest shizofrenije	6
1.2 Epidemiologija.....	7
1.3 Etiologija i patofiziologija	8
2 KANABIS.....	9
2.1 Farmakodinamski profil kanabisa	10
2.2 Endokanabinoidni sustav i receptori.....	11
3 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA U KLINIČKOJ SLICI SHIZOFRENIJE I PSIHOZE UZROKOVANE KANABISOM.....	13
4 KONVERZIJA KANABISOM UZROKOVANE PSIHOZE U SHIZOFRENIJU.....	16
5 TERAPIJA KANABISOM UZROKOVANE PSIHOZE.....	20
6 LIJEČENJE: PREPORUKE I SMJERNICE ZA KLINIČKU PRAKSU.....	21
7 ZAKLJUČAK	24
8 ZAHVALE.....	25
9 LITERATURA	26
10 ŽIVOTOPIS	41

SAŽETAK

Kanabis i rizik od shizofrenije

Kunac Antonela

Kanabis kao sredstvo ovisnosti, može inducirati akutno psihotično stanje. Ostaje upitno može li uzrokovati psihotični poremećaj kao što je shizofrenija. Spojevi iz biljke *Cannabis sativa*, kao Δ^9 - tetrahidrokanabinola (THC), kanabidiol i kanabinol koji su snažne psihoaktivne tvari vežu se za CB1 i CB2 receptore u mozgu i djeluju preko dopaminskog sustava. Kanabinoidi mogu, uz druge blaže simptome, uzrokovati disforiju i, u rjeđim slučajevima nakon uporabe visokih doza, prave psihotične epizode. Shizofrenija je složeni neurorazvojni poremećaj funkcije mozga koji se sastoji od skupa karakterističnih simptoma. Najčešće spominjani etiološki faktori su genetika, neurorazvojni poremećaj i poremećena povezanost moždanih sinapsi kao i psihosocijalni stresori. Uzimanje kanabisa je češće kod oboljelih od shizofrenije u usporedbi s općom populacijom. Novije studije su pokazale kako su poremećaji vezani uz uzimanje marihuane češći u mlađih pacijenata s prvom psihotičnom epizodom i u muških pacijenata, a početak konzumacije kanabisa u adolescenciji povezuje se s povećanim brojem hospitalizacija i rehospitalizacija, količinom pozitivnih simptoma i učestalosti relapsa. Entitet „shizofrenija inducirana kanabisom“ još je uvijek tema brojnih rasprava. Razlozi visoke stope komorbidne upotrebe kanabisa u shizofreniji nisu u potpunosti razumljivi, niti su jednoznačni. Postoji nekoliko hipoteza o toj problematici od kojih su najčešće: „samomedikacija–samoliječenje“, povećan pozitivan i smanjen negativan učinak psihoaktivnih tvari, rizični faktori okoline i disfunkcija sustava nagrade. Neuropsihološka povezanost kanabisa i shizofrenije temelji se na interakciji produkcije dopamina i modeliranju strukture mozga konzumacijom kanabisa. Neovisno o tome, radi se o kliničkoj slici i komorbiditetu koji treba prepoznati i čemu treba pristupiti s velikim oprezom.

Ključne riječi: kanabis, psihoza inducirana kanabisom, shizofrenija

SUMMARY

Cannabis and the risk of schizophrenia

Kunac Antonela

Cannabis, as a common addictive substance, can induce an acute psychotic episode. The question is, can it cause a psychotic disorder, such as schizophrenia. Chemicals in the plant *Cannabis sativa*, such as Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol and cannabinol, are strongly psychoactive and bind to CB1 and CB2 receptors in the brain and consequently influence the dopaminergic system. Cannabinoids may, along with other milder symptoms, induce a dysphoric state and, in rare cases after the use of high doses, cause actual psychotic episodes. Schizophrenia is a complex neurodevelopmental disorder characterized by a group of specific symptoms. Doubtless, genetics, neurodevelopmental problems, abnormal connectivity, as well as psychosocial stressors, all contribute to the development of schizophrenia. The history of cannabis abuse in schizophrenic patients is higher than in the general population. Twenty-five percent of schizophrenic patients also have a history of marijuana consumption. Recent studies have shown that younger patients with their first psychotic episode and male patients more often present with cannabis use disorder. Cannabis use in adolescence increases the number of hospitalizations and rehospitalizations, leads to experiencing more positive symptoms and more frequent relapses. An entity „cannabis-induced schizophrenia“ is still a matter of many discussions. Reasons for such high rates of cannabis use in schizophrenia are not completely understood. There are few hypotheses about the subject, which include: „self-medication- self-healing“, increased positive and decreased negative effect of psychoactive substances in those patients, environmental risk factors and a dysfunctional reward system. The neuro-psychological connection amidst cannabis and schizophrenia is based on the interaction of dopamine and brain structure modeling. All things considered, it is important to recognize and treat this condition.

Key words: cannabis, cannabis-induced psychosis, schizophrenia

1 OSNOVNE ZNAČAJKE SHIZOFRENIJE

1.1 Povijest shizofrenije

Povijest shizofrenije kakvu danas poznajemo započinje na prijelazu iz 19. u 20. stoljeće, prvenstveno zaslugom njemačkog psihijatra Emila Kraepelina. Dotadašnje unitarno shvaćanje koncepta psihoze podijelio je u dva stanja: manična depresija (danas podijeljena u raspon poremećaja raspoloženja) i *dementia praecox* iz koje se razvio današnji koncept shizofrenije. Kraepelinova *dementia praecox* bila je definirana kao subakutni razvoj neuobičajenog jednostavnog stanja mentalne slabosti koja se javlja u ranoj životnoj dobi (1). Na Kraepelinov se rad nadovezuje švicarski psihijatar Eugen Bleuler koji 1908. godine na konferenciji u Berlinu prvi puta predstavlja naziv shizofrenija. Načinio ga je od dviju riječi antičkog podrijetla. Prvi izraz je *skhízo*, što znači rascijepati; drugi je *phrén*, što znači um, srce, dijafragma. Bleulerova shizofrenija izravno se razvila iz dotadašnje *dementia praecox*, a on ju je definirao kao odvajanje struktura ličnosti, mišljenja, pamćenja i percepcije. Kao i Kraepelin, bolest je smatrao prvenstveno biološkim poremećajem. Daljnjim shvaćanjem razvoja koncepta shizofrenije tadašnja psihijatrija se isprva udaljila od Kraepelinove ideje o organskoj podlozi bolesti, te je sve do sedamdesetih godina dvadesetog stoljeća dominiralo socijalno i psihološko shvaćanje etiologije shizofrenije. Unatoč tome, novija istraživanja se sve više vraćaju Kraepelinovim pretpostavkama (2). O shizofreniji prije devetnaestog stoljeća zna se vrlo malo. Nedostatak postojanja samog koncepta shizofrenije i nedovoljno detaljni povijesni izvori o eventualnim slučajevima ne dopuštaju retrogradno dijagnosticiranje bolesti. Spisi iz antičkih vremena govore u prilog tome da su tadašnji liječnici razlikovali akutne i kronične oblike psihičkih bolesti, te psihozu i delirij. Razvoj bolesti objašnjavao je teorijama vezanim uz četiri tjelesne tekućine, te je uočeno da oboljeli često imaju pozitivnu obiteljsku

anamnezu. U slavnim djelima antičke književnosti opisani su likovi sa simptomima koji bi mogli biti povezani s psihozama. Osim u fikciji, potencijalno oboljeli mogu se naći i u zapisima povjesničara Herodota i Plutarha. Pri tumačenju treba misliti i na to da je netko opisivan sa svim simptomima i uistinu je bio bolestan, a netko je opisan zato što njegovo ponašanje nije bilo u skladu s društvenim normama te su ga ljudi smatrali bolesnim. Iz ovog razdoblja mnogi su spisi izgubljeni, ali u onima koji su preostali je jasno vidljivo da su ljudi bili upoznati s psihičkim bolestima, iako ih nisu nazivali nama danas poznatim imenima (3). Shizofrenija i njezino postojanje u prošlosti je kontroverzna tema. Srednjovjekovni zapisi sa zapada o bolesti su ograničeni, na istoku je vrlo malo truda uloženo u traženje stručne literature. Kao tema je prisutna u Tisuću i jednoj noći, jednom od najpoznatijih srednjovjekovnih djela s istoka. Ibn Sina u je u svojoj najpoznatijoj knjizi od tri poglavlja opisao neuropsihijatrijske bolesti. Također, definira ludilo kao stanje u kojem je realnost zamijenila mašta, opisuje kliničku sliku i načine razlikovanja od sličnih stanja, kao što je bjesnoća. Briga o bolesnima prvenstveno je pripadala obiteljima, osim u slučajevima kada dođe do nasilja ili kada bolest postigne kroničan tijek, u tim slučajevima bili bi smješteni u bolnice. Slično kao u doba antike, simptomatologija je bila poznata, no ne i terminologija (4).

1.2 Epidemiologija

Shizofrenija je bolest koja se nalazi u prvih deset uzroka dugoročne onesposobljenosti u svijetu. Prevalencija varira od 2.7/1000 do 8.3/1000. Raspon godišnje incidencije varira od 0.11/1000/godina do 0.70/1000/godina. Kao srednja vrijednost uzima se 0.20/1000/godišnje (5). Pogađa jedan posto populacije, podjednako uspoređujući različite zemlje, kulture i spolove. Vrhunac morbiditeta postiže u mladim adolescenata. Obično se pojavljuje između 16. i 30. godine života i perzistira kroz cijeli život oboljelog

(5,6). Razlika između žena i muškaraca je u dobi nastanka. Vrhunac u mladoj adolescentnoj dobi je pravilo koje više vrijedi za muškarce, te bolest obično nastupi u ranim dvadesetima. U žena su to kasne dvadesete i rane tridesete, čak i pedesete godine (5,7).

1.3 Etiologija i patofiziologija

Točan uzrok bolesti je danas još uvijek nepoznat. Većina dokaza upućuje na kompleksno međudjelovanje genetskih faktora, okolišnih utjecaja i socijalnih uvjeta. Dosada nisu prepoznate biološke alteracije koje bi se mogle nazvati patognomoničnima za shizofreniju (6). Jedna od dobro utvrđenih činjenica je da je osjetljivost na bolest nasljedna. Istraživanja među blizancima, prema obiteljskoj anamnezi i među usvojenom djecom su pokazala da je rizik veći za osobe koje imaju oboljelog u obitelji, osobito ako je to roditelj. Monozigotni blizanci koji dijele skoro sto posto gena, imaju najveću stopu preklapanja za shizofreniju. Monozigotni blizanac oboljelog od shizofrenije, razvije bolest u 25 do 50% slučajeva. Pronađeno je nekoliko specifičnih gena, 5-HT_{2a} gen i gen za dopaminski D₃ receptor, te regije na kromosomima 6, 8, 13, 22 (8).

Nadalje, okolišni faktori zajedno s genetskom predispozicijom značajno utječu na razvoj bolesti. Događaji koji nepovoljno utječu na fetalni razvoj sada se smatraju okolišnim okidačima genetičke vulnerabilnosti. Postoje brojni dokazi da opstetričke komplikacije predstavljaju jedan takav nepovoljan utjecaj. Velika je vjerojatnost da su ljudi oboljeli od shizofrenije tijekom poroda bili prematurusi, imali nisku porođajnu masu i asfiksiju. Povećan je rizik od obolijevanja kod maternalne infekcije prenatalno, osobito tijekom drugog trimestra trudnoće kada se mozak aktivno razvija. Traumatska iskustva, posebno ozljede glave prije desete godine, kao i stres, također povećavaju rizik. Interakcijom

čimbenika rizika, u periodu života kada je razvoj mozga najintenzivniji, može doći do stvaranja iregularnih sinapsi među regijama mozga, što može rezultirati disfunkcijom. Mozak je osobito osjetljiv u razdoblju adolescencije, kada okolina i različita rizična ponašanja u kombinaciji s predispozicijom, mogu dovesti do pojave bolesti.

U fokusu patofizioloških mehanizama su složene interakcije dopamina, serotonina i glutamata. Pojedine studije smatraju da se radi o disbalansu navedenih neurotransmitera, dok druge govore u prilog promijenjene osjetljivosti organizma na iste (8–10).

2 KANABIS

Canabis sativa je biljka koja sadrži više od pet stotina kemijskih supstanci, od kojih su mnoge psihoaktivne. Biljka kanabisa je široko rasprostranjena te raste u umjerenim i tropskim područjima. Zajedno s duhanom, alkoholom i kofeinom, pripada skupini najčešće konzumiranih droga diljem svijeta. Do sada je identificirano više od stotinu kanabinoida, koji su odgovorni za psihofarmakološki učinak (11). Od svih, predmet najvećeg broja istraživanja su Δ^9 -tetrahidrokanabinol (Δ^9 -THC) i kanabidiol. THC se nalazi u svim dijelovima biljke, osim u cvjetnim vrhovima, a smole sadrže najviše koncentracije. Postoje različite metode uzimanja, najčešće je to pušenjem u obliku cigareta („džoint“) koji sadrži od 0.5 do 5% THC-a, a sadrži sasušeno lišće i cvjetne vrhove biljke pomiješane s duhanom. Hašiš je koncentrirani ekstrakt dobiven iz biljke kanabisa koji sadrži 2 do 8% THC-a, a može se pušiti, žvakati ili piti. Ulje hašiša sadrži od 15 do 20% THC-a, te se u kapima stavlja u cigarete, lule ili džoint, ili se inhalira (12).

2.1 Farmakodinamski profil kanabisa

Glavni kanabinoid je upravo tetrahidrokanabinol (THC) o čijoj koncentraciji ovisi jačina kanabisa. THC je ljepljiva masa, netopljiva u vodi. Pušenje ostaje jedan od najuspješnijih načina unosa psihoaktivne tvari u organizam i iskusni korisnici mogu titrirati dozu prilagođavajući učestalost inhalacije i dubinu udisaja. THC ekstrakti mogu biti uneseni u organizam i preko prehrambenih proizvoda ili u obliku farmaceutskih ulja, ali apsorpcija je sporija i varijabilna.

THC uzrokuje dezinhibiciju dopaminergičnih neurona, poglavito presinaptičkom inhibicijom preko adenilat ciklaze u području ventralnog tegmentuma (PVT-u) (13). Poluvrijeme eliminacije THC-a je oko 4 sata. Nakon pušenja marihuane učinak THC-a nastupa nakon nekoliko minuta i doseže maksimum nakon 1-2 sata. Najjači su učinci euforija i opuštanje. Korisnici također opisuju da se osjećaju dobro, da imaju osjećaj grandioznosti te promijenjenu percepciju protoka vremena (14). Najvažniji istaknuti učinci THC-a su analgezija, povećanje apetita te redukcija mučnine i povraćanja (15).

Iza THC-a, drugi kanabinoid po jačini je kanabidiol ili kanabinoid (CBD), kojemu sve veći broj dokaza daje obećavajuću ulogu u liječenju određenih medicinskih stanja (16). CBD posjeduje niz poželjnih terapijskih svojstava, kao što su antioksidativno, protuupalno, neuroprotektivno, antiemetičko i analgetsko svojstvo (17–20). Također djeluje antagonistički na dio štetnih učinaka THC-a.

Analogno tome, dio autora smatra da je velik udio THC-a u odnosu na CBD, odgovoran za porast opasnih učinaka povezanih s konzumacijom kanabisa (21). Dok THC, uz spomenute učinke ima i izrazito anksiogeno, psihotomimetičko i amnestičko djelovanje, CBD djeluje upravo suprotno anksiolitički, antipsihotički, antikonvulzivno te je bez učinaka na pamćenje

(22). Antagonizam CBD-a najbolje pokazuje štetan učinak upotrebe kanabisa s obzirom na rizik nastanka i tijeka psihoze u konzumenata konoplje kanabisa visoke potencije (visok THC, nizak CBD), u odnosu na konzumente „hašiš“ kanabisa (niži THC, viši CBD) (23).

Osobitu prijetnju predstavlja stalni porast sintetičkih kanabinoida (SC-a). Oni imaju drugačija farmakološka svojstva od kanabisa. Molekule SC-a su u prvom redu lipofilne, i potpuni agonisti receptora kanabinoid 1 (CB1) i kanabinoid 2 (CB2) (24). Imaju puno veći afinitet za iste receptore od THC-a te ne sadržavaju CBD, čime izazivaju puno izraženije psihoaktivne pojave (25).

Kao i većina sredstava ovisnosti, kanabis svoj učinak ostvaruje aktivacijom mezolimbičkog dopaminergičkog sustava nagrade, koji se sastoji od dopaminergičkih neurona u VTA, koji se projiciraju u *nucleus accumbens*. Isto tako prestanak uzimanja, povisuje razinu CRF te smanjuje razinu dopamina u limbičkom sustavu, te uzrokuje simptome sustežanja (12).

2.2 Endokanabinoidni sustav i receptori

Endokanabinoidni sustav (ECS) sastoji se od endogenih kanabinoida, enzima koji sintetiziraju i razgrađuju endokanabinoide i receptora koji prenose učinke endokanabinoida. Komponente ECS-a su široko rasprostranjene kroz cijeli središnji živčani sustav (SŽS). U najvećem broju moždanih regija, CB1 se nalaze presinaptički, enzimi koji sintetiziraju endokanabinoide postsinaptički, a enzimi koji ih razgrađuju se raspoređeni i presinaptički i postsinaptički (26,27).

Receptorski sustav sastavljen je od dva tipa G-proteinom spregnutih receptora, CB1 i CB2. CB1 je istaknut podtip u SŽS i privukao je veliku pozornost kao potencijalni put u terapiji neuropsihičkih i neurodegenerativnih bolesti (28). Prvi otkriveni i najbolje proučeni endokanabinoidi su derivati arahidonske kiseline: N-arahidonil etanolamin, poznatiji kao amandamid (AEA), te 2-arahidonilglicerol (2-AG) (29,30).

AEA je parcijalni agonist visokog afiniteta za CB1, gotovo inaktivan na CB2. S druge strane, 2-AG je potpuni agonist obaju receptora s niskim do umjerenim afinitetom (31,32).

Kanabinoidni receptor 1, kodiran je genom CNR1 i sastoji se od 472 aminokiseline. Neke varijante gena CNR1 usko su povezane s ovisnošću o kanabisu (33,34). Nedavna istraživanja su otkrila najveću rasprostranjenost istih u mozgu, produženoj i kralježničkoj moždini, skeletnom mišićju, jetri i otočićima pankreasa (35). Najviše CB1 ima u olfaktornom bulbusu, hipokampusu, bazalnim ganglijima i malom mozgu (36). Značajan je njegov pronalazak u gastrointestinalnom traktu, gdje regulira motilitet crijeva, sekreciju gastrične kiseline, tekućine, neurotransmitera i hormona, kao i permeabilnost epitela crijeva (37). Pokazano je da velike količine CB1 u jetri utječu na inzulinsku rezistenciju, fibrozu i lipogenezu (38).

Kanabinoidni receptor 2, kodiran je genom CNR 2, koji se sastoji od slijeda od 360 aminokiselina. Samo 44% sekvence proteina je homologno s CB1 (39). Otkrivene su dvije izoforme CB2, od koje je jedna najviše zastupljena u testisu, te u mozgu u području regije za nagradu; druga je u slezeni i u mozgu u niskim razinama (40). Predominantna raspodjela CB2 je unutar imunološkog sustava dok su umjerene razine nađene u kardiovaskularnom sustavu, gastrointestinalnom traktu, jetri, masnom tkivu, kostima i reproduktivnom sustavu (41).

Farmakološki učinak CB1 vidljiv je u brojnim aspektima funkcija SŽS, uključujući: regulaciju apetita, učenje i pamćenje, anksioznost, epilepsiju, shizofreniju, moždani udar, multiplu sklerozu, neurodegeneraciju, ovisnost (42–45). Također je uključen u procese na

periferiji, kao što su: bol, energetski metabolizam, reproduktivne funkcije, upale, glaukom, karcinom, jetreni i muskuloskeletni poremećaji (38).

Dokazano je da je ECS uključen u proces analgezije, posebno kemijske, mehaničke i topline izazvane boli, ali i neuropatske, upalne i karcinomske boli (46,47). Osobito se radilo na uporabi kanabinoida u palijativnoj terapiji zbog antiemetičkog, analgetskog i antianoreksičnog učinka (48,49). Također, tema brojnih rasprava bila je antitumorska uporaba istih, gdje su rezultati još uvijek kontroverzni. Štoviše, otkriven je bimodalni učinak CBD, po kojemu niske koncentracije imaju protumorsko, a visoke proapoptičko, odnosno antitumorsko djelovanje (50).

Kanabinoidi kao lijekovi bi svoje mjesto mogli pronaći u terapiji epilepsije, ovisnosti, psihotičnih poremećaja, anksioznosti i poremećaja spavanja, no za to ne postoje čvrsto utemeljeni dokazi. Većina trenutno raspoloživih lijekova su derivati THC-a, indicirani za terapiju nuspojava kemoterapije kao što su anoreksija i mučnina (51). Nuspojave tih lijekova poput disfunkcije kardiovaskularnog sustava, neuroloških simptoma ili moguće ovisnosti, javljaju se kao rezultat sistemske aktivacije CB1 receptora (52). Unatoč tome, lijek Sativex, generičkog naziva nabiximol, dobro se podnosi, što se pripisuje dodatku CBD-a. Sativex je oralni sprej koji sadrži jednake doze Δ^9 -THC i CBD-a i odobren je za terapiju spasticiteta i boli u multiploj sklerozi (53).

3 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA U KLINIČKOJ SLICI SHIZOFRENIJE I PSIHOZE UZROKOVANE KANABISOM

Pojam psihoza predstavlja psihički poremećaj u kojem su bolesnikova percepcija, misli, raspoloženje i ponašanje značajno izmijenjeni. Psihotični simptomi javljaju se u spektru od akutnih do kroničnih, te od blagih do teških.

Akutnoj shizofrenoj psihozi prethodi prodromalni period obilježen nespecifičnim simptomima kao što su poteškoće u pamćenju, socijalna izolacija, neobično ponašanje, otežano komuniciranje, neuobičajena perceptivna iskustva, bizarne ideje. Tijekom prodroma bolesnicima se čini da im se svijet mijenja, ali to vrlo često ne dijele sa svojom okolinom. Prema suvremenoj koncepciji koju je originalno postavio Hughlings Jackson, simptome shizofrenije možemo podijeliti u dvije velike skupine: pozitivne i negativne simptome. Pozitivni simptomi odraz su suviška ili iskrivljenosti normalnih djelatnosti, dok su negativni simptomi odraz sniženja ili gubitka normalnih djelatnosti. Akutna faza koja uslijedi, praćena je pozitivnim simptomima poput halucinacija, deluzija, agitacije, nepovezanog govora. Negativni simptomi, poput anhedonije, avolucije, alogije, nedostatnog emocionalnog izražaja, mogu perzistirati i nakon kupiranja pozitivnih simptoma antipsihoticima (54).

Iako su na prvu vrlo slični, postoje karakteristike koje razlikuju psihozu uzrokovanu kanabisom (CP) od shizofrenije. Psihoza uzrokovana kanabisom predstavlja kratkotrajni psihotični sindrom koji traje tijekom intoksikacije kanabisom ili sindroma sustezanja i traje 48 sati (55,56). Karakteristično za CP je nagli početak simptoma u roku u 24 sata pa do tjedan dana od konzumacije kanabisa. CP je najčešće uzrokovan naglim porastom u jačini uzetog kanabisa, pri čemu teški ovisnici uzimaju više od dva grama THC-a na dan. Kriteriji moraju isključiti primarnu psihozu, a simptomi trebaju biti intenzivniji od očekivanih kod akutne intoksikacije. Značajan je podatak o teškoj uporabi kanabisa u posljednjih mjesec dana, kao i pozitivan nalaz toksikološke analize urina (57). Smetnje se ne javljaju isključivo tijekom delirija i uzrokuju značajne poremećaje svakodnevnog funkcioniranja. (56,58). Za CP uobičajene su vizualne halucinacije (59–61). Obiteljska anamneza može biti od velikog značaja, jer je u većini CP ona negativna (57,62). U CP puno rjeđe je prisutan poremećaj formalnog mišljenja, no češće se susreće agresivnost, panično i bizarno ponašanje. Unatoč tome, dobar je uvid u stanje, postoji mogućnost prepoznavanja simptoma kao nenormalnih i

identifikacije istih kao psihičkih smetnji (57,60). Također, u CP su identificirane razne kognitivne, psihomotorne smetnje i smetnje pamćenja (63–66), kao i izražena iritabilnost te afektivni simptomi anksioznosti i opsesija, depresije ili manije. Signifikantna je prisutnost socijalne fobije u 20% oboljelih od CP, nasuprot udjelu od 3.8% u shizofreniji. Pozitivni simptomi su oni koji prevladavaju, osobito ideje grandioznosti i paranoja i uz manjak negativnih simptoma (57,67,68). Apstinencijom u trajanju od tjedan dana, pozitivni simptomi se naglo povlače (57,59).

Shizofrenija je prototip psihotičnog poremećaja, simplificirano rečeno, uz multiple psihotične simptome i poremećeno socijalno funkcioniranje duže od 6 mjeseci (56). Halucinacije su obično auditivne (59–61). Kod postavljanje dijagnoze značajan je podatak o apstinenciji u posljednja četiri tjedna, kao i pozitivna anamneza u rođaka u prvom i drugom koljenu. Simptomi se jave i prije teškog uzimanja kanabisa. Nakon prestanka uzimanja, simptomi ostaju prisutni, uz izrazito umanjen uvid u bolest (56,57). U shizofreniji prevladava disocirano i dezorganizirano mišljenje, uz manju pojavnost logoreje (60). Značajno više zastupljen je zaravnjen afekt, inkoherentan govor i histerija (59).

Tablica 1. Usporedba kliničke slike primarne psihoze i CP. Prema: : Grewel R.S., George T.P. 2017. Cannabis-Induced Psychosis: A review: Page 3 of 5; Psychiatric Times.

Primarna psihoza (shizofrenija)	Psihoza izazvana kanabisom
<ul style="list-style-type: none"> • toksikološko testiranje urina ponekad pozitivni • varijabilna anamneza uzimanja kanabisa • simptomi se jave prije uporabe kanabisa • simptomi perzistiraju unatoč apstinenciji • antipsihotici značajno poboljšavaju simptome • najčešće se prezentira deluzijama, halucinacijama, poremećajem mišljenja • slab uvid u bolest • dezorganizirano mišljenje 	<ul style="list-style-type: none"> • pozitivan toksikološki nalaz urina • teška uporaba kanabisa zadnjih mjesec dana • simptomi tijekom teške uporabe kanabisa ili uporabom kanabisa visoke potencije • simptomi se smanje ili povuku apstinencijom • antipsihotici mogu i ne moraju pomoći • često vizualne halucinacije i paranoidne ideje • bolji uvid u bolest • forma misli više organizirana

4 KONVERZIJA KANABISOM UZROKOVANE PSIHOZE U SHIZOFRENIJU

Uporaba kanabisa česta je i postaje sve češća, osobito zbog sve raširenije legalizacije. Procjenjuje se da je 2016. godine bilo 192.2 milijuna korisnika u svijetu u dobi između 15 i 64 godine. Taj podatak pokazuje porast od 16% u odnosu na 2006. godinu (69).

Kako je rečeno, kanabis svoj učinak ostvaruje aktivacijom CB1. Agonisti CB1, poput THC-a, akutno pogoršavaju nekoliko aspekata neurokognitivne funkcije, uključujući pažnju, pamćenje i psihomotorne funkcije (70). Osim toga, agonist CB1 u zdravih pojedinaca izazivaju simptome psihotičnosti, i izlaganje kanabisu, osobito u adolescenciji značajan je rizični faktor za razvoj shizofrenije (71). Kanabinoidi u SŽS-u ulaze u brojne interakcije s histaminom, serotoninom, glutamatom, noradrenalinom,

prostaglandinima, acetilkolinima i dopaminom (72). Tako su i dopaminergički neuroni modulirani ECS-om (73).

AEA i 2 AG obično su prisutni u dopaminergičkim putevima, osobito u mezolimbickom sustavu, gdje povećavaju dopaminergičku aktivnost, što je efekt većine sredstava ovisnosti (74). Pokazano je da kanabis inducira dopaminergičke alteracije tipične za shizofreniju (75). Uzastopna i ponavljajuća konzumacija kanabisa uzrokuje toleranciju i ovisnost, što je vjerojatno refleksija adaptivnih promjena unutar CB1 (76,77). Točnije, radi se o učinku smanjenja broja CB1, koji se može obrnuti apstinencijom već nakon dva dana, pa sve do 4 tjedna. Unatoč apstinenciji, aktivnost CB1 nikad ne dosegne prvotnu razinu (78).

Dugotrajno i svakodnevno uživanje kanabisa u adolescenata, osobito prije 14 godina, djeluje toksično na razvoj bijele tvari u mozgu. Time izravno može djelovati na uspjeh u školi i rizično ponašanje (79–81). Povećan je rizik od razvoja ovisnosti, depresije, suicidalnosti, kognitivnih poremećaja (70,82–84). Pokazano je da su i akutni i kronični učinci izlaganja kanabisu ovisni o dozi i sadržaju THC-a, gdje je njegova visoka koncentracija čvrsto povezana s psihotičnim ishodom (85,86). U Andreassonovoj kohortnoj studiji, praćeni su mladi ljudi tijekom 15 godina, čime je utvrđeno za česta upotreba kanabisa u dobi od 18 godina, povećava rizik od shizofrenije kasnije tijekom života za 18 puta (87). Sve ukazuje na to da je rano, teško, kontinuirano izlaganje psihoaktivnoj tvari s većim udjelom THC-a (>10% THC), povezano s kognitivnom disfunkcijom i psihozom (88,89). Pretpostavka je da su osobe s psihotičnim predispozicijama i/ili pozitivnom obiteljskom anamnezom pod većim rizikom (90).

Psihoze uzrokovane psihoaktivnim tvarima su česta i opasna stanja, povezana s visokim rizikom konverzije u shizofreniju unutar 3 godine praćenja (91,92). Čak do 25% prvih hospitalizacija zbog psihotičnih simptoma može se pripisati drogama izazvanim

psihozama (93). Istraživanja su pokazala vjerojatnost razvoja shizofrenije u do 50% slučajeva (55). Ti postotci variraju od države do države i ovise o uzorku, no jedno je sigurno – vjerojatnost je najveća u slučaju konzumacije kanabisa i amfetamina (94). Prema metaanalizi iz 2019., taj je postotak za kanabis dosegao 34%, dakle trećinu svih psihoza uzrokovanih psihoaktivnim tvarima (91). Prevalencija konzumacije sredstava ovisnosti viša je u osoba oboljelih od psihičkih bolesti u odnosu na opću populaciju (95). Razlog ovog fenomena je nepoznat, no smatra se da se radi o pokušajima samomedikacije. Uporaba kanabisa može ubrzati proces razvoja shizofrenije u osjetljivih pojedinaca i usko je povezan s dozom (96,97). Jedna studija pokazala je da su oboljeli od CP češće imali pozitivnu obiteljsku anamnezu o korištenju droga i oboljeli su u starijoj dobi u odnosu na primarnu psihozu (98). Samim time i liječenje shizofrenije je odgođeno, zbog čega je u interesu prepoznati one pod visokim rizikom i početi pravovremeno liječenje (95). Starzer i suradnici su pratili bolesnike, njih 6788, s psihozom uzrokovanom psihokativnim tvarima tijekom 20 godina (od 1994. do 2014.) koji su kasnije razvili shizofreniju ili bipolarni poremećaj. Najčešća sredstva ovisnosti bili su alkohol (34%) i kanabis (22%); ostala sredstva su bila opijati, sedativi, kokain, amfetamini, halucinogeni i kombinacije psihoaktivnih tvari. Po rezultatima 20-godišnja konverzija u shizofreniju bila je 26% i najviše kod kanabisa 47.4% , amfetamina 32.3% , halucinogena 27.8%, opijata 22% sedativa 21% i kokaina 20.2%. Osobe s psihozom uzrokovanom psihoaktivnim tvarima 77 puta su češće razvijale shizofreniju. CP se time smatra velikim rizičnim faktorom za razvoj shizofrenije. Dob od 16 do 25 godina je pod najvećim rizikom od konverzije, s druge strane najmanji rizik ima dob od 50 godina naviše. Time je pretpostavljeno da je mlada populacija osobito ugrožena, uz potencijalno objašnjenje da THC ima jači učinak na mozak u razvoju (55,62). Osim dobi, uočeno je da su muškarci pod većim rizikom od obolijevanja u odnosu na žene (99). Jedan od

pogodujućih faktora konverzije jesu anamnestički podaci o konzumaciji droga u prošlosti, poremećaju ličnosti ili prehrane (55). Bolesnici s CP su pod višim rizikom od suicidalnog ponašanja i samoozljeđivanja (100). Isto tako, oni koji su tijekom prve CP imali epizode samoozljeđivanja, imaju povećan rizik od konverzije (55,101,102). Razvila se potreba za praćenjem i otkrivanjem ranih znakova shizofrenije nakon prve epizode CP, kroz minimalno dvije godine, upravo zbog kasnijeg otkrivanja i kako bi se prognoza oboljelih poboljšala. To se posebno odnosi na pacijente koji su se prezentirali s epizodama samoozljeđivanja ili pokušajima suicida (55,95). Prema studijama kanabis u zdrave populacije može izazvati kratkotrajne psihotične simptome, te treba uzeti u obzir mogućnost da taj dio ljudi ne traži profesionalnu pomoć (103,104). Isto tako je moguće da pomoć traže samo oni s teškom kliničkom slikom, prema tome je neke rezultate teško generalizirati. Teško je doći do podataka o uporabi kanabisa, količini i kontinuiranosti uporabe nakon prve CP, samim time teško je odrediti je li glavni krivac za shizofreniju kanabisom uzrokovana psihoza ili samo kontinuirano izlaganje psihoaktivnim supstancama (55).

Kanabis u oboljelih od shizofrenije i u onih s klinički visokim rizikom za shizofreniju uzrokuje slabo strijatalno otpuštanje dopamina inducirano stresom, no unatoč tome ono je direktno povezano s indukcijom psihotičnih simptoma (105,106). Kod ljudi s potvrđenom psihozom, koji su nastavili s uporabom kanabisa, utvrđen je loš ishod s češćim relapsima i egzacerbacijama unatoč stabilnoj terapiji antipsihoticima, što je povezano s rezistencijom na terapiju (107–109). Oboljeli s pozitivnom anamnezom konzumacije u odnosu na one s negativnom anamnezom imaju duže i češće hospitalizacije (110). Pokazano je da prestankom uporabe dolazi do poboljšanja pozitivnih simptoma i cjelokupnog funkcioniranja (111). Doživotna upotreba kanabisa je povezana s boljom radnom memorijom i brzinom procesuiranja, ali i s lošijom percepcijom stvarnog svijeta i

društveno korisnih aktivnosti u pacijenata s poremećajima povezanim sa shizofrenijom (112).

5 TERAPIJA KANABISOM UZROKOVANE PSIHOZE

Antipsihotici se koriste u terapiji supstancama izazvanih psihoza, uključujući i CP.

Nakon što je postavljena dijagnoza shizofrenije, važno je započeti liječenje što prije, jer svako odgađanje početka liječenja smanjuje uspješnost. Trajanje bolesti prije početka farmakoterapije može biti jedan od najvažnijih čimbenika tijeka i ishoda bolesti, odnosno budućih recidiva psihotične epizode (113).

Optimalan antipsihotik trebao bi biti učinkovit u postizanju i održavanju remisije, s minimalnim nuspojavama te relativno jednostavan za primjenu (114). Terapija akutne faze obično podrazumijeva više lijekova i više doze u odnosu na terapiju održavanja (115).

Antipsihotici se dijele u dvije skupine prema generacijama. Prva generacija obuhvaća derivate fenotijazina (klorprozamin, tioridazin), derivate tioksantena te butirofenona (haloperidol). Antipsihotici prve generacije nazivaju se još i tipični. Derivati fenotijazina su najmanje potentni i imaju jak sedativni učinak, pa se najmanje koriste. U terapiji shizofrenije kao i CP-a koristi se haloperidol, unatoč brojnim nuspojavama (14).

Drugu generaciju antipsihotika nazivamo atipičnim antipsihoticima. Puno rjeđe uzrokuju nuspojave, osobito ekstrapiramidne. Najpoznatiji su aripiprazol, klozapin, olanzapin, kvetiapin, risperidon, ziprasidon i sl. (116).

Kao i kod svih psihoza uzrokovanim psihoaktivnim tvarima, ključna mjera za prevenciju relapsa je apstinencija. Farmakoterapijski pristup uključuje drugu generaciju

antipsihotika uz olanzapin i aripiprazol, te haloperidol. Iako su podjednako učinkoviti, treba uzeti u obzir benefite manjka nuspojava u atipične skupine (57,117).

Uz najčešće primjenjivan olanzapin, razmatran je risperidon s poželjnim profilom tolerancije, koji pokazuje učinak na pozitivne i negativne simptome (118). Pokazalo se da je jednako učinkovit kao i haloperidol (119).

U određenim slučajevima moguće je u terapiju uključiti antiepileptik. Najčešće onda kada se želi umanjiti neuroleptičke nuspojave antipsihotika. Za karbamazepin je pokazano da ima brze učinke kada se koristi kao adjuvantna terapija. Iako rezultati nekih istraživanja ukazuju na potrebu za uvođenjem antiepileptika u terapiju CP-a, potrebne su dodatne studije na većem broju pacijenata (57,120,121).

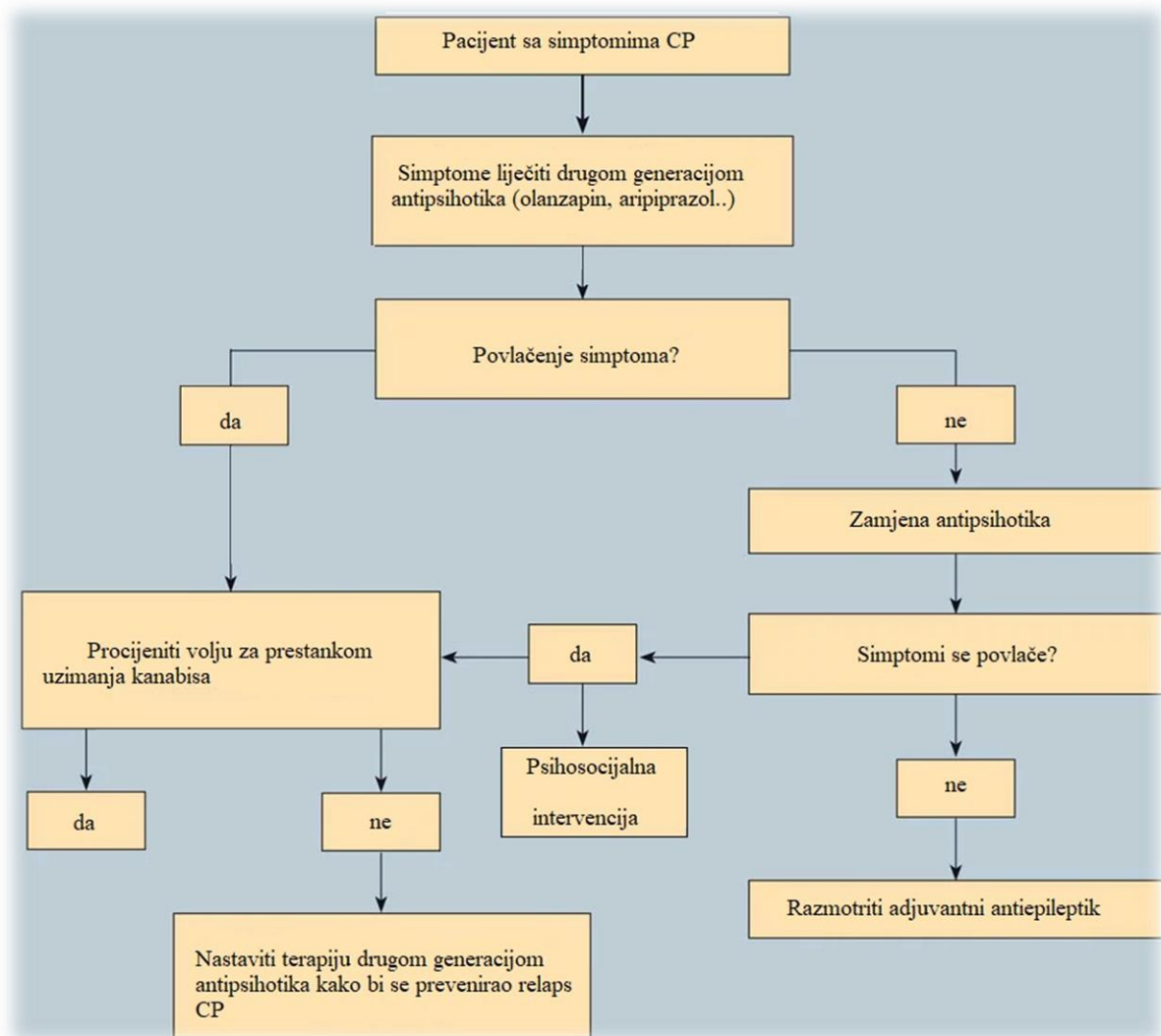
Aripiprazol se koristi u teških ovisnika, koji ne mogu ili ne žele apstinirati, u dozi od 10 mg na dan, za prevenciju relapsa psihoze (57).

6 LIJEČENJE: PREPORUKE I SMJERNICE ZA KLINIČKU PRAKSU

Kod pacijenata kod kojih se prezentira CP, liječenje treba započeti apstinencijom, kao što je prije rečeno. Farmakoterapijska intervencija je nužna i to jednim od antipsihotika druge generacije, najčešće je to olanzapin. Ako se simptomi uporabom olanzapina povuku, trebalo bi nastaviti apstinenciju. No, ako uvjet apstinencije nije ispunjen, nastavlja se terapija antipsihoticima druge generacije kako bi se prevenirao relaps CP-a. U slučaju da se simptomi na olanzapin nisu povukli, potrebno je zamijeniti antipsihotik nekim drugim. Nakon zamjene antipsihotika se u slučaju redukcije simptoma, nastavlja s psihosocijalnom intervencijom i nastavkom apstinencije, ili se u slučaju perzistiranja simptoma treba razmotriti adjuvantni antiepileptik.

Apstinencija je zasigurno najučinkovitija i najbolja mjera u prevenciji budućih CP-a, no to je i uvjet kojeg je najteže ispuniti (57). Kronični konzumenti mogu proživljavati simptome sustezanja. Oni ne iziskuju hospitalizaciju osim ako nisu praćeni apstinencijom od nekog drugog sredstva ovisnosti ili teškom psihotičnom epizodom. U prvih deset dana od početka apstinencije trebalo bi se početi s psihosocijalnom intervencijom (12). Psihosocijalna intervencija ima značajan utjecaj na psihozu u ranoj fazi, i jednom započeta ima veliku ulogu u ishodu bolesti. Odgađanje provedbe intenzivne psihosocijalne intervencije rezultira povećanjem negativnih simptoma u usporedbi s odgodom farmakoterapije (122). Intervencije u ovisnika o kanabisu koji se prezentiraju s prvom epizodom CP-a, može smanjiti uporabu u klinički značajnoj mjeri te poboljšati kvalitetu ljudskog života (57).

U usporedbi sa standardom skrbi (antipsihotici plus redovite kontrole i psihoedukacija), motivacijski razgovori značajno povećavaju broj dana apstinencije od kanabisa i pomažu u smanjenju kratkotrajne konzumacije. Pacijenti koji su liječeni motivacijskim intervjuiranjem uz standardnu skrb imaju više samopouzdanja i spremnosti za smanjenje upotrebe kanabisa (123). Svi bolesnici s psihozom uzrokovanom kanabisom ili drugim psihoaktivnim tvarima morali bi biti praćeni najmanje 2 godine (57).



Slika 1. Prikaz terapijskog algoritma CP. Prema: : Grewel R.S., George T.P. 2017. Cannabis-Induced Psychosis: A review: Page 3 of 5; Psychiatric Times.

Preporuke za kliničku praksu uključuju dobar probir pacijenata (*screening*) koji obuhvaća dobro uzetu i detaljnu anamnezu o konzumaciji, dobi početka, količini i učestalosti uzimanja. Mlade koji spadaju u vulnerabilne skupine za razvoj psihoze, trebalo bi što ranije uključiti u programe rane intervencije i psihoedukacije (57). Generalni je stav da bi trebalo smanjiti konzumaciju kanabisa u populaciji te dobro istražiti psihološku podlogu u oboljelih, jer su vrlo često uzroci konzumacije anksioznost ili poremećaji raspoloženja u podlozi. Time bi program liječenja trebao obuhvatiti liječenje dualne dijagnoze (12).

7 ZAKLJUČAK

Iz svega navedenog može se zaključiti da je područje interakcije kanabisa s promjenama u neuralnoj mreži shizofrenih pacijenata, ali i samih konzumenata, još uvijek nedovoljno istraženo. Genetska sklonost shizofreniji ima bitnu ulogu u razvoju shizofrenije, ali i okolišni čimbenici među kojima se često nalazi i konzumacija kanabisa. Neupitno je da zloraba kanabisa utječe na početak i tijek shizofrenije. Važna varijabla koju je treba uzeti u obzir je dob početka konzumacije, što dokazuje švedska kohortna studija činjenicom da konzumacija kanabisa do devetnaeste godine, šest puta povećava rizik za razvoj shizofrenije. Adolescencija je osjetljiv period neurorazvoja i vulnerabilno razdoblje za razvoj mozga, ali i period u kojem je mozak najosjetljiviji na učinke kanabisa. Učestalijom konzumacijom većih količina kanabisa kod shizofrenih pacijenata posebice kod pacijenata koji su započeli konzumaciju kanabisa još u adolescenciji uočavamo veći broj rehospitalizacija, češće relapse i više pozitivnih simptoma, iako metaanalize kod istih pokazuju bolje kognitivno funkcioniranje. No, činjenica je da apstinencija poboljšava psihotične simptome i kognitivno funkcioniranje.

Ipak, većina osoba koje konzumiraju kanabis ne razvija psihozu. Kanabis se povezuje s povećanim rizikom od pojave psihoze kada se učestalo uzima i može biti okidač za razvoj primarnog psihotičnog poremećaja koji se možda ne bi pojavio. Sve ukazuje na to da povećan rizik mora biti udružen s ostalim faktorima vulnerabilnosti, točnije genetskom predispozicijom, čestom konzumacijom te ranom dobi početka uzimanja.

Iako je ovo pitanje vrlo atraktivno i tema je brojnih radova i istraživanja, potrebno je više dokaza na većem uzorku, te na više područja.

8 ZAHVALE

Na kraju ovog diplomskog rada zahvaljujem najviše svojim roditeljima na silnoj potpori i velikom razumijevanju koje su mi pružali kroz čitavo moje školovanje, a osobito u ovih šest godina. Zahvaljujem svojoj sestri Luciji koja je iznova i iznova, u kasne sate, strpljivo čekala da završim samo tu još jednu stranicu knjige. Hvala i mojoj Suzi koja je svaki moj strah uvijek uspjela otjerati. Zahvaljujem svojim prijateljicama Kate, Nini, Heleni i Valentini, a najviše mojim cimericama Ivi i Kim, koje su bile uz mene i sa mnom i brisale mi suze onda kad je bilo najteže. Također, veliko hvala mom mentoru doc.dr.sc. Miroslavu Hercegu na pomoći i vodstvu u izradi ovoga rada.

9 LITERATURA

1. Ebert A, Bär KJ. Emil Kraepelin: A pioneer of scientific understanding of psychiatry and psychopharmacology. *Indian Journal of Psychiatry*. 2010;52:191–2.
2. Jenner P, Giuditta A, Zomzely-Neurath C, Kaplan BB. Dordrecht: Martinus Nijhoff. 1986. 320; 41
3. Evans K, McGrath J, Milns R. Searching for schizophrenia in ancient Greek and Roman literature: A systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2003;107:323–30.
4. Youssef HA, Youssef FA. Evidence for the existence of schizophrenia in medieval Islamic society. *Hist Psychiatry*. 1996;7(25):55–62.
5. Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. *Psychiatric Clinics of North America*. 2007;30:323–38.
6. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet*. 2004;363(9426):2063–72.
7. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*. 1999;340(8):603–8.
8. Walker E, Kestler L, Bollini A, Hochman KM. Schizophrenia: Etiology and Course. *Annu Rev Psychol*. 2004;55(1):401–30.
9. Begić D, Jukić V, Medved V. Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
10. Cunningham C, Peters K. Aetiology of Schizophrenia and Implications for Nursing Practice: A Literature Review., *Issues in Mental Health Nursing*. 2014;35:732–8.

11. Pertwee R. Handbook of Cannabis. Oxford University Press; 2004.
12. Gautam OS, Gupta ID, Khan A. Clinical practice guidelines for management of cannabis dependence. Indian Journal of Psychiatry. 2006;264(5):54-65.
13. Iversen L. Cannabis and the brain. Brain. Oxford University Press; 2003;126:1252–70.
14. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
15. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. New England Journal of Medicine. 2014;370:2219–27.
16. Fasinu PS, Phillips S, Elsohly MA, Walker LA. Current Status and Prospects for Cannabidiol Preparations as New Therapeutic Agents. Pharmacotherapy. Pharmacotherapy Publications Inc. 2016;37:781–96.
17. Watt G, Karl T. In vivo evidence for therapeutic properties of cannabidiol (CBD) for Alzheimer’s disease. Frontiers in Pharmacology. Frontiers Research Foundation; 2017;8:20
18. Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? J Epilepsy Res. 2017;7(2):61–76.
19. Parker LA, Rock EM, Limebeer CL. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. British Journal of Pharmacology. 2011;163:1411–22.
20. Lötsch J, Weyer-Menkhoff I, Tegeder I. Current evidence of cannabinoid-based analgesia obtained in preclinical and human experimental settings. European Journal of Pain (UK). 2018; 22:471–84.
21. Niesink RJM, van Laar MW. Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological

- Effects of THC? *Front Psychiatry*. 2013;4:130
22. Crippa JA, Guimarães FS, Campos AC, Zuardi AW. Translational investigation of the therapeutic potential of cannabidiol (CBD): Toward a new age. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2009.
 23. Di Forti M, Marconi A, Carra E, Farietta S, Trotta A, Bonomo M, et al. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: A case-control study. *The Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):233–8.
 24. Fantegrossi WE, Moran JH, Radomska-Pandya A, Prather PL. Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to Δ^9 -THC: Mechanism underlying greater toxicity? *Life Sciences*. 2014;97:45–54.
 25. De Luca MA, Castelli MP, Loi B, Porcu A, Martorelli M, Miliano C, et al. Native CB1 receptor affinity, intrinsic activity and accumbens shell dopamine stimulant properties of third generation SPICE/K2 cannabinoids: BB-22, 5F-PB-22, 5F-AKB-48 and STS-135. *Neuropharmacology*. 2016;105:630–8.
 26. Gulyas AI, Cravatt BF, Bracey MH, Dinh TP, Piomelli D, Boscia F, et al. Segregation of two endocannabinoid-hydrolyzing enzymes into pre- and postsynaptic compartments in the rat hippocampus, cerebellum and amygdala. *Eur J Neurosci*. 2004;20(2):441–58.
 27. Blankman JL, Simon GM, Cravatt BF. A Comprehensive Profile of Brain Enzymes that Hydrolyze the Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol. *Chem Biol*. 2007;14(12):1347–56.
 28. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(3):833

29. Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, et al. 2-arachidonoylglycerol: A possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;215(1):89–97.
30. Devane WA, Hanuš L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992;258(5090):1946–9.
31. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews.* 2002;54:161–202.
32. Di Marzo V, De Petrocellis L. Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2012;367:216–28.
33. Schacht JP, Hutchison KE, Filbey FM. Associations between cannabinoid receptor-1 (CNR1) variation and hippocampus and amygdala volumes in heavy cannabis users. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(11):2368–76.
34. Agrawal A, Lynskey MT. Candidate genes for cannabis use disorders: Findings, challenges and directions. *Addiction.* 2009;104(4):518–32.
35. González-Mariscal I, Krzysik-Walker SM, Doyle ME, Liu QR, Cimbri R, Santa-Cruz Calvo S, et al. Human CB1 Receptor Isoforms, present in Hepatocytes and β -cells, are Involved in Regulating Metabolism. *Sci Rep.* 2016;6:33302.
36. Mackie K. Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handb Exp Pharmacol.* 2005;168:299–325.

37. Izzo AA, Sharkey KA. Cannabinoids and the gut: New developments and emerging concepts. *Pharmacology and Therapeutics*. 2010;126:21–38.
38. Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, et al. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends in Pharmacological Sciences*. Elsevier Ltd; 2015;36:277–96.
39. Zhang HY, Bi GH, Li X, Li J, Qu H, Zhang SJ, et al. Species differences in cannabinoid receptor 2 and receptor responses to cocaine self-administration in mice and rats. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(4):1037–51.
40. Liu QR, Pan CH, Hishimoto A, Li CY, Xi ZX, Llorente-Berzal A, et al. Species differences in cannabinoid receptor 2 (CNR2 gene): Identification of novel human and rodent CB2 isoforms, differential tissue expression and regulation by cannabinoid receptor ligands. *Genes, Brain Behav*. 2009;8(5):519–30.
41. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SPH, Di Marzo V, Elphick MR, et al. Cannabinoid receptors and their ligands: Beyond CB1 and CB2. *Pharmacological Reviews*. 2010;62:588–631.
42. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*. 2006;58:389–462.
43. Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiological Reviews*. 2009;89:309–80.
44. Di Marzo V, Stella N, Zimmer A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2015;16:30–42.

45. Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain*. 2003;126(6):1252-70.
46. Fine PG, Rosenfeld MJ. The Endocannabinoid System, Cannabinoids, and Pain. *Rambam Maimonides Med J*. 2013;4(4).
47. Donvito G, Nass SR, Wilkerson JL, Curry ZA, Schurman LD, Kinsey SG, et al. The Endogenous Cannabinoid System: A Budding Source of Targets for Treating Inflammatory and Neuropathic Pain. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:52–79.
48. Hall W, Christie M, Currow D. Cannabinoids and cancer: causation, remediation, and palliation. *Lancet Oncol*. 2005;6(1):35–42.
49. Guzmán M. Cannabinoids: Potential anticancer agents. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3:745–55.
50. Hart S, Fischer OM, Ullrich A. Cannabinoids Induce Cancer Cell Proliferation via Tumor Necrosis Factor α -Converting Enzyme (TACE/ADAM17)-Mediated Transactivation of the Epidermal Growth Factor Receptor. *Cancer Res*. 2004;64(6):1943–50.
51. American Medical Association. Cannabis and cannabinoids. *JAMA*. 2016;316:2424–5.
52. Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, Gonzalez R, et al. Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: A review. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:292–7.
53. Feliú A, Moreno-Martet M, Mecha M, Carrillo-Salinas FJ, De Lago E, Fernández-Ruiz J, et al. A Sativex®-like combination of phytocannabinoids as a disease-modifying therapy in a viral model of multiple sclerosis. *Br J Pharmacol*. 2015;172(14):3579–95.
54. Gaebel W. Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison. *Br J*

- Psychiatry. 2005;187:248-55.
55. Starzer MSK, Nordentoft M, Hjorthøj C. Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis. *Am J Psychiatry*. 2018;175(4):343–50.
 56. Američka Psihijatrijska Udruga. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje (DSM-5). Peto izdanje. Zagreb; Naklada Slap; 2014.
 57. Grewal RS, George TP. Cannabis-Induced Psychosis: A Review. *Psychiatric Times*. 2017;34(7):13-15.
 58. Wilkinson ST, Radhakrishnan R, D’Souza DC. Impact of Cannabis Use on the Development of Psychotic Disorders. *Curr Addict Reports*. 2014;1(2):115–28.
 59. Rottanburg D, Ben-Arie O, Robins AH, Teggin A, Elk R. Cannabis-associated psychosis with hypomanic features. *Lancet*. 1982;320(8312):1364–6.
 60. Thacore VR, Shukla SRP. Cannabis Psychosis and Paranoid Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(3):383–6.
 61. Pålsson, Thulin SO, Tunving K. Cannabis psychoses in south Sweden. *Acta Psychiatr Scand*. 1982;66(4):311–21.
 62. Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, Skytthe A, Christensen K, Werge TM, et al. Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol Psychiatry*. 2018;83(6):492–8.
 63. Hooker WD, Jones RT. Increased susceptibility to memory intrusions and the Stroop interference effect during acute marijuana intoxication. *Psychopharmacology*. 1987;91(1):20–4.

64. Wilson WH, Ellinwood EH, Mathew RJ, Johnson K. Effects of marijuana on performance of a computerized cognitive-neuromotor test battery. *Psychiatry Res.* 1994;51(2):115–25.
65. Solowij N, Michie PT, Fox AM. Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biol Psychiatry.* 1995;37(10):731–9.
66. Pope HG, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *J Am Med Assoc.* 1996;275(7):521–7.
67. Núñez LA, Gurpegui M. Cannabis-induced psychosis: A cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;105(3):173–8.
68. Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis GD, Pancheri P. Cannabis and schizophrenia: Impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2002;252(2):86–92.
69. World Drug Report 2018 [Internet]. Available from: <https://www.unodc.org/wdr2018/>
70. Crane NA, Schuster RM, Fusar-Poli P, Gonzalez R. Effects of cannabis on neurocognitive functioning: Recent advances, neurodevelopmental influences, and sex differences. *Neuropsychology Review.* 2013;23:117–37.
71. Scott JC, Slomiak ST, Jones JD, Rosen AFG, Moore TM, Gur RC. Association of Cannabis With Cognitive Functioning in Adolescents and Young Adults A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* American Medical Association; 2018;75: 585–95.
72. Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurology.* 2003;2:291–8.

73. Fernández-Ruiz J, Hernández M, Ramos JA. Cannabinoid-Dopamine Interaction in the Pathophysiology and Treatment of CNS Disorders. *CNS Neurosci Ther.* 2010;16(3):72–91.
74. Herkenham M, Lynn AB, Costa BR, Richfield EK. Neuronal localization of cannabinoid receptors in the basal ganglia of the rat. *Brain Res.* 1993;547(2):267–74.
75. Bloomfield MAP, Morgan CJA, Egerton A, Kapur S, Curran HV, Howes OD. Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. *Biol Psychiatry.* 2014;75(6):470–8.
76. González S, Cebeira M, Fernández-Ruiz J. Cannabinoid tolerance and dependence: A review of studies in laboratory animals. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2005;81(2):300–18.
77. Jones RT, Benowitz NL, Herning RI. Clinical Relevance of Cannabis Tolerance and Dependence. *J Clin Pharmacol.* 198;21:143-152.
78. D’Souza DC, Cortes-Briones JA, Ranganathan M, Thurnauer H, Creatura G, Surti T, et al. Rapid Changes in Cannabinoid 1 Receptor Availability in Cannabis-Dependent Male Subjects after Abstinence from Cannabis. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2016;1(1):60–7.
79. Battistella G, Fornari E, Annoni JM, Chtioui H, Dao K, Fabritius M, et al. Long-term effects of cannabis on brain structure. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39(9):2041–8.
80. Jacobus J, Tapert S. Effects of Cannabis on the Adolescent Brain. *Curr Pharm Des.* 2014;20(13):2186–93.
81. 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(1):45–53.
82. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Cannabis use and other illicit drug use: Testing the cannabis gateway hypothesis. *Addiction*. 2006;101(4):556–69.
83. Horwood LJ, Fergusson DM, Coffey C, Patton GC, Tait R, Smart D, et al. Cannabis and depression: An integrative data analysis of four Australasian cohorts. *Drug Alcohol Depend*. 2012;126(3):369–78.
84. Silins E, Horwood LJ, Patton GC, Fergusson DM, Olsson CA, Hutchinson DM, et al. Young adult sequelae of adolescent cannabis use: An integrative analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2014;1(4):286–93.
85. Tikka SK, D’Souza DC. The Association Between Cannabinoids and Psychosis. *Cannabis Use Disorders*. Springer International Publishing; 2019;22:127–55.
86. Di Forti M, Morgan C, Selten JP, Lynskey M, Murray RM. High-potency cannabis and incident psychosis: correcting the causal assumption – Authors’ reply. *The Lancet Psychiatry*. 2019;6:466–7.
87. Andréasson S, Engström A, Allebeck P, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *Lancet*. 1987;330(8574):1483–6.
88. D’Souza DC, Ganesh S, Cortes-Briones J, Campbell MH, Emmanuel MK. Characterizing psychosis-relevant phenomena and cognitive function in a unique population with isolated, chronic and very heavy cannabis exposure. *Psychol Med*. 2019:1-8.
89. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, Tripoli G, Gayer-Anderson C, Quigley H, et al.

- The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The Lancet Psychiatry*. 2019;6(5):427–36.
90. 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. *Br Med J*. 2005;330(7481):11–4.
 91. Murrie B, Lappin J, Large M, Sara G. Transition of Substance-Induced, Brief, and Atypical Psychoses to Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2019.
 92. Chen WL, Hsieh CH, Chang HT, Hung CC, Chan CH. The epidemiology and progression time from transient to permanent psychiatric disorders of substance-induced psychosis in Taiwan. *Addict Behav*. 2015;47:1–4.
 93. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association; 2013.
 94. Pope MA, Joober R, Ashok, Malla K. Diagnostic Stability of First-Episode Psychotic Disorders and Persistence of Comorbid Psychiatric Disorders Over 1 Year. *CanJPsychiatry*. 2013;58(10):588-594
 95. Toftdahl NG, Nordentoft M, Hjorthøj C. Prevalence of substance use disorders in psychiatric patients: a nationwide Danish population-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2016;51(1):129–40.
 96. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: Longitudinal prospective study. *Br Med J*. 2002;325(7374):1212–3.

97. Andréasson S, Allebeck P, Rydberg U. Schizophrenia in users and nonusers of cannabis: A longitudinal study in Stockholm County. *Acta Psychiatr Scand*. 1989;79(5):505–10.
98. Caton CLM, Drake RE, Hasin DS, Dominguez B, Shrout PE, Samet S, et al. Differences between early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychoses. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(2):137–45.
99. McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: The distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine*. 2004;2:13.
100. Poorolajal J, Haghtalab T, Farhadi M, Darvishi N. Substance use disorder and risk of suicidal ideation, suicide attempt and suicide death: A meta-analysis. *J Public Heal (United Kingdom)*. 2016;38(3):e282–91.
101. Fedyszyn IE, Erlangsen A, Hjorthoj C, Madsen T, Nordentoft M. Repeated suicide attempts and suicide among individuals with a first emergency department contact for attempted suicide: A prospective, nationwide, danish register-based study. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(6):832–40.
102. Cooper J, Kapur N, Webb R, Lawlor M, Guthrie E, Mackway-Jones K, et al. Suicide after deliberate self-harm: A 4-year cohort study. *Am J Psychiatry*. 2005;162(2):297–303.
103. 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. *British Journal of Psychiatry*.

2006;188:519–26.

104. Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med.* 2003;33(1):15–21.
105. Mizrahi R, Kenk M, Suridjan I, Boileau I, George TP, McKenzie K, et al. Stress-induced dopamine response in subjects at clinical high risk for schizophrenia with and without concurrent cannabis use. *Neuropsychopharmacology.* 2014;39(6):1479–89.
106. Thompson JL, Urban N, Slifstein M, Xu X, Kegeles LS, Girgis RR, et al. Striatal dopamine release in schizophrenia comorbid with substance dependence. *Mol Psychiatry.* 2013;18(8):909–15.
107. 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.
108. Sewell RA, Schnakenberg A, Elander J, Radhakrishnan R, Williams A, Skosnik PD, et al. Acute effects of THC on time perception in frequent and infrequent cannabis users. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;226(2):401–13.
109. Arsalan A, Iqbal Z, Tariq M, Ayonrinde O, Vincent JB, Ayub M. Association of smoked cannabis with treatment resistance in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2019;278:242–7.
110. Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P. Prognosis of schizophrenia in persons with and without a history of cannabis use. *Psychol Med.* 2014;44(12):2513–21.
111. Course of cannabis use and clinical outcome in patients with non-affective psychosis: A 3-year follow-up study. *Psychol Med.* 2015;45(9):1977–88.

112. Menendez-Miranda I, Garcia-Alvarez L, Garcia-Portilla MP, Gonzalez-Blanco L, Saiz PA, et al. History of Lifetime Cannabis Use Is Associated with Better Cognition and Worse Real-World Functioning in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Eur Addict Res.* 2019;25(3):111–8.
113. Hutojac Lj, suradnici. *Psihijatrija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
114. Takeuchi H. Optimal Antipsychotic Dose and Dosing Interval in the Treatment of Schizophrenia. *Psychiatria et neurologia Japonica.* 2015;117:562–7.
115. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(9):913–20.
116. List of Atypical Antipsychotics + Uses, Types & Side Effects - Drugs.com [Internet]. [cited 2020 Jan 18]. Available from: <https://www.drugs.com/drug-class/atypical-antipsychotics.html>.
117. Berk M, Brook S, Trandafir AI. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 1999;14(3):177–80.
118. Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC. Risperidone: Clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 1992;28(2):213–8.
119. Berk, S Brook, F Nur M. Risperidone compared to haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: A double blind randomized controlled trial. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2000;4(2):139–42.

120. Perera T, Webler R. Cannabis-induced psychosis and an antipsychotic-induced seizure: A case report. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*. 2017;19(1).
121. Leweke FM, Emrich HM. Carbamazepine as an adjunct in the treatment of schizophrenia-like psychosis related to cannabis abuse. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14(1):37–9.
122. De Haan L, Linszen DH, Lenior ME, De Win ED, Gorsira R. Duration of untreated psychosis and outcome of schizophrenia: Delay in intensive psychosocial treatment versus delay in treatment with antipsychotic medication. *Schizophr Bull*. 2003;29(2):341–8.
123. Bonsack C, Gibellini Manetti S, Favrod J, Besson J, Bovet P, et al. Motivational intervention to reduce cannabis use in young people with psychosis: A randomized controlled trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2011;80:287–97.

10 ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Vinkovcima, 10. studenog 1995. godine. Prvi razred osnovne škole pohađala sam u Osnovnoj školi Vladimira Nazora u Vinkovcima. Osnovnoškolsku naobrazbu završila sam u Osnovnoj školi Zrinskih Nuštar. Opći smjer Gimnazije Matija Antun Reljković u Vinkovcima završila sam 2014. godine. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam u Akademskoj godini 2014./2015. Na četvrtoj godini fakulteta bila sam demonstrator na Katedri za patofiziologiju. Iste godine počela sam znanstveni rad, zajedno s Kim Kasom, pod mentorstvom dr.sc.Ivana Kruljca na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“ u KBC Sestre milosrdnice, koji je još u izradi.