

العلاقة السببية بين الحشيش والذهان

نورا العسالي، أديب العسالي

Causal Relationship between Cannabis and Psychosis

Norah Essali, Adib Essali

الملخص

لوحظ منذ وقت طويل وجود ترافق بين تعاطي الحشيش وبين الإصابة باضطراب نفسي ذهاني، ولكن لم يمكن بعد الانتقال من ملاحظة الترافق إلى الحكم على وجود علاقة سببية. تتضمن هذه الورقة محاولة للتوصل إلى هذا الحكم عن طريق تطبيق "معايير برادفورد هيل" لتأكيد العلاقة السببية بين سبب مفترض وبين تأثير ملاحظ. وهذه المعايير التسعة هي: (1) قوة الترافق؛ (2) ثبات الترافق الملاحظ؛ (3) نوعية الترافق؛ (4) التتالي زمنياً؛ (5) التدرج، أو علاقة جرعة-استجابة؛ (6) المعقولية؛ (7) التناغم؛ (8) التجريب؛ (9) تشبيه الترافق الملاحظ لتأثيرات مماثلة.

تنطبق معظم هذه المعايير على علاقة تعاطي الحشيش بحدوث الذهان وإن كانت الآلية البيولوجية لهذه العلاقة مازالت بحاجة لتوضيح، فالبحوث الصحية في هذا المجال مازالت في مراحل مبكرة.

تضارب المصالح: لا يوجد

الكلمات المفتاحية: الذهان، الفصام، اضطراب نفسي، الحشيش، ماريجوانا

المقدمة

واجه الأطباء والعلماء على مر العصور صعوبات مماثلة في إثبات أو نفي علاقة سببية بين ظواهر يلاحظ حدوثها بشكل متزامن، ولعل أشهر مثال على ذلك هو الترافق الذي لوحظ في بدايات القرن الماضي بين تدخين التبغ والإصابة بسرطان الرئة، مما دفع بالسفير أوستن برادفورد هيل في خطاب افتتاح قسم الطب المهني في الجمعية الطبية الملكية عام 1965 إلى طرح أسس يمكن اعتمادها للتغلب على هذه الصعوبة². صارت هذه الأسس تعرف باسم "معايير برادفورد هيل" وهي تسعة مبادئ استخدمت بشكل واسع في بحوث الصحة العامة لتأكيد العلاقة السببية بين سبب مفترض وبين تأثير ملاحظ. وهذه المعايير التسعة هي:

1. قوة الترافق، فكلما كان الترافق (أو حجم التأثير) أكبر كلما ازداد احتمال أن تكون العلاقة سببية.
2. ثبات الترافق الملاحظ.
3. نوعية الترافق
4. التتالي زمنياً، فالسبب يأتي قبل النتيجة.
5. التدرج، أو علاقة جرعة-استجابة، فكلما قوي السبب كبرت النتيجة.
6. المعقولية، أي وجود آلية بيولوجية تربط بين السبب والنتيجة.
7. التناغم بين الآلية البيولوجية المفترضة والموجودات الويائية والمخبرية المتوفرة.
8. تجريب تغيير قوة السبب وملاحظة تأثير حجم النتيجة، مثل ملاحظة تراجع حدوث المرض عقب تطبيق إجراءات وقائية.
9. تشبيه الترافق الملاحظ لتأثيرات مماثلة.

لوحظ منذ وقت طويل وجود ترافق بين تعاطي الحشيش وبين الإصابة باضطراب نفسي ذهاني، ولكن مازال الجدل دائراً حول طبيعة هذا الترافق، مما أدى إلى وضع العديد من الفرضيات التي تم تلخيصها كما يلي:¹

1. تنجم الإصابة بالذهان عن أسباب تؤدي أيضاً إلى تعاطي الحشيش.
2. يسبب الحشيش ذهناً لم يكن ليحدث لو لم يتم تعاطي الحشيش.
3. يثير الحشيش ذهناً عند أشخاص مؤهون للإصابة باضطراب ذهاني.
4. يؤدي تعاطي الحشيش إلى تقادم أو إزمان اضطراب ذهاني موجود سابقاً.
5. يستخدم الناس المصابون باضطراب ذهاني الحشيش أكثر من الناس غير المصابين بذهان.

نشرت مراجعات عديدة للبراهين الداعمة لكل من هذه الفرضيات ولكن لم يتم التوصل بعد لقرار موحد، مما يثير تساؤلاً حول ما إذا كانت المعارف المتوفرة حالياً كافية لمناقشة هذه الفرضيات بشكل مقنع. فالأدب الطبي العالمي غني بدراسات توثق الترافق بين تعاطي الحشيش وبين الإصابة بالذهان، ولكن تكمن الصعوبة في الانتقال من ملاحظة الترافق إلى الحكم على وجود علاقة سببية، وتزداد هذه الصعوبة تعقيداً بوجود احتمال أن يكون تأثير الحشيش أجلاً أو غير مباشر.

معايير برادفورد هيل

ندين التي بدأت قبل حوالي 40 سنة وتابعت بشكل لصيق حياة وصحة 1037 طفل ولدوا في العامين 1972 و1973 ومازال 981 منهم متابعين بهذه الدراسة التي بينت ارتفاع خطر حدوث الذهان عقب تعاطي الحشيش بعمر مبكر، فقد ارتفع خطر الإصابة بالفصام بمعدل 10.3% عند الذين تعاطوا الحشيش بكثافة قبل عمر 18 سنة، وارتفع هذا الخطر بمعدل 4.7% عند الذين تعاطوا الحشيش بكثافة بعد عمر 18 سنة.⁸

تتماشى هذه المعدلات مع نتائج دراسات أخرى استقصت تأثير التعرض للحشيش أثناء المراهقة على خطر الإصابة بالفصام وغيره من الذهان، فقد تبين أن تعاطي الحشيش بين عمر 15 و18 سنة يترافق بزيادة حدوث أعراض الفصام بعمر 26 سنة⁹. كما بينت دراسة ألمانية استهلاكية أن تعاطي الحشيش أثناء المراهقة تزيد حدوث واستمرار ذهان تحت سريري في حشد من 1923 شخص. اشتمل في الدراسة أشخاص لم يسبق لهم معاناة أعراض ذهانية ولم يسبق لهم تعاطي الحشيش وتمت متابعتهم لمدة عشر سنوات فتبين أن تعاطي الحشيش خلال أول 3.5 سنة من الدراسة قد رفع خطر وقوع الأعراض الذهانية خلال السنوات الخمس التالية بمعدل 31% مقارنة بمعدل 20% عند الذين لم يتعاطوا الحشيش.¹⁰

5. التدرج وعلاقة الجرعة-الاستجابة

هناك دراسات تبين أن زيادة تعاطي الحشيش تزيد معدل وقوع الذهان، ففي دراسة المجندين السويديين التي ذكرت أعلاه، ترافق تدخين الحشيش مرة واحدة على الأقل بمضاعفة احتمال الإصابة بالفصام، بينما ترافق تعاطي الحشيش بشكل مكثف، أي أكثر من خمسين مرة، بمضاعفة خطر الإصابة بالفصام ست مرات مقارنة بالذين لم يتعاطوا الحشيش.³

اتاح تطوير الحشيش المقوي الذي يحتوي على تركيز مرتفع من المادة الفعالة (Δ9-THC tetrahydrocannabinol) (89) فرصة لدراسة تدرج الجرعة عند 280 شخصاً من المصابين بنوبة ذهانية أولى ومقارنتهم بما مجموعه 174 من الأصحاء كشاهد¹¹. لم يكن هناك فرق بين الحالات والشاهد من حيث سوابق تعاطي الحشيش أو العمر عند أول تعاطي، ولكن كان احتمال التعاطي يومياً واحتمال التعاطي لأكثر من خمس سنوات أعلى عند المصابين بالذهان. وبينت نتائج الذين تعاطوا الحشيش في المجموعتين أن 78% من المصابين بالذهان قد تعاطوا الحشيش المقوي، بينما تعاطاه في مجموعة الشاهد 37%. هناك دعم لعلاقة جرعة-استجابة للعلاقة بين تعاطي الحشيش والإصابة بالذهان يشتق من ملاحظة أن المصابين بنوبة ذهانية أولى قد تعاطوا الحشيش المقوي لفترة أطول وبتواتر أعلى مما كان عليه الحال في مجموعة الأصحاء الشاهد.

قدم مشروع الشبكة الأوروبية المذكور أعلاه⁶ نتائج مماثلة، حيث زاد تعاطي الحشيش يومياً خطر الإصابة بالذهان ثلاثة أضعاف مقارنة بغير المتعاطين، بينما زاد تعاطي الحشيش المقوي يومياً خطر الإصابة بالذهان خمسة أضعاف مقارنة بغير المتعاطين.

6. المعقولة

مازال البحث عن آلية بيولوجية تربط بين تعاطي الحشيش وحدث الذهان في مرحله المبكرة، ولكن حصل بعض التقدم في التعرف على مستقبلات الكانابينويد في الدماغ وفي التفاعلات الكيميائية التي يجرها Δ9-THC وتساهم في تأثيراته النفسية والجسدية، فقد تشتمل آليات إحداث الحشيش لأعراض ذهانية عابرة على تعديل فعالية النواقل العصبية دوبامين وغابا وغلوتامات¹². حيث يسبب الحشيش أثناء

تستخدم هذه الورقة معايير برادفور هيل لاستقصاء ما إذا كان حدوث الاضطراب الذهاني يتأثر بتغير معدلات تعاطي الحشيش، ولتقدير ما إذا كانت السببية تفسر الترافق الملاحظ بين تعاطي الحشيش وحدث الذهان.

1. قوة الترافق

تمت ملاحظة ترافق بين درجة تعاطي الحشيش وبين الإصابة بالفصام خلال متابعة استمرت 15 سنة لحشد مؤلف من 45570 من المجندين السويديين، حيث كان احتمال الإصابة بالفصام عند من تعاطي الحشيش أكثر من مرتين أعلى بكثير من ضعف احتمال حدوث الفصام عند من لم يسبق له تعاطي الحشيش³. وقد تم تأكيد هذه الملاحظة بنتائج دراسات متابعة قدمت برهاناً قوياً بما يكفي للتخدير من أن الحشيش يزيد خطر حدوث الاضطرابات الذهانية⁴ وقد تقيّم ناقد للبراهين المتوفرة مقدار هذه الزيادة بأنها تضاعف خطر الإصابة بالذهان.⁵

تمت دراسة هذا الترافق في مشروع الشبكة الأوروبية لدراسة تأثير البيئة والوراثة على وقوع الذهان في 17 منطقة موزعة بين إنكلترا وفرنسا وهولندا وإيطاليا وإسبانيا والبرازيل، حيث تمت بين العامين 2010 و2015 مقارنة 901 مريضاً بنوبة ذهانية أولى مع 1237 شخص شاهد، فكانت أرجحية الإصابة بالذهان عند الذين تعاطوا الحشيش يوماً ثلاثاً أضعاف مثلتها عند الذين لم يسبق لهم تعاطي الحشيش إطلاقاً، وارتفعت النسبة إلى خمسة أضعاف عند الذين تعاطي الحشيش المقوي.⁶

2. ثبات الترافق بين تعاطي الحشيش وحدث الذهان

تمت ملاحظة الترافق بين تعاطي الحشيش وحدث الذهان في دراسات عديدة أجريت في دول مختلفة على عينات متنوعة من الناس، كما ذكر في الفقرة السابقة وكما سيرد في الفقرات التالية.

3. نوعية الترافق بين تعاطي الحشيش وبين حدوث الذهان

هناك بيانات على أن الأشخاص الأصغر عمراً هم الأكثر تعرضاً للإصابة بالذهان عقب تعاطي الحشيش، ويزداد احتمال الإصابة بالذهان عند وجود الفصام أو غيره من الاضطرابات الذهانية عند أحد الأبوين أو الأخوة، حيث يبلغ احتمال إصابة الشباب بالذهان 7 بالألف إن كانت العائلة خالية من الاضطرابات الذهانية، ويتضاعف هذا الاحتمال إلى 14 بالألف عند الشباب الذين يتعاطون الحشيش بانتظام. أما عند وجود فصام أو غيره من الاضطرابات الذهانية في العائلة فيكون احتمال إصابة الشباب باضطراب ذهاني حوالي واحد بال عشرة ويتضاعف الاحتمال إلى واحد بالخمسة عند من يتعاطي منهم الحشيش بانتظام.⁷

هذا من حيث التأثير النوعي على الأعمار الأصغر لاسيما عند وجود سوابق عائلية للفصام أو لغيره من الاضطرابات الذهانية، أما نوعية تأثير الحشيش مقارنة بغيره من العقاقير الفعالية نفسياً فقد تمت دراستها بتحليل بعدي منهجي هدف إلى استقصاء مدى تأثير الحشيش والكحول وغيرهما من العقاقير الفعالة نفسياً على حدوث الذهان. اشتمل هذا التحليل على 83 دراسة وبينت نتائجها أن الذهان يظهر مبكراً حوالي ثلاث سنوات عند متعاطي الحشيش، وقدمت نوعية هذا التأثير برهاناً على أن الحشيش قد يلعب دوراً مسبباً للذهان عند بعض المرضى.⁷

4. تتالي تعاطي الحشيش ثم حدوث الذهان

تتراكم براهين على أن تعاطي الحشيش في سن المراهقة يزيد خطر إصابة المراهق بالذهان، ولعل أقوى هذه البراهين هو المشتق من دراسة

اضطرابات ذهانية عن طريق امتناع الشباب عن تعاطي الحشيش، فقد يؤدي إلغاء تعاطي الحشيش إلى خفض حدوث الفصام بمعدل 8%⁵، وقد تم الحصول على نتائج مماثلة من مشروع الشبكة الأوروبية المذكور أعلاه⁶ الذي بين أن التخلص من الحشيش المقوى قد بقي من 12.2% من نوب الذهان الأولى في 11 منطقة اشتملها المشروع، ويرتفع معدل الوقاية في لندن إلى 30.3% وفي أمستردام إلى 50.3%.

9. التشبيه

يمكن تشبيه تأثير الحشيش على الذهان بتأثيره على الوظائف العقلية المعرفية والمزاجية، فزيادة تعاطي الحشيش تترافق بتدهور الأداء المعرفي لاسيما عند الشباب، وقد ثبت ذلك بمراجعة لتسع وستين دراسة مقطعية على 2152 متعاط للحشيش. أظهرت هذه الدراسة تدهوراً بسيطاً في الأداء المعرفي عقب التعاطي المتكرر أو الشديد¹⁷. وبينت دراسة أخرى أن تعاطي الحشيش بكثرة قد يسبب ذهاناً سريع الزوال يمتاز بمظاهر تحت هوسية رغم أنه يظهر كمرض شبيه بالفصام¹⁸. فقد تم في هذه الدراسة تقييم الحالة العقلية لعشرين رجلاً كان بولهم محتويًا على تراكيز مرتفعة لمشتقات الحشيش وتمت مقارنتهم مع عشرين شاهد لم يستخدم الحشيش. أظهرت مجموعة المتعاطين أعراضاً تحت هوسية وهياجاً أكثر من مجموعة الشاهد، بينما كانت أقل إظهاراً لتسطح المزاج والاهلاس السمية واضطراب التفكير.

أخيراً، هناك خلاف حول ما إذا كان تشخيص "ذهان مثار بالحشيش" حالة سريرية مستقلة أم بادرة مبكرة للفصام، فتعاطي الحشيش يزيد احتمال الإصابة بالفصام ويجعله يظهر في عمر مبكر، ومراجعة البراهين المتوفرة لا تقدم دعماً كافياً لتشخيص "ذهان مثار بالحشيش" مستقل¹⁹. لذلك فقد يعتبر الحشيش عامل خطر بيئي تزيد احتمال الإصابة بالاضطرابات الذهانية.

التعاطي الحاد ازدياد تصنيع وإفراز الدوبامين، مع تثبيط إعادة قبطة، بشكل يشبه تأثير تعاطي المنبهات، فتشاهد عن المتعاطين زيادة مستقبلات الدوبامين خارج الجملة العصبية. أما التعاطي المزمن فيترافق بانخفاض تصنيع الدوبامين، ويؤدي تصنيع الدوبامين في السترياتوم علاقة عكسية مع تعاطي الحشيش¹³.

ولكن، يجب تذكر أن تعاطي الحشيش لا يسبب ذهاناً عند كل المتعاطين، بل فقط عند ثلثهم بينما يصاب بالذهان 20% من غير المتعاطين¹¹. يوحي ذلك بأن تعاطي الحشيش هو "سبب جزئي" يتفاعل مع "أسباب جزئية" أخرى لإحداث الفصام أو الذهان¹⁴. وبذلك فإن الفصام هو ناتج تفاعل عدد من الأسباب الجزئية مثل الجينات والمخاطر البيئية المبكرة التي تؤثر سلباً في مراحل التطور اللاحقة، ويمكن لتعاطي الحشيش زيادة خطر الإصابة بالفصام ثلاثة أضعاف¹⁵. تتلقى هذه النظرة دعماً من ملاحظة أن كثير من الجينات المرتبطة باستقلاب الدوبامين قد تسبب ارتفاعاً مهماً في حدوث الذهان المرتبط بالحشيش¹⁶.

7. التناغم

لا توجد حتى الآن آلية مؤكدة لكيفية تسبب الحشيش للذهان، ولكن المعلومات المتوفرة لا تتناقض مع افتراض أن الحشيش قد يسبب الذهان، فهناك مستقبلات غزيرة لمشتقات الحشيش في دماغ الإنسان ولها وظائف عليا مثل الانتباه والذاكرة والتعلم والتخطيط، إضافة إلى الألم والنوم والشهية للطعام. لذلك فإن إغراق الدماغ بمشتقات الحشيش قد يخل بالتوازن الطبيعي لهذه المشتقات في الدماغ مما قد يسبب أعراضاً شبيهة بأعراض الفصام.

8. التجريب

هناك تجارب تحدث عفواً وتبين مثلاً أن تعاطي الحشيش يسرع الإصابة بالذهان بمقدار ثلاث سنوات⁷. وبالعكس فإنه يمكن توقي حدوث

References

1. Degenhardt L, Hall W. Cannabis and psychosis. *Curr Psychiatry Rep.* 2002;4:191-196.
2. Hill, Austin Bradford. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine.* 1965;58(5):295-300.
3. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *The Lancet.* 1987;26;2(8574):1483-6.
4. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association Between Cannabis and Psychosis: Epidemiologic Evidence. *Biol Psychiatry.* 2016;79(7):549-556.
5. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry.* 2004;184:110-117.
6. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, et al. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study www.thelancet.com/psychiatry. 2019;6:427.
7. Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O. Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(6):555-61. DOI:10.1001/archgenpsychiatry.2011.5
8. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt T E et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study *BMJ* 2002; 325;1212 doi:10.1136/bmj.325.7374.1212
9. Harkany T, Keimpema E, Barabás K, Mulder J. Endocannabinoid functions controlling neuronal specification during brain development. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;286(1-2 Suppl 1):S84-90.

10. Kuepper R, van Os J, Lieb R, Wittchen H, Höfler M, Henquet C. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10-year follow-up cohort study. *BMJ*. 2011;342:d738.
11. Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, et al. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009; 195(6):488-491.
12. D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259:413-431.
13. Bloomfield MA, Morgan CJ, Egerton A, et al. Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. *Biol Psychiatry*. 2014;75:470-478.
14. Malik AR, D'Souza DC. Gone to pot: The association between cannabis and psychosis. *Psychiatric Times*. 2006;23.
15. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: A longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*. 2002;156:319-27.
16. Henquet C, Rosa A, Delespaul P, et al. COMT Val158Met moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119:156-160.
17. J. Cobb Scott, Samantha T. Slomiak, Jason D. Jones, et al. Association of Cannabis with Cognitive Functioning in Adolescents and Young Adults. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(6):585-595.
18. Rottanburg D, Ben-Arie O, Robins A, Teggin A, Elk R. Cannabis-associated psychosis with hypomanic features. *The Lancet* 1982; 320(8312): 1364-1366.
19. Thornicroft G. Cannabis and Psychosis: Is there Epidemiological Evidence for an Association? *Br J Psychiatry*. 1990;157:25-33.

Abstract

The association between cannabis use and psychosis has long been recognized, and there has been considerable debate about the reasons for this association. Similar debate occurred decades ago about the association of tobacco smoking and lung cancer. Sir Austin Bradford Hill, back in 1965, proposed that the following aspects of the association should be considered when assessing the likelihood of causation as an interpretation of the observed association: (1) Strength of the association; (2) Consistency of the observed association; (3) Specificity of the association; (4) Temporality; (5) Gradient (dose-response relationship); (6) Plausibility; (7) Coherence; (8) Experiment; and (9) Analogy.

This paper aims to apply these criteria to the observed association between cannabis use and psychosis. There is evidence to support a causal relationship although the biological mechanism linking cannabis use to psychosis is still not clearly understood. Relevant research remains in the early stages.

Corresponding author

Dr Norah Essali, Addiction Psychiatry Fellow, University of Washington - Seattle USA

Authors

Dr Norah Essali, Addiction Psychiatry Fellow, University of Washington - Seattle USA

Dr Adib Essali, Consultant Psychiatrist, Counties Manukau Health; Honorary Senior Lecturer, Auckland University - Auckland, New Zealand