

علاقة الاضطراب الفصامي بالقلب الهندي: مراجعة عامة

Tom Stoelers¹, Roy Nicolás Álvarez-Garrido¹, Raúl Navas-Rutete², Elena Rosado-Gutiérrez², Cristina De-Luis-Pareja³, Natalia Astasio-García³

¹ طالب طب في السنة الدراسية الخامسة في جامعة غرناطة
² طالب/ة طب في السنة الدراسية الثالثة في جامعة غرناطة
³ طالبة طب في السنة الدراسية الثانية في جامعة غرناطة

ترجم هذه المقالة:

Azman Al-khattat-Rodríguez⁴, Alba Grandal-Galeote⁴, Chayma Atouilaa-Belaouina⁴, Ilham El-Haddouti-Ait-Haddou⁴, Nur Nabhan-Khlaili⁴, Ola Qamhiyeh-Halboni⁴

⁴ طالبة الترجمة التحريرية والشفوية بجامعة غرناطة

ملخص

مقدمة: الفصام اضطراب نفسي قد تكون له علاقة بتعاطي القلب الهندي. **العامل المسبب لمرض الفصام وعلاقته بالقلب الهندي:** تؤثر على هذه العلاقة عوامل بيولوجية وبيئية. تتميز الفيزيولوجيا المرضية للفصام بتغيرات الفسيولوجي والتشريحي في الجهاز العصبي المركزي. ويسبب القلب تغيرات في الجهاز العصبي المركزي والجهاز المناعي وفي أنسجة حيوية أخرى. **العوامل المؤثرة في علاقة الكانابينويدات والفصام:** قد يكون للطفرة في الجين الذي يشفر النيوريكولين 1 صلة بمفعول المخدر للكانابينويدات وحدوث نوبات من القلق الشديد الناجم عن التوتر، مسببا بذلك عامل خطورة محتمل. وقد تشكل التجارب الحياتية السيئة عوامل خطورة أخرى، مثل انقطاع العلاقة العاطفية في مرحلة المراهقة، كما أن الانتماء إلى عائلة مفككة أو إلى فئة اجتماعية واقتصادية منخفضة المستوى قد يكون غالبا مسيس الصلة بتعاطي المخدرات. **مناقشة:** تشير الأدلة التي أثبتتها بعض دراسات مجموعات الأتراب إلى أن تعاطي القلب الهندي يزيد من احتمال التعرض لأعراض الاضطرابات الذهنية. بالإضافة إلى ذلك، يلاحظ أن مجموعة المصابين باضطرابات نفسية غير ذهنية ليست مرجعا جيدا لدراسات تعاطي القلب وعلاقته المحتملة بتطور الفصام. أحد مصادر التحيز في هذا النوع من الدراسات قد يكون استخدام استبيانات يجيب عليها الأشخاص المستجوبون بطريقة غير مجهولة ودون إشراف أي طبيب. ومن بين العوامل المربكة التي يجب أخذها بعين الاعتبار عند تحليل العلاقة السببية المحتملة بين مرض الفصام وتعاطي القلب نجد الوضع الاجتماعي والاقتصادي، والحالة النفسية، وجنس الشخص المعني، وسنه وعرقه. **استنتاج:** على الرغم من أن هناك أدلة كافية بأن القلب الهندي قد يسبب ظهور مرض انفصام الشخصية يُقدر أنه لتجنب ظهور حالة واحدة من الاصابة بالفصام يجب معالجة عينة تتكون من 1300 شخص معرضين للإصابة بهذا الاضطراب الناجم عن تعاطي القلب. الاستنتاج المستخلص من هذه المراجعة هو أن هناك علاقة سببية بين تعاطي القلب وتطور انفصام الشخصية أو تفاقمه.

الكلمات المفتاحية: الفصام، القلب الهندي، نيوريكولين 1، التوتر، عامل الخطورة، المراهقة، التجارب الحياتية السيئة.

1. مقدمة

من هذه المراجعة هو دراسة العلاقة السببية المحتملة بين تعاطي القنب الهندي وتشخيص اضطراب الفصام الذي يلي وذلك من خلال قراءة تحليلية للمراجع الموجودة حول الموضوع.

وفقاً للدليل التشخيصي والإحصائي للاضطرابات النفسية (1) الفصام هو اضطراب يجب أن يظهر فيه عرضين أو أكثر من الأعراض التالية، كل واحد من هذه الأعراض يجب أن يظهر خلال مدة كبيرة من الشهر الواحد (أو أقل من الشهر إذا ما تم علاجه بنجاح).

2. العلاقة الإمرضية بين القنب والفصام

2.1. إِمراض الفصام

إِمراض (سبب وتطور) اضطراب الفصام لا يزال غير واضح. إنه مرض معقد ناجم عن التفاعل بين عوامل وراثية وعوامل بيئية.

تم تحديد ذلك بعد العثور على معدل مرض الفصام في توأمي البيضة الواحدة بنسبة تتراوح بين 40 و50٪، بينما في توأمي البيضتين كانت النسبة بين 10 و15٪ فقط (4). بناءً على أعراض وعلامات الفصام، تم وضع الفرضيات العصبية الفسيولوجية التالية حول الفيزيولوجيا المرضية للفصام:

● فرضية الدوبامين: لوحظ أنه في مرضى الفصام يوجد تغير في إفراز الدوبامين، حيث يحدث نشاط مفرط لمادة الدوبامين في الجسم المخطط من الدماغ مصحوب بضعف إفراز الدوبامين في الشرايين الخارجة عن الجسم المخطط (5).

● فرضية الغلوتامات: لوحظ أنه في المرضى الذين يعانون من مرض الفصام، يحدث ضعف في نشاط وظيفة مستقبلات الغلوتامات (NMDA) (6).

● فرضية خلل الأداء في العصبونات البينية: لوحظ أن العصبونات البينية المتواجدة في القشرة أمام الجبهية من الظهران الجانبي لدى المرضى الذين يعانون من مرض الفصام أقل نشاطاً. على وجه التحديد، تتأثر العصبونات البينية التي تفرز مادة بروتين بربلومين. هذه العصبونات توقف عمل الخلايا العصبية الهرمية (7).

كما تم العثور على شذوذ شكلية في مرضى الفصام: الحجم الدماغى، وخاصة انخفاض حجم الحصين، وزيادة حجم البطين (8).

هذه الأعراض هي: أوهام، هلوسة، كلام غير منتظم، وتصرف غير منتظم أو جامودي و/أو أعراض سلبية أخرى. ويجب أن يظهر واحد من الأعراض الثلاثة الأوائى على الأقل. لتشخيص الفصام يجب أن تستمر الأعراض لمدة 6 شهور على الأقل، ويجب أن تحتوي هذه الفترة على شهر من الأعراض (أو أقل، إذا ما تم علاجه بنجاح، كما ذكرنا سابقاً). بالإضافة إلى ذلك، يسبب هذا المرض انخفاضاً في الأداء في أحد المجالات الحيوية أو أكثر (الشغل، العلاقات الشخصية، إلخ). يقدر انتشاره حالياً بنسبة تتراوح بين 0.3 و0.7٪ على مدى الحياة. وعلى الرغم من ذلك، تم العثور على تباينات في هذه النسبة حسب عوامل مختلفة، كالمجموعة العرقية مثلاً.

الموضوع الآخر الذي سيتم مناقشته في هذه المراجعة هو القنب الهندي، نظراً لزيادة احتمال الإصابة بالاضطراب الذهني بسبب تعاطي هذه المادة. أصبح هذا المخدر على مر التاريخ أكثر شهرة حيث أنه تحول إلى المخدر غير الشرعي الأكثر استهلاكاً في الاتحاد الأوروبي، بل أنّ التقديرات تشير إلى أنّ 16٪ من الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم ما بين 15 و64 سنة قد تعاطوا القنب في مرحلة ما من حياتهم (2). كما يتضح من الجدول 1، نجد أنه منذ عام 1994 هناك زيادة في انتشار تعاطي القنب بين طلاب المدارس الثانوية الإسبانية إلى غاية عام 2004، حيث وصل إلى ذروته (المشار إليها بالأرقام المكتوبة باللون الأحمر في الجدول)، وشرع في الانخفاض بعدها.

ومع ذلك، وبالنظر إلى بيانات الدراسات الاستطلاعية الأخيرة، نلاحظ أن نسبة تعاطي هذا المخدر بدأت ترتفع من جديد؛ بينما يظل عمر بداية التعاطي مستقرّاً إلى حد ما في جميع الاستطلاعات.

نظراً إلى ما سلف تقديمه من معلومات، فإن الهدف

2.2. فيسيولوجيا القنب الهندي

المادة الرئيسية المؤثر على النشاط الذهني في القنب الهندي هي رباعي هيدرو كانابينول-9 (THC). هذه المادة هي ناهض مستقبل الكانابينويد. مستقبل الكانابينويد هو مستقبل مرتبط بالبروتين G، الذي يمنع إنزيم محلقة الأدينيلات وينشط نقل البوتاسيوم. هناك نوعين من المستقبلات: CB1 و CB2.

- CB1: يتواجد في الجهاز العصبي المركزي. يمنع افراز أستيل كولين، وحمض الغلوتامات، حمض غاما-أمينوبيوتيريك (غابا)، ونوراينفرين، ودوبامين والسيروتونين.

- CB2: يتواجد في انسجة الجهاز المناعي، وفي نهاية الأعصاب المحيطية والاسهر. ويشارك في تنظيم الاستجابة المناعية والالتهابية.

رباعي هيدرو كانابينول له تأثيرات نفسية وعصبية بسبب ارتباطه بCB1 والجهاز العصبي المركزي: يؤدي إلى حالة من النشوة في الشخص، ويخفض مستوى القلق والتأهب والتوتر، ويقلل من وقت رد الفعل، كما أنه يزيد سوء الانتباه والتركيز والذاكرة على المدى القصير وكذلك تقييم المخاطر (9). ويسبب أيضا نقصا في النشاط الكوليتي للحصين و يسبب كذلك انخفاض تدفق الدم داخل الحصين (10).

2.3. العلاقة ما بين القنب والفصام

سبق وأن رُصدت حالات دُهان بعد تعاطي جرعات عالية من القنب (11) وكذلك حالات مرضى مصابين بالفصام خاضعين للسيطرة تفاقم دُهانهم بعد تعاطي القنب (12). خلصت دراسة استطلاعية أجريت لـ45570 شخص من السويد إلى أن هناك علاقة بين الجرعة التي يتعاطاها المدمن على استهلاك القنب الهندي واحتمال تشخيص الفصام خلال السنوات الخمسة عشر اللاحقة (10). في الرسم البياني رقم 1 والجدول رقم 2 نلاحظ كيف أن زيادة تعاطي القنب دون استشارة طبية له علاقة بزيادة حالات الفصام بين الأشخاص المشاركين

في الاستطلاع. عند الإصابة بالفصام يحدث خلل في نشاط الدوبامين، والغلوتامات، وحمض الغاما. تسبب مادة THC خلا في نشاط الناقلات العصبية بسبب تأثيرها الناهض في CB1. بالإضافة إلى ذلك، عند الإصابة بالفصام يكون حجم الحصين أصغر، فالقنب يسبب انخفاض تدفق الدم داخل الحصين. نظرا إلى ما سبق من أدلة يبدو أن هناك آليات بيولوجية تربط بين التعرض لـ THC والإصابة بالفصام.

3. العوامل المؤثرة في علاقة القنب الهندي بالفصام

3.1. العوامل الوراثية

النيوروكولين 1 من النوع الرابع هي بروتين مرتبط بتطوير الجهاز العصبي والتخلق الجنيني. هذا البروتين يعزز النمو والتنوع العصبي ويتم الافراز عنه في الحويصلات المشبكية الغلوتاماتية. ويبدأ مفعوله عبر مستقبلات NMDA من خلال افراز وتفعيل الغلوتامات ومستقبلات أخرى مثل الناقل العصبي حمض الغاما. الجين الذي يشفره هو جين نيوريكولين 1 التابع للكروموسوم 8p. تم العثور على النيوروكولين 1 من النوع الرابع في الدماغ فقط، وتم ربط تغيراته بانخفاض مادة الدماغ السنجابية والبيضاء، وبعيوب في هيكل المادة البيضاء وزيادة في الحجم البطيني. في دراسة أجريت لفقران، لوحظ أن الذين يعانون من طفرة في بروتين نيوريكولين 1 لهم حساسية أكبر تجاه المهذئات المخدرة للقنب وقد عانوا من مستويات عالية من القلق الناجم عن التوتر. وتوصلت دراسات أجريت على مناطق كبيرة من الشريط الوراثي (جينوم) لأشخاص من الأفارقة الأمريكيين إلى أن النيوريكولين 1 كان يشبه الجين الحساس للقنب. لم تكن الاختبارات البشرية موحدة في نتائجها فيما يتعلق بعلاقة طفرة في النيوريكولين 1 بالفصام. ومع ذلك، تشير البيانات التي تم الحصول عليها فيما يخص علاقة الطفرات في نيوريكولين 1 بانخفاض تحمل التوتر وحساسية أعلى تجاه مشتقات القنب إلى أنه قد يكون تأثيره تأثير عامل خطورة. ويرجع

تتم الإشارة إلى أن الصلة بين تعاطي القنب وتطور الفصام اللاحق لم تظهر إلا بين الفئات الأكثر شباباً. مقابل هذه النتائج، اقترح الباحثون أن الحالة الاجتماعية والاقتصادية للبلد خلال فترة اجراء البحث هي عنصر يجب مراعاته عند تفسير هذا الارتباط. في معظم بلدان أمريكا اللاتينية، على غرار البلدان ذات الدخل المرتفع، أثبتت الأبحاث الأخيرة حول العلاقة بين الطبقة الاجتماعية والاقتصادية الفردية وظهور اضطرابات عقلية نتائج مخالفة. ومع ذلك، فإنه تم العثور على نسبة أكبر من تعاطي المخدرات غير القانونية مثل الكوكايين والحشيش بين الأشخاص من الفئات الاجتماعية والاقتصادية المنخفضة (17).

4. نقاش

4.1. صحة الدراسات

تعتمد معظم الأعمال التي قمنا بتحليلها على دراسات فوجية ومراجعتها. وتشير عدة دراسات استخدمناها في عملنا هذا إلى أن نتائجها محدودة بسبب اعتمادها على معلومات مرحلة الاستطلاع فقط (10 و 18) أو أن الباحثين اجبروا على استخدام معلومات غير مؤكدة وغير موحدة (19). ويشكل هذا الأمر انحرافاً في المعلومات المعتمدة.

على الرغم من أن التشخيص أُجري باستبيانات موحدة ورسمية، إلا أن الاستبيانات المستخدمة لفحص تعاطي القنب لم تكن على هذا الشكل. الاستبيانات التي أجاب عليها المشاركون بطريقة غير مجهولة ودون إشراف أي طبيب هي مصدر آخر للحفاظ على دقة المعلومات (10 و 20). إضافة إلى ذلك قد يكون هناك انحراف مغفول عنه إذا ما تم التغاضي عن نسبة التعاطي بين السكان غير المصابين باضطرابات نفسية.

في دراسة Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999 (21) المجموعة المرجعية كانت متكونة من أفراد مصابين بأمراض نفسية وليست اعتلالات ذهنية، لذلك فإن العينة قد لا تمثل عموم السكان فيما يخص تعاطي القنب الهندي. توجد تكهنات بأن هذا التعاطي قد تم

ذلك إلى أن الأشخاص الذين يعانون من مرض الفصام لديهم معدل أعلى من أحداث حيوية سلبية ونسبة أعلى من تعاطي المخدرات (التبغ والكحول والقنب وغيرها)، سواء في ما يعنيههم بحد ذاتهم أو في ما يتعلق بأقاربهم (13).

3.2. العمر والنوع الجنسي

تم العثور على صلة بين الأشخاص الذين بدأوا في تعاطي القنب الهندي في سن مبكر وتطور الاضطرابات العقلية اللاحقة كالفصام أو غيرها. ومع ذلك، في مجموعات من المرضى الذين بدأوا التعاطي في سن أكبر، لم يتم العثور على هذه الصلة (13). أما في ما يخص الفرق بين النساء والرجال، فالدراسات التي أجريت على مجموعات من المراهقين عاشوا أحداث حيوية مؤلمة، خلصت إلى أن نساء الاختبار أكثر تأثراً من الرجال بعامل التوتر. قد تكون هذه المعلومة مربكة عند مراقبة العلاقة بين الأحداث المؤلمة واستهلاك مواد مثل التبغ أو تعاطي المخدرات، حيث لم يتم العثور على فرق كبير بين الجنسين (14، 15).

3.3. أحداث حيوية مؤلمة

يميل الأشخاص الذين عانوا من مشاكل في حياتهم بشكل أكبر إلى تعاطي المخدرات، بدءاً من سن أصغر وبنسبة أعلى من الإصابة بالفصام بعد بلوغ سن الرشد (13). المقالة التي نشرتها Low et al (16)، والتي تهدف إلى ربط التوتر في الحياة اليومية بحالات الصحة العقلية وتعاطي المخدرات بين فئة المراهقين، خلصت إلى أن هناك إحصائيات تؤكد العلاقة بين التوتر الناجم عن الانفصال العاطفي وثنائية الصحة العقلية العامة وتعاطي المخدرات (باستثناء المخدرات غير القانونية). كما أنه ظهر ارتباط وثيق بين التوتر الناجم عن الانتماء إلى عائلة مفككة ووجود أعراض الاكتئاب وتعاطي الحشيش (الماريجوانا) والتبغ.

3.4. الوضع الاجتماعي الاقتصادي

في المقال الأول للباحثين Mariliis Vaht et al (13)

بشكل اعتيادي احتمال الإصابة باضطرابات نفسية، خصوصاً بين أولئك الأشخاص الذين لديهم سوابق شخصية وعائلية أو الذين شرعوا في التعاطي في سن المراهقة. وتجدر الإشارة إلى أن بالرغم من تزايد تعاطي القنب على مدى العقدين الماضيين، فإن حالات الفصام ظلت مستقرة (19).

5. الاستنتاج

في الوقت الحاضر تمت دراسة دور القنب الهندي في اضطراب الفصام على نطاق واسع، أساساً عبر الدراسات الفوجية أو عبر الدراسات الطولية على النحو المبين في الجدول 3 (26). وفي ظل الجدل الحالي حول موضوع تشريع تعاطي القنب، تجدر الإشارة إلى صلته باضطرابات انفصام الشخصية. وبالرغم من أن هناك أدلة كافية تؤكد أن للقنب علاقة بالآليات المسببة للفصام، إلا أن حسب تعليق (22) Grant S، يُقدر أنه لتجنب ظهور حالة واحدة من الإصابة بالفصام يجب معالجة مجموعة تتكون من 1300 رجل ما بين 20 و24 عاماً معرضين لتعاطي القنب بشكل اعتيادي. ختاماً يمكننا أن نؤكد أن هناك علاقة بين تعاطي القنب وتطور الاضطراب الفصامي أو تفاقمه.

تضارب المصالح

يعلن مؤلفو هذا البحث عدم وجود تضارب في المصالح عند إعداد هذه المقالة.

المراجع

1. Carpenter Jr WT et al. Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En: Kupfer DJ, Regier DA, Narrow WE, Schultz SK, Kuhl EA, Blazer DG. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5. 5th ed. Madrid: Panamericana; 2016. p. 87-122.
2. Bobes J, Bascarán MT, González MP, Sáiz PA. Epidemiología del uso/abuso de cannabis. Adicciones 2000;12:31-40. doi: 10.20882/adicciones.671.
3. Álvarez E, Brime B, Llorens N, Molina M, Sánchez E, Sendino R. Estadísticas 2018 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES), 1994-2016. [Internet]. Madrid: Ministerio de sanidad, consumo y bienestar; 2018. [2018; citado 20 marzo 2019]. Disponible en: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2018_Estadisticas.pdf

التغاضي عنه. المراجعات التي اعتمدنا عليها في هذا العمل تستند إلى دراسات جماعية كبيرة لها تصميم بياني سليم من حيث النموذج البحثي المتبع (24-22).

4.2. العلاقة السببية

الفرضية القائلة بأن القنب الهندي مادة مسببة لمرض الفصام في محل تساؤل حالياً. وقد تم العثور على الكثير من الأدلة العلمية التي تؤيد هذه الفرضية، مشيرة إلى وجود صلة سببية بين القنب والفصام. ومع ذلك يشير بعض الباحثين إلى أن هذه العلاقة الإحصائية قد تعود إلى عوامل مربكة. تشير الدراسات الفوجية الكبيرة إلى أن القنب قد يكون له أثر مزدوج، أي أن تكون له علاقة سببية مباشرة مع تواجد عوامل هشاشة مشتركة.

فيما يخص العوامل المربكة، هناك دراسات ركزت على الجوانب الاجتماعية والاقتصادية والنفسية للسكان، من جهة. ومن جهة أخرى ركزت دراسات مختلفة على متغيرات متعلقة بالفرد مثل النوع الجنسي والأصل العرقي والسن. في كلا الحالتين، رغم أن متغيرات مثل جنس الذكور والسن الشبابي تهيئ للتعاطي المفرط للمخدرات، فإن المتغيرة الأكثر ارتباطاً ولبساً كانت في العديد من الاستطلاعات تشخيص الفصام في مرحلة استقطاب المشاركين في الدراسات. غير أنه بعد تصحيح مدى تأثير هذه المتغيرة ظلت العلاقة السببية بين القنب والفصام عالية.

الآليات البيولوجية للقنب والدوبامين (22)، والنتائج المتعلقة بتعدد أشكال جين النيوريكولين 1 والتعاطي المفرط للمخدرات (13) تدل على آلية بيولوجية محتملة تعزز الفرضية. علاوةً على ذلك قد تم العثور في عدة دراسات على علاقة سببية بين كمية الجرعة ومدى تأثيرها، أي بين القنب وآثاره الذهنية السلبية، كما عُثر على تسلسل زمني بين الاستهلاك السابق للقنب وتطور مرض الفصام (23). من المحتمل أن يؤدي الفصام المبكر إلى زيادة تعاطي القنب (25)، ولكن قد تبين أنه يحدث عكس ذلك تماماً (19).

وفق الدراسة What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use (23) يضاعف استهلاك القنب

- studies. *Lancet*. 2004;363(9421):1579-88. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16200-4.
26. Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry*. 2018 Nov;64(7):690-704. doi: 10.1177/0020764018801690.
 4. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis [sede web]. Feb, 2019, Mar 13, 2019. Uptodate. <https://www.uptodate.com/>
 5. Weinstein JJ, Chohan MO, Slifstein M, Kegeles LS, Moore H, Abi-Dargham A. Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2017;81(1): 31-42. doi:10.1016/j.biopsych.2016.03.2104.
 6. Coyle JT. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*. 2006;26(4-6):365-84. doi: 10.1007/s10571-006-9062-8.
 7. Marín O. Interneuron dysfunction in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(2):107-20. doi: 10.1038/nrn3155.
 8. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 2006;188(6):510-8. doi: 10.1192/bjp.188.6.510.
 9. Sam Wang G. Cannabis (marijuana): Acute intoxication [sede web]. Feb, 2019 Feb 26, 2019. Uptodate. <http://www.uptodate.com/>
 10. Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. *Lancet*. 1987;330(8574):1483-486. doi: 10.1016/B978-0-12-804791-0.00011-2.
 11. Lovell ME, Bruno R, Johnston J. Cognitive, physical, and mental health outcomes between long-term cannabis and tobacco users. *Addict Behav*. 2018;79:178-188. doi: 10.1016/j.addbeh.2017.12.009.
 12. Khokhar JY, Dwiel LL, Henricks AM, Doucette WT, Green AI. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis. *Schizophr Res*. 2018;194:78-85. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.016.
 13. Vaht M, Laas K, Kiive E, Parik J, Veidebaum T, Harro J. A functional neuregulin-1 gene variant and stressful life events: Effect on drug use in a longitudinal population-representative cohort study. *Psychopharmacol*. 2017;31(1): 54-61. doi: 10.1177/0269881116655979.
 14. Booker CL, Unger JB, Azen SP, Baezconde-Garbanati L, Lickel B, Johnson CA. A longitudinal analysis of stressful life events, smoking behaviors, and gender differences in a multicultural sample of adolescents. *Subst Use Misuse*. 2008;43(15):1509-1531. doi: 10.1080/10826080802238009.
 15. Nolen-Hoeksema. Emotion regulation and psychopathology: the role of gender. *Annu. Rev. Clin. Psychol*. 2012; 8:161-87. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032511-143109.
 16. Low NCP, Dugar E, O'Loughlin E et al. Common stressful life events and difficulties are associated with mental health symptoms and substance use in young adolescents. *BMC Psychiatry*. 2012;12(116): 1-10. doi: 10.1186/1471-244X-12-116.
 17. Ortiz-Hernandez L, Lopez-Moreno S, Borges G. Desigualdad socioeconómica y salud mental: revisión de la literatura latinoamericana. *Cad. Saúde Pública*. 2007;23(6):1255-1272. doi: 10.1590/S0102-311X2007000600002.
 18. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ*. 2002;325(23):1195-1212. doi: 10.1136/bmj.325.7374.1199.
 19. Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Kirkbride J, Jones PB. Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales. *Addiction*. 2007;102(4):597-606. doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01710.x.
 20. Benson G, Holmberg MB. Validity of questionnaires in population studies on drug. *Acta Psychiatr Scand*. 1985.71(1):9-18. doi: 10.1111/j.1600-0447.1985.tb05045.x.
 21. Boydell J, van Os J, Caspi A et al. Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol Med*. 2006 Oct;36(10):1441-6. doi: 10.1017/S0033291706008440.
 22. Grant S. Cannabis, stimulants and psychosis. Commentary on Gururajan et al. (2012): drugs of abuse and increased risk of psychosis development. *ANZJP Correspondence*. 2012;46(12):1196-7. doi: 10.1177/0004867412459812.
 23. Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction*. 2015;110(1):19-35. doi: 10.1111/add.12703.
 24. Gururajan A, Manning EE, Klug M, van den Buuse M. Drugs of abuse and increased risk of psychosis development. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012;46(12):1120-35. doi: 10.1177/0004867412455232.
 25. Macleod J, Oakes R, Copello A et al. Psychological and social sequelae of cannabis and other illicit drug use by young people: a systematic review of longitudinal, general population

المرفق 1: الجداول

سنة	مرة في	آخر 12 شهرًا	آخر 30 شهر	عمر الاستهلاك
1994	20,9	18,2	12,4	15,1
1996	26,4	23,4	15,7	15,1
1998	29,5	25,7	17,2	15
2000	33,2	28,8	20,8	14,9
2002	37,5	36,6	25,1	14,7
2004	42,7	36,6	25,1	14,7
2006	36,2	29,8	20,1	14,6
2008	35,2	30,5	20,1	14,6
2010	33	26,4	17,2	14,7
2012	33,6	26,6	16,1	14,9
2014	29,1	25,4	18,6	14,8
2016	31,1	26,3	18,3	14,8

الجدول 1: دراسة تطور تعاطي القنب بين الطلاب في إسبانيا بين عامي 1994 و 2016 وكذلك سنة بداية التعاطي

مأخوذ من

Álvarez E, Brime B, Llorens N, Monina M, Sánchez E, Sendico R. Estadísticas 2018 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias en España (ESTUDES), 1994-2016. Madrid: Ministerio de sanidad, consumo y bienestar; 2018. [2018; citado 20 marzo 2019]

متاحة في

http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/ESTUDES_2018_Estadisticas.pdf

استهلاك غير عارضة	رقم	%	حالات الفصام	الخطر النسبي	95% فاصل الثقة
0	41280	(90,6)	197	10	-
1-10	2836	(6,2)	18	13	0,8-2,2
11-50	702	(1,5)	10	30	1,6-5,5
>50	752	(1,7)	21	60	4,0-8,9

الجدول 2: تعاطي القنب والاضطراب الفصامي

مأخوذ من

Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. Lancet. 1987;330(8574):1483-486. doi: 10.1016/B978-0-12-804791-0.00011-2.

المؤلفين	بلد	سنة النشر	مشاركين الخطر النسبي	الخطر النسبي	مدة
Phillips et al.	استراليا	2002	100	N.A.	4 - 1051 يوماً
Weiser et al.	إسرائيل	2002	9724	2.0 (1.3 - 3.1)	4 - 15 سنوات
Verdoux et al.	فرنسا	2003	685	N.A.	N.A.
Degenhardt et al.	استراليا	2003	N.A.	N.A.	N.A.
Buchy et al.	أمريكا الشمالية	2014	170	N.A.	4 سنوات
Valmaggia et al.	انجلترا	2014	182	N.A.	2 سنوات
Camchong et al.	-	2016	55	N.A.	18 شهر

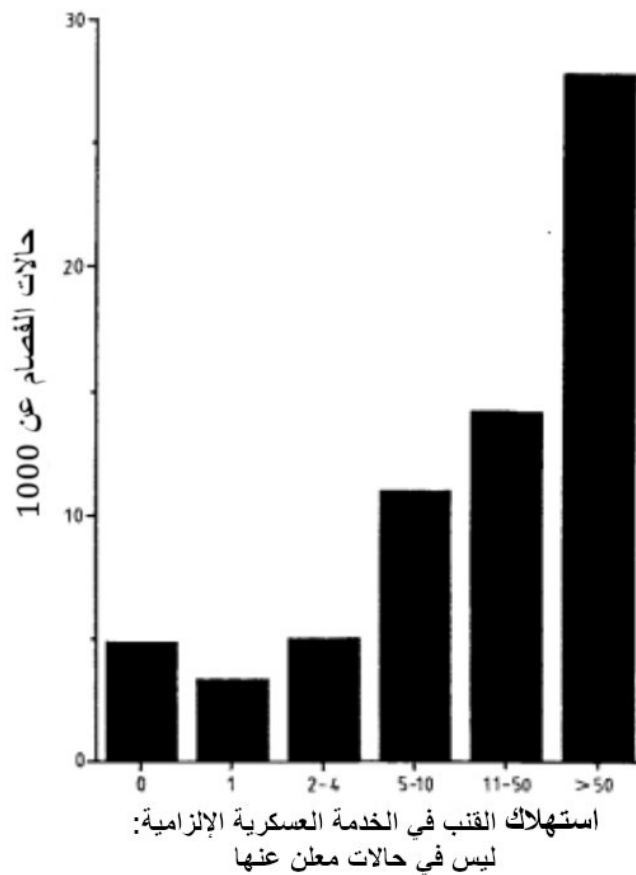
* غير متاحة - N.A.

الجدول 3: دراسات طولية حول دور القنب كعامل خطورة في الإصابة بالاضطراب الفصامي بين مجموعات سكانية معينة

مأخوذ من

Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. Int J Soc Psychiatry. 2018 Nov;64(7):690-704. doi: 10.1177/0020764018801690.

المرفق 2: الرسوم البيانية



الشكل 1: معدلات حالات الفصام بعد مستويات مختلفة من تعاطي القنب في الخدمة العسكرية الإلزامية السويدية. نجد أن في تلك الحالات التي يتجاوز فيها عدد مرات تعاطي القنب خمسين مرة، هناك حالات إصابة بالفصام بين المجندين تفوق 25%

مأخوذ من

Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and Schizophrenia: A Longitudinal Study of Swedish Conscripts. Lancet. 1987;330(8574):1483-486. doi: 10.1016/B978-0-12-804791-0.00011-2.