Nuoruuden päihteiden käyttö ja psykoosiriski Pohjois-Suomen Syntymäkohortissa 1986

6.2.2020

Antti Mustonen, LT

Väitöskirjan julkaisut:

Mustonen, A., Niemelä, S., Nordström, T., Murray, G. K., Mäki, P., Jääskeläinen, E., & Miettunen, J. (2018). Adolescent cannabis use, baseline prodromal symptoms and the risk of psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, *212*(4), 227-233.

Mustonen, A., Ahokas, T., Nordström, T., Murray, G. K., Mäki, P., Jääskeläinen, E., ... & Niemelä, S. (2018). Smokin hot: adolescent smoking and the risk of psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 138(1):5-14*

Mustonen, A., Niemelä, S., McGrath, J. J., Murray, G. K., Nordström, T., Mäki, P., ... & Scott, J. G. (2018). Adolescent inhalant use and psychosis risk–a prospective longitudinal study. *Schizophrenia research*, *201*, 360-366.

Päihteet & psykoosiriski

- Psykoosisairaudet ovat kehityksellisiä sairauksia, jonka patogeneesiin vaikuttaa perimä ja eri aikakausilla vaihtelevat ympäristötekijät
- Aihepiiriä tutkittu paljon, mutta silti vain muutamia pitkittäisjulkaisuja, jossa nuoruuden aikainen oireilua otettu huomioon

Päihteet & psykoosiriski

- Kannabis riskitekijänä psykoosisairauksien osalta tunnetaan hyvin
  - Riski kasvaa käyttömäärän mukaan, riski erit. säännöllisen ja runsaan käytön suhteen kuvattu vakuuttavasti
  - Nuorena aloitettu käyttö
  - Korkea THC / matala CBD – suhteen valmisteet
  - Psykoosialttius, muut ympäristötekijät, itselääkintää, genetiikkaa?
- Tupakointi riskitekijänä tuoreempi tulokas
  - Pitkään ajateltiin että skitsofreniaa sairastavien runsas tupakointi olisi itselääkintää
  - Lancetissa julkaistiin vuonna 2015 Gurillon meta-analyysi, joka nosti tupakoinnin riskitekijänä vahvasti esille
  - Riski kasvaa käyttömäärän mukaan, erit. päivittäinen ja runsas käyttö riskitekijänä kuvattu
  - Nuorena aloitettu käyttö
  - Ympäristötekijät, itselääkintää, genetiikkaa?
- Imppaamisesta / inhalanttien käytöstä ja psykoosiriskistä ei yhtään pitkittäistutkimusta, ja poikkileikkaustutkimuksia vain muutama

Päihteet ja aivot

- Nuoruudessa tapahtuu voimakasta aivojen kehitystä ja muovautumista etenkin prefrontaalikorteksin alueella
  - Kannibinoidit häiritsevät endokannabinoidijärjestelmän toimintaa
  - Tupakan nikotiini häiritsee asetyylikoliniinijärjestelmän toimintaa
  - Liouttimet neurotoksisia ja häiritsevät myös GABA/glutamaatti tasapainoa
- Nuoruus on herkkä aikaikkuna ulkoisille häiriötekijöille
  - Eläintutkimusten perusteella teini-ikään vs. aikuisuuteen ajoittuvalla päihdealtistuksella on erilainen vaikutus aivojen kehitykseen
  - Haitta kehityksen kannalta todennäköisesti suurempi mitä aikaisemmin altistus tulee
- Eläinkokeissa GABA-, glutamaatti-, dopamiinijärjestelmien häiriöitä on kuvattu runsaan nuoruusaikaisen päihdealtistuksen seurauksena
  - Prefrontaalikorteksin projektiot
  - Mesolimbinen järjestelmä

Kannabis ja aivojen kehitys

Tavoite

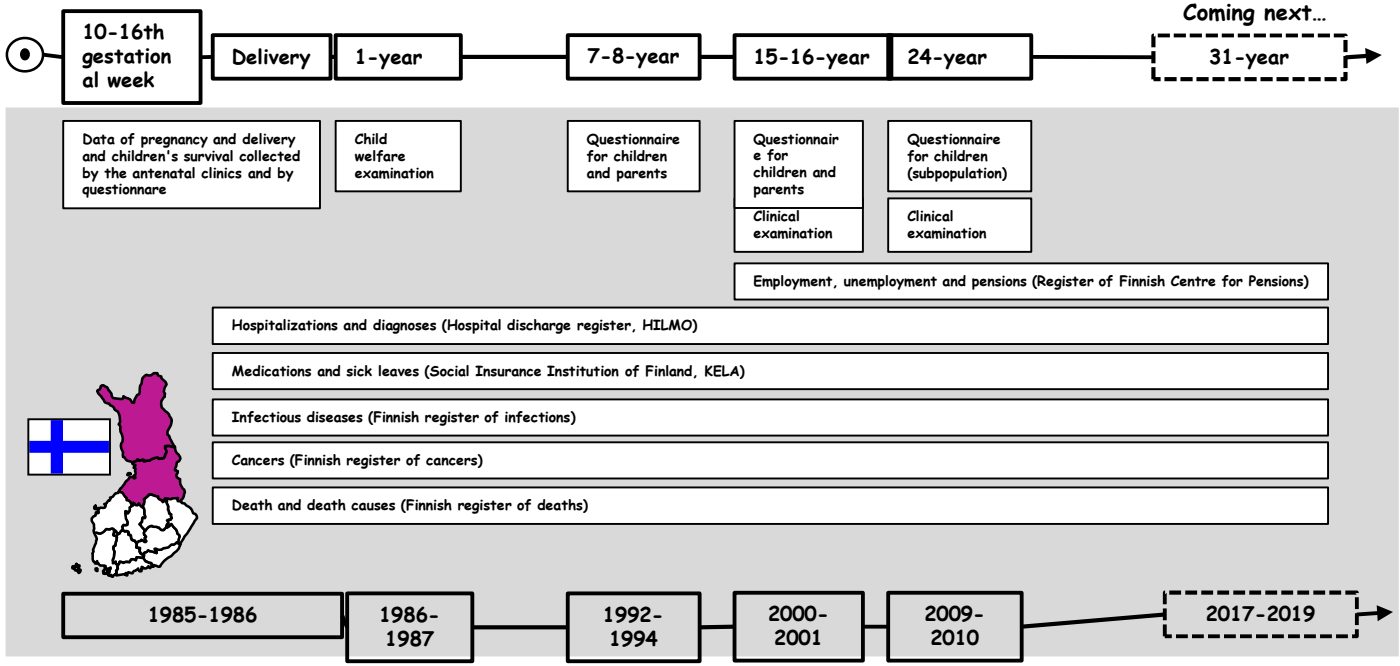
1. Onko nuoruuteen ajoittuva päihteiden käyttö yhteydessä psykoosiriskiin?
   I. Kannabiksen käyttö ja psykoosiriski
   II. Päivittäinen tupakointi ja psykoosiriski
   III. Imppaaminen ja psykoosiriski
2. Mikäli niiden välillä on yhteys niin selittyykö löydös nuoruuden aikaisilla psykoosioireilla tai muilla sekoittavilla tekijöillä?

Metodit

- Pohjois-Suomen Syntymäkohortti 1986
- Otoskoko vaihteli 6058 – 6542 henkilön välillä
- Tieto päihteiden käytöstä ja psykoosioireista kartoitettiin yhdessä mittauspisteessä 15-16 vuoden iässä
- Tieto psykoosiin sairastumisesta saatiin kansallisista rekistereistä 2015 vuoden loppuun saakka (30 vuotiaaksi)
- Cox regression avulla tutkittiin kannabiksen käytön, päivittäisen tupakoinnin, imppaamisen ja psykoosiin sairastumisen välistä yhteyttä

Pohjois-Suomen Syntymäkohortti 1986

9 479 live-born children with expected date of birth 1.7.1985-30.6.1986



Diagnoosit

- Skitsofrenia
- Skitsoaffektiivinen häiriö
- Harhaluuloisuushäiriö
- Kaksisuuntainen mielialahäiriö, psyykoottisia piirteitä
- Vaikea-asteinen masennus, psykoottisia piirteitä
- Lyhytaikainen reaktiivinen psykoosi
- Muu psykoosi (F29 ja muut psykoosidg:t tämän alla)

Päihteiden käyttö

- Seurantatutkimus 15-16-vuotiaana
  - Itseraportointi
  - Kahdella kyselylomakkeella
  - Tupakointi, alkoholin käyttö, imppaaminen, kannabiksen käyttö, muut päihteet (amfetamiini, LSD, opioidit jne.), reseptilääkkeiden käyttö päihtymistarkoituksessa
- Tässä tutkimuksessa käytettiin kysymyksiä:
  - Have you ever used marihuana or hashish? (never, once, 2–4 times, 5 times or more, I use regularly)
  - 1. Do you currently smoke cigarettes daily (at least 1 cigarette/day, no/yes)? 2. How many filtered or unfiltered cigarettes you smoke per day (n). This was categorized into three levels (no daily smoking (ref), 1–9 cigarettes/day and ≥10 cigarettes/day).
  - Have you ever tried or used any of the following substances? - Sniffing thinner, glue, etc. for intoxication (never, once, 2–4 times, 5 times or more, or I use regularly)

Tuloksista

BJPsych | The British Journal of Psychiatry (2018)
Page 1 of 7. doi: 10.1192/bjp.2017.52

Adolescent cannabis use, baseline prodromal symptoms and the risk of psychosis

Antti Mustonen, Solja Niemelä, Tanja Nordström, Graham K. Murray, Pirjo Mäki, Erika Jääskeläinen and Jouko Miettunen

Background

The association between cannabis use and the risk of psychosis has been studied extensively but the temporal order still remains controversial.

Aims

To examine the association between cannabis use in adolescence and the risk of psychosis after adjustment for prodromal symptoms and other potential confounders.

Method

The sample ($n = 6534$) was composed of the prospective general population-based Northern Finland Birth Cohort of 1986. Information on prodromal symptoms of psychosis and cannabis use was collected using questionnaires at age 15–16 years. Participants were followed up for ICD-10 psychotic disorders until age 30 years using nationwide registers.

Results

The risk of psychosis was elevated in individuals who had tried cannabis five times or more (hazard ratio, (HR) = 6.5, 95% CI 3.0–13.9). The association remained statistically significant even when adjusted for prodromal symptoms, other substance use and parental psychosis (HR = 3.0, 95% CI 1.1–8.0).

Conclusions

Adolescent cannabis use is associated with increased risk of psychosis even after adjustment for baseline prodromal symptoms, parental psychosis and other substance use.

Declaration of interest

None.

Copyright and usage

© The Royal College of Psychiatrists 2018.

Adolescent cannabis use, baseline prodromal symptoms and the risk of psychosis

- Using cannabis 5 times or more in adolescence associated with increased risk of any psychotic disorder until the age of 30 after adjustments for psychotic experiences, other substance use (at age 15-16 years) and parental psychosis (**HR = 3.01, 1.14 – 7.98**)
- Dose-reponse effect
- Experiencing psychotic experiences at baseline and having used cannabis was strongly related to psychosis outcome
- When the psychosis diagnoses were analysed separately, diagnoses of psychotic depression (**HR = 9.74, 95% CI 3.83–24.73**) and schizophrenia spectrum disorder (**HR = 11.18, 95% CI 3.16–39.62**) were associated with cannabis use. No statistical significance was reached for schizophrenia, bipolar disorder with psychotic episodes and other psychosis in cannabis users v. controls

Acta Psychiatrica Scandinavica

Acta Psychiatr Scand 2018: 1–10
All rights reserved
DOI: 10.1111/acps.12863

© 2018 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd
ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA

Smokin' hot: adolescent smoking and the risk of psychosis

Mustonen A, Ahokas T, Nordström T, Murray GK, Mäki P, Jääskeläinen E, Heiskala A, Mcgrath JJ, Scott JG, Miettunen J, Niemelä S. Smokin' hot: adolescent tobacco smoking and the risk of psychosis

Objective: Daily smoking has been associated with a greater risk of psychosis. However, we are still lacking studies to adjust for baseline psychotic experiences and other substance use. We examined associations between daily smoking and psychosis risk in a 15-year follow-up while accounting for these covariates in a prospective sample (N = 6081) from the Northern Finland Birth Cohort 1986.
Methods: Self-report questionnaires on psychotic experiences (PROD-screen), tobacco smoking and other substance use were completed when the cohort members were 15–16 years old. Tobacco smoking was categorized into three groups (non-smokers, 1–9 cigarettes and ≥10 cigarettes/day). Psychosis diagnoses were obtained from national registers until the age of 30 years.
Results: Subjects in heaviest smoking category were at increased risk of subsequent psychosis (unadjusted HR = 3.15; 95% CI 1.94–5.13). When adjusted for baseline psychotic experiences the association persisted (HR = 2.87; 1.76–4.68) and remained significant even after adjustments for multiple known risk factors such as cannabis use, frequent alcohol use, other illicit substance use, parental substance abuse, and psychosis. Furthermore, number of smoked cigarettes increased psychosis risk in a dose–response manner (adjusted OR = 1.05; 1.01–1.08).
Conclusion: Heavy tobacco smoking in adolescence was associated with a greater risk for psychosis even after adjustment for confounders.

A. Mustonen[1,2], T. Ahokas[1], T. Nordström[1,2], G. K. Murray[3], P. Mäki[2,4,6,7,8,9,10,11], E. Jääskeläinen[1,2,6], A. Heiskala[1], J. J. Mcgrath[12,13,14], J. G. Scott[13,15,16], J. Miettunen[1,2], S. Niemelä[4,5]

[1]Center for Life Course Health Research, University of Oulu, Oulu, Finland, [2]Medical Research Center Oulu, Oulu University Hospital and University of Oulu, Oulu, Finland, [3]Department of Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, UK, [4]Department of Psychiatry, Research Unit of Clinical Neuroscience, University of Oulu, Oulu, Finland, [5]Department of Psychiatry, Lapland Hospital District, Rovaniemi, Finland, [6]Department of Psychiatry, Oulu University Hospital, the Northern Ostrobothnia Hospital District, Oulu, Finland, [7]Department of Psychiatry, Länsi-Pohja Healthcare District, Tornio, Finland, [8]Department of Psychiatry, the Middle Ostrobothnia Central Hospital, Soite, Kokkola, Finland, [9]Mental Health Services, Joint Municipal Authority of Wellbeing in Raahe District, Raahe, Finland, [10]Mental Health Services, Basic Health Care District of Kallio, Ylivieska, Finland, [11]Department of Psychiatry, Kainuu Central Hospital, Kainuu Social and Healthcare District, Kajaani, Finland, [12]Queensland Brain Institute, The University of Queensland, St Lucia, Qld, Australia, [13]Queensland Centre for Mental Health Research, The Park Centre for Mental Health, Wacol, Qld, Australia,

Smokin‘ hot: adolescent smoking and the risk of psychosis

- Daily smoking of ≥10 cigatteres in adolescence associated with increased risk of any psychotic disorder until the age of 30 after adjustments for psychotic experiences and other substance use at 15-16 years, parental psychosis and parental substance use disorder (**HR = 2.00, 1.13 – 3.54**).
- Dose-response effect
- Early initiation of daily smoking (≤13 years) associated with increased risk of psychosis compared to later initiation after adjustments (**HR = 2.82, 1.12– 7.18**)

Author's Personal Copy

Schizophrenia Research 201 (2018) 360–366

Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres

Adolescent inhalant use and psychosis risk – a prospective longitudinal study

Antti Mustonen [a,b,*], Solja Niemelä [c,d], John J. McGrath [e,f,g], Graham K. Murray [h], Tanja Nordström [a,b], Pirjo Mäki [b,c,i,j,k,l,m,p], Jouko Miettunen [a,b], James G. Scott [f,n,o]

[a] Center for Life Course Health Research, University of Oulu, Oulu, Finland
[b] Medical Research Center Oulu, Oulu University Hospital and University of Oulu, Oulu, Finland
[c] Department of Psychiatry, Research Unit of Clinical Neuroscience, University of Oulu, Oulu, Finland
[d] Department of Psychiatry, Lapland Hospital District, Rovaniemi, Finland
[e] Queensland Brain Institute, The University of Queensland, St. Lucia, Queensland, Australia
[f] Queensland Centre for Mental Health Research, The Park Centre for Mental Health, Wacol, Queensland, Australia
[g] National Centre for Register-Based Research, Aarhus University, Business and Social Sciences, Aarhus, Denmark
[h] Department of Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, UK
[i] Department of Psychiatry, Oulu University Hospital, Oulu, the Northern Ostrobothnia Hospital District, Finland
[j] Department of Psychiatry, Länsi-Pohja healthcare district, Finland
[k] Department of Psychiatry, the Middle Ostrobothnia Central Hospital, Soite, Finland
[l] Mental Health Services, Basic Health Care District of Kallio, Finland
[m] Department of Psychiatry, Kainuu Central Hospital, Kainuu social and healthcare district, Kajaani, Finland
[n] Centre for Clinical Research, Faculty of Medicine, The University of Queensland, Herston, Queensland, Australia
[o] Metro North Mental Health, Royal Brisbane and Women's Hospital, Herston, Queensland, Australia
[p] Mental Health Services, Joint Municipal Authority of Wellbeing in Raahe District, Finland

ARTICLE INFO

Article history:
Received 23 January 2018
Received in revised form 2 May 2018
Accepted 12 May 2018
Available online 27 June 2018

Keywords:
Birth cohort
Psychotic disorders
Schizophrenia
Substance abuse

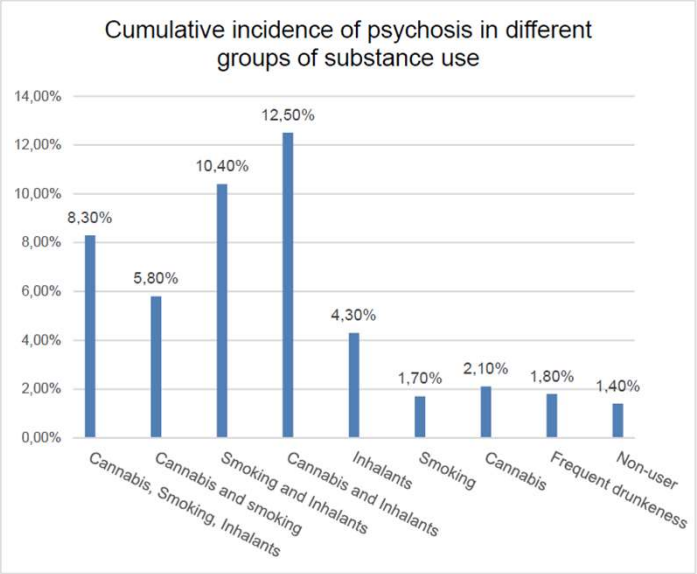
ABSTRACT

Background: Cross-sectional studies have suggested inhalant use is associated with psychosis. This association was examined in a longitudinal study accounting for other substance use and potential confounders.
Methods: We used a prospective sample ($N = 6542$) from the Northern Finland Birth Cohort 1986. Self-report questionnaires on substance use and psychotic experiences were completed when the cohort members were 15–16 years old. Inhalant use was categorized into four groups (never, once, 2–4 times, 5 times or more). Subsequent psychosis diagnoses (ICD-10) until age 30 years were obtained from national registers. Cox regression analysis was used to examine the association between adolescent inhalant use and risk of psychosis.
Results: During the observation period 124 individuals were diagnosed with incident psychosis. Overall, there were 225 (3.4%) subjects with any inhalant use, 18 (8.0%) of whom were diagnosed with psychosis during the follow up. Of non-inhalant users ($n = 6317$) 106 (1.7%) were diagnosed with psychosis. Compared to non-users, those using inhalants had increased risk of incident psychosis with most frequent inhalant use associated with the greatest risk (unadjusted HR = 9.46; 3.86–23.20). After adjusting for baseline psychotic experiences, other substance use, comorbid mental disorder and parental substance abuse, the increased risk of psychosis persisted (HR = 3.06; 1.05–8.95). Furthermore, a dose-response effect between inhalant use and risk of psychosis was identified (OR = 2.34; 1.83–2.99).
Conclusions: Inhalant use in adolescence was independently associated with incident psychosis. The adverse health outcomes associated with adolescent inhalant use provide compelling reasons for implementation of policies to reduce the use of volatile substances in adolescents.

Crown Copyright © 2018 Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Adolescent inhalant use and psychosis risk – a prospective longitudinal study

- Using inhalants 5 times or more associated with increased risk of any psychotic disorders after adjustment for for psychotic experiences and other substance use at 15-16 years and parental substance use disorder and any other psychiatric disorder (**HR = 3.06, 1.05 – 8.95**)
- Dose-response effect



Substance use group	n	Psychosis cases	Crude HR for psychosis (95% CI)
Cannabis, smoking, inhalants	48	4	**5.07; 1.87-13.76**
Cannabis and smoking	120	7	**3.54; 1.65-7.62**
Smoking and inhalants	48	5	**6.40; 2.57-15.46**
Cannabis and inhalants	16	2	**7.37; 1.82-29.87**
Inhalants	92	4	2.52; 0.93-6.84
Smoking	539	9	0.94; 0.47-1.85
Cannabis	143	3	1.19; 0.38-3.74
Frequent drunkeness	542	10	1.00; 0.52-1.90
Non-user	4466	63	**0.49; 0.34-0.72**

Fig. 3. Cumulative incidences of psychosis in different groups of substance use

Yhteenvetoa

- Toistuva kannabiksen käyttö, päivittäinen tupakointi ja toistuva inhalanttien käyttö olivat riskitekijöitä psykoosisairauden kehittymiselle
  - Riski nousi altistuksen mukaan
  - Psykoosioireet nuoruudessa, muu nuoruuden aikainen päihteiden käyttö tai vanhempien psykoosisairaus/päihdehäiriö ei selittänyt yhteyttä
- Aikaisin aloitettu päivittäinen tupakointi oli yhteydessä korkeampaan psykoosiriskiin
  - Kumulatiivinen altistus, genetiikka, syrjäytymiskehityksen merkki?
- Tutkimuksessa erottui ryhmä jolle kasaantui kaikista runsain päihdekäyttö, ja nuori joka oli käyttänyt useita päihteitä oli suurimmassa riskissä sairastua psykoosisairauteen
  - Kumulatiivinen altistus, genetiikkaa, syrjäytymiskehityksen merkki vai jotain muuta?

Yhteenvetoa

- PROD – screen positiiviset henkilöt jolla oli kannabiksen käyttöä sairastuivat todennäköisemmin psykoosiin
  - Toisaalta 30% raportoi 3 tai enemmän psykoosioiretta viimeisen 6kk aikana
  - Syytä tutkia ja seurata sellaisia nuoria tarkemmin jotka raportoivat toistuvasti psykoosioireita

Kysymyksiä?

Kiitos mielenkiinnosta!