

Cannabis und Psychose

Cannabis et psychose

Andor E. Simon^a, Christoph Lauber^b, Katja Ludewig^c, Daniel S. Umbricht^d

Swiss Early Psychosis Project (SWEPP)

^a Spezialsprechstunde zur Abklärung und Behandlung psychotischer Frühphasen, Externe Psychiatrische Dienste Bruderholz, Baselland

^b Psychiatrische Universitätsklinik, Zürich

^c Psychiatrische Universitätspoliklinik, Bern

^d Psychiatrische Forschungsabteilung, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

Quintessenz

- Der Cannabiskonsum hat weltweit zugenommen. Insbesondere konsumieren immer mehr Jugendliche in immer jüngerem Alter Cannabis.
- Die Konzentration von Δ^9 -THC (Tetrahydrocannabinol), des psychoaktivsten Cannabinoids, hat in den letzten Jahren um ein Vielfaches zugenommen, d.h. konsumiertes Cannabis ist viel stärker als noch vor wenigen Jahren.
- Cannabis führt bei regelmässigem und anhaltendem Konsum zu relevanten kognitiven Einbussen, insbesondere der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsfunktionen, wobei die kognitiven Auswirkungen insbesondere bei Jugendlichen markant sind.
- In Individuen mit einer vorbestehenden Vulnerabilität, eine Psychose zu entwickeln, kann Cannabis diese Psychose auslösen. Bei Patienten mit einer bestehenden Psychose kann Cannabis die Symptomatik verschlechtern.
- Die psychoseinduzierende Eigenschaft von Cannabis bei psychosevulnerablen Individuen und die Zunahme des Konsums von Cannabis unter Jugendlichen, insbesondere von deutlich stärkerem Cannabis, lässt befürchten, dass immer häufiger Jugendliche mit entsprechender Vulnerabilität an einer Psychose erkranken werden.
- Der frühe Erkrankungsbeginn an einer Psychose ist assoziiert mit einem deutlich schlechteren Krankheitsverlauf, geringerer Sozialisierung und häufigeren kognitiven Einbussen.
- Eine differenzierte Aufklärung der Jugendlichen, der Öffentlichkeit sowie jener Berufsgruppen, die mit Jugendlichen in Kontakt kommen, ist betreffend der Gefahr von Cannabis in psychosevulnerablen Individuen indiziert.

Quintessence

- *La consommation de cannabis a augmenté dans le monde entier. Et ce sont surtout des adolescents de plus en plus jeunes qui en consomment.*
- *La concentration de Δ^9 -THC (tétrahydrocannabinol), le cannabinoïde le plus actif, a fortement augmenté au cours de ces dernières années, c'est-à-dire que le cannabis consommé est beaucoup plus puissant qu'il ne l'était il y a quelques années encore.*
- *S'il est consommé régulièrement, le cannabis provoque des handicaps cognitifs significatifs, dont surtout des fonctions de mémoire et d'attention, et les répercussions cognitives sont particulièrement marquantes chez les adolescents.*
- *Chez les individus ayant déjà une certaine vulnérabilité, le cannabis peut déclencher une psychose. Et chez les patients ayant une psychose, le cannabis peut en aggraver la symptomatologie.*
- *Les propriétés inductrices d'une psychose du cannabis chez les individus vulnérables et l'augmentation de la consommation de cannabis chez les adolescents, et surtout de cannabis nettement plus puissant, font craindre que toujours plus d'adolescents présentant une telle vulnérabilité développeront une psychose.*
- *Le début précoce d'une psychose est associé à une évolution nettement plus défavorable, à une socialisation plus mauvaise et à des lacunes cognitives plus fréquentes.*
- *Une information différenciée des adolescents, du public et des groupes professionnels en contact avec des adolescents est indiquée en ce qui concerne le risque du cannabis pour des individus vulnérables aux psychoses.*



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 645 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 646 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Neue Diskussionen um Cannabis

Der Konsum von Cannabis hat in den meisten Zivilisationsländern in den letzten 30 Jahren einen markanten Anstieg erfahren. Studien aus verschiedenen Teilen der Welt zeigen insbesondere einen verbreiteten Cannabisgebrauch unter jungen Menschen [1]. Diese Tendenz konnte auch in der Schweiz festgestellt werden [2]. Zudem hat sich pro «Joint» der Gehalt von Δ^9 -THC, dem psychoaktivsten von über 60 Cannabinoiden, in den letzten Jahren verzehn- bis verdreissigfacht [1].

Diese Beobachtungen haben dazu geführt, dass Diskussionen um die Gefährlichkeit von Cannabis nicht nur unter Politikern und in der Öffentlichkeit sehr präsent geworden sind, sondern sich auch in Forschungsgruppen etabliert haben. Kaum eine andere Droge wird aber so kontrovers diskutiert wie Cannabis. In der aus psychiatrischer Sicht geführten Diskussion um die Gefährlichkeit von Cannabis ist vor allem die Entdeckung von Cannabisrezeptoren und von Endocannabinoiden im Gehirn [3, 4] und somit das bessere Verständnis über die biologische Wirkung von Cannabis bedeutsam geworden. Insbesondere hat das aus dieser Forschung gewonnene Wissen die Debatte erneuert, ob Cannabis in der Entstehung psychotischer Erkrankungen eine ursächliche Rolle spielt.

Nachfolgend besprechen wir zunächst die biologischen Eigenschaften von Cannabis, der Cannabisrezeptoren und Endocannabinoide, um dann den Zusammenhang zwischen Cannabis und Psychose zu diskutieren, bevor wir schliesslich gesundheits- und wirtschaftspolitische Aspekte beleuchten, die im Zusammenhang mit Cannabis aus psychiatrischer Sicht von Relevanz sind.

Die biologische Wirkung von Cannabis, Cannabisrezeptoren und Endocannabinoiden

Aus der Pflanze *Cannabis sativa* können über 60 Cannabinoide gewonnen werden, wobei Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) das psychoaktivste Cannabinoid darstellt. Schon im 4. Jahrhundert v. Chr. wurde Cannabis zu therapeutischen Zwecken eingesetzt. Die wohl am besten erforschten Eigenschaften von Cannabis sind seine schmerzlindernde und antikonvulsive Wirkungen, wobei erstere mit noradrenergen Übertragungsmechanismen und einer Aktivierung von κ - und δ -Opioidrezeptoren in Zusammenhang gebracht werden, letztere mit einem hemmenden Einfluss auf die präsynaptische Glutamatfreisetzung und somit einer Hemmung der N-methyl-D-aspartat- (NMDA) und non-NMDA-Rezeptoren [5-7]. Resorbiertes Δ^9 -THC wird hauptsächlich im Fettgewebe gespeichert und

daher nur langsam abgebaut, womit es also zu einer Anreicherung von Cannabinoiden im Körper kommen kann.

Der entscheidende Durchbruch in der Erforschung der Wirkung von Cannabis auf zentralnervöse Strukturen war 1988 die Entdeckung der beiden Typen von Cannabisrezeptoren, der CB_1 -Rezeptoren und CB_2 -Rezeptoren [3]. Nur die CB_1 -Rezeptoren kommen im Gehirn vor, während beide Rezeptorentypen in der Peripherie gefunden wurden. CB_1 -Rezeptoren gehören zu den zahlreichsten unter den neuronalen Rezeptoren. Besonders hohe Dichten konnten v.a. an den präsynaptischen Nervenendigungen der Basalganglien, des Kleinhirns sowie von Teilen des Kortex gezeigt werden. Die koordinative Aufgabe dieser Hirnregionen in Bereichen der Kognition und der Motorik erklärt die entsprechende Wirkung von Cannabis. Die höchste Dichte wurde im Hippocampus gefunden. Hippocampale Strukturen werden mit Gedächtnis und Lernfähigkeit in Zusammenhang gebracht. Eine der am besten untersuchten Wirkungen akuter Cannabiswirkung in Menschen ist die Wirkung auf das Kurzzeitgedächtnis, insbesondere in Testuntersuchungen, die stark von Aufmerksamkeitsleistungen abhängen [6, 8]. Die beeinträchtigenden Wirkungen von Δ^9 -THC auf das Gedächtnis und die Lernfähigkeit werden der hohen CB_1 -Rezeptordichte zugeschrieben. Hingegen kommen CB_1 -Rezeptoren im Hirnstamm, der Medulla oblongata sowie im Hypothalamus sehr selten vor. Da diese Hirnregionen kardiovaskuläre und respiratorische Funktionen kontrollieren, erklärt sich die verhältnismässig geringe akute Toxizität und Letalität von Cannabis.

1992 wurde im Gehirn ein erster endogener Ligand zum Cannabisrezeptor gefunden, die Anandamide [4]. Anandamide sind insgesamt nur in niedrigen Mengen vorhanden und werden nur bei Bedarf durch enzymatische Umwandlung aus Zellmembranen freigesetzt. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass die Anandamidsynthese durch Dopamin-2-Rezeptoren-Agonisten aktiviert wird und konsekutiv zu einer Erhöhung der CB_1 -Rezeptordichte führen. Im Vergleich zu Δ^9 -THC ist die pharmakologische Wirkung von Anandamiden 4- bis 20fach geringer und kürzer wirksam, was auf die rasche Aufnahme in Neurone und Astrozyten und enzymatischen Abbau zurückgeführt wird.

Cannabis scheint das mesolimbische dopaminerge «Belohnungssystem» zu aktivieren, wobei der Mechanismus der Cannabinoid-induzierten Dopaminausschüttung im mesolimbischen System noch nicht sicher geklärt ist. Dopaminerge Neuronen im mesolimbischen System stehen unter der Kontrolle von inhibitorischen GABA-ergen Interneuronen. Ein Mechanismus scheint eine präsynaptische Inhibition der GABA-Aktivität zu sein, was zu einer verstärkten Dopaminausschüttung führt [7].

Cannabis und Psychose

Klinische Beobachtungen zeigen, dass Cannabiskonsum in psychotischen Patienten zu einer Zunahme der Symptome und in psychosevulnerablen Individuen zu einer Erstmanifestation der Krankheit führen kann. Als psychosevulnerabel sind Individuen einzustufen, die eine positive Familienanamnese für psychotische Erkrankungen aufweisen, einen anhaltenden sozialen Leistungsabfall mit sozialem Rückzug zeigen oder in ihrer Anamnese bereits psychoseähnliche Zustände erfahren haben, z.B. nach Drogenkonsum. Vielfach macht sich eine Psychose-Vulnerabilität vor Krankheitsbeginn aber durch keine «Vorläufer» bemerkbar. Die Aktivierung des mesolimbischen Systems während der akuten Episode einer schizophrenen Psychose und die Manifestation florider, sogenannter positiver Symptome ist bekannt. Die Δ^9 -THC-induzierte Inhibition inhibierender GABA-erger Neurone trägt in psychotischen Patienten zu einer Zunahme bestehender dopaminerger Aktivität und in psychosevulnerablen Individuen zur entscheidenden Erhöhung dopaminerger Aktivität bei, so dass dann die Schwelle für die klinische Manifestation der Psychose erreicht und überschritten wird. Im Vergleich zu den Endocannabinoiden hat Δ^9 -THC eine vielfach stärkere und länger dauernde Wirkung und dürfte eine gleichsam «toxische» Wirkung haben, so dass der postulierte regulierend wirkende antipsychotische Schutz der endogenen Cannabinoide durch die exogen zugeführten Cannabinoide zusätzlich aufgehoben wird. Die Beobachtung, dass gewisse Patienten den Cannabiskonsum sistieren und dann erst über psychotische Symptome berichten, wird damit erklärt, dass mit wegfallendem Cannabiskonsum auch die Anandamid-Konzentration abfällt und somit der endogene antipsychotische Schutz abfällt [9]. Von Bedeutung ist auch, dass Cannabidiol, ein beim Cannabiskonsum exogen zugeführtes Cannabinoid mit antagonistischen Wirkungen an CB_1 -Rezeptoren und somit leicht neutralisierender Wirkung auf Δ^9 -THC, beispielsweise in Cannabispflanzen in Südafrika fehlen und diese Pflanzen daher zu äusserst schweren Psychosen führen können. So werden auch in jüngster Zeit in Holland Cannabispflanzen mit möglichst hohem Δ^9 -THC- und möglichst geringem Cannabidiolgehalt gezüchtet [10].

Der Zusammenhang zwischen Cannabis und Psychose ist in einer Reihe von klinischen Studien untersucht worden. Starke Evidenz für einen entsprechenden Zusammenhang lieferte eine Untersuchung des sozialen Hintergrunds und des Konsumverhaltens von Drogen unter 45 570 schwedischen Rekruten im Alter von 18 Jahren und nach einem Intervall von weiteren 15 Jahren [11]. Das relative Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, war unter den

Cannabiskonsumenten 2,4fach höher als bei jenen, die bei der Erstuntersuchung kein Cannabis konsumiert hatten. In der Gruppe der sogenannten «heavy users» (mehr als 50mal Cannabis konsumiert) war dieses Risiko 6fach erhöht. Die Autoren folgerten, dass Cannabis einen unabhängigen Risikofaktor für die Manifestation der Schizophrenie darstellt. In einer Studie von 4045 Gesunden in den Niederlanden [12] konnten nicht nur ähnliche Resultate wie in der schwedischen Studie gezeigt werden, sondern zusätzlich auch, dass es bei psychosevulnerablen Individuen unter Cannabiskonsum häufiger zur klinischen Manifestation schizophrener Psychosen kam. Ähnliche Resultate konnten auch zwei neuseeländische Studien, die Christchurch-Geburtskohorten-Studie [13] und die Dunedin-Geburtskohorten-Studie [14], zeigen. Überdies war das Psychoserisiko zusätzlich erhöht, je jünger das Erstkonsumalter war. Eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit dieser Studien kam zum Schluss, dass Cannabiskonsum in der Adoleszenz zu einem zwei- bis dreifach erhöhten Risiko führt, an einer Schizophrenie oder einer schizophreniformen Störung zu erkranken [15].

Die gesundheits- und wirtschafts-politischen Konsequenzen des Cannabiskonsums

Die aufgeführte Evidenz klinisch-epidemiologischer Studien weist auf einen Zusammenhang zwischen Cannabis und Psychose hin. Allerdings kann zum heutigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden, ob die weltweit steigende Prävalenz des Cannabiskonsums über Zeit auch zu einer Zunahme der Prävalenz schizophrener Psychosen führt. Es scheint jedoch genügend Evidenz vorzuliegen, dass Konsum von Cannabis in psychosevulnerablen Individuen zu einer Erstepisode und in bereits psychotischen Individuen zu einer Verschlechterung der psychotischen Symptomatik führen kann. Aus gesundheitspolitischer Sicht ist es daher beunruhigend, dass nicht nur die Häufigkeit des Cannabiskonsums sowie die konsumierten Konzentrationen des Δ^9 -THC steigen, sondern die Konsumenten auch immer jünger werden. Wenn dieser Trend anhält, ist es möglich, dass in Zukunft psychosevulnerable Individuen in jüngerem Alter psychotisch werden, d.h. noch im jugendlichen oder jungen Erwachsenenalter und somit noch vor einem Schul- oder Lehrabschluss. Menschen, die in diesem Alter psychotisch werden, haben häufig keine Gelegenheit, die in dieser Lebensphase so entscheidende Sozialisation zu erfahren. Das junge Ersterkrankungsalter wurde mehrfach mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf assoziiert [16]. Die toxische Wirkung von Cannabis auf das sich in dieser Lebensphase noch in Reifung

befindliche Gehirn führt zu prognostisch ungünstigen kognitiven Einbussen, die diese Krankheitsverläufe ebenso wie die mangelnde Krankheitseinsicht und die damit ungünstigeren Behandlungsmöglichkeiten auszeichnen [17]. Aus gesundheitspolitischer Sicht scheint aufgrund dieser zu befürchtenden «Verjüngung» psychotischer Ersterkrankter erforderlich, dass zwischen Jugend- und Erwachsenenpsychiatrie der Brückenschlag erfolgt, um dieser gefährdeten Altersgruppe adäquat Hilfe anbieten zu können. Ein solches Modell besteht seit kurzem im Rahmen der Bruderholz-Sprechstunde zur Abklärung und Behandlung psychotischer Frühphasen [18].

Aus dem gesundheitspolitischen wird aber auch ein wirtschaftspolitisches Problem, wenn nämlich die bereits früh an einer Psychose Erkrank-

kenden keine Arbeitsfähigkeit erlangen können und von Sozialleistungen abhängen müssen, wobei immer auch die Bürde der betroffenen Familien berücksichtigt werden muss. In ihrer chronifizierten Form gehören schizophrene Psychosen zu den kostenträchtigsten Krankheiten überhaupt [19]. Es ist daher die gemeinsame Aufgabe von Ärzten und Gesundheitspolitikern, auf die Gefahren, die Cannabis bei psychosevulnerablen Menschen darstellt, hinzuweisen und für eine entsprechende differenzierte Aufklärung der Öffentlichkeit – in Schulen und Medien – zu sorgen.

Das *Swiss Early Psychosis Project* (SWEPP) setzt sich für diese Aufklärungsarbeit ein und organisiert daher mit führenden Experten aus Europa am 17. Juni 2004 in Zürich ein Symposium (kostenlose Einschreibung via www.SWEPP.ch).

Literatur

- 1 Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry* 2001;178:101–6.
- 2 Schweizerische Fachstelle für Alkohol- und Drogenfragen (SFA), 2002.
- 3 Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988;34:605–13.
- 4 Devane WA, Hanus 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; 258:1946–9.
- 5 Welch SP. Blockade of cannabinoid-induced antinociception by norbinaltorphimime, but not N,N-diallyl-tyrosine-Aib-phenylalanine-leucine, ICI 174,864 or naloxone in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;265:633–40.
- 6 Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain* 2003;126: 1252–70.
- 7 Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999;58:315–48.
- 8 Solowij N. Cannabis and cognitive functioning. Cambridge University Press, 1998.
- 9 Leweke FM, Giuffrida A, Koethe D, Schreiber D, Gerth CW, Mauss C, et al. Endocannabinoids in schizophrenia – do they play a role? *European Psychiatry* 2004;19 (suppl.):79.
- 10 Leweke FM, Linszen D. Persönliche Mitteilungen April 2004.
- 11 Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;2:1483–6.
- 12 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.
- 13 Fergusson DM, Horwood LJ, Swain-Campbell NR. Cannabis dependence and psychotic symptoms in young people. *Psychol Med* 2003;33:15–21.
- 14 Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325: 1212–3.
- 15 Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray R. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry* 2004;184:110–7.
- 16 Simon AE, Merlo MCG, Ferrero F. Les schizophrénies débutantes: reconnaissance et intervention. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 2001;152: 217–25.
- 17 Simon AE, Merlo MCG, Ferrero F. Prodromes of first-episode psychosis: how can we challenge non specificity? *Comprehensive Psychiatry* 2001;42:382–92.
- 18 Simon AE, Schultze-Lutter F, Dvorsky DN, Bösch J, Umbricht DS. The Bruderholz Study: A prospective pilot study of patients at-risk for schizophrenia in North Western Switzerland. *European Psychiatry* 2004;19 (suppl.):8–9.
- 19 Moscarelli M. Health and economic evaluation in schizophrenia: implications for health policies. *Acta Psych Scand* 1994;89 (suppl.382):84–8.

Korrespondenz:

Dr. med. Andor E. Simon
Spezialsprechstunde
zur Abklärung und Behandlung
psychotischer Frühphasen
Externe Psychiatrische Dienste
Bruderholz, Baselland
CH-4101 Bruderholz
andor.simon@tiscalinet.ch